

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MESANE KANSERİNDE İNFLAMATUAR
İNDEKSLERİN PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Ezgi KARAÇURA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2024

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MESANE KANSERİNDE İNFLAMATUAR
İNDEKSLERİN PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Ezgi KARAÇURA

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi
Doç. Dr. Hüseyin Salih SEMİZ

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlık sürecinde ve her aşamasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Hüseyin Salih Semiz'e,

İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimim boyunca üzerimde emeği geçen saygıdeğer hocalarıma ve uzmanlarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve her birinden bir şeyler öğrendiğim asistan doktor arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca koşulsuz sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, başardığım her güzel şeyde parmak izleri olan canım annem Nurgül Karaçura, babam Erol Karaçura ve ablam Esra Karaçura'ya en içten teşekkürlerimle...

Dr. Ezgi Karaçura

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji, İnsidans, Prevelans ve Mortalite.....	3
2.2. Etiyoloji.....	3
2.3. Histopatolojik Sınıflama.....	5
2.4. Klinik ve Fizik Muayene.....	6
2.5. Tanı.....	7
2.6. Evreleme.....	10
2.6.1. Klinik Evreleme.....	11
2.6.2. Patolojik Evreleme.....	12
2.7. Derecelendirme.....	12
2.8. Tedavi.....	13
2.8.1. Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseriinde Tedavi.....	13
2.8.2. Kas İnvaziv Mesane Kanseriinde Tedavi.....	16
2.8.3. Metastatik Mesane Kanseriinde Tedavi.....	18
2.9. Mesane Kanseriinde İmmüninflamasyon Belirteçleri ve İnflamatuvar İndeksler...	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Araştırmanın Türü.....	23
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman.....	23
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	23
3.4. Yöntem ve Verilerin Düzenlenmesi.....	23
3.5. İstatistiksel Analiz.....	24
3.6. Etik Kurul Onayı.....	25
4. BULGULAR	26
4.1. Hasta Özellikleri	26
4.1.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	26

4.1.2. Laboratuvar Özellikleri.....	30
4.2. Mortalite ve Genel Sağkalımın Değerlendirilmesi	31
4.2.1. Mortalite Olan ve Olmayan Hastalar Arasında İnflamatuvar İndekslerin ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	31
4.2.2. Mortalite İçin Prediktif Değeri Olan Parametrelerin Belirlenmesi (ROC Analizi)	33
4.2.3. Genel Sağkalım Süresine Etki Eden Faktörler (Kaplan Meier Analizi).....	34
4.2.4. Mortalite İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi (COX Regresyon Analizi)....	43
4.3. Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Değerlendirmesi.....	47
4.3.1. Progrese Olan ve Olmayan Hastalar Arasında İnflamatuvar İndekslerin ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	47
4.3.2. Progresyon İçin Prediktif Değeri Olan Parametrelerin Belirlenmesi (ROC Analizi)	48
4.3.3. Progresyonsuz Sağkalım Süresine Etki Eden Faktörler (Kaplan Meier Analizi).....	48
4.3.4. Progresyon İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi (COX Regresyon Analizi).....	53
4.4. Hastalıksız Sağkalım (DFS) Değerlendirmesi (Kaplan Meier ve COX regresyon analizi)	56
5. TARTIŞMA.....	62
5.1. Tek Değişkenli Analiz Sonuçlarının Yorumlanması.....	62
5.2. Çok Değişkenli Analiz Sonuçlarının Yorumlanması.....	71
6. SONUÇ.....	75
7. KAYNAKLAR.....	76
8. EKLER.....	87

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Mesane kanseri TNM evrelemesi (9).....	11
Tablo 2. Evrelere göre tümörlerin gruplandırması (9)	12
Tablo 3. Mesane kanserlerinde WHO 1973 ve 2004 histolojik derecelendirme (64)13	
Tablo 4. EAU 2022 Kılavuzu NMIBC risk sınıflaması	15
Tablo 5. Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru (ECOG PS)	19
Tablo 6. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri	27
Tablo 7. Hastaların laboratuvar özellikleri	30
Tablo 8. Hastaların laboratuvar parametrelerinin ve inflamatuvar indekslerinin mortalite gruplarında karşılaştırılması	32
Tablo 9. Laboratuvar parametrelerinin ve inflamatuvar indekslerin mortalite öngörü gücünün değerlendirilmesi (ROC analizi)	33
Tablo 10. Genel sağkalım süresi ve mortalite oranları (Kaplan Meier Analiz)	40
Tablo 11. Mortalite için risk faktörlerinin değerlendirilmesi (COX regresyon analizi)	44
Tablo 12. Hastaların kreatinin ve GFR değerlerinin progresyon gruplarında karşılaştırılması	48
Tablo 13. Hastaların kreatinin değerlerinin mortalite öngörü gücünün değerlendirilmesi (ROC analizi)	48
Tablo 14. Progresyonsuz sağkalım süresi ve progresyon oranları (Kaplan Meier Analiz).....	51
Tablo 15. Progresyon için risk faktörlerinin değerlendirilmesi (COX regresyon analizi).....	53
Tablo 16. Hastaların kreatinin değerlerinin mortalite gruplarında karşılaştırılması .	56
Tablo 17. Hastalıksız sağkalım süresine etki eden faktörler (Kaplan meier analiz) .	57
Tablo 18. Nonmetastatik hastalarda progresyon (Nüks/Mortalite) için risk faktörlerinin değerlendirilmesi.....	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. ECOG PS ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki.....	35
Şekil 2. Diyabet (A) ve KOAH (B) ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki	35
Şekil 3. Klinik Lenf Nodu Evrelemesi ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki	35
Şekil 4. Trimodal Tedavi (A) ve Sistektomi (B) ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki	36
Şekil 5. Neoadjuvan KT (A) ve Kemik Metastazı (B) ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki.....	36
Şekil 6. Akciğer Metastazı (A) ve Periton Metastazı (B) ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki.....	37
Şekil 7. Kreatinin ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki.....	37
Şekil 8. LDH (A) ve CRP (B) ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki	38
Şekil 9. NLR (A) ve CAR (B) ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki	39
Şekil 10. LAR (A) ve LMR (B) ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki.....	39
Şekil 11 ECOG PS ile Progresyonsuz Sağkalım Arasındaki İlişki.....	49
Şekil 12. Klinik Lenf Nodu Evresi (A) ve Metastatik Durumun (B) Progresyonsuz Sağkalım ile İlişkisi.....	49
Şekil 13. Kreatinin Düzeyi ile Progresyonsuz Sağkalım Arasındaki İlişki	50
Şekil 14. LAR (A) ve LMR (B) ile Progresyonsuz Sağkalım Arasındaki İlişki.....	50

KISALTMALAR LİSTESİ

AFR: Akut Faz Reaktanı
AGR: Albumin/Globulin Oranı
AUC: Area Under the Curve
AJCC: American Joint Committee on Cancer
BT: Bilgisayarlı Tomografi
BTA: Mesane Tümör Antijeni
CAR: C-Reaktif Protein/Albümin Oranı
CIS: Karsinoma in Situ
CMV: Sisplatin, Metotreksat, Vinblastin
CRP: C-Reaktif Protein
CSS: Kanser spesifik sağkalım
DDMVAC: Dose-dense Metotreksat, Vinblastin, Doksorubisin, Sisplatin
DFS: Hastalısız Sağkalım
DM: Diabetes Mellitus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü
EUA: Avrupa Üroloji Derneği
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru
FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FDG: Florodeoksiglikoz
FISH: Floresan in Situ Hibridizasyon (FISH)
FU: Florourasil
GA: Güven Aralığı
GCSF: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GLOBOCAN: Küresel Kanser Gözlem Verisi, *Global Cancer Observation Data*
HT: Hipertansiyon
HR: Hazard Ratio
IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
ISUP: International Society of Urological Pathology
IVP: İntravenöz Pyelografi
İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KMK: Kronik Mesane Kataterizasyonu
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT: Kemoterapi
LAR: Laktat Dehidrogenaz/Albümin oranı
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LMR: Lenfosit/Monosit Oranı
MIBC: Kas İnvaziv Mesane Kanseri
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NET: Nöroendokrin Tümör
NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı
NMIBC: Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri
NMP: Nükleer Matriks Proteini
OS: Genel Sağkalım

PAH: Polisiklik Aromatik Hidrokarbon
PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS: Progresyonsuz Sağkalım
PLND: Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu
PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı
RT: Radyoterapi
SCC: Skuamoz Hücreli Karsinom
SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi
SVH: Serebrovasküler Hastalık
TNM: Tümör-Lenf Nodu-Metastaz
TUR: Transüretral Rezeksiyon
USG: Ultrasonografi
ÜK: Ürotelyal karsinom



MESANE KANSERİNDE İNFLAMATUAR İNDEKSLERİN PROGNOZA ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Mesane kanseri dünya genelinde yüksek oranda mortaliteye yol açan üriner sistemin en sık görülen malignitelerindendir. Bu çalışmada mesane kanseri tanısı alan hastaların, tanı aldıkları andaki inflamatuvar indeks değerlerinin prognostik etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde Haziran 2013 ve Haziran 2023 tarihleri arasında Evre 2 ve üzeri mesane kanseri tanısıyla takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların mesane kanseri tanısı aldıkları andaki yaşı, cinsiyeti, sigara kullanımları, komorbid hastalıkları, ECOG PS durumu, tümör histolojisi, tanı anındaki evresi, kemoradyoterapi veya radikal sistektomi uygulanıp uygulanmadığı, tanı anındaki hemogram ve biyokimya değerleri, metastaz bölgeleri, aldıkları kemoterapi rejimleri, son olarak da son durumları (vefat/sağ) sistemden kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda mesane kanseri tanısı ile takip edilen 124 hasta alındı. Bu hastaların 11'i (%8,9) kadın, 113'ü (%91,1) erkekti. Hastaların ortalama yaşı $69,4 \pm 9,4$ yıl (min:43,8, maks:88,7) idi. ECOG PS ≤ 1 olan hasta yüzdesi %91,1, ECOG PS 2 olan hasta yüzdesi %8,9'du. 77 hasta sigara kullanıcısı veya eski içiciydi. Histolojik alt tiplerden en sık ürotelyal karsinom ve onun differansiye formları görüldü (n=119). Hastaların 49 (%39,5) tanesinin tanı anında uzak metastazı mevcuttu. 40 hastaya sistektomi, 36 hastaya kemoradyoterapi uygulanmıştı. Kaplan-Meier sağkalım analizine göre medyan genel sağkalım süresi $26,5 \pm 3,7$ aydı. Tek değişkenli alt grup analizlerinde kötü ECOG PS (≥ 2), diyabet veya KOAH varlığı, cN2 ve cN3 evresinde olmak, metastatik hastalık varlığı, kemik veya akciğer metastazı varlığı, yüksek kreatinin düzeyi ($>1,23$ mg/dL), yüksek LDH düzeyi ($>176,5$ U/L), yüksek CRP düzeyi ($>4,35$ mg/L), nötrofil/lenfosit oranı (NLR) >3 olması, CRP/albumin oranı (CAR) $>1,5$ olması, LDH/albumin oranı (LAR) $>45,9$ olması, lenfosit/monosit oranı (LMR) <3 olması kötü prognozla ilişkili bulundu. Tek değişkenli analiz sonucunda anlamlı olan parametrelerin çok değişkenli COX regresyon analizi sonrasında cN2 veya cN3 evresinde olmak, kemik metastazı varlığı, yüksek kreatinin ($>1,23$ mg/dL) kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: Mesane kanseri ülkemizde en sık görülen ürolojik kanserlerden biri olup yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir. Kanser ve inflamasyon arasındaki ilişki daha iyi anlaşıldıkça inflamatuvar yanıt ile kanser prognozu arasındaki ilişki de detaylı incelenmeye başlanmış ve bu amaçla çeşitli inflamatuvar indeksler geliştirilmiştir. Yaptığımız tek değişkenli analizlerde yüksek NLR, yüksek CAR, yüksek LAR ve düşük LMR, mesane kanserinde kötü prognozla ilişkili saptanmıştır. Ek olarak, yüksek kreatinin düzeyi, lenf nodu ve kemik metastazı varlığı mesane kanserinde daha kötü prognozla ilişkili saptanmıştır. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmaların prognostik faktörlerin saptanması ve hastalık seyrinin tahmin edilmesi için faydalı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: inflamasyon, mesane kanseri, prognoz

THE PROGNOSTIC EFFECT OF INFLAMMATORY INDEXES IN BLADDER CANCER

ABSTRACT

Objective: Bladder cancer is one of the most common malignancies of the urinary system, causing high rates of mortality worldwide. This study aimed to examine the prognostic effect of inflammatory index values at the time of diagnosis of patients diagnosed with bladder cancer.

Materials and Methods: In our study, patients followed up with a diagnosis of stage 2 or higher bladder cancer at the Medical Oncology Clinic of Dokuz Eylül University Hospital between June 2013 and June 2023 were retrospectively evaluated. The patients' age, gender, smoking status, comorbidities, ECOG PS status, tumor histology, stage at diagnosis, whether radical cystectomy or chemoradiotherapy was performed, hemogram and biochemistry values at diagnosis, metastatic sites, chemotherapy regimens received, and finally their final status (death/survival) were recorded.

Results: In our study, 124 patients followed up with a diagnosis of bladder cancer were included. Of these patients, 11 (8.9%) were female, and 113 (91.1%) were male. The mean age of the patients was 69.4 ± 9.4 years (min: 43.8, max: 88.7). The percentage of patients with ECOG PS ≤ 1 was 91.1%, while the percentage of patients with ECOG PS 2 was 8.9%. 77 patients were current or former smokers. The most common histological subtype was urothelial carcinoma and its differentiated forms (n=119). Forty-nine patients (39.5%) had distant metastasis at the time of diagnosis. Forty patients underwent cystectomy, and thirty-six patients received chemoradiotherapy. According to the Kaplan-Meier survival analysis, the median overall survival time was 26.5 ± 3.7 months. In univariate subgroup analyses, having poor ECOG PS (≥ 2), presence of diabetes or COPD, being in cN2 and cN3 stages, presence of metastatic disease, presence of bone or lung metastases, high creatinine level (>1.23 mg/dL), high LDH level (>176.5 U/L), high CRP level (>4.35 mg/L), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) >3 , CRP/albumin ratio (CAR) >1.5 , LDH/albumin ratio (LAR) >45.9 , and lymphocyte/monocyte ratio (LMR) <3 were found to be associated with poor prognosis. After multivariate COX regression analysis of the parameters that were significant as a result of univariate analysis, being in cN2 and cN3 stages, presence of bone metastasis, and high creatinine level (>1.23 mg/dL) were found to be associated with poor prognosis.

Conclusion: Bladder cancer is one of the most common urological cancers in our country and is associated with high morbidity and mortality. As the relationship between cancer and inflammation is better understood, the association between inflammatory response and cancer prognosis has also begun to be more thoroughly investigated, leading to the development of various inflammatory indexes. In our univariate analyses, high NLR, high CAR, high LAR, and low LMR were found to be associated with poor prognosis in advanced bladder cancer. Additionally, high levels of creatinine, presence of lymph node and bone metastases were found to be associated with worse prognosis in bladder cancer. It is believed that studies with a larger number of patients will be beneficial for identifying prognostic factors and predicting disease progression.

Key words: bladder cancer, inflammation, prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen kanserlerinden olup tipik olarak ileri yaşlarda tespit edilir. 2020 yılında tanı konan 573.278 vaka ile dünyada en sık görülen onuncu kanserdir (1). Mesane kanseri her yaşta ortaya çıkabilse de genellikle orta yaşlı ve yaşlı kişilerde görülür. Tanı sırasındaki ortalama yaş 70 olduğundan, yaşlıların bir hastalığı olarak kabul edilir (2). Sigara kullanımı en önemli etiyolojik faktör olup mesleki maruziyet (kauçuk ve kablo üretim sanayi vb), kronik sistit, ürolitiazis, şistozomiyazis, siklofosfamid kullanımı diğer önemli risk faktörleridir (3,4).

Tipik olarak ağrısız hematüri ile ortaya çıkar, ancak irritatif işeme semptomlarıyla da (sıklık, aciliyet, dizüri gibi) ortaya çıkabilir (5). Tanıda idrar sitolojisi ve birçok radyolojik yöntem kullanılmakta olup, tanı için mutlaka uygulanması gereken yöntem sistoskopi'dir (6,7). Mesane tümörlü hastalarda öncelikle uygulanacak basamak transüretral rezeksiyondur (TUR). TUR evrelendirme için yeterli örneğin alınması ve tümörün ortadan kaldırılması imkanını sağlar (8). Mesane kanserlerinin %90'ı pür ürotelyal karsinomdur (9). Mesane kanserinde en önemli prognostik gösterge hastalık evresidir. Mesane kanseri için en sık kullanılan evreleme sistemi AJCC (The American Joint Committee on Cancer) tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) sistemidir (10). Hastalık evreleme sonrası uygun tedavi seçimi açısından kasa invaze olmayan mesane kanseri, kasa invaze mesane kanseri ve metastatik mesane kanseri olmak üzere üç grupta değerlendirilebilir. Tanı anında hastaların %70 ini kasa invaze olmayan mesane kanseri oluşturmaktadır (11).

Pek çok kanser türünde hastalık prognozunu yansıtan biyobelirteçler üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Son yıllarda araştırmacılar, bağışıklık yanıt hücrelerinin (nötrofiller, monositler ve lenfositler), trombositlerin ve bunlarla ilişkili sinyal yollarının tümör mikro çevresinin önemli bileşenleri olduğunu ve tümörün ilerlemesini ve metastazını etkileyebileceğini ortaya koymuşlardır. Yine inflamatuvar yanıt sırasında seviyeleri değişen C-reaktif protein (CRP) ve albümin gibi akut faz proteinlerinin kanser prognozunun potansiyel biyobelirteçleri olabileceği düşünülmektedir (12–15). Glikolitik yolda görev alan bir enzim olan laktat

dehidrogenazın (LDH) karsinogeneizde, immun mikroçevrede ve kanserin ilerlemesinde rol oynadığı ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (16). Ucuz ve ulaşılabilir olan bu parametreler kullanılarak bazı prognostik indeksler geliştirilmiştir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), lenfosit/monosit oranı (LMR), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), albumin/globulin oranı (AGR), C-reaktif protein/albumin oranı (CAR), laktat dehidrogenaz/albumin oranı (LAR) geliştirilen ve mesane kanserindeki prognostik etkileri açısından araştırılmakta olan inflamatuvar indekslerden bazılarıdır.

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne Haziran 2013 ve Haziran 2023 tarihleri arasında başvuran mesane kanseri tanılı hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiş ve bahsedilen inflamatuvar indekslerin mesane kanseri prognozundaki önemi, ortalama sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkilerinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji, İnsidans, Prevelans ve Mortalite

Global Cancer Observation Data (GLOBOCAN) 2020 verilerine göre mesane kanseri dünya çapında en sık teşhis edilen onuncu kanserdir. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık dört kat daha fazla görülür; dünya çapında erkeklerde en sık görülen altıncı kanserdir ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerde dokuzuncu sıradadır. Türkiye’de ise erkeklerde en sık görülen dördüncü kanserdir ve her iki cinsiyete bakıldığında en sık görülen altıncı kanserdir. 2020 yılında dünya çapında tanı konan 573.278 vaka ile yeni kanser tanılarının %3’lük bir kısmını oluşturmaktadır. Yine 2020 yılında yol açtığı 212.536 ölüm ile önemli mortalite nedenlerinden biridir (1,17).

Mesane kanseri her yaşta ortaya çıkabilse de genellikle orta yaşlı ve yaşlı kişilerde görülür. Tanı sırasındaki ortalama yaş 70 olduğundan, öncelikli olarak yaşlıların bir hastalığı olarak kabul edilir (2).

Mesane kanseri görülme sıklığı dünya çapında değişiklik göstermektedir; en sık görüldüğü yerler Güney Avrupa, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika’dır, en düşük oranlarda ise Batı, Orta ve Doğu Afrika’da gözlenmektedir (18). Son epidemiyolojik çalışmalar gelişmiş ülkelerde mesane kanseri insidansının daha yüksek olduğunu ancak mortalitenin daha düşük olduğunu göstermektedir (18,19). Bu durum gelişmiş ülkelerdeki daha yüksek farkındalık ve beraberinde gelen erken teşhise atfedilebilir, bu da daha iyi onkolojik kontrol ve daha düşük ölüm oranıyla sonuçlanır (17). Ek olarak sigara kullanımının mesane kanseriyle ilişkili önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (19). Dünya çapında gözlemlenen mesane insidansındaki farklılıklar, tütün içimi prevalansını ve ekonomik gelişme düzeyini yansıtıyor gibi görünmektedir (18,19).

2.2 Etiyoloji

Çoğu mesane kanseri vakası, çevresel risk faktörleri ile ilişkilidir. Sigara kullanımı mesane kanseri için önemli risk faktörlerinden biridir (3), diğer risk faktörleri arasında mesleki kimyasal maruziyetleri (endüstriyel boya üretimi, kauçuk

ve kablo üretim sanayi gibi), kronik sistit, siklofosfamid, fenasetin gibi ilaç maruziyetleri yer alır (4).

Mesane kanseri vakalarının yaklaşık %50'sine sigara kullanımı neden olmaktadır (3). Sigara, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), aromatik aminler, heterosiklik aminler ve *N*-nitroso bileşikler dahil olmak üzere DNA hasarına yol açarak kanser gelişiminde rol oynayan birçok kanserojen madde içerir (20). Sigara içiciliği mesane kanseri riskini iki ila üç kat arttırmaktadır (21). Kanser riski sigarayı bıraktıktan sonra zamanla azalır; fakat sigarayı bıraktıktan yıllar sonra bile hiç sigara kullanmayanlara göre daha yüksektir. (22).

E-sigara kullanımı hızla artmakta ve e-sigara kullanımının mesane kanseri riski üzerindeki etkisi giderek daha fazla ilgi çekmektedir. 23 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada, e-sigara kullanıcılarının idrarında daha yüksek konsantrasyonlarda iki kanserojen bileşik (o-toluidin ve 2-naftilamin) bulunduğu saptanmıştır (23).

Mesleki maruziyetler mesane kanseri için ikinci en önemli risk faktörüdür ve tüm vakaların %10'undan sorumlu olduğu düşünülmektedir (24). Mesleki kanserojenler arasında aromatik aminler, toluen, perkloretilen, PAH'lar ve metal işleme sıvıları sayılabilir.

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları (İYE) ve kronik mesane kataterizasyonu (KMK) tek başına veya sinerjistik olarak mesane kanseri gelişme riskini artıran önemli risk faktörleridir (25,26). Buna sebep olarak tekrarlayan İYE'nin kronik inflamasyona neden olması ve kronik inflamasyonun da karsinogeneze yol açması öne sürülmüştür (25). İYE, KMK'nin en yaygın komplikasyonudur. Bu durum, KMK hastalarında mesane kanseri riskinin yüksek olmasını açıklayabilir (26).

Schistosoma haematobium'un sebep olduğu şistozomiyazis ile mesane kanseri arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Şistozomiyazis, Mısır, Irak ve Sudan gibi endemik olduğu ülkelerdeki yüksek mesane kanseri oranlarından sorumlu tutulmaktadır. Gelişmiş ülkelerde mesane kanserinin en sık görülen histolojik tipi ürotelyal karsinom (ÜK) iken, Schistosomiasis'in endemik olduğu bölgelerde skuamöz hücreli karsinom (SCC) en sık görülen türdür (4).

Mesane kanserinin gelişiminde rol oynayan genetik mutasyonlara yönelik yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Martin ve arkadaşları (ark.) tarafından yapılan çalışmada ailede mesane kanseri öyküsü olmasının akrabalarda mesane ve mesane dışı

kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir (27). Nassar ve ark. tarafından yapılan çalışmada MLH1 ve MSH2, ürotelyal karsinom için risk genleri olarak doğrulanırken, ATM ve BRCA2, potansiyel ÜK yatkınlık genleri olarak vurgulanmıştır (28). DNA tamir genleri MSH2 , MSH6 , MLH1 , PMS2 ve EPCAM'daki germ hattı mutasyonlarının neden olduğu Lynch sendromu, daha yüksek mesane kanseri riski ile ilişkili tanımlanmış tek kalıtsal kanser sendromudur (17).

Antipiretik ve analjezik olarak kullanılan fenasetinin mesane kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve 1983'te Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) fenasetin kullanımını yasaklamıştır (29). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), siklofosfomid kullanımını mesane kanseri için risk faktörü olarak tanımlamıştır (30). Tang ve ark. tarafından yapılan çalışmada pioglitazonun mesane kanseri riskinde hafif ancak anlamlı bir artışla ilişkili olduğu ortaya koyulmuş, özellikle de daha yüksek doz ve daha uzun tedavi süresi gerektiren hastalarda mesane kanseri açısından dikkatli olunması ve yakından takip edilmesi önerilmiştir (31).

Pelvik maligniteler için radyoterapi (RT) alan hastalarda mesane kanseri gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (32,33). Sağlık açısından birçok faydası olan Akdeniz diyetinin mesane kanseri gelişme riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (34). İçme suyunda yüksek düzeyde arseniğe maruz kalmak mesane kanserinin bilinen bir nedenidir (17).

2.3. Histopatolojik Sınıflama

Mesane kanserlerinin %90 ila %95'i pür ürotelyal karsinomdur, geri kalan %5 ila %10'unu ise anormal differansiasyon gösteren ürotelyal karsinom ve ürotelyal olmayan karsinomlar oluşturur (9). En yaygın gözlenen differansiasyon hastaların ortalama %20'sinde görülen skuamöz differansiasyondur (35). Literatürde skuamöz differansiasyonun daha yüksek lokal nüks ve progresyon oranlarıyla ilişkili olduğuna ve kemoterapi ve radyoterapiye daha zayıf yanıtlarla ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (36,37). Ürotelyal olmayan kanserler ise epitelyal kökenli olan skuamöz hücreli karsinom (SCC), adenokarsinom, küçük hücreli karsinomlardır. Bunların dışında nadiren sarkom, melanom ve lenfomalar da gözlenebilmektedir (38).

Saf SCC, Batı ülkelerindeki tüm mesane kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturan en yaygın ürotelyal olmayan histolojik alt tiptir. Saf SCC için risk faktörleri arasında kronik inflamasyon (örneğin, uzun süreli kateterler veya mesane taşları), tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, şistozomiyaz ve daha önce siklofosfamid kemoterapisine maruz kalma yer alır (37). Schistosoma haematobium'un endemik olduğu Mısır ve Tanzanya gibi bölgelerde SCC, mesane kanseri vakalarının %30-70'inden sorumlu tutulmaktadır (38).

Mesane adenokarsinomları, tüm mesane kanserlerinin yaklaşık %0,5 – 2'sinde görülür ve ürotelyal karsinom ve skuamöz hücreli karsinomdan sonra en sık görülen üçüncü histolojik alt tiptir. Mesane adenokarsinomu tanısı koymadan önce, kolon ve prostat gibi komşu organlardan lokal yayılım yoluyla yayılabilen adenokarsinomun ekartasyonu için gerekli araştırmalar yapılmalıdır (38). Mesane adenokarsinomunun prognozu kısmen ileri yaşta gözlenmesi veya ileri evrede tanı almasına ikincil olarak ürotelyal karsinomdan daha kötüdür (39).

Nöroendokrin tümörler (NET) küçük hücreli, büyük hücreli, iyi differansiye NET ve paraganglioma olmak üzere dört alt gruba ayrılabilir (40). Küçük hücreli nöroendokrin varyant, dördü arasında en yaygın olanı olmasına rağmen tüm mesane tümörlerinin %1'inden azını oluşturur. Bu alt tip genellikle agresif bir klinik gidişe sahiptir, çoğu tanı anında ileri bir evrededir ve metastaz eğilimi yüksektir (41). Bu alt tipte diğer histolojik alt tiplerden farklı olarak beyin ve kemik metastazı daha sık görülür. Ayrıca hastaların yarısına yakını klinik olarak organa sınırlı hastalıkla başvurursa sistektomi sırasında okült metastazlara sık rastlanır. Bu özelliklerinden dolayı tanıdan sonra erken dönemde sistemik kemoterapi uygulanması gerekir (9).

2.4 Klinik ve Fizik Muayene

Mesane kanserli hastalarda ilk ve en sık görülen semptom ağrısız, aralıklı, makroskobik hematüridir ve hastaların %75'inde görülür. Makroskopik hematürisi olan hastalarda mesane kanseri olma olasılığı yaklaşık %20 iken, asemptomatik mikroskobik hematürisi olan hastalarda bu oran %0,4-6,5 arasındadır (5,42). Poliüri, dizüri, ani idrara sıkışma hissi gibi irritatif işeme semptomları da mesane kanserinde ilk belirti olarak görülebilmektedir. İrritatif işeme semptomları hastaların yaklaşık üçte

birinde ortaya çıkar ve en sık karsinoma in situ (CIS) hastalarında görülür (10,42). Bu semptomların İYE ve üriner sistem taşı gibi iyi huylu hastalıklarda da görülebilmesi nedeniyle mesane kanseri tanısı gecikebilmekte ve daha ileri evrelerde tanı konulabilmekte, bu da prognozun kötüleşmesine yol açabilmektedir (43,44). Metastaz gelişen hastalarda, metastatik tutulumla bağlı semptomlarla başvurular olabilmektedir. Otopsilerde rastlantısal mesane kanseri nadir görülür, bu da çoğu kanserin sonunda semptomatik hale geldiğini düşündürmektedir (5,45).

Ağrı, mesane kanserlerinde görülen bir diğer semptomdur, genellikle lokal ilerlemiş hastalık veya metastazlar sebebiyle olur. Tümör üreteri herhangi bir seviyede tıkadığında yan ağrısı ortaya çıkabilir. Suprapubik ağrı, perivezikal yumuşak doku ve sinirleri doğrudan istila eden veya mesane çıkışını tıkayarak idrar retansiyonuna neden olan lokal ileri bir tümörün belirtisi olabilir. Hipogastrik, rektal ve perineal ağrı, obturator fossa, perirektal yağ, presakral sinirler veya ürogenital diyaframı istila eden hastalığın belirtileri olabilir. Karın veya sağ üst kadranda ağrısı, karın lenf nodu veya karaciğer metastazı varlığına işaret edebilir. Kemik metastazlarına bağlı kemik ağrısı ortaya çıkabilir. Belirgin ve kalıcı baş ağrısı veya bilişsel işlevlerde bozukluk, intrakraniyal metastazların varlığını düşündürülebilir (10,42).

Yorgunluk, kilo kaybı, anoreksi gibi semptomlar genellikle ilerlemiş veya metastatik hastalığın belirtileridir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Nadir durumlarda, hastalarda iki taraflı üreter tıkanıklığının neden olduğu böbrek yetmezliğine bağlı yapısal semptomlar görülebilir (10).

Mesane kanserinden şüphelenilen hastalara, erkeklerde rektal muayeneyi, kadınlarda ise vajinal ve rektal bimanuel muayeneyi içerecek şekilde kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır. Rektal muayene sırasında mesane boyun ve prostat tutulumu fark edilebilir. Karın muayenesi sırasında ileri vakalarda batında solid kitle saptanabilir (46).

2.5 Tanı

İyi huylu nedenlerle (İYE, prostatit, böbrek taşları gibi) açıklanamayan hematüri varlığında ürotelyal kanser akla gelmelidir. Tanısal değerlendirmenin amacı, kanserin tanısını, yerini, yaygınlığını ve kas invaziv hastalığın olup olmadığını belirlemektir. Değerlendirmenin kapsamı ve gerekliliği mesane kanseri riskine göre

değerlendirilir. Olası mesane kanserine yönelik araştırma, hastanın sigara kullanım öyküsüne ve mesleki maruziyetlerine dikkat ederek tam bir öykü ve fizik muayene ile başlamalıdır. Mesane kanserinden şüphelenilen tüm hastalar tanısıl sistoskopi ve ultrasonografi, intravenöz ürografi veya bilgisayarlı tomografi (BT) yoluyla üst üriner sistem görüntülemesi ile uygun şekilde araştırılmalıdır. İdrar sitolojisi yüksek dereceli hastalığın teşhisinde yararlı bir test olabilmektedir (5,44,47,48).

İdrar analizi, alınan idrar örneğinin en geç 30 dakika içinde mikroskopik, makroskopik ve dipstik yöntemleriyle incelenmesine dayanır. Mikroskopik hematüri, her büyük büyütme alanı (x40'lık büyütme alanı) başına üç veya daha fazla kırmızı kan hücresi saptanması olarak tanımlanır (49). Mikroskopik hematüriye sebep olabilecek yaygın nedenler arasında İYE, adet kanaması, dış genital lezyonlar, vajinal atrofi, pelvik organ prolapsusu, ürolitiazis, benign prostat hiperplazisi ve üretral darlık yer alır. Asemptomatik mikroskopik hematürisi olan hastaların %0,4-6,5'unda mesane kanseri saptandığı akılda tutulmalıdır (42,49).

Sistoskopi, mesane kanseri tanısında ve tedavisinde altın standarttır (6). Fleksibl sistoskop ile üretradan girilerek kamera yardımı ile mesanenin görüntülenmesi yoluyla yapılır. Enfeksiyon ve kanama riski çok azdır. Sistoskopi görüntüleme, evreleme ve TUR ile biyopsi alınması ve eksizyon yapılmasına olanak sağlar (8).

İdrar sitolojisi, genellikle sistoskopiye ek bir yöntem olarak kullanılır. Bu yöntemle idrara dökülen tümör hücrelerinin tespiti yapılabilmektedir. Yanlış pozitif sonuçlar nadirdir, bu nedenle herhangi bir pozitif sitolojinin maligniteyi temsil ettiği varsayılmalıdır. Düşük dereceli tümörler için duyarlılığı nispeten zayıftır (7).

İdrar bazlı biyobelirteçler, mesane kanserinin tanısı ve sürveyansı için standart testlere alternatif veya yardımcı olarak kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Mesane tümörü antijeni (BTA) stat testi FDA onaylı, hızlı immünokromatografik bir testtir. Taze idrar örneğinde herhangi bir ön işleme ihtiyaç duymadan çalışılması ve 5 dakika içinde sonuç vermesi, diğer biyobelirteçlere göre önemli bir avantajdır, yayınlarda bildirilen duyarlılığı yüzde 50 ile 90 arasında değişmektedir. BTA testi ile tespit edilen antijen, insan kompleman faktörü-H ile ilişkili protein (hCFHrp)'dir (50). Nükleer

matriks proteini (NMP) tümör hücrelerinin çekirdeğinde bulunan, kromatin olmayan bir yapıdır. NMP22, en kapsamlı şekilde değerlendirilen NMP'dir. Ürotelyal kanser hücrelerindeki konsantrasyonu normal hücrelerdekinin 25 katıdır. NMP22, FDA tarafından onaylı bir test olup duyarlılığı sitolojiden daha yüksek olmakla birlikte, özgüllüğü önemli ölçüde düşüktür (51). UroVysion, FDA onaylı, ürotelyal karsinom ile ilişkili kromozomal değişiklikleri tespit etmek amacıyla tasarlanmış bir floresan in situ hibridizasyon (FISH) testidir. Özellikle atipik sitolojisi olan ve şüpheli veya negatif sistoskopisi olan hastalarda faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (52). ImmunoCyt, FDA onaylı immünositolojik yöntemle yapılan bir testtir. Testin bildirilen duyarlılığı ve özgüllüğü genellikle sırasıyla yüzde 70 ila 80 ve yüzde 60 ila 70 arasında değişmektedir (53). Bu testlerin çoğu mesane kanserinin tanısında idrar sitolojisine göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir ancak özgüllüğü daha düşüktür. Kanser dışında pek çok durum üriner belirteçleri etkileyebilmektedir. Bu nedenle sistoskopik değerlendirmeye ek olarak kullanılmalıdır (50,51,54).

Radyolojik görüntüleme yöntemleri tümörün lokalizasyonunun belirlenmesi, tümör invazyonunun değerlendirilmesi, metastaz varlığının saptanması ve böylelikle hastalık evlendirmesinin yapılması amacıyla kullanılmaktadır. Tedaviye yanıt ve nüks açısından değerlendirme yapılırken de görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Ultrasonografi (USG), BT, intravenöz pyelografi (IVP) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleridir.

USG, hematüri yakınması bulunan olgulara ilk yapılan görüntüleme yöntemidir. Taşınabilir, ucuz ve her an tekrarlanabilir bir yöntem olması, iyonizan radyasyon içermemesi USG'nin bilinen avantajlarıdır. USG, kullanıcı bağımlı bir yöntemdir. Özellikle kubbede, boyunda yerleşimli kanserlerde ve obez olgularda değerlendirme güçleşebilir. Kanserın mesane dışına yayılımını ve lenf nodu tutulumunu göstermede USG yetersizdir. USG'de mesanede kitle görülmemesi mesane kanserini ekarte ettirmez (55).

BT, evreye bakılmaksızın mesane kanserli tüm hastalar için tercih edilen çalışmadır. BT taramaları hem karın hem de pelvisi içermeli, ihtiyaca ve hastanın böbrek fonksiyon durumuna göre kontrastlı veya kontrastsız çekilmelidir. BT,

tümörlerin USG'den daha iyi görüntülenmesini sağlasa da, boyutu bir santimetreden küçük olan tümörleri, özellikle de mesane trigonu veya kubbesindekileri gözden kaçırabilir ve kasa invaziv mesane tümörü olan hastalarda kanserin duvardaki invazyon derinliğini göstermede yetersiz kalabilir. Nodal tutulumun belirlenmesinde BT'nin duyarlılığı nispeten düşüktür (yanlış negatif oranı yüzde 68, yanlış pozitif oranı yüzde 16) (10). MRG, invaziv ve lokal ileri hastalık evrelemesi için BT kadar güvenilirdir, organ invazyonunun ve bu sayede lokal evrelemenin saptanması konusunda gadolinyumlu dinamik MRG'nin BT'den daha iyi olduğu yönünde veriler de bulunmaktadır (56). IVP kontrast madde enjeksiyonu sonrası üriner sistemin görüntülediği bir tetkiktir. Bilgisayarlı tomografiye göre üreter veya renal pelvisin küçük lezyonlarının tespiti için daha hassastır. Postoperatif değişikliklerin yanlış yorumlanmasının önüne geçmek adına IVP, TUR'dan önce yapılmalıdır. Akut böbrek hasarı riski nedeniyle böbrek yetmezliği ve diabetes mellitusu olan hastalarda uygun bir görüntüleme yöntemi olmayabilir (57).

Mesane kanserinin tanısı ve klinik evresi belirlendikten sonra, metastatik hastalığı değerlendirmek için diğer görüntüleme çalışmaları yararlı olabilir. Kas invaziv mesane kanseri varlığında veya abdominal görüntülemelerde abdominal veya lenf nodu metastazı saptanması durumunda BT ile akciğer metastazı açısından değerlendirme yapılması endikedir. 18F-florodeoksiglukozun (FDG) idrarla atılımına bağlı olarak lokalize mesane kanseri olan hastalarda pozitron emisyon tomografisi (PET/BT)'nin değeri sınırlıdır (58). PET/BT, özellikle BT veya MRG'nin uzak metastaz konusunda sonuçsuz kaldığı yüksek riskli hastalıklarda, metastatik hastalığı saptamak için umut verici bir araçtır (59). PET/BT, metastatik hastalık tespitinde değerli olup adrenal, kemik, böbrek, lenf nodu ve yumuşak dokundaki metastazlardaki duyarlılığı %80'den fazladır (60).

2.6 Evreleme

Evre, invaziv mesane kanserinde progresyon ve genel sağkalım açısından en önemli prognostik değişkendir. Mesane kanserinde evreleme AJCC tarafından oluşturulan TNM evreleme sisteminin 8. versiyonu (2017) kullanılarak yapılır (Tablo-1 ve Tablo-2) (10). Muskularis propria'ya invazyon yapmış olan tümörler kas invaziv mesane kanseri (MIBC), muskularis propria invazyonu olmayan tümörler kas invaziv

olmayan mesane kanseri (NMIBC) olarak adlandırılır. Uzak metastazı değerlendirmede günümüzde en sık BT, MRG ve PET/BT kullanılmaktadır (10,61).

Tablo 1. Mesane kanseri TNM evrelemesi (10)

T- Primer Tümör
TX: Primer tümör değerlendirilememektedir
T0: Primer tümöre dair kanıt yok
Ta: Non invaziv papiller karsinom
Tis: Karsinoma insitu-flat tümör
T1: Tümör lamina propria'yı tutmuş
T2: Kas dokusunu tutmuş tümör T2a: Tümör yüzeysel kas tabakasını (iç yarı) tutmuş T2b: Tümör derin kas dokusunu (dış yarı) tutmuş
T3: Tümör perivezikal dokuyu tutmuş T3a: Mikroskopik tutulum T3b: Makroskopik yayılım (ekstra vezikal kitle)
T4: Tümör komşu organ veya pelvik duvarı tutmuş T4a: Tümör prostat, seminal vezikül, uterus veya vajinayı tutmuş T4b: Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutmuş
N- Lenf Nodları
NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: Gerçek pelviste tek bir lenf noduna (perivezikal, obturator, internal/eksternal iliak veya sakral) metastaz
N2: Gerçek pelviste birden fazla lenf noduna (perivezikal, obturator, internal/eksternal iliak veya sakral) metastaz
N3: Ortak iliak lenf nodlarına metastaz
M- Uzak Metastaz
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var M1a: Gerçek pelvis dışı lenf nodu metastazı M1b: Diğer uzak metastazlar

2.6.1. Klinik Evreleme

Klinik evreleme, bimanuel muayene ve görüntüleme çalışmalarından elde edilen bilgilerin yanı sıra sistoskopik biyopsi veya TUR'dan elde edilen patoloji sonuçlarına dayanmaktadır. Ancak sistoskopi örneklerinden elde edilen başlangıç patolojisi, radikal sistektomiye dayalı patolojik evreyi her zaman doğru şekilde yansıtmaz.

Lenf nodu metastazlarının görüntüleme ile tespiti zayıftır. BT ile klinik olarak nod negatif hastalık olarak değerlendirilip sistektomi uygulanan hastaların yaklaşık yüzde 20 ila 30'unda lenfadenektomi sonrasında patolojik pozitif nodlar bulunur (10,62,63).

2.6.2. Patolojik Evreleme

Standart evreleme sistemi TNM olup radikal/parsiyel sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu örneklerinin histolojik incelenmesi ile yapılmaktadır. Patolojik evreleme, klinik evrelemeye göre daha doğru ve güvenilirdir (10).

Tablo 2. Evrelere göre tümörlerin gruplandırması (10)

EVRE	T	N	M
Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2a T2b	N0 N0	M0 M0
Evre IIIA	T3a T3b T4a T1-T4a	N0 N0 N0 N1	M0 M0 M0 M0
Evre IIIB	T1-T4a T1-T4a	N2 N3	M0 M0
Evre IVA	T4b Herhangi bir T	Herhangi bir N Herhangi bir N	M0 M1a
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

2.7. Derecelendirme

Tümör derecesi, tümör prognozunun önemli belirleyicilerinden biridir (64). Bununla birlikte, histopatolojik sınıflandırmaların, gözlemciler arası değişkenlik nedeniyle sınırlı olduğu ve bunun da prognostik etkileri olabileceği bilinmektedir. Ürotelyal neoplazmların sınıflandırmasını ve derecelendirilmesini standartlaştırmak amacıyla, 1973'ten bu yana International Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından daha ayrıntılı histolojik kriterlere dayanan yeni bir derecelendirme sisteminin kullanımı önerilmektedir. Bu derecelendirme 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından da kabul edilmiştir. 2016 yılında, 2004 DSÖ

derecelendirmesinin bir güncellemesi önemli değişiklikler olmadan yayınlanmıştır, bu nedenle 2004 DSÖ sınıflandırması artık 2016 DSÖ sınıflandırması olarak bilinmektedir (65). Bu sisteme göre ürotelyal karsinom, nükleer anaplazinin derecesine ve yapısal anomalilere göre düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılır. Tümör derecelendirmesi genel sağ kalım ile ilişkilidir ve derece arttıkça prognoz daha kötü seyretmektedir (48,66).

Tablo 3. Mesane kanserlerinde WHO 1973 ve 2004 histolojik derecelendirme (65)

1973 WHO SINIFLAMASI
Grade1: İyi diferansiye
Grade2: Orta diferansiye
Grade3: Kötü diferansiye
2004/2016 DSÖ SINIFLAMASI (papiller lezyonlar)
PUNLMP*: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
Low Grade: Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
High Grade: Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

*PUNLMP'ler invaziv olmayan neoplazmlardır ve bu nedenle AJCC/ UICC evreleme sistemi içinde evre pTa olarak kabul edilmiştir.

2.8 Tedavi

2.8.1. Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinde Tedavi

NMIBC; karsinoma in situ (CIS)(Tis), papiller noninvaziv tümörler (Ta) ve lamina propriayı istila eden papiller tümörleri (T1) içerir. NMIBC'ler yeni mesane kanseri tanılarının yaklaşık %70'ini oluşturur ve tekrarlanan endoskopik değerlendirmeler ve rezeksiyonlara olan ortak ihtiyaç göz önüne alındığında, hasta başına bakımı en pahalı maligniteler arasındadır. NMIBC, tedavisinin planlanmasında risk sınıflaması önemlidir. Günümüzde Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) ve Avrupa Üroloji Derneği (EUA) tarafından geliştirilenler risk sınıflamalarına göre hasta yönetimi yapılmaktadır. EUA risk sınıflaması Tablo-4'te gösterilmiştir (11). NMIBC'li hastalar için beş yıllık genel sağkalım (OS) oranı yaklaşık %90'dır. NMIBC'lerin yaklaşık %15 ila %20'si MIBC'ye ilerlemektedir. CIS ve yüksek dereceli papiller tümörlerin, düşük dereceli papiller tümörlerle karşılaştırıldığında MIBC'ye ilerleme olasılığı daha yüksektir (67).

Mesane kanserinin başlangıç tedavisi, tüm olası tümörleri çıkarmak ve histolojik inceleme için materyal elde etmek amacıyla TUR yapılmasıdır (68). NMBIC'leri, TUR sonrasında 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 tümör yüzeysel kas tabakalarını içerecek şekilde rezeke edilmelidir. Böylece patolojik evreleme sağlanmış olur. Tümör tamamen rezeke edilemediyse, ilk alınan örnekte kas dokusu yoksa, tümörün kas invazyonunun olmadığından emin olmak istenmesi durumunda EAU kılavuzları tarafından reTUR yapılması önerilmektedir (68).

Ta (düşük gradeli) tümörlerde ikincil bir cerrahi yapılmadan gözlem veya intravezikal kemoterapi uygulaması önerilmektedir. Ta (yüksek gradeli) ve T1 (düşük gradeli) tümörlerde ise eğer TUR'da tümör tam rezeke edilemediyse veya ilk örnekte kas dokusu saptanmadıysa TUR tekrar edilmeli ve ardından tercihen intravezikal BCG ya da gözlem yapılmalıdır. T1 (yüksek gradeli) olan vakalarda TUR tekrar edilmelidir. TUR sonrasında hasta sistektomi veya intravezikal BCG açısından değerlendirilir ve bu iki seçenekten biri uygulanır. Hasta BCG yanıtızsız veya BCG intoleran ise hastaya tercihen sistektomi veya intravezikal KT veya seçilmiş vakalarda pembrolizumab tedavisi önerilir. Tis olan vakalarda reTUR yapılmadan direkt BCG uygulanması önerilmektedir (69).

EUA risk sınıflamasına göre düşük risk grubunda yer alan NIMBC'li vakaların takibinde ilk yıl üçüncü ve 12. aylarda, beş yıla kadar da yılda bir kez kontrol sistoskopi yapılması ve bazal bir üst üriner sistem ve abdomino/pelvik görüntüleme yapılması önerilmektedir. Kan testi ve üriner sitoloji bakılması önerilmemektedir. Orta risk grubunda yer alan NIMBC'li vakaların takibinde, sistoskopi ilk yıl üçüncü, altıncı ve 12. aylarda, ikinci yıl her altı ayda bir ve beş yıla kadar yılda bir kez yapılması ve yine bazal bir üst üriner sistem ve abdomino/pelvik görüntüleme yapılması önerilmektedir. Kan testi yine önerilmemekle birlikte üriner sitoloji ilk yıl üçüncü, altıncı ve 12. aylarda, ikinci yıl her altı ayda bir ve beş yıla kadar yılda bir kez yapılmalıdır.

Tablo 4. EAU 2022 Kılavuzu NMIBC risk sınıflaması

Düşük Risk	• <70 yaş hastada primer, soliter, çapı < 3 cm olan, CIS olmayan, Ta/T1 LG/G1 tümör • Ek risk faktörlerinden* en fazla 1 tanesinin eşlik ettiği CIS olmayan primer Ta LG/G1 tümör
Orta Risk	• CIS saptanmayan ve diğer risk gruplarından herhangi birine dahil olmayan hastalar
Yüksek Risk	• Çok yüksek risk grubuna dahil olmayan tüm T1 HG/G3 tümörler • Çok yüksek risk grubuna dahil olmayan tüm CIS tümörler • Evre, derece ile birlikte ek klinik risk faktörleri: ○ CIS olmayan ve 3 risk faktörünün hepsi olan Ta LG/G2 veya T1 G1 tümör ○ CIS olmayan ve en az 2 risk faktörü olan Ta HG/G3 veya T1 LG tümör ○ CIS olmayan ve en az 1 risk faktörü olan T1 G2 tümör
Çok Yüksek Risk	• Evre, derece ile birlikte ek klinik risk faktörleri: ○ 3 risk faktörünün tamamı olan Ta HG/G3 ve CIS ○ En az 2 risk faktörü olan T1 G2 ve CIS ○ En az 1 risk faktörü olan T1 HG/G3 ve CIS ○ CIS olmayan fakat 3 risk faktörünün tamamı olan, T1 HG/G3, CIS yok, 3 risk faktörünün tamamı var

**Ek risk faktörleri: Yaş >70, Multipl papiller tümörler, Tümör çapı $\geq$ 3 Cm*

CIS: Karsinoma İn Situ, EAU: Avrupa Üroloji Derneği, G1: Grade 1, G2: Grade 2, G3: Grade 3,

HG: Yüksek dereceli, LG: Düşük dereceli

EUA risk sınıflamasına göre yüksek risk grubunda yer alan vakalarda sistoskopi ilk iki yıl her üç ayda bir yapılması önerilmekle birlikte beş yıla kadar her altı ayda bir, sonrasında on yıla kadar yıllık tekrarlanmalıdır. Abdomino/pelvik ve üst üriner sistem görüntülemesi yine bazal yapılması önerilmekle birlikte üst üriner sistem görüntülemesi 12. ayda tekrarlanmalı ve takip eden bir veya ikinci yılda da tekrarlanmalıdır. Kan testi yine önerilmemekle birlikte üriner sitoloji ilk iki yıl her üç ayda bir, iki yıldan sonra da her altı ayda bir tekrarlanmalıdır. Yüksek risk grubunda yer alan vakalarda ek olarak kategori 2B düzeyinde üriner bazlı belirteçlere bakılması önerilmektedir (69).

2.8.2. Kas İnvaziv Mesane Kanseri Tedavi

Muskularis propria'ya invazyon yapmış olan tümörler kas invaziv mesane kanseri (MIBC) olarak adlandırılır. MIBC, yeni teşhis edilen mesane kanseri vakalarının yaklaşık %20'sini temsil eder (67). Bu grupta Evre 2, Evre 3A-3B ve Evre 4A tümörler yer almaktadır. MIBC tanısı konulduktan hemen sonra abdominal/pelvik BT veya MRG ve akciğer görüntülemesi yapılması önerilmekte, klinik şüphe varlığında bu tetkiklere kemik taraması eklenmesi önerilmektedir. MIBC'de altın standart tedavi radikal sistektomi/sistoprostektomi ile birlikte üriner diversiyondur. Evre 2, Tis eşlik etmeyen uygun lokalizasyondaki soliter lezyon varlığında parsiyel sistektomi de tercih edilebilmektedir. Radikal sistektomi öncesinde neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapi uygulanması önerilir (69). Radikal sistektomide, mesane, komşu organlar ve bölgesel lenf nodları çıkarılır. Erkeklerde prostat ve seminal veziküller, kadınlarda ise uterus, serviks, yumurtalıklar ve anterior vajina blok halinde mesane ile birlikte çıkarılmaktadır. Beraberinde bilateral pelvik lenfadenektomi de sıklıkla uygulanmaktadır. Mesane çıkarıldıktan sonra üriner diversiyon yapılması gerekmektedir. Üriner diversiyon için farklı yöntemler tercih edilebilir. Kutanöz üriner diversiyon, üreterin doğrudan karın ön duvarına ağızlaştırılması yöntemidir; bu yöntemde ince bir barsak segmenti (sıklıkla ileum) kullanılarak üreterden cilde stoma oluşturulur ve oradan düzenli olarak kişi tarafından rezervuar boşaltılabilir. Kutanöz üriner diversiyondan kaçınmak isteyen hastalar için bir bağırsak segmentinden ortotopik bir neo-mesane oluşturulabilir. Bu yöntem yaşam kalitesini artırarak radikal sistektomiye hastalar için daha kabul edilebilir hale getirmektedir (70).

Kas invaziv mesane kanseri hastalarında radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonuna (PLND) rağmen hastaların yaklaşık %50'sinde dissemine mikrometastazlar nedeniyle sonuçta uzak bölgelerde hastalık gelişir. Bu nedenle sistemik tedavi, nüks oranlarını azaltmak için lokal tedaviyle birlikte önemli bir rol oynar (67). Sistektomi öncesi neoadjuvan kemoterapinin genel sağkalımı iyileştirdiğini gösteren sonuçlar mevcut olup standart tedavi yaklaşımı olarak benimsenmektedir. Neoadjuvan olarak sisplatin bazlı kombine kemoterapi uygulanması önerilmektedir. Neoadjuvan kemoterapi almadan radikal sistektomi uygulanmış ve patolojik evrelemede T3-T4 veya pozitif lenf nodu saptanan hastalarda adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi uygulanması önerilmektedir. Adjuvan tedavinin sistektomi sonrasında altıncı veya sekizinci haftalarda başlanması önerilir.

Perioperatif kemoterapi (neoadjuvan veya adjuvan) olarak tercih edilen rejimler; DDMVAC (dose-dense methotrexat, vinblastin, doxorubisin, cisplatin) ile birlikte üç veya dört siklus G-CSF (granülosit koloni stimülan faktör) desteğinin uygulanması ya da gempitabin + sisplatin kombinasyonunun dört siklus uygulanmasıdır. Diğer önerilen rejim ise CMV (sisplatin, metotreksat, vinblastin) kemoterapisinin üç siklus uygulanmasıdır. Eğer hasta sisplatine uygun değilse başka bir kemoterapinin perioperatif faydalı olduğunu gösteren bir veri mevcut değildir. Randomize çalışmalar ve metaanalizler sisplatin bazlı kombine neoadjuvan kemoterapinin üç veya dört siklus uygulanmasının MIBC'de sağ kalımda faydalı olduğunu göstermektedir.

Sistektomi uygulanmış MIBC hastaların takibinde ilk iki sene her üç ila altı ayda bir abdominal/pelvik ve üst üriner sistemin BT veya MRG ile görüntülenmesi, akciğerin BT veya direkt grafi ile görüntülenmesi yapılmalıdır. Metastatik hastalık şüphesi varlığında PET/BT de çekilebilmektedir. İlk bir yıl içerisinde üç ila altı ayda bir böbrek fonksiyon testleri (kreatinin, serum elektrolitleri) ve karaciğer fonksiyon testleri, hasta kemoterapi (KT) almışsa her üç ayda bir hemogram bakılması önerilmektedir. İlk iki sene her altı ayda bir üriner sitoloji ve üretral yıkama sitolojine bakılması önerilmektedir (69).

2.8.3. Metastatik Mesane Kanserinde Tedavi

Metastatik mesane kanserinin tedavisi sistemik kemoterapidir. Metastaz saptandıktan sonra hastanın performans durumu, renal ve kardiyak fonksiyonları değerlendirilerek sisplatin bazlı bir rejime uygun olup olmadığına karar vermek gerekmektedir. Hasta sisplatine uygun ise gemsitabin-sisplatin kombinasyonu veya DDMVAC kemoterapisi ile birlikte GCSF desteği kategori 1 öneridir. Hasta sisplatine uygun değil ise gemsitabin-karboplatin kombinasyonu, atezolizumab (PD-L1 ekspresyonu tümör bölgesinde %5'ten fazla ise, PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak platin bazlı bir rejime uygun değilse), pembrolizumab (PD-L1 ekspresyonu tümör bölgesinde %5'ten fazla ise PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak platin bazlı bir rejime uygun değilse), tekli gemsitabin, gemsitabin-paklitaksel kombinasyonu uygulanabilecek diğer tedaviler olmakla birlikte, böbrek fonksiyonu ve performans durumu iyi (Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru (ECOG PS)) ≤ 2) olan bazı hastalarda ifosfamid, doxorubisin ve gemsitabin kombinasyonu da tercih edilebilmektedir. (ECOG PS tablo-5'te gösterilmiştir.)

İlk basamak tedavi olarak platin bazlı sistemik kemoterapi almış olan hastalarda pembrolizumab ikinci basamak tedavi olarak kategori 1 öneridir. Alternatif rejimler olarak diğer immün kontrol noktası inhibitörleri olan atezolizumab, nivolumab, avelumab ve erdafinitib (sadece FGFR3 ve FGFR2 pozitif hastalarda) tercih edilebilir. Diğer tercih edilebilecek tedaviler; tek ajan paklitaksel veya dosetaksel, tek ajan gemsitabin, tek ajan ifosfamid, tek ajan metotreksat, ifosfamid-gemsitabin-doxorubisin kombinasyonu, gemsitabin-paklitaksel kombinasyonudur. Eğer sisplatin bazlı tedavi üzerinden 12 aydan uzun süre geçmiş ve hasta hala sisplatine uygunsa gemsitabin-sisplatin kombinasyonu ve DDMVAC-GCSF kombinasyonu ikinci basamak tedavi açısından değerlendirilebilir.

Hastaya ilk basamak olarak immün kontrol noktası inhibitörü verilmişse ikinci basamak tedavide hasta KT naiv ve sisplatine uygunsa gemsitabin-sisplatin kombinasyonu, DDMVAC-GCSF kombinasyonu tercih edilebilir. Hasta KT naiv ve sisplatine uygun değilse gemsitabin-karboplatin kombinasyonu tercih edilebilir. Diğer tercih edilebilecek tedaviler; tek ajan paklitaksel veya dosetaksel, tek ajan gemsitabin,

ifosfamid-gemcitabin-doxorubisin kombinasyonu, gemcitabin-paklitaksel kombinasyonudur.

Tablo 5. Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru (ECOG PS)

ECOG PS 0	Aseptomatik, tam aktif, hastalık öncesi performansını kısıtlama olmaksızın sürdürülebilmekte
ECOG PS 1	Semptomatik, zorlu fiziksel aktivitelerde kısıtlanma mevcut, ancak tamamen ayakta, hafif ve hareketsiz nitelikteki işleri (örneğin, hafif ev işleri, ofis işleri) yürütebilmekte
ECOG PS 2	Semptomatik, uyanık olunan saatlerin %50'sinden azını yatakta geçirmekte, ayakta ve kişisel bakımını yapabilmekte fakat herhangi bir iş faaliyetini gerçekleştirememekte
ECOG PS 3	Semptomatik, uyanık olunan saatlerin %50'sinden fazlasını yatakta geçirmekte sınırlı kişisel bakım yeteneğine sahip
ECOG PS 4	Tamamen yatağa veya sandalyeye bağımlı, kişisel bakımını sağlayamamakta
ECOG PS 5	Ölüm

2.9 Mesane Kanseriinde İmmüninflamasyon Belirteçleri ve İnflamatuvar indeksler

Biyobelirteçlerin tanımlanması mesane kanserinde risk sınıflandırması, tedavi planlaması ve uzun vadeli sonuçların öngörülmesi açısından önemlidir. Son yıllarda araştırmacılar, bağışıklık yanıt hücrelerinin (nötrofiller, monositler ve lenfositler), trombositlerin ve bunlarla ilişkili sinyal yollarının tümör mikro çevresinin önemli bileşenleri olduğunu ve tümörün ilerlemesini ve metastazını etkileyebileceğini ortaya koymuşlardır. İnflamatuvar yanıt sırasında nötrofillerin, trombositlerin, C-reaktif protein (CRP) ve albümin gibi akut faz proteinlerinin seviyeleri değiştirilir ve bu da kolayca ölçülebilir birkaç parametre sağlar. Bu inflamatuvar faktörlerin çoğu, kanser prognozunun potansiyel biyobelirteçlerini temsil eder (12–15). Son yıllarda, bir dizi çalışma, sistemik inflamatuvar yanıtın tümör hastalarının ameliyat sonrası yaşamı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (71–77).

İnflamatuvar yanıt sırasında gelişen lökositoz, nötrofili, trombositoz ve lenfopeniden yola çıkılarak nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve lenfosit/monosit oranı (LMR) gibi çeşitli kan bazlı inflamatuvar indeksler ürotelyal karsinomdaki prognostik değerleri açısından araştırılmaya devam etmektedir (78–83). Son zamanlarda, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayılarına dayanarak

hesaplanan sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) adlı nispeten yeni bir biyobelirteç geliştirilmiş ve ürolojik kanserler de dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinin prognozuna etkisi açısından araştırılmaya devam etmektedir (84–87)

Güncel teorilere göre, kanserin tetiklediği sistemik inflamatuvar yanıt göreceli bir nötrofili ve lenfositopeniye yol açarak protümör inflamatuvar bir durum yaratmaktadır (88). Literatürde, yüksek NLR'nin, üriner sistem kanserleri de dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (78,88). Mesane kanseri olan hastalar arasında yapılan çalışmalarda yüksek NLR'nin kas invaziv hastalık, ekstremital hastalık ve daha kötü kanser spesifik sağkalım (CSS) ve OS ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (78–81).

Kanser ve trombositoz arasındaki ilişki, tümörün salgıladığı sitokinlerle trombopoezi indükleyerek trombosit sayısını arttırdığı, artan trombositlerin tümör büyümesini, anjiyogenezi ve metastazı arttırdığı ve bunun da trombosit sayısını daha da arttırdığı kısır bir döngü olarak tanımlanmaktadır. Bao ve ark. tarafından 2019 yılında yayımlanan, PLR ve ürotelyal karsinom prognozu arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlayan 2015 -2019 yılları arasında yayınlanmış 15 çalışmayı içeren bir metaanalizde yüksek PLR'nin ürotelyal karsinomda daha kötü progresyonsuz sağ kalım (PFS) ve hastalıksız sağ kalımla (DFS) ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (82).

Tedavi öncesi LMR ile çeşitli kanserlerdeki hayatta kalma sonuçları arasındaki ilişkiyi araştıran giderek artan sayıda çalışma bulunmaktadır. Düşük LMR, hepatosellüler karsinom, kolorektal kanser ve akciğer adenokarsinomu gibi çeşitli kanserlerde daha kötü prognozlarla ilişkilendirilmiştir (89–91). Ma ve ark. tarafından yayınlanan mesane kanseri tanılı hastalarda tedavi öncesi LMR'nin prognostik değerini araştırmayı amaçlayan 9 çalışmayı içeren bir metaanalizde tedavi öncesi düşük LMR'nin daha kısa OS, DFS ve CSS ve daha kötü klinikopatolojik özellikler ile ilişkili olduğu saptanmıştır (83).

2014'te Hu ve ark., hepatosellüler karsinom hastalarının tedavi sonrası prognozunu belirlemek için SII adını verdikleri, trombosit, nötrofil ve lenfosit sayılarına göre trombosit*nötrofil/lenfosit formülü ile hesaplanan göstergeyi geliştirdiler ve yaptıkları çalışmada SII'nin, hepatosellüler karsinom tanılı hastalarda olumsuz sonuçların kuvvetli bir prognostik belirteci olduğunu saptadılar (92). SII, günümüzde lokal bağışıklık yanıtını ve sistemik inflamasyonu iyi yansıtan bir indeks

olarak kabul edilmekte ve özofagus kanseri (84,85), kolorektal kanser (93) ve küçük hücreli akciğer kanseri (94) gibi farklı tümör türlerindeki yüksek prognostik değeri kanıtlanmış olan bir belirteçtir. SII'nin mesane kanserindeki prognostik değerini saptamaya yönelik yapılan çalışmalarda radikal sistektomi geçirmiş hastalarda, yüksek preoperatif SII değerlerinin daha kötü OS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (95–97).

Albumin ve globülin serum proteinlerinin iki ana bileşenidir. Albumin genellikle beslenme durumunu değerlendirmek için kullanılır, aynı zamanda bir negatif akut faz reaktanıdır (AFR). Globulin, seks hormonlarının taşıyıcısı olarak işlev görür ve bağışıklık ve iltihaplanmada önemli bir rol oynar. Azalan albumin seviyesi ve artan globulin seviyesi, kronik inflamasyonu yansıtır (98,99). Sistemik inflamasyon, çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinde artışa neden olur ve bu durum kanser mikroçevresinde değişikliklere neden olarak tümörün progresyonunu destekler (13). Ayrıca önceki çalışmalar, düşük serum albumininin mesane kanseri yanı sıra çeşitli kanserlerde ilerlemeyi ve kötü prognozu değerlendirmek için kullanılabileceğini göstermiştir (100,101). Literatürde düşük Albumin/Globulin oranının (AGR) mesane kanserinde tümör rekürrensi ve hastalık progresyonunda bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (102,103).

İnflamasyon ve nutrisyonun kanser prognozu ile olan ilişkisine dayanarak geliştirilen bir prognostik indeks olan C reaktif protein/albumin oranının (CAR) karaciğer (104), akciğer(105), pankreas (106), özofagus kanseri(107) için kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Guo ve ark. tarafından yayınlanan radikal sistektomi uygulanan mesane kanseri hastalarında ameliyat öncesi CAR değerlerinin prognoza etkisini araştıran çalışmada, yüksek CAR'ın, daha kötü PFS ve OS ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (108).

Kanser hücreleri normal hücrelerden farklı metabolizmaya sahiptir. Yeterli oksijenin olduğu ortamda dahi kanser hücreleri çoğalmak ve gelişmek için ihtiyaç duydukları enerjiyi üretmek için glikolizi tercih eder (109). Glikolitik yolda görev alan bir enzim olan laktat dehidrogenazın (LDH) karsinogeneizde, immün mikroçevrede ve kanserin ilerlemesinde rol oynadığı ortaya koyulmuştur (16). Tedavi öncesi yüksek LDH düzeyleri kanserde kötü prognoz ile ilişkilidir (110). Beslenme durumunun bir göstergesi olan serum albumin düzeyinin düşüklüğünün de mesane kanserinde kötü prognozla ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (111). Bunlardan yola çıkılarak hem

inflamasyonu hem de beslenme durumunu yansıtan laktat dehidrojenaz/albumin oranı (LAR) olarak adlandırılan bir indeks geliştirilmiştir. Xu ve ark. tarafından yapılan ve radikal sistektomi uygulanan mesane kanseri hastalarında LAR'ın mesane kanseri üzerine olan prognostik etkisini araştıran çalışmada operasyon öncesi yüksek LAR'ın daha kötü DFS ve OS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (112).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Mesane kanseri tanılı hastalarda inflamatuvar indekslerin prognoza etkisini ortaya koymayı amaçlayan metodolojik dizaynda retrospektif bir çalışmadır.

3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde yapılmıştır.

Araştırmaya Nisan 2023 tarihinde literatür taramasıyla başlanmış olup, Temmuz 2023'te etik kurul onayı ile kurum izni alındıktan sonra veri toplanmaya başlanmıştır. Ekim 2023'te veri tabanı oluşturulmuştur. Kasım 2023'te istatistiksel analizlerin yapılmasının ardından tez yazım süreci gerçekleşmiştir. EK 1'de çalışma izlem şeması gösterilmiştir.

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne Haziran 2013 ve Haziran 2023 tarihleri arasında başvuran, klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri olan, 18 yaş üstü, Evre 2 ve üzeri mesane kanserli toplam 124 hasta dahil edilmiştir. Kliniğimizde takip süresi 3 aydan kısa olan, eşlik eden hematolojik kanseri olan, hemogram parametrelerinde ve AFR'de değişikliğe sebep olabilecek aktif enfeksiyona veya sistemik inflamatuvar hastalığa sahip olan, nonmetastatik prostat kanseri ve insitu karsinomlar haricinde solid organ malignitesi olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

3.4. Yöntem ve Verilerin Düzenlenmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş olup hastanın doğum tarihi, mesane kanseri tanısı aldığı TUR tarihi, cinsiyeti, sigara kullanma durumu, başvuru anındaki ECOG PS, varsa eşlik eden komorbid hastalıklar, tümör histolojik alt tipi, ilk tanı anındaki evresi, lokalize hastalık saptandıysa KRT alıp almadığı, lokal ileri hastalık için neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi alıp almadığı

ve aldıysa aldığı tedavi rejimi, radikal sistektomi olup olmadığı, metastatik hastalık saptandığı tarih, ilk metastaz yerleri (karaciğer, kemik, akciğer parankimi, plevra, abdominal lenf nodu, uzak lenf nodu ve beyin), metastatik hastalık saptandıktan sonra 1.seri kemoterapi alıp almadığı aldıysa hangi ajan/ajanları kaç kür aldığı ve yanıt durumları, 2.seri kemoterapi alıp almadığı aldıysa hangi ajan/ajanları kaç kür aldığı ve yanıt durumları ve 3.seri kemoterapi alıp almadığı aldıysa hangi ajan/ajanları kaç kür aldığı ve yanıt durumları kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların mesane kanseri tanısı aldıkları TUR tarihinden önceki 1 ay içerisindeki hemoglobin (g/dL), lökosit ($10^3/\text{ul}$), nötrofil ($10^3/\text{ul}$), lenfosit ($10^3/\text{ul}$), monosit ($10^3/\text{ul}$), trombosit ($10^3/\text{ul}$), kreatinin (mg/dL), eGFR (cockcroft-gault), albümin (g/dL), globülin (g/dL), LDH (U/L), CRP (mg/L) değerleri kaydedildi. Ayrıca NLR, PLR, LMR, SII, AGR, CAR, LAR değerleri de hesaplanarak eklendi. Yaşayan hastaların yaşadıkları bilinen son tarih ile vefat edenlerin vefat tarihleri not edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler SPSS 22,0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler yapıldıktan sonra sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile kontrol edildi. Gruplar arasında normal dağılmayan sürekli-sıralı değişkenlerin karşılaştırılmasında non-parametrik Mann-Whitney U testi normal dağılan sürekli-sıralı değişkenlerin karşılaştırılmasında Student T testi kullanıldı ve sonuçlar ortanca (min-max) ve ortalama $\pm$ standart sapma (sd) olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-square ve Fisher's exact test kullanıldı. Sonuçlar sayı (yüzde) olarak sunuldu.

İmmun inflamatuvar belirteçlerin mortalite ve progresyon/nüks için prediktif değerleri ROC analizi ile belirlendi. Eğri altında kalan alan (AUC) değerleri için p değeri $<0,05$ olan parametreler için Youden index formülü kullanılarak cut-off değerler belirlendi ve bu cut-off değerler için sensitivite ve spesifisite değerleri hesaplandı. Hastalar bu cut-off değerlere göre düşük ve yüksek riskli olarak gruplandırıldı. Bu gruplarda sağkalım analizleri için kaplan meier analizi yapıldı. Her bir parametreye ait risk grupları için mean OS, PFS ve DFS değerleri Log rank test kullanılarak karşılaştırıldı. Mortalite ve progresyon için risk faktörlerinin

belirlenmesinde COX regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralıkları ile beraber sunuldu.

Tüm testler de istatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ kabul edildi.

3.3. Etik Kurul Onayı

“Mesane Kanseriinde İnflamatuvar İndekslerin Prognosa Etkisi” konulu bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’nun 05.07.2023 tarihli 2023/22-18 no’lu kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur (EK 2).



4. BULGULAR:

4.1. Hasta Özellikleri:

4.1.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri:

Çalışmaya Evre 2 ve üzeri mesane kanseri nedeniyle tedavi gören 11 kadın 113 erkek toplam 124 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $69,4 \pm 9,4$ yıl, ortanca yaş 70,2, minimum ve maksimum değerler 43,8 – 88,7 olarak saptandı. 20 paket*yıl üstü sigara içen hasta sayısı 62 (%50) idi. Hastaların 65 (%52,4) tanesinde hipertansiyon (HT), 28 (%22,6)'inde diabetes mellitus (DM), 31 (%25,0)'inde koroner arter hastalığı ve 12 (%9,7)'sinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) vardı. Hastaların %69,4'ünde tanı aldığı TUR'da kas invazyonu mevcuttu. Histopatolojik tip olarak en sık %70,2 oranında pür ürotelyal karsinom, ikinci en sık %16,9 oranında skuamöz differansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom saptandı. Hastalara ait cT, cN ve cM evrelerinin dağılımları tablo 1 de sunulmuştur.

Hastaların %39,5'i ilk tanı anında metastatik hastalığa sahipti ve %60,5 inde herhangi bir metastaz yoktu. Hastaların %32,3'üne neoadjuvan KT verilirken en sık verilen rejim %70 ile sisplatin + gemesitabin kemoterapisiydi. Opere olan hasta oranı %34,7'ydi ve en sık uygulanan cerrahinin sistoprostektomi + PLND olduğu belirlendi. Opere olan hastalara ait patolojik T ve N evresi yüzdeleri, cerrahi sınır pozitiflik oranları tablo 6'da sunulmuştur. Adjuvan KT alan 20 hastada en sık %55 oranında sisplatin+gemesitabin KT'sinin verildiği belirlendi (Tablo 6).

Tüm takip boyunca progresyon gözlenen hastaların %40'ında lokal nüks, %15,6'sında uzak metastaz ve %44,4 ünde hem lokal nüks hem de uzak metastaz gözlemlendi. Tüm takip boyunca kemik metastazı %22,6, akciğer metastazı %16,1, karaciğer metastazı %8,1, peritoneal metastaz %43,5 oranında saptandı (Tablo 6).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda progresyon oranı %64,5 ve mortalite oranı ise %54,8 olarak hesaplandı. Tablo 6'da hastaların demografik ve klinik özellikleri sunulmuştur.

Tablo 6. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

	Toplam hasta n = 124 (%)
Yaş	
Medyan	70,2
Ortalama ($\pm$ sd)	69,4 $\pm$ 9,4 yıl
Minimum – maksimum	43,8 – 88,7
Yaş grup	
<70 yaş	62 (50,0)
$\geq$ 70 yaş	62 (50,0)
Cinsiyet	
Kadın	11 (8,9)
Erkek	113 (91,1)
Sigara	
Yok	7 (5,6)
<20 paket yıl	15 (12,1)
>20 paket yıl	62 (50,0)
Bilinmiyor	40 (32,3)
ECOG PS	
ECOG PS 0	80 (64,5)
ECOG PS 1	33 (26,6)
ECOG PS 2	11 (8,9)
HT	65 (52,4)
DM	28 (22,6)
KAH	31 (25,0)
KOAH	12 (9,7)
SVH	5 (4,0)
TUR'da kas invazyonu	
Var	86 (69,4)
Yok	38 (30,6)

Histolojik tip	
Pür ürotelyal karsinom	87 (70,2)
Skvamöz differansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom	21 (16,9)
Mixt ürotelyal + nöroendokrin karsinom	11 (8,8)
Skvamöz hücreli karsinom	4 (3,2)
Adenokarsinom	1 (0,8)
cT	
T1	3 (2,4)
T2	52 (41,1)
T3	55 (44,4)
T4a	9 (7,3)
T4b	6 (4,8)
cN	
N0	45 (36,3)
N1	25 (20,2)
N2	18 (14,5)
N3	36 (29,0)
cM	
M0	75 (60,5)
M1a	27 (21,8)
M1b	22 (17,7)
Neoadjuvan KT	n = 40 (32,3)
Sisplatin + Gemsitabin	28 (70)
Karboplatin + Gemsitabin	2 (5)
Gemsitabin + Paklitaksel	2 (5)
Sisplatin + Gemsitabin + İmmunoterapi	1 (2,5)
Sisplatin + Etoposid	3 (7,5)
Karboplatin + Etoposid	4 (10)

Operasyon türü	n = 43 (34,7)
Radikal sistektomi + PLND	10 (23,2)
Sistoprostatektomi + PLND	30 (69,8)
Açılıp inoperabl saptanmış	3 (7)
Opere olan hastalarda patolojik T evresi	n = 40 (32,3)
pT0	7 (17,5)
pT1	6 (15)
pT2	6 (15)
pT3	12 (30)
pT4	7 (17,5)
Bilinmiyor	2 (5)
Opere olan hastalarda patolojik N evresi	n = 40 (32,3)
pN0	21 (52,5)
pN1	9 (22,5)
pN2	6 (15)
pN3	2 (5)
Bilinmiyor	2 (5)
Cerrahi sınır	n = 40 (32,3)
R0	32 (80)
R1	1 (2,5)
Bilinmiyor	7 (17,5)
Adjuvan KT	n = 20 (16,1)
Sisplatin + Gemsitabin	11 (55)
ddMVAC	1 (5)
Karboplatin + Gemsitabin	6 (30)
Tek ajan gemsitabin	1 (5)
İmmunoterapi	1 (5)
Trimodal tedavi	n = 36
Sisplatin ile KRT	9 (25)
Karboplatin ile KRT	2 (5,6)
Gemsitabin ile KRT	17 (47,2)
5FU ile KRT	1 (2,8)

Sadece definitif RT	7 (19,4)
Lokal nüks / uzak metastaz	n = 45 (36,3)
Lokal nüks	18 (40,0)
Uzak metastaz	7 (15,6)
Her ikisi	20 (44,4)
Kemik metastazı	28 (22,6)
Akciğer metastazı	20 (16,1)
Karaciğer metastazı	10 (8,1)
Peritoneal metastaz	54 (43,5)
Beyin metastazı	2 (1,6)
Diğer metastaz bölgeleri	6 (4,8)
Mortalite oranı	68 (54,8)
Progresyon	80 (64,5)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, SVH: Serebrovasküler Hastalık, TUR: Transüretral Rezeksiyon, KT: Kemoterapi, PLND: Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu, ddMVAC: Dose-dense metotreksat, vinblastin, doksorubisin, sisplatin, KRT: Kemoradyoterapi, 5FU: 5-florourasil, RT: Radyoterapi

4.1.2. Laboratuvar Özellikleri:

Hastaların tanı aldıkları döneme ait hemogram parametreleri ile biyokimyasal tetkikleri ve bu değerler kullanılarak hesaplanan NLR, LMR, PLR, SII, AGR, LAR ve CAR gibi inflamatuvar indekslerin ortalama ve ortanca değerleri tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Hastaların laboratuvar özellikleri

Laboratuvar değerleri	mean ± sd	medyan (min-max)
Hemoglobin (g/dL)	12,2±2,6	12,7 (3,7-16,3)
Kreatinin (mg/dL)	1,3±1,1	1,0 (0,6-7,1)
eGFR (cockcroft-gault)	69,3±26,6	74,0 (8,0-120,0)
Lökosit (10 ³ /uL)	8,3±2,1	8,2 (4,3-14,4)

Nötrofil ($10^3/uL$)	5,5±1,9	5,0 (2,5-10,9)
Lenfosit ($10^3/uL$)	1,9±0,8	1,8 (0,4-4,5)
Monosit ($10^3/uL$)	0,6±0,2	0,7 (0,1-1,1)
Trombosit ($10^3/uL$)	281,0±91,8	269,0 (114,0-591,0)
LDH (U/L)	180,9±50,4	169,0 (119,0-378,0)
CRP (mg/L)	12,6±23,1	6,4 (0,3-164,9)
Albumin (g/dL)	4,1±0,3	4,1 (3,1-4,8)
Globulin (g/dL)	3,2±0,5	3,1 (2,1-4,3)
NLR	3,4±2,1	3,0 (0,9-13,3)
PLR	165,2±78,0	152,5 (60,8-410,0)
LMR	3,5±2,4	3,0 (1,1-15,0)
SII	967,4±755,0	731,0 (117,2-5945,4)
AGR	1,3±0,2	1,3 (0,9-2,1)
CAR	3,3±6,6	1,5 (0,1-48,1)
LAR	44,9±14,2	41,2 (26,9-110,2)

eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Oranı, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-Reaktif Protein, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı, LMR: Lenfosit/Monosit Oranı, SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, AGR: Albumin/Globulin Oranı, CAR: CRP/Albumin Oranı, LAR: LDH/Albumin Oranı

4.2. Mortalite ve Genel sağkalım (OS) değerlendirmesi:

4.2.1. Mortalite Olan ve Olmayan Hastalar Arasında İnflamatuvar İndekslerin ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması:

Mortalite gözlenen 68 ve mortalite gözlenmeyen 56 hastanın laboratuvar değerlerinin ve inflamatuvar indekslerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar tablo 8'de sunulmuştur. Bu karşılaştırma sonuçlarına göre mortalite gözlenen hastalarda kreatinin medyan değerleri mortalite gözlenmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu (1,1 (0,6-7,1)'e 0,9 (0,6-2,4) ve p=0,023). Serum LDH düzeyi medyan değeri, mortalite gözlenen grupta mortalite gözlenmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu (181,0 (121,0-378,0)'e 165,5 (119,0-268,0) ve p=0,044). Serum CRP düzeyi medyan değeri mortalite gözlenen grupta sınırda istatistiksel anlamlılık düzeyinde mortalite gözlenmeyen gruba göre

daha yüksek bulundu ($p=0,052$). NLR, LMR, PLR, SII ve AGR medyan değerleri için mortalite gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı (Tablo 8). Gruplar arasında LAR medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken ($p=0,042$), CAR medyan değerleri arasında sınırda istatistiksel anlamlılık saptandı ($p=0,062$).

Tablo 8. Hastaların laboratuvar parametrelerinin ve inflamatuvar indekslerinin mortalite gruplarında karşılaştırılması

	Mortalite var n=68 medyan (min-max)	Mortalite yok n=56 medyan (min-max)	p değeri
Laboratuvar verileri			
Hemoglobin (g/dL)	12,3 (3,7-15,6)	13,1 (5,2-16,3)	0,187
Kreatinin (mg/dL)	1,1 (0,6-7,1)	0,9 (0,6-2,4)	0,023
eGFR (cockcroft-gault)	74,5 (8,0-120,0)	80,5 (25,0-116,0)	0,097
Lökosit ($10^3/uL$)	8,0 $\pm$ 2,1	8,5 $\pm$ 2,0	0,159
Nötrofil ($10^3/uL$)	5,6 (2,7-11,1)	5,0 (2,5-10,9)	0,355
Lenfosit ($10^3/uL$)	1,9 (0,7-4,1)	1,8 (0,4-4,5)	0,228
Monosit ($10^3/uL$)	0,7 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	0,072
Trombosit ($10^3/uL$)	269,5 (114,0-857,0)	262,5 (122,0-591,0)	0,227
LDH (U/L)	181,0 (121,0-378,0)	165,5 (119,0-268,0)	0,044
CRP (mg/L)	8,0 (0,6-164,9)	4,0 (0,3-58,0)	0,056
Albumin (g/dL)	4,0 $\pm$ 0,4	4,1 $\pm$ 0,3	0,075
Globulin (g/dL)	3,1 $\pm$ 0,5	3,1 $\pm$ 0,4	0,775
NLR	3,0 (1,0-7,5)	2,9 (0,9-13,3)	0,870
PLR	144,0 (81,4-401,5)	161,5 (60,7-410,0)	0,815
LMR	3,0 (1,4-7,3)	2,9 (1,1-15,0)	0,980
SII	736,3 (342,0-2919,7)	719,2 (184,8-2495,3)	0,737
AGR	1,3 (0,9-1,6)	1,3 (0,9-2,1)	0,880
CAR	2,0 (0,1-48,1)	1,0 (1,0-13,9)	0,062
LAR	44,9 (30,1-110,2)	39,9 (26,9-61,1)	0,042

eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Oranı, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-Reaktif Protein, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı, LMR: Lenfosit/Monosit Oranı, SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, AGR: Albumin/Globulin Oranı, CAR: CRP/Albumin Oranı, LAR: LDH/Albumin Oranı

4.2.2. Mortalite İçin Prediktif Değeri Olan Parametrelerin Belirlenmesi (ROC Analizi):

Kreatinin 1,23 mg/dL cut-off değerinde %33,8 sensitivite ve %85,7 spesifisite ile (AUC=0,619 ve p=0,023), LDH 176,5 U/L cut-off değerinde %63,8 sensitivite ve %63,8 spesifisite ile (AUC=0,620 ve p=0,044) ve LAR 45,89 cut-off değerinde %51,2 sensitivite ve %78,8 spesifisite ile (AUC=0,626 ve p=0,042) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde mortalite için prediktif değere sahip oldukları bulundu. CRP ve CAR değerlerinin sınırda istatistiksel anlamlılık düzeyinde mortalite için prediktif değerleri varken diğer hemogram parametrelerinin, biyokimyasal parametrelerin ve bunlardan hesaplanan inflamatuvar indekslerin mortalite öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı olmadıkları ortaya kondu (Tablo 9)

Tablo 9. Laboratuvar parametrelerinin ve inflamatuvar indekslerin mortalite öngörü gücünün değerlendirilmesi (ROC analizi)

	AUC	%95GA	P değeri	Cut-off değer	Sensitivite %	Spesifisite %
Hemoglobin (g/dL)	0,569	0,465-0,673	0,187	-	-	-
Kreatinin (mg/dL)	0,619	0,521-0,717	0,023	1,23	33,8	85,7
GFR	0,587	0,487-0,686	0,098	-	-	-
Lökosit (10 ³ /uL)	0,580	0,479-0,682	0,124	-	-	-
Nötrofil (10 ³ /uL)	0,548	0,446-0,651	0,356	-	-	-
Lenfosit (10 ³ /uL)	0,563	0,461-0,665	0,229	-	-	-
Monosit (10 ³ /uL)	0,587	0,485-0,688	0,098	-	-	-
Trombosit (10 ³ /uL)	0,563	0,462-0,664	0,227	-	-	-

LDH (U/L)	0,620	0,505-0,736	0,044	176,5	63,8	63,8
CRP (mg/L)	0,628	0,502-0,755	0,056	4,35	70,3	55,3
Albumin (g/dL)	0,592	0,479-0,704	0,116	-	-	-
Globulin (g/dL)	0,519	0,400-0,638	0,751	-	-	-
NLR	0,509	0,405-0,612	0,868	-	-	-
PLR	0,512	0,408-0,612	0,815	-	-	-
LMR	0,502	0,399-0,606	0,968	-	-	-
SII	0,518	0,414-0,621	0,737	-	-	-
AGR	0,509	0,390-0,628	0,880	-	-	-
CAR	0,627	0,498-0,755	0,062	1,49	63,9	64,9
LAR	0,626	0,505-0,747	0,042	45,89	51,2	78,8

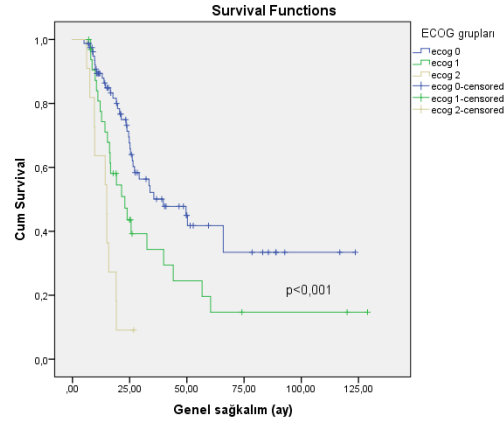
AUC: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı, eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Oranı, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-Reaktif Protein, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı, LMR: Lenfosit/Monosit Oranı, SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, AGR: Albumin/Globulin Oranı, CAR: CRP/Albumin Oranı, LAR: LDH/Albumin Oranı

4.2.3. Genel Sağkalım Süresine Etki Eden Faktörler (Kaplan Meier Analizi):

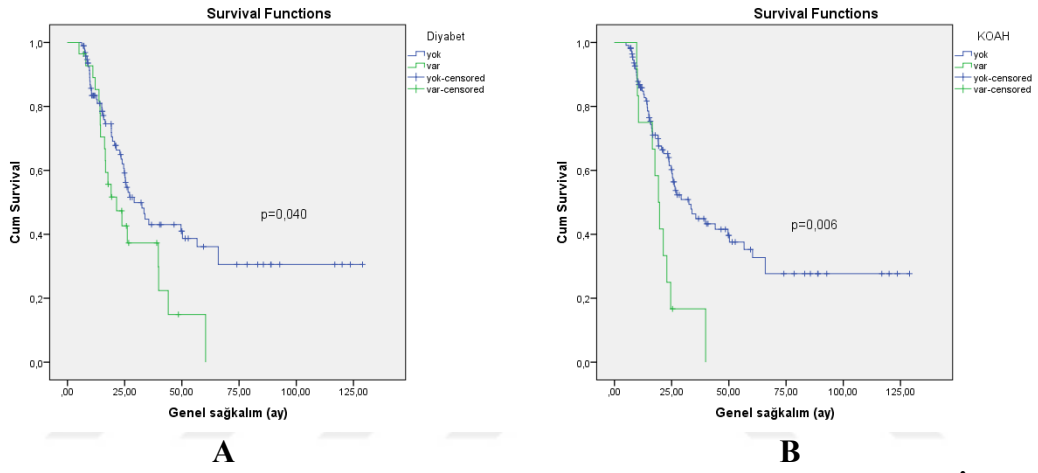
Tüm hastalara ait genel sağkalım süresi $26,5 \pm 3,7$ ay %95GA (19,2-33,8) olarak saptandı. Yaş için 70 cut off değerine göre hastaların genel sağkalım süreleri değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farka rastlanmadı. Kadın ve erkek hastaların genel sağkalım süreleri arasında fark yoktu ($p=0,160$).

ECOG PS gruplarında OS süreleri karşılaştırıldığında ECOG PS 2 olan hastaların diğer ECOG PS 1 ve ECOG PS 0 gruplarına göre daha kısa OS süresine sahip oldukları ortaya kondu (sırasıyla, $15,0 \pm 2,9$ ay, $22,9 \pm 4,6$ ay ve $39,7 \pm 12,2$ ay; $p<0,001$) (Tablo 10) (Şekil 1).

Ek hastalıklardan DM olan hastaların OS'leri DM olmayan hastalara göre ve KOAH olan hastaların OS'leri KOAH olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa saptandı (sırasıyla $p=0,040$ ve $p=0,006$) (Tablo 10) (Şekil 2).

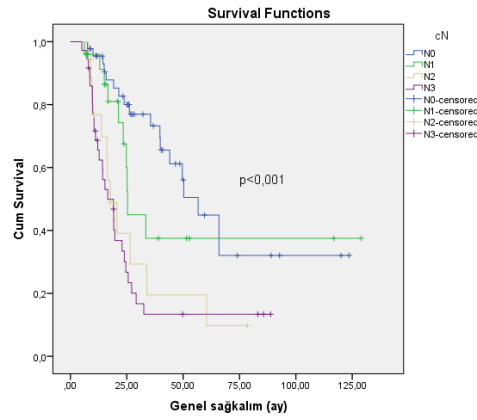


Şekil 1. ECOG PS ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki



Şekil 2. Diyabet (A) ve KOAH (B) ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

cN0 olan hastaların OS'leri istatistiksel anlamlılık düzeyinde diğer cN evrelerine göre daha uzundu ($p<0,001$) (Tablo 10) (Şekil 3).

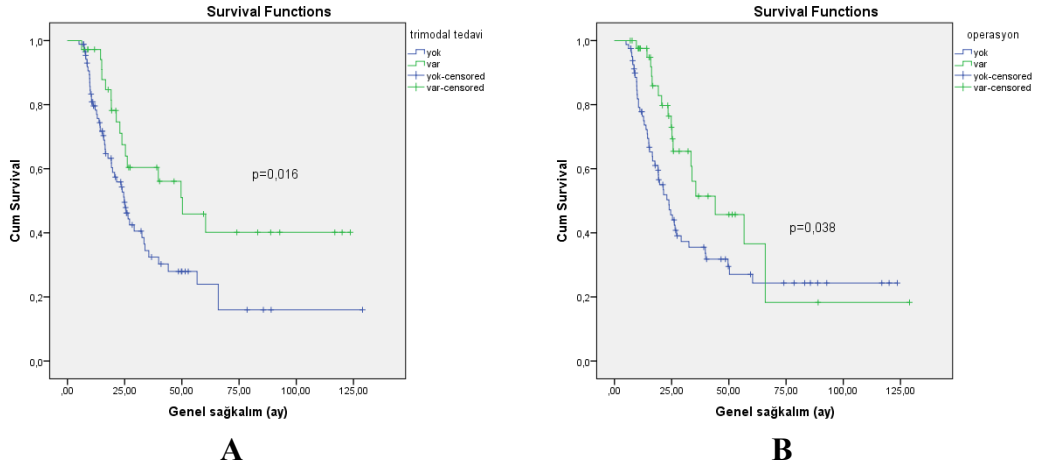


Şekil 3. Klinik Lenf Nodu Evrelemesi ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

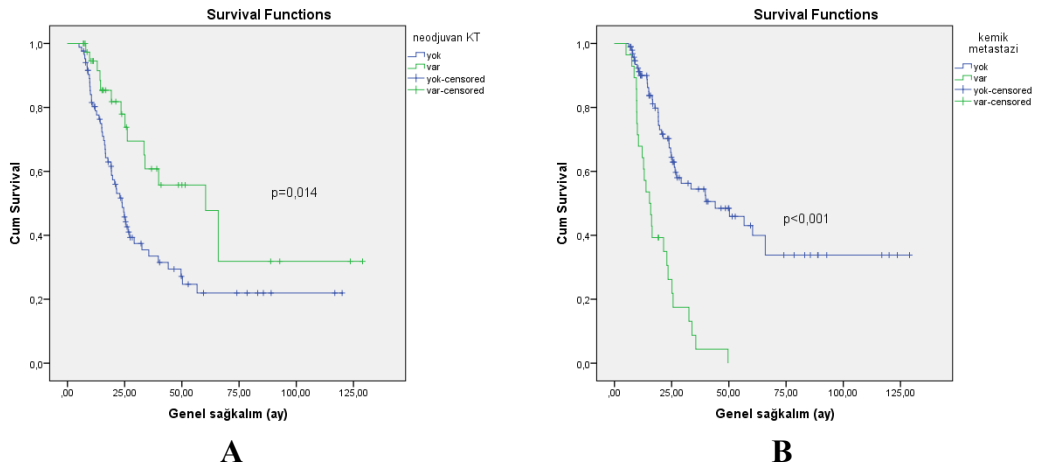
Trimodal tedavi alan hastaların almayanlara göre ve primeri opere olan hastaların opere olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı şekilde daha uzun OS'lere sahip oldukları gözlemlendi (sırasıyla $p=0,016$ ve $p=0,038$) (Tablo 10) (Şekil 4)

Neoadjuvan tedavi alan hastalar almayanlara göre, istatistiksel anlamlı şekilde daha uzun OS'ye sahip iken (Şekil 5A) ve adjuvan KT alan hastalarda istatistiksel anlamlı OS farkı saptanmadı (sırasıyla $p=0,014$ ve $p=0,324$) (Tablo 10).

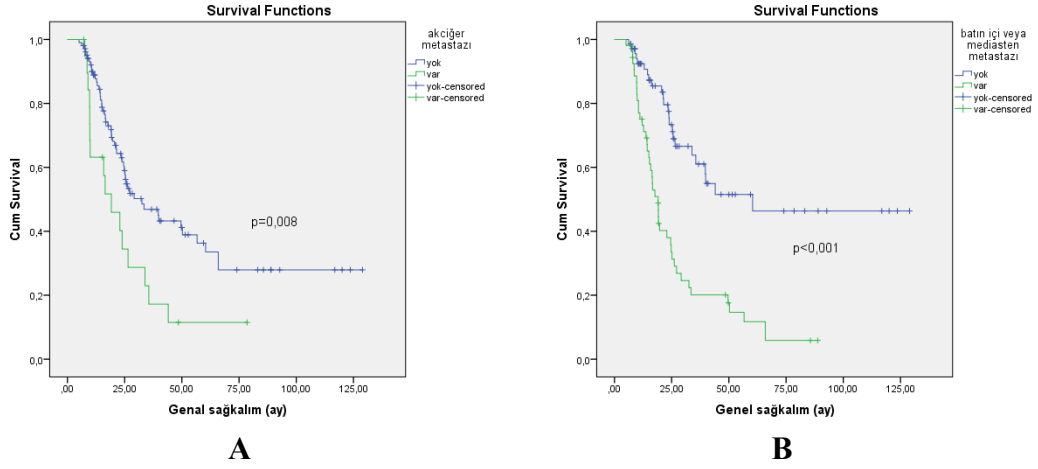
Kemik metastazı, akciğer metastazı ve peritoneal metastazı olan hastaların, metastazı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa OS'leri olduğu saptandı (Tablo 10) (Şekil 5B, Şekil 6A ve 6B).



Şekil 4. Trimodal Tedavi (A) ve Sistektomi (B) ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

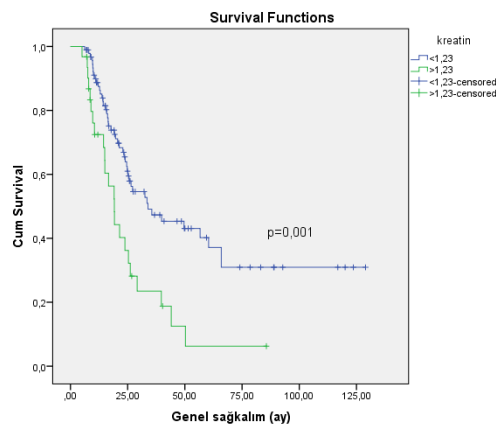


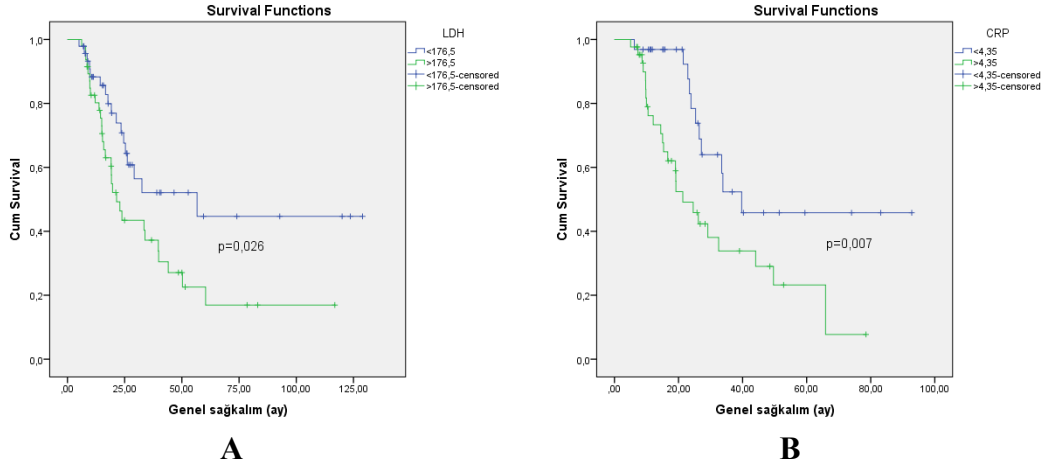
Şekil 5. Neoadjuvan KT (A) ve Kemik Metastazı (B) ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki



Şekil 6. Akciğer Metastazı (A) ve Periton Metastazı (B) ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

Laboratuvar parametrelerinden kreatinin düzeyi 1,23 mg/dL cut-off üzerinde olan hastaların, olmayanlara göre, LDH düzeyi 176,5 U/L cut-off üzerinde olan hastaların, olmayanlara göre ve CRP düzeyi 4,35 mg/L cut-off üstünde olan hastaların, olmayanlara göre daha kısa OS'ye sahip oldukları gözlemlendi (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,026$ ve $p=0,007$) (Şekil 7, Şekil 8A ve 8B) (Tablo 10).

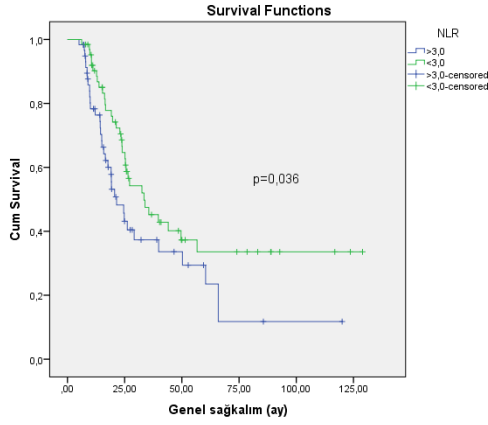




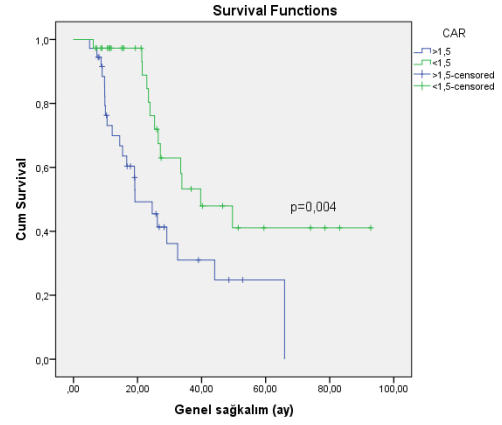
Şekil 8. LDH (A) ve CRP (B) ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

İmmün inflamatuvar indekslerden LAR cut-off değeri 45,9'un altında olan hastaların OS'si $56,6 \pm 22,0$ ay ve cut-off değeri 45,9'un üstünde olan hastaların OS'si $19,7 \pm 2,2$ ay ($p=0,010$), CAR cut off değeri 1,5'in altında olan hastaların OS'si $39,7 \pm 10,2$ ay ve cut-off değeri 1,5'in üstünde olan hastaların OS'si $19,2 \pm 4,2$ ay ($p=0,004$) olarak bulundu ve bu cut-off değerlere göre oluşturulan gruplar arasında istatistiksel olarak fark vardı (Şekil 10A ve Şekil 9B) (Tablo 10).

İmmün inflamatuvar indekslerden NLR, PLR, AGR, LMR ve SII için ROC analizinde mortalite öngörüsü için cut-off değer hesaplanmadığından genel sağkalım analizinde kullanmak için bu parametrelere ait medyan değerler cut-off olarak kullanıldı. NLR cut -off 3 değerinin altında olan hastaların cut-off 3 değerinin üstünde olan hastalara göre daha uzun OS'ye sahip olduğu saptandı ($33,5 \pm 6,8$ vs $21,5 \pm 3,3$ ve $p=0,036$). LMR cut -off 3 değerinin üstünde olan hastaların cut-off 3 değerinin altında olan hastalara göre daha uzun OS'ye sahip olduğu saptandı ($35,6 \pm 6,8$ vs $21,5 \pm 3,0$ ve $p=0,045$) (Şekil 9A ve Şekil 10B) Diğer immün inflamatuvar indeksler için belirlenen cut-off değerlerine göre oluşturulan grupların OS'leri arasında fark saptanmadı (Tablo 10).

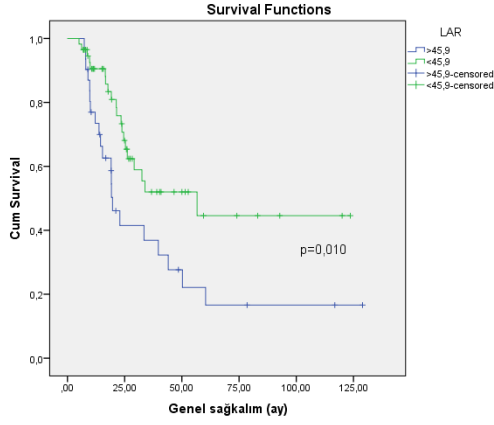


A

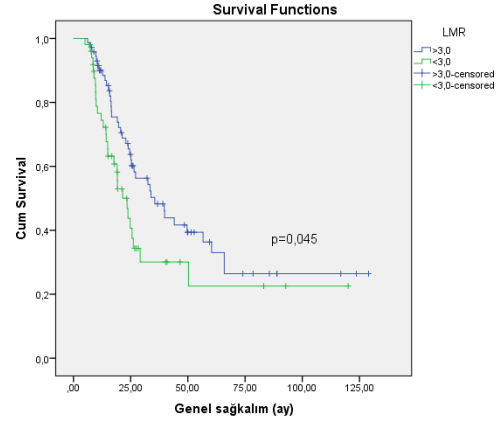


B

Şekil 9. NLR (A) ve CAR (B) ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki



A



B

Şekil 10. LAR (A) ve LMR (B) ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

Tablo 10’da genel sağkalım süresine etki edebilecek parametrelere ait OS sürelerinin ve bu risk gruplarındaki hastalara ait mortalite oranlarının karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 10. Genel sağkalım süresi ve mortalite oranları (Kaplan Meier Analiz)

	Kaplan meier analiz			Mortalite oranları	
	mean OS	%95GA	p değeri	Mortalite n %	p değeri
Yaş grup			0,089		0,071
<70 yaş (62)	24,6±2,6	19,4-29,7		39 (62,9)	
≥70 yaş (62)	29,1±8,3	12,8-45,4		29 (46,8)	
Cinsiyet			0,160		0,221
Kadın* (11)	44,1±---	-----		4 (36,4)	
Erkek (113)	25,3±1,6	22,3-28,4		64 (56,6)	
ECOG PS			<0,001		0,002
ECOG 0* (80)	39,7±12,2	15,7-63,7		35 (43,8)	
ECOG 1 (33)	22,9±4,6	13,9-31,9		23 (69,7)	
ECOG 2 (11)	15,0±2,9	9,3-20,7		10 (90,9)	
TUR'da kas invazyonu			0,373		0,398
Yok* (38)	33,5±7,5	18,8-48,2		23 (60,5)	
Var (86)	25,3±1,8	21,8-28,9		45 (52,3)	
HT			0,475		0,624
Yok* (59)	32,5±5,1	22,6-42,5		31 (52,5)	
Var (65)	24,8±1,6	21,7-27,9		37 (56,9)	
DM			0,040		0,045
Yok* (96)	29,1±4,4	20,6-37,7		48 (50,0)	
Var (28)	21,5±4,6	12,5-30,4		20 (71,4)	
KAH			0,831		0,677
Yok* (93)	27,1±4,0	19,4-34,9		52 (55,9)	
Var (31)	25,1±7,9	9,7-40,6		16 (51,6)	
KOAH			0,006		0,007
Yok* (112)	32,5±5,0	22,6-42,4		57 (50,9)	
Var (12)	19,2±1,7	15,8-22,6		11 (91,7)	

SVH			0,116		0,377
Yok* (119)	27,1±4,0	19,2-35,0		64 (53,8)	
Var (5)	15,3±1,2	13,0-17,8		4 (80,0)	
cT evresi			0,201		0,565
T2 (51)	29,1±6,1	17,1-41,2		29 (56,9)	
T3 (55)	39,7±10,5	19,0-60,4		27 (49,1)	
T4a (9)	14,3±1,5	11,4-17,3		5 (55,6)	
T4b (6)	17,7±9,1	0,0-35,5		5 (83,3)	
T1* (3)	23,4±5,6	12,4-34,5		2 (66,7)	
cN evresi			<0,001		0,002
N0 * (45)	56,6±6,5	43,9-69,4		18 (40,0)	
N1 (25)	25,3±0,4	24,5-26,2		10 (40,0)	
N2 (18)	17,7±3,2	11,5-23,9		12 (66,7)	
N3 (36)	16,5±3,3	10,0-23,0		28 (77,8)	
cM evresi			<0,001		<0,001
M0 (75)	50,3±9,7	31,4-69,2		31 (41,3)	
M1 (49)	15,3±2,5	10,5-20,2		37 (75,5)	
Neoadjuvan KT			0,014		0,007
Yok (84)	23,9±2,4	19,3-28,5		55 (63,1)	
Var* (40)	60,4±12,3	36,2-84,5		15 (37,5)	
Adjuvan KT			0,324		0,635
Yok (104)	25,6±1,6	22,4-28,8		58 (55,8)	
Var* (20)	44,1±10,3	23,8-64,3		10 (50,0)	
Trimodal tedavi			0,016		0,052
Yok (88)	24,8±2,6	19,8-29,8		52 (59,1)	
Var* (36)	50,3±13,0	24,8-75,8		16 (44,4)	
Opere olmuş mu?			0,038		0,034
Yok (81)	23,8±3,1	17,8-29,8		50 (61,7)	
Var* (43)	44,1±12,0	20,6-67,6		18 (41,9)	
Kemik metastazı			<0,001		<0,001
Yok* (96)	44,1±13,0	18,6-69,5		42 (43,8)	
Var (28)	15,3±2,1	11,2-19,5		26 (92,9)	

Akciğer metastazı			0,008		0,014
Yok* (104)	32,5±6,4	20,0-45,0		52 (50,0)	
Var (20)	19,2±4,8	9,8-28,6		16 (80,0)	
Karaciğer metastazı			0,061		0,022
Yok* (114)	29,1±4,1	21,1-37,2		59 (51,8)	
Var (10)	19,2±2,8	13,6-24,7		9 (90,0)	
Lokal nüks			0,489		0,103
Yok* (86)	26,5±3,9	18,9-34,0		43 (50,0)	
Var (38)	25,1±6,9	11,5-38,7		25 (65,8)	
Peritoneal metastaz			<0,001		<0,001
Yok* (70)	60,4±---	-----		24 (34,3)	
Var (54)	19,1±1,6	16,0-22,1		44 (81,5)	
Beyin metastazı			0,804		1,000
Yok* (122)	26,5±4,0	18,4-34,5		67 (54,9)	
Var (2)	25,1±----	-----		1 (50,0)	
Kreatinin (mg/dL)			0,001		0,012
<1,23* (93)	33,9±10,6	13,0-54,7		45 (48,4)	
>1,23 (31)	19,2±2,1	15,0-23,3		23 (74,2)	
LDH (U/L)			0,026		0,007
<176,5* (47)	56,6±24,4	8,8-104,5		17 (36,2)	
>176,5 (47)	21,5±2,6	16,4-26,5		30 (63,8)	
CRP (mg/L)			0,007		0,025
<4,35* (32)	39,7±---	-----		11 (34,4)	
>4,35 (43)	21,3±4,5	12,5-30,2		26 (60,5)	
NLR			0,036		0,449
<3,0* (60)	33,5±6,8	20,2-46,7		35 (58,3)	
>3,0 (64)	21,5±3,3	15,0-28,0		33 (51,6)	
PLR			0,325		0,816
<152,5* (59)	33,9±8,2	17,7-50,0		35 (53,8)	
>152,5 (65)	23,4±3,9	15,7-31,2		33 (55,9)	

AGR			0,166		0,418
>1,3* (51)	33,9±12,6	9,2-58,5		28 (54,9)	
<1,3 (43)	25,3±5,8	14,0-36,6		20 (46,5)	
CAR			0,004		0,014
<1,5* (37)	39,7±10,2	19,7-59,7		13 (35,1)	
>1,5 (36)	19,2±4,2	11,0-27,4		23 (63,9)	
LAR			0,010		0,003
<45,9* (57)	56,6±22,0	13,5-99,8		20 (35,1)	
>45,9 (31)	19,7±2,2	15,5-23,9		21 (67,7)	
LMR			0,045		0,860
>3,0* (72)	35,6±6,8	22,3-48,9		39 (54,2)	
<3,0 (52)	21,5±3,0	15,6-27,4		29 (55,8)	
SII			0,090		0,470
<731,0* (62)	33,5±5,8	22,0-44,9		32 (51,6)	
>731,0 (62)	23,4±3,8	15,0-31,0		36 (58,1)	

*referans durum

OS: Genel Sağkalım, GA: Güven aralığı, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru, TUR: Transüretal Rezeksiyon HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, SVH: Serebrovasküler Hastalık, , KT: Kemoterapi, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-Reaktif Protein, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı, LMR: Lenfosit/Monosit Oranı, SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, AGR: Albumin/Globulin Oranı, CAR: CRP/Albumin Oranı, LAR: LDH/Albumin Oranı

4.2.4. Mortalite İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi (COX Regresyon Analizi):

ECOG PS 1 olan hastaların ECOG PS 0 olan hastalara göre 1,9 ve ECOG PS 2 olan hastaların ECOG PS 0 olan hastalara göre 5,5 kat (sırasıyla p=0,017 ve p<0,001), DM olan hastaların DM olmayan hastalara göre 1,7 kat (OR=1,7 %95GA (1,0-2,9) ve p=0,043), KOAH olan hastaların KOAH olmayan hastalara göre 2,5 kat (OR=2,5 %95GA (1,3-4,8) ve p=0,007), cN2 ve cN3 olan hastaların cN0'a göre sırasıyla 3,2 kat ve 3,7 kat (p=0,002 ve p<0,001), cM1 hastalar cM0 hastalara göre 3,6 kat, neoadjuvan KT almayan hastaların neoadjuvan KT alan hastalara göre 2,0 kat, trimodal tedavi almayan hastaların trimodal tedavi alan hastalara göre 2,0 kat, opere olmayan hastaların opere olan hastalara göre 1,8 kat, kemik metastazı olan hastaların

olmayan hastalara göre kat 4,0, akciğer metastazı olan hastaların olmayan hastalara göre 2,1 kat, batin içi veya mediasten metastazı olan hastaların olmayan hastalara göre 3,3 kat mortalite riskine sahip olduğu saptandı (Tablo 11).

Laboratuvar parametrelerinin ve immün inflamatuvar indekslerin mortalite için risk faktörü olup olmadığı değerlendirildiğinde kreatinin 1,23 mg/dL cut-off değerinin üstünde olan hastaların altında olan hastalara göre 2,3 kat, LDH 176,5 U/L cut-off değerinin üstünde olan hastaların altında olan hastalara göre 1,9 kat, CRP 4,35 mg/L cut-off değerinin üstünde olan hastaların altında olan hastalar 2,6 kat mortalite riskine sahip olduğu belirlendi (Tablo 11). İmmün inflamatuvar belirteçlerden NLR 3,0 cut-off değerinin üstünde olan hastalarda altında olan hastalara göre 1,7 kat, LMR 3,0 cut-off değerinin altında olan hastalarda üstünde olan hastalara göre 1,6 kat, CAR 1,5 cut-off değerinin üstünde olan hastalarda altında olan hastalara göre 2,6 kat, LAR 45,9 cut-off değerinin üstünde olan hastalarda altında olan hastalara göre 2,2 kat daha fazla mortalite riski olduğu ortaya kondu (Tablo 11). Tüm parametrelere ait tek değişkenli analiz sonuçları tablo 11’de sunulmuştur.

Tek değişkenli regresyon analiz sonucunda mortalite riski için değerli olan parametrelerden oluşturulan modelin çok değişkenli COX regresyon analizi sonrasında cN2 ve cN3 evresinde olmak (OR=15,0 (2,5-100,1) ve p=0,005; OR=15,1 (1,4-168,1) ve p=0,027), kemik metastazı varlığı (OR=9,2 (1,1-81,3) ve p=0,045), ve kreatinin düzeyi >1,23 olmasının (OR=9,5 (1,2-77,2) ve p=0,036) mortalite için en önemli risk faktörleri olduğu belirlendi.

Tablo 11. Mortalite için risk faktörlerinin değerlendirilmesi (COX regresyon analizi)

	Tek değişkenli regresyon analizi			Çok değişkenli regresyon analizi		
	HR	%95GA	p değeri	HR	%95GA	p değeri
Yaş grup * <70 yaş vs ≥70 yaş	1,5	0,9-2,5	0,092			

Cinsiyet *Kadın vs Erkek	2,0	0,7-5,6	0,170			
ECOG PS grupları *ECOG PS 0 vs ECOG PS 1 ECOG PS 0 vs ECOG 2	1,9 5,5	1,1-3,2 2,6-11,4	<0,001 0,017 <0,001	7,0 1,7	0,4- 139,4 0,1-24,2	0,238 0,201 0,695
TUR'da kas invazyonu *Yok vs Var	1,3	0,8-2,1	0,375			
HT *Yok vs Var	1,2	0,7-1,9	0,476			
DM *Yok vs Var	1,7	1,0-2,9	0,043	1,2	0,2-7,1	0,845
KAH *Yok vs Var	1,1	0,6-1,9	0,831			
KOAH *Yok vs Var	2,5	1,3-4,8	0,007	3,4	0,3-36,8	0,311
SVH *Yok vs Var	2,2	0,8-6,2	0,126			
cT evresi *T1 vs T2 *T1 vs T3 *T1 vs T4a *T1 vs T4b	0,9 0,7 1,1 2,3	0,2-3,6 0,2-3,1 0,2-5,6 0,4-11,9	0,240 0,828 0,690 0,934 0,320			
cN evresi *N0 vs N1 *N0 vs N2 *N0 vs N3	1,5 3,2 3,7	0,7-3,3 1,5-6,7 2,0-6,8	<0,001 0,304 0,002 <0,001	15,0 15,1 2,2	2,5- 100,1 1,4- 168,1 0,1-63,8	0,025 0,005 0,027 0,641
cM evresi *M0 vs M1	3,6	2,2-5,8	<0,001	1,5	0,1-40,6	0,825

Neoadjuvan KT			0,016			
*Var vs Yok	2,0	1,1-3,6		1,7	0,2-13,6	0,629
Adjuvan KT			0,327			
*Var vs Yok	1,4	0,7-2,7				
Trimodal tedavi			0,018			
*Var vs Yok	2,0	1,1-3,5		4,1	0,1-171,5	0,459
Opere olmuş mu?			0,041			
*Var vs Yok	1,8	1,0-3,0		1,3	0,1-33,4	0,873
Kemik metastazı			<0,001			
*Yok vs Var	4,0	2,4-6,6		9,2	1,1-81,3	0,045
Akciğer metastazı			0,010			
*Yok vs Var	2,1	1,2-3,7		0,4	0,1-2,3	0,312
Karaciğer metastazı			0,066			
*Yok vs Var	1,9	0,9-3,9				
Lokal nüks			0,490			
*Yok vs Var	1,2	0,7-1,9				
Peritoneal metastaz			<0,001			
*Yok vs Var	3,3	2,0-5,4		2,9	0,2-31,9	0,410
Beyin metastazı			0,805			
*Yok vs Var	0,8	0,1-5,6				
Kreatinin (mg/dL)			0,001			
*<1,23 vs >1,23	2,3	1,4-3,9		9,5	1,2-77,2	0,036
LDH (U/L)			0,029			
*<176,5 vs >176,5	1,9	1,1-3,5		1,8	0,2-22,7	0,641
CRP (mg/L)			0,009			
*<4,35 vs >4,35	2,6	1,3-5,2		1,6	0,1-38,8	0,772
NLR			0,038			
*<3,0 vs >3,0	1,7	1,0-2,7		1,0	0,1-8,0	0,957
PLR			0,326			

*<152,5 vs >152,5	1,3	0,8-2,1				
AGR *>1,3 vs 1,3	1,5	0,8-2,7	0,169			
CAR *<1,5 vs >1,5	2,6	1,3-5,2	0,006	0,2	0,01-7,1	0,365
LAR *<45,9 vs >45,9	2,2	1,2-4,1	0,012	0,7	0,1-5,4	0,742
LMR *>3,0 vs <3,0	1,6	1,0-2,7	0,049	1,4	0,2-10,9	0,758
SII *<731,0 vs >731,0	1,5	0,9-2,4	0,092			

HR: Hazard ratio, GA: Güven Aralığı, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru, TUR: Transüretal Rezeksiyon HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, SVH: Serebrovasküler Hastalık, , KT: Kemoterapi, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-Reaktif Protein, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı, LMR: Lenfosit/Monosit Oranı, SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, AGR: Albumin/Globulin Oranı, CAR: CRP/Albumin Oranı, LAR: LDH/Albumin Oranı

4.3. Progresyonsuz Sağkalım Değerlendirmesi:

4.3.1. Progrese Olan ve Olmayan Hastalar Arasında İnflamatuvar İndekslerin ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması:

Progresyon gözlenen 80 ve progresyon gözlenmeyen 44 hastanın laboratuvar parametreleri (Hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, LDH, CRP, albümin, globülin)ve inflamatuvar indeksleri (NLR, PLR, LMR, SII, AGR, CAR, LAR) karşılaştırıldı. Bu değerlendirme sonucunda laboratuvar parametrelerinden sadece kreatinin değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark varken (p=0,033) diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı (Tablo 12). İnflamatuvar indekslerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 12. Hastaların kreatinin ve GFR değerlerinin progresyon gruplarında karşılaştırılması

	Progresyon var n=80	Progresyon yok n=44	p değeri
Kreatinin (mg/dL)	1,0 (0,7-7,1)	1,0 (0,6-2,4)	0,033
eGFR	64,3±29,0	76,8±20,9	0,066

eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Oranı

4.3.2. Progresyon İçin Prediktif Değeri Olan Parametrelerin Belirlenmesi (ROC analizi):

ROC analizi sonucunda kreatinin 1,20 mg/dL cut-off değerinde %32,5 sensitivite ve %86,4 spesifisite ile progresyonu öngörme gücü olduğu tespit edildi (AUC=0,616 ve p=0,033) (Tablo 13). Diğer laboratuvar parametrelerinin (Hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, LDH, CRP, albümin, globülin) ve inflamatuvar indekslerin (NLR, PLR, LMR, SII, AGR, CAR, LAR) progresyon için prediktif değeri olmadığı belirlendi.

Tablo 13. Hastaların kreatinin değerlerinin progresyon öngörü gücünün değerlendirilmesi (ROC analizi)

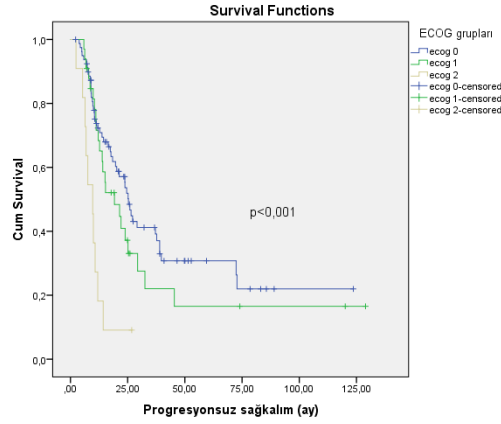
	AUC	%95GA	P değeri	Cut-off değeri	Sensitivite%	Spesifisite %
Kreatinin (mg/dL)	0,616	0,512-0,719	0,033	1,20	32,5	86,4

AUC: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı

4.3.3. Progresyonsuz Sağkalım Süresine Etki Eden Faktörler (Kaplan Meier analizi):

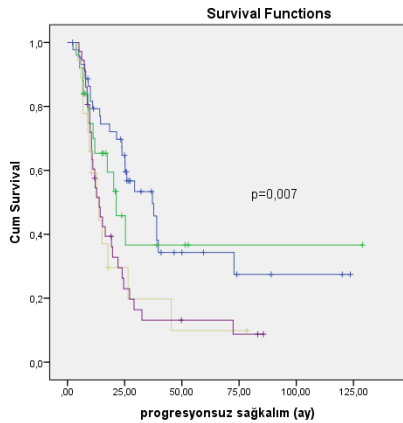
Tüm hastalara ait medyan PFS 21,5±2,9 ay %95GA (15,8-27,1) olarak bulundu. Kadın ve erkek hastaların PFS'leri arasında fark yoktu (p=0,115). ECOG skor gruplarında PFS'ler karşılaştırıldığında ECOG PS 2 olan hastaların diğer ECOG PS 1

ve ECOG PS 0 olan hastalara göre daha kısa PFS'ye sahip oldukları saptandı (sırasıyla, $9,7 \pm 1,8$ ay, $19,2 \pm 5,4$ ay ve $25,3 \pm 1,6$ ay; $p < 0,001$) (Tablo 14) (Figür 2B).

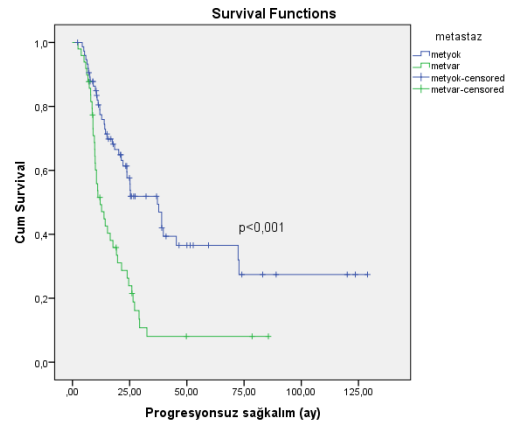


Şekil 11 ECOG PS ile Progresyonsuz Sağkalım Arasındaki İlişki

cN0 olan hastaların PFS'leri istatistiksel anlamlılık düzeyinde diğer cN evrelerine göre daha uzundu ($p=0,007$) (Şekil 12A). Metastazı olan hastaların median PFS'si $12,1 \pm 2,2$ ay, metastazı olmayan hastaların median PFS'si $37,1 \pm 6,6$ aydı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p < 0,001$) (Şekil 12B)



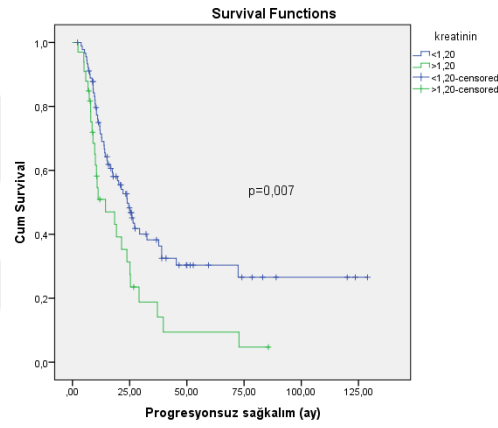
A



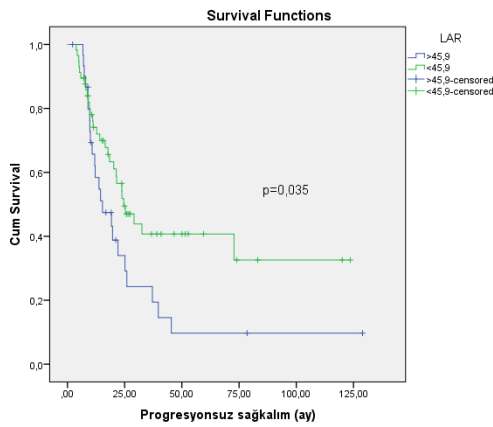
B

Şekil 12. Klinik Lenf Nodu Evresi (A) ve Metastatik Durumun (B) Progresyonsuz Sağkalım ile İlişkisi

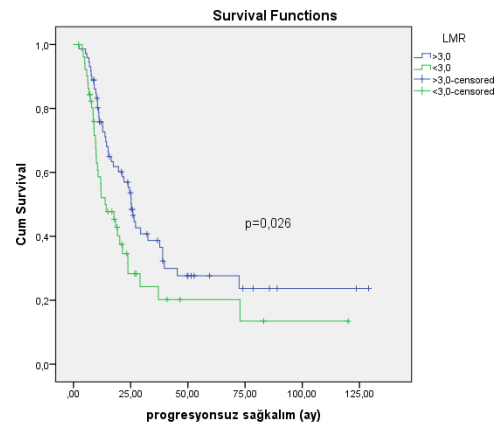
Laboratuvar parametrelerinden kreatinin düzeyi 1,20 mg/dL cut-off altında olan hastaların olmayanlara göre PFS'si daha uzun bulundu ($23,9 \pm 2,3$ ay vs $14,5 \pm 4,9$ ay ve $p=0,007$) (Şekil 13). İnflamatuvar indekslerden LMR cut-off değeri 3'den küçük olan hastaların 3'den büyük hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kötü PFS'ye sahip olduğu bulundu ($13,9 \pm 3,5$ ay vs $25,3 \pm 1,5$ ay ve $p=0,026$) (Şekil 14B), LAR cut-off değeri 45,9'un altında olan hastaların PFS'si $24,6 \pm 4,4$ ay ve cut-off değeri 45,9'un üstünde olan hastaların PFS'si $15,3 \pm 4,4$ ay olduğu ve bu farklılığın istatistiksel anlamlılık düzeyinde olduğu belirlendi ($p=0,035$) (Şekil 14A). Diğer inflamatuvar indeksler için belirlenen cut-off değerlerine göre oluşturulan grupların PFS'leri arasında fark saptanmadı (Tablo 14).



Şekil 13. Kreatinin Düzeyi ile Progressyonsuz Sağkalım Arasındaki İlişki



A



B

Şekil 14. LAR (A) ve LMR (B) ile Progressyonsuz Sağkalım Arasındaki İlişki

Tablo 14. Progresyonsuz sağkalım süresi ve progresyon oranları (Kaplan Meier Analiz)

	Kaplan meier analiz			Progresyon oranları	
	mean PFS	%95GA	p değeri	Progresyon n %	p değeri
Yaş grup			0,410		0,453
≥70 yaş (62)	21,5±3,9	13,8-29,1		38 (61,3)	
<70 yaş (62)	20,2±4,2	12,0-28,4		42 (67,7)	
Cinsiyet			0,115		0,166
Kadın* (11)	32,5±4,4	24,0-41,1		5 (45,5)	
Erkek (113)	19,7±3,1	13,6-25,8		75 (66,4)	
ECOG PS			<0,001		0,087
ECOG 0* (80)	25,3±1,6	22,2-28,4		47 (58,8)	
ECOG 1 (33)	19,2±5,4	8,7-29,8		23 (69,7)	
ECOG 2 (11)	9,7±1,8	6,3-13,2		10 (90,9)	
cT evresi			0,589		0,846
T1* (3)	20,2±3,0	14,3-26,2		2 (66,7)	
T2 (51)	22,1±6,0	10,4-33,7		34 (66,7)	
T3 (55)	23,9±3,3	17,4-30,4		33 (60,0)	
T4a (9)	14,3±3,0	8,5-20,1		6 (66,7)	
T4b (6)	17,7±9,9	0,0-37,2		5 (83,3)	
cN evresi			0,007		0,014
N0 * (45)	37,1±5,8	25,7-48,5		25 (55,6)	
N1 (25)	21,3±4,2	13,2-29,5		12 (48,0)	
N2 (18)	13,8±2,8	8,2-19,4		13 (72,2)	
N3 (36)	13,9±1,9	10,1-17,6		30 (83,3)	
cM evresi			<0,001		<0,001
M0 (75)	37,1±6,6	24,2-50,1		39 (52,0)	
M1 (49)	12,1±2,2	7,8-16,4		41 (83,7)	

Opere olmuş mu?			0,090		0,008
Yok (81)	19,2±3,6	12,2-26,2		59 (72,8)	
Var* (43)	25,2±7,1	11,2-39,2		21 (48,8)	
Kreatinin (mg/dL)			0,007		0,045
<1,20* (91)	23,9±2,9	18,2-29,6		54 (59,3)	
>1,20 (33)	14,5±4,9	4,9-24,0		26 (78,8)	
NLR			0,174		0,913
<3,0* (60)	23,9±2,3	19,4-28,4		41 (64,1)	
>3,0 (64)	17,7±3,1	11,5-23,9		39 (65,0)	
PLR			0,612		0,725
<152,5* (59)	24,6±2,1	20,4-28,8		39 (66,1)	
>152,5 (65)	19,2±2,8	13,7-24,8		41 (63,1)	
AGR			0,608		0,292
>1,3* (51)	24,6±3,2	18,3-30,8		35 (68,6)	
<1,3 (43)	22,1±5,2	11,9-32,3		25 (58,1)	
CAR			0,091		0,262
<1,5* (37)	26,5±3,1	20,4-32,5		21 (56,8)	
>1,5 (36)	18,4±7,4	3,9-33,0		25 (69,4)	
LAR			0,035		0,034
<45,9* (57)	24,6±4,4	15,9-33,2		29 (50,9)	
>45,9 (31)	15,3±4,4	6,7-23,9		23 (74,2)	
LMR			0,026		0,581
>3,0* (72)	25,3±1,5	22,4-28,3		45 (62,5)	
<3,0 (52)	13,9±3,5	7,0-20,7		35 (67,3)	
SII			0,631		0,707
<731,0* (62)	23,8±2,2	19,5-28,1		41 (66,1)	
>731,0 (62)	19,2±2,6	14,1-24,4		39 (62,9)	

*referans parametre, PFS: Progresyonsuz Sağkalım, GA: Güven Aralığı

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru, TUR: Transüretral Rezeksiyon, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-Reaktif Protein, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı, LMR: Lenfosit/Monosit Oranı, SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, AGR: Albumin/Globulin Oranı, CAR: CRP/Albumin Oranı, LAR: LDH/Albumin Oranı

4.3.4. Progresyon İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi (COX Regresyon Analizi).

Tablo 15'te progresyon için risk faktörü olabilecek parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli COX regresyon analizi sonuçları sunulmuştur. Tek değişkenli regresyon analizi sonuçlarına göre ECOG PS 2 olan hastaların ECOG PS 0 olan hastalara göre 4,1 kat, cN2 ve cN3 olan hastaların cN0'a göre sırasıyla 2,4 kat ve 2,3 kat, cM1 hastaların cM0 hastalara göre 2,5 kat progresyon riskine sahip olduğu belirlendi (Tablo 15).

Kreatinin 1,20 mg/dL cut-off değerinin üstündeki hastalarda altındaki hastalara göre 1,9 kat (OR=1,9 (1,2-3,9) ve p=0,011), LMR 3,0 cut-off değerinin altındaki hastalarda üstündeki hastalara göre 1,6 kat (OR=1,7 (1,1-2,6) ve p=0,028), LAR 45,9 cut-off değerinin üstündeki hastalarda altındaki hastalara göre 1,8 kat (OR=1,8 (1,0-3,0) ve p=0,011) fazla progresyon riski saptandı (Tablo 15).

Tek değişkenli regresyon analiz sonucunda progresyon riski için değerli olan parametrelerden oluşturulan modelin çok değişkenli COX regresyon analizi sonrasında cN2 ve cN3 evresinde olmak (OR=3,6 (1,3-9,9) ve p=0,013; OR=4,8 (1,7-13,6) ve p=0,003), metastatik hastalık varlığı (OR=11,2 (4,0-30,6) ve p<0,0001), kreatinin düzeyi >1,20 mg/dL olmasının (OR=3,5 (1,7-7,4) ve p=0,001) progresyon için en önemli risk faktörleri olduğu belirlendi.

Tablo 15. Progresyon için risk faktörlerinin değerlendirilmesi (COX regresyon analizi)

	Tek Değişkenli Regresyon Analizi			Çok Değişkenli Regresyon Analizi		
	HR	%95GA	p değeri	HR	%95GA	p değeri
Yaş grup * ≥ 70 yaş vs <70 yaş	1,2	0,8-1,9	0,411			

Cinsiyet *Kadın vs Erkek	2,0	0,8-5,1	0,123			
ECOG PS *ECOG 0 vs ECOG 1 *ECOG 0 vs ECOG 2	1,3 4,1	0,8-2,2 2,0-8,3	<0,001 0,263 <0,001	0,9 1,1	0,4-1,8 0,3-4,3	0,890 0,698 0,873
TUR'da kas invazyonu *Yok vs Var	1,4	0,8-2,2	0,202			
HT *Yok vs Var	1,1	0,7-1,7	0,656			
DM *Yok vs Var	1,5	0,9-2,4	0,131			
KAH *Yok vs Var	1,1	0,7-1,9	0,718			
KOAH *Yok vs Var	1,6	0,8-3,0	0,171			
SVH *Yok vs Var	2,0	0,7-5,4	0,187			
cT evresi *T1 vs T2 *T1 vs T3 *T1 vs T4a *T1 vs T4b	1,3 1,1 1,4 2,4	0,3-5,4 0,3-4,7 0,3-6,9 0,5-12,5	0,607 0,729 0,873 0,694 0,291			
cN evresi *N0 vs N1 *N0 vs N2 *N0 vs N3	1,3 2,4 2,3	0,7-2,6 1,2-4,8 1,3-3,9	0,009 0,433 0,011 0,003	2,3 3,6 4,8	0,9-5,9 1,3-9,9 1,7-13,6	0,015 0,073 0,013 0,003
cM evresi *M0 vs M1	2,5	1,6-3,9	<0,001	11,2	4,0-30,6	<0,001
Neoadjuvan KT *Var vs Yok	1,3	0,8-2,2	0,241			

Adjuvan KT *Var vs Yok	1,6	0,8-3,2	0,147			
Trimodal tedavi *Var vs Yok	1,4	0,9-2,4	0,152			
Opere olmuş mu? *Var vs Yok	1,5	0,9-2,5	0,093			
Kreatinin (mg/dL) *<1,20 vs >1,20	1,9	1,2-3,0	0,011	3,5	1,7-7,4	0,001
NLR *<3,0 vs >3,0	1,4	0,9-2,1	0,176			
PLR *<152,5 vs >152,5	1,1	0,7-1,7	0,613			
AGR *>1,3 vs <1,3	1,1	0,7-1,9	0,609			
CAR *<1,5 vs >1,5	1,6	0,9-3,0	0,095			
LAR *<45,9 vs >45,9	1,8	1,0-3,1	0,038	1,0	0,5-1,7	0,860
LMR *>3,0 vs <3,0	1,7	1,1-2,6	0,028	1,1	0,6-2,2	0,754
SII *<731,0 vs >731,0	1,1	0,7-1,7	0,632			

*referans parametre

HR: Hazard ratio, GA: Güven Aralığı, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru, TUR: Transüretral Rezeksiyon HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, SVH: Serebrovasküler Hastalık, KT: Kemoterapi, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı, LMR: Lenfosit/Monosit Oranı, SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, AGR: Albumin/Globulin Oranı, CAR: CRP/Albumin Oranı, LAR: LDH/Albumin Oranı

4.4. Hastaliksız Sağkalım Değerlendirmesi (DFS) (Kaplan Meier ve COX regresyon analizi)

Non metastatik hastalarda herhangi bir olay olan (nüks, metastaz, ölüm) veya olmayan hastaların laboratuvar parametreleri (Hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, LDH, CRP, albümin, globülin) ve inflamatuvar indeksleri (NLR, PLR, LMR, SII, AGR, CAR, LAR) karşılaştırıldı. Bu değerlendirme sonucunda laboratuvar parametrelerinden sadece kreatinin ve GFR değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark varken (sırasıyla $p=0,037$ ve $p=0,036$) diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı (Tablo 16). İnflamatuvar indekslerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 16. Hastaların kreatinin değerlerinin mortalite gruplarında karşılaştırılması

	Mortalite/progresyon /nüks/metastaz var n=39	Mortalite/progresyon /nüks/metastaz yok n=36	p değeri
Kreatinin (mg/dL)	1,2 (0,7-3,0)	1,0 (0,6-2,2)	0,037
GFR	64,3±25,9	78,9±18,8	0,036

eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Oranı

Non metastatik hastalara ait median DFS 23,6±7,9 ay %95GA (8,0-39,2) olarak bulundu. Yaş grupları arasında ve cinsiyette DFS'ler için istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır (Tablo 17). ECOG grupları içinde ECOG 0 grubundaki hastaların DFS'si diğer ECOG gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 17). cN0 hastaların diğer cN evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde daha kısa DFS'ye sahip olduğu gösterilmiştir ($p=0,012$).

Kreatinin düzeyi $<1,20$ mg/dL olan hastaların DFS si $39,0\pm12,1$ ay iken kreatinin düzeyi $>1,20$ mg/dL olan hastaların $17,2\pm8,7$ ay olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$). $LAR<45,9$ olan hastaların DFS'si ile $LAR > 45,9$ olan hastaların DFS'si arasında sınırda istatistiksek fark bulundu ($64,3\pm34,8$ vs

17,2±5,4 ve p=0,088). Diğer inflamatuvar indeksler için belirlenen cut-off değerlerine göre oluşturulan grupların DFS'leri arasında fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Hastalıksız sağkalım süresine etki eden faktörler (Kaplan meier analiz)

	Kaplan meier analiz			Hastalıksız sağ hasta oranları	
	mean DFS	%95GA	p değeri	Hastalıksız sağ hasta n %	p değeri
Yaş			0,792		0,970
<70 yaş (29)	23,0±8,1	7,2-38,8		15 (51,7)	
≥70 yaş (46)	33,9±10,8	12,7-55,1		24 (52,2)	
Cinsiyet			0,132		0,106
Kadın* (8)	55,2±9,7			6 (75,0)	
Erkek (67)	23,0±8,2	13,6-25,8		30 (44,8)	
ECOG PS			<0,001		0,076
ECOG 0* (53)	36,6±7,1	22,6-50,5		29 (54,7)	
ECOG 1 (14)	17,2±5,4	6,5-27,8		6 (42,9)	
ECOG 2 (8)	5,6±2,4	0,9-10,2		1 (12,5)	
cT evresi			0,979		0,994
T1* (2)	21,0±7,7	6,0-36,0		1 (50,0)	
T2 (33)	36,6±7,7	21,5-51,6		15 (45,5)	
T3 (37)	65,3±			18 (48,6)	
T4a (2)	15,4±			1 (50,0)	
cN evresi			0,012		0,186
N0 * (36)	39,0±2,9	33,4-44,6		19 (52,8)	

N1 (21)	15,9±5,2	5,7-26,2		12 (57,1)	
N2 (11)	11,2±5,1	1,2-21,2		4 (36,4)	
N3 (7)	12,0±6,3	0,0-24,3		1 (14,3)	
Neoadjuvan KT			0,431		0,220
Yok (45)	21,0±3,4	14,4-27,6		19 (42,2)	
Var* (30)	39,0±22,0	0,0-82,1		17 (56,7)	
Adjuvan KT			0,594		0,834
Yok (55)	21,0±8,9	3,6-38,4		26 (47,3)	
Var* (20)	39,0±10,3	18,7-59,3		10 (50,0)	
Trimodal tedavi			0,505		0,612
Yok (40)	23,0±8,9	5,6-40,4		22 (55,0)	
Var* (35)	23,6±10,8	2,5-44,7		14 (40)	
Opere olmuş mu?			0,505		0,195
Yok (35)	23,6±10,8	2,5-44,7		14 (40,0)	
Var* (40)	23,0±8,9	5,6-40,4		22 (55,0)	
Kreatinin (mg/dL)			0,005		0,008
<1,20* (59)	39,0±12,1	15,3-62,7		33 (55,9)	
>1,20 (16)	17,2±8,7	0,1-34,3		3 (18,8)	
NLR			0,901		0,608
<3,0* (29)	23,0±9,1	5,2-40,8		21 (45,7)	
>3,0 (46)	33,9±10,9	12,6-55,1		15 (51,7)	
PLR			0,459		0,141
<152,5* (42)	29,0±3,9	15,3-30,7		17 (40,5)	
>152,5 (33)	39,0±15,0	10,6-67,4		19 (57,6)	
AGR			0,839		0,185
>1,3* (33)	34,8±9,7	15,8-53,8		14 (42,4)	
<1,3 (25)	23,6±3,1	17,5-29,7		15 (60,0)	
CAR			0,571		0,903
<1,5* (27)	34,8±10,6	14,0-55,6		14 (51,9)	

>1,5 (18)	20,8±4,0	13,0-28,7		9 (50,0)	
LAR			0,081		0,134
<45,9* (40)	64,3±34,8	0,0-132,6		25 (62,5)	
>45,9 (15)	17,2±5,4	6,6-27,7		6 (40,0)	
LMR			0,595		0,777
>3,0* (45)	34,8±10,0	15,2-54,4		21 (46,7)	
<3,0 (30)	21,0±10,5	0,5-41,5		15 (50,0)	
SII			0,490		0,143
<731,0* (44)	21,0±2,5	16,1-62,0		18 (40,9)	
>731,0 (31)	39,0±11,7	16,1-25,9		26 (59,1)	

*referans parametre

DFS: Hastaliksız Sağkalım, GA: Güven Aralığı, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru, KT: Kemoterapi, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı, LMR: Lenfosit/Monosit Oranı, SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, AGR: Albumin/Globulin Oranı, CAR: CRP/Albumin Oranı, LAR: LDH/Albumin Oranı

Tek değişkenli COX regresyon analizi sonuçlarına ECOG PS 2 olan hastaların ECOG PS 0 olan hastalara göre 6 kat (OR=6,0 (2,4-15,1) ve p<0,001), cN2 hastaların cN0 hastalara göre 4,3 kat (OR=4,3 (1,7-11,4) ve p=0,003), kreatinin düzeyi >1,20 mg/dL olan hastaların kreatinin düzeyi < 1,20 mg/dL olan hastalara göre 2,6 kat (OR=2,6 (1,3-5,0) ve p=0,006) ve LAR >45,9 olan hastaların LAR < 45,9 olan hastalara göre 2,1 kat (OR=2,1 (0,9-4,8) ve p=0,088) herhangi bir olay görülme riskine sahip olduğu ortaya kondu. Diğer parametrelerin risk değerlendirmesinde istatistiksel anlamlı farka rastlanmadı (Tablo 18).

Tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı risk faktörü olan parametreler ile oluşturulan modelin çok değişkenli regresyon analizinde cN2 hastalık olması (OR=4,8 (1,1-20,7) ve p=0,035) ve kreatinin düzeyi >1,20 mg/dL olması (OR=2,9 (1,1-7,7) ve p=0,028) non metastatik hastalarda hastaliksız sağkalım sırasında nüks/metastaz/ölüm gelişimi için en önemli risk faktörleri olduğu belirlendi (Tablo 18).

Tablo 18. Nonmetastatik hastalarda progresyon (Nüks/Mortalite) için risk faktörlerinin değerlendirilmesi

	Tek Değişkenli Regresyon Analizi			Çok Değişkenli Regresyon Analizi		
	HR	%95GA	p değeri	HR	%95GA	p değeri
Yaş * <70 yaş vs ≥70 yaş	1,1	0,6-2,1	0,792			
Cinsiyet * Kadın vs Erkek	2,8	0,7-11,8	0,151			
ECOG PS * ECOG 0 vs ECOG 1	1,1	0,5-2,6	<0,001	1,0	0,3-2,8	0,714
* ECOG 0 vs ECOG 2	6,0	2,4-15,1	0,745	1,9	0,4-8,9	0,876
TUR'da kas invazyonu * Yok vs Var	1,7	0,8-3,5	<0,001			0,434
HT * Yok vs Var	1,5	0,8-2,9	0,160			
DM * Yok vs Var	2,0	1,0-4,3	0,220			
KAH * Yok vs Var	1,2	0,5-2,5	0,066			
KOAH * Yok vs Var	1,2	0,3-4,8	0,706			
SVH * Yok vs Var	2,2	0,5-9,3	0,849			
cT evresi * T1 vs T2	1,1	0,1-8,1	0,279			
* T1 vs T3	1,0	0,1-7,6	0,979			
* T1 vs T4a	0,7	0,1-11,4	0,948			
			0,994			
			0,693			

cN evresi			0,021			0,138
*N0 vs N1	1,5	0,7-3,4	0,326	1,8	0,6-5,0	0,239
*N0 vs N2	4,3	1,7-11,4	0,003	4,8	1,1-20,7	0,035
*N0 vs N3	2,2	8,8-5,5	0,109	2,9	0,7-11,5	0,133
Neoadjuvan KT			0,433			
*Var vs Yok	1,3	0,7-2,6				
Adjuvan KT			0,595			
*Var vs Yok	1,2	0,6-2,5				
Trimodal tedavi			0,506			
*Var vs Yok	1,2	0,7-2,3				
Opere olmuş mu?			0,506			
*Var vs Yok	1,2	0,7-2,3				
Kreatinin (mg/dL)			0,006			
*<1,20 vs >1,20	2,6	1,3-5,0		2,9	1,1-7,7	0,028
NLR			0,901			
*<3,0 vs >3,0	1,0	0,5-2,0				
PLR			0,461			
*<152,5 vs >152,5	1,2	0,7-2,5				
AGR			0,839			
*>1,3 vs <1,3	1,1	0,5-2,4				
CAR			0,574			
*<1,5 vs >1,5	1,3	0,5-3,1				
LAR			0,088			
*<45,9 vs >45,9	2,1	0,9-4,8		0,7	0,3-1,8	0,467
LMR			0,596			
*>3,0 vs <3,0	1,2	0,6-2,3				
SII			0,492			
*<731,0 vs >731,0	1,3	0,6-2,5				

*referans parametre

HR: Hazard ratio, GA: Güven Aralığı, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru, TUR: Transüretral Rezeksiyon HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, SVH: Serebrovasküler Hastalık, , KT: Kemoterapi, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı, LMR: Lenfosit/Monosit Oranı, SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, AGR: Albumin/Globulin Oranı, CAR: CRP/Albumin Oranı, LAR: LDH/Albumin Oranı

5. TARTIŞMA

GLOBOCAN 2020 verilerine göre mesane kanseri dünya çapında en sık teşhis edilen onuncu kanser olup erkekler arasında en sık görülen altıncı kanserdir ve erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (1). Bizim çalışmamızda da vakaların %91,1'i erkek cinsiyettedir. Yaş ile mesane kanseri görülme sıklığı artmakta olup Amerikan Kanser Derneği'nin 2019 yılında yayınladığı verilere göre ABD'de yeni mesane kanseri tanılarının %90'ı 55 yaş ve üzeri kişilerdir ve ortalama tanı yaşı 73'tür (113). Bizim çalışmamızda vakaların ortalama tanı yaşı $69,4 \pm 9,4$ yıl olarak saptanmıştır. Sigara içmek mesane kanseri için açık ara en büyük risk faktörüdür (114). Çalışmamızdaki hastaların %50'si 20 paket*yıl'dan fazla olmak üzere toplamda %62,1'inin sigara kullanım öyküsü olduğu saptanmıştır.

Mesane kanserlerinde en sık gözlenen histolojik tip %90 ile ürotelyal karsinomdur (9). Skuamöz differansiyasyon hastaların ortalama %20'sinde görülmektedir (35). Çalışmamızdaki hastaların %87,1'inde ürotelyal karsinom saptanmıştır, hastaların %16,9'unda skuamöz differansiyasyon gözlenmiştir.

5.1 Tek Değişkenli Analiz Sonuçlarının Yorumlanması

2018 yılında Fonteyne ve ark. tarafından yayınlanan MIBC sebebiyle radikal sistektomi uygulanan <70 yaş hastalar ile ≥ 70 yaş hastaların genel sağkalımını karşılaştıran 12 çalışmayı içeren bir sistemik incelemede, ≥ 70 yaş hastaların <70 yaş hastalara göre daha kötü OS'ye sahip olduğu ortaya koyulmuştur (115). Bellmunt ve ark. tarafından metastatik ürotelyal karsinomu olan toplam 370 hastada yapılan çalışmada ise yaşın OS açısından fark yaratmadığı ortaya konulmuştur (116). Yine Sonpavde ve ark. tarafından 2016 senesinde metastatik hastalığı olup kurtarma kemoterapisi verilen 708 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada da yaşın OS açısından anlamlı fark yaratmadığı saptanmıştır (117). Bizim çalışmamızda da, bahsedilen iki çalışmayla benzer olarak <70 yaş ve ≥ 70 yaş hastaların OS, PFS ve DFS'leri arasında fark saptanmamıştır.

Mesane kanserinde çoğu çalışma ve literatür incelemesi kadın hastalarda genel sağkalımın daha kötü olduğunu göstermiştir (118–120). Cinsiyete özgü prognostik sonucu birden fazla faktörün etkilediğinden şüphelenilmektedir; farklı anatomi, ilk

belirtilerden tanıya kadar geçen süredeki gecikmeler, hormon reseptörlerindeki değişiklikler ve tümör biyolojisi sağkalım farklılığında rol oynadığı öne sürülen faktörlerdendir (121–123). Mungan ve ark. tarafından yapılan, mesane kanseri tanılı 59.625 erkek ve 20.680 kadın hastanın, hastalık evrelerine göre gruplandırılması sonrası, aynı evre hastalığa sahip hastaların OS'lerini karşılaştırılan bir çalışmada kadın hastaların aynı evre hastalığa sahip erkek hastalara göre daha kötü OS'ye sahip olduğu bulunmuştur (118). Buna karşılık Mitra ve ark. tarafından 2014 yılında yapılan, aynı demografik özelliklere, aynı tümör ve tedavi özelliklerine sahip 414 kadın ve 414 erkek hastanın radikal sistektomi sonrası DFS ve OS'lerini karşılaştıran bir çalışmada cinsiyetin DFS ve OS açısından fark yaratmadığı ortaya konmuştur (124). Daha önce bahsedilen Bellmunt ve ark. tarafından metastatik ürotelyal karsinomlu hastalar üzerinde yapılan çalışmada cinsiyetin OS açısından fark yaratmadığı ortaya koyulmuştur (116). Bizim çalışmamızda kadın ve erkek hastaların OS, PFS ve DFS'leri arasında anlamlı fark saptanmamıştır; çalışmamızdaki kadın hasta sayısının az olması ve çalışmamızdaki kadın hastalardan sadece ikisinin metastatik hastalığa sahip olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Pek çok çalışmada ECOG PS'nin OS'ye etkisine bakılmıştır. Daha önce bahsedilen Bellmunt ve ark. tarafından yapılan çalışmada ECOG ≥ 1 olan hastalarda OS istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur (116). Ishioka ve ark. tarafından yapılan metastatik ürotelyal kanserli hastalarda prognostik faktörleri belirlemeyi amaçlayan çalışmada ECOG PS ≥ 2 olan hastalarda OS istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur (125). Taguchi ve ark. tarafından metastatik ürotelyal karsinomlu hastalarda yapılan çalışmada ECOG PS ≥ 2 olmanın daha kötü PFS ve OS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (126). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ECOG PS 1 ve 2 olan hastaların OS'leri, ECOG PS 0 olan hastaların OS'sine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,017$ ve $p<0,001$). Yine literatürle uyumlu olarak ECOG PS 2 olan hastaların ECOG PS 0 olan hastalara göre daha kötü PFS'ye sahip olduğu ortaya koyulmuştur ($p<0,001$). Çalışmamızda ek olarak ECOG PS 2 olan hastaların ECOG PS 0 olan hastalara göre daha kötü DFS'ye sahip olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Mesane kanseri sıklıkla ileri yaşlarda görülen bir hastalıktır ve mesane kanseri tanısı alan hastaların çoğu zaman ek hastalıkları vardır. 2015 yılında Cantiello ve ark. tarafından yayınlanan ve metabolik sendrom, diyabet ve hipertansiyonun mesane kanser prognozuna etkisini inceleyen bir sistematik incelemede diyabetin daha kötü OS ile ilişkili olduğu ortaya koyulurken, HT ve mesane kanser prognozu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (127). Lu ve ark. tarafından yayınlanan, diyabetin mesane kanser prognozu üzerine olan etkisini ortaya koymayı amaçlayan bir metaanalizde diyabetin daha kötü OS sonuçları ilişkili olduğu saptanmıştır (128). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde diyabet varlığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü OS ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur ($p=0,043$). Çalışmamızda yine literatürle benzer şekilde HT ve OS arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. 2007 yılında Schans ve ark. tarafından yayınlanan KOAH'ın çeşitli kanser türlerindeki sağkalıma etkisini araştıran bir çalışmada, KOAH varlığının mesane kanserinde OS üzerinde olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır (129). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde KOAH varlığı daha kötü OS sonuçları ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,007$). Çalışmamızda eşlik eden diğer hastalıklar olan koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığın OS, PFS ve DFS'ye etkisine bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi, literatürde bu hastalıkların mesane kanserindeki OS'ye etkisi açısından incelenmiş ve sonuçları raporlanmış benzer bir çalışmaya rastlamadık.

Mesane kanserinde evreleme daha önce bahsedildiği gibi AJCC tarafından oluşturulan TNM evreleme sistemine göre yapılmaktadır. Evre, invaziv mesane kanserinde progresyon ve genel sağkalım açısından en önemli prognostik değişkendir. Mesane kanserinde, mesane duvarının invazyon derinliği arttıkça lokal yayılım ve metastazın arttığı 1946'da Jewett ve ark. tarafından 107 MIBC tanılı hastanın otopsilerinin incelenerek yaptığı çalışmayla ortaya koyulmuştur (130). Thrasher ve ark. tarafından 1993 yılında mesane kanseri hastaları üzerinde yapılan çalışmada daha yüksek klinik T evresinin daha kötü sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (131). Bizim çalışmamızda cT1 hastalar ile cT2, cT3 ve cT4 hastaların karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı saptanmamıştır; bunun çalışmamızda cT1 olan hasta sayısının az olmasıyla (üç hasta) ilişkili olduğu düşünülmüştür. Vieweg ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada, sistektomi uygulanan

mesane kanserli hastalarda, N0 hastalar ile N1, N2, ve N3 olan hastalar karşılaştırılmış ve N0 vakalarda istatistiksel anlamlı daha iyi OS saptanmıştır. Aynı çalışmada N0 ve N2 ile N0 ve N3 arasında istatistiksel açıdan anlamlı DFS farkı saptanmıştır (132). Bizim çalışmamızda hastaların klinik lenf nodu evreleri karşılaştırılmış ve tek değişkenli COX regresyon analizinde, cN0 ile cN2 (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,011$) ve cN0 ile cN3 (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,03$) karşılaştırıldığında cN0 hastalarda daha iyi OS ve PFS saptanmıştır. Çalışmamızda cN0 ve cN2 hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı DFS farkı saptanmıştır ($p=0,003$).

Çalışmamızda metastaz saptanan organa göre sağkalım analizi de yapılmıştır. Kemik metastazı olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha kötü OS sonuçları saptanmıştır ($p<0,001$). Bu sonucun literatürdeki Bellmunt ve ark. (116) Bajorin ve ark. (133) ve Jessen ve ark. (125) tarafından yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu gözlenmiştir. Bahsedilen bu üç çalışmada karaciğer metastazı da daha kötü genel sağkalım sonuçları ile ilişkili olarak saptanmıştır; fakat biz çalışmamızda karaciğer metastazı olan hastalarda istatistiksel anlamlı sağkalım farkına ulaşamadık. Bunun çalışmamızdaki karaciğer metastazı olan hasta sayısının azlığı sebebiyle olabileceğini düşünmekteyiz. Jessen ve ark. (125) ve Bajorin ve ark. (133) tarafından yayınlanan çalışmalarda akciğer metastazı varlığının da daha kötü sağkalım oranları ile ilişkili olduğu saptanmıştır, bizim çalışmamızda da benzer şekilde akciğer metastazı varlığı istatistiksel anlamlı şekilde daha kötü OS sonuçları ile ilişkili olarak saptanmıştır. Türkbey ve ark. (134) tarafından yapılan çalışmada mesane kanseri hastalarında peritoneal karsinomatosis varlığı kötü prognoz ile ilişkili saptanmış olup bizim çalışmamızda da peritoneal metastazı olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü OS'ye sahip olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Rosenstein ve ark. tarafından yapılan intrakranial metastazlı mesane kanseri hastalarını inceleyen bir çalışmada intrakranial metastaz varlığının daha kötü prognozla ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur. Bizim çalışmamızda intrakranial metastaz varlığının OS üzerine istatistiksel anlamlı etkisi gözlenmemiştir, bunun sebebinin çalışmamızda sadece iki hastada intrakranial metastaz saptanması ve istatistiksel anlamlılık açısından daha fazla sayıda hastaya ihtiyaç duyulması olduğunu düşünmekteyiz (135).

Vale tarafından yayınlanan invaziv mesane kanserli hastaların tedavisinde neoadjuvan kemoterapinin etkisini değerlendirmeyi amaçlayan bir metaanalizde, sadece sistektomi uygulanan grupla karşılaştırıldığında sisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapi ve sistektomi birlikte uygulanan grupta daha iyi OS sonuçları ile karşılaşmıştır (136). Yine Vale tarafından yayınlanan adjuvan kemoterapinin mesane kanser prognozu üzerine etkilerini ortaya koymayı amaçlayan bir metaanalizde, sadece sistektomi uygulanan grupla, sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi ve sistektomi birlikte uygulanan grup arasında OS açısından tedavi kararlarına güvenilir bir şekilde dayanak oluşturacak yeterli kanıt saptanmamıştır (137). 2016 yılında, Galsky ve ark. tarafından yapılan ve klinik lenf nodu pozitifliği olan hastalarda yalnızca sistektomi veya yalnızca kemoterapi veya neoadjuvan kemoterapi ile birlikte sistektomi veya sistektomi ile birlikte adjuvan kemoterapi uygulanan hastalar arasındaki sağkalım sonuçlarını araştıran bir çalışma sistektomi ile kombine kemoterapinin (neoadjuvan veya adjuvan) OS açısından fayda sağladığını ortaya koymuştur (138). Bizim çalışmamızda da neoadjuvan kemoterapi alan hastaların OS'si istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi saptanmıştır ($p=0,016$). Adjuvan tedavi alan hastalarda ise istatistiksel anlamlı bir sağkalım farkı saptanmamıştır.

Elbakry ve ark. tarafından lenf nodu metastazı olan MIBC hastalarında yapılan bir çalışmada, radikal sistektomi ve kemoterapi, KRT, radikal sistektomi+KRT veya sadece kemoterapi ile tedavi edilen grupların sağ kalım karşılaştırması yapılmış, radikal sistektomi ve kemoterapinin birlikte uygulanmasının daha iyi OS ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada radikal sistektomi ve KRT birlikte uygulanan hastaların da tek başına KT veya tek başına KRT uygulanan hastalara göre daha iyi OS'ye sahip olduğu ortaya koyulmuştur. Sadece KT veya sadece KRT uygulanan hastaların OS'leri benzer saptanmıştır (139). Bizim çalışmamızda radikal sistektomi uygulanan veya KRT tedavisi alan hastaların OS'lerinin istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu ortaya konmuştur (sırasıyla $p=0,041$ ve $p=0,018$), PFS ve DFS açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda, referans çalışmadan farklı olarak sadece KRT alan ve KRT+radikal sistektomi uygulanan hastaların ayrı ayrı analizi yapılmamıştır.

2017 yılında Hamano ve ark. tarafından yapılan, radikal sistektomi uygulanan MIBC'li hastalarda operasyon öncesi kronik böbrek hastalığının (KBH) prognoz

üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada, radikal sistektomi sonrası PFS ve OS'nin, KBH'si olan grupta, KBH'si olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (140). Bartsch ve ark. tarafından yapılan ve radikal sistektomi uygulanan hastalarda operasyon öncesi gelişen hidronefrozun prognostik önemini araştıran bir çalışmada, hidronefrozu olan hasta grubunda ekstravezikal hastalık istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, preoperatif hidronefrozun DFS için bağımsız bir prognostik belirteç olduğu belirlenmiştir (141). Çalışmamızda kreatininin 1,23 mg/dL cut-off değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde mortalite için prediktif değere sahip olduğu ve 1,20 mg/dL cut-off değerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde progresyon ve rekürrens için prediktif değere sahip olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,023$ ve $p=0,033$). Kreatinin $<1,23$ mg/dL olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi OS'ye sahip olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Kreatinin $<1,20$ mg/dL olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi PFS ve DFS'ye sahip olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,011$ ve $p=0,006$). Bellmunt ve ark. (142) ile Petrioli ve ark. (143) tarafından yapılan çalışmalar ileri evre mesane kanserinde sisplatin bazlı rejimlerin, karboplatin bazlı rejimlere göre daha etkili olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda saptadığımız yüksek kreatinini olan gruptaki hastaların kötü sağ kalım sonuçlarının bu gruptaki hastaların sisplatin almaya uygun olmamasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Yine bu gruptaki hastaların bir kısmının hidronefrozla başvurmasının da Bartsch ve ark.'nın (141) çalışmasında ortaya koyulduğu üzere kötü sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Son yıllarda araştırmacılar, bağışıklık yanıt hücrelerinin (nötrofiller, monositler ve lenfositler), trombositlerin ve bunlarla ilişkili sinyal yollarının tümör mikro çevresinin önemli bileşenleri olduğunu ve tümörün ilerlemesini ve metastazını etkileyebileceğini ortaya koymuşlardır. İnflamatuvar yanıt sırasında nötrofillerin, trombositlerin, C-reaktif protein (CRP) ve albümin gibi akut faz proteinlerinin seviyeleri değiştirilir ve bu da kolayca ölçülebilir birkaç parametre sağlar. Bu inflamatuvar faktörlerin çoğu, kanser prognozunun potansiyel biyobelirteçlerini temsil eder (12–15).

2014 yılında Krane ve ark. tarafından yapılan çalışmada radikal sistektomi uygulanan hastalarda operasyon öncesi yüksek NLR'nin daha kötü OS ile ilişkili

olduğu ortaya koyulmuştur (80). 2021 yılında Mjaess ve ark. tarafından yayınlanan ve ürolojik kanserlerde NLR'nin prognostik rolünü araştıran bir metaanalizde yüksek NLR, kas invaziv mesane kanserinde daha kötü OS, PFS ve DFS ile ilişkili bulunmuştur (144). 2014 yılında Wei ve ark. üriner kanserli 3159 vakayı içeren 17 çalışmayı kapsayan bir meta-analiz yayınlamışlardır. Bu çalışmada yüksek NLR'nin mesane kanserli hastalarda daha kötü DFS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (78). Çalışmamızda, NLR için ROC analizinde mortalite öngörüsü için cut-off değer hesaplanmadığından sağkalım analizinde kullanmak için medyan değer olan 3,0 cut-off değer olarak kullanılmıştır ve $NLR < 3,0$ olan hastaların $NLR > 3,0$ olan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha iyi OS'ye sahip olduğunu saptanmıştır ($p = 0,038$), PFS ve DFS açısından ise bu iki hasta grubunda istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kanser ve trombositoz arasındaki ilişki, tümörün salgıladığı sitokinlerle trombopoezi indükleyerek trombosit sayısını arttırdığı, artan trombositlerin tümör büyümesini, anjiyogenezi ve metastazı arttırdığı ve bunun da trombosit sayısını daha da arttırdığı kısır bir döngü olarak tanımlanmaktadır. 2015 yılında Zhang ve ark. tarafından yayınlanan mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi uygulanan hastaların operasyon öncesi PLR değerlerinin OS'ye etkisini araştıran çalışmada düşük PLR'nin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi OS ile ilişkili olduğunu ortaya koyulmuştur (145). 2019 yılında Wang ve ark. tarafından yayınlanan ve mesane kanserinde PLR'nin prognostik rolünü ortaya koymayı amaçlayan sekiz çalışmayı içeren bir metaanalizde yüksek PLR'nin daha kötü OS ile ilişkili olduğu fakat DFS üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır (146). Bao ve arkadaşları tarafından yayımlanan, PLR ve ürotelyal karsinom prognozu arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlayan 2015-2019 yılları arasında yayınlanmış 15 çalışmayı içeren bir metaanalizde ise yüksek PLR'nin ürotelyal karsinomda daha kötü DFS ve PFS ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (82). Çalışmamızda, PLR için ROC analizinde mortalite öngörüsü için cut-off değer hesaplanmadığından sağkalım analizinde kullanmak için medyan değer olan 152,5 cut-off değer olarak kullanılmıştır; fakat $PLR < 152,5$ ve $PLR > 152,5$ olan gruplar arasında OS, PFS ve DFS açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Ma ve ark. tarafından yayınlanan mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi uygulanan hastaların operasyon öncesi LMR değerlerinin prognoza etkisini araştırmayı amaçlayan 9 çalışmayı içeren bir metaanalizde tedavi öncesi düşük LMR'nin daha kısa OS ve DFS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (83). Daha önce bahsedilen 2015 yılında Zhang ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada da düşük LMR'nin daha kötü OS sonuçları ile ilişkili olduğu ve ek olarak LMR'nin, NLR ve PLR ile karşılaştırıldığında mesane kanseri hastalarında OS'nin daha iyi bir göstergesi olduğu ortaya koyulmuştur (145). Peng ve ark. tarafından yapılan mesane kanserinde LMR'nin prognostik etkisini araştıran başka bir çalışmada düşük LMR daha kötü OS ve PFS ile ilişkili bulunmuştur (147). Çalışmamızda, LMR için ROC analizinde mortalite öngörüsü için cut-off değer hesaplanmadığından sağkalım analizinde kullanmak için medyan değer olan 3,0 cut-off değer olarak kullanılmıştır ve LMR > 3,0 olan hastaların LMR < 3,0 olan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha iyi OS ve PFS'ye sahip olduğunu saptanmıştır (sırasıyla $p = 0,049$, $p = 0,028$), DFS açısından bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

SII, günümüzde lokal bağışıklık yanıtını ve sistemik enflamasyonu iyi yansıtan bir indeks olarak kabul edilmektedir. Li ve ark. tarafından yapılan NMIBC ve MIBC nedeniyle radikal sistektomi uygulanan hastalarda, operasyon öncesi SII'nin prognostik değerini saptamaya yönelik yapılan toplam 10 çalışmayı içeren bir metaanalizde, yüksek operasyon öncesi SII değerlerinin daha kötü genel sağ kalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (96). Yılmaz ve ark. tarafından yapılan MIBC'de prognostik faktörleri araştıran bir çalışmada tedavi öncesi yüksek SII değerlerinin daha kötü OS ve PFS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (148). Russo ve ark. tarafından yapılan çalışmada radikal sistektomi öncesi yüksek SII değerlerinin daha kötü OS ve DFS ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda SII için ROC analizinde mortalite öngörüsü için cut-off değer hesaplanmadığından sağkalım analizinde kullanmak için medyan değer olan 731,0 cut-off değer olarak kullanılmıştır. Çalışmamızda $SII < 731,0$ ve $SII > 731,0$ olan gruplar arasında OS, PFS ve DFS açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (149).

Albumin bir negatif akut faz reaktanıdır. Azalan albumin seviyesi ve artan globulin seviyesi, kronik inflamasyonu yansıtır (98,99). Taguchi ve ark. tarafından yayınlanan, metastatik mesane kanserli hastalarda AGR'nin prognoza etkisini

araştıran çok merkezli bir retrospektif çalışmada düşük AGR değerlerinin daha kötü OS ve PFS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (126). Liu ve ark. tarafından yapılan mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi uygulanan hastaların operasyon öncesi AGR değerlerinin prognoza etkisini araştıran çalışmada ise yüksek AGR değerlerinin daha iyi DFS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (102). Çalışmamızda 94 hastanın TUR öncesi albümin değerlerine ulaşılabilmiş, bu sebeple toplamda 94 hastanın AGR değeri hesaplanabilmektedir. AGR için ROC analizinde mortalite öngörüsü için cut-off değer hesaplanmadığından sağkalım analizinde kullanmak için medyan değer olan 1,3 cut-off değer olarak kullanılmıştır. Çalışmamızda $AGR < 1,3$ ve $AGR > 1,3$ olan gruplar arasında OS, PFS ve DFS açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

CRP inflamasyon sırasında yükselen bir akut faz reaktanıdır, bu sebeple kanserde CRP seviyelerini prognostik etkisi üzerine araştırmalar mevcuttur. Dai ve ark. tarafından yayınlanan, ürolojik kanserlerde CRP'nin prognostik rolünü ortaya koymayı amaçlayan bir metaanalizde, yüksek CRP düzeylerinin mesane kanserinde daha kötü OS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (150). Bizim çalışmamızda 75 hastaya ait TUR öncesi CRP değerlerine ulaşılabilmiştir. Yapılan ROC analizinde CRP için 4,35 mg/L cut-off değerinde sınırdaki istatistiksel anlamlı olacak şekilde ($p=0,056$) mortalite için prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır. $CRP < 4,35$ mg/L olan hastaların, $CRP > 4,35$ mg/L olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi OS'ye sahip olduğu saptanmıştır ($p=0,009$).

CAR, enflamasyon ve nutrisyonun kanser prognozu ile olan ilişkisine dayanılarak geliştirilen bir prognostik indekstir. Guo ve ark. tarafından yayınlanan radikal sistektomi uygulanan mesane kanseri hastalarında operasyon öncesi CAR değerlerinin prognoza etkisini araştıran çalışmada, yüksek CAR'ın, daha kötü PFS ve OS ile ilişkili olduğunu ortaya koyulmuştur (108). Wu ve ark. tarafından yapılan, ürolojik kanserlerde CAR değerinin prognoza etkisini ortaya koymayı amaçlayan bir çalışmada yüksek CAR değerlerinin mesane kanserinde daha kötü OS ve PFS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (151). Bizim çalışmamızda 75 hastaya ait TUR öncesi CRP değerlerine ulaşılabilirdiğinden, toplam 75 hastada CAR değeri hesaplanabilmektedir. CAR için ROC analizinde mortalite öngörüsü için cut-off değer hesaplanmadığından sağkalım analizinde kullanmak için medyan değer olan 1,5 cut-off değer olarak kullanılmıştır. CAR, $<1,5$ olan hastaların, $CAR > 1,5$ olan hastalara göre istatistiksel

anlamli olacak sekilde daha iyi OS'ye sahip olduğu saptanmıştır ($p=0,006$). Bu iki grup arasında PFS ve DFS açısından istatistiksel anlamli fark saptanmamıştır.

LDH'ın karsinogeneizde, tümör immun mikroçevresinde ve kanserin ilerlemesinde rol oynadığı ortaya konulmuştur (16). Gu ve ark. tarafından yapılan mesane kanseri hastalarında LDH'ın prognostik rolünü ortaya koymayı amaçlayan bir çalışmada, tedavi öncesi yüksek LDH düzeylerinin daha kötü OS ve PFS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (152). Su ve ark. tarafından yapılan ve mesane kanserli hastalarda radikal sistektomi  ncesi LDH değerlerinin prognoza etkisini araştıran bir çalışmada yüksek LDH düzeyleri daha kötü OS ve DFS ile ilişkili bulunmuştur (153). Çalışmamızda LDH'ın 176,5 U/L cut-off değerinde istatistiksel olarak anlamli bir sekilde mortalite için prediktif değere sahip olduğu saptandı ($p=0,044$) ve $LDH<176,5$ U/L olan grup, $LDH>176,5$ U/L olan gruba göre istatistiksel anlamli olacak sekilde daha iyi OS'ye sahipti ($p=0,029$), iki grup arasında PFS ve DFS açısından istatistiksel anlamli fark saptanmadı.

LAR, hem inflamasyonu hem de beslenme durumunu yansıtan bir indeks olarak geliştirilmiş ve kanser prognozu üzerine etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Xu ve ark. tarafından yapılan ve radikal sistektomi uygulanan mesane kanseri hastalarında LAR'ın mesane kanseri üzerine olan prognostik etkisini araştıran çalışmada operasyon öncesi yüksek LAR'ın özellikle T2 ve üzeri tümörü olan hastalarda daha kötü OS ve DFS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (112). Literatürde LAR'ın metastatik hastalarda PFS  zerine etkisini ortaya koyan bir çalışmaya ulaşamadık. Çalışmamızda LAR'ın 45,89 cut-off değerinde istatistiksel olarak anlamli sekilde mortalite için prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır ($p=0,042$). $LAR<45,9$ olan hastalarla $LAR>45,9$ olan hastalar karşılaştırıldığında düşük LAR grubundaki hastaların daha iyi OS ve PFS'ye sahip olduğu saptanmıştır, DFS açısından iki grup arasında istatistiksel anlamli fark saptanmamıştır.

5.2 Çok Değerkenli Analiz Sonuçlarının Yorumlanması

Çalışmamızda, tek değerken analizinde genel sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım açısından istatistiksel anlamli bulunan parametreler, COX regresyon analizi modelinde test edildiler.

Tek değişkenli analiz sonucunda ECOG PS ≥ 1 olan hastaların daha kötü OS'ye, ECOG PS 2 olan hastaların ECOG PS 0'a göre daha kötü PFS ve DFS'ye sahip olduğu saptandı ve bu sonuçlar literatürle uyumluydu; fakat çok değişkenli analiz sonrasında ECOG PS grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tek değişkenli analiz sonuçlarında diyabet ve KOAH varlığı literatürle uyumlu olarak daha kötü OS ile ilişkili saptanmıştı; fakat çok değişkenli analiz sonuçlarında OS açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Yapılan çok değişkenli COX regresyon analizi sonrasında cN2 ve cN3 evresinde olmanın mortalite (sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,027$) ve progresyon için (sırasıyla $p=0,013$ ve $p=0,003$) önemli risk faktörleri olduğu, cN2 hastalık varlığının hastalıksız sağkalım sırasında nüks/metastaz/ölüm gelişimi için önemli risk faktörleri olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar daha önce bahsedilen Vieweg ve ark. tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur (132).

Tek değişkenli analiz sonuçlarında neoadjuvan kemoterapi alan, radikal sistektomi veya KRT uygulanan hastaların OS'si literatürle uyumlu olarak daha iyi saptanmıştır; fakat çok değişkenli analiz sonuçlarında OS açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Kemik metastazı varlığının, çok değişkenli COX regresyon analizi sonrasında mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir ($p=0,045$), bu sonuç literatürdeki Bellmunt ve ark. (116) Bajorin ve ark. (133) ve Jessen ve ark. (125) tarafından yapılan çalışmalarla uyumlu olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda çok değişkenli COX regresyon analizi sonrasında, kreatinin düzeyi $>1,23$ mg/dL olmasının mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu belirlenirken ($p=0,036$) kreatinin düzeyi $>1,20$ mg/dL olmasının metastatik hastalıkta progresyon ($p=0,001$) ve non metastatik hastalarda nüks/metastaz/ölüm ($p=0,028$) gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar Hamano ve ark. (140) tarafından yapılan ve radikal sistektomi sonrası PFS ve OS'nin, KBH'ı olan hastalarda daha kötü olduğunu ortaya koyan çalışmayla uyumludur. Bellmunt ve ark. (142) ile Petrioli ve ark. (143) tarafından yapılan çalışmalar ileri evre mesane kanserinde sisplatin bazlı rejimlerin, karboplatin bazlı rejimlere göre daha etkili olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda saptadığımız yüksek kreatinini olan gruptaki hastaların kötü sağ kalım sonuçlarının bu gruptaki hastaların sisplatin almaya

uygun olmamasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Yine bu gruptaki hastaların bir kısmının hidronefrozla başvurmasının da ve Bartsch ve ark. (141) çalışmasında ortaya koyulduğu üzere kötü sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Daha önce bahsedilen Krane ve ark. (80), Mjaess ve ark. (144). ile Wei ve ark. (78) tarafından yayınlanan çalışmalarda yüksek NLR'nin daha kötü sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Çalışmamızda, tek değişkenli analiz sonucunda düşük NLR'nin istatistiksel anlamlı şekilde daha iyi OS ile ilişkili olduğu saptanmasına rağmen bu ilişki çoklu analiz modelinde gösterilememiştir.

Ma ve ark. (83), Zhang ve ark. (145). İle Peng ve ark. (147) tarafından yapılan çalışmalarda düşük LMR daha kötü sağkalım sonuçlarıyla ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda, tek değişkenli analiz sonucunda yüksek LMR'nin istatistiksel anlamlı şekilde daha iyi OS ve PFS ile ilişkili olduğu saptanmasına rağmen bu ilişki çoklu analiz modelinde gösterilememiştir.

Dai ve ark. (150) tarafından yayınlanan, yüksek CRP düzeylerinin mesane kanserinde daha kötü OS ile ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmayla benzer şekilde bizim çalışmamızda tek değişkenli analiz sonucunda düşük CRP'nin daha iyi OS ile ilişkili olduğu saptanmıştır; fakat çok değişkenli analiz sonuçlarında OS açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Guo ve ark. (108) ve Wu ve ark. (151) tarafından yayınlanan ve yüksek CAR değerlerinin daha kötü sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da tek değişkenli analizde düşük CAR'ın istatistiksel anlamlı şekilde daha iyi OS ile ilişkili olduğu saptanmıştır; fakat bu ilişki çok değişkenli analiz sonuçlarında gösterilememiştir. Bunun, 75 hastaya ait TUR öncesi CRP değerlerine ulaşılabilmesi ve toplam 75 hastada CAR değeri hesaplanabilmesi sebebiyle çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Gu ve ark. (152). ve Su ve ark. (153) tarafından yapılan çalışmalarda yüksek LDH düzeylerinin daha kötü sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızın tek değişkenli analiz sonucunda da literatürle benzer olarak düşük LDH'nin daha iyi OS ile ilişkili olduğu saptanmıştır; fakat çok değişkenli analiz sonuçlarında OS açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Xu ve ark. (112) tarafından yayınlanan araştırmada yüksek LAR'ın daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğu ortaya konulmuş, bizim çalışmamızda da tek değişkenli analizde düşük LAR grubundaki hastaların daha iyi OS ve PFS'ye sahip olduğu saptanmıştır, fakat bu ilişki çok değişkenli analiz sonuçlarında gösterilememiştir. Bunun, 94 hastaya ait TUR ncesi LDH değerlerine ulaşılabilmesi ve toplam 94 hastada LAR değeri hesaplanabilmesi sebebiyle çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.



6. SONUÇ

Mesane kanseri ülkemizde en sık görülen ürolojik kanserlerden biri olup yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir. Erken evre ve lokal ileri mesane kanserinde prognostik faktörlerle ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen metastatik hastalık için bu faktörlere ait çalışma sayısı azdır. Son yıllarda kanser ve inflamasyon arasındaki ilişki daha iyi anlaşıldıkça enflamatuvar yanıt ile kanser prognozu arasındaki ilişki de detaylı incelenmeye başlanmış ve bu amaçla çeşitli inflamatuvar indeksler geliştirilmiştir. Çalışmamızda esas olarak lokal ileri veya metastatik hastalığı olan hastalarda inflamatuvar indekslerin prognoza etkisini araştırarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık, bununla birlikte ek prognostik faktörleri ortaya koyduk. Yaptığımız tek değişkenli analizlerde yüksek NLR, yüksek CAR, yüksek LAR ve düşük LMR'nin ileri mesane kanserinde kötü prognozla ilişkili olduğunu saptandı. Ek olarak, yüksek kreatinin düzeylerinin, lenf nodu metastazı varlığının, kemik metastazı varlığının ileri mesane kanserinde daha kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koyduk. Prognostik faktörlerin saptanması, hastalık seyrinin tahmin edilmesi ve hastalara hastalık seyri hakkında doğru danışmanlık verilebilmesi için gereklidir. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmaların prognostik faktörlerin daha doğru şekilde ortaya konulması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. World Source: Globocan 2020: v1.0 cancer incidence and mortality worldwide. World Health Organization . Lyon; 2021.
2. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int.* 2010 Feb 14;105(3):300–8.
3. Freedman ND. Association Between Smoking and Risk of Bladder Cancer Among Men and Women. *JAMA.* 2011 Aug 17;306(7):737.
4. Michaud DS. Chronic inflammation and bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2007 May;25(3):260–8.
5. Yazbek-Hanna M, Whelan P, Jain S. Bladder cancer. *Medicine.* 2016 Jan;44(1):52–5.
6. Karaoglu I, van der Heijden AG, Witjes JA. The role of urine markers, white light cystoscopy and fluorescence cystoscopy in recurrence, progression and follow-up of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol.* 2013 Oct 29;
7. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology.* 2003 Jan;61(1):109–18.
8. JOCHAM D, WITJES F, WAGNER S, ZEYLEMAKER B, van MOORSELAAR J, GRIMM MO, et al. IMPROVED DETECTION AND TREATMENT OF BLADDER CANCER USING HEXAMINOLEVULINATE IMAGING: A PROSPECTIVE, PHASE III MULTICENTER STUDY. *Journal of Urology.* 2005 Sep;174(3):862–6.
9. Black PC, Brown GA, Dinney CPN. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2009 Jan;27(1):3–7.
10. Yair Lotan, Toni K Choueiri. Clinical presentation, diagnosis, and staging of bladder cancer [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 14]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-bladder-cancer?search=bladder%20cancer%20staging&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
11. Ribal MJ, Comford P, Bjartell A. European Association of Urology Guidelines. 2022nd ed. 2022.
12. Schepisi G, Santoni M, Massari F, Gurioli G, Salvi S, Conteduca V, et al. Urothelial Cancer: Inflammatory Mediators and Implications for Immunotherapy. *BioDrugs.* 2016 Aug 13;30(4):263–73.
13. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002 Dec;420(6917):860–7.
14. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell.* 2010 Mar;140(6):883–99.
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 2011 Mar;144(5):646–74.
16. Doherty JR, Cleveland JL. Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics. *Journal of Clinical Investigation.* 2013 Sep 3;123(9):3685–92.

17. Lobo N, Afferi L, Moschini M, Mostafid H, Porten S, Psutka SP, et al. Epidemiology, Screening, and Prevention of Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2022 Dec;5(6):628–39.
18. Wong MCS, Fung FDH, Leung C, Cheung WWL, Goggins WB, Ng CF. The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Sci Rep*. 2018 Jan 18;8(1):1129.
19. Teoh JYC, Huang J, Ko WYK, Lok V, Choi P, Ng CF, et al. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. *Eur Urol*. 2020 Dec;78(6):893–906.
20. Stern MC, Lin J, Figueroa JD, Kelsey KT, Kiltie AE, Yuan JM, et al. Polymorphisms in DNA Repair Genes, Smoking, and Bladder Cancer Risk: Findings from the International Consortium of Bladder Cancer. *Cancer Res*. 2009 Sep 1;69(17):6857–64.
21. Jacob L, Freyn M, Kalder M, Dinas K, Kostev K. Impact of tobacco smoking on the risk of developing 25 different cancers in the UK: a retrospective study of 422,010 patients followed for up to 30 years. *Oncotarget*. 2018 Apr 3;9(25):17420–9.
22. Li Y, Tindle HA, Hendryx MS, Xun P, He K, Liang X, et al. Smoking Cessation and the Risk of Bladder Cancer among Postmenopausal Women. *Cancer Prevention Research*. 2019 May 1;12(5):305–14.
23. Fuller TW, Acharya AP, Meyyappan T, Yu M, Bhaskar G, Little SR, et al. Comparison of Bladder Carcinogens in the Urine of E-cigarette Users Versus Non E-cigarette Using Controls. *Sci Rep*. 2018 Jan 11;8(1):507.
24. Rushton L, Bagga S, Bevan R, Brown TP, Cherrie JW, Holmes P, et al. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer*. 2010 Apr 27;102(9):1428–37.
25. Akhtar S, Al-Shammari A, Al-Abkal J. Chronic urinary tract infection and bladder carcinoma risk: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *World J Urol*. 2018 Jun 5;36(6):839–48.
26. Ho CH, Sung KC, Lim SW, Liao CH, Liang FW, Wang JJ, et al. Chronic Indwelling Urinary Catheter Increase the Risk of Bladder Cancer, Even in Patients Without Spinal Cord Injury. *Medicine*. 2015 Oct;94(43):e1736.
27. Martin C, Leiser CL, O’Neil B, Gupta S, Lowrance WT, Kohlmann W, et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018 May 1;110(5):527–33.
28. Nassar AH, Abou Alaiwi S, AlDubayan SH, Moore N, Mouw KW, Kwiatkowski DJ, et al. Prevalence of pathogenic germline cancer risk variants in high-risk urothelial carcinoma. *Genetics in Medicine*. 2020 Apr;22(4):709–18.
29. Malmström PU. Drugs and risk of cancer. *Scand J Urol*. 2017 May 4;51(3):212–8.
30. Jubber I, Ong S, Bukavina L, Black PC, Compérat E, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *Eur Urol*. 2023 Aug;84(2):176–90.
31. Tang H, Shi W, Fu S, Wang T, Zhai S, Song Y, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2018 Apr 24;7(4):1070–80.

32. Wen L, Zhong G, Ren M. Increased risk of secondary bladder cancer after radiation therapy for endometrial cancer. *Sci Rep*. 2022 Jan 20;12(1):1032.
33. Zhao S, Xie Q, Yang R, Wang J, Zhang C, Luo L, et al. High prevalence of secondary bladder cancer in men on radiotherapy for prostate cancer: evidence from a meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019 Jan;Volume 11:587–98.
34. Witlox WJA, van Osch FHM, Brinkman M, Jochems S, Goossens ME, Weiderpass E, et al. An inverse association between the Mediterranean diet and bladder cancer risk: a pooled analysis of 13 cohort studies. *Eur J Nutr*. 2020 Feb 8;59(1):287–96.
35. Antunes AA, Nesrallah LJ, Dall'Oglio MF, Maluf CE, Camara C, Leite KR, et al. The role of squamous differentiation in patients with transitional cell carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Int Braz J Urol*. 2007;33(3):339–45; discussion 346.
36. Erdemir F, Tunc M, Ozcan F, Parlaktas BS, Uluocak N, Kilicaslan I, et al. The effect of squamous and/or glandular differentiation on recurrence, progression and survival in urothelial carcinoma of bladder. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(3):803–7.
37. Chalasani V, Chin JL, Izawa JL. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2009 Dec;3(6 Suppl 4):S193-8.
38. Yu E mi, Belay S, Li W, Aragon-Ching JB. Non-urothelial and urothelial variants of bladder cancer. *Cancer Treat Res Commun*. 2022;33:100661.
39. Lughezzani G, Sun M, Jeldres C, Alasker A, Budäus L, Shariat SF, et al. Adenocarcinoma Versus Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder: Comparison Between Pathologic Stage at Radical Cystectomy and Cancer-specific Mortality. *Urology*. 2010 Feb;75(2):376–81.
40. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):106–19.
41. Moschini M, D'Andrea D, Korn S, Irmak Y, Soria F, Compérat E, et al. Characteristics and clinical significance of histological variants of bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2017 Nov 12;14(11):651–68.
42. DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017 Oct 15;96(8):507–14.
43. WALLACE DMA, RAGHAVAN D, KELLY KA, SANDEMAN TF, CONN IG, TERIANA N, et al. Neo-adjuvant (Pre-emptive) Cisplatin Therapy in Invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Br J Urol*. 1991 Jun 26;67(6):608–15.
44. Ahmadi H, Duddalwar V, Daneshmand S. Diagnosis and Staging of Bladder Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021 Jun;35(3):531–41.
45. MARSHALL VF. Current clinical problems regarding bladder tumors. In: *Cancer*. 3rd ed. 1956. p. 543–50.
46. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *The Lancet*. 2009 Jul;374(9685):239–49.
47. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder Cancer. *Cancer Pract*. 2002 Nov 29;10(6):311–22.

48. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005 Dec;66(6):4–34.
49. Arnold MJ. Microscopic Hematuria in Adults: Updated Recommendations from the American Urological Association. *Am Fam Physician*. 2021 Dec 1;104(6):655–7.
50. Raitanen MP. The role of BTA stat Test in follow-up of patients with bladder cancer: results from FinnBladder studies. *World J Urol*. 2008 Feb 8;26(1):45–50.
51. Wang J, Zhao X, Jiang XL, Lu D, Yuan Q, Li J. Diagnostic performance of nuclear matrix protein 22 and urine cytology for bladder cancer: A meta-analysis. *Diagn Cytopathol*. 2022 Jun 24;50(6):300–12.
52. Yoder BJ, Skacel M, Hedgepeth R, Babineau D, Ulchaker JC, Liou LS, et al. Reflex UroVysion Testing of Bladder Cancer Surveillance Patients With Equivocal or Negative Urine Cytology. *Am J Clin Pathol*. 2007 Feb 1;127(2):295–301.
53. Lokeshwar VB, Selzer MG. Urinary bladder tumor markers. *Urol Oncol*. 2006;24(6):528–37.
54. Chou R, Gore JL, Buckley D, Fu R, Gustafson K, Griffin JC, et al. Urinary Biomarkers for Diagnosis of Bladder Cancer. *Ann Intern Med*. 2015 Dec 15;163(12):922–31.
55. Toprak U. Mesane Kanserlerinde Radyolojik Görüntüleme Yeni Gelişmeler. In: Tuncel A, editor. *Mesane Kanseri Güncelleme*. 3rd ed. Türk Üroloji Derneği; 2015. p. 53–71.
56. Tachibana M, Baba S, Deguchi N, Jitsukawa S, Hata M, Tazaki H, et al. Efficacy of gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiation between superficial and muscle-invasive tumor of the bladder: a comparative study with computerized tomography and transurethral ultrasonography. *J Urol*. 1991 Jun;145(6):1169–73.
57. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol*. 2000 Feb;163(2):524–7.
58. Jana S, Blafox MD. Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder. *Semin Nucl Med*. 2006 Jan;36(1):51–72.
59. Drieskens O, Oyen R, Van Poppel H, Vankan Y, Flamen P, Mortelmans L. FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Dec;32(12):1412–7.
60. Apolo AB, Riches J, Schöder H, Akin O, Trout A, Milowsky MI, et al. Clinical Value of Fluorine-18 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Bladder Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Sep 1;28(25):3973–8.
61. Edge S. Urinary bladder, AJCC cancer staging manual. In New York: Springer; 2010. p. 497-505.
62. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 1;19(3):666–75.
63. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the

- bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2414–22; discussion 2422.
64. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Boufflioux C, Denis L, et al. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *Eur Urol*. 2006 Mar;49(3):466–77.
 65. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol*. 2017 Nov;72(5):801–13.
 66. Kurth KH, Denis L, Boufflioux Ch, Sylvester R, Debruyne FMJ, Pavone-Macaluso M, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer*. 1995 Oct;31(11):1840–6.
 67. Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Sep 7;70(5):404–23.
 68. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2018 Jun;73(6):925–33.
 69. NCCN Guidelines Bladder Cancer Version 2.2021. National Comprehensive Cancer Network; 2021.
 70. Philip J, Manikandan R, Venugopal S, Desouza J, Javlé PM. Orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion after cystectomy--a quality-of-life based comparison. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009 Oct;91(7):565–9.
 71. Sasano T, Mabuchi S, Kozasa K, Kuroda H, Kawano M, Takahashi R, et al. The Highly Metastatic Nature of Uterine Cervical/Endometrial Cancer Displaying Tumor-Related Leukocytosis: Clinical and Preclinical Investigations. *Clinical Cancer Research*. 2018 Aug 15;24(16):4018–29.
 72. Mabuchi S, Matsumoto Y, Kawano M, Minami K, Seo Y, Sasano T, et al. Uterine Cervical Cancer Displaying Tumor-Related Leukocytosis: A Distinct Clinical Entity With Radioresistant Feature. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2014 Jun 19;106(7):dju147–dju147.
 73. Cho Y, Kim KH, Yoon HI, Kim GE, Kim YB. Tumor-related leukocytosis is associated with poor radiation response and clinical outcome in uterine cervical cancer patients. *Annals of Oncology*. 2016 Nov;27(11):2067–74.
 74. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Horie T, Kubota K. Inflammation-Based Prognostic Score Is a Novel Predictor of Postoperative Outcome in Patients With Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 2007 Dec;246(6):1047–51.
 75. Wu XS, Shi LB, Li ML, Ding Q, Weng H, Wu WG, et al. Evaluation of Two Inflammation-Based Prognostic Scores in Patients with Resectable Gallbladder Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014 Feb 1;21(2):449–57.
 76. Choi ES, Kim HS, Han I. Elevated Preoperative Systemic Inflammatory Markers Predict Poor Outcome in Localized Soft Tissue Sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar 4;21(3):778–85.
 77. Wei X li, Wang F hua, Zhang D sheng, Qiu M zhen, Ren C, Jin Y, et al. A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell

- carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio. *BMC Cancer*. 2015 Dec 2;15(1):350.
78. Wei Y, Jiang YZ, Qian WH. Prognostic Role of NLR in Urinary Cancers: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014 Mar 18;9(3):e92079.
 79. Can C, Baseskioglu B, Yilmaz M, Colak E, Ozen A, Yenilmez A. Pretreatment Parameters Obtained from Peripheral Blood Sample Predicts Invasiveness of Bladder Carcinoma. *Urol Int*. 2012;89(4):468–72.
 80. Krane LS, Richards KA, Kader AK, Davis R, Balaji KC, Hemal AK. Preoperative Neutrophil/Lymphocyte Ratio Predicts Overall Survival and Extravesical Disease in Patients Undergoing Radical Cystectomy. *J Endourol*. 2013 Aug;27(8):1046–50.
 81. Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, Choichiro O, Horiguchi Y, Namiki K, et al. Prognostic Value of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Establishment of Novel Preoperative Risk Stratification Model in Bladder Cancer Patients Treated With Radical Cystectomy. *Urology*. 2012 May;79(5):1085–91.
 82. Bao Y, Wang Y, Li X, Pan M, Zhang H, Cheng Z, et al. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in urothelial carcinoma patients: a meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2019 Dec 27;19(1):315.
 83. Ma J ying, Hu G, Liu Q. Prognostic Significance of the Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy: A Meta-Analysis of 5638 Individuals. *Dis Markers*. 2019 Apr 4;2019:1–8.
 84. Shao Y, Geng Y, Gu W, Ning Z, Huang J, Pei H, et al. Assessment of Lymph Node Ratio to Replace the pN Categories System of Classification of the TNM System in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016 Oct;11(10):1774–84.
 85. Geng Y, Shao Y, Zhu D, Zheng X, Zhou Q, Zhou W, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Propensity Score-matched Analysis. *Sci Rep*. 2016 Dec 21;6(1):39482.
 86. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic Immune-inflammation Index, Based on Platelet Counts and Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Is Useful for Predicting Prognosis in Small Cell Lung Cancer. *Tohoku J Exp Med*. 2015;236(4):297–304.
 87. Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, Dall'Agata M, Tassinari D, Leo S, et al. Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016 May 31;7(22):33210–9.
 88. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol*. 2014 Mar;23(1):31–9.
 89. Mano Y, Yoshizumi T, Yugawa K, Ohira M, Motomura T, Toshima T, et al. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Is a Predictor of Survival After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplantation*. 2018 Nov 8;24(11):1603–11.
 90. Watanabe K, Yasumoto A, Amano Y, Kage H, Goto Y, Yatomi Y, et al. Mean platelet volume and lymphocyte-to-monocyte ratio are associated with shorter

- progression-free survival in EGFR-mutant lung adenocarcinoma treated by EGFR tyrosine kinase inhibitor. *PLoS One*. 2018 Sep 7;13(9):e0203625.
91. Shimura T, Shibata M, Gonda K, Hayase S, Sakamoto W, Okayama H, et al. Prognostic impact of preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with colorectal cancer with special reference to myeloid-derived suppressor cells. *Fukushima J Med Sci*. 2018;64(2):64–72.
 92. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2014 Dec 1;20(23):6212–22.
 93. Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, Dall'Agata M, Tassinari D, Leo S, et al. Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016 May 31;7(22):33210–9.
 94. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic Immune-inflammation Index, Based on Platelet Counts and Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Is Useful for Predicting Prognosis in Small Cell Lung Cancer. *Tohoku J Exp Med*. 2015;236(4):297–304.
 95. Zhang W, Wang R, Ma W, Wu Y, Maskey N, Guo Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of bladder cancer patients after radical cystectomy. *Ann Transl Med*. 2019 Sep;7(18):431–431.
 96. Li J, Cao D, Huang Y, Xiong Q, Tan D, Liu L, et al. The Prognostic and Clinicopathological Significance of Systemic Immune-Inflammation Index in Bladder Cancer. *Front Immunol*. 2022 Apr 28;13.
 97. Grossmann NC, Schuettfort VM, Pradere B, Rajwa P, Quhal F, Mostafaei H, et al. Impact of preoperative systemic immune-inflammation Index on oncologic outcomes in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2022 Mar;40(3):106.e11-106.e19.
 98. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *New England Journal of Medicine*. 1999 Feb 11;340(6):448–54.
 99. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin Concentrations Are Primarily Determined by the Body Cell Mass and the Systemic Inflammatory Response in Cancer Patients With Weight Loss. *Nutr Cancer*. 2001 Mar 18;39(2):210–3.
 100. Lambert JW, Ingham M, Gibbs BB, Given RW, Lance RS, Riggs SB. Using Preoperative Albumin Levels As a Surrogate Marker for Outcomes After Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *Urology*. 2013 Mar;81(3):587–92.
 101. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. 2010 Dec 22;9(1):69.
 102. Liu J, Dai Y, Zhou F, Long Z, Li Y, Liu B, et al. The prognostic role of preoperative serum albumin/globulin ratio in patients with bladder urothelial carcinoma undergoing radical cystectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2016 Nov;34(11):484.e1-484.e8.

103. Niwa N, Matsumoto K, Ide H, Nagata H, Oya M. Prognostic Value of Pretreatment Albumin-to-Globulin Ratio in Patients With Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Jun;16(3):e655–61.
104. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio, a Novel Inflammation-Based Prognostic Score, Predicts Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015 Mar 5;22(3):803–10.
105. Yamauchi Y, Safi S, Muley T, Warth A, Herth FJF, Dienemann H, et al. C-reactive protein-albumin ratio is an independent prognostic predictor of tumor recurrence in stage IIIA-N2 lung adenocarcinoma patients. *Lung Cancer*. 2017 Dec;114:62–7.
106. Hang J, Xue P, Yang H, Li S, Chen D, Zhu L, et al. Pretreatment C-reactive protein to albumin ratio for predicting overall survival in advanced pancreatic cancer patients. *Sci Rep*. 2017 Jun 7;7(1):2993.
107. Wei X li, Wang F hua, Zhang D sheng, Qiu M zhen, Ren C, Jin Y, et al. A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio. *BMC Cancer*. 2015 May 2;15:350.
108. Guo Y, Cai K, Mao S, Zhang J, Wang longsheng, Zhang Z, et al. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio is a significant predictor of survival in bladder cancer patients after radical cystectomy: a retrospective study. *Cancer Manag Res*. 2018 Oct;Volume 10:4789–804.
109. Hsu PP, Sabatini DM. Cancer Cell Metabolism: Warburg and Beyond. *Cell*. 2008 Sep;134(5):703–7.
110. Zhang J, Yao YH, Li BG, Yang Q, Zhang PY, Wang HT. Prognostic value of pretreatment serum lactate dehydrogenase level in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015 Apr 22;5(1):9800.
111. Li J, Cheng Y, Liu G, Ji Z. The association of pretreatment serum albumin with outcomes in bladder cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018 Jun;Volume 11:3449–59.
112. Xu H, Lin T, Ai J, Zhang J, Zhang S, Li Y, et al. Utilizing the Lactate Dehydrogenase-to-Albumin Ratio for Survival Prediction in Patients with Bladder Cancer After Radical Cystectomy. *J Inflamm Res*. 2023 Apr;Volume 16:1733–44.
113. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan 8;69(1):7–34.
114. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Medical Sciences*. 2020 Mar 13;8(1):15.
115. Fonteyne V, Ost P, Bellmunt J, Droz JP, Mongiat-Artus P, Inman B, et al. Curative Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Elderly Patients: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2018 Jan;73(1):40–50.
116. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, Schutz FAB, Salhi Y, Winquist E, et al. Prognostic Factors in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract Experiencing Treatment Failure With Platinum-Containing Regimens. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Apr 10;28(11):1850–5.
117. Sonpavde G, Pond GR, Rosenberg JE, Bajorin DF, Choueiri TK, Necchi A, et al. Improved 5-Factor Prognostic Classification of Patients Receiving Salvage

- Systemic Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *Journal of Urology*. 2016 Feb;195(2):277–82.
118. Mungan NA, Aben KKH, Schoenberg MP, Visser O, Coebergh JWW, Witjes JA, et al. Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival. *Urology*. 2000 Jun;55(6):876–80.
 119. Waldhoer T, Berger I, Haidinger G, Zielonke N, Madersbacher S. Sex Differences of $\geq$ pT1 Bladder Cancer Survival in Austria: A Descriptive, Long-Term, Nation-Wide Analysis Based on 27,773 Patients. *Urol Int*. 2015;94(4):383–9.
 120. Zaitzu M, Toyokawa S, Tonooka A, Nakamura F, Takeuchi T, Homma Y, et al. Sex differences in bladder cancer pathology and survival: analysis of a population-based cancer registry. *Cancer Med*. 2015 Mar 23;4(3):363–70.
 121. Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M, Lotan Y, Noon AP, Resnick MJ, et al. Gender and Bladder Cancer: A Collaborative Review of Etiology, Biology, and Outcomes. *Eur Urol*. 2016 Feb;69(2):300–10.
 122. Wolff I, Brookman-May S, May M. Sex difference in presentation and outcomes of bladder cancer. *Curr Opin Urol*. 2015 Sep;25(5):418–26.
 123. Henning A, Wehrberger M, Madersbacher S, Pycha A, Martini T, Comploj E, et al. Do differences in clinical symptoms and referral patterns contribute to the gender gap in bladder cancer? *BJU Int*. 2013 Jul 15;112(1):68–73.
 124. Mitra AP, Skinner EC, Schuckman AK, Quinn DI, Dorff TB, Daneshmand S. Effect of gender on outcomes following radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: A critical analysis of 1,994 patients. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014 Jan;32(1):52.e1-52.e9.
 125. Jessen C, Agerbaek M, Maase H Von Der. 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. *Acta Oncol (Madr)*. 2009 Jan 8;48(3):411–7.
 126. Taguchi S, Kawai T, Nakagawa T, Nakamura Y, Kamei J, Obinata D, et al. Prognostic significance of the albumin-to-globulin ratio for advanced urothelial carcinoma treated with pembrolizumab: a multicenter retrospective study. *Sci Rep*. 2021 Aug 2;11(1):15623.
 127. Lu Y, Tao J. Diabetes Mellitus and Obesity as Risk Factors for Bladder Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 7;12.
 128. van de Schans SAM, Janssen-Heijnen MLG, Biesma B, Smeenk FWJM, van de Poll-Franse LV, Seynaeve C, et al. COPD in cancer patients: Higher prevalence in the elderly, a different treatment strategy in case of primary tumours above the diaphragm, and a worse overall survival in the elderly patient. *Eur J Cancer*. 2007 Oct;43(15):2194–202.
 129. Jewett HJ, Strong GH. Infiltrating Carcinoma of the Bladder: Relation of Depth of Penetration of the Bladder Wall to Incidence of Local Extension and Metastases. *Journal of Urology*. 1946 Apr;55(4):366–72.
 130. Thrasher JB, Frazier HA, Robertson JE, Dodge RK, Paulson DF. Clinical variables which serve as predictors of cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer*. 1994 Mar 15;73(6):1708–15.

131. VIEWEG J, GSCHWEND JE, HERR HW, FAIR WR. THE IMPACT OF PRIMARY STAGE ON SURVIVAL IN PATIENTS WITH LYMPH NODE POSITIVE BLADDER CANCER. *Journal of Urology*. 1999 Jan;161(1):72–6.
132. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-Term Survival in Metastatic Transitional-Cell Carcinoma and Prognostic Factors Predicting Outcome of Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1999 Oct;17(10):3173–81.
133. Turkbey B, Basaran C, Karcaaltincaba M, Akpınar E, Oguz B, Akata D, et al. Peritoneal carcinomatosis in urinary bladder cancer. *Clin Imaging*. 2008 May;32(3):192–5.
134. Rosenstein M, Wallner K, Scher H, Sternberg CN. Treatment of Brain Metastases from Bladder Cancer. *Journal of Urology*. 1993 Mar;149(3):480–3.
135. Vale CL. Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Eur Urol*. 2005 Aug;48(2):202–6.
136. Vale CL. Adjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Eur Urol*. 2005 Aug;48(2):189–201.
137. Galsky MD, Stensland K, Sfakianos JP, Mehrazin R, Diefenbach M, Mohamed N, et al. Comparative Effectiveness of Treatment Strategies for Bladder Cancer With Clinical Evidence of Regional Lymph Node Involvement. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Aug 1;34(22):2627–35.
138. Elbakry AA, Trump T, Ferari C, Mattes MD, Luchey A. Survival outcomes in node-positive non-metastatic bladder cancer: An analysis of the national cancer database. *Arab J Urol*. 2022 Oct 2;20(4):175–81.
139. Hamano I, Hatakeyama S, Iwamura H, Fujita N, Fukushima K, Narita T, et al. Preoperative chronic kidney disease predicts poor oncological outcomes after radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Oncotarget*. 2017 Sep 5;8(37):61404–14.
140. Bartsch GC, Kuefer R, Gschwend JE, de Petriconi R, Hautmann RE, Volkmer BG. Hydronephrosis as a Prognostic Marker in Bladder Cancer in a Cystectomy-Only Series. *Eur Urol*. 2007 Mar;51(3):690–8.
141. Bellmunt J, Ribas A, Eres N, Albanell J, Almanza C, Bermejo B, et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer*. 1997 Nov 15;80(10):1966–72.
142. Petrioli R, Frediani B, Manganelli A, Barbanti G, De Capua B, De Lauretis A, et al. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients: A randomized phase II study. *Cancer*. 1996 Jan 15;77(2):344–51.
143. Mjaess G, Chebel R, Karam A, Moussa I, Pretot D, Abi Tayeh G, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in urological tumors: an umbrella review of evidence from systematic reviews and meta-analyses. *Acta Oncol (Madr)*. 2021 Jun 3;60(6):704–13.
144. Zhang GM, Zhu Y, Luo L, Wan FN, Zhu YP, Sun LJ, et al. Preoperative lymphocyte-monocyte and platelet-lymphocyte ratios as predictors of overall survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Tumor Biology*. 2015 Nov 2;36(11):8537–43.

145. Wang X, Ni X, Tang G. Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2019 Aug 14;9.
146. Peng D, Gong Y qing, Hao H, He Z song, Li X song, Zhang C jian, et al. Preoperative Prognostic Nutritional Index is a Significant Predictor of Survival with Bladder Cancer after Radical Cystectomy: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2017 Dec 2;17(1):391.
147. Yilmaz A, Yilmaz H, Tekin SB, Bilici M. The prognostic significance of hemoglobin-to-red cell distribution width ratio in muscle-invasive bladder cancer. *Biomark Med.* 2020 Jun;14(9):727–38.
148. Russo P, Marino F, Rossi F, Bizzarri FP, Ragonese M, Dibitetto F, et al. Is Systemic Immune-Inflammation Index a Real Non-Invasive Biomarker to Predict Oncological Outcomes in Patients Eligible for Radical Cystectomy? *Medicina (B Aires).* 2023 Nov 22;59(12):2063.
149. Dai J, Tang K, Xiao W, Yu G, Zeng J, Li W, et al. Prognostic Significance of C-reactive Protein in Urological Cancers: a Systematic Review and Meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2014 Apr 30;15(8):3369–75.
150. Wu M, Zhou Y, Chen Q, Yu Z, Gu H, Lin P, et al. Prognostic Role of Pretreatment C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Urological Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2022 Apr 11;12.
151. Gu S, Yang C. Serum lactate dehydrogenase level predicts the prognosis in bladder cancer patients. *BMC Urol.* 2023 Apr 25;23(1):65.
152. Su S, Liu L, Sun C, Yang L, Nie Y, Chen Y, et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2020 Nov;38(11):852.e1-852.e9.

8. EKLER

EK 1. Çalışma İzlem Şeması

	Nisan 2023	Mayıs 2023	Haziran 2023	Temmuz 2023	Ağustos 2023	Eylül 2023	Ekim 2023	Kasım 2023	Aralık 2023	Ocak 2024	Şubat 2024
Konu Seçimi											
Kaynak Seçimi											
Hazırlık ön çalışma											
Etik kurul onayı											
Veri toplama											
Veri girişi											
Çözümleme											
İstatistiksel Analizler											
Tez yazımı											