

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KEMİK METASTAZI OLAN MESANE KANSERLİ
OLGULARIN İNCELENMESİ**

Dr. Beyhan ZEYTİN

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2022**

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KEMİK METASTAZI OLAN MESANE KANSERLİ
OLGULARIN İNCELENMESİ**

Dr. Beyhan ZEYTİN

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Murat DİNÇER**

**ESKİŞEHİR
2022**

TEZ KABUL ONAY SAYFASI**T.C.****ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Beyhan ZEYTİN 'e ait "Kemik Metastazı Olan Mesane Kanseri Olgularının İncelenmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:...../...../2022

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Murat DİNÇER
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Bülent YILDIZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Adem DELİGÖNÜL
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hekimliğini her yönüyle örnek aldığım, her fırsatta eğitim ve öğretime öncelik vererek bizlerle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tezimi hazırlama sürecinde bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Murat DİNÇER'e, tez hazırlama sırasında yardımlarını esirgemeyen Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji yan dal Asistan Dr. Nazan DEMİR ve Asistan Dr. Duygu BAYIR'a, uzmanlık eğitimi aldığım süre boyunca eğitimime katkıda bulunan, bilgi, tecrübe ve görüşlerinden faydalandığım tüm saygıdeğer hocalarıma, eğitimim ve tez çalışmam sırasında her zaman benim yanımda olan ailem ve Yasin BOZKIR'a teşekkürlerimi sunarım.



ÖZET

Zeytin, B. Kemik metastazı olan mesane kanserli olguların incelenmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2022. Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen kanseridir. Mesane kanserinde, kemik metastazlarının varlığı iskelet komplikasyonları ve azalmış sağ kalım ile ilişkilidir. Bu çalışmada, mesane kanserli hastalarda klinik parametreler ile kemik metastazları arasındaki ilişkiyi araştırmak ve kemik metastazlarını tespit etmek için bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi planlandı. Çalışmaya Ocak 2010 - 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD' a başvuran ve takip edilen 18 yaş üstü mesane kanseri tanısı almış laboratuvar, klinik ve radyolojik verileri mevcut olan toplam 308 hasta dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olguların 260'ı erkek (% 84,4), 48'i kadındı (% 15,6), yaş ortalaması 64,76±10.1 yıl idi. Tanı sonrası ortalama yaşam süresi 62,62±5,36 ay olup kadın hastalarda 81,79±17,4 ay, erkek hastalarda 62,64±5,2 aydı (p=0,62). Evre (p<0,001), lenf nodu tutulumu (p<0,001), tanı anında metastaz varlığı (p<0,001), takipleri sırasında nüks (lokal veya metastaz) gelişmesi (p<0,001), kemik metastaz bölgelerine RT verilmesi (p=0,008), yüksek dereceli tümör varlığı (p<0,001), laboratuvar parametrelerinden ise tanı anındaki lökosit sayısı (p<0,001), lenfosit sayısı (p=0,016), nötrofil-lenfosit oranı(NLR) (p<0,001), trombosit sayısı (p<0,001), albümin (p<0,001), kalsiyum (p<0,001), CRP (p=0,051), ALP (p=0,052), LDH (p=0,025) ve GGT değerleri (p=0,009) prognoza etki eden faktörler olarak belirlendi. Neoadjuvan ve adjuvan tedavi alan hasta sayısının az olması nedeniyle survey üzerine anlamlı etkisinin olup olmadığı değerlendirilemedi (sırasıyla p=0,435 ; p=0,075). Sonuç olarak, klinik ve patolojik evrelemenin yapılması, prognostik parametrelerinin belirlenmesi ve uygun tedavi seçimi hastalığın yönetimi açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, kemik metastaz varlığı, genel sağkalım, prognoz.

ABSTRACT

Zeytin, B. Examination of bladder cancer cases with bone metastases. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Internal Medicine, Eskişehir, 2022.

Bladder cancer is the most common cancer of the urinary system. In bladder cancer, the presence of bone metastases is associated with skeletal complications and reduced survival. In this study, it was planned to investigate the relationship between clinical parameters and bone metastases in patients with bladder cancer and to identify independent risk factors to detect bone metastases. A total of 308 patients, who were diagnosed with bladder cancer over the age of 18 and followed up in the Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University between January 2010 and December 31, 2020, and whose laboratory, clinical and radiological data were available, were included in the study. Patient files were reviewed retrospectively. 260 of the cases were male (84.4%), 48 were female (15,6%), mean age was 64.76 ± 10.1 years. The mean life expectancy after diagnosis was $62.62 \pm 5,36$ months, 81.79 ± 17.4 months in female patients and $62.64 \pm 5,2$ months in male patients ($p=0.62$). Stage ($p<0,001$), lymph node involvement ($p<0.001$), presence of metastasis at the time of diagnosis ($p<0,001$), presence of recurrence (local or metastasis) ($p<0,001$), RT to bone metastasis sites ($p=0.008$), presence of high-grade tumor ($p<0,001$), and laboratory parameters include leukocyte count at diagnosis ($p<0.001$), lymphocyte count ($p=0.016$), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) ($p<0.001$), platelet count ($p<0.001$), albumin ($p<0.001$), calcium ($p<0.001$), CRP ($p=0.051$), ALP ($p=0.052$), LDH ($p=0.025$) and GGT values ($p=0.009$) were determined as factors affecting prognosis. Due to the small number of patients who received neoadjuvant and adjuvant therapy, it could not be evaluated whether it had a significant effect on the survey ($p=0.435$; $p=0.075$, respectively). In conclusion, clinical and pathological staging, determination of prognostic parameters and appropriate treatment selection are critical for the management of the disease.

Key Words: Bladder cancer, presence of bone metastases, overall survival, prognosis.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mesane	2
2.1.1. Embriyoloji	2
2.1.2. Anatomi	2
2.1.3. Histoloji	3
2.2. Mesana Kanseri	3
2.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	3
2.2.2. Etiyoloji	4
2.2.3. Histopatoloji	6
2.2.4. Tümör Yayılımı	8
2.2.5. Evreleme	8
2.3. Mesane Kanserlerinde Tanı ve Klinik	11
2.3.1. Semptomlar	11
2.3.2. Görüntüleme Yöntemleri	11

2.3.3. Kemik Metastaz Varlığının Önemi ve Erken Tanı	13
2.4. Mesana Kanseri Tedavi	14
2.4.1. Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Tedavi	14
2.4.2. Kas İnvaziv Mesane Kanseri Tedavi	17
2.4.3. Metastatik Mesane Kanseri Tedavi	18
2.4.4. Neoadjuvan Kemoterapi	19
2.4.5. Adjuvan Kemoterapi	20
2.4.6. Sonuç	22
2.4.7. Organ Koruyucu Kombine Tedaviler	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. İstatistiksel Yöntem	23
4. BULGULAR	25
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	25
4.2. Genel Sağkalım Analizi	35
4.3. Tanı Sırasındaki Kan Değerlerinin Genel Sağkalıma Etkisi	54
4.4. Nüks Gelişen Hastalarda Tedavinin Genel Sağkalıma Etkisi	68
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	84
KAYNAKLAR	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

AC	Adriyamisin+sisplatin
AJCC	The American Joint Committee on Cancer
ALP	Alkalen Fosfotaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AK	Adjuvan Kemoterapi
AST	Aspartat Aminotransferaz
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CIS	Karsinoma in situ
CisCA	Sisplatin+doksorubisin+siklofosfamid
CMV	Sisplatin + Metotreksat + Vinblastin
CCI	Charlson Comorbidity İndex
CRP	C- reaktif protein
Cre	Kreatinin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
HS	Hastaliksız sağkalım
DMPPÜN	Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
ECOG	Kanser Hastalarında Performans Durum Ölçeği
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EORT	Araştırma ve Kanser Tedavisi Avrupa Örgütü
EUA	Araştırma ve Kanser Tedavisi Avrupa Örgütü
Ex:	Exitus
FDG	Florodeoksiglukoz
5-FU/C	5-Florourasil+sisplatin
GC	Gemcitabin + Sisplatin
GS	Genel Sağ Kalım
HG	High Grade - Yüksek Dereceli
HGB	Hemoglobin
HPV	Human Papilloma Virüs
İVP	İntravenöz Pyelografi
KM	Kemik Metastazı

KIOMK	Kasa invaze olmayan mesane kanseri
KIMK	Kas invaziv mesane kanser
KÖS	Kansere özgü sağkalım
KRT	Kemo-Radyoterapi
KT	Kemoterapi
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LG	Low Grade - Düşük Dereceli
LVI	Lenfovasküler invazyon
MK	Mesane Kanseri
MMC	Mitomisin
MVAC	Methotreksat+vinblastin+adriamisin+sisplatin
MPV	Ortalama eritrosit hacmi
NLR	Nötrofil- Lenfosit oranı
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı Klavuzu
NAK	Neoadjuvan Kemoterapi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PLT	Trombosit
NS	Nükssüz sağkalım
RT	Radyo Terapi
SWOG	Güney Batı Onkoloji Grubu
TNM	Tümör - Lenf Nodu – Metastaz
TUR	Transüretral Rezeksiyon
TUR-MT	Transüretral mesane kanser rezeksiyonu
TVKS	Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi
USG	Ultrasonografi
WBC	Lökosit

ŞEKİLLER

- 4.1. Cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi.
- 4.2. Tümör evresi - sağkalım eğrisi
- 4.3 Lenf nodu metastaz varlığının sağkalım eğrisi
- 4.4. Tanı anında metastaz varlığının aylara göre sağkalım eğrisi
- 4.5. Tanı anında metastaz varlığının
- 4.6. Nüks varlığı-sağkalım eğrisi
- 4.7. Nüks varlığının survey üzerindeki etkisi
- 4.8. Metastaz bölgelerine göre sağkalım eğrisi.
- 4.9. Neoadjuvan tedavi varlığına göre genel sağkalım eğrisi.
- 4.10. Adjuvan tedaviye göre genel sağ kalım eğrisi.
- 4.11. Nüks olan hastalarda neoadjuvan tedavinin sağkalım eğrisi.
- 4.12 . Nüks olan hastalarda adjuvan tedavi varlığı sağkalım eğrisi.
- 4.13 Kemik metastazı olan hastalarda radyoterapi varlığının sağkalım eğrisi.
- 4.14. Operasyonun varlığının sağkalım eğrisi.
- 4.15. BCG tedavisinin sağkalım eğrisi.
- 4.16. Mitomisin tedavisinin sağkalım eğrisi.
- 4.17. Kemik metastaz sayısına göre sağkalım eğrisi
- 4.18. Hastaların son gradine göre genel sağkalım eğrisi.
- 4.19. Charlson Comorbidity İndexi (CCI)' ne göre sağkalım eğrisi.
- 4.20. Lökosit Sayısı (1: 4000-10000/ μ L) 2: >10000/ μ L) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki
- 4.21. Hgb sağkalım eğrisi.
- 4.22. Nötrofil Sayısı (1: normal (2000-6000/ μ L), 2: anormal (referans değerler dışında)) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

- 4.23 Lenfosit sayısı (1: 1000-4800/ μ L 2: referans değer dışındakiler) ile genel sağkalım arasındaki ilişki.
- 4.24. NLR oranına göre sağkalım eğrisi.
- 4.25. Trombosit Sayısı (1:normal (100000-450000/ μ L) 2: anormal (referans değer dışı) ile genel sağkalım arasındaki ilişki .
- 4.26. Tanı anındaki Albumin değerine göre genel sağkalım eğrisi.
- 4.27. MPV laboratuvar referans değerlerine göre genel sağkalım eğrisi.
- 4.28. Kalsiyum referans değerlerine göre genel sağkalım eğrisi.
- 4.29. CRP laboratuvar değerine göre sağkalım eğrisi .
- 4.30. Alkalem fosfataz (ALP) değerinin genel sağkalım üzerine etkisi.
- 4.31. Laktat dehidrojenaz değeri (LDH) değerine göre sağkalım eğrisi.
- 4.32. Gama glutamil tansferaz (GGT) laboratuvar değerine göre sağkalım eğrisi.
- 4.33. Kreatinin değerinin genel sağkalım grafisi.
- 4.34. 1. Seri tedavi alan hastalarda genel sağkalım eğrisi
- 4.35. 1.seri tedaviye göre genel sağkalım eğrisi.
- 4.36. 2. Seri tedavi ve sağkalım eğrisi

TABLULAR

- 2.1. İnvaziv ürotelyal karsinom histopatolojik alt tipleri
- 2.2. Mesane kanserinin 2017 yılı 8. versiyon TNM sınıflaması(NCCN)
- 2.3. Evrelerine göre tümörlerin gruplanması
- 2.4. Kasa invaziv olmayan mesane kanserinin davranış biçimleri
- 2.5. Kas invaze olmayan mesane kanserinde rekkürens ve progresyonu etkileyen risk faktörleri
- 2.6. Kasa invaze olmayan mesane kanserinde risk gruplarına göre sınıflama
- 4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı.
- 4.2. Hastaların yaşa göre dağılımı
- 4.3. Hastaların 10 yıllık takip süresi sonunda son durumu.
- 4.4. Hastaların tanı sonrası ortalama yaşam süresi
- 4.5. Tümörlerin histopatolojik dağılımı .
- 4.6. Tümörlerin grade göre dağılımı.
- 4.7. Hastaların tanı anında Evre ve T skor dağılımı.
- 4.8. Hastalarda lenf nodu metastaz varlığı ve metastaz bölgeleri
- 4.9. Tanı anında metastaz varlığı
- 4.10. Visseral-kemik metastaz varlığı
- 4.11. Visseral metastaz yerleri
- 4.12. Kemik metastaz bölgeleri
- 4.13. Nüks varlığı ve verilen tedaviler
- 4.14. Neoadjuvan – adjuvan tedavi varlığı
- 4.15. Kemik metastazı olan hastalarda radyoterapi varlığı
- 4.16. Görüntüleme yöntemlerine göre dağılım
- 4.17. Operasyon varlığı

- 4.18. BCG ve mitomisin tedavisi alan hastalar
- 4.19. Verilen tedavi rejimleri
- 4.20. Hastaların tanı anındaki labaratuvar değerlerinin referans değerlerine göre sınıflandırılması.
- 4.21. Kemik metastazı olan hastalarda kemik koruyucu tedavi
- 4.22. Hastaların tanı sonrası ortalama yaşam süresi(median)
- 4.23. Evreye göre ortalama yaşam süresi
- 4.24. Lenf nodu metastaz varlığının survey üzerine etkisi
- 4.25. Tanı anında metastaz varlığının survey üzerine etkisi
- 4.26. Nüks varlığının ortalama yaşam süresi üzerine etkisi
- 4.27. Metastaz bölgelerine göre ortalama yaşam süresi
- 4.28. Neoadjuvan tedavinin ortalama yaşam süresine etkisi
- 4.29. Adjuvan tedavinin ortalama yaşam süresine etkisi
- 4.30. Nüks olan hastalarda neoadjuvan tedavi varlığı
- 4.31. Nüks olan hastalarda adjuvan tedavi varlığı
- 4.32. Kemik metastazı olan hastalarda radyoterapi varlığının survey üzerine etkisi
- 4.33. Operasyon varlığının survey üzerine etkisi
- 4.34. BCG tedavisin survey üzerine etkisi
- 4.35. Mitomisin tedavisinin survey üzerine etkisi
- 4.36. Erken evre olan hastalarda BCG tedavisinin değerlendirilmesi
- 4.37. Erken evre olan hastalarda mitomisin tedavisinin değerlendirilmesi
- 4.38. Kemik metastaz sayısı ve median yaşam süresi
- 4.39. Kemik metastaz bölgelerin sağkalım tablosu
- 4.40. Hastaların son gradine göre sağ kalım süreleri (median)
- 4.41. Hastaların Charlson Comorbidity İndexi (CCI) 'ne göre surveyi

- 4.42. Görüntüleme tetkiklerinde metastazların tespit edilme yüzdeleri ve sensitiviteleeri.
- 4.43. Visseral, kemik metastaz varlığı, ve labaratuvar değerlerinin median değerlerinin genel sağkalım üzerine etkisi cox regresyon analizi
- 4.44. Kemik metastazı olan hastalarda labaratuvar değerlerin korelasyon testi
- 4.45. 1. Seri tedavi ve ortalama yaşam süresi (median)
- 4.46. Genel sağkalım (median).
- 4.47. Progrese hastalarda 2. Seri tedavi ve sağkalım (median)
- 4.48. 2. Seri tedavi çeşitleri ve hasta sayısı.
- 4.49. 3. seri tedavi alan hasta sayısı ve median sağkalım
- 4.50. 3. Seri tedavi alan hastalarda ortalama yaşam (mean) süresi

1. GİRİŞ

Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen kanseridir. Erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha sık görülür. Dünya genelindeki verilere göre, erkeklerde 7. en sık kanser iken kadınlarda 17. sırada yer alır [1]. Mesane kanserinde, kemik metastazlarının varlığı iskelet komplikasyonları ve azalmış sağ kalım ile ilişkilidir. Bu nedenle, mesane kanserinde kemik metastazlarının erken teşhisi, buna zamanında müdahale edilmesi ve patolojik kemik kırığının önlenmesi için faydalıdır [2]. Mesane kanserinde rutin olarak kullanılan tümör belirteçleri kemiğe metastaz riskini doğru bir şekilde tahmin edemediğinden, kemik metastazları için başka risk faktörleri gereklidir [2]. Bu çalışmaya Ocak 2010 - 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD' a başvuran ve takip edilen 18 yaş üstü mesane kanseri tanısı almış laboratuvar, klinik ve radyolojik verileri mevcut olan toplam 308 hasta dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi mesane kanserli hastalarda klinik parametreler ile kemik metastazları arasındaki ilişkiyi araştırmak ve kemik metastazlarını tespit etmek için bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi planlandı. Hastalar kemik metastazı, organ metastazları (akciğer, karaciğer, beyin), lenf nodu metastazı olanlar şekline sınıflandırıldı. Kemik metastazı olan mesane kanserli hastaların tümör invazyonu seviyesi ve histopatolojik tipi arasındaki ilişkilinin değerlendirilmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Mesane

2.1.1. Embriyoloji

Fetal gelişimin 4. ve 7. haftaları arasında ürorektal septum kloakayı anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüse böler. Kloakal membranın kendisi de önde ürogenital membran, arkada anal membran kalacak şekilde ikiye bölünür. Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan meydana gelmiştir. Üst ve en büyük parça mesanedir. Başlangıçta mesane allantoisle ilişkidir. Allantoisin oblitere olmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan urakus adı verilen fibröz bir kordon kalır. Erişkinde buna median umbilikal ligament denir [3].

2.1.2. Anatomi

Mesane, yetişkinde 400-500 ml kapasitede müsküler retroperitonel bir organdır [4]. Boş iken pelvik bir organdır. İçte mukoza, ortada muskuler tabaka ve dışta seroza olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Temel görevi idrar depolamak olan mesanede musküler tabaka esas fonksiyonel tabaka olan detrüsor kasını oluşturmaktadır [5]. Erişkin mesanesi boşken pelvis minörde os pubisin hafifçe üst ve arka tarafında yer almaktadır. Peritonun altında ve pelvis döşemesinin üzerinde bulunur [3]. Mesane kadınlarda direk levator aninin pubokoksigious kısmıyla ilişkilidir. Posteriora kadında uterus ve vajen, erkekte ise seminal vezikül ve rektum vardır. Mesane kubbesi olan üst yüzey pelvik pariyetal peritonla örtülüdür. Posterior yüzey mesane tabanı olarak adlandırılır. Kadınlarda posterior yüzey, uterus serviksi ve vajina üst kısmı ile komşudur. Erkeklerde rektumla aralarında vas deferensin ampullaları ve vezika seminalisler bulunur. Mesanenin her iki inferolateral yüzeyi obturator interna ve levator ani kası ile komşuluk gösterir. Mesane apeksi üst yüzey ile inferolateral yüzeylerin birleşim yeridir ve median umbilikal ligamentin başlangıç noktasıdır. Trigon mesane tabanına lokalize olup mesane boynunun arkasına uzanır. Bu bölgede üreterler mesaneye oblik olarak girerler. Mesanenin en distal parçası mesane boynu olup erkeklerde prostat glandı ile birleşir [6, 7]. Mesanenin kanlanmasını sağlayan arterler arteria iliaca internanın dalları olan a. vezikalis superior ve inferiordur. Mesanenin venleri vena iliaca internaya drene olur. Lenfatik drenej ise internal ve eksternal iliak lenf düğümleri yoluyla olur [8].

2.1.3.Histoloji

Mesane katmanları içten dışa sırasıyla mukoza, submukoza, kas tabakası ve serozadan oluşmaktadır. Mukoza tabakasını mesanenin iç yüzünü örten çok katlı değişici epitel oluşturmaktadır. Bu epitel 4-8 kat hücreden oluşmaktadır. Yüzeydeki hücreleri oval, derindeki hücreleri ise kübik şekilde sıralanır. Bu epitel hücreleri mesane dolduğunda yassı epitel şekline dönüşmektedir. Submukozal tabakada her yöne uzanan elastik ve kollajen liflerden oluşan gevşek bağ dokusu ve kapiller damarlar bulunmaktadır. Trigon dışındaki mesane mukozası, kas tabakasına gevşek submukoza tabakasıyla bağlanmıştır. Dolayısıyla boş mesanenin iç yüzü plikalı ve buruşuk bir görünüme sahiptir. Trigon bölgesinde ise submukoza bulunmamakta ve mukoza kas tabakasına sıkıca tutunmaktadır. Bu nedenle trigon her zaman düz olarak görülür. Kas yapısı belirli bir düzene bağlı değildir. Detrüsör ismi verilen kas yapısı sadece mesane boynunda belirgin üç tabaka oluşturur. İç ve dışta longitudinal bir tabaka, ortada ise sirküler bir tabaka şeklindedir. Seroza tabakası ise kollajen ve birkaç elastik kas lifinden oluşur. İçinde kan damarları, küçük sinirler ve ganglionlar bulunur [9].

2.2. Mesane Kanseri

2.2.1 Epidemiyoloji ve İnsidans

Mesane kanseri, dünya genelinde yüksek insidansa sahip olması, gelişiminde çevresel faktörlerin önemli ölçüde rol oynaması, tanı ve tedavisine yönelik harcamaların giderek artması nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir [10]. Ürotelyal mesane kanseri, dünyada erkeklerde en sık görülen 7. kanser, kadınlarda ise en sık görülen 17. kanserdir. Ürotelyal mesane kanseri gelişmiş ülkelerde daha yaygındır ve Batı dünyasında sırasıyla erkeklerde ve kadınlarda dördüncü ve dokuzuncu en yaygın kanserdir [11]. Dünyada 2012 yılında 430.000 yeni vakayla mesane kanseri sıklığının arttığı görülürken 165.000 kişinin de bu nedenle öldüğü tahmi edilmektedir [12]. Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) 2020 küresel kanser araştırma merkezinin verilerine göre mesane kanseri yıllık 573.278 yeni vaka ile dünya çapında en sık 11. kanser olup prevalansı %3'tür. Türkiye'de yılda 12.248 (%5,2) yeni vaka görülmekte olup tüm kanserler içerisinde %11,9 prevelans ile 7. sırada yer almaktadır. Ülkemizde erkeklerdeki prevelansı %22,9 kadınlarda %3,1'dir. Avrupa'da

erkeklerdeki insidans kuzeyde daha fazla olmakla birlikte en yüksek oranlar Birleşik Krallık, İspanya ve İsviçre'de 100.000'de 30 olarak görülmüştür. Erkeklerdeki mortalite hızın ise 100.000'de 9 olarak en sık Danimarka, İtalya, Malta ve İspanya'dadır. Kadınlarda ise mortalite hızı 100.000'de 2-3 olmak üzere en çok Danimarka ve Birleşik Krallıkta görülmektedir [13]. Hastaların %90'ı 55 yaşın üzerinde tanı almakla birlikte ortalama tanı yaşı 65-70'dir ve erkeklerde kadınlara göre 3-4 kat daha sık görülmektedir. Bu sıklığın nedeni tam olarak aydınlatılamasa da sigara içimi ve mesleki maruziyetler olarak öngörülmektedir [14, 15]. İnsidans ve mortalite oranları, temel olarak risk faktörlerindeki farklılıklar nedeniyle küresel olarak değişmektedir [11].

2.2.2. Etiyoloji

Mesane kanseri için iyi bilinen risk faktörleri arasında tütün kullanımı, Schistosoma haematobium enfeksiyonları ve aromatik aminlere ve polisiklik aromatik hidrokarbonlara mesleki maruziyet yer alır [11, 16]. Diğer şüpheli risk faktörleri arasında diyet kalıpları, çevre kirliliği ve genetik yatkınlık yer alır [11]. Amerika Birleşik Devletleri'nde sigara içmek mesane kanserinin en sık nedeni iken, Afrika'nın çoğu yerinde hastalığın ana nedeni S.haematobium enfeksiyonudur [17]. Sigara içiciliği mesane kanseri gelişiminde rol oynayan başlıca risk faktörüdür. Sigara içmek mesane kanseri gelişimini 2-4 kat artırmaktadır. Sigara içmenin sıklığının artması, sigara içme süresinin uzaması, sigara içiciliğine erken yaşta başlama mesane kanseri gelişimini artıran risk faktörleri iken sigara içmeyi bırakmak bu riski azaltmaktadır [18]. Pakistan'da, sigara kullanımı ile rölatif riskin 19.526'a kadar yükseldiği belirlenmiştir [19]. Risk, sigara sayısı, içilen süre ve dumanın inhalasyon miktarıyla korelasyon göstermektedir. İspanya'da hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında mesane kanseri riskinin halen sigara içen erkeklerde 7.4, kadınlarda 5.1; eskiden içici olan erkeklerde 3.8, kadınlarda 1.8 kat arttığı saptanmıştır [20]. Sigaraya atfedilen mesane kanseri olguları, İngiltere'de erkeklerde yaklaşık %80, kadınlarda %30, ABD'de sırasıyla %50, %30, İtalya'da %70, %30 ve Mısır'da erkeklerde yaklaşık %70 olarak hesaplanmıştır [21]. Erkeklerdeki mesane kanserlerinin İzmir'de %52'si, Türkiye'de ise %40'ı sigaraya atfedilmektedir [22]. Mesane kanserlerinin %5-25'inin iş yerinde karsinojenlere maruziyet sonucu gelişmektedir [23]. Özellikle kimya sanayi, petrol, baskı, demir ve alüminyum işlemeciliği, endüstriyel boyama işçileri, etiyojide

önemli rol oynayan aromatik aminlere maruz kalan risk altındaki grubu oluşturmaktadır. Spesifik mesleki karsinojenler arasında benzidin, beta naftilamin ve 4-aminobifenil bulunmaktadır [24]. Bazı besin maddelerinin tüketimi ile mesane kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Ancak, bu çalışmalar görece olarak dar kapsamlı olup, toplam enerji miktarı ile makro ve mikro besin maddelerinin değerlendirilebilmesine olanak sağlamamaktadır [25]. Sebze ve meyveden zengin diyetin mesane kanseri için koruyucu bir faktör olduğu bildirilmektedir. Bir meta analizde, rölatif riskin düşük meyve tüketiminde 1.40, düşük sebze tüketiminde 1.16, yağdan zengin beslenme durumunda 1.37 olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada et, retinol ve beta-karoten tüketimi ile mesane kanseri riski arasında ilişki bulunmamıştır [26]. Kahve tüketimi ile mesane kanseri riski arasındaki ilişki de tam olarak açık değildir [27]. Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise tüketilen miktarla orantılı olarak kahve ve alkolün riski artırdığı belirlenmiştir [28]. Üriner sistem enfeksiyonları ve taşları ile kalıcı katater uygulaması, mesane epitelinde irritasyona neden olabileceği için mesane kanseri riskini artırabileceği bildirilmektedir. ABD’de, üriner sistem enfeksiyonu öyküsü olan kişilerde, özellikle üç ve daha fazla enfeksiyon durumunda mesane kanseri riskinin iki kat arttığı belirlenmiştir. Ayrıca böbrek taşları riski etkilemezken, üriner sistem taşlarının anlamlı olarak yükselttiği bildirilmiştir (RR= 1.8) [29]. Squamöz hücreli mesane kanseri, çok uzun yıllardır pek çok çalışmanın sonucu olarak S.haematobium enfeksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. Dünyada 75 ülkede endemik durumda bulunan enfeksiyon özellikle Orta Doğu ve Afrika’nın bazı kesimlerinde yaygın olup, Mısır’da toplumun %60’ı risk altındadır [30]. Fenasetin (anilin boyalarına kimyasal yapı açısından benzerlik gösterir) içeren analjezik preparatlarından on yıllık süre içinde 5-15 kg tüketilmesi mesanenin değişici hücreli karsinomu ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşın fenasetinin en önemli metaboliti olan asetaminofen (parasetamol) kullanımının riski artırmadığı saptanmıştır [31, 32]. Mesane kanserinin gelişmesine yol açan genetik olayların niteliği tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, çok sayıda onkogenlerin ve tümör süpresör genlerin çeşitli seviyelerdeki mutasyonlarının önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, GSTM1 null ve spesifik GSTP1 genotipinin mesane kanserinin gelişiminde rolü olduğu bildirilmiştir [33]. Radyoterapinin mesane kanseri etiyolojisinde rol oynadığı bildirilmektedir. Bir olgu-

kontrol çalışmasında radyoterapi veya kemoterapi uygulanan over kanserli hastaların, cerrahi yöntemlerle tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında mesane kanseri riskinin yüksek olduğu, radyoterapi ve kemoterapiyi birlikte alanlarda riskin daha da arttığı saptanmıştır [34]

2.2.3. Histopatoloji

Normal mesane epiteli ürotelyum adı verilen, yedi hücre katmanına kadar kalınlığa sahip bir geçiş hücre astarından oluşur. Ürotelyumun derinliklerinde düzensiz düzenlenmiş düz kas lifleri içeren subepitelyal bağ dokusu (yani lamina propria veya submukoza) bulunur. Muskularis (yani detrusör kası) lamina propriaya bitişiktir ve perivesikal yağ ile çevrilidir. Morfolojik olarak mesane tümörleri iki geniş kategoriden birine girer: yüzeysel ve invaziv. Bu iki tip tamamen farklı davranır. Tüm mesane kanserlerinin %70-80'ini oluşturan yüzeysel tümörler, mukoza ve lamina propria ile sınırlıdır ve mükemmel bir prognoza sahiptir. Ve neredeyse hiç metastaz riski yoktur. Ancak tekrarlama eğilimi vardır (3 yılda %70). Bu nükslerin %10 ila %20'si invaziv hastalığa ilerleyebilir [35]. Ürotelyal mesane kanserlilerin yaklaşık %75'ini oluşturan noninvaziv tümörler lokal tedaviye rağmen yüksek oranda nüks ve progresyona sahiptir. Ürotelyal mesane kanserlerin kalan %25'i kas invazyonu ile ortaya çıkar ve radikal cerrahi veya radyoterapiye ihtiyaç duyar, ancak sistemik tedaviye rağmen genellikle hala kötü sonuçlara sahiptir [36]. Mesane tümörlerinin %90'ı ürotelyal kanserlerdir. Çeşitli diferansiyasyonları vardır. Mesane kanserinin 3 derecesi (grade) vardır. Grade 1'de kanser hücreleri normal hücrelere daha çok benzer (düşük dereceli-iyi diferansiye). Grade 2'de ise, grade 1'e göre farklılaşma daha azdır (orta derece diferansiye). Grade 3 az diferansiye olup, kanser hücreleri hızlı büyüme paterni ve sıklıkla derin kas tabakası invazyonu gösterir. Tedavi sonrası rekürrens olasılığı daha yüksektir. Grade 4 ise indiferansiye hücrelerden oluşmuştur. Ancak 2004 yılında düşük malignite potansiyelli üriner tümörler, düşük grade'li ve yüksek grade'li olmak üzere 3 ana grupta toplanmıştır [24]. Ürotelyal karsinomun mikst formları ile, primer skuamöz (yassı hücreli) karsinom ve adenokarsinomdan ayırt edilmesi önemlidir. Ürotelyal karsinomların %60'ı skuamöz diferansiyasyon gösterir ve bunlar yüksek grade, ileri evre ve sık rekürrens ile karakterizedir. Pür ürotelyal karsinoma göre KT'ye daha az duyarlıdır [37]. Ürotelyal karsinom histolojik alt tipleri Tablo 2.1 de gösterilmiştir [38]. Yassı epitel hücreli karsinomlar mesane kanseri

olgularının %8'ini oluşturmaktadır. Bu histolojik tiplerin dışında olguların küçük bir bölümünü adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom gibi diğer tipler oluşturmaktadır [39]. Az oranda görülen yassı epitel hücreli karsinom, adenokarsinom ve küçük hücreli kanserler ancak pür olarak buldukları zaman anlamlıdır. Bu tümörlerin prognozu genellikle ürotelyal karsinomdan daha kötüdür. Bunun nedenleri, bu tümörlerin genellikle lokal invaziv olma eğiliminde olmaları, KT ve RT'ye ürotelyal karsinomlar gibi duyarlı olmamalarıdır [9]. Skuamöz hücreli karsinom Mısır'da şistozomiazis enfeksiyonuna bağlı olarak %75 oranında görülürken, diğer ülkelerde nadir rastlanır. Mesane adenokarsinomunun rektum, prostat, endometrium gibi komşu organlardaki diğer primer tümörlerin invazyonundan veya meme, mide gibi uzak organlardaki primer tümörlerin metastazlarından ayırt edilmesi gerekir. Primer mesane adenokarsinomu %2 gibi nadir oranda görülür. Ekstrofi vezikası olanlarda en sık görülen mesane kanseri tipidir. Genelde ileri evrede saptanır. Mesanenin küçük hücreli kanseri daha da nadir görülür, uzak metastaz tanı anında siktir ve KT 'ye duyarlıdır. Ancak yine de agresif seyirlidir ve rekürrens siktir [40]. Sarkomatoid karsinom, mezenkimal iğsi hücrelerden köken alan karsinoma verilen isimdir. İleri evre ve kötü prognozla ilişkilidir. Sistektomi yapılan hastalarda ürotelyal karsinom ile sarkomatoid karsinom arasında genel sağ kalım arasında ciddi fark bulunmaktadır [37]. Mikropapiller karsinom da diğer nadir görülen histolojik alt tiplerdendir, tedavi başarısızlığı ve genel sağ kalım ürotelyal karsinoma göre daha kötüdür [37].

Tablo 2.1. İnvaziv ürotelyal karsinom histopatolojik alt tipleri [38].

Skvamöz diferansiasyon
Glandüler diferansiasyon
Nested pattern (yuvalanan tip)
Mikrokistik
Mikropapiller
Lenfo-epitelyoma benzeri
Plazmasitoid ve lenfoma benzeri
Sarkomatoid / Karsinosarkom
Dev hücreli
Trofoblastik diferansiasyon
Berrak hücreli
Lipit hücreli
İndiferansiye

2.2.4. Tümör Yayılımı

Mesane tümörlerinin yayılımı en çok direk invazyon ile olur. Genelde kanser hücreleri primer mukozal lezyonun hemen altına blok olarak infiltre olur. Lamina propria yoluyla submukozaya ve muskularise geçerler. Buradan da lenf nodlarına ve uzak alanlara yayılırlar. Kas invazyonu ve uzak metastaz arasında belirgin bir birliktelik vardır. Kanser lokal olarak da prostat, vezikula seminalis, uterus, vajina, rektum ve bağırsaklara infiltre olabilir. Prostatın stroması tutulmuşsa yüksek oranda uzak metastaz da vardır [9]. Mesane kanseri karın duvarına, ürotelyal tabakaları zedelenmiş mukozaya, rezeke edilmiş prostatik fossaya veya travmatize edilmiş üretraya implante olabilir ve implantasyon yüksek grade'li tümörlerde daha sık görülmektedir. Lenfatik tutulum en çok pelvik lenf nodlarına yayılım olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tutulum, en sık obturator daha sonra da eksternal iliak lenf nodlarında görülmektedir. Uzak metastaz ise en sık karaciğer, akciğer, kemik ve sürrenal bezlere olmaktadır [9].

2.2.5. Evreleme

Mesane kanserinde evrelemeden bahsedildiğinde esasen patolojik evreleme kastedilmektedir. American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından kabul edilen kanser-lenf nodu-metastaz (TNM) evrelemesi 2017 yılında sekizinci versiyon olarak geliştirilerek güncellenmiştir (Tablo 2.2, Tablo 2.3) [41]. Mesane kanserinin evrelemesinde en önemli hedeflerden birisi, kanserin kasa invaziv olup olmamasının saptanmasıdır. Uygulanacak tedavi kararında önemli olan bu durum uygun örneklemenin ve patolojik incelemenin ne kadar hayati olduğunu göstermektedir. Yapılan ilk trans üretral rezeksiyon (TUR) burada son derece önemlidir. Kas invazyonu kararında dikkat edilmesi gereken başlıca unsurlardan birisi, muskularis propriya (detrüsör kası) ile lamina propriyada bulunan muskularis mukoza düz kasının birbirine karışabilmesidir [42]. Kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinin farklı prognozlar nedeni ile kullanılan parametreler dışında çeşitli risk faktörleri de önem kazanmaktadır. Ta ve karsinoma in situ (CIS)'da bazal membran invazyonu yoktur, ancak düşük dereceli kanserlerin bazal membrana doğru büyüme potansiyelleri de vardır. Örneğin Von-Brunn adacıkları olarak tabir edilen artık embriyolojik yapılardan bu şekilde kanser gelişimi olabilir [43]. T1 hastalık, subepitelyal konnektif doku içerisinde yer alan muskularis mukoza sınır kabul edilerek alt gruba ayrılabilir [44].

Bu grupta prognostik faktör olarak kullanılabilen DSÖ tarafından öneri niteliğinde kabul görmüştür. T1 hastalık muskularis mukozaya ulaşmayan kanser (T1a), muskularis mukozayı tutan kanser (T1b) olarak sınıflandırılmıştır [45]. Ancak muskularis mukoza, mesane biyopsi örneklerinin yaklaşık %15-80'inde radikal sistektomi spesimenlerinin yaklaşık %90'ında saptanabilmektedir [46]. Mesane kanserlerinin evrelemesinde en büyük sorunlardan bir tanesi, %34-64 oranında gözlenen düşük evrelemedir. Radikal sistektomi spesimenleri incelendiğinde, operasyon öncesinde pT1 kansere sahip hastaların %27'sinde pT2 hastalık görülmektedir. Aynı şekilde pT2 hastalarında %49'unun T3 evreye yükseldiği bildirilmiştir. Bu nedenle Amerikan Üroloji Birliği ve Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzları, T1 hastalıkta yeniden evreleme amacı ile re-TUR yapılmasını önermektedir [44, 47]. Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde olduğu gibi kasa invaze (pT2, pT3) kanserlerde de alt gruplamalara ait tartışmalar devam etmektedir. Edge ve arkadaşları, iki grup arasında hastaliksız sağkalım açısından fark olduğunu bildirmesine karşın [48], kas invazyon derinliğinin hastaliksız sağkalımı etkilemediğine dair çalışmalarda mevcuttur [49]. Yazarlar, ekstraselüler yayılımın mikroskobik (T3a) ve makroskobik (T3b) olmasının rekürrens ve sağkalım açısından fark yaratmadığını bildirmişlerdir. Bu konuda yapılan araştırmaların sonucunda, T2 kanserlerde invazyonun derinliğinden ziyade kanser büyüklüğünün, T3 kanserlerde ise ekstraselüler yayılımın nasıl olduğundan ziyade lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır pozitifliğinin ve lenfovasküler invazyonun daha prognostik öneme sahip olduğu, dolayısı ile bu hastalara adjuvan kemoterapinin verilmesi gerektiği vurgulanmıştır [50, 51]. Tartışmaya açık konulardan birisi de T4 kanserlerde prostat yayılımının sınırlarıdır. Günümüzde prostatik stromal invazyon olmaksızın prostatik üretraya yayılımın prognostik önemi olmadığı kabul edilmektedir [48]. Prostatik stromal invazyon kötü prognostik faktördür ve yıllık sağkalım oranları %25'ten daha düşüktür [52].

Tablo2.2.Mesane kanserinin 2017 yılı 8. versiyon TNM sınıflaması(NCCN) [41]

<p>T-Primer Tümör</p> <p>Tx: Primer tümör değerlendirilememektedir . T0: Primer tümör yok. Ta: Non invaziv papiller karsinom Tis:Karsinoma in-sutu: Düz kanser T1: Kanser subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş T2: Kanser muskularis mukozayı invaze etmiş. T2a:Kanser kas tabakasının iç yarısına kadar invaze etmiş T2b:Kanser kas tabakasının dış yarısını invaze etmiş T3: Kanser perivesikal dokuyu invaze etmiş. T3a:Mikroskobik olarak ekstrasvesikal yayılım mevcut T3b:Makroskobik olarak yayılım (ekstrasvesikal kitle)mevcut T4: Kanser prostatik stroma, seminal vezikül, uterus, vajen, pelvik duvar, abdominal duvara yayılmış. T4a:Kanser prostatik stroma, uterus veya vajinaya invaze T4b:Kanser pelvik duvara veya abdominal duvara invaze</p>
<p>N- Lenf Nodu</p> <p>Bölgesel lenf nodları, primer drenaj alanlarını içerir. Aort bifurkasyonun üzerindeki diğer nodlar uzak metastaz olarak değerlendirilir.</p>
<p>Nx: Lenf nodları değerlendirilememiş N0: Lenf nodu metastazı yok. N1: Gerçek pelvis içerisinde (hipogastrik obturator, eksternal iliak, presakral) tek bir bölgesel lenf nodu metastazı N2: Gerçek pelvis içerisinde (hipogastrik obturator, eksternal iliak, presakral) birden fazla bölgesel lenf nodu metastazı N3: Common iliak lenf nodu metastazı</p>
<p>M- Uzak Metastaz</p> <p>Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor. M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz var - M1a: Kommon iliak dışındaki uzak lenf nodu tutulumu - M2b: lenf nodu dışı uzak metastaz</p>

Tablo 2.3. Evrelerine göre tümörlerin gruplanması [41].

Grup	T	N	M
Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Evre III A	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
Evre III B	T1-T4a	N2,N3	M0
Evre IV A	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1a
Evre IV B	Herhangi T	Herhangi N	M1b

Kısaltmalar :Tis (karsinoma in situ)

2.3. Mesane Kanserlerinde Tanı ve Klinik

2.3.1. Semptomlar

Mesane tümörlerinin en önemli belirtisi makroskopik veya mikroskopik hematüridir ve tüm olguların %85'inde vardır. İleri yaştaki ve özellikle erkek hastalarda ağrısız makroskopik hematüri öncelikle mesane tümörünü akla getirmelidir [9]. Bazı hastalar dizüri, pollaküri ve sıkışma hissi gibi irritatif mesane semptomları ile gelirler. Bu semptomlar sıklıkla bakteriyel sistiti düşündürüyor olmasına rağmen; hematüri olsun ya da olmasın, inatçı semptomlarda özellikle bakteriyel kültürün negatifliği durumunda mesane kanserinin olabileceği akılda tutulmalıdır [53].

2.3.2. Görüntüleme Yöntemleri

Mesane kanseri sık görülen bir kanser olmasına rağmen güvenilir bir tarama testi henüz bulunmamaktadır [15]. Tedavi ve hastalığın seyri, primer kanserin invazyon derinliğine, diferansiyasyonuna ve metastaz varlığına bağlıdır. Bu nedenle doğru evreleme, hasta yönetimi ve hastalığın seyri açısından vazgeçilmezdir [54].

Özellikle kas invazyonunun olup olmaması çok önemlidir. Çünkü kas invaziv olmayan kanserler transüretral rezeksiyon (TUR) ile tedavi edilirken, kas invaziv kanserler ise radikal sistektomi ile tedavi edilir [55]. Klinik evrelemede kullanılan bimanuel muayenede olguların % 50'ye varan oranlarda doğru evrelenemediği, TUR öncesinde %30-50 olgunun gerçek evresinden daha düşük evrelendiği (understage) bildirilmektedir [56, 57].

Ultrasonografi (USG), hematüri yakınması bulunan olgulara ilk yapılan görüntüleme yöntemidir. USG'nin taşınabilir, ucuz ve her an tekrarlanabilir olması, iyonizan radyasyon içermemesi gibi bilinen avantajları burada da geçerlidir. İnceleme için mesane yeterince dolu olmalıdır; boş mesane yanında aşırı dolu mesane de yüzeysel lezyonların düzleşip görünmelerini engelleyecektir. Kitlenin boyut ve yerleşimi de görünebilirliğini etkileyen önemli nedenlerdendir. USG, kullanıcı bağımlı bir yöntemdir. Özellikle kubbeye, boyunda yerleşimli kanserler yanında, obez olgularda değerlendirme güçleşebilir. Kanserin mesane dışına yayılımını ve lenf nodu tutulumunu göstermede USG yetersizdir. USG' de mesanede kitle görülmemesi mesane kanserini ekarte ettirmez. Kanser ile pıhtı-debris ayırımında Doppler ile kanlanmanın araştırılması işe yarayabilir [58, 59].

Sistoskopi mesane kanseri tanısında en duyarlı, en özgül ve tekrarlanabilir yöntem olarak bilinirken, BT ise genel kanının aksine sistoskopi'den daha iyi tanı başarısına sahiptir. Turney ve arkadaşlarının 2006 yılındaki çalışmasında [60], duyarlılık ve özgüllük sırasıyla 0.93 ve 0.99 iken, 2010 yılındaki başka bir çalışmada ise 0.85 ve 0.94 oranları bildirilmiştir [61]. BT'nin rezeksiyon sonrası çekilmesi, karsinoma in situ, 1 cm'den küçük lezyonlar, yassı ve ince lezyonlar yalancı negatif BT nedenleridir [54, 61, 62]. Mesane içerisine uygulanan ilaçlar, sistemik kemoterapi, inflamasyon, BT öncesi TUR veya mesane biyopsi yapılması da doğru tanı konulmasına engel olur [54, 63]. BT öncesinde mesaneye yapılan müdahaleler, mukozada veya mesane duvarında boyanma ve kalınlaşmaya; perivezikal yağ dokuda çizgilenmelere ve fibroze neden olarak BT'nin özgüllüğünü azaltır [64]. BT, visseral organ ve abdomen duvar invazyonu izlenimi uyandıran bulgular verebilir. Bununla birlikte Manyetik Rezonans İnceleme (MRI), daha iyi yumuşak doku kontrastı özelliği sayesinde bu konuda açık ara üstündür [65].

MRI'nin yüksek yumuşak doku rezolüsyon gücü ve mesane tabakalarını birbirinden ayırt edebilmesi lokal evrelemede üstünlüğünün nedenleridir. Tümörün duvardaki invazyon derinliğini MRI ile gösterilerek doğru tedavi yöntemi seçilebilir [66]. Ne yazık ki postoperatif inflamatuvar değişiklikler yıllar boyunca kontrast madde tutabilir ve tümör nüksünün değerlendirilmesinde yalancı pozitifliğe neden olur. Sonuç olarak hem T2A hem de kontrastlı MRI'nin tedavi takibindeki rolü sınırlıdır [67, 68].

FDG-PET'in mesane tümörünün her evresinde kullanımı sınırlıdır. FDG'nin idrarla atılması, tümöral dokunun görünmesini engellemektedir. Bu nedenle tanı aşamasında kullanımı sınırlıdır. Evreleme, yeniden evreleme ve özellikle lenf nodu invazyonu olan mesane kanserinde giderek daha sık kullanılmaya başlayan neoadjuvan kemoterapiye cevabın takibinde kullanılmaktadır [69].

İVP'de nefrografi, piyelografi ve sistografi fazları vardır. Büyük tümörler piyelografi ve sistografi fazlarında dolma defekti şeklinde görülür. İVP küçük lezyonları saptamada daha az duyarlıdır. İVP, 1.5 cm'in üzerinde lezyon boyutuna sahip mesane kanserlerini saptamada %26-87 doğruluk oranına sahiptir [70].

2.3.3. Kemik Metastaz Varlığının Önemi ve Erken Tanı

Kemik; akciğer, prostat, meme ve böbrek kanserleri gibi solid tümörleri olan hastalarda nispeten sık görülen bir semptomatik metastaz bölgesidir [71], ancak mesane kanseri olan hastalarda yaygın değildir. Kemik metastazlarının varlığı, iskelet komplikasyonları ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir [72]. Kemik metastazı olan hastaların teşhisi öncelikle görüntüleme çalışmasına dayanır. Kemik metastazlarının tespiti için rutin olarak kemik sintigrafisi kullanılmaktadır. Bununla birlikte, iskelet lezyonlarının saptanmasında özgüllükten yoksundur ve kanser ilerlemesini saptamak için kemik sintigrafisinin değeri, maliyet etkinliği temelinde sorgulanabilir [73]. Mesane kanserinde rutin olarak kullanılan tümör belirteçleri kemiğe metastaz yapma riskini doğru bir şekilde tahmin edemediğinden [74], kemik metastazları için başka risk faktörleri gereklidir. Birçok çalışma, kemik metastazı olan hastalarda tümör progresyonu, prognoz ve tedaviye yanıt için risk faktörlerini belirlemeye çalışmıştır [75, 76]. Bununla birlikte, mesane kanserin kemik metastazları için risk faktörleri birkaç çalışmada incelenmiştir ve hala belirsizdir. 2017 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada kemik metastazı olan hastalarda en sık etkilenen bölgeler pelvis (%68),

ardından omurga (%12 servikal, %38 torasik ve %34 lomber) ve kaburgalar (%24), en az metastatik bölge humerus olarak bulunmuştur [2].

Kemik metastazının klinik belirtileri, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltacak ağrı, patolojik kırıklar ve omurilik kompresyonunu içerir [77]. Kemik metastazlarının erken tespiti, mesane kanseri tedavisini önemli ölçüde iyileştirecektir. Mevcut ve ucuz risk faktörlerinin belirlenmesi, mesane kanserinde kemik metastazlarının zamanında müdahalesi ve önlenmesi için bu çalışmayı hastaların klinik-patolojik parametrelerinden kemik metastazları için risk faktörlerini belirlemek için gerçekleştirdik.

2.4.Mesane Kanserinde Tedavi

2.4.1.Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinde Tedavi

Günümüzde yüzeysel mesane kanseri terimi terk edilmiş yerine kasa invaziv olmayan mesane kanseri terimi kullanılmaya başlanmıştır. Bu terim, mukozaya sınırlı Ta veya Karsinoma in situ (CIS) ve submukozaya geçmiş T1 kanserleri kapsamaktadır. Tanı anında mesane kanserlerinin %75'ini Ta, T1 ve CIS kanserler oluşturmaktadır (Tablo 2.4) [78].

Tablo 2.4. Kasa invaziv olmayan mesane kanserinin davranış biçimleri [78].

Kanser Tipi	Göreceli Sıklık %	Progresyon %	Ölüm%
Noninvaziv	10	0-1	0
DMPPÜN*	20	3	0-1
TaG1	20	5-10	1-5
TaG3	30	15-40	10-25
İnvaziv T1G3	20	30-50	33
CIS			
Primer	10	>50	
İkincil	90		

DMPPÜN: Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi

CIS: Karsinoma in situ

T1 Kanserler: Üroteliyumda doğarlar ancak üroteliyumu daha derin katmanlardan ayıran bazal membrana penetre olurlar. Lamina propria invazyonu yapmasına rağmen, detrüör kasına ulaşacak kadar derin değildir [78].

CIS: Üroteliyumda sınırlı yüksek dereceli (anaplastik) kanserlerdir. Ancak yassı konfigürasyonludur. Papiller kanserin tersine CIS mukozası kızamık ve kadife gibidir ve çok az elevasyon gösterir ya da göstermez. CIS kendi içinde Primer CIS (öncesinde veya eş zamanlı papiller kanser yoktur), ikincil CIS (papiller kanser öyküsü vardır) ve eş zamanlı CIS (papiller kanser varlığı ile birlikte) olarak üç şekilde görülebilir. KIOMK'lerin %70'ini evre Ta kanserler, %20'sini evre T1 kanserler ve %10 kadarını ise CIS kanserler oluşturur. Tüm bu gruplar aynı grup içinde değerlendirilse bile davranış açısından oldukça fark göstermektedirler [79, 80].

Mesane kanseri tanısı sistoskopik incelemeye ve rezeke edilen dokunun histolojik değerlendirmesine dayanır. Sistoskopi bulgularının dikkatli bir şekilde açıklanması gereklidir. Kanserin tarafı, boyutu, sayısı, görünüşü (solid veya papiller), mukozal anormalliklerin özellikle belirtilmesi gereklidir. KIOMK'de yapılan transüretal mesane kanser rezeksiyonu (TUR-MT)'nin hedefi, doğru tanı koymak ve görünür tüm lezyonları yok etmek olmalıdır. Hastanın prognozu için eksiksiz ve doğru bir TUR-MT yapılmalıdır [81].

KIOMK takip ve tedavisinde en önemli noktalarda birisi de kanserin rekürrensidir. Rekürrensler aynı evre ve derecede olabileceği gibi daha ileri evre ve derecede de olabilir. Mukozada sınırlı kanserler 5 yıl içinde %50-70 oranında tekrarlar iken, %5-20 arasında progresyon göstermektedirler [82, 83]. Rekürrens ve progresyonu öngörmeye çeşitli parametreler ortaya konulmuştur (Tablo 2.5). KIOMK'leri kendi içinde düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır (Tablo 2.6).

Tablo 2.5. Kas invaze olmayan mesane kanserinde rekürrens ve progresyonu etkileyen risk faktörleri [78].

KIOMK'de rekürrens ve progresyonu etkileyen risk faktörleri
Kanserin evresi
Kanser grade'i

Tablo.2.5.''Devam''Kas invaze olmayan mesane kanserinde rekkürens ve progresyonu etkileyen risk faktörleri [78].

Multifokalite (>4)
Kanser çapı (>3 cm)
Eşlik eden CIS
Sadece TUR-MT yapılması ve TUR-MT sonrası ek intavezikal tedavi
İntravezikal tedaviye 3. ay sistoskopi ve sitolojisindeki yanıt
Rekkürens sıklığı
Lenfovasküler invazyon varlığı

KİOMK: Kasa invaze olmayan mesane kanseri

Tablo 2.6. Kasa invaze olmayan mesane kanserinde risk gruplarına göre sınıflama [78].

Düşük Risk Kanserler → Primer,soliter,Ta,G1,<3 cm, CIS olmayan
Orta Risk Kanserler → Düşük ve yüksek risk grubuna girmeyen tüm kanserler
Yüksek Risk Kanserler → Takiplerin herhangi birinde
*T1 kanser
*G3 kanser
*CIS
*Multipl, rekürren ve >3 cm Ta, G1, G2 kanserler

CIS: Kasrinoma in situ

KİOMK'te başlangıç tedavisi her zaman TUR-MT'dir. Günümüzde TUR-MT'e alternatif başka yöntemlerden söz edilse de, TUR-MT hala altın standart yöntem olarak yerini korumaktadır. KİOMK'leri, TUR-MT sonrasında evrelendirme yolunda belirtilen klinik ve patolojik parametreler kullanılarak risk gruplarına ayrılır ve ek tedavi seçenekleri buna göre belirlenir. Hastalara izlem ile radikal sistektomi arasında değişen tedavi seçenekleri sunulabilmektedir. Tek, küçük ve Ta görüntüsü veren kanserler haricinde kanser dokusu yüzeysel kas tabakalarını içerecek şekilde rezeke edilmelidir. Böylece patolojik evreleme sağlanmış olur. Eğer kanser yükü fazla ise ve tam rezeke edilememe şüphesi varsa re-TUR-MT'e ihtiyaç vardır. Aslında re-TUR-

MT günümüzde T1 evreli, hatta KIOMK'li derece 3 kanserler için rutin bir uygulama olarak kabul edilmelidir. İlk TUR-MT sonrasında 2-6 hafta sonra yapılan re-TUR-MT sonuçları değerlendirildiğinde, %76'ya varan rezidüel kanser saptanabildiği görülmüştür [84].

Yine re-TUR-MT sonuçları değerlendirildiğinde, %1.7 ile %64 arasında değişen düşük evreleme oranları saptanmıştır. İlk TUR-MT'den 2-6 hafta sonra yapılan re-TUR-MT ile prognozun olumlu yönde etkilendiği, özellikle rekürrensi azalttığı gösterilmiştir [84].

Rezeksiyondan hemen sonra kanser implantasyonunun erken rekürrenslerin çoğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, rezeksiyon sonrasında implantasyondan sorumlu hücrelerin yok edilmesi için intravezikal ajanlar kullanılmaktadır. Yedi randomize çalışmanın meta-analiz sonuçlarına göre [85], erken tek doz intravezikal kemoterapötik instilasyonunun tek başına TUR-MT'e göre rekürrensi anlamlı derecede azalttığı görülmüştür. Bu amaçla en sık olarak mitomisin-C, doksorubisin ve epirubisin kullanılmaktadır. Rezeksiyonu takiben ilk 6 saat içerisinde uygulanan tek doz intravezikal tedavi rekürrensi azaltmakta iken, 24 saat sonra aynı etki görülmemektedir. Postoperatif dönemde, erken tek doz kemoterapi instillasyonu düşük rekürrens ve progresyon riski olan kanserlerde tedavi olarak önerilmektedir. Orta risk grubu hastalarda, tek doz intilasyon ileri intravezikal tedavi için ilk aşamadır. Yüksek riskli hastalarda idame intravezikal Bacilus Calmette Guerin (BCG) immünoterapisinin gerekli tedavi olduğu bilinmelidir. Lokal irritatif semptomlar, postoperatif hematüri uygulamanın en sık komplikasyonudur. Özellikle rezeksiyon sırasında intra veya ekstrapitoneal perforasyonlarda ve masif hematüri hastalarda kemoterapi instillasyonu yapılmamalıdır. İlaç ekstrevasyonu olan hastalarda ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir [86].

2.4.2. Kas İnvaziv Mesane Kanserinde Tedavi

Kas invaziv mesane tümörlerinin altın standart tedavisi radikal sistektomidir. Zaman alıcı ve morbiditesi yüksek bir cerrahi olmakla beraber son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte hem mortalite hem de sistektomi ve diversiyona ait komplikasyonlar azalmıştır. Son yıllarda yayınlanan geniş serilerde [87, 88] 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %50 ile %66 arasında değişmektedir. Sadece radikal sistektomi uygulanmış hastaların değerlendirildiği yakın zamanlı bir çalışmada [89]

ise 20 yıllık toplam sağkalım oranları pTa/is/1 için %34, T2 için %22, T3 için %20, T4 için %6 olarak bildirilmiştir.

Erkeklerde radikal sistektomi mesane, prostat, seminal veziküller ve distal üreterlerin çıkarılmasını kapsar. Kadında radikal sistektomi anterior pelvik eksentrasyonu içerir. Anterior eksentrasyonda mesane, tüm üretra, ön vajen duvarı, uterus ve distal üreterler çıkarılmaktadır [90]. Erkeklerde prostatik stroma invazyonu veya üretrada eşzamanlı Cis varsa ürektomi de yapılmalıdır [91].

Kasa invaziv mesane kanserlerinin (T2-T4a, N0-Nx, M0) cerrahi tedavisinde radikal sistektomi ve bilateral lenf nodu diseksiyonu altın standart olma özelliğini korumaktadır. Bunun dışında kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinin cerrahi tedavisinde Radikal sistektominin endike olduğu durumlar da mevcuttur. Bunlar [92];

a. Tedavi başarısız kasa invaziv olmayan mesane kanserleri: Çok yüksek riskli olgular (Üç cm'den büyük, nüks eden multifokal kanserlere yüksek dereceli kanser veya karsinoma in situ (CIS)'nin eşlik ettiği durumlar), İntravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisine dirençli CIS; Transüretral rezeksiyon (TUR) veya intravezikal tedavi ile kontrol altına alınamayan büyük boyutlu kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinde radikal sistektomi tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır.

b. Intravezikal BCG tedavisine refrakter mesane kanserleri: Takipler sırasında kasa invaziv kanser saptanması; Eşlik eden papiller kanser olmadan 3. ve 6. ayda CIS saptanması; Intravezikal BCG tedavisi sırasında yüksek dereceli kanser saptanması durumunda da radikal sistektomi bir seçenek olarak sunulmaktadır.

c. Kurtarma radikal sistektomi endikasyonu taşıyan durumlar: Konservatif tedavi yanıtının olmadığı mesane koruyucu tedavi sonrası tekrarlayan kanserler; Radyoterapi veya kemoterapi'ye dirençli ürotelyal olmayan mesane kanserleri; Rekürren makroskobik hematüri, fistül veya ağrı varlığı gibi durumlarda palyasyon amaçlı kurtarma radikal sistektomi önerilmektedir.

2.4.3. Metastatik Mesane Kanserinde Tedavi

Metastatik mesane tümörlerine uygulanabilecek tek tedavi yöntemi sistemik KT'dir. Ürotelyal karsinom, cisplatin bazlı KT'lere oldukça duyarlıdır. Ancak agresif KT'ye rağmen metastatik mesane kanserinde prognoz kötüdür. Sistemik KT'de MVAC (metotreksat+vinblastin+adriyamisin+sisplatin), CMV (sisplatin+metotreksat+vinblastin) ya da yan etki açısından daha avantajlı görünen GC (gemsitabin

+sisplatin) kombinasyon rejimleri kullanılmaktadır. Fit olmayan hastalarda alternatif olarak karboplatin, gemsitabin kombinasyonu kullanılabilir. Antiangiogenik ajanların etkinliği birinci ve ikinci sıra tedavide hala araştırılmaktadır.

2.4.4. Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan kemoterapi, radikal sistektomi öncesinde verilen kemoterapi ile tam ya da kısmi cevabı amaçlayan bir tedavi seçeneğidir. En büyük avantajı, tedaviye tam yanıt veren (pT0 N0) küçük bir hasta grubunda sağkalımı anlamlı olarak arttırması olarak görünmektedir. Neoadjuvan tedavi ile, kemoterapötik ajanın olası mikrometastatik hastalığın vücuda en az yayılmış ve ilerlemiş olduğu en erken dönemde uygulanarak maksimum etkiyi göstermesi hedeflenmektedir. Bir yandan da neoadjuvan kemoterapinin verildiği sürenin radikal tedaviyi geciktirmekte olduğuna ait şüpheler mevcuttur. Güncel Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu, şimdiye kadar yapılan çalışmaların hiçbirinin neoadjuvan kemoterapi nedeni ile gecikerek yapılan radikal sistektominin sağkalıma olumsuz etki göstermediğini belirtmektedir [93]. Sisplatin içeren kombinasyon kemoterapisi rejimlerinin 5 yıllık genel sağkalımı %5-8 oranında arttırdığı gösterilmiş ve bu tedavi geniş kabul görmüştür. Özellikle böbrek yetmezliği olan, ya da ECOG performans skoru 2 ve üzerinde olan; bu nedenlerle sisplatin içeren kombinasyon kemoterapisine uygun olmayan hastalarda neoadjuvan kemoterapi önerilmemektedir. Monoterapiler ya da sisplatin içermeyen alternatif rejimlerin gösterilmiş sağkalım avantajı bulunmamaktadır [94, 95].

Geçtiğimiz yıllar boyunca kas invaziv mesane kanserinin (KIMK) tedavisinde sisplatin temelli neoadjuvan kemoterapi (NAK) rejimleri kullanılmıştır. Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) ile Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC)'nin yaptığı randomize prospektif çalışmada [96], 976 hastaya 3 siklus halinde neoadjuvan sisplatin, metotreksat ve vinblastin (CMV) verilmiş ve hastalar medyan 8 yıl süresince takip etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda, neoadjuvan CMV alan hastalarda, sadece lokal tedavi (TUR) alanlara göre tüm nedenlere bağlı mortalitede %16, mortalite veya metastaz da %23'lük bir azalma tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada, NAK ile 3 yıllık sağkalım %50'den %56'ya, 10 yıllık sağkalım ise %30'dan %36'ya uzamıştır. Medyan sağkalım da ise 7 aylık bir artış olmuştur. Bu çalışmanın yazarları, KIMK'de TUR tedavisi ile birlikte neoadjuvan CMV tedavisinin yaşam süresini uzattığını, radikal sistektomi ve tek başına radyoterapi (RT) ile

karşılaştırılabilir sonuçları olduğunu rapor etmiştir. Buna benzer olarak, Güney Batı Onkoloji Grubu (SWOG)'nun çalışmasında, 317 KIMK tanısı alan hastalar randomize edilerek bir gruba sadece radikal sistektomi, diğer gruba ise 3 siklus halinde neoadjuvan metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin (MVAC) uygulanmasını takiben radikal sistektomi uygulanmıştır [97]. Medyan 8.7 yıllık takipte neoadjuvan MVAC alan grupta medyan 77 aylık sağkalım tespit edilirken, sadece radikal sistektomi olan grupta medyan sağkalım 46 ay olarak rapor edilmiştir. Sadece radikal sistektomi yapılan grupta, neoadjuvan kemoterapi (NAK) sonrasında radikal sistektomi yapılan hastalara göre ölüm riskinde %33'lük bir artış tespit edilmiştir. Buna ek olarak SWOG ve MRC/EORTC çalışmalarının sonuçları ile birlikte Nordic çalışma grubunun verilerine göre, neoadjuvan sisplatin/doksorubisin veya sisplatin/metotreksat verilmesi ölüm riskinde %20'lik bir azalma ile NAK lehine sonuçlanmıştır. Yine bu kombine verilerin ışığında, mutlak sağkalım avantajı 5 yılda %8 olarak tespit edilmiştir [98].

Kullanılan rejimler temel olarak 2 siklus metotreksat+vinblastin+adriyamisin+sisplatin (MVAC), metotreksat+vinblastin+sisplatin (MVC), metotreksat+sisplatin (MC), adriyamisin+sisplatin (AC), 5-Florourasil+sisplatin (5-FU/C), ve bugün için kabul görmüş gemsitabin+sisplatin (GC) rejimleridir. Galsky ve arkadaşları [99], KIMK'i olan ve radikal sistektomi planlanan hastalarda, neoadjuvan GC ve MVAC kemoterapi rejimlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, iki grup arasında genel sağkalım oranları açısından anlamlı fark gözlemlenmemişlerdir.

Ileri Evre Mesane Kanseri Meta-analiz grubu, sisplatin temelli NAK alan hastalarda, bu tedaviyi almayan hastalara göre 5 yıllık takipte genel sağkalımda %5'lik (%45 ve %50) bir avantaj sağladığını bildirmiştir [100].

2.4.5. Adjuvan Kemoterapi

Perioperatif sistemik KT uygulamasında alternatif bir yöntem de adjuvan KT'dir. Adjuvan KT, radikal sistektomiden sonra KT verilmesidir. Evre pT3-T4 ve/veya lenf nodu pozitif hastalarda radikal sistektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranları %25-35'i geçmemektedir. Özellikle mesane dışına çıkmış hastalığı olan ya da lenf nodu tutulumu olan yüksek riskli hastalarda lokal tedavinin yeterli olmadığı ve sistemik tedaviye ihtiyaç olduğu söylenebilir. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda

rekürrensi geciktirmek ve sağkalımı süresini uzatmak amacıyla adjuvan KT uygulamaları gündeme gelmiştir [91].

Radikal sistektomi sonrasında rutin adjuvan kemoterapi uygulaması ile ilgili randomize faz-3 çalışma sayısı oldukça azdır. Üç ya da 4 siklus MVAC, MVC, MC ve sisplatin+doksorubisin+siklofosfamid (CisCA) ile yapılmış çalışmalar ve bir tane de sisplatin monoterapisi ile yapılmış çalışma Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu'nda yer bulmuştur [93]. Bu çalışmalar, hasta alım kriterlerindeki eksiklikler, çalışmaların istatistiksel gücünün düşük olması ve çalışmaların randomize olmaması gibi nedenler ile optimal olmayan çalışmalar olarak belirtilmiş ve bu çalışmaların sonuçlarının rutin pratik için genel bir öneri vermekten uzak olduğu vurgulanmıştır. Radikal sistektomi sonrasında patolojik evre T3/4 olarak raporlanan, lenf nodu pozitifliği olan, fakat metastazı olmayan hastalarda adjuvan kemoterapinin rolü tartışmalı olup, bu hastalarda adjuvan kemoterapi nadiren uygulanmaktadır [101, 102].

Adjuvan kemoterapide, neoadjuvan kemoterapiye göre, özellikle mikrometastaz olasılığı düşük olan T2 hastalarda fazladan tedavi yapma riski azalır ve radikal sistektomide gecikme yaşanmaz. Ancak neoadjuvan kemoterapide gözlenebilen kanserin in vivo kemosensitivite durumu değerlendirilemez ve özellikle postoperatif morbiditeye bağlı kemoterapi gecikmesi yaşanabilir [103]. Özellikle sadece lenf nodu pozitifliği olan ve genel performansı iyi olan hastalarda, adjuvan kemoterapi ve nüks sonrası kurtarma kemoterapisi karşılaştırılmasında, adjuvan kemoterapinin hastaliksız sağkalım sürelerini daha çok uzattığı görülmektedir [104]. Metastatik hastalığı olanlarda da bu üstünlük az da olsa mevcuttur. Ancak iki hasta grubunda da sağkalım sürelerinin farklı olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada, retrospektif olarak yaşlı hasta grubunda kemoterapi uygulamalarına bakılmış ve rutin adjuvan kemoterapi verilen hastalarda genel sağkalımın daha uzun olduğu, buna rağmen, adjuvan kemoterapinin yaşla birlikte azalan oranlarda verildiği belirtilmiştir. Başka bir randomize faz-3 çalışmada [105], evre pT3 ve 4, N+ M0 hastalarda rutin adjuvan kemoterapi ile ertelenmiş kemoterapi karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında genel sağkalım süresi açısından anlamlı bir fark rapor edilmemiştir.

Sonuç olarak güncel Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzunda, neoadjuvan kemoterapi almamış, lenf nodu pozitifliği olan ya da olmayan, patolojik evre 3 ve 4 hastalara adjuvan kemoterapi verilebileceği C öneri derecesi ile belirtilmektedir [93].

2.4.6. Sonuç

Uluslararası literatürde son dönemde yer alan çalışmaların ışığında, sisplatin içeren kombinasyon neoadjuvan kemoterapi rejimlerinin, evre T2-4a,cN0M0 hasta grubuna verilmesi genel sağkalımı arttırdığı için bu hastalara neoadjuvan kemoterapi önerilmelidir. Adjuvan sisplatin içeren kombinasyon kemoterapi rejimleri de patolojik evresi T3 ve T4 olan ya da lenf nodu pozitifliği olan hastalarda, eğer bu hastalar neoadjuvan kemoterapi almadı ise önerilebilir.

2.4.7. Organ Koruyucu Kombine Tedaviler

TUR-MT (transuretral rezeksiyon-mesane tümörü), RT ve KT gibi koruyucu tedavilerin tek başına yeterli başarıyı göstermemeleri nedeni ile modern mesane koruyucu protokollerde bu üç tedavi modalitesinin kombine edilerek kullanılması gündeme gelmiştir. İlk ikisi ile lokal tümör kontrolü hedeflenirken tedaviye sisplatin KT'sinin eklenmesi ile hem radyoduyarlılığın artırılması, hem de mikrometastazların yok edilmesi hedeflenir. Radyo duyarlılaştırıcı olduğu bilinen sisplatin dışında mitomisin-C, 5-florourasil ve son dönemlerde gemitabin gibi birçok ilaç bu amaçla kullanılmıştır. Üçlü tedavi ile %60-80 tam yanıt oranlarına ulaşılmıştır. Kombine tedavi ile yanıt alınamayan hastalarda ise erken sistektomi önerilir. Bu yaklaşımla 5 yılda hastaların yaklaşık %50'den fazlası fonksiyonel bir mesane ile yaşamaya devam eder. Sistektomi serileri ile, mesane koruyucu üçlü tedavinin 5 yıllık sağkalım (%50-60) sonuçlarının da benzer olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte her iki tedavi şeklini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar yoktur [106].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2010 - 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD' a başvuran ve takip edilen 18 yaş üstü mesane kanseri tanısı almış laboratuvar, klinik ve radyolojik verileri mevcut olan toplam 308 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların mesane kanseri tanısı aldıkları andaki yaşı, cinsiyeti, eşlik eden ek hastalıkları (Charlson Comorbidity Index), tanı anındaki tümör histolojisi, son tümör histolojisi, tanı anında metastaz varlığı, metastaz tarihi, son evresi, lokal tedavi (KRT) ile radikal sistektomi uygulanıp uygulanmadığı, metastaz bölgeleri, aldıkları kemoterapi rejimleri, neoadjuvan, adjuvan ve metastatik evrede aldığı kemoterapi seri sayısı ve laboratuvar değerleri incelendi.

Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri kayıt altına alındı. Lökositoz için hastanemiz laboratuvarına göre normal (4000-10000/ μ L) ve anormal (>10000/ μ L), nötrofil sayısı normal (2000-6000/ μ L) ve anormal (2000-6000/ μ L dışındaki değerler), lenfopeni için alt sınır olan 1100/ μ L, anemi için HGB<10 g/dL, trombosit için normal (100.000-450.000/ μ L), bu değerlerin dışındaki değerler anormal olarak alındı. NLR için çalışmadaki ortalanca değer 3,33' idi ve analizlerde eşik değeri olarak bu değer kullanıldı. Hipoalbuminemi için hastanemiz laboratuvarı alt sınırı olan 3,5 g/dL, LDH yüksekliği için üst sınır olan 225 U/L alındı. CRP değeri için hastanemizin laboratuvar üst sınırı olan 5 mg/l alındı. AST-ALT değerleri için 40 U/L sınır alındı. MPV için hastanemizin referans değeri (9-12 fL), kreatin (Cre) için (0,7-1,20) ve kalsiyum için yine hastanemizin referans değerleri olan (8,6-10,2) normal değerler olarak baz alındı

Hastaların tanı tarihinden ölüm tarihine (veya son görüş tarihine) kadar geçen süre genel sağkalım (GS) olarak tanımlandı.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma(SS) olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare, Fisher's Kesin (Exact) Ki-Kare ve Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanılmıştır. Sağkalım analizleri, gruplar ve faktörler arasındaki sağkalım kıyaslamaları Kaplan-Meier yöntemi ile yapılmıştır. Kaplan-Meier yönteminde "log-

rank” testi kullanılarak %95 güven aralığı (CI), minimum(min) ve maksimum (mak) değerler verilmiştir. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 23.0 programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için p:0,05 değeri kriter kabul edilmiştir.

Bu çalışma için 30.12.2020 tarihinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurul Başkanlığından 26 sayılı kararı ile izin alınmıştır.



4. BULGULAR

4.1 Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya mesane kanseri tanısı almış 48'i kadın (%15,6), 260'ı erkek (%84,4) toplam 308 hasta alınmıştır (Tablo 4.1). Hastaların yaş ortalaması $64,76 \pm 10,1$ (erkeklerde $64,4 \pm 9,9$, kadınlarda $66,4 \pm 10,9$) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı.

Cinsiyet	Sayı	Yüzde (%)
Kadın	48	15,6
Erkek	260	84,4

Tablo 4.2. Hastaların yaşa göre dağılımı.

Cinsiyet	Ortalama Yaş
Kadın	$66,4 \pm 10,9$
Erkek	$64,4 \pm 9,9$

Hastaların 10 yıllık takip süresinde 48 kadın hastanın 17'si (%35,4) yaşamakta olup 31'i exitus olmuştur. 260 erkek hastanın ise 83'ü (%31,9) yaşamakta olup 177'si exitus olmuştur. Takip edilen 308 hastanın 100'ü (%32,5) yaşamakta olup 208 hasta exitus olmuştur. (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların 10 yıllık takip süresi sonunda son durumu.

Cinsiyet	Exitus	Yaşayan hasta sayısı ve yüzdesi
Kadın	31	17 (% 35,4)
Erkek	177	83 (%31,9)
Toplam	208	100 (%32,5)

Hastaların tanı sonrası ortalama yaşam süresi $65,62 \pm 5,36$ ay olup, kadın hastalarda $81,79 \pm 17,4$ ay, erkek hastalarda $62,64 \pm 5,2$ aydı. Cinsiyetler arası long rank değeri $p=0,62$ olup kadın hastalarda erkek hastalara göre ortalama yaşama süresi istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların tanı sonrası ortalama yaşam süresi

Cinsiyet	Süre (Ay)
Kadın	81,79 ±17,4
Erkek	62,64 ±5,2

Tümörlerin histopatolojik dağılımı incelendiğinde; patoloji raporuna ulaşılamayan 35 hasta dışında, 247 hasta üretelyal (transizyonel hücreli) neoplazm (%80,2), 9 hasta skuamöz hücreli karsinom (%2,9), 8 hasta adenokarsinom (%2,6), 2 hasta miks hücreli tümör tipleri (%0,6), 2 hasta nöroendokrin tümör (%0,6), 3 hasta küçük hücreli karsinom (%1), 1 hasta leiomyosarkom (%0,3) ve 1 hasta lenfoepitelyoma-like karsinom (%0,3) histopatolojisine sahiptiler. (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tümörlerin histopatolojik dağılımı.

Histopatoloji	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Üretelyal (transizyonel hücreli) neoplazm	247	80,2
Skuamöz hücreli karsinom	9	2,9
Adenokarsinom	8	2,6
Miks hücreli tümör tipleri	2	0,6
Nöroendokrin tümör	2	0,6
Küçük hücreli karsinom	3	1
Leiomyosarkom	1	0,3
Lenfoepitelyoma-like karsinom	1	0,3
Patolojisine ulaşılamayan	35	11,4

Histopatolojik değerlendirilmesi yapılan tümörlerin grade göre dağılımı incelendiğinde; 40 hastanın (%12,9) grade değerlendirilememiş olup, 29 hasta (%9,4) low grade üretelyal neoplazm, 222 hasta (%72) high grade üretelyal neoplazm, skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom histopatolojisine sahip tümörlerde differansiyasyonu değerlendirilemeyen 3 hasta (%1), orta differansiye 3 hasta (%1) ve kötü differansiye 11 hasta (%3,6) olarak tespit edildi. (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tümörlerin grade göre dağılımı.

Grade	Hasta Sayısı(n)	Yüzde (%)
High grade üretelyal neoplazm	222	72
Low grade üretelyal neoplazm	29	9,4
Grade değerlendirilemeyen üretelyal neoplazm	40	12,9
Orta differansiye	3	1

Tablo 4.6. "Devam" Tümörlerin grade göre dağılımı.

Kötü differasiye	11	3,6
Differansiyasyonu değerlendirilemeyen	3	1

Çalışmaya katılan 308 hastanın tümör evresi incelendiğinde; 18 hasta evre 0 (%5,8), 29 hasta evre 1 (%9,4), 41 hasta evre 2 (%13,3), 20 hasta evre 3 (%6,5) ve 200 hasta evre 4 (%64,9) olarak tespit edildi. Hastaların T skoruna bakıldığında; 2 hasta Tx (%0,6), 35 hasta T0 (%11,3), 21 hasta Ta (%6,8), 12 hasta Tis (%3,9), 18 hasta T1 (%5,8), 79 hasta T2 (%25,6), 68 hasta T3 (%22), 73 hasta T4 (%23,7) olduğu tespit edildi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların tanı anında Evre ve T skor dağılımı.

Evre	Hasta Sayısı(n)	Yüzde (%)
Evre 0	18	5,8
Evre 1	29	9,4
Evre 2	41	13,3
Evre 3	20	6,5
Evre 4	200	64,9

T skoru	Hasta Sayısı(n)	Yüzde (%)
Tx	2	0,6
T0	35	11,3
Ta	21	6,8
Tis	12	3,9
T1	18	5,8
T2	79	25,6
T3	68	22
T4	73	23,7

Hastalarda lenf nodu metastaz varlığı incelendiğinde; lenf nodu metastazı belirsiz olan (Nx) 33 hasta (%10,7), lenf nodu metastazı olmayan (N0) 124 hasta (%40,3), lenf nodu metastazı olan (N1) 39 hasta (%12,7) ve lenf nodu metastazı olan (N2) 112 hasta (%36,4) olduğu tespit edildi (Tablo 4.8). Lenf nodu metastazı bölgelere göre değerlendirildiğinde; 82 hastada perivesikal lenf nodu, 127 hastada iliak lenf nodu, 31 hastada femoral lenf nodu, 78 hastada paraaortik lenf nodu ve 64 hastada ekstra abdominal lenf nodlarında metastaz tespit edilmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastalarda lenf nodu metastaz varlığı ve metastaz bölgeleri.

Lenf nodu metastazı	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Nx	33	10,7
N0	124	40,3
N1	39	12,7
N2	112	36,3
Lenf Nodu metastaz bölgeleri	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Perivesikal lenf nodu	82	26,6
İliak lenf nodu	127	41,2
Femoral lenf nodu	31	10
Paraaortik lenf nodu	78	25,3
Ekstra abdominal lenf nodları	64	20,7

Tanı anında 264 hastada metastaz saptanmamış, 37 hastada ise tanı anında metastaz saptanmış olup, 7 hastada tanı anında metastaz varlığı değerlendirilememiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Tanı anında metastaz varlığı .

Metastaz varlığı	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Değerlendirememiş	7	2,3
Var	37	12,0
Yok	264	85,7

Takip süresi içerisinde metastaz durumu değerlendirildiğinde; visseral metastazı olan 71 hasta (%44,3), sadece kemik metastazı olan 34 hasta (%21,2), visseral+kemik metastazı olan 55 hasta (%34,2) olduğu belirlendi (Tablo 4.10). Visseral metastazlar ise; akciğer metastazı olan 94 hasta (%55,2), karaciğer metastazı olan 66 hasta (%38,8), beyin metastazı olan 10 hasta (%6) idi (Tablo 4.11). Kemik metastazı olan toplam 89 hastanın kemik metastaz bölgeleri ise; aksiyel iskelet metastazı olan 27 hasta (%30,4), ekstra aksiyel iskelet metastazı olan 13 hasta (%14,6) ve aksiyel+ekstra aksiyel iskelet metastazı olan 49 hasta (%55) olarak tespit edildi. Kemik metastaz yerleri; pelvis metastazı olan 60 hasta, sakrum metastazı olan 52 hasta, vertebra metastazı olan 64 hasta, kosta metastazı olan 27 hasta, humerus metastazı olan 11 hasta olarak belirlendi (Tablo 4.12).

Tablo 4.10. Visseral – kemik metastaz varlığı

Metastaz	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Visseral metastaz	71	44,3
Kemik metastaz	34	21,2
Visseral+kemik metastaz	55	34,3
Toplam hasta sayısı	160	100

Tablo 4.11. Visseral metastaz yerleri

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Akciğer metastazı	94	55,2
Karaciğer metastazı	66	38,8
Beyin metastazı	10	6
Toplam hasta sayısı	170	100

Tablo 4.12. Kemik metastaz bölgeleri

	Hasta sayısı	Yüzde %
Aksiyel kemik	27	30,4
Ekstra aksiyel kemik	13	14,6
Aksiyel + ekstra aksiyel kemik	49	55
Toplam hasta sayısı	89	100

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Pelvis metastazı	60	28
Sakrum metastazı	52	24,3
Vertebra metastazı	64	30
Kosta metastazı	27	12,6
Humerus metastazı	11	5,1

Takipleri sırasında 308 hastanın 118'inde nüks (lokal veya metastaz olarak) gelişmemiştir. Bu 118 hastanın 42'si ex olup, 76 hasta (%64,4) ise yaşamaktadır. 190 hastada ise nüks gelişmiş olup 166'sı ex olup, 24'ü (%12,6) yaşamaktadır (Tablo 4.13). Nüks gelişen hastaların aldıkları 1.Seri tedavi değerlendirildiğinde; gemitabin+ karboplatin alan 63 hasta, gemitabin+sisplatin alan 32 hasta, sadece gemitabin alan 6 hasta, sadece sisplatin alan 2 hasta ve diğer tedavileri (BCG, gemitabin+etoposid, topotekan, dosetaksel, somatostatin, karboplatin+paklitaksel, sisplatin+etoposid, vinfluline, siklofosamid) alan 11 hasta tespit edilmiştir. (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Nüks varlığı ve verilen tedaviler .

	Hasta sayısı (%)	Ex	Yaşayan (%)
Nüks yok	118 (38,3)	42	76 (64,4)
Nüks var	190 (61,4)	166	24 (12,6)

1.seri kemoterapi tedavisi	Hasta sayısı	Ex	Yaşayan (%)
Gemsitabin+karboplatin	63	55	8 (12,7)
Gemsitabin+ sisplatin	32	25	7 (21,9)
Gemsitabin	6	6	0 (0)
Sisplatin	2	2	0 (0)
Diğer tedaviler	11	8	3 (27,3)

Neoadjuvan tedavisi açısından değerlendirildiğinde 23 (%7,4) hasta neoadjuvan tedavi almış olup, 285 hasta neoadjuvan tedavi almamıştır. Adjuvan tedavi alan 54 (%17,5) hasta olup 254 hasta adjuvan tedavi almamıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14.Neoadjuvan – adjuvan tedavi varlığı

	Tedavi aldı (%)	Tedavi almadı	Toplam hasta sayısı
Neoadjuvan tedavi	23 (%7,4)	285	308
Adjuvan tedavi	54 (%17,5)	254	308

Neoadjuvan tedavi	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Gemsitabin+ sisplatin	17	74
Gemsitabin+ karboplatin	4	7,3
Sisplatin	2	8,7
Adjuvan tedavi		
Gemsitabin+sisplatin	19	35,1
Gemsitabin +karboplatin	16	29,6
Gemsitabin	3	5,5
Sisplatin	13	24
Sisplatin +etoposid	2	3,7
Karboplatin	1	1,85

Kemik metastazı olan 89 hastadan 36'sı radyoterapi tedavisi almamış olup, 15 hasta aksiyel radyoterapi, 24 hasta ekstra aksiyel radyoterapi ve 14 hasta aksiyel+ekstra aksiyel tedavi almıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kemik metastazı olan hastalarda radyoterapi varlığı

	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Aksiyel iskelet	15	16,8
Ekstra aksiyel iskelet	24	27
Aksiyel+ekstra aksiyel iskelet	14	15,7
RT almayan	36	40,5

Toplam 308 hastada yanıt değerlendirilme yapılmıştır. Yanıt değerlendirilme yöntemi olarak 306 hastada BT, 49 hastada MRI (abdominal görüntüleme), 152 hastada PET-CT ve 79 hastada TVKS kullanılmıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Görüntüleme yöntemlerine göre dağılım.

	İşlemin yapıldığı hasta sayısı	Metastaz var	Metastaz yok
BT	306	62	244
MR	49	17	32
PET-CT	152	56	96
TVKS	79	32	47

Hastalar operasyon açısından değerlendirildiğinde, 218 hasta opere olmamış, 77 hasta total sistektomi, 11 hasta parsiyel sistektomi, 2 hasta radikal nefrektomi+mesane cuff operasyonu olmuştur (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Operasyon varlığı.

Operasyon	Hasta sayısı	Ex	Yaşıyor (%)
Total sistektomi	77	44	33 (42,9)
Parsiyel sistektomi	11	5	6 (54,5)
Radikal nefrektomi + mesane cuff	2	1	1 (50)
Yok	218	158	60 (27,5)

BCG tedavisi ve mitomisin tedavisi alan hastalar değerlendirildi. 49 hasta BCG tedavisini almış olup tedavi alan hastaların 10 yıllık takip süresi boyunca 22 hasta ex olmuş; 27 (%55,1) hasta ise yaşamaktadır. Mitomisin tedavisi alan 9 hasta olup tedavi alan hastalardan 3'ü takip sırasında ex olmuş; 6 hasta ise yaşamaktadır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. BCG ve mitomisin tedavisi alan hastalar.

	Aldı	Ex	Yaşiyor (%)
BCG tedavisi	49	22	27 (55,1)
Mitomisin tedavisi	9	3	6 (66,7)

Hastaların metastaz sonrası almış oldukları 2. ve 3. seri kemoterapi tedavileri incelendi (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Verilen tedavi rejimleri.

Kemoterapi rejimleri	Hasta sayısı (n)
2. serideki kemoterapi rejimleri	Toplam n: 38
Taxol	26
Gemsitabin + karboplatin	6
Topotekan	1
Sisplatin + gemsitabin	1
Etoposid + siklofosfamid	1
Sisplatin	1
Taksol + Sisplatin	1
Methotreaksat	1
3.seri kemoterapi rejimleri	Toplam n: 4
Gemsitabin+karboplatin	1
Vinflunine	2
Pemetrexed	1

Hastaların tanı sırasında bakılan labaratuvar değerlerinin hastanemizin referans değerlerine göre sınıflandırılması Tablo 4.20 de yapılmıştır.

Tablo 4.20. Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerlerinin referans değerlerine göre sınıflandırılması.

Labaratuvar değerleri	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Wbc		
Normal (4000-10000)	194	62,98
Anormal (referans dışı)	114	37,02
Nötrofil		
Normal (2000-6000)	98	31,8
Anormal (referans dışı)	210	68,2
Lenfosit		
Normal (1000-4800)	257	83,4
Anormal (referans dışı)	51	16,6
NLR		
<5	197	63,96
≥5	111	36,04
NLR		
≤ 3,33	136	44,15
>3,33	172	55,85
Hemoglobin		
<10 gr/dl	63	20,5
≥10 gr/dl	245	79,5
Trombosit		
Normal (100000-450000/mm ³)	249	80,8
Anormal	59	19,2
MPV		
Normal (9-12 fl)	128	41,5
Anormal (referans dışı)	180	58,5
Albümin		
Anormal (<3,5) gr/dl	93	31,8
Normal (≥3,5) gr/dl	215	68,2
Kalsiyum		
Normal (8,6-10,2) mg/dl	253	82,1
Anormal (referans dışı)	55	17,9
Creatin		
Normal ≤ 1,20)	167	54,4
Anormal (referas dışı)	140	45,6
Crp		
≤5 mg/l	22	26,5
>5 mg/l	61	73,5

Tablo 4.20. ”Devam “ Hastaların tanı anındaki labaratuvar değerlerinin referans değerlerine göre sınıflandırılması.

AST ≤40 U/L >40 U/L	286 22	92,8 7,2
ALT ≤40 U/L >40 U/L	293 15	95,1 4,9
GGT ≤71 IU/L >71 IU/L	236 51	82,2 17,8
LDH ≤225 U/L >225 U/L	123 161	43,3 56,7
ALP ≤129 U/L >129 U/L	172 136	55,8 44,2

Hastalar kemik koruyucu tedavi açısın değerlendirildi. Kemik metastazı olan 89 hastadan denosumab tedavisi alan 1 hasta, bifosfanat tedavilerden; zoledronik asit alan 30 hasta, alendronik asit alan 2 hasta, ibandronik asit alan 2 hasta olarak bulundu. 54 hasta ise tedavi almamıştır. Denosumab tedavisi alan 1 hasta olması nedeniyle denosumab- bisfosfanat tedavisi istatistiksel olarak karşılaştırılmadı. Bifosfanat tedavileri ise ibandronik asit ve aledronik asit alan hasta sayısı az olması nedeniyle istatistiksel olarak karşılaştırılmadı (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Kemik metastazı olan hastalarda kemik koruyucu tedavi .

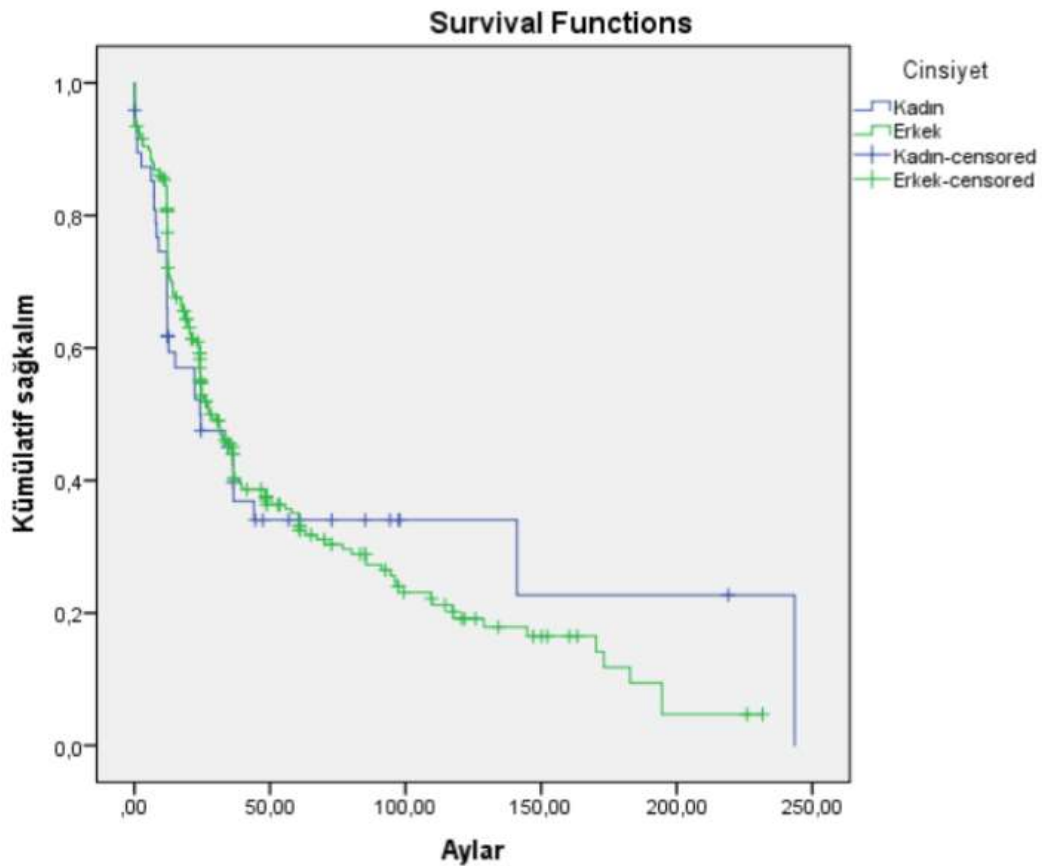
	Hasta sayısı	Ex	Yaşayan (%)	GS
Zoledronik asit	30	26	4 (13,3)	33,1±8,6
İbandronik asit	2	2	0 (0)	46,4±14
Alendronik asit	2	2	0 (0)	30,2±18,2
Denosumab	1	1	0 (0)	27,3±0
Tedavi yok	54	49	5 (9,3)	26,5±6,4
Genel	89	80	9 (10,1)	29,0±4,7

4.2. Genel Sağkalım Analizi

Çalışmaya dahil edilen 308 hastanın 48'i kadın hasta olup takip süresi sonunda hastalarının 17'si (%35,4) yaşamaktadır, 31'i ex olmuştur. 260 erkek hastanın 83'ü (%31,9) yaşamaktadır, 177'si ex olmuştur. Cinsiyetlere göre ortalama yaşam süresi (GS) değerlendirildiğinde kadın hastalarda ortalama yaşam süresi $81,79 \pm 17,4$ ay, erkek hastalarda $62,64 \pm 5,2$ ay olarak tespit edilmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,962$). (Tablo 4.22 ve Şekil 4.1)

Tablo 4.22. Hastaların tanı sonrası ortalama yaşam süresi(median)

Cinsiyet	Süre (Ay)
Kadın	$81,79 \pm 17,4$
Erkek	$62,64 \pm 5,2$

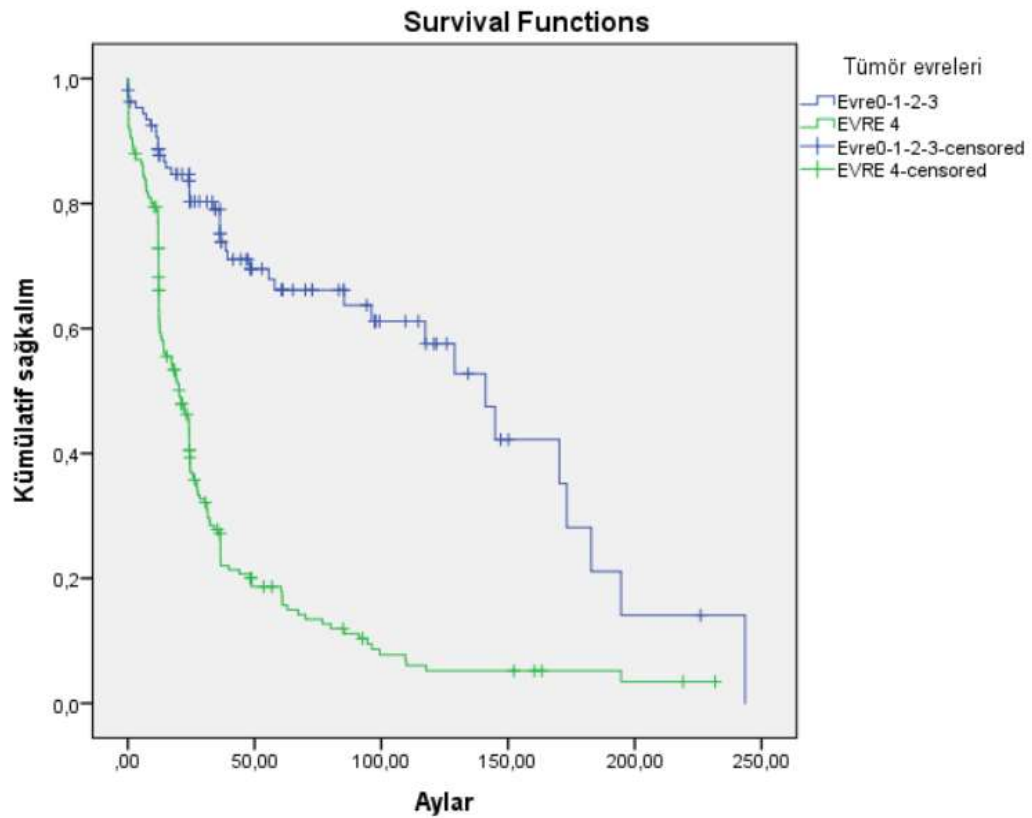


Şekil 4.1. Cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi.

Evrelemenin ortalama yaşam süresi (GS) üzerine etkisi incelendiğinde; evre 0,1,2,3 olan hastaların ortalama yaşam süresi $141,1 \pm 15,1$ ay (min:111,3 max:170,9), evre 4 olan hastalarda ise ortalama yaşam süresi $20,3 \pm 2,8$ ay (min:14,8 max:25,8) olarak tespit edildi. Evre 4 olan hastalarda ortalama yaşam süresi anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0,001$). (Tablo 4.23 ve Şekil 4.2).

Tablo 4.23. Evreye göre ortalama yaşam süresi

Evre	GS (median)	%95 Güven aralığı
Evre 0,1,2,3	$141,1 \pm 15,1$	111,3 - 170,9
Evre 4	$20,3 \pm 2,8$	14,8 - 25,8
Ortalama	$27,5 \pm 3$	21,5 - 33,6



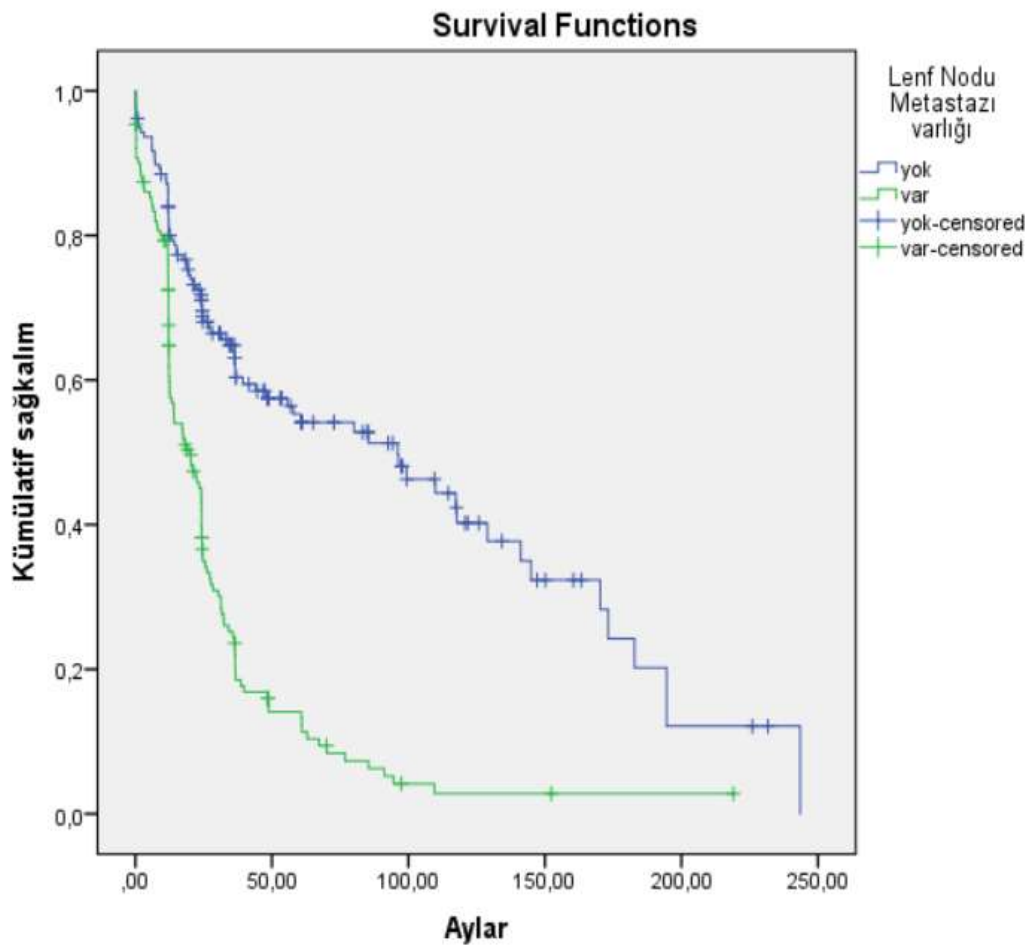
Lenf nodu metastazı açısından değerlendirilen hastalarda lenf nodu metastazı olmayan 157 hastanın ortalama yaşam süresi $96,1 \pm 22,7$ ay iken lenf nodu metastazı

olan 151 hastada ortalama yaşam süresi $20,1 \pm 3,7$ ay olarak tespit edilmiştir. Lenf nodu metastaz varlığını ortalama yaşam süresine anlamlı etkisi vardır ($p < 0,001$).

(Tablo 4.24 ve Şekil 4.3)

Tablo 4.24 Lenf nodu metastaz varlığının survey üzerine etkisi .

Lenf nodu metastazı	GS	%95 Güven aralığı
Yok	$96,1 \pm 22,7$	51,5 - 140,7
Var	$20,1 \pm 3,7$	12,7 - 27,6
Genel	$27,5 \pm 3,0$	21,5 - 33,6

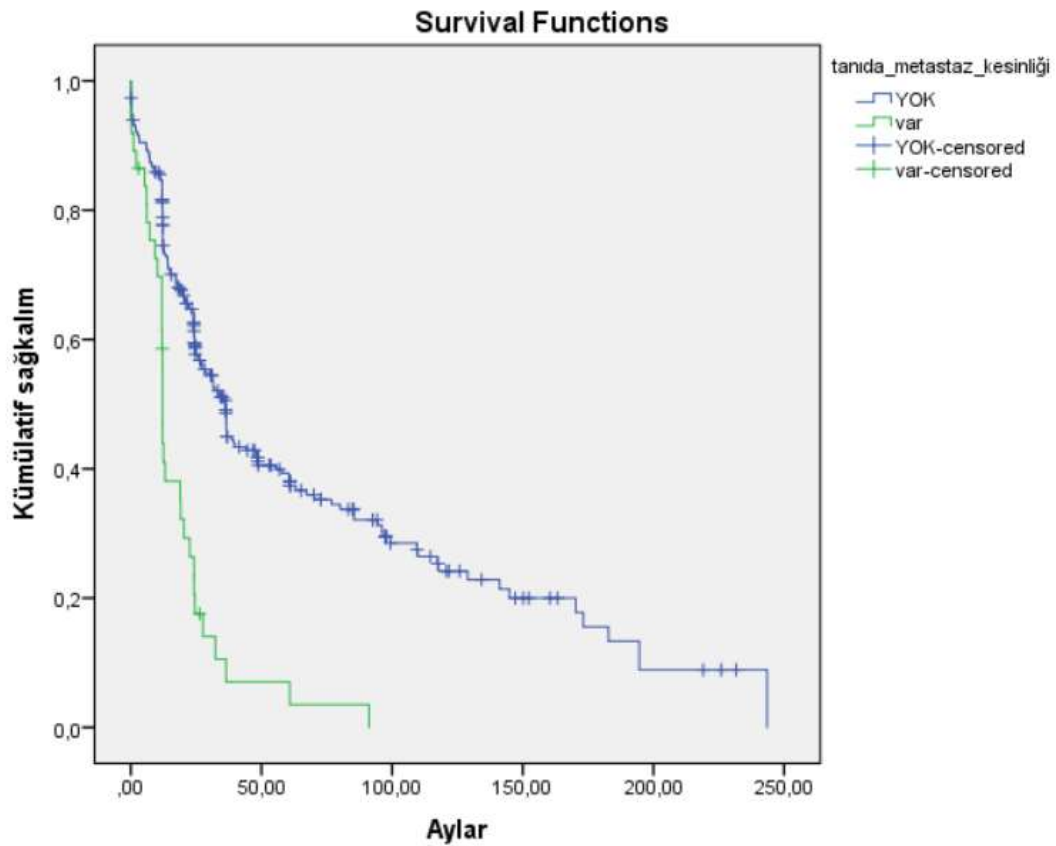


Şekil 4.3 Lenf nodu metastaz varlığının sağkalım eğrisi.

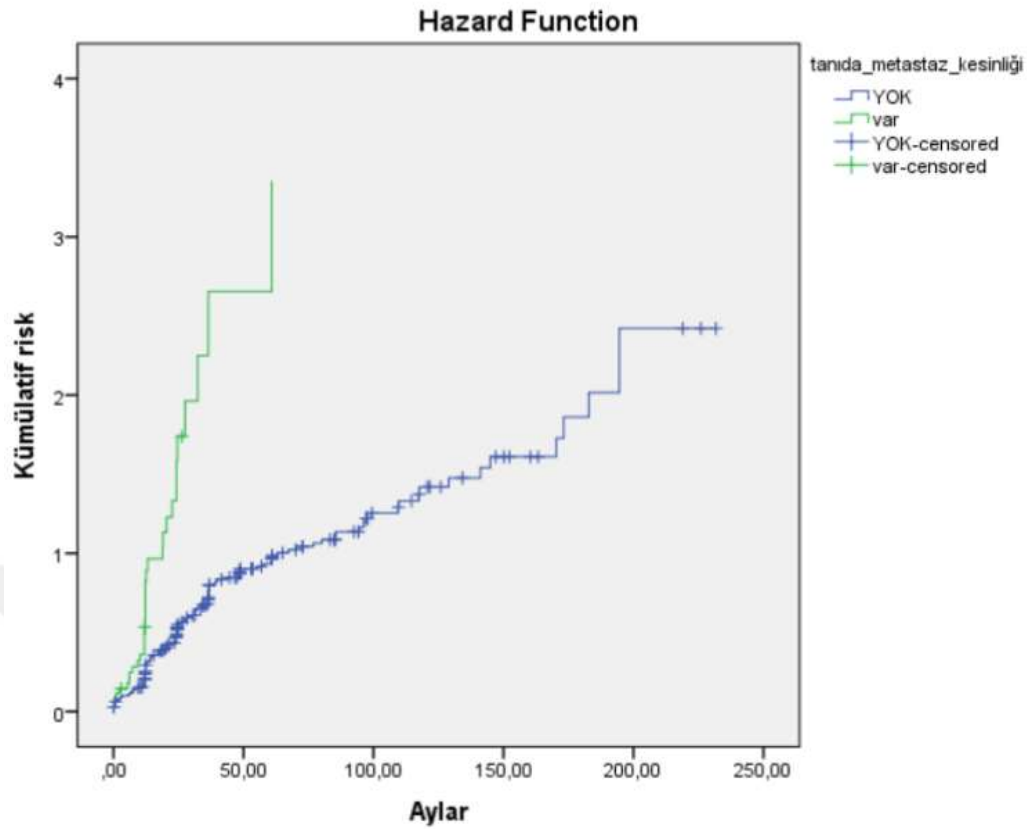
Tanı anında 264 hastada metastaz saptanmamış, 37 hastada ise tanı anında metastaz saptanmıştır. Metastaz saptanmayan 264 hastanın 169'u ex olmuş olup, 95'i yaşamaktadır (%36). Metastaz saptanan 37 hastanın 34'ü ex olmuş olup, 3'ü yaşamaktadır (%8,1). Tanı anında metastazı olmayan hastalarda ortalama yaşam süresi $36,3 \pm 2,9$ aydır. Tanı anında metastazı olan hastalarda ortalama yaşam süresi $12,1 \pm 0,0$ aydır. Tanı anında metastaz olmamasının survey üzerinde anlamlı etkisi bulunmaktadır ($p < 0,001$). (Tablo 4.25 ve Şekil 4.4 , Şekil 4.5)

Tablo 4.25. Tanı anında metastaz varlığının survey üzerine etkisi.

Tanı anında metastaz varlığı	Hasta sayısı	Ex	Yaşayan	GS
Yok	264	169	95	$36,3 \pm 2,9$
Var	37	34	3	$12,1 \pm 0,0$
Genel				$28,3 \pm 3,5$



Şekil 4.4. Tanı anında metastaz varlığının aylara göre sağkalım eğrisi .

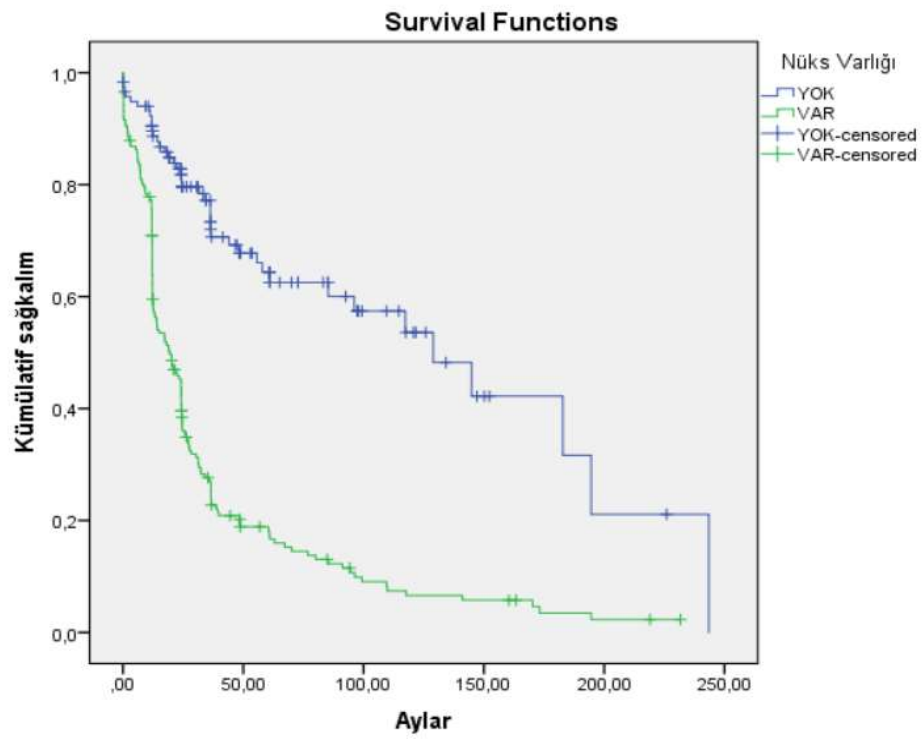


Şekil 4.5. Tanı anında metastaz varlığının – kümülatif risk grafisi (HR).

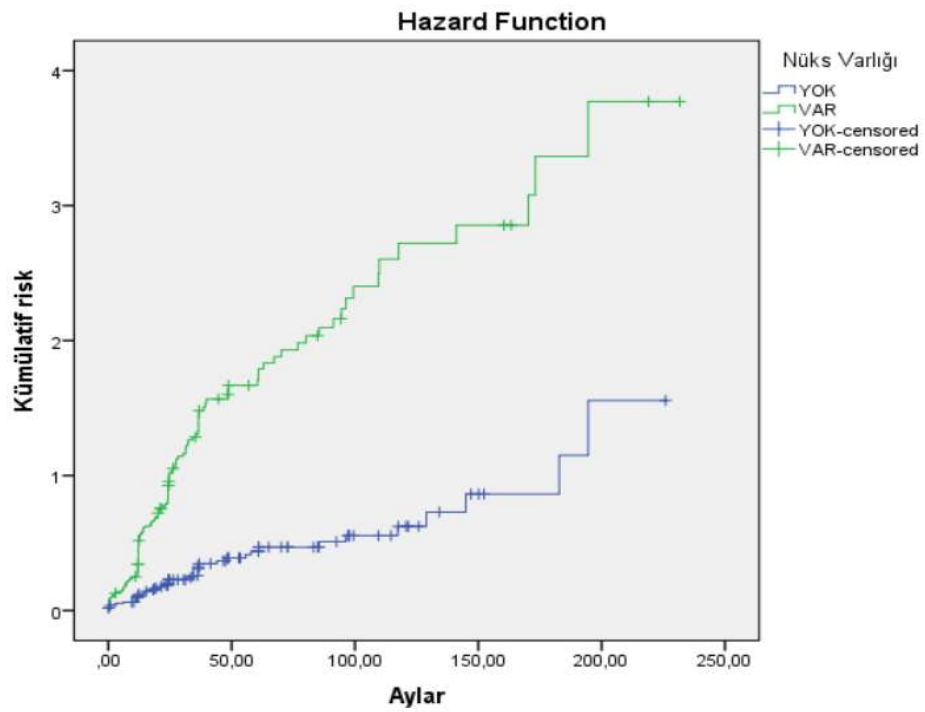
Takip süresince nüks olmayan hastalarda ortalama yaşam süresi $128,9 \pm 25,4$ ay olup, nüks (lokal veya metastaz) olan hastalarda ortalama yaşam süresi $19,4 \pm 3,5$ ay olarak tespit edilmiştir. Hastalarda nüksün olmayışı ortalama yaşama süresini (GS) anlamlı derecede etkilemektedir ($p < 0,001$). (Tablo 4.26 ve Şekil 4.6, Şekil 4.7)

Tablo 4.26. Nüks varlığının ortalama yaşam süresi üzerine etkisi.

Nüks varlığı	GS	%95 Güven aralığı
Var	$19,4 \pm 3,5$	12,4 - 26,3
Yok	$128,9 \pm 25,4$	79,1 - 178,1
Genel	$27,5 \pm 3,0$	21,5 - 33,6



Şekil 4.6. Nüks varlığı-sağkalım eğrisi

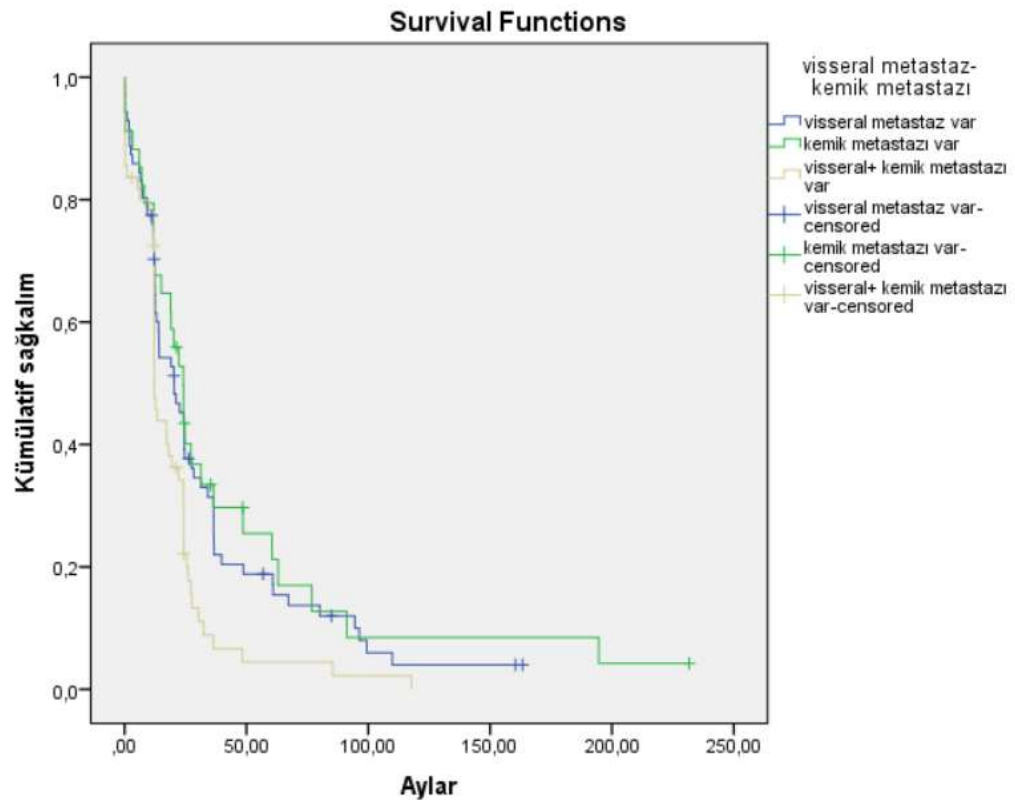


Şekil 4.7. Nüks varlığının survey üzerindeki etkisi

Metastazı olan hastalarda ortalama yaşam süresi değerlendirildiğinde visseral metastazı olan hastalarda ortalama yaşam süresi $20,3 \pm 5,1$ ay, kemik metastazı olanlarda $24,1 \pm 2,8$ ay, visseral+kemik metastazı olan hastalarda $12,2 \pm 0,4$ ay olarak tespit edildi. Visseral+kemik metastazı olan hastalarda ortalama yaşam süresi anlamlı olarak daha azdı ($p=0,022$). (Tablo 4.27. ve Şekil 4.8)

Tablo 4.27. Metastaz bölgelerine göre ortalama yaşam süresi.

Metastaz varlığı	GS (median)	%95 Güven aralığı
Visseral	$20,3 \pm 5,1$	10,3 - 30,4
Kemik	$24,1 \pm 2,8$	18,6 - 29,6
Visseral+kemik	$12,2 \pm 0,4$	11,2 - 13,2
Genel	$19,0 \pm 2,9$	13,2 - 24,8



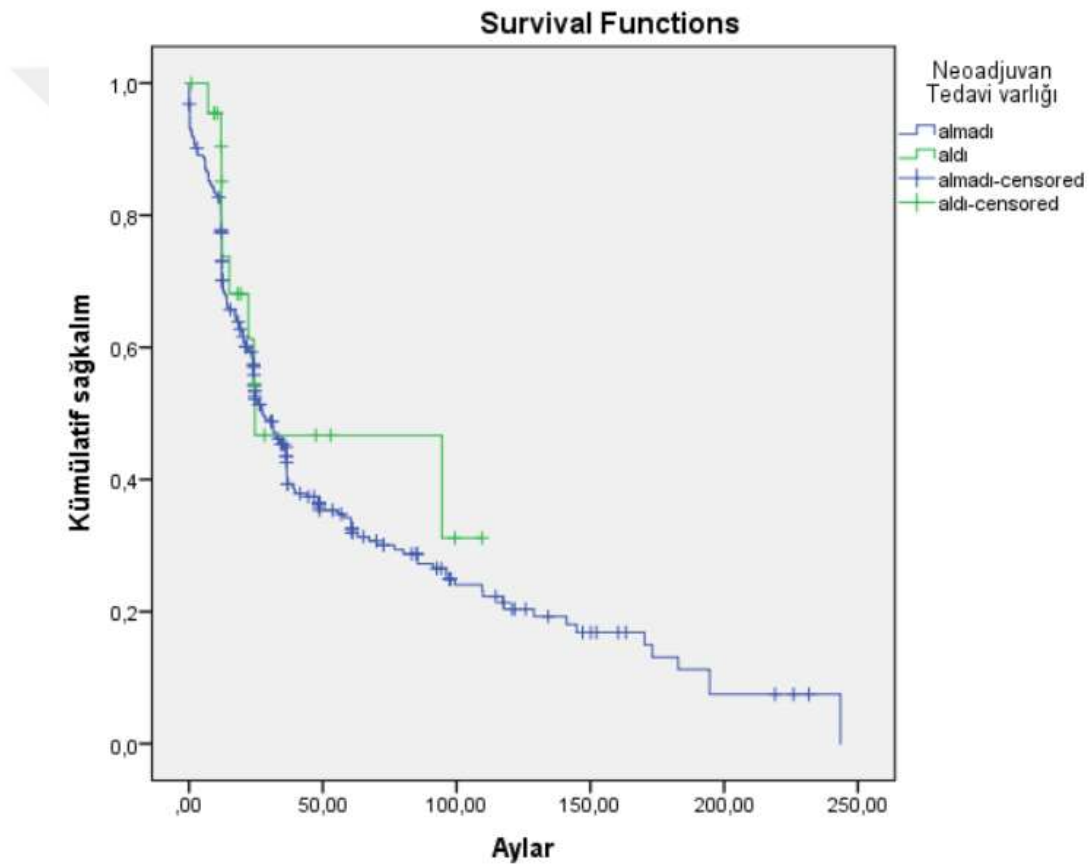
Şekil 4.8 Metastaz bölgelerine göre sağkalım eğrisi.

Tedavi alan hastalar değerlendirildiğinde 308 hastadan neoadjuvan tedavi alan 23 hasta olup, 285 hasta neoadjuvan tedavi almamıştır. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda ortalama yaşam süresi $24,6 \pm 30,5$ ay olup, tedavi almayan hastalarda

27,5±3,2 ay olarak tespit edilmiştir. Neoadjuvan tedavi varlığının survey üzerine anlamlı etkisi tespit edilememiştir (p=0,435). (Tablo 4.28. ve Şekil 4.9)

Tablo 4.28. Neoadjuvan tedavinin ortalama yaşam süresine etkisi

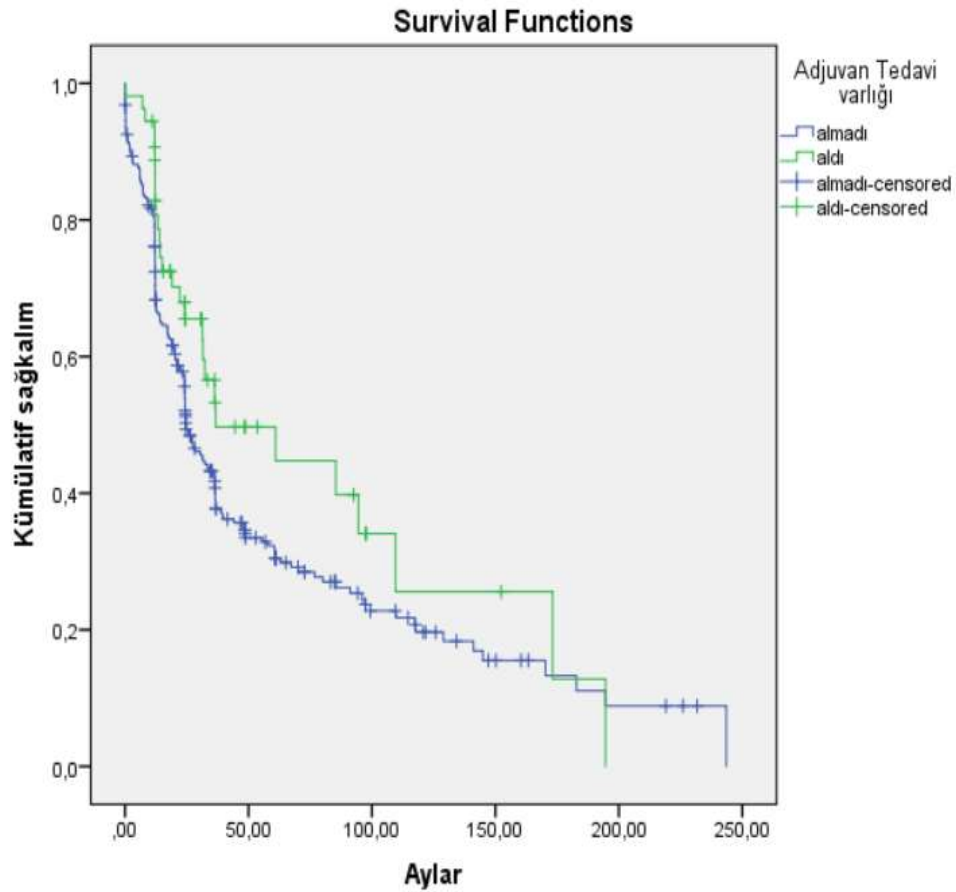
Neoadjuvan tedavi	GS	%95 Güven aralığı
Almadı	27,5 ±3,2	21,2 - 33,8
Aldı	24,6 ± 30,5	0,0 - 84,4
Genel	27,5 ± 3,0	21,5 - 33,6



Adjuvan tedavi alan 54 hasta olup 254 hasta adjuvan tedavi almamıştır. Adjuvan tedavi alan hastalarda ortalama yaşam süresi 36,7±19,6 ay olup, tedavi almayan hastalarda 24,6±2,1 ay olarak tespit edilmiştir. Adjuvan tedavi alan hastalarda ortalama yaşam süresi tedavi almayanlara göre daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,075).(Tablo 4.29 ve Şekil 4.10)

Tablo 4.29. Adjuvan tedavinin ortalama yaşam süresine etkisi .

Adjuvan tedavi	GS	%95 güven aralığı
Almadı	24,6±2,1	20,3 - 28,8
Aldı	36,7±19,6	0,0 - 75,1
Genel	27,5±3,0	21,5 - 33,6

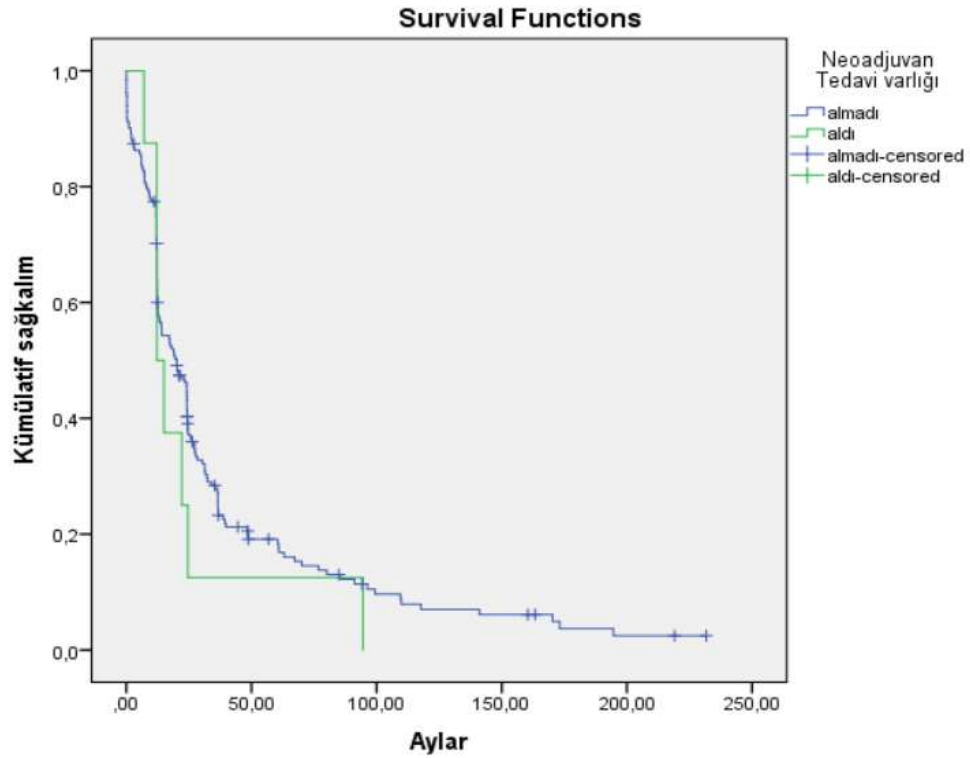
**Şekil 4.10.** Adjuvan tedaviye göre genel sağ kalım eğrisi.

Nüks olan 190 hasta neoadjuvan ve adjuvan tedavi açısından değerlendirildi. Neoadjuvan tedavi alan 8 hasta almayan 182 hasta bulundu. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda GS 12,2±2,0 ay tedavi almayan hastalarda GS 20,1±3,4 aydı. İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,434) (Tablo 4.30; Şekil 4.11). Adjuvan tedavi alan 28 hasta, tedavi almayan 162 hasta bulundu. Adjuvan tedavi alan hastalarda GS 24,2±9,7 ay, tedavi almayanlarda GS 18,9±3,8 aydı. Adjuvan tedavi alan hastalarda yaşam süresi uzun olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,98) (Tablo 4.31; Şekil 4.12). Nüks olan hastalarda neoadjuvan ve adjuvan tedavinin genel

sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmaması tedavi alan hasta sayısının az olması ile ilişkilendirildi.

Tablo 4.30. Nüks olan hastalarda neoadjuvan tedavi varlığı

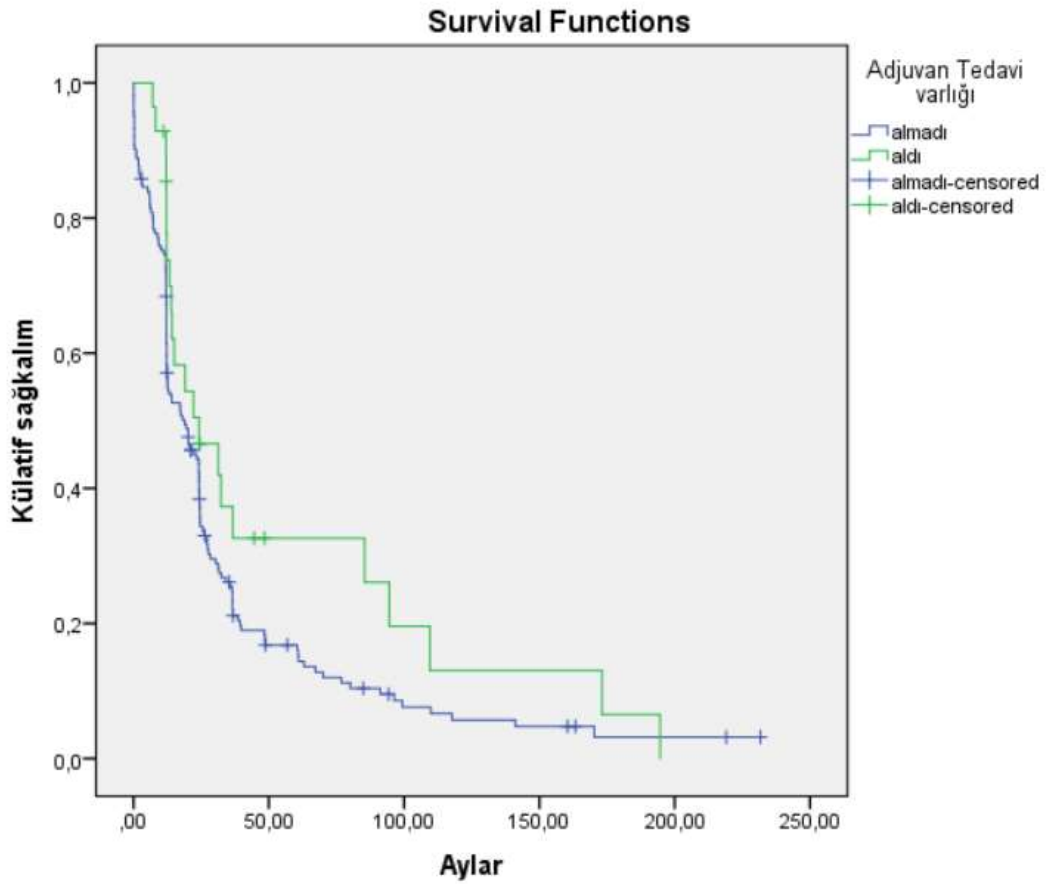
	Hasta sayısı	Ex	Yaşiyor (%)	GS
Neoadjuvan var	8	8	0 (0)	12,2±2,0 ay
Neoadjuvan yok	182	158	24 (13,2)	20,1±3,4 ay
Genel	190	166	24 (12,6)	19,4±3,5 ay



Şekil 4.11. Nüks olan hastalarda neoadjuvan tedavinin sağkalım eğrisi.

Tablo 4.31. Nüks olan hastalarda adjuvan tedavi varlığı.

	Hasta sayısı	Ex	Yaşiyor (%)	GS
Adjuvan aldı	28	22	6 (21,4)	24,2±9,7
Adjuvan almadı	162	144	18 (11,1)	18,9±3,8
Genel	190	166	24 (12,6)	19,4±3,5

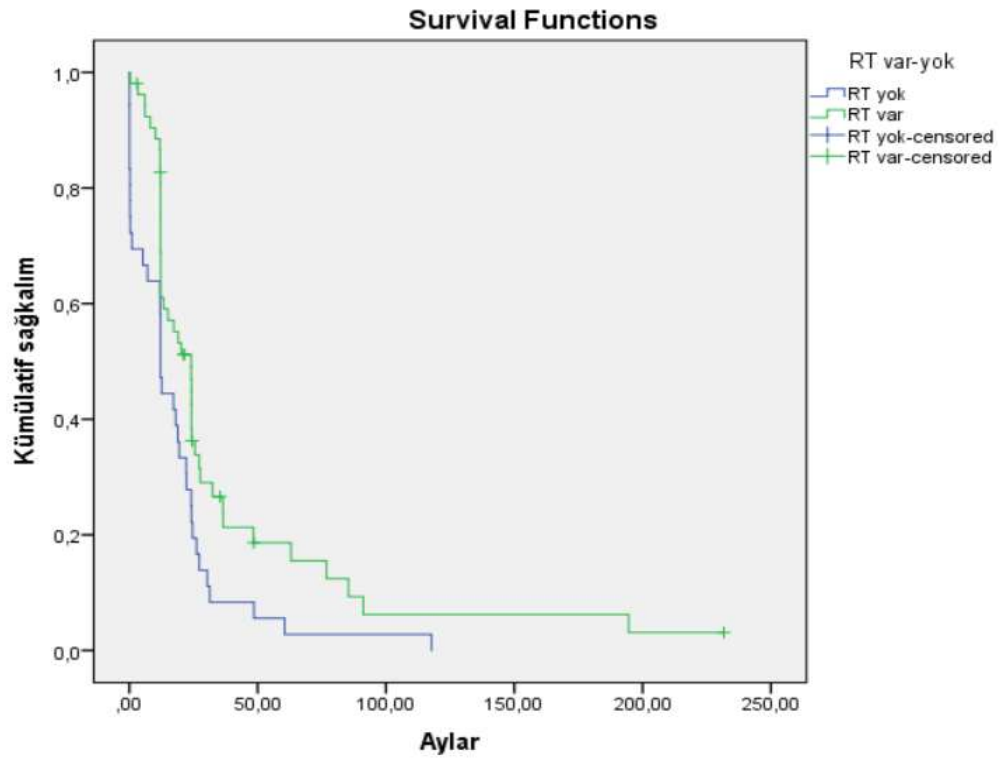


Şekil 4.12 . Nüks olan hastalarda adjuvan tedavi varlığı sağkalım eğrisi.

Kemik metastazı olan 89 hastadan 36'sı radyoterapi tedavisi almamış olup, 53 hasta radyoterapi tedavisi almıştır. Radyoterapi tedavisi almayan hastalarda ortalama yaşam süresi $12,1 \pm 0,3$ ay olup, radyoterapi tedavisi alan hastalarda $24,1 \pm 4,6$ ay olarak tesit edilmiştir. Radyoterapi tedavisinin kemik metastazı olan hastalarda survey üzerinde anlamlı etkisi vardır ($p=0,008$). (Tablo 4.32 ve Şekil 4.13)

Tablo 4.32. Kemik metastazı olan hastalarda radyoterapi varlığının survey üzerine etkisi

Radyoterapi	GS	%95 Güven aralığı
Yok	$12,1 \pm 0,3$	11,5 - 12,8
Var	$24,1 \pm 4,6$	14,9 - 33,2
Genel	$17,3 \pm 3,6$	10,0 - 24,5

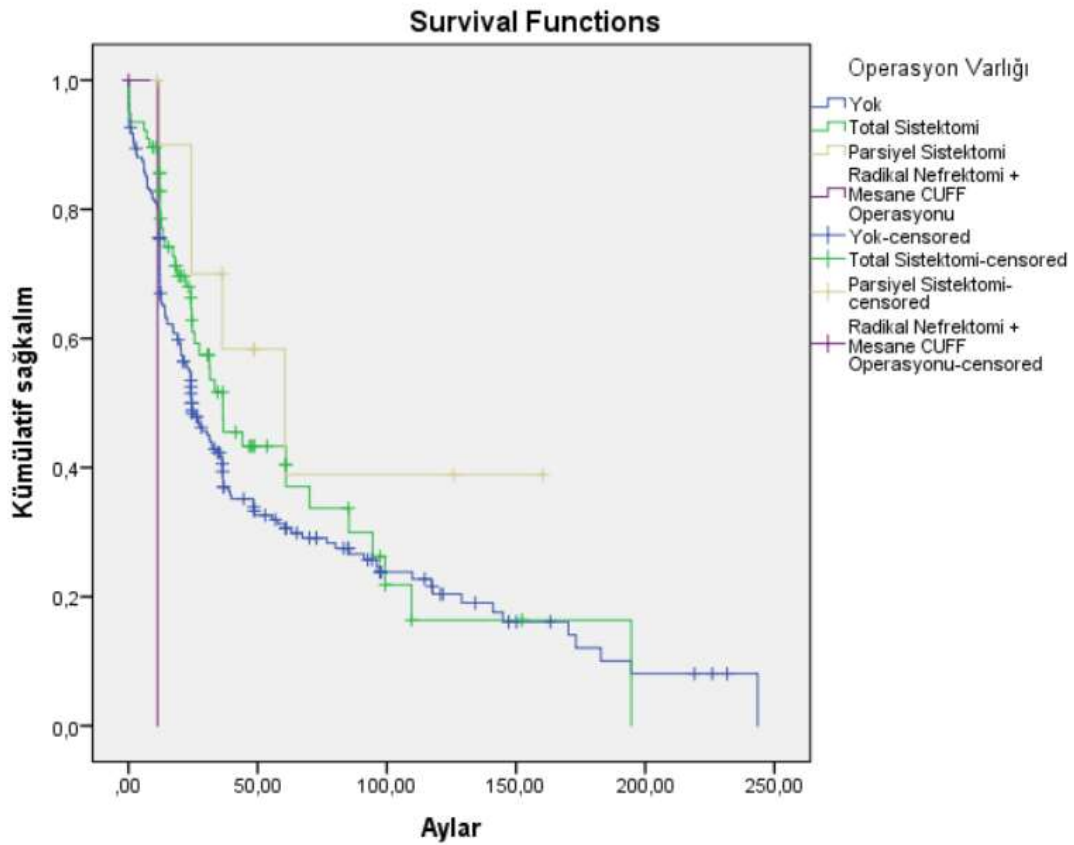


Şekil 4.13 Kemik metastazı olan hastalarda radyoterapi varlığının sağkalım eğrisi.

Operasyonun ortalama yaşam süresine etkisi değerlendirildiğinde, opere olmayan 218 hastada ortalama yaşam süresi $24,3 \pm 2,7$ ay, total sistektomi yapılan 77 hastada $36,5 \pm 6,7$ ay, parsiyel sistektomi yapılan 11 hastada $60,5 \pm 23,8$ ay ve radikal nefrektomi + mesane cuff operasyonu yapılan 2 hastada $11,2 \pm 0$ ay olarak tespit edilmiştir. Operasyonun hastalarda survey üzerinde olumlu etkisi tespit edilmiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı etkisi tespit edilememiştir ($p=0,083$). (Tablo 4.33 ve Şekil 4.14)

Tablo 4.33. Operasyon varlığının survey üzerine etkisi.

Operasyon	GS (median)	%95 Güven aralığı
Total sistektomi	$36,5 \pm 6,7$	23,3 - 49,7
Parsiyel sistektomi	$60,5 \pm 23,8$	13,7 - 107,3
Radikal nefrektomi+mesane cuff	$11,2 \pm 0$ ay	- -
Yok	$24,3 \pm 2,7$	18,8 - 29,8
Genel	$27,5 \pm 3,0$	21,5 - 33,6

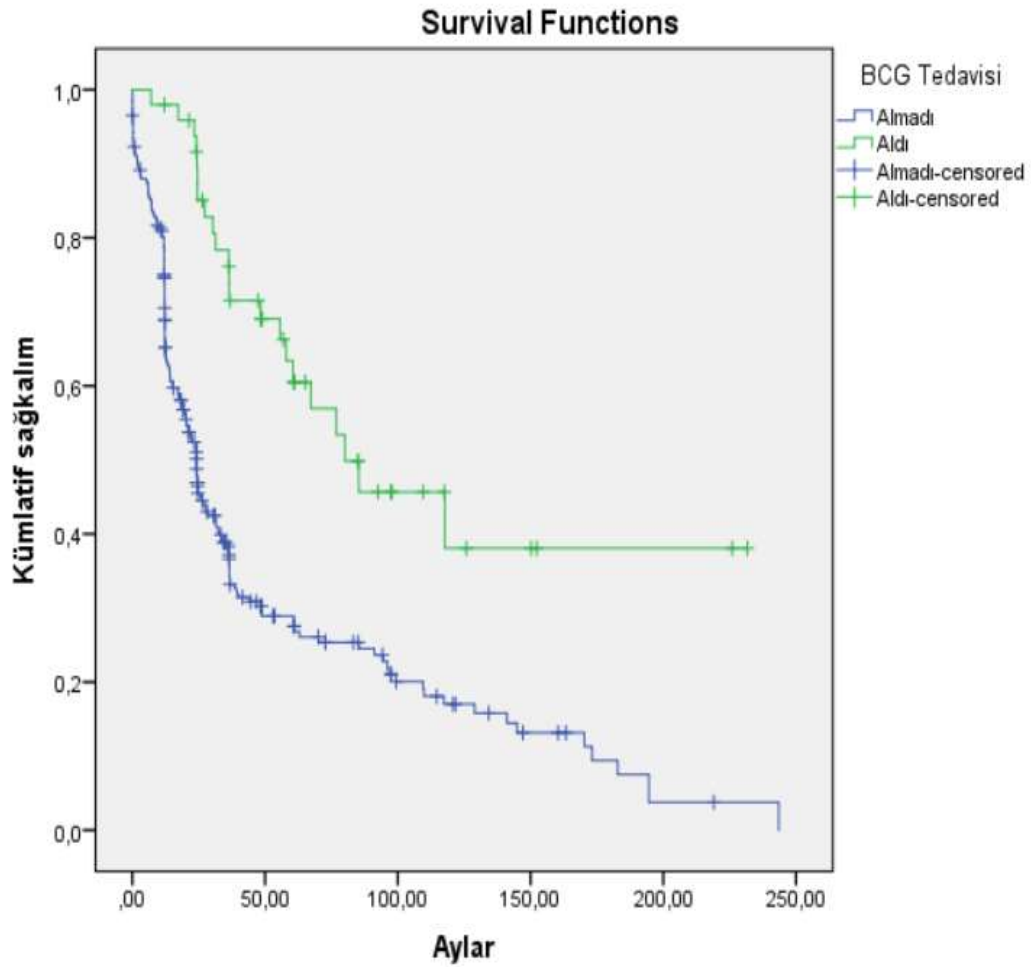


Şekil 4.14. Operasyonun varlığının sağkalım eğrisi.

BCG tedavisi açısından değerlendirildiğinde 259 hasta tedavi almamış, 49 hasta ise tedavi almıştır. Tedavinin survey üzerindeki etkisine bakıldığında tedavi almayan hastalarda ortalama yaşam süresi $24,2 \pm 1,6$ ay, tedavi alan hastalarda ise $80,1 \pm 22,4$ ay olarak tespit edilmiştir. BCG tedavisi almanın survey üzerine anlamlı etkisi mevcuttur ($p < 0,001$) (Tablo 4.34; Şekil 4.15.).

Tablo 4.34. BCG tedavisin survey üzerine etkisi.

BCG tedavisi	GS (median)	%95 Güven aralığı
Almadı	$24,2 \pm 1,6$	21,0 - 27,4
Aldı	$80,1 \pm 22,4$	36,1 - 124,1
Genel	$27,5 \pm 3,0$	21,5 - 33,6

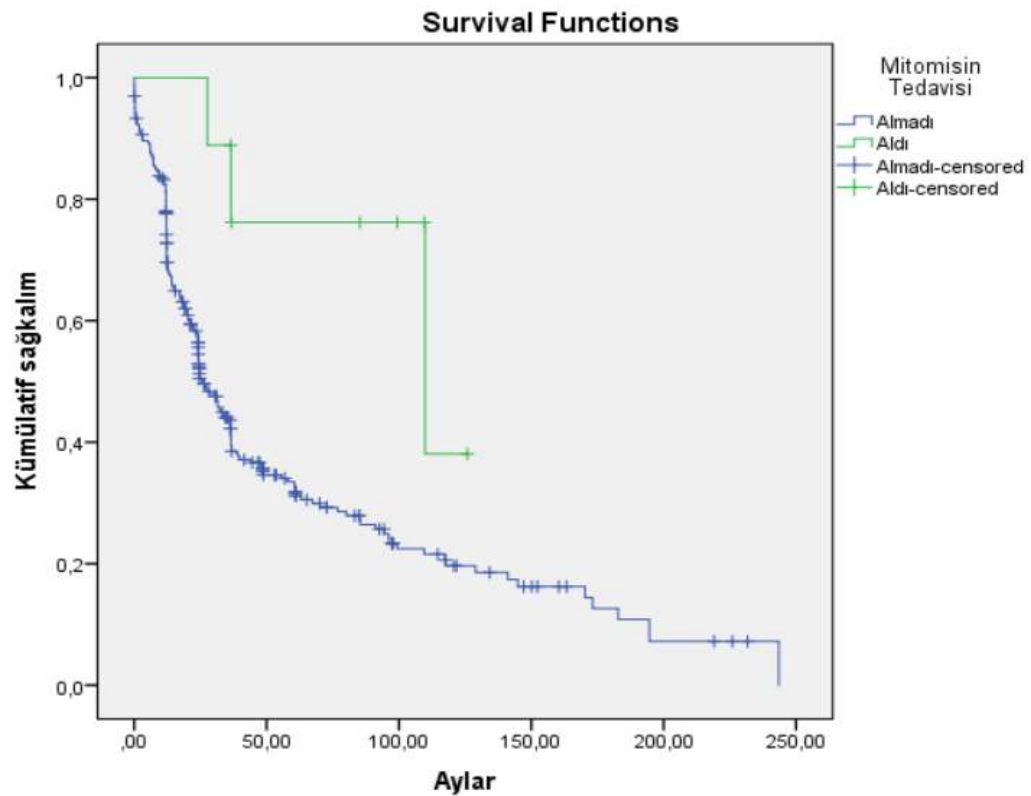


Şekil 4.15. BCG tedavisinin sağkalım eğrisi.

Mitomisin tedavisi açısından değerlendirildiğinde tedavi almayan 299 hastada ortalama yaşam süresi $26,1 \pm 2,3$ ay olup, tedavi alan 9 hastada ortalama yaşam süresi $109,8 \pm 53,7$ aydır. Mitomisin tedavisi almanın süreye anlamlı etkisi mevcuttur ($p=0,017$). (Tablo 4.35; Şekil 4.16).

Tablo 4.35. Mitomisin tedavisinin süreye etkisi

Mitomisin tedavisi	GS	%95 Güven aralığı
Almadı	$26,1 \pm 2,3$	min:21,6 max:30,6
Aldı	$109,8 \pm 53,7$	min:4,4 max:215,1
Genel	$27,5 \pm 3,0$	min:21,5 max:33,6



Şekil 4.16 Mitomisin tedavisinin sağkalım eğrisi.

Çalışmaya alınan hastalar erken evre (Evre 0a-0is-1) ve ileri evre (Evre 2-3-4) olarak iki gruba ayrıldı. Erken evre olan 47 hasta, ileri evre olan 261 hasta bulundu. Erken evre olan hastaların BCG ve mitomisin tedavisine göre ortalama yaşam süresi (GS) değerlendirildi. Erken evre olup BCG tedavisi alan 20 hasta, tedavi almayan 27 hasta bulundu. Tedavi alan hastalarda GS $171,1 \pm 23,4$ ay, tedavi almayanlarda $138,4 \pm 18,8$ ay olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,351$) (Tablo 4.36). Erken evre olup mitomisin alan hasta sayısı 3 olup tedavi almayan hasta sayısı 44 olarak bulundu. Tedavi alan hasta sayısının az olması ve hala yaşıyor olması nedeniyle istatistiksel çalışma yapılamadı (Tablo 4.37).

Tablo 4.36. Erken evre olan hastalarda BCG tedavisinin değerlendirilmesi.

	Hasta sayısı	Ex	Yaşiyor (%)	GS
BCG aldı	20	4	16 (80)	$171,1 \pm 23,4$ ay
BCG almadı	27	12	15 (55,6)	$138,4 \pm 18,8$ ay
Genel	47	16	31 (66)	$150 \pm 16,5$ ay

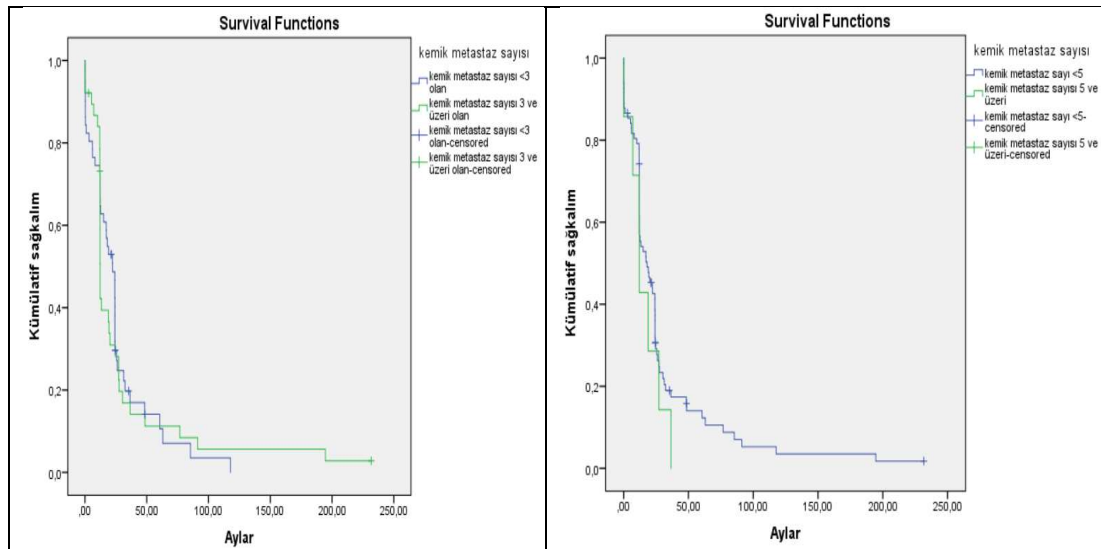
Tablo 4.37. Erken evre olan hastalarda mitomisin tedavisinin değerlendirilmesi.

	Hasta sayısı	Ex	Yaşıyor (%)	GS
Mitomisin aldı	3	0	3 (100)	-
Mitomisin almadı	44	16	28 (63,6)	-
Genel	47	16	31 (86,6)	-

Kemik metastazı olan 89 hastanın kemik metastaz sayısına göre <3 ve ≥ 3 olarak gruplandırıldı. Kemik metastaz sayısı <3 olan gruptaki hasta sayısı 51 olup GS $22,2\pm 3,3$ ay, ≥ 3 olan gruptaki hasta sayısı 38 olup GS $12,2\pm 0,3$ ay olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,830$). Hastalar kemik metastaz sayısı <5 ve ≥ 5 olarak gruplandırıldığı <5 olan gruptaki hasta sayı 82 olup GS $18,0\pm 4,6$ aydı. Kemik metastaz sayısı ≥ 5 olan grupta 7 hasta olup GS $12,1\pm 0,3$ ay olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,269$) (Tablo 4.38). (Şekil 4.17)

Tablo 4.38 Kemik metastaz sayısı ve median yaşam süresi .

Kemik metastaz sayısı	Hasta sayısı	Yüzde (%)	GS (Ay)	p değeri
<3	51	57,3	$22,2\pm 3,3$	0,830
≥ 3	38	42,7	$12,2\pm 0,3$	
<5	82	92,1	$18,0\pm 4,6$	0,269
≥ 5	7	7,9	$12,1\pm 0,3$	

**Şekil 4.17.** Kemik metastaz sayısına göre sağkalım eğrisi

Kemik metastazı olan hastalar; pelvis, vertebra, pelvis+vertebra ve diğerleri olarak gruplandırıldı. Pelvis metastazı olan 18 hasta, vertebra metastazı olan 22 hasta, pelvis+ vertebra metastazı olan 42 hasta ve diğer bölgelerde metastazı olan 7 hasta bulundu. Genel sakalım açısından karşılaştırıldı. Pelvis metastazı olan hastalarda GS $12,5\pm 11,8$ ay, vertebra metastazı olan hastalarda GS $24,1\pm 1,5$ ay, pelvis+vertebra metastazı olan hastalarda GS 12,2 ay, diğer bölgelerde metastazı olan hastalarda $17,3\pm 3,6$ ay olarak bulundu. Pelvis metastazı olan hastalarda vertebra metastazı olan hastalara göre GS daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,427$)(Tablo 4.39)

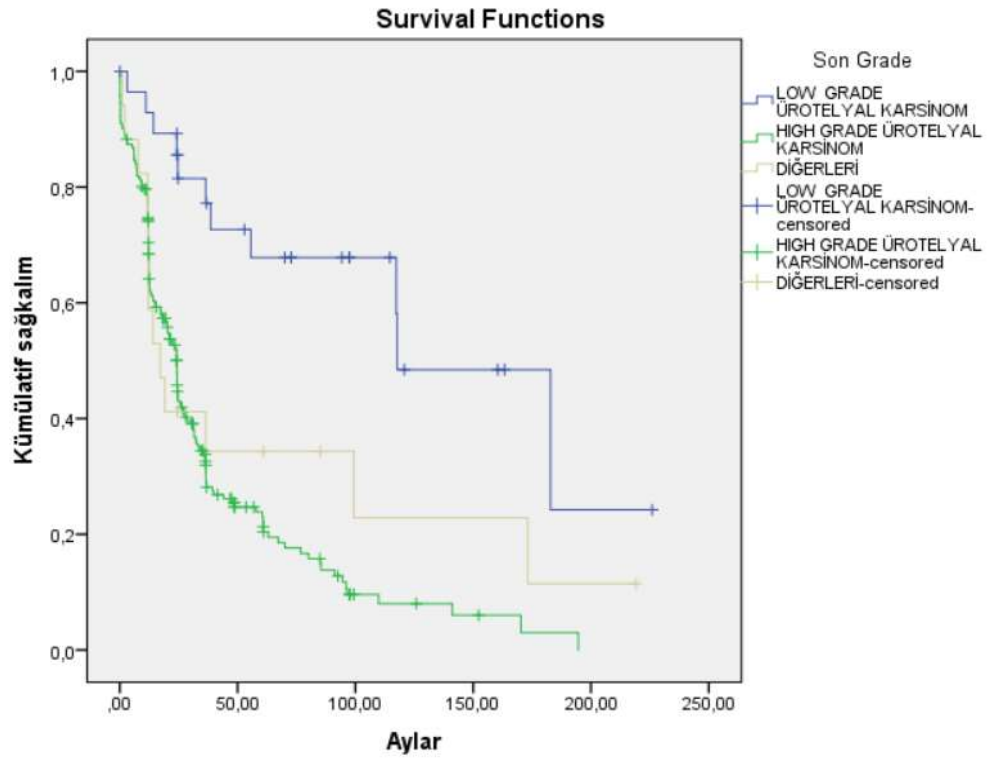
Tablo 4.39. Kemik metastaz bölgelerin sağkalım tablosu.

	Hasta sayısı	Ex	Yaşıyor (%)	GS
Pelvis	18	16	2 (11,1)	$12,5\pm 11,8$
Vertebra	22	22	19 (13,6)	$24,1\pm 1,5$
Pelvis+vertebra	42	38	4 (9,5)	12,2
Diğer metastazlar	7	7	0 (0)	$17,3\pm 3,6$
Genel	89	80	9 (10,1)	$17,3\pm 3,6$

Hastaların son histopatolojik derecesine (grade) göre high grade, low grade ve diğerleri (andiferansiye, iyi-orta-kötü diferansiye) olarak gruplandırıldı. Genel sağkalım açısından değerlendirildi. High grade 222 hasta, low grade 29 hasta, diğerleri 17 hasta olarak bulundu. High grade olan hastalarda GS $24,2\pm 1,3$ ay, low grade olan hastalarda GS $117,7\pm 25,9$ ay, diğer hastalarda GS $17,1\pm 4,7$ ay olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$)(Tablo 4.40; Şekil 4.18)

Tablo 4.40. Hastaların son histopatolojik derecesine (grade) göre sağkalım süreleri (median)

	Hasta sayısı	Ex	Yaşıyor (%)	GS
High grade	222	169	53 (23,9)	$24,2\pm 1,3$
Low grade	29	11	18 (62,1)	$117,7\pm 25,9$
Diğerleri	17	13	4 (23,5)	$17,1\pm 4,7$
Genel	268	193	75 (28)	$24,3\pm 1,0$

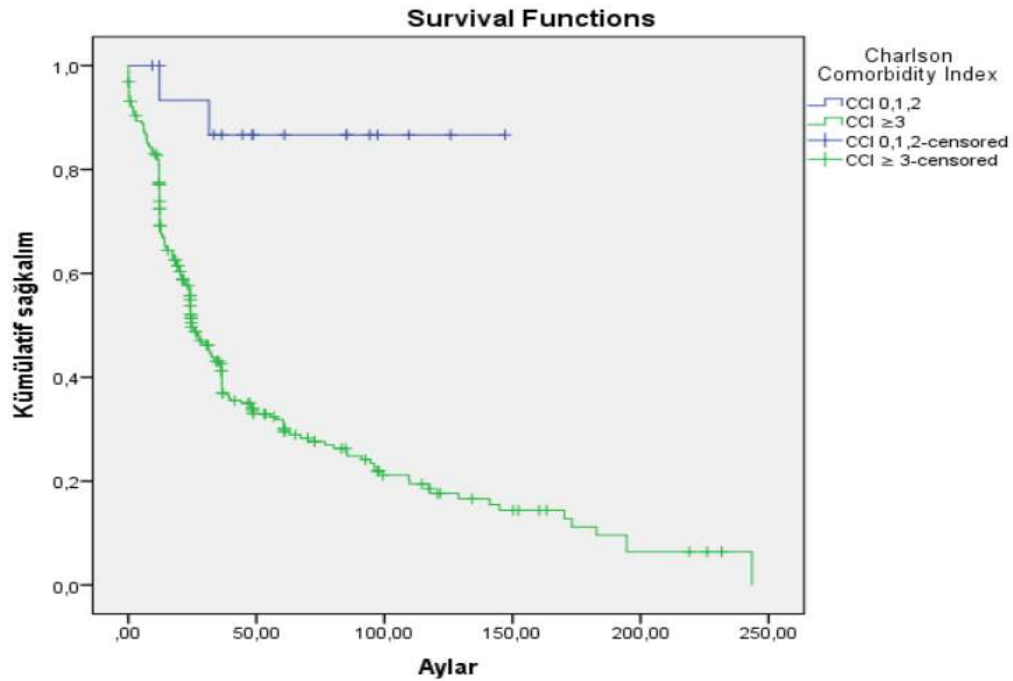


Şekil 4.18. Hastaların son gradine göre genel sağkalım eğrisi.

Hastaların komorbid hastalıklarının genel sağkalıma etkisini değerlendirmek için Charlson Comorbidity İndeksi (CCI) kullanıldı. Bu indekste multibl komorbiditesi olan hastaların 10 yıllık surveyini belirlemek için yaş, miyokard infarktüs öyküsü, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler olay, demans, KOAH, konnektif doku hastalıkları, peptik ülser, karaciğer hastalığı, diyabetes mellitus, hemipleji, kronik böbrek hastalığı, solid tümör, lösemi, lenfoma, AIDS gibi durumları sorgulamaktadır. Çalışmamızda CCI 0,1,2 ve CCI ≥ 3 olarak gruplandırıldı. CCI 0,1,2 olan hasta sayısı 17 olup CCI ≥ 3 olan hasta sayısı 291 olarak bulundu. 1 grupta GS $130,3 \pm 11$ ay, 2. grupta ise GS $59,9 \pm 5,1$ ay olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). (Tablo 4.41; Şekil 4.19).

Tablo 4.41. Hastaların Charlson Comorbidity İndeksi (CCI)'ne göre surveyi.

	Hasta sayısı	Ex	Yaşıyor (%)	GS
CCI 0,1,2	17	2	15 (88,2)	$130,3 \pm 11$
CCI ≥ 3	291	206	85 (29,2)	$59,9 \pm 5,1$
Genel	308	208	100 (32,5)	$65,6 \pm 5,3$



Şekil 4.19. Charlson Comorbidity İndexi (CCI)' ne göre sağkalım eğrisi.

Metastazı (visseral veya kemik) olan hastalarda yapılan görüntüleme işleminin metastazı tespit etme yüzdeleri "2 oran testi" ile karşılaştırıldı. Metastazın tespit edilme yüzdeleri; BT: %20,26 , MRI: %34,69, PET-CT: % 34,56, TVKS:%40,50 olarak bulundu. Metastazın tespit edilmesinde; PET-CT'nin BT den daha sensitif olduğu ($p=0,001$), MRI ve TVKS' ye göre ise anlamlı fark göstermediği tespit edildi (sırasıyla $p=1,00$; $p=0,394$). Aynı şekilde TVKS'nin de PET-CT ve MRI'ya üstünlüğü olmadığı (sırasıyla $p=0,394$; $p=0,577$), BT'den ise daha sensitif olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Ve MRI'nın BT'den daha sensitif olduğu tespit edildi ($p=0,040$). (Tablo 4.42)

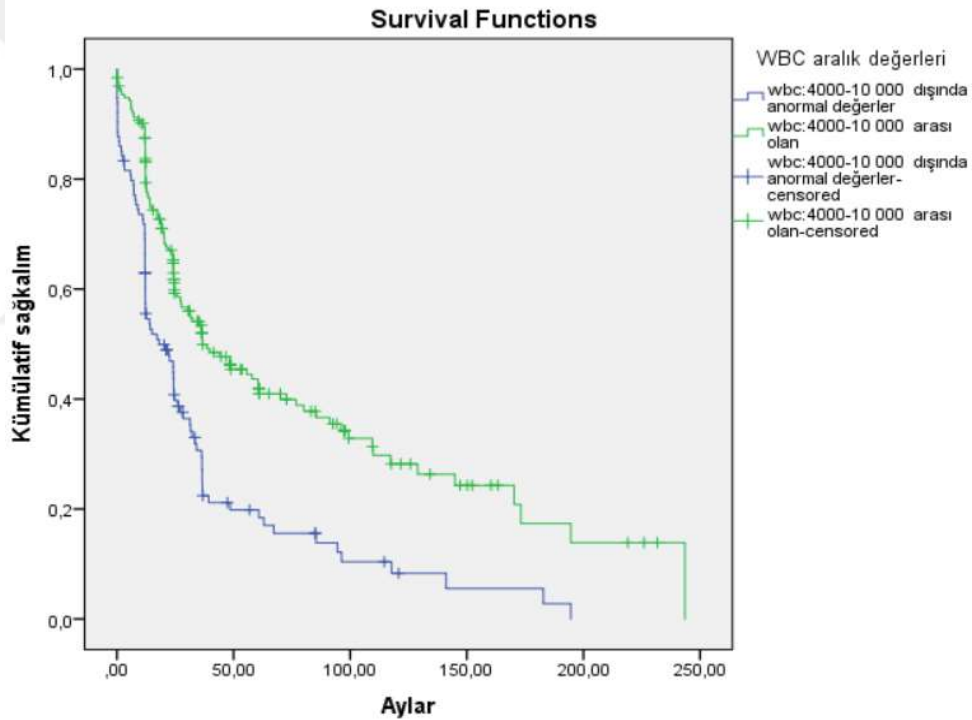
Tablo 4.42. Görüntüleme tetkiklerinde metastazların tespit edilme yüzdeleri ve sensitiviteleeri.

	BT	MRI	PET CT	TVKS
BT	%20,26	$p=0,040$	$p=0,001$	$p<0,001$
MRI	$p=0,040$	%34,69	$p=1,00$	$p=0,577$
PET CT	$p=0,001$	$p=1,00$	%34,56	$p=0,394$
TVKS	$p<0,001$	$p=0,577$	$p=0,394$	%40,50

4.3. Tanı Sırasındaki Kan Değerlerinin Genel Sağkalıma Etkisi

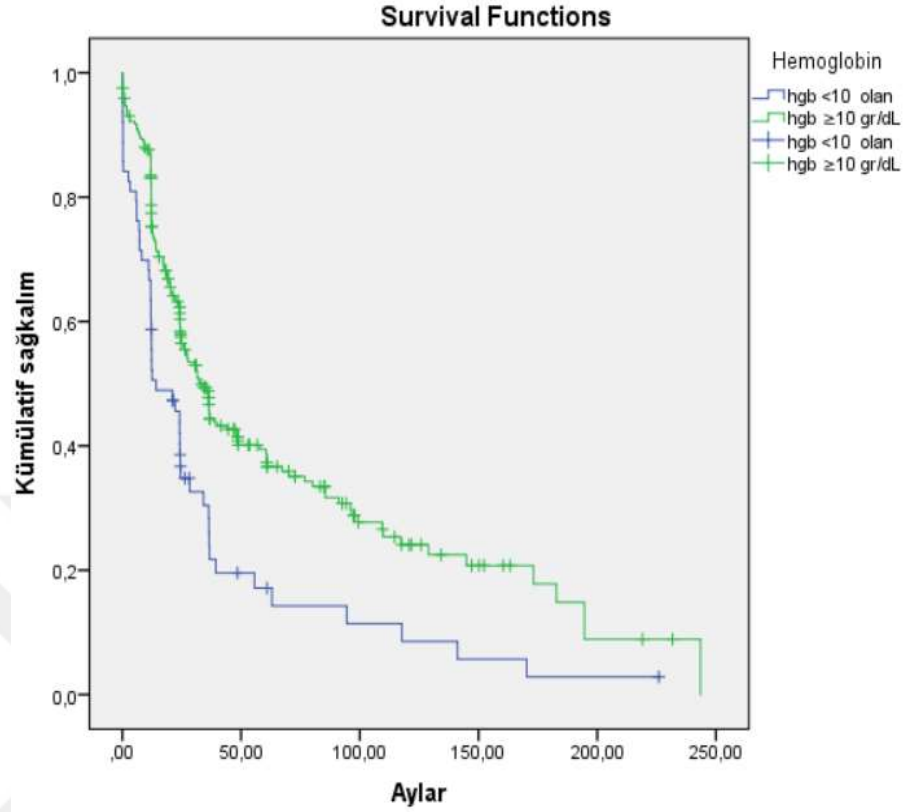
Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerlerinden lökosit, nötrofil, lenfosit, NLR (nötrofil lenfosit oranı), hemoglobin, trombosit, MPV, albümin, kalsiyum, kreatinin (Cre), sedim, total protein, AST-ALT, GGT, ALP ve LDH'ya bakıldı. Bunların GS açısından etkileri araştırıldı.

Hastalar ilk hastalık tanısı aldığı dönemdeki başvuru lökosit sayısına göre normal (4000-10000/ μ L) ve anormal ($>10000/\mu$ L) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Normal olan grupta GS $36,5\pm 8,6$ ay, anormal olan grupta $18,0\pm 5,2$ ay olarak bulundu. İstatistiksel açıdan anlamlıydı (Log rank testi, $p < 0,001$) (Şekil 4.20).



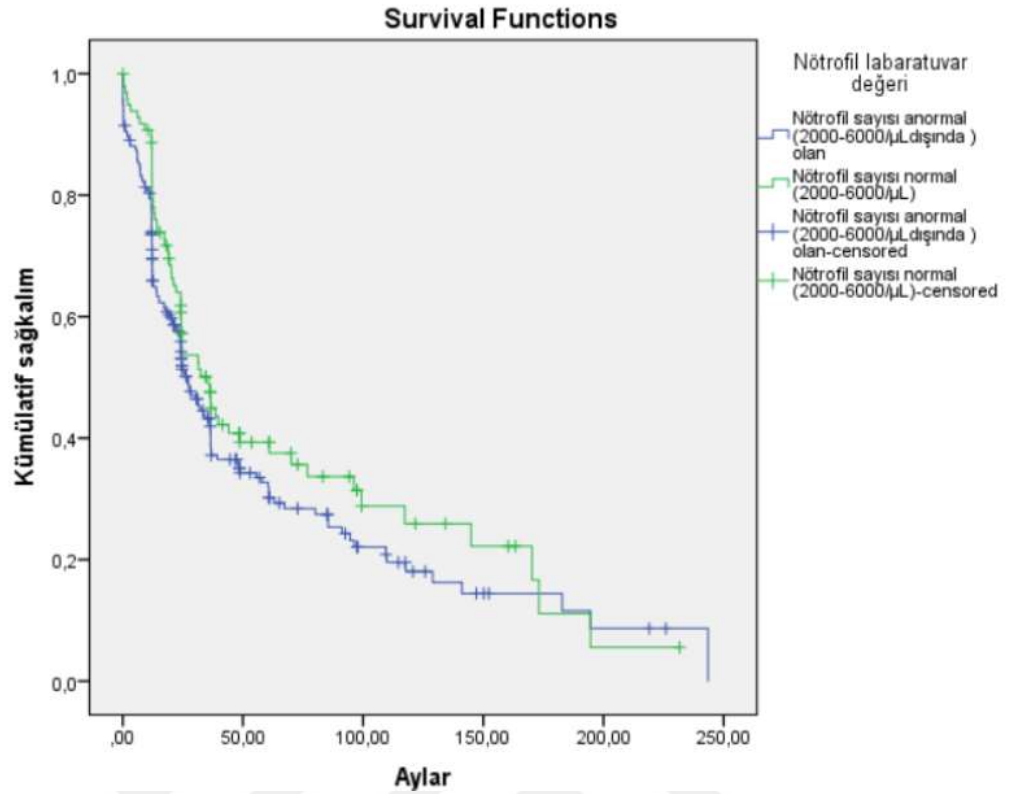
Şekil 4.20. Lökosit Sayısı (1:4000-10000/ μ L) 2: $>10000/\mu$ L) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Hemoglobin değeri <10 gr/dL olanlar ile ≥ 10 gr/dL olanlar GS açısından karşılaştırıldı. Düşük olan grupta median GS $14,23\pm 6,4$ ay diğer grupta ise $32,3\pm 3,3$ ay olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Şekil 4.21).



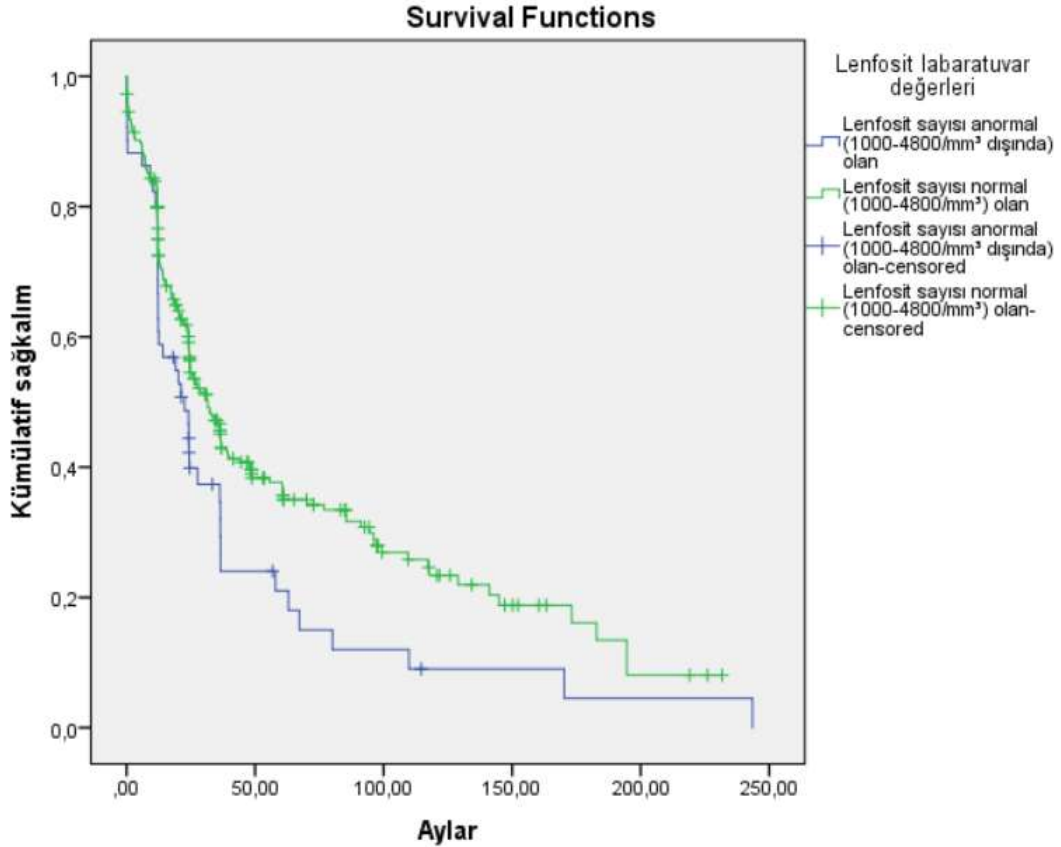
Şekil 4.21. Hgb sağkalım eğrisi.

Nötrofil sayısı normal (2000-6000/ μ L) ve anormal (2000-6000/ μ L dışındaki değerler) olmak üzere 2 grupta karşılaştırıldı. Normal grupta genel sağkalım(GS) $35,6 \pm 5,2$ ay iken anormal grupta $27,2 \pm 2,7$ ay olarak bulundu. Süre olarak nötrofil sayısı normal olan hastalar daha uzun yaşamakla birlikte istatistiksel olarak her iki grup arasındaki GS açısından anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,139$) (Şekil 4.22).



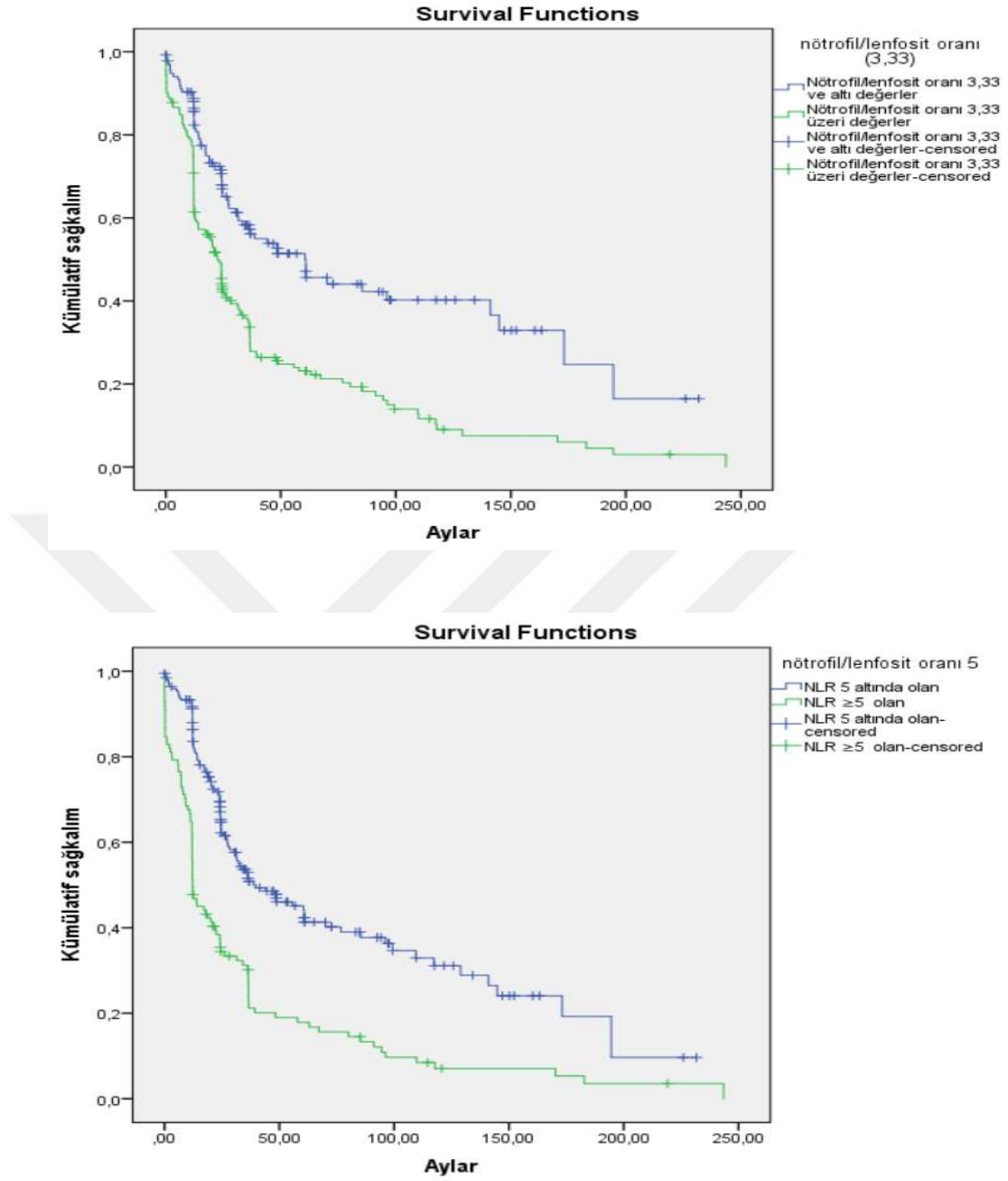
Şekil 4.22. Nötrofil Sayısı (1: normal (2000-6000/μL), 2: anormal (referans değerler dışında)) ile genel sağ kalım arasındaki ilişki

Lenfosit sayısı normal (1000-4800/mm³) ve anormal (referans değer dışındakiler) olarak 2 grupta incelendi. Normal olan grupta GS 31,5±3,7 ay iken anormal olan grupta 22,5±5,7 ay olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Log rank testi p=0,016). (Şekil 4.23)



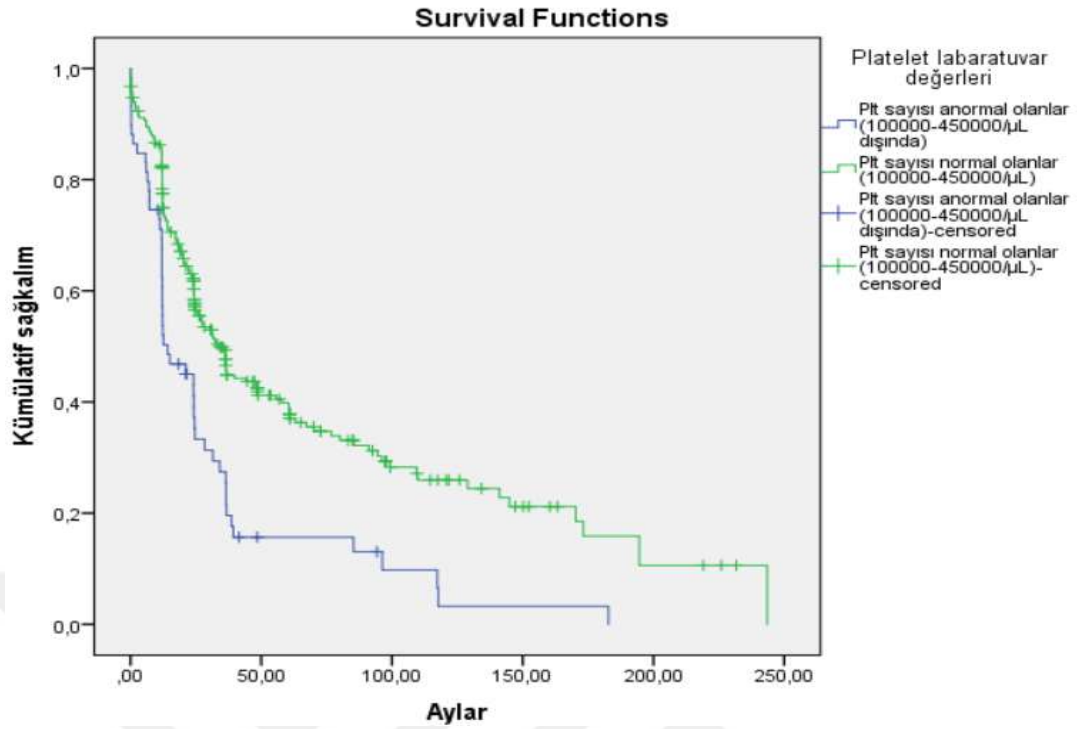
Şekil 4.23 Lenfosit sayısı (1:1000-4800/ μ L 2:referans değer dışındakiler) ile genel sağkalım arasındaki ilişki.

Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR) için daha önce referans alınan makalede [107] ilk analiz 5 sınır değerine göre yapıldı. NLR 5 altında olan grup ile ≥ 5 olan grup GS açısından karşılaştırıldı. Düşük olan grupta GS $39,8 \pm 9,9$ ay, yüksek olan grupta ise $12,2 \pm 0,9$ ay olarak bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlıydı (Log rank testi, $p < 0,001$). Yapılan çalışmamızda median değer olan NLR 3,33 sınır olarak kabul edilmiş olup NLR $\leq 3,33$ ve NLR $> 3,33$ olarak gruplandırıldı. Düşük olan grupta GS $60,5 \pm 14,1$ ay yüksek olan grupta GS $22,5 \pm 1,7$ ay olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Şekil 4.24).



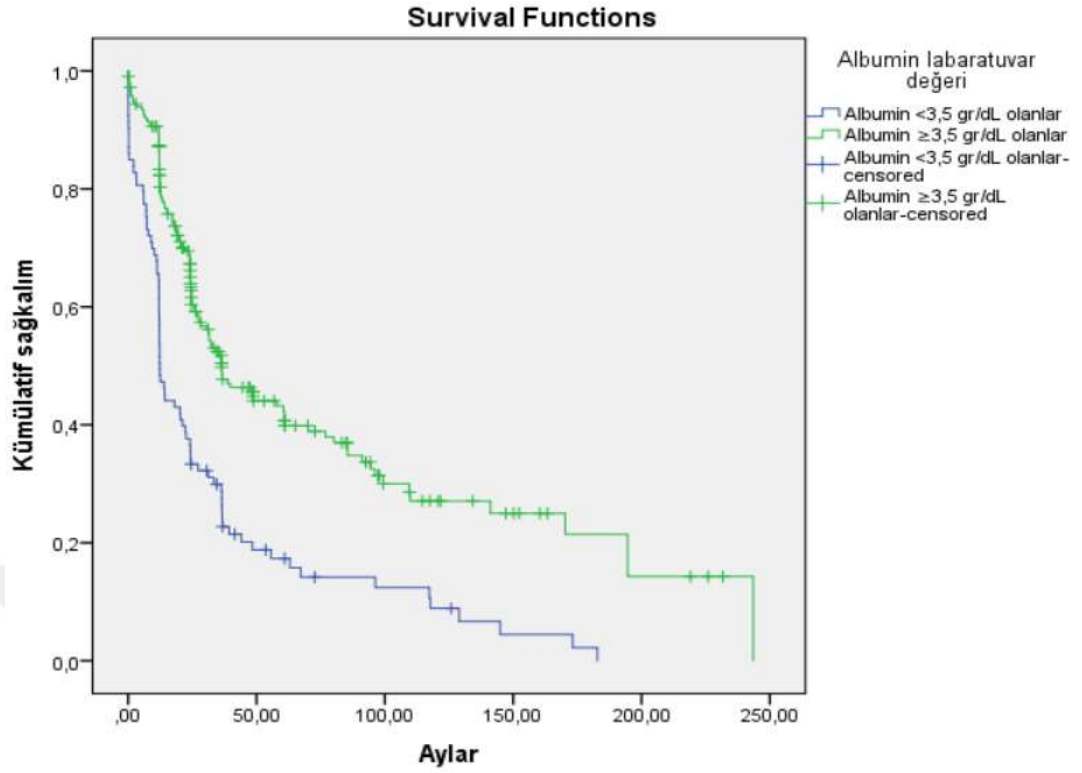
Şekil 4.24. NLR oranına göre sağkalım eğrisi.

Trombosit sayısı normal olanlar ile (100000-450000/ μ L) ile anormal olan vakalar (referans değer dışındakiler) GS açısından karşılaştırıldığında, normal olan grupta median GS $33,4 \pm 3,1$ ay, anormal olan grupta ise $14,2 \pm 6,2$ ay olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Log rank testi, $p < 0,001$) (Şekil 4.25).



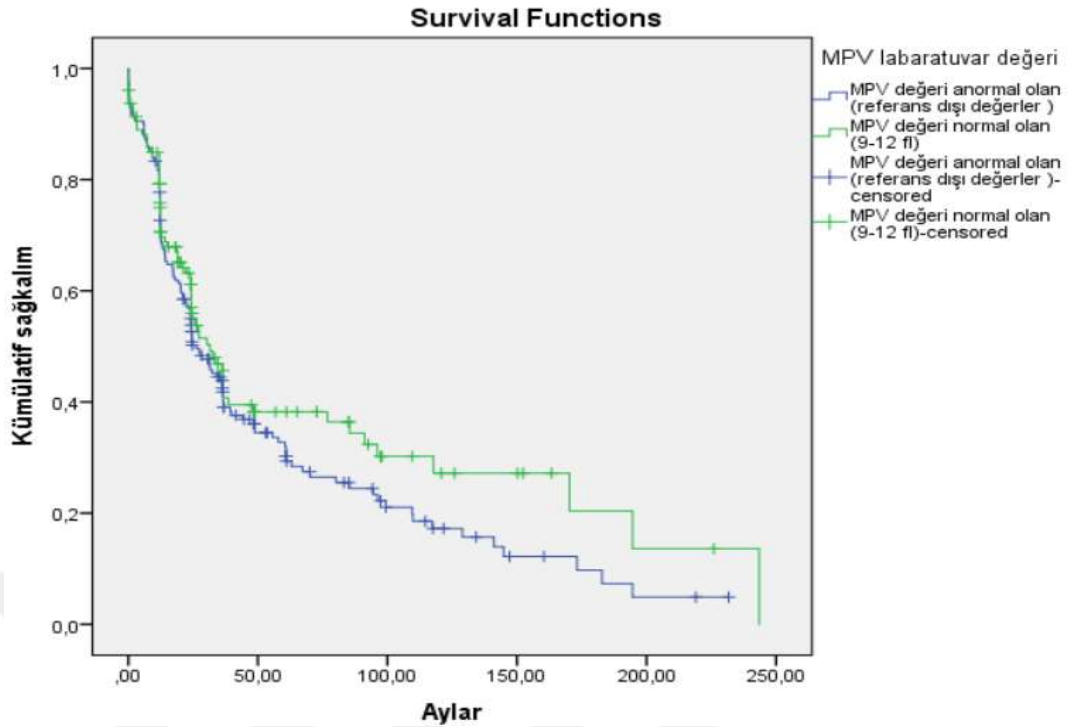
Şekil 4.25. Trombosit Sayısı (1:normal (100000-450000/ μ L) 2: anormal (referans değer dışı) ile genel sağkalım arasındaki ilişki .

Albumin değeri anormal olan grup ile ($<3,5$ gr/dL) normal olan grup ($\geq 3,5$ gr/dL) genel sağ kalım açısından karşılaştırıldı. Anormal olan grupta GS $12,3 \pm 0,9$ ay olup normal olan grupta ise $36,4 \pm 6,0$ ay olarak bulundu. İstatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0,001$) (Şekil 4.26).



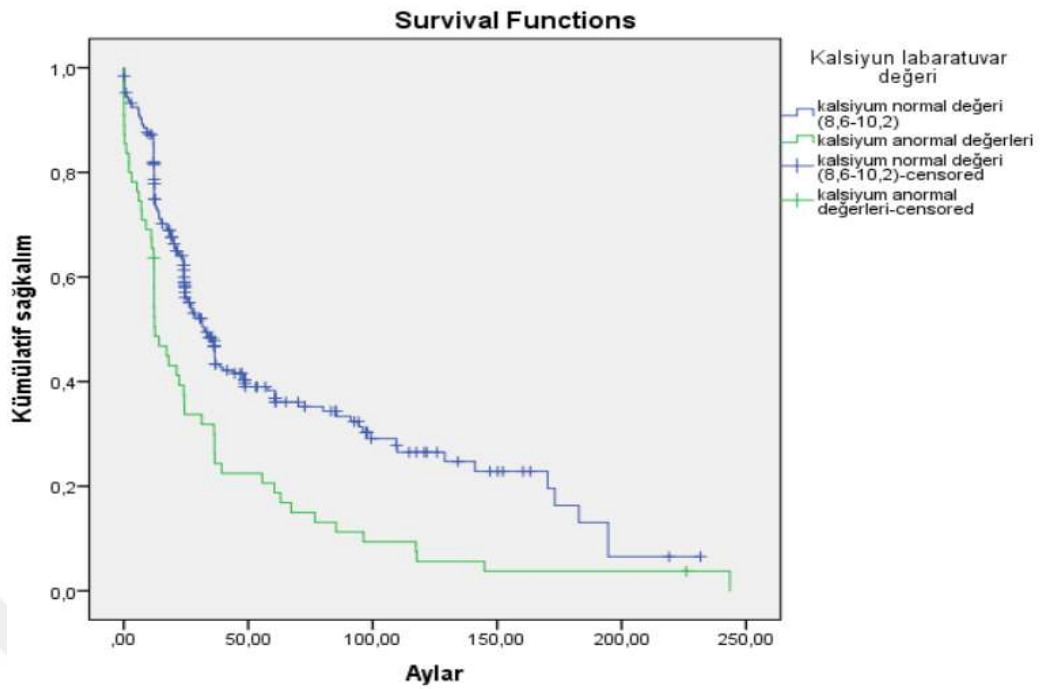
Şekil 4.26. Tanı anındaki Albumin değerine göre genel sağkalım eğrisi.

MPV değeri normal olan grup (9-12 fl) ile anormal olan grup (referans aralığın dışındaki değerler) genel sağ kalım açısından karşılaştırıldı. Normal olan grupta genel sağkalım $31,5 \pm 5,1$ ay olup, anormal olan grupta $26,1 \pm 3,6$ ay olarak bulundu. İstatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,169$) (Şekil 4.27).



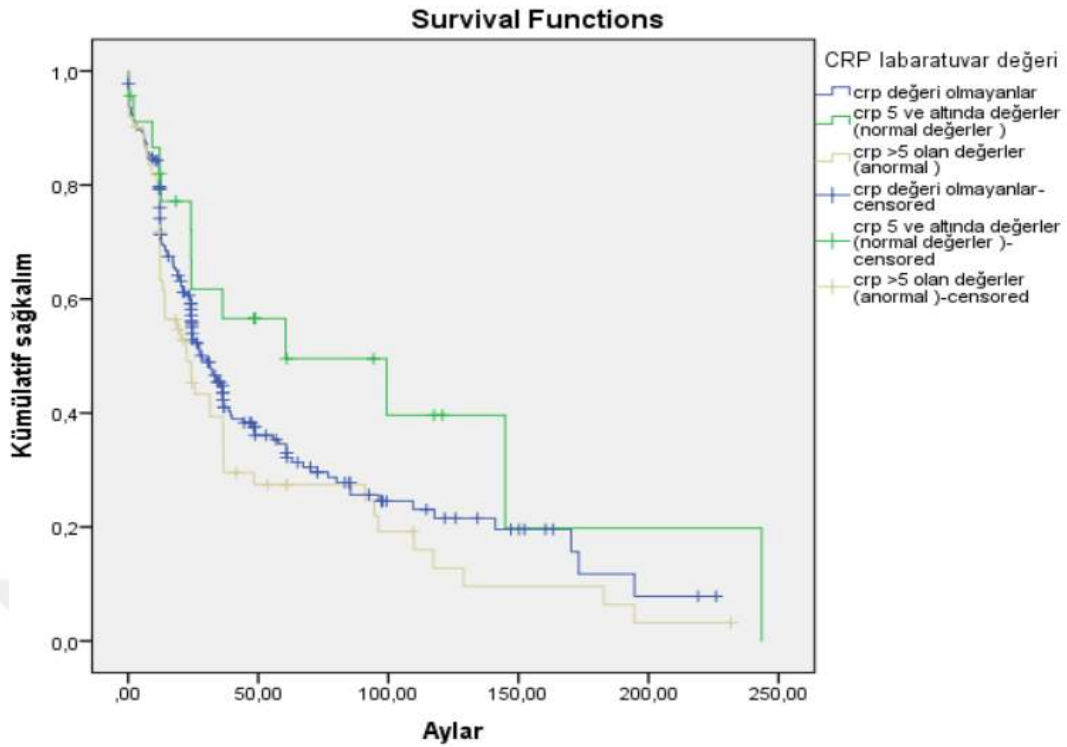
Şekil 4.27. MPV labaratuvar referans değerlerine göre genel sağkalım eğrisi.

Serum Kalsiyum değeri normal olan grup (8,6-10,2 mg/dl) ile anormal olan grup (referans aralığın dışındaki değerler) genel sağ kalım açısından karşılaştırıldı. Normal olan grupta GS $32,2 \pm 3,2$ ay olup, anormal olan grupta $12,5 \pm 2,6$ ay olarak bulundu. İstatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0,001$) (Şekil 4.28).



Şekil 4.28. Serum kalsiyum referans değerlerine göre genel sağkalım eğrisi.

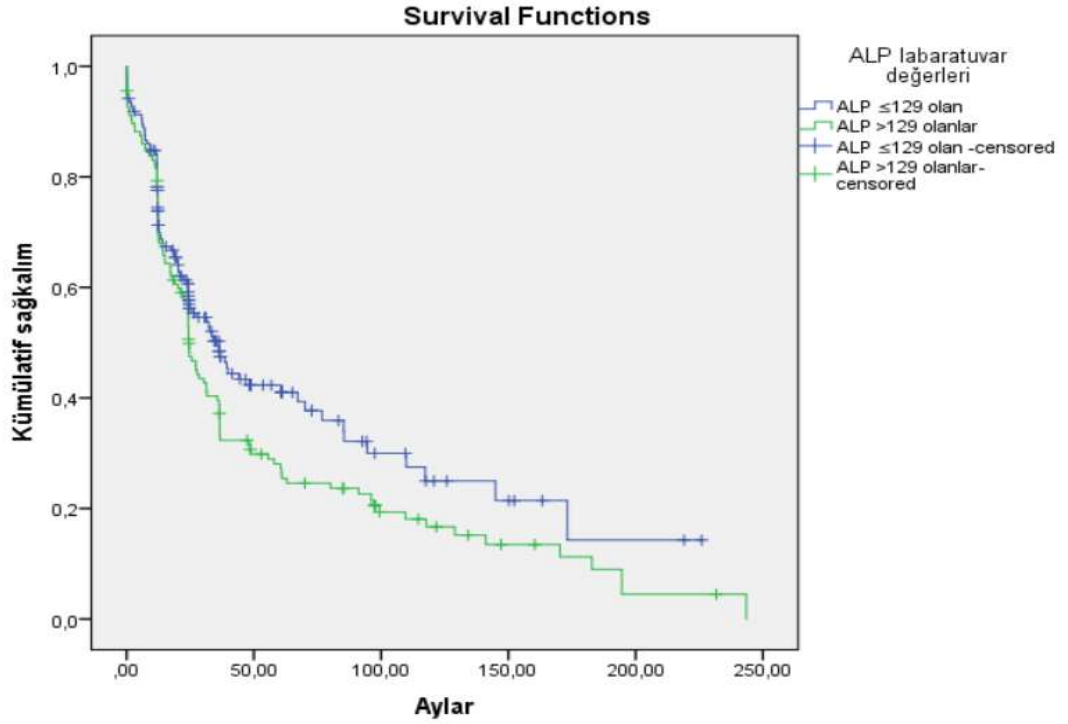
Tanı anında bakılan CRP için hastanemizin referans üst sınırı olan 5 mg/dl değeri altında olanlarla üzerinde olanlar karşılaştırıldı. CRP değeri çalışılmamış olan 224 hasta mevcuttu. CRP ≤ 5 olan grupta GS $993 \pm 47,3$ ay (%95 güven aralığı 6,4-192), yüksek olan grupta ise $22,5 \pm 5,7$ ay (%95 güven aralığı 11,3-33,7) olarak hesaplandı. CRP düşük olan grupta genel sağkalım CRP yüksek olan gruba göre yüksek olup bu fark istatistiksel açıdan sınırdan anlamlı kabul edildi ($p=0,051$) (Şekil 4.29).



Şekil 4.29. CRP laboratuvar değerine göre sağkalım eğrisi .

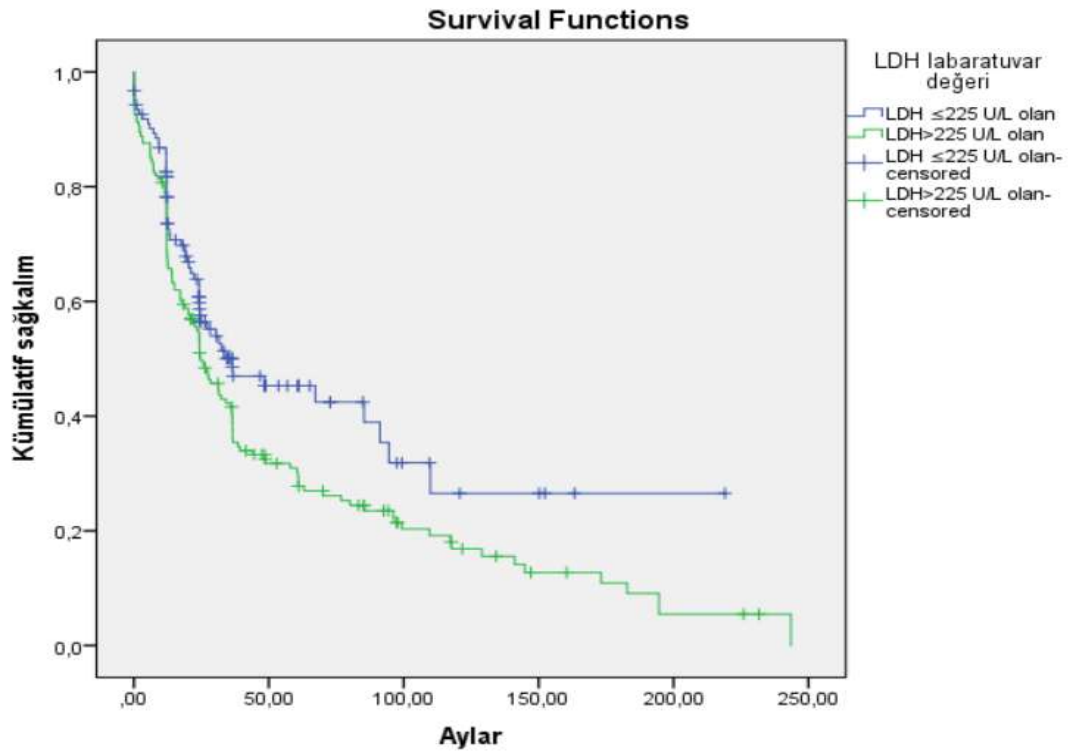
AST ve ALT için her ikisinden birinin 40 U/L üzerinde olanlar anormal, AST ve ALT'si ≤ 40 U/L olan grup normal olarak tanımlandı ve transaminaz seviyesi ile GS ilişkisine bakıldı. Normal olan grupta GS $28,3 \pm 3,5$ ay (%95 güven aralığı 21,3-35,2), anormal olan grupta ise $24,3 \pm 4,4$ ay (%95 güven aralığı 15,5-33,0) olarak hesaplandı. İstatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,72$).

Alkalen fosfataz (ALP) değeri ≤ 129 U/L olan grup normal, >129 U/L olan grup ise anormal olarak tanımlandı ve hastalar ALP düzeyine göre GS açısından karşılaştırıldı. Normal olan grupta GS $36,3 \pm 5,1$ ay, anormal olan grupta ise $24,4 \pm 1,3$ ay olarak bulundu. İstatistiksel açıdan sınırda anlamlı kabul edildi ($p=0,052$) (Şekil 4.30).



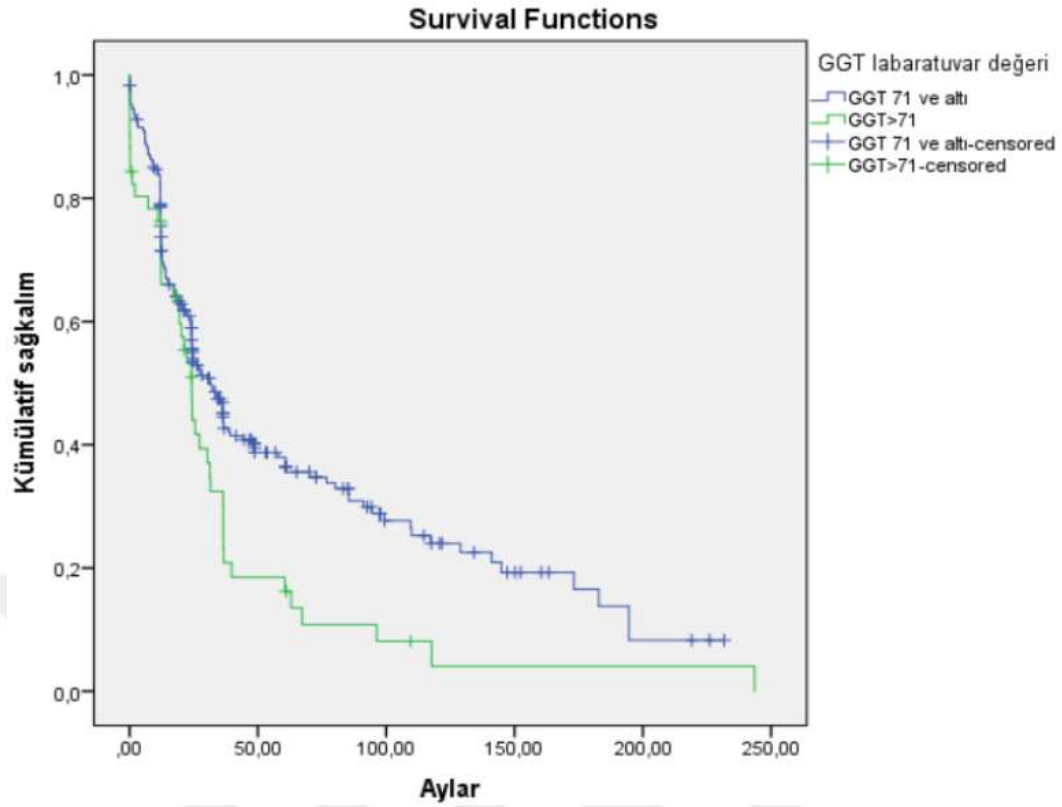
Şekil 4.30. Alkalen fosfataz (ALP) değerinin genel sağkalım üzerine etkisi.

Laktat dehidrogenaz değeri (LDH) ≤ 225 U/L olan grup normal, >225 U/L olan grup ise anormal olarak GS açısından karşılaştırıldı. Normal grupta GS $36,4 \pm 16,0$ ay (%95 güven aralığı 4,9-67,9), anormal olan grupta ise $24,6 \pm 3,1$ ay (%95 güven aralığı 18,4-30,7) olarak bulundu. İstatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,025$) (Şekil 4.31).



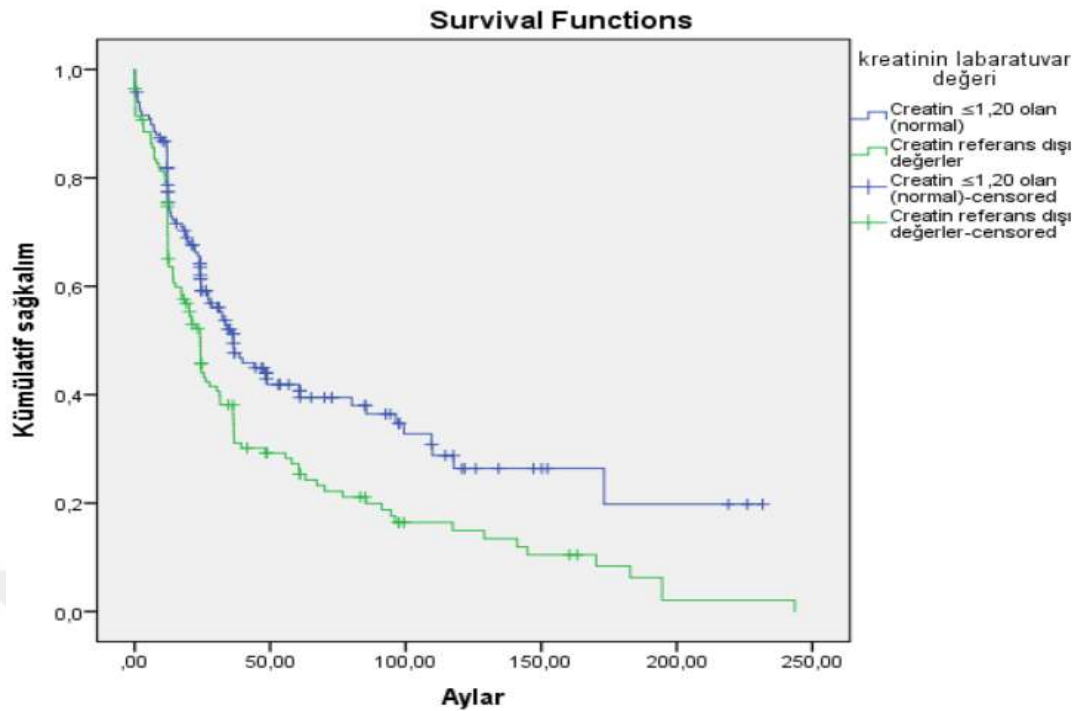
Şekil 4.31. Laktat dehidrojenaz değeri (LDH) değerine göre sağkalım eğrisi.

Gama glutamil tansferaz (GGT) için hastanemizin labaratauvar üst sınır değeri olan 71 değeri baz alındı. $GGT \leq 71$ değerleri normal olarak kabul edilmiş olup, $GGT > 71$ anormal değerler olarak gruplandırıldı. GGT'si normal olan hastalarda genel sağkalım $31,5 \pm 3,7$ ay (%95 güven aralığı 24-38,9) olarak bulundu. Anormal olan grupta genel sağkalım $24,2 \pm 2$ ay (%95 güven aralığı 20,2-28,2) olarak bulundu. İstatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,009$) (Şekil 4.32).



Şekil 4.32. Gama glutamil tansferaz (GGT) laboratuvar değerine göre sağkalım eğrisi.

Kreatinin (Cre) değeri olarak hastanemizin laboratuvar üst sınır değeri olan 1,20 mg/dl baz alındı. Cre $\leq 1,20$ olan değerler normal olarak kabul edilip bu değer üzerindeki cre değerleri anormal olarak alındı. GS açısından değerlendirildiğinde normal olan grupta $36,4 \pm 5,1$ ay, anormal olan grupta $24,2 \pm 1,8$ ay olarak bulundu. İstatiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,001$) (Şekil 4.33). Hastaların kemoterapi tedavisinden 1 yıl sonra bakılan kreatinin değerleri incelendi. Kemoterapi alan 62 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası kreatinin değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,554$).



Şekil 4.33. Kreatinin değerinin genel sağkalım grafisi.

Hastaların visseral, kemik metastaz varlığı ve laboratuvar median değerlerinin genel sağkalım üzerine etkisi cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Çoklu değişkenler için backward stepwise (wald) metodu uygulandı. Kalsiyum median (9,30 mg/dl), AST median (14 U/L), GGT median (25 IU/L), total protein median (7,09 g/dl), sedimantasyon median (44,5), visseral-kemik met(1)(visseral metastaz var), visseral-kemik met(2)(kemik metastazı var) değerlendirilmeye alındı. Kalsiyum median değeri dışında diğer bulguların GS üzerine anlamlı etkisi bulundu. (Tablo 4.43)

Tablo 4.43.Visseral, kemik metastaz varlığı ve laboratuvar median değerlerinin genel sağkalım üzerine etkisi - cox regresyon analizi.

	β	SE β	Sig.	%95 güven aralığı
Kalsiyum median	-0,499	0,194	0,10	0,415 - 0,888
AST median	0,667	0,203	0,001	1,309 - 2,900
GGT median	-0,670	0,215	0,002	0,336 - 0,780
T.protein median	0,493	0,190	0,009	1,128 - 2,375
Sedimantasyon median	-0,480	0,211	0,023	0,409 - 0,936
Visseral-kemik met(1)	-0,420	0,202	0,038	0,442 - 0,976
Visseral-kemik met(2)	-0,656	0,251	0,009	0,318 - 0,848

Kemik metastazı olan hastalarda HGB, albümin, kalsiyum, LDH, ALP, GGT değerleri arasında korelasyon testi uygulandı. HGB-kalsiyum ($r=0,530$), HGB-albumin ($r=0,499$), kalsiyum-albumin ($r=0,469$), ALP-GTT ($r=0,479$), ALP-LDH ($r=0,397$) arasında pozitif yönde kuvvetli ilişki bulundu (tümü için $p<0,001$). Albümin- ALP ($r=-0,258$), albumin-GGT ($r= 0,307$) arasında negatif yönde kuvvetli ilişki bulundu (p değeri sırasıyla: 0,016 ; 0,004) (Tablo 4.44)

Tablo 4.44. Kemik metastazı olan hastalarda labaratuvar değerlerin korelasyon testi .

	HGB	Kalsiyum	Albumin	ALP	GGT	LDH
HGB r = p=	1,00 -	0,530 0,000	0,499 0,000	0,81 0,456	0,62 0,573	0,73 0,513
Kalsiyum r = p=	0,530 0,000	1,000	0,469 0,000	-0,126 0,245	0,049 0,654	-0,36 0,745
Albumin r = p=	0,499 0,000	0,469 0,000	1,000 -	-0,258 0,016	-0,307 0,004	-0,72 0,518
ALP r = p=	0,81 0,456	-0,126 0,245	-0,258 0,016	1,000 -	0,479 0,000	0,397 0,000
GGT r = p=	0,62 0,573	0,049 0,654	-0,307 0,004	0,479 0,000	1,000 -	0,076 0,496
LDH r = p=	0,73 0,513	-0,36 0,745	-0,72 0,518	0,397 0,000	0,076 0,496	1,000 -

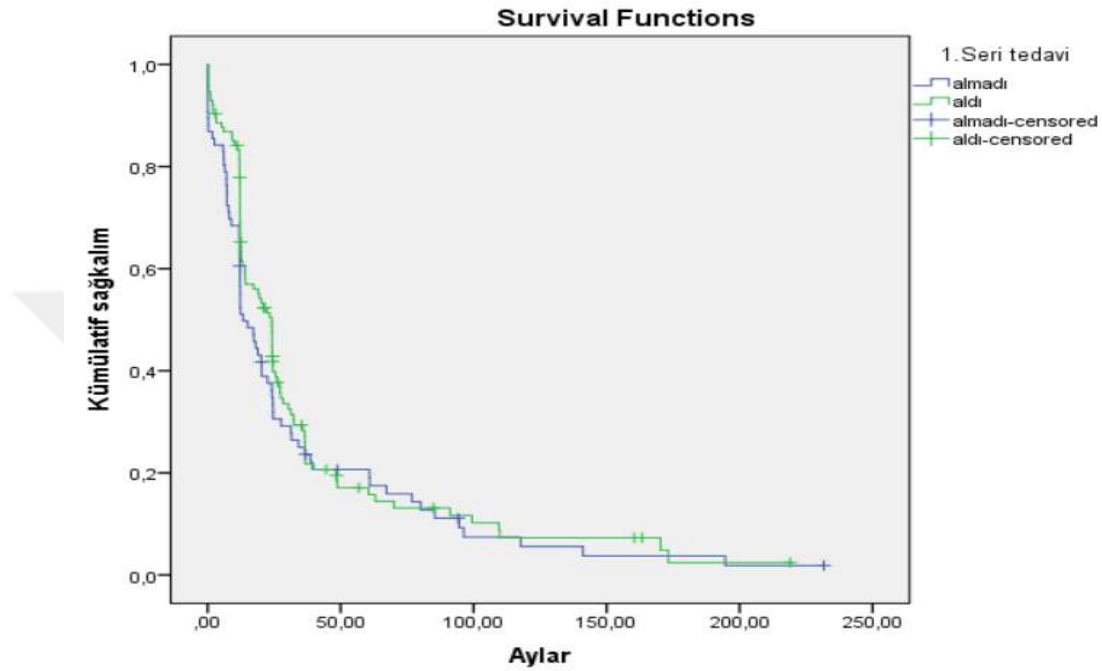
r = Korelasyon katsayısı

4.4 Nüks Gelişen Hastalarda Tedavinin Genel Sağkalıma Etkisi

Nüks gelişen 190 hasta 1. Seri tedavi açısından değerlendirildi. 1. Seri tedavi alan hasta sayısı 114 olup, tedavi almayan 76 hasta saptandı. Tedavi alan hastalarda GS $24,1\pm 2,3$ ay olup tedavi almayan hastalarda GS $13,2\pm 3,1$ ay olarak bulundu. Tedavi alan hastalarda genel sağkalım süresi daha uzun olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,276$) (Tablo 4.45; Şekil 4.34)

Tablo 4.45 1. Seri tedavi ve ortalama yaşam süresi (median)

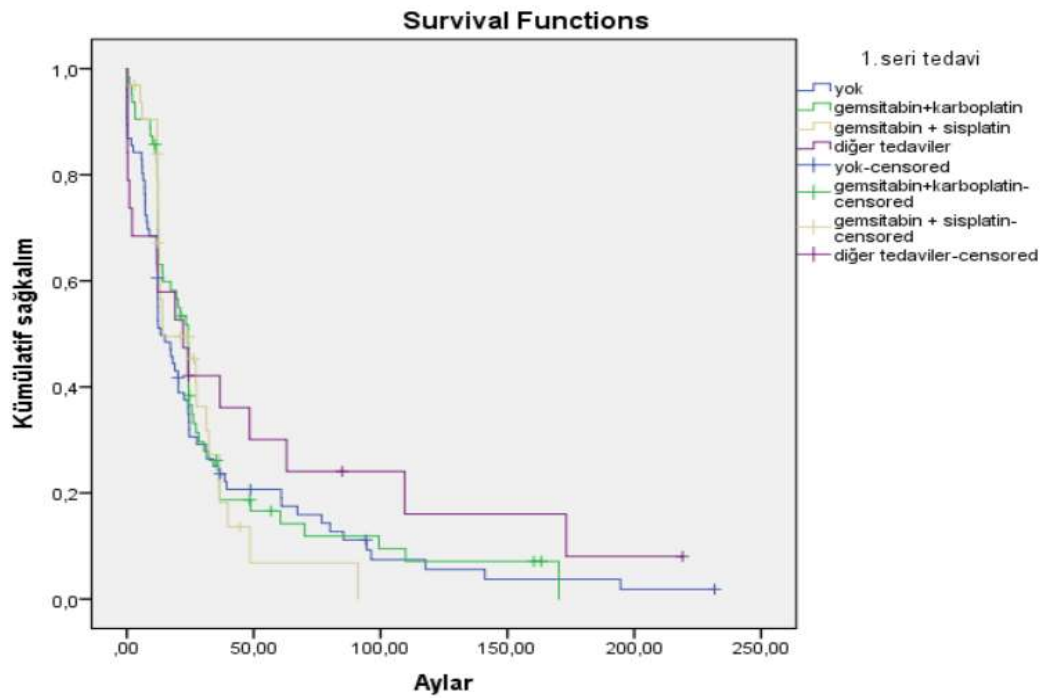
1.seri tedavi	Hasta sayısı	Ex	Yaşıyor(%)	GS
Aldı	114	96	18 (15,8)	24,1±2,3
Almadı	76	70	6 (7,9)	13,2±3,1
Genel	190	166	24 (12,6)	19,4±3,5

**Şekil 4.34.** 1. Seri tedavi alan hastalarda genel sağkalım eğrisi

Nüks olan hastalar 1. seri tedaviye göre GS açısından değerlendirildiğinde; Gemsitabin+karboplatin tedavisi alan hastalarda ortalama yaşam süresi diğer tedavilerle karşılaştırıldığında daha uzun olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,604$)(Tablo 4.46; Şekil 4.35)

Tablo 4.46. Genel sağkalım (median).

	Hasta sayısı	Ex	Yaşayan(%)	GS
Yok	76	70	6 (7,9)	13,2±3,1
Gemsitabin+karboplatin	63	55	8 (12,7)	24,1±2,3
Gemsitabin+ sisplatin	32	25	7 (21,9)	14,1±8,3
Diğer tedaviler	19	16	3 (15,8)	22,1±8,7
Genel	190	166	24 (12,6)	19,4±3,5

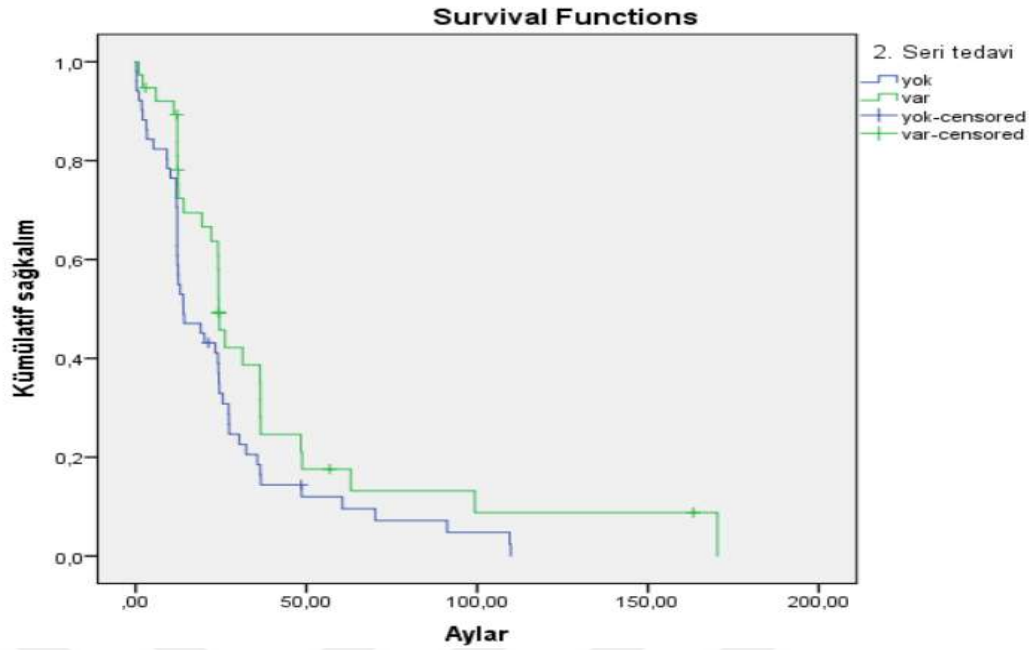


Şekil 4.35. 1.seri tedaviye göre genel sağkalım eğrisi.

İkinci seri tedavi alan hastalar genel sağkalım açısından değerlendirildi. 1.Seri tedaviye yanıt vermeyen 89 hastadan tedavi almayan 51 hasta olup GS $14 \pm 3,9$ ay, tedavi alan 38 hasta olup GS $24,3 \pm 1,0$ aydı. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,48$)(Tablo 4.47; Şekil 4.36).

Tablo 4.47. Progrese hastalarda 2. Seri tedavi ve sağkalım (median)

	Hasta sayısı	Ex	Yaşayan(%)	GS
Aldı	38	30	8 (21,1)	$24,3 \pm 1,0$
Almadı	51	49	2 (3,9)	$14 \pm 3,9$
Genel	89	79	10 (11,2)	$24,1 \pm 2,3$



Şekil 4.36. 2. Seri tedavi ve sağkalım eğrisi.

İkinci seri tedavi alan hastalarda tedavi alan hasta sayısının az olması nedeniyle tedaviler arasında median sağkalım hesaplanamadı (Tablo 4.48).

Tablo 4.48. 2. Seri tedavi çeşitleri ve hasta sayısı.

	Hasta sayısı	Ex	Yaşayan(%)	GS
Paclitaxel	26	20	6 (23,1)	-
Gemcitabin + karboplatin	6	6	0 (0)	-
Topotekan	1	0	1 (100)	-
Sisplatin + gemcitabin	1	1	0 (0)	-
Etoposid + siklofosfamid	1	1	0 (0)	-
Sisplatin	1	0	1 (100)	-
Paclitaxel+Sisplatin/karboplatin	1	0	1 (100)	-
Methotreaksat	1	1	0 (0)	-
Yok	51	49	2 (3,9)	-

İkinci seri tedaviye yanıtız 31 hasta olup, 3. Seri tedavi alan hasta sayısı 4, tedavi almayan hasta sayısı 27 olarak bulundu. Tedavi alan hastalarda GS $24,3 \pm 7,4$ ay, tedavi almayan hastalarda GS $24,2 \pm 0,3$ ay olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,482$) (Tablo 4.49).

Tablo 4.49. 3. seri tedavi alan hasta sayısı ve median sağkalım.

	Hasta sayısı	Ex	Yaşayan (%)	GS
Aldı	4	4	0 (0)	24,3±7,4
Almadı	27	23	4 (14,8)	24,2±0,3
Genel	31	27	4 (12,9)	24,3±0,3

Üçüncü seri tedavi alan hastalar aldıkları tedaviye göre ve ortalama (mean) yaşam süresine göre değerlendirildi. (Tablo 4.50)

Tablo 4.50. 3. Seri tedavi alan hastalarda ortalama yaşam (mean) süresi.

	Hasta sayısı	Ex	Yaşayan(%)	GS
Yok	27	23	4 (14,8)	35,9±7,5
Gemsitabin+karboplatin	1	1	0 (0)	36,5±0
Vinflunine	2	2	0 (0)	25,2±0,9
Pemetrexed	1	1	0 (0)	11,2
Genel	31	27	4 (12,9)	34±6,4

Metastatik evrede alınan tedavi seri sayısı değerlendirildiğinde; 1 seri tedavi alan 114 hasta, 2 seri tedavi alan 38 hasta, 3 seri tedavi alan 4 hasta bulundu.

5.TARTIŞMA

Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen kanseridir. Erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha sık görülür. Dünya genelindeki verilere göre, erkeklerde 7. en sık kanser iken kadınlarda 17. sırada yer alır [1]. 2019 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 80 470 mesane kanserli hastada ortalama yaş 73 olarak tespit edilmiş olup 40 yaşından küçük kişilerde nadiren saptanmıştır [108]. Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $64,76 \pm 10,1$ (erkeklerde $64,4 \pm 9,9$, kadınlarda $66,4 \pm 10,9$) olarak hesaplanmıştır. Erkek hasta sayısı 260 iken, kadın hasta sayısı 48 olup E/K oranı 5/1 olarak saptandı.

Sonpavde ve ark. tarafından 2016 senesinde metastatik hastalığı olup kurtarma kemoterapisi verilen toplam 708 hasta üzerinde yapılan çalışmada yaş ve cinsiyetin GS açısından farklı olmadığını göstermiştir [107]. Aynı şekilde biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yaşın ve cinsiyetin GS açısından fark yaratmadığını ortaya koyduk.

Mesane kanserli (MK) hastalarda eşlik eden komorbid durumların GS'ye etkisi değerlendirildiğinde, R Mayr ve ark. tarafından 2012 yılında radikal sistektomi yapılan üretelyal kanserli 555 hastayı içeren çalışma sonucunda Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), MK'lı hastalarda geniş çapta çalışıldığından ve perioperatif mortalite ve genel mortalite için bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulundu ($p= 0.047$) [109]. M Maffezzini ve ark. tarafından 2005-2015 yılları arasında yapılan 70 yaş üstü mesane kanseri nedeni radikal sistektomi yapılan 334 hasta analiz edilmiş. Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) 3'ten yüksek olan mesane kanseri için radikal sistektomi sonrası sağkalım olasılıklarının azalması ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,022$) [110]. Bizim çalışmamızda $CCI \geq 3$ olan grupta genel sağkalım istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0,001$).

Mesane kanserinde evrelemeden bahsedildiğinde esasen patolojik evreleme kastedilmektedir. American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından kabul edilen kanser-lenf nodu-metastaz (TNM) evrelemesi için 2017 yılı sekizinci versiyonu kullanılmaktadır. S Budak ve arkadaşlarının yaptığı 736 hasta içeren çalışmada patolojik inceleme sonuçlarına göre üretelyal karsinom (%94,2) oranında bildirilmiştir.

Üretelyal karsinomu olan hastalarda TNM sınıflamasına göre 270 hastanın Ta evresinde (%38), 297 hastanın T1 evresinde (%41,8) ve 144 hastanın T2 evresinde (%20,3) olduğu belirlendi. Yirmi beş (%3,3) olgu üretelyal olmayan karsinom olarak rapor edildi. Bu tümörlerin patolojik değerlendirme sonucunda 10 vakanın skuamöz hücreli karsinom (%1,3), 9 vakanın adenokarsinom (%1,2), 1 vakanın nöroendokrin (%0,1), 1 vakanın küçük hücreli karsinom (%0,1) olduğu görüldü, 2 olgu sarkomatoid karsinom (%0,3), 2 olgu mesane leiomyomu (%0,3) idi [111]. Bizim çalışmamızda ise hastaların T skoruna bakıldığında; 2 hasta Tx (%0,6), 35 hasta T0 (%11,3), 21 hasta Ta (%6,8), 12 hasta Tis (%3,9), 18 hasta T1 (%5,8), 79 hasta T2 (%25,6), 68 hasta T3 (%22), 73 hasta T4 (%23,7) olduğu tespit edildi. 247 hasta üretelyal (transizyonel hücreli) neoplazm (%80,2), 9 hasta skuamöz hücreli karsinom (%2,9), 8 hasta adenokarsinom (%2,6), 2 hasta miks hücreli tümör tipleri (%0,6), 2 hasta nöroendokrin tümör (%0,6), 3 hasta küçük hücreli karsinom (%1), 1 hasta leiomyosarkom(%0,3) ve 1 hasta lenfoepitelyoma-like karsinom(%0,3) histopatolojisine sahiptiler.

Hem bilgisayarlı tomografi (BT) hem de manyetik rezonans görüntüleme (MRI), temel amacı T3b veya daha yüksek hastalığı saptamak olan lokal invazyonun değerlendirilmesi için kullanılabilir. Bununla birlikte, yakın tarihli bir meta-analiz, 3.0-T cihaz MRI için difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile birlikte %91 duyarlılık ve %96 özgüllük gösterdi ve cerrahi öncesi $\leq T1$ tümörleri $\geq T2$ tümörlerden ayırt etti [112]. LN metastazını saptamak için BT ve MRI'nın duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür, pelvik nodların >8 mm ve abdominal nodların >10 mm patolojik olarak büyümüş olarak kabul edilmesi gerekir. Üst üriner sistem görüntülemesi en iyi BT ürografi ile yapılırken MR ürografi, BT ürografisi yapamayan hastalara ayrılmalıdır. Pulmoner, hepatik ve LN metastazlarının evrelemesi en iyi BT ile yapılabilir [113, 114]. Renal atılımı nedeniyle FDG, mesane duvarındaki bir tümörü saptamak için uygun bir izleyici değildir. FDG-PET'in lenf nodu metastazlarını bulmadaki doğruluğu oldukça düşüktür ve yöntem mesane kanserinin cerrahi öncesi evrelemesi için kabul görmemiştir. Ancak pelviste tekrarlayan hastalık FDG ile tespit edilebilir [115]. Bizim çalışmamızda yanıt değerlendirilme yöntemi olarak 306 hastada BT, 49 hastada MRI (abdominal görüntüleme), 152 hastada PET-CT ve 79 hastada TVKS kullanılmıştır. Metastazı (visseral veya kemik) olan hastalarda yapılan görüntüleme işleminin metastazı tespit etme yüzdeleri "2 oran testi" ile karşılaştırıldı. Metastazın tespit edilme

yüzdeleri; BT: %20,26 , MRI: %34,69, PET-CT: % 34,56, TVKS:%40,50 olarak bulundu. Metastazın tespit edilmesinde; PET-CT'nin BT den daha sensitif olduğu ($p=0,001$), MRI ve TVKS'ye göre ise anlamlı fark göstermediği tespit edildi (sırasıyla $p=1,00$; $p=0,394$). Aynı şekilde TVKS'nin de PET-CT ve MRI'ya üstünlüğü olmadığı (sırasıyla $p=0,394$; $p=0,577$), BT'den ise daha sensitif olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Ve MRI'nın BT'den daha sensitif olduğu tespit edildi ($p=0,040$). Metastazın (lokal veya ileri) tespit edilmesinde PET-CT, MRI ve TVKS arasında anlamlı fark bulunmamış olup duyarlılıkları benzerdir. Bu üç görüntüleme yönteminin duyarlılığı ise BT den üstün olarak bulundu.

Pelvik nod diseksiyonu ile radikal sistektomi, kasa invaziv mesane kanseri (KIMK) için en etkili tedavi olmaya devam etmektedir. Son literatür, cT2-4, N0, M0 hastalığı için neoadjuvan kemoterapi (NAK) kullanıldığında kansere özgü sağkalımda (KÖS) %5-10'luk bir artış olduğunu göstermektedir [116]. NAK, cerrahi tedavide mikrometastaz yükünü azaltma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, hastaların bir yüzdesi NAK' a yanıt veremez ve tedavinin toksisitesine maruz kalırken potansiyel olarak ölümcül bir cerrahi gecikme yaşayabilir. NAK uygulanan hastaların daha doğru bir şekilde sınıflandırılması, yanıt verme olasılığı daha yüksek olan hastaları belirlemek ve başarısız olma olasılığı olan hastalarda diğer stratejilere geçiş yapmak için gereklidir. Mevcut kanıtlar neoadjuvan ortamda yalnızca sisplatin bazlı rejimlerin kullanımını desteklemektedir; bununla birlikte, çok sayıda yeni neoadjuvan tedavi rejimi geliştirilmekte [116]. Lyon ve arkadaşları [117] 1025 düşük riskli ve 906 yüksek riskli hasta belirledi ve NAK ile tedavi edilen düşük riskli hastaların daha yüksek evreleme düşürme oranlarına sahip olduğunu buldu ($pT0$: olasılık oranı [OR] 3.05, %95 güven aralığı [CI] 1.89–4.93, $p < 0.001$; $pT < 2$: OR 2.53, %95 CI 1.64–3.89 < 0.001) ancak NAK uygulanmayanlara kıyasla GS ve KÖS' de önemli bir artış yok. KIMK kılavuzları, hastalık tanı anında en az T2 evresinde (birincil) veya kasa invaziv olmayan bir ortamdan (ikincil) geliyorsa NAK önerir. Pietzak ve arkadaşları [118], sisplatin bazlı NAK alan 245 birincil ve 43 ikincil KIMK hastasını geriye dönük olarak analiz ettiler ve çok değişkenli analizde, patolojik yanıtın (OR 0.4; CI 0.18–0.84; $p = 0.02$), nüksüz sağkalım (NS; $p = 0.007$) ve GS ($p = 0.048$) ikincil KIMK hastaları için daha kötü bulundu. Türkiye'de Üçer ve arkadaşları [119] tarafından 2016 yılında yapılan 242 ürolog ile yapılan anket çalışmasında neoadjuvan kemoterapi

kullanımı ve ürologların yaklaşımı değerlendirildi. Ortalama radikal sistektomi operasyon sayısı yılda 20 idi. 242 ürologdan 122'si (%50,5) radikal sistektomi öncesi kasa invaziv mesane kanseri tedavisinde neoadjuvan kemoterapi kullanmıştı. Bu ürologlar tarafından ortalama neoadjuvan kemoterapi kullanım oranı (n=122) %28.46' idi. Türkiye'de ürologlar tarafından neoadjuvan kemoterapi kullanılmamasının en yaygın nedenleri şunlardır: (i) neoadjuvan kemoterapi, cerrahinin gecikmesine bağlı olarak radikal sistektominin kür oranında azalmaya neden olabilir (ii) radikal sistektomi komplikasyon oranı yükselebilir ve ameliyat NAK kullanımı ile komplike olabilir. Bizim çalışmamızda 308 hastadan neoadjuvan tedavi alan 23 hasta olup, 285 hasta neoadjuvan tedavi almamıştır. Neoadjuvan tedavi varlığının survey üzerine anlamlı etkisi tespit edilememiştir. (p=0,435). Tedavi alan hasta sayısının az olması nedeniyle tedavi etkinliği net değerlendirilememiştir.

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzu, kasa invaziv metastatik olmayan hastalığı ve yeterli performans durumu olan tüm hastalar için standart bakım olarak radikal sistektomiye önermektedir. Neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapi, sağkalım yararı gösteren 1. düzey kanıtlara dayalı olarak şiddetle tavsiye edilir [95, 120]. Ancak son çalışmalar, bu tedavi stratejisinin yeterince kullanılmadığını göstermektedir. 2003'ten 2008'e kadar Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 14 akademik merkezde 4541 hasta üzerinde yapılan çok-kurumlu bir çalışma, hastaların sadece %12'sinin neoadjuvan ve %22'sinin adjuvan kemoterapi aldığını bulmuştur [121]. Benzer bulgular Burger ve ark. 17 Avrupa ülkesinden 133 kurumda bir fizibilite anketi ile bulunmuştur [122]. Neoadjuvan kemoterapinin benimsenme oranlarının düşük olması nedeniyle, klinisyenler sıklıkla neoadjuvan kemoterapi almamış orta ila yüksek riskli birçok hasta için adjuvan kemoterapiyi önerip önermeme kararıyla karşı karşıya kalmaktadır. Çok sayıda randomize klinik araştırmaya rağmen, adjuvan kemoterapinin mesane kanserindeki rolü tartışmalıdır. Adjuvan kemoterapi için NCCN önerileri şu anda “patolojik risk (T3-4, pozitif lenf nodları , pozitif sınır, yüksek dereceli)” temel alınarak değerlendirilmektedir [123]. MD Galsky ve arkadaşlarının 2016 yılında Ulusal Kanser Veri Tabanını kullanarak patolojik T3-4 ve/veya patolojik lenf nodu pozitif mesane kanseri olan hastalarda sistektomi sonrası gözlem ile adjuvan kemoterapinin etkinliğini karşılaştırmak için gözlemsel bir çalışma yürüttü. Toplam 5.653 hasta çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşıladı; %23'ü sistektomi sonrası

adjuvan kemoterapi aldı adjuvan kemoterapi ile genel sağkalımda bir iyileşme gösterdi (hazard ratio, 0.70; 95% CI, 0.64 to 0.76) [124]. Bizim çalışmamızda adjuvan tedavi alan 54 hasta olup 254 hasta adjuvan tedavi almadı. Adjuvan tedavi alan hastalarda ortalama yaşam süresi tedavi almayanlara göre daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,075$). Çalışmamızda adjuvan tedavi alan hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel açıdan anlamlı sonuca ulaşamadı.

W Krajewski ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlamış olduğu sistematik derleme ve meta-analizde, KIMK yönetiminin geçici olarak anlaşılmış bir alanında birikmiş kanıtların bir özetini sundu. AK uygulamasının NAK sonrası radikal sistektomide ileri hastalığı (pT3–T4 ve/veya pN+) olan hastaların sağkalım sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirdi. Çalışma için 2124 makale belirledi (2098 çevrimiçi veritabanlarından ve 26 ek kaynaklardan). Seçilen makalelerdeki toplam 3096 katılımcının 2355'i (%76.1) ve 741'i (%23.9) sırasıyla gözlem ve AK gruplarındaydı. NAK sonrası rezidüel hastalığı olan hastalarda AK uygulamasının, sürveyansa kıyasla nüks riskinde önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (AK için HR = 0.35), %95 GA 0.17–0.74). NAK sonrası rezidüel patolojik T4 ve/veya N+ olan hastaların alt grup analizi de AC grubunda nüks için gereken sürede önemli bir iyileşme ortaya koydu (AK için HR= 0.43, %95 CI 0.21-0.89). Bu nedenle yazarlar, ileri bir KIMK ortamında NAK sonrası rezidüel hastalığı olan hastalarda AK'nın nüksü geciktirebileceği sonucuna varmışlardır [125].

G Rosiello ve arkadaşları ulusal yatan hasta örneği veritabanında (2008–2015) metastatik mesane kanseri olan 5.767 hastayı çalışmaya aldı. Metastatik mesane kanseri olan 5.767 hastanın 598'i (%10.4) Afrikalı-Amerikalı idi. Akciğer, Afrikalı-Amerikalılarda en yaygın metastatik bölgeydi (%28.6), beyaz ırkta ise kemik (%21.7). Genel olarak, Afrikalı-Amerikalılar, Kafkasyalılara kıyasla daha yüksek akciğer (+%10.2), karaciğer (+%7.5) ve kemik (+%5.2) metastaz oranları gösterdi (tümü $p<0.01$). Her iki etnik kökende de beyin metastazları nadirdi (%3.3'e karşı %2.4; $p=0.2$). Özellikle kemik, akciğer veya karaciğer metastaz oranları yaşla birlikte arttı, ancak yaş katmanlarından bağımsız olarak Afrikalı-Amerikalılarda daha yüksekti. Çok değişkenli lojistik regresyon modellerinde, Afrikalı-Amerikalı etnik köken, bağımsız olarak, Kafkas ırkına göre akciğer (Olasılık oranı:1,69), karaciğer (olasılık oranı:1.50)

ve kemik (olasılık oranı:1.27) metastaz riskini daha yüksek öngördü [126]. Yapılan başka bir çalışmada karaciğer metastazları, kemik metastazları ve beyin metastazlarının MK hastaları için bağımsız olumsuz prognostik faktörler olduğu kanıtlanmıştı [127]. Bizim çalışmamızda visseral metastazı olan 71 hasta (%44,3), sadece kemik metastazı olan 34 hasta (%21,2), visseral+kemik metastazı olan 55 hasta (%34,2) olduğu belirlendi. Visseral metastazlar ise; akciğer metastazı olan 94 hasta (%55,2), karaciğer metastazı olan 66 hasta (%38,8), beyin metastazı olan 10 hasta (%6) idi. Bu hastalar GS açısından değerlendirildiğinde visseral metastazı olan hastalarda GS $20,3 \pm 5,1$ ay, kemik metastazı olanlarda $24,1 \pm 2,8$ ay, visseral+kemik metastazı olan hastalarda $12,2 \pm 0,4$ ay olarak tespit edildi. Visseral+kemik metastazı olan hastalarda ortalama yaşam süresi anlamlı olarak daha azdı ($p=0,022$).

C Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam 1.223 (%1.39) MK (mesane kanseri) hastası kemik metastaz (KM) tanısı aldı. 41 ila 60 yaş arası, siyah ırk, evlenmemiş durum, daha yüksek T evresi ($p<0.001$), daha yüksek N evresi ($p<0.001$), kötü tümör farklılaşma derecesi ($p<0.001$), akciğer metastazları, karaciğer metastazları ve beyin metastazları ($p<0.001$), gibi değişkenler MK oluşumu ile pozitif ilişkiliydi. KM'li MK hastaları için medyan sağkalım, 4,0 aya dramatik bir şekilde düştü. İleri yaş, ameliyat olmaması ve akciğer, karaciğer veya beyin metastazlarının varlığı gibi faktörlerin tümü daha kötü sağkalımı öngördü [128]. KM'nin MK'da erken teşhisinin, zamanında tıbbi müdahale ile iskeletle ilgili olayların önlenmesinde fayda sağlayabileceği yaygın olarak kabul edilmektedir [129]. Şu anda, MK hastalarında KM'nin rutin değerlendirmesi için herhangi bir tarama kılavuzu bulunmamaktadır. Klinik olarak, MK hastalarında KM tanısı esas olarak kemik taramasına(TVKS) ve PET-CT taramasına dayanır. Ancak bu testlerin yüksek maliyet yükü düşünüldüğünde ne TVKS ne de PET-CT rutin tarama stratejileri olarak kullanılamaz. Ek olarak, MK'deki tümör belirteçlerinin KM'yi öngörmek için yeterince duyarlı olmadığı bildirilmiştir [130]. MK'li 902 hastayı temel alan bir çalışma, KM insidansının %5.5 olduğunu öne sürmüştür [130]. Bu çalışma ayrıca alkalen fosfataz (ALP) >116 U/L, HGB <37.5 g/L ve kalsiyum >2.54 mmol/L konsantrasyonlarının MK'lı hastaları KM geliştirmeye yönlendiren ana risk faktörleri olduğu sonucuna varmıştır [130]. Bizim çalışmamızda alkalen fosfataz (ALP) >129 U/L, HGB <10 g/dl ve kalsiyum $>10,2$ mg/dl, LDH >225 U/L, GGT >71 IU/L, albümin $<3,5$ olması anlamlı görülmektedir.

Sonpavde ve ark. yaptığı çalışmada nötrofil değeri anormal olan hastalarda tek değişkenli analizde GS daha kötü seyretmiş ($p < 0.001$), fakat lenfosit değerinde bu fark gösterilememiştir. Biz de çalışmamızda nötrofil değeri normal olan hastalar daha uzun yaşamakla birlikte istatistiksel olarak her iki grup arasındaki GS açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,139$) ama lenfosit sayısı anormal olan hastalarda olan genel sağ kalımın daha kötü olduğunu gösterdik ($p = 0.016$). Yine aynı çalışmada NLR (nötrofil lenfosi oranı) değeri olan 5 kabul edilerek GS'ye etkisine bakılmış. $NLR \geq 5$ olan hastalarda, düşük olan hastalara göre genel sağ kalımın daha kötü olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$) [107]. Bizim çalışmamızda da NLR 5 altında olan grup ile ≥ 5 olan grup GS açısından karşılaştırıldı. Düşük olan grupta median GS literatür ile uyumlu olarak daha iyiydi ve istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0.001$). Yine çalışmamızda median değer olan NLR 3,33 sınır olarak kabul edilmiş olup $NLR \leq 3,33$ ve $NLR > 3,33$ olarak gruplandırıldı. Düşük olan grupta median GS daha iyi olup istatistiksel olarak anlamlıydı (Log rank testi, $p < 0.001$). Yine BR Viers ve arkadaşlarının 2014 de yılında yayınladığı 899 hastanın preoperatif yüksek NLR (Radikal sistektomiden önceki 90 içinde) değerinin $NLR (\geq 2.7$ [51%] vs. < 2.7 [64%]) düşük GS, lokal olarak ilerlemiş hastalık riskinin önemli ölçüde artması, nüks ve kansere özgü tüm nedelere bağlı mortalite ile ilişkilendirilmiştir ($p < 0.001$) [131].

Anemi, mesane kanserli hastalarda yaklaşık %50 gibi yüksek bir prevalansa sahiptir ve sıklıkla metastatik hastalık ile ilişkilidir [132]. L Xia ve ark. 2017 yılında preoperatif anemi durumunun (kategorik, 11 çalışma) ve hemoglobin düzeyinin (sürekli, 7 çalışma) klinik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendiren toplam 17 çalışmanın dahil edildiği meta-analizi yayınladı. Aneminin eşik değeri çalışmalar arasında değişiklik göstermiştir (erkek için 10.5-13.5 g/dL, kadın için 10.5-13.4 g/dL). Meta-analizler, anemi olmayanla karşılaştırıldığında, aneminin kansere özgü mortalite (HR, 1.80; %95 GA, 1.45-2.25; $P < 0,00001$; $I^2 = \%26$), hastalık nüksü (HR, 1.37; %95 GA, 1.16-1.62; $p = 0.0002$; $I^2 = \%9$) ve artmış tüm nedelere bağlı ölümlerle ilişkili olduğunu gösterdi (HR, 1.75; %95 güven aralığı [CI], 1.48-2.05; $p < 0,00001$; $I^2 = \%30$). Meta-analizler, daha yüksek hemoglobin seviyesinin kansere özgü mortalite (HR, 0.90; %95 GA, 0.85-0.95; $p = 0,0003$; $I^2 = \%61$), hastalık nüksü (HR, 0.95; %95 GA, 0.91-0.99; $p = 0,01$; $I^2 = \%53$) ve tüm nedelere bağlı mortalitenin azalmasıyla ilişkili olduğunu gösterdi (HR, 0.90; %95 GA, 0.87-0.92; $p < 0,00001$; $I^2 = \%13$) [133].

Bizim çalışmamızda hemoglobin değeri <10 gr/dL olanlar ile ≥ 10 gr/dL olanlar GS açısından karşılaştırıldı. Düşük olan grupta GS istatistiksel olarak anlamlı derecede azdı (Log rank testi, $p < 0,001$).

Shiqiang Su ve ark. radikal cerrahi sonrası geriye dönük incelediği 263 hastanın preoperatif GGT'nin optimal kesme noktası 40 U/L olarak kabul edip yaptığı çalışmada serum GGT'si yüksek olan hastalarda pT3-T4 tümör oranı daha yüksekti. Preoperatif serum GGT'si daha yüksek olan hastalarda daha düşük GS, KÖS ve hastaliksız sağkalım (HS) oranı vardı (tümü için $P < 0,001$). Çok değişkenli analiz, ameliyat öncesi serum GGT'nin, GS'nin (HR: 3.027, %95 GA: 1.716-5.338; $P < 0,001$), KÖS'ün (HR: 2.115, %95 CI: 1.093-4.090; $P = 0,026$), HS'nin bağımsız öngörücüsü olduğunu belirledi. (HR: 2.584, %95 GA: 1.569-4.255; $P < 0,001$) [134]. Çalışmamızda Gama glutamil tansferaz (GGT) için hastanemizin labaratauvar üst sınır değeri olan 71 değeri baz alındı. $GGT \leq 71$ değerleri normal olarak kabul edilmiş olup, $GGT > 71$ anormal değerler olarak gruplandırıldı. Anormal olan grupta GS anlamlı derecede düşüktü (Log rank testi, $p = 0,009$).

Çalışmamızda alkalin fosfataz değeri anormal olan hastalarda (ALP değeri ≤ 129 U/L olan grup normal, > 129 U/L olan grup ise anormal) GS daha düşük olup istatistiksel açıdan sınırdan anlamlı kabul edildi (Log rank testi, $p = 0,052$). Sağ kalım analizlerinde bizim çalışmamızla uyumlu bulduğumuz şekilde literatürde yapılmış 3 çalışmada da (Bellmunt et al., Bajorin et al., Chi-Lin et al.) anormal ALP düzeyi olan metastatik mesane kanserli hastalarda GS'nin normal olanlara göre daha kötü olduğu görülmüştür [127, 135, 136].

Trombosit sayısı için cut off olarak 100000-450000/ μ L değeri dışında kalanlar anormal olarak analiz edildiğinde anormal onlarda GS anlamlı bir şekilde daha kötü bulundu ($p < 0,001$). Benzer çalışmalarda da (Sonpavde et al., Bajorin et al.) aynı sonuçlar elde edilmiştir [107, 135].

Çalışmamızda karaciğer enzimlerinden AST ve ALT için ikisinden birinin 40 üzerinde olması anormal olarak kabul edilerek analiz yapıldığında GS açısından bir fark görülmedi (Log rank testi, $p = 0,72$). Chi-Lin ve ark. [136] yaptığı çalışmada erkeklerde 41 U/L, kadınlarda 31 U/L sınır değeri kabul edilerek yapılmıştır ve GS açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat Bellmunt ve ark. tarafından yapılan

çalışmada ise anormal AST değeri olanlar GS'nin daha kötü olduğu bulunmuştur ($p < 0,01$) [127].

Laktat dehidrogenaz ($LDH \leq 225$ U/L ve $LDH > 225$) literatürdeki Bellmunt ve ark., Jessen ve ark., Geller ve ark. yaptıkları çalışmalarda LDH düzeyinin laboratuvar sınır değerlerinin üzerinde olan hastalarda sağ kalımın daha kötü gittiği gösterilmiş olup bu sonuç bizim bulgularımızla da uyumluydu ($p = 0,025$) [127, 137, 138].

C Shen ve arkadaşlarının 456 hasta içeren çalışmasında preoperatif düzeylere göre düşük (< 4 gr/dl) ve yüksek (≥ 4 gr/dl) albümin gruplarına göre hastalar gruplandırıldı. Düşük olan grupta GS daha düşük olduğu bulundu ($p = 0,015$) [139]. Bizim çalışmamızda albümin değeri anormal olan grup ile ($< 3,5$ gr/dL) normal olan grup ($\geq 3,5$ gr/dL) GS açısından karşılaştırıldığında literatür ile uyumlu bulundu ($p < 0,001$).

Çalışmamızda MPV değeri normal olan grup (9-12 fl) ile anormal olan grup (referans aralığın dışındaki değerler) GS açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,169$). HA Yıldız ve ark. yaptığı çalışmada da anlamlı fark saptanmamıştı [140]. X Wang ve ark. [141] yapmış olduğu çalışmada ise 218 hastanın 141'inde (%64,7) düşük MPV ($\leq 9,1$ fL) seviyeleri tespit edildi. Azalan MPV, T evresi ve histoloji derecesi ile ilişkiliydi ($p < 0,05$). Azalmış MPV, daha kötü bir GS ile anlamlı şekilde ilişkiliydi ($p = 0,007$). Çok değişkenli Cox modelinde, azalan MPV, genel sağkalım için bağımsız bir prognostik indeksti ($HR = 2.023$, %95 GA = 1.050-3.897, $p = 0,025$).

Kreatinin (Cre) değeri olarak hastanemizin laboratuvar üst sınır değeri olan 1,20 mg/dl baz alındı. Cre $\leq 1,20$ olan değerler normal olarak kabul edilip bu değerlerin üzerindeki cre değerleri anormal olarak alındı. Cre değeri yüksek olan grupta GS anlamlı derecede düşüktü ($p = 0,001$). P Hackemer ve ark. [142] 129 hasta içeren çalışmasında preoperatif kreatinin değerleri çalışılmıştır. Normal aralıktaki serum kreatinin düzeyi erkeklerde 0,8 mg/dL ile 1,3 mg/dL arasında ve kadınlarda 0,7 mg/dL ile 1,1 mg/dL arasındaydı. Bu nedenle, serum kreatinin düzeyi yüksek ve düşük olan hastalar arasında sınır olarak erkeklerde 1.3 mg/dL ve kadınlarda 1.1 mg/dL değeri seçilmiştir. Preoperatif serum kreatinin düzeyi ile GS arasında istatistiksel olarak

anlamli bir iliŒi bulundu. GS, serum kreatinin düzeyleri daha yüksek olan hastalarda anlamli olarak daha kısıydı ($p = 0,002$).

alıŒmamızda 308 hastanın 224'nde CRP değeri alıŒılmamıŒ olup alıŒılan 84 hastanın tanı anında bakılan CRP iin hastanemizin referans üst sınırı olan 5 mg/dl değeri altında olanlarla üzerinde olanlar karŒılaŒtırıldı. $CRP \leq 5$ olan grupta GS, CRP yüksek olan gruba göre uzun olup sınırda anlamlılık mevcuttur. ($p=0,051$). MJ Proctor ve ark. [143] alıŒmasında $CRP \leq 10$ ve $CRP > 10$ olarak gruplandırılmıŒ olup CRP değeri yüksek olan grupta GS anlamli derecede dŒkt ($p < 0,01$). Aynı alıŒmada dŒk albümin ($\leq 3,5$), yüksek ALP (≥ 280), yüksek AST (≥ 50) değerleri iin de GS dŒk bulunmuŒtur (tümü iin $p < 0,01$).

Nikolaos Pyrgidis va ark. [144] orta veya yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane kanseri (Ta ve T1) olan katılımcılarda BCG ile MMC'yi karŒılaŒtıran 12 randomize kontrollü araŒtırma belirledi (1995 ile 2013 arasında yayınlandı). Toplam 2932 katılımcı randomize edildi. Herhangi bir nedenden lme kadar geen süre (tüm nedenlere bağlı lm) BCG, MMC ile karŒılaŒtırıldıęında ok az farka neden olabilir veya hi fark yaratmayabilir ([HR] 0.97, %95 güven aralığı [CI] 0.79 ila 1.20). BCG, MMC'ye kıyasla ilerleme süresinde ok az farka neden olabilir veya hi fark yaratmayabilir (HR 0.96; %95 CI 0.73 ila 1.26). BCG tekrarlamaya riskini azaltabilir. Tedavinin ilerleme riski ve herhangi bir nedenden ölüm riski üzerinde etkisi olmayabilir. BCG ve MMC konusunda bazı sistematik incelemeler ve meta-analizler olmasına rağmen, BCG ve MMC'nin etkinliği ve toksisitesi sorusu henüz kesin olarak aıklığa kavuŒturulmamıŒtır Œeklinde değerlendirildi. Bizim alıŒmamızda BCG tedavisinin GS zerine anlamli etkisi bulundu ($p < 0,001$), aynı Œekilde MMC tedavisinin de GS zerine anlamli etkisi bulundu ($p=0,017$).

Metastatik mesane kanseri tanısı alan hastalar kemoterapi alma durumuna ve aldıkları kemoterapi seri sayısına göre analiz edildi. Hi kemoterapi alamayan hastalarda en az 1 seri kemoterapi alan hastalara göre genel sağ kalım ok daha kötü seyrettiği görüldü. Fakat bu fark, 1 seri kemoterapi ile 2 ve üzeri seride kemoterapi alanlarda görülmedi. Literatürde bu bulgunun karŒılaŒtırılabileceęi baŒka analize ulaŒamadık. Metastatik mesane kanserinde tedavide ilk basamak olarak hastalar uygunsuz sıklıkla sisplatin tercih edilmektedir. Fakat hastaların yaŒlarının ileri olması,

böbrek fonksiyon bozukluğun eşlik etmesiyle GFR'deki düşüklük ve genel performansın düşük olması nedeniyle hastalar sıklıkla sisplatin bazlı tedavileri tolere edemiyorlar veya bu tedaviler kontraendike olabilmektedir. Bizim çalışmamızda nüks sonrası 1.Seri tedavide gemitabin+karboplatin kombinasyonu alan hastalar gemitabin+sisplatin kombinasyonu alan hastalara göre GS daha uzun olamakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,604$). Ve yine çalışmamızda 2. ve 3. Seri tedavi alan hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşamadı.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza Ocak 2010 - 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD' a başvuran ve takip edilen mesane kanser tanısı olan 308 hasta dahil edilmiştir. Hastalar kemik metastaz varlığı, laboratuvar parametreleri, tümör histopatolojisi, nüks varlığı, evre, neoadjuvan-adjuvan tedavilere ve radyoterapiye göre değerlendirildi.

Çalışmamızda mesane kanseri sıklığının cinsiyetlere göre dağılımında E/K oranı 5/1 olarak bulunmuş olup literatür ile uyumluydu. Cinsiyetler arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı.

Tümör histopatolojisine göre değerlendirildiğinde bütün patolojiler içinde transizyonel hücreli neoplazm %80,2 oranında olup, bunların %72'si yüksek dereceli tümör olarak tespit edildi. Literatür ile uyumluydu.

Lenf nodu metastaz varlığının, tanı sırasında metastaz varlığının ve takip sırasında nüks (lokal veya metastaz) gelişmesinin GS üzerine anlamlı etkisi bulundu.

Hastalarda sadece visseral metastaz (akciğer, karaciğer, beyin) varlığı sadece kemik metastaz varlığına göre ortalama yaşam süresini negatif yönde daha çok etkilemekle birlikte aralarında anlamlı fark yoktu, visseral+kemik metastaz varlığının ise GS üzerine anlamlı etkisi vardı.

Çalışmamızda mesane kanserli hastalarda parsiyel sistektominin radikal sistektomiye oranla GS süresini daha olumlu etkilediği ama bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Operasyon varlığının GS üzerine anlamlı etkisi bulunamadı. Bu durumun operasyon olan hasta sayının az olması ve eşlik eden komorbiditelerin fazla olması ile ilişkilendirildi.

Neoajuvan ve/veya adjuvan tedavi alan hastalarda tedavi varlığının GS üzerine anlamlı etkisi bulunamadı. Bunun nedeni olarak çalışmayan dahil edilen hasta sayının az olması ve tedavi alan hasta sayısının az olması olarak düşünüldü. Daha fazla hasta sayısı ve çok merkezli yapılacak çalışmalarla tedavinin etkinliği daha net değerlendirilebilir.

Kemik metastazı olan hastalarda metastaz bölgelerine RT verilmesinin GS üzerine anlamlı etkisi bulundu. Kemik metastaz bölge sayısının (pelvis, sakrum, vertebra, kosta, humerus) <3 ve ≥ 3 olarak gruplandırıldığında metastaz bölge sayısının fazla olmasının GS üzerine anlamlı etkisi bulunamadı.

Hastaların komorbid hastalıklarının GS üzerine etkisini değerlendirmek için Charlson Comorbidity İndeksi (CCI) kullanıldı. Çalışmamızda CCI 0,1,2 ve $CCI \geq 3$ olarak gruplandırıldı. $CCI \geq 3$ olan hastalarda GS anlamlı olarak daha düşüktü.

Metastazın tespit edilmesinde kullanılan BT, MRI, PET CT, TVKS tetkiklerinin metastazı tespit etme yüzdeleri “2 li oran testi” ile karşılaştırıldı. MRI, PET CT ve TVKS'nin metastazı saptamada bir birlerine üstünlükleri olmayıp BT'ye göre daha sensitif oldukları tespit edildi.

Hastaların tanı anında bakılan labaratuvar parametreleri değerlendirildiğinde normal değerler dışında olan lökosit, lenfosit, trombosit, serum kalsiyum, Cre, CRP değerleri, HGB <10 gr/dl olması, nötrofil-lenfosit oranının $\geq 3,33$ olması, albümin $<3,5$ gr/dl, ALP >129 U/L, LDH >225 U/L, GGT >71 olmasının GS üzerine anlamlı etkisi tespit edildi. Tüm bu bulguların yeni çalışmalarda desteklenmesi ile kliniğe yansması daha güçlü olabilir.

Nüks gelişen hastalarda 1. Seri KT sonrası GS açısından değerlendirildiğinde tedavi alan hastalarda $24,1 \pm 2,3$ ay, tedavi almayanlarda $13,2 \pm 3,1$ ay olarak tespit edildi. Ama aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. 2. Seri KT alan ve almayan hastalar GS açısından değerlendirildiğinde tedavi alan hastalarda ortalama yaşam süresi $24,3 \pm 1$ ay, tedavi almayanlarda $14 \pm 3,9$ ay olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Nüks sonrası tedavinin GS üzerine etkisinin daha geniş hasta sayısı ile değerlendirilmesi gerektiği görüşüdeyiz.

KAYNAKLAR

1. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. 2010. **127**(12): p. 2893-2917.
2. Huang, P., et al., *Serum calcium, alkaline phosphatase and hemoglobin as risk factors for bone metastases in bladder cancer*. PLoS One, 2017. **12**(9): p. e0183835.
3. TW, S.J.B.A., *Langman's medikal embriyoloji*. 2005. **9**: p. 235-64.
4. Campbell, M.F., *Campbell-Walsh Urology*. Vol. 1. 2012: Alan J Wein.
5. Graham, S.D., T.E. Keane, and J.F. Glenn, *Glenn's urologic surgery*. 2010: Lippincott Williams & Wilkins.
6. Reuter, V.J.H.f.p., *Urinary bladder, ureter, and renal pelvis*. 1997.
7. Arıncı, K. and A.J.B. Elhan, Ankara, Güneş Kitabevi, *Anatomi (Cilt 1)*, 2. 1997. **341**.
8. Snell, R.J.N.t.k., *klirik anatomi, Ankara*. 2004.
9. Anafarta, K., Y. Bedük, and N.J.G.K. Arıkan, *Temel Üroloji, 3. baskı*. 2007: p. 967-990.
10. Malats, N.J.S.J.o.U. and Nephrology, *Genetic epidemiology of bladder cancer: scaling up in the identification of low-penetrance genetic markers of bladder cancer risk and progression*. 2008. **42**(sup218): p. 131-140.
11. Burger, M., et al., *Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer*. 2013. **63**(2): p. 234-241.
12. Antoni, S., et al., *Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends*. 2017. **71**(1): p. 96-108.
13. Negri, E. and C.J.I.B.C. La Vecchia, *Epidemiology and prevention of bladder cancer*. 2007: p. 1-14.
14. DeGeorge, K.C., H.R. Holt, and S.C.J.A.f.p. Hodges, *Bladder cancer: diagnosis and treatment*. 2017. **96**(8): p. 507-514.

15. Kirkali, Z., et al., *Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis*. 2005. **66**(6): p. 4-34.
16. Silverman, D.T., et al., *Bladder cancer*, in *Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention, Fourth Edition*. 2017, Oxford University Press. p. 977-996.
17. Parkin, D.M.J.I.j.o.c., *The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002*. 2006. **118**(12): p. 3030-3044.
18. Zeegers, M.P., et al., *The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies*. 2000. **89**(3): p. 630-639.
19. Ahmad, M.R. and M.K.J.J.o.A.M.C.A. Pervaiz, *Risk factors of urinary bladder cancer in Peshawar region of Khyber Pukhtoonkhawa*. 2010. **22**(1): p. 160-163.
20. Samanic, C., et al., *Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender*. 2006. **15**(7): p. 1348-1354.
21. Pelucchi, C., et al., *Mechanisms of disease: the epidemiology of bladder cancer*. 2006. **3**(6): p. 327-340.
22. Sultan Eser, D. and R. Özdemir, *Dünya ve Türkiye’de mesane kanseri epidemiyolojisi*.
23. Olfert, S.M., S.A. Felknor, and G.L.J.S.m.j. Delclos, *An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures*. 2006. **99**(11): p. 1256-1264.
24. Cassidy, A., et al., *Risk of urinary bladder cancer: a case-control analysis of industry and occupation*. 2009. **9**(1): p. 1-8.
25. Lotan, Y., R.S. Svatek, and N.J.W.j.o.u. Malats, *Screening for bladder cancer: a perspective*. 2008. **26**(1): p. 13-18.
26. Steinmaus, C.M., S. Nunez, and A.H.J.A.j.o.e. Smith, *Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables*. 2000. **151**(7): p. 693-702.

27. Scélo, G. and P.J.N.c.p.u. Brennan, *The epidemiology of bladder and kidney cancer*. 2007. **4**(4): p. 205-217.
28. Akdaş, A., Z. Kirkali, and N.J.E.u. Bilir, *Epidemiological case-control study on the etiology of bladder cancer in Turkey*. 1990. **17**: p. 23-26.
29. KANTOR, A.F., et al., *Urinary tract infection and risk of bladder cancer*. 1984. **119**(4): p. 510-515.
30. Mostafa, M.H., S. Sheweita, and P.J.J.C.m.r. O'Connor, *Relationship between schistosomiasis and bladder cancer*. 1999. **12**(1): p. 97-111.
31. Derby, L.E. and H.J.E. Jick, *Acetaminophen and renal and bladder cancer*. 1996: p. 358-362.
32. Rosenberg, L., et al., *Transitional cell cancer of the urinary tract and renal cell cancer in relation to acetaminophen use (United States)*. 1998. **9**(1): p. 83-88.
33. Törüner, G.A., et al., *Polymorphisms of glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTP1 and GSTT1) and bladder cancer susceptibility in the Turkish population*. 2001. **75**(8): p. 459-464.
34. Kaldor, J.M., et al., *Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: A case—control study*. 1995. **63**(1): p. 1-6.
35. Bostwick, D.G., D. Ramnani, and L.J.U.C.o.N.A. Cheng, *Diagnosis and grading of bladder cancer and associated lesions*. 1999. **26**(3): p. 493-507.
36. Abern, M.R., et al., *Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis*. 2013. **11**(4): p. 477-484.
37. Black, P.C., G.A. Brown, and C.P. Dinney. *The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent*. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2009. Elsevier.
38. Eble, J.J.W.H.O.c.o.t., *Classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. 2004: p. 255-257.

39. Vikram, R., C.M. Sandler, and C.S.J.A.J.o.R. Ng, *Imaging and staging of transitional cell carcinoma: part 2, upper urinary tract*. 2009. **192**(6): p. 1488-1493.
40. Culp, D.A.J.T.J.o.u., *The histology of the exstrophied bladder*. 1964. **91**(5): p. 538-548.
41. Paner, G.P., R. Montironi, and M.B.J.A.i.a.p. Amin, *Challenges in pathologic staging of bladder cancer: proposals for fresh approaches of assessing pathologic stage in light of recent studies and observations pertaining to bladder histoanatomic variances*. 2017. **24**(3): p. 113-127.
42. Younes, M., J. Sussman, and L.D.J.C. True, *The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder*. 1990. **66**(3): p. 543-548.
43. Lopez-Beltran, A., et al., *Rare tumors and tumor-like conditions in urological pathology*. 2014: Springer.
44. TUNCEL, A., *Mesane Kanseri Güncelleme*.
45. Smits, G., et al., *Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: identification of subgroups with distinct risks of progression*. 1998. **52**(6): p. 1009-1013.
46. Sözen, S., et al., *Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder*. 2002. **69**(3): p. 200-206.
47. Hall, M.C., et al., *Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update*. 2007. **178**(6): p. 2314-2330.
48. Edge, S., et al., *Urinary bladder, AJCC cancer staging manual*. 2010. **7**: p. 497-505.
49. Cheng, L., et al., *Tumor size predicts the survival of patients with pathologic stage T2 bladder carcinoma: a critical evaluation of the depth of muscle invasion*. 1999. **85**(12): p. 2638-2647.
50. Quek, M.L., et al., *Natural history of surgically treated bladder carcinoma with extravesical tumor extension*. 2003. **98**(5): p. 955-961.

51. Breyer, J., et al., *Outcome of patients with pathological tumor stage T3 urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy in a single-center series with 116 patients*. 2014. **93**(3): p. 311-319.
52. Pagano, F., et al., *Is stage pT4a (D1) reliable in assessing transitional cell carcinoma involvement of the prostate in patients with a concurrent bladder cancer? A necessary distinction for contiguous or noncontiguous involvement*. 1996. **155**(1): p. 244-247.
53. Epstein, J.I., et al., *The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder*. 1998. **22**(12): p. 1435-1448.
54. MacVicar, A.J.B.i.S., *Bladder cancer staging*. 2000. **86**(1): p. 111-122.
55. Takeuchi, M., et al., *MR imaging of urinary bladder cancer for T-staging: A review and a pictorial essay of diffusion-weighted imaging*. 2013. **38**(6): p. 1299-1309.
56. Stein, J.P., et al., *Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients*. 2001. **19**(3): p. 666-675.
57. Miladi, M., et al., *The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours*. 2003. **43**(3): p. 241-245.
58. Hafeez, S. and R.J.B.m. Huddart, *Advances in bladder cancer imaging*. 2013. **11**(1): p. 1-10.
59. Itzchak, Y., D. Singer, and Y.J.T.J.o.u. Fischelovitch, *Ultrasonographic assessment of bladder tumors. I. Tumor detection*. 1981. **126**(1): p. 31-33.
60. Turney, B.W., et al., *Computed tomography urography for diagnosing bladder cancer*. 2006. **98**(2): p. 345-348.
61. Martingano, P., et al., *64-Slice CT urography: 30 months of clinical experience*. 2010. **115**(6): p. 920-935.
62. Wang, L.-J., et al., *Tumor characteristics of urothelial carcinoma on multidetector computerized tomography urography*. 2010. **183**(6): p. 2154-2160.

63. Kundra, V. and P.M.J.A.J.o.R. Silverman, *Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder*. 2003. **180**(4): p. 1045-1054.
64. Lerner, S.P., M.P. Schoenberg, and C.N.J.I.B.C. Sternberg, *Imaging in the assessment of urinary bladder carcinoma*. p. 105.
65. Zhang, J., et al., *Imaging of bladder cancer*. 2007. **45**(1): p. 183-205.
66. Tekes, A., et al., *Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy*. 2005. **184**(1): p. 121-127.
67. Johnson, R.J., et al., *Accuracy in staging carcinoma of the bladder by magnetic resonance imaging*. 1990. **41**(4): p. 258-263.
68. Yoshida, S., et al., *Initial experience of diffusion-weighted magnetic resonance imaging to assess therapeutic response to induction chemoradiotherapy against muscle-invasive bladder cancer*. 2010. **75**(2): p. 387-391.
69. de Haas, R.J., M.J. Steyvers, and J.J.J.A.J.o.R. Fütterer, *Multiparametric MRI of the bladder: ready for clinical routine?* 2014. **202**(6): p. 1187-1195.
70. Arslan, H., F.M. Tezcan, and O.J.T.J.o.M.S. ALĞIN, *Urothelial cancers: clinical and imaging evaluation*. 2012. **42**(Sup. 2): p. 1335-1364.
71. Leeming, D.J., et al., *The relative use of eight collagenous and noncollagenous markers for diagnosis of skeletal metastases in breast, prostate, or lung cancer patients*. 2006. **15**(1): p. 32-38.
72. Selvaggi, G. and G.V.J.C.r.i.o.h. Scagliotti, *Management of bone metastases in cancer: a review*. 2005. **56**(3): p. 365-378.
73. Corrie, D., et al., *Efficacy of follow-up bone scans in carcinoma of the prostate*. 1988. **61**(12): p. 2453-2454.
74. Glas, A.S., et al., *Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review*. 2003. **169**(6): p. 1975-1982.
75. Lim, S.M., et al., *Bone alkaline phosphatase as a surrogate marker of bone metastasis in gastric cancer patients*. 2016. **16**(1): p. 1-7.
76. Michel, F., et al., *Initial staging of non-small cell lung cancer: value of routine radioisotope bone scanning*. 1991. **46**(7): p. 469-473.

77. Mundy, G.R.J.N.R.C., *Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities*. 2002. **2**(8): p. 584-593.
78. Ploeg, M., K.K. Aben, and L.A.J.W.j.o.u. Kiemeney, *The present and future burden of urinary bladder cancer in the world*. 2009. **27**(3): p. 289-293.
79. Donat, S.M.J.U.C., *Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer*. 2003. **30**(4): p. 765-776.
80. Herr, H.W.J.T.J.o.u., *Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome*. 2000. **163**(1): p. 60-62.
81. Re, M.M.J.E.U., Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, et al. *Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2,596 patients from seven EORTC trials*. 2006. **50**: p. 623-4.
82. Haukaas, S., et al., *The long-term outcome in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a single-institutional experience*. 1999. **83**: p. 957-963.
83. LEBRET, T., et al., *Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette-Guerin instillations*. 2000. **163**(1): p. 63-67.
84. Divrik, R.T., et al., *The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial*. 2006. **175**(5): p. 1641-1644.
85. Sylvester, R.J., W. Oosterlinck, and A.P.J.T.J.o.u. van der MEIJDEN, *A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials*. 2004. **171**(6 Part 1): p. 2186-2190.

86. Oddens, J., A. Van Der Meijden, and R.J.E.u. Sylvester, *One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe?* 2004. **46**(3): p. 336-338.
87. Hautmann, R.E., et al., *Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era.* 2006. **176**(2): p. 486-492.
88. Madersbacher, S., et al., *Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy.* 2003. **21**(4): p. 690-696.
89. Hautmann, R.E., et al., *Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients.* 2012. **61**(5): p. 1039-1047.
90. Stenzl, A., et al., *Cystectomy—technical considerations in male and female patients.* 2005. **3**(3): p. 138-146.
91. Kaufman, D.S., W.U. Shipley, and A.S.J.T.L. Feldman, *Bladder cancer.* 2009. **374**(9685): p. 239-249.
92. Milowsky, M.I., et al., *Guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer (European Association of Urology guideline): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement.* 2016. **34**(16): p. 1945-52.
93. Babjuk, M., et al., *EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013.* 2013. **64**(4): p. 639-653.
94. Vale, C. and A.B.C.M.-a.C.J.T. Lancet, *Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis.* 2003. **361**(9373): p. 1927-1934.
95. Vale, C.J.E.u., *Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data: advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration.* 2005. **48**(2): p. 202-206.
96. Griffiths, G., et al., *International Collaboration of Trialists; Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer*

- Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group); European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group; Australian Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Finnbladder; Norwegian Bladder Cancer Study Group; Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. 2011. 29(16): p. 2171-2177.*
97. Grossman, H.B., et al., *Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. 2003. 349(9): p. 859-866.*
 98. Sherif, A., et al., *Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. 2004. 45(3): p. 297-303.*
 99. Galsky, M.D., et al., *Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. 2015. 121(15): p. 2586-2593.*
 100. Miles, B.J., et al., *Referral and treatment rates of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer before and after publication of a clinical practice guideline. 2010. 4(4): p. 263.*
 101. Cohen, S.M., et al., *The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. 2006. 11(6): p. 630-640.*
 102. Sylvester, R. and C.J.A.o.O. Sternberg, *The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. 2000. 11(7): p. 851-856.*
 103. Donat, S.M., et al., *Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. 2009. 55(1): p. 177-186.*

104. Leveridge, M.J., et al., *Radical cystectomy and adjuvant chemotherapy for bladder cancer in the elderly: a population-based study*. 2015. **85**(4): p. 791-798.
105. Sternberg, C.N., et al., *Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3–pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial*. 2015. **16**(1): p. 76-86.
106. Kassouf, W., et al., *Recommendations for the improvement of bladder cancer quality of care in Canada: A consensus document reviewed and endorsed by Bladder Cancer Canada (BCC), Canadian Urologic Oncology Group (CUOG), and Canadian Urological Association (CUA), December 2015*. 2016. **10**(1-2): p. E46.
107. Sonpavde, G., et al., *Improved 5-factor prognostic classification of patients receiving salvage systemic therapy for advanced urothelial carcinoma*. 2016. **195**(2): p. 277-282.
108. Network, N.C.C., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder cancer (version 6.2020)*. 2020.
109. Mayr, R., et al., *Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder*. 2012. **110**(6b): p. E222-E227.
110. Maffezzini, M., et al., *Age above 70 years and Charlson Comorbidity Index higher than 3 are associated with reduced survival probabilities after radical cystectomy for bladder cancer. Data from a contemporary series of 334 consecutive patients*. 2021. **93**(1): p. 15-20.
111. Budak, S., et al., *Pathology outcomes in patients with transurethral bladder tumour resection in a Turkish population: A retrospective analysis*. 2018. **90**(1): p. 8-10.
112. Huang, L., et al., *The diagnostic value of MR imaging in differentiating T staging of bladder cancer: a meta-analysis*. 2018. **286**(2): p. 502-511.

113. Heidenreich, A., et al., *Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society*. 2010. **85**(1): p. 1-10.
114. Albers, P., et al., *Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]*. 2011. **22**(2): p. 288-294.
115. Schöder, H. and S.M. Larson. *Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer*. in *Seminars in nuclear medicine*. 2004. Elsevier.
116. Yin, M., et al., *Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis*. 2016. **21**(6): p. 708-715.
117. Lyon, T.D., et al., *A risk-stratified approach to neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: implications for patients classified with low-risk disease*. 2019. **37**(8): p. 1605-1613.
118. Pietzak, E.J., et al., *Genomic differences between “primary” and “secondary” muscle-invasive bladder cancer as a basis for disparate outcomes to cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy*. 2019. **75**(2): p. 231-239.
119. Üçer, O., et al., *The Rate of Neoadjuvant Chemotherapy Use in Muscle Invasive Bladder Cancer and The Approach of Urologists in Turkey*. 2016. **13**(5): p. 2841-2844.
120. Sternberg, C.N., et al., *ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: chemotherapy for urothelial carcinoma—neoadjuvant and adjuvant settings*. 2013. **63**(1): p. 58-66.
121. Feifer, A., et al., *Multi-institutional quality-of-care initiative for nonmetastatic, muscle-invasive, transitional cell carcinoma of the bladder: Phase I*. 2011. **29**(7_suppl): p. 240-240.

122. Burger, M., P. Mulders, and W. Witjes, *Use of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer is low among major European centres: results of a feasibility questionnaire*. 2012.
123. pdf, N.C.C.N.J.h.w.n.o.p.g.P.b., *NCCN clinical practice guidelines in oncology. Bladder cancer*. 2009.
124. Galsky, M.D., et al., *Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer*. 2016. **34**(8): p. 825-832.
125. Krajewski, W., et al., *Impact of adjuvant chemotherapy on survival of patients with advanced residual disease at radical cystectomy following neoadjuvant chemotherapy: Systematic review and meta-analysis*. 2021. **10**(4): p. 651.
126. Rosiello, G., et al., *Racial differences in the distribution of bladder cancer metastases: a population-based analysis*. 2020. **73**(4): p. 407.
127. Bellmunt, J., et al., *Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens*. 2010. **28**(11): p. 1850-1855.
128. Zhang, C., et al., *Bone metastases pattern in newly diagnosed metastatic bladder cancer: a population-based study*. 2018. **9**(24): p. 4706.
129. Dong, F., et al., *Prognostic value of site-specific metastases and therapeutic roles of surgery for patients with metastatic bladder cancer: a population-based study*. 2017. **9**: p. 611.
130. Froehner, M., et al., *Treatment of bone metastases in urologic malignancies*. 2014. **93**(3): p. 249-256.
131. Viers, B.R., et al., *Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with advanced pathologic tumor stage and increased cancer-specific mortality among patients with urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy*. 2014. **66**(6): p. 1157-1164.
132. Joynson, C., S. Sundar, and P.J.C.O. Symonds, *Anaemia is associated with poor overall survival but not with inferior local control in patients with muscle*

- invasive bladder carcinoma treated by radical external beam radiotherapy. A retrospective study.* 2006. **18**(10): p. 728-734.
133. Xia, L. and T.J.J.C.g.c. Guzzo, *Preoperative anemia and low hemoglobin level are associated with worse clinical outcomes in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: a meta-analysis.* 2017. **15**(2): p. 263-272. e4.
134. Su, S., et al., *Preoperative Serum Gamma-Glutamyltransferase as a Prognostic Biomarker in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer.* 2021. **11**.
135. Bajorin, D.F., et al., *Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy.* 1999. **17**(10): p. 3173-3181.
136. Lin, C.-C., et al., *Prognostic factors for metastatic urothelial carcinoma treated with cisplatin and 5-fluorouracil-based regimens.* 2007. **69**(3): p. 479-484.
137. Jessen, C., M. Agerbaek, and H.V.D.J.A.O. Maase, *Predictive factors for response and prognostic factors for long-term survival in consecutive, single institution patients with locally advanced and/or metastatic transitional cell carcinoma following cisplatin-based chemotherapy.* 2009. **48**(3): p. 411-417.
138. Geller, N.L., et al., *Prognostic factors for survival of patients with advanced urothelial tumors treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy.* 1991. **67**(6): p. 1525-1531.
139. Shen, C., et al., *The prognostic value of preoperative serum albumin in patients with bladder urothelial carcinoma undergoing transurethral resection of bladder tumor: A prospective cohort study.* 2021. **100**(27).
140. Yıldız, H.A., M.D. Değer, and G.J.I.j.o.c.p. Aslan, *Prognostic value of preoperative inflammation markers in non-muscle invasive bladder cancer.* 2021. **75**(6): p. e14118.
141. Wang, X., et al., *Decreased mean platelet volume predicts poor prognosis in invasive bladder cancer.* 2017. **8**(40): p. 68115.

142. Hackemer, P., et al., *Determinants of survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: The impact of serum creatinine level*. 2021. **30**(1): p. 77-82.
143. Proctor, M., et al., *The relationship between the presence and site of cancer, an inflammation-based prognostic score and biochemical parameters. Initial results of the Glasgow Inflammation Outcome Study*. 2010. **103**(6): p. 870-876.
144. Pyrgidis, N., et al., *Behandlung des Ta-und T1-Harnblasenkarzinoms von intermediärem oder hohem Risiko mittels intravesikalem Bacillus Calmette-Guérin oder Mitomycin C*. 2021. **60**(2): p. 234-237.



