



Tıp Fakültesi

**TC. MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

İLERLEMİŞ MESANE KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

**Dr. ZEYNEP ALACA TOPÇU
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2019



Tıp Fakültesi

**TC. MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İLERLEMİŞ MESANE KANSERİNDE PROGNOSTİK
FAKTÖRLER**

**Dr. ZEYNEP ALACA TOPÇU
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Prof. Dr. FAYSAL DANE

İSTANBUL 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİL, TABLO ve GRAFİKLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	2
2.2. Etiyoloji	4
2.3. Histopatolojik Sınıflandırma	6
2.4. Evrelendirme	8
2.5. Derecelendirme	10
2.6. Klinik ve Fizik Muayene	11
2.7. Tanı	12
2.7.a. İdrar Analizi	13
2.7.b. Sistoskopi	13
2.7.c. İdrar Sitolojisi	13
2.7.d. İdrar Bazlı Belirteçler	14
2.7.e. Radyolojik Görüntüleme	15
2.7.f. Metastatik Hastalık Taraması	16
2.8. Erken Evre Mesane Kanseri Prognostik Faktörler ve Biyolojik Belirteçler	17
2.9. Tedavi	19
2.9.a. Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Tedavi	19
2.9.b. Kas İnvaziv Mesane Kanseri Tedavi	21
2.9.c. Metastatik Mesane Kanseri Tedavi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Yöntem ve Çalışma Tasarımı	26
3.2. İstatiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
4.1. Demografik Bulgular ve Klinik Özellikler	28
4.2. Hastaların Gözlenen Sağ Kalım Oranları (GS).....	34
5. TARTIŞMA.....	54
5.a. Tek Değişkenli Analiz Sonuçlarının Yorumlanması	54
5.b. Çok Değişkenli Analiz Sonucunun Yorumlanması	60
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	64
8. EKLER (Beyan, Etik Kurul Onay Yazısı)	69

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübelerinden sürekli faydalandığım, çalışmanın tamamlanması için katkılarını ve değerli bilgilerini asla esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Faysal Dane'ye, asistanlığım süresince mesleki tecrübesi ve bizlere verdiği değer ve katkı ile her zaman yanımda hissettiğim hocam Prof. Dr. P.Fulden Yumuk'a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım Doç. Dr. Nalan Babacan'a, çalışmam da emeği geçen Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'mızın tüm hocalarına, yandal uzmanlarına ve arşiv görevlimiz Hüseyin Bey'e sonsuz teşekkür ediyorum.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan, pozitif bakış açısı, bilimsel yeteneği ve yol göstericiliği ile örnek aldığım ve birlikte çalışmaktan dolayı kendimi şanslı hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Akif Öztürk'e sonsuz teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübeleri ile sürekli yanımda olan, akademik vizyonu ve hayat görüşüyle örnek aldığım anabilim dalımızın değerli başkanları Prof. Dr. İshak Çetin Özener ve Prof. Dr. Rafi Haner Diresekeneli başta olmak üzere üzerimde emeği geçen bütün hocalarıma sonsuz teşekkür ediyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Çalışmamızın devamındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. M. Emre Yıldırım'a ve arşiv görevlisi Oktay Bey'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca desteklerini her daim yanımda hissettiğim, asistanlığımın keyifli geçmesine vesile olan arkadaşlarım Dr. Ahmet Mert Yanık, Dr. Begüm Küver, Dr.Yasin İzgi ve Dr. Meryem Demir'e teşekkür ediyorum.

Asistanlık sürecimdeki yol arkadaşlarım, eş kıdemlerim Dr. Betül Çetin, Dr. Arınç Harman, Dr. Gözde Yıldızhan, Dr. Tuğba Kaya, Dr. Beyza Us, Dr. Gökçen Umurca, Dr. Fuad Jafarov, Dr. Fatih Demirci ve Dr. Gülnaz Mammedzade'ye ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan, intörn doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma çok teşekkür ediyorum.

On yılı aşkın dostluklarıyla her günümde yanımda olan kıymetli dostlarım Dr. Aylin Akbulut, Dr. Tuba Nur İzgi ve Dr. Kübra Karkaç'a çok teşekkür ediyorum.

Her zaman yanımda olan, bugünlere gelmem için sonsuz emek ve fedakârlıkta bulunan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim annem Şükran Alaca ve babam Nusret Alaca'ya, ailemizi büyüten ve değer katan annem Nuran Topçu, babam İlhan Topçu ve kardeşlerim Onur Topçu ve Ayça Topçu'ya hayatıma kattıkları tüm güzellikler için sonsuz teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği ilk andan itibaren kendimi şanslı hissetmemi sağlayan, asistanlık ve tez sürecindeki sonsuz desteği ile her günümde yanımda olan, elimi hiç bırakmayan hayat arkadaşım Atakan'ıma çok teşekkür ediyorum.

Zeynep Alaca Topçu - Temmuz 2019

ÖZET

Amaç:

İlerlemiş mesane kanser tanısı alan hastalarda metastatik olduğu andaki klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerinin genel sağ kalıma ve prognoza etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntem:

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalları'nda takipli 18 yaş üstü metastatik mesane kanseri tanısı almış laboratuvar, klinik ve radyolojik verileri mevcut olan toplam 121 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların ilerlemiş mesane kanseri tanısı aldıkları andaki yaşı, cinsiyeti, sigara içme durumları, eşlik eden komorbid hastalıkları, ECOG PS durumu, tümör histolojisi, ilk tanı anındaki evresi, lokal tedavi (KRT) ile radikal sistektomi uygulanıp uygulanmadığı, hemogram, biyokimya ve metastaz bölgeleri, aldıkları kemoterapi rejimleri, kemoterapi alındığı süre sırasında hastaneye yatış-acil servis başvuruları ve son olarak da son durumları (vefat/sağ) sistemden ve hasta yakınlarına ulaşılarak öğrenilerek kaydedildi ve değerlendirmeye alındı.

Bulgular:

Çalışmaya alınan 121 hastanın 109'u erkek 12'si kadındı. Hastaların ortalama yaşı $66 \pm 10,4$ (min:37,8, maks:88) ve ortalama VKİ'leri $25,3 \pm 4,43$ (min:17,9, maks:45,6)di. 107 hasta sigara kullanıcısı veya eski içiciydi. 69 hasta lokal/lokal ileri mesane kanseri tanısı alıp takiplerinde metastaz gelişmekle birlikte 52 hasta de novo metastatikti. 44 hastaya radikal sistektomi, 21 hastaya da lokalize kemoradyoterapi uygulanmıştı. Histolojik alt tiplerden en sık ürotelyal karsinom ve onun differansiye formları görüldü (n=115). Tek değişkenli sağ kalım analizleri Kaplan Meier yöntemi ile alt grup analizleri de Log-Rank testi ile değerlendirildi. p değeri $<0,05$ anlamlı kabul edildi. Tek değişkenli alt grup analizlerinde kötü ECOG PS durumu (≥ 2), anormal lökosit sayısı, anormal nötrofil sayısı, anormal lenfosit sayısı, nötrofil

lenfosit oranı (NLR) ≥ 5 olması, düşük hemoglobin düzeyi (<10 gr/dL), anormal trombosit sayısı, albümin düşüklüğü ($<3,5$ gr/dL), yüksek CRP düzeyi (>10 mg/dl), yüksek ALP düzeyi (>120 U/L), yüksek LDH düzeyi (>220 U/L), karaciğerde metastaz varlığı, kemoterapi alamama ve kemoterapi sırasında yatış-acile başvurunun sık olması (≥ 3) kötü prognozla ilişkili bulundu. Kötü ECOG PS ile kemoterapi alabilme durumu direkt korele olduğu için bu iki parametrenin etkisi sadece ECOG PS ile değerlendirildi (Spearman korelasyon rho $p < 0.0001$). Diğer parametreler çok değişkenli analizde incelendiğinde yine kötü ECOG PS durumu (HR 1,8 %95 GA 1,04-3,14, $p=0,036$), düşük hemoglobin düzeyi (HR 1,67 %95 GA 1,009-2,77, $p=0,046$), düşük albümin düzeyi (HR 2,08 %95 GA 1,24-3,5, $p=0,006$) ve anormal lökosit düzeyi (HR 2,26 %95 GA 1,32-3,87, $p=0,003$) direkt olarak kötü prognozla ilişkili olarak bulundu.

Sonuç:

Ülkemizde ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte mesane kanserinin görülme sıklığı artmakta fakat buna rağmen hastalığın mortalite ve morbiditesinin yüksek seyrettiği düşünülmektedir. Kötü ECOG PS durumu, düşük hemoglobin düzeyi, anormal lökosit sayısı ve düşük albümin düzeyi kötü prognozla ilişkili bulunmakla birlikte prognostik faktörlerin bilinmesi, tedavi kararının verilmesini ve hastalık seyrinin tahmin edilebilmesini kolaylaştırmakta olup bunların belirlenmesi klinik açıdan önemlidir. Ülkemiz özelinde bu alanda daha geniş hasta sayılı çalışmaların yapılmasının, gerek standart gerekse deneysel tedavilerin doğru hasta grubuna uygulanması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Prognostik faktörler, ilerlemiş mesane kanseri, genel sağ kalım

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Objective:

The aim of our study was to research the effect of clinical, laboratory and radiological data on overall survival and prognosis in patients with advanced bladder cancer at metastat

Method:

A total of 121 patients, whose laboratory, clinical and radiological data were available, with the diagnosis of metastatic bladder cancer over the age of 18, who were followed up at the Marmara University Faculty of Medicine and Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital Medical Oncology Department, were included in the study. Patient files were reviewed retrospectively. Age, sex, smoking status, comorbid diseases, ECOG PS status, tumor histology, stage at the time of initial diagnosis, whether radical cystectomy was performed with local treatment (CRT), hemogram, biochemistry and metastasis regions, when patients were diagnosed with advanced bladder cancer, their chemotherapy regimens, hospitalization-emergency room applications during the period of chemotherapy and their latest status (death / alive) via death notification system were recorded and evaluated.

Results:

Of the 121 patients included in the study, 109 were male and 12 were female. The mean age of the patients was 66 ± 10.4 (min: 37.8, max: 88) and the mean BMI was 25.3 ± 4.43 (min: 17.9, max: 45.6). 107 patients were smokers or former smokers. 69 patients were diagnosed as local / locally advanced bladder cancer and metastasis was developed in their follow-up, but 52 patients were de novo metastatic. Radical cystectomy was performed in 44 patients and localized chemoradiotherapy in 21 patients. The most common histologic subtypes were urothelial carcinoma and its differentiated forms (n = 115). Univariate survival analyzes were evaluated with Kaplan Meier method and subgroup analyzes were evaluated with Log-Rank test. p value <0.05 was considered significant. In univariate subgroup analyzes; poor ECOG

PS status (≥ 2), abnormal leukocyte count, abnormal neutrophil count, abnormal lymphocyte count, neutrophil lymphocyte ratio (NLR) ≥ 5 , low hemoglobin level (< 10 g / dL), abnormal platelet count, low albumin count (< 3.5 g / dL), high CRP level (> 10 mg / dl), high ALP level (> 120 U / L), high LDH level (> 220 U / L), presence of liver metastasis, inability to receive chemotherapy and frequent admission to hospital during chemotherapy (≥ 3) were associated with poor prognosis. As the status of receiving chemotherapy and poor ECOG PS status are directly correlated; the effect of these two parameters were evaluated only with ECOG PS (Spearman correlation rho $p < 0.0001$). When the other parameters were analyzed in multivariate analysis; poor ECOG PS status (HR 1.8 %95 CI 1.04-3.14, $p = 0.036$), low hemoglobin level (HR 1.67 %95 CI 1.009-2.77, $p = 0.046$), low albumin level (HR 2.08 %95 CI 1.24-3.5, $p = 0.006$) and abnormal leukocyte level (HR 2,26 %95 GA 1,32-3,87, $p = 0,003$) were found to be directly associated with poor prognosis.

Conclusion:

The incidence of bladder cancer increases with the prolonged life expectancy in our country, but it is thought that the mortality and morbidity of the disease is still high. Although poor ECOG PS status, low hemoglobin level, abnormal leukocyte count and low albumin level are associated with poor prognosis, knowledge of prognostic factors makes it easier to make treatment decisions and predict the course of the disease, and its determination is clinically important. In our country, we believe that it is important to conduct larger studies in this area in terms of applying both standard and experimental treatments to the right patient group.

Key Words: Prognostic factors, advanced bladder cancer, overall survival

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC: The America Joint Committee on Cancer

ALP: Alkalen Fosfotaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BCG: Bacillus Calmette-Guérin

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CIS: Karsinoma in situ

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

EORTC: European Organization of Research and Treatment of Cancer

EUA: European Association of Urology

FDG: Florodeoksiglukoz

GS: Genel Sağ Kalım

HG: High Grade - Yüksek Dereceli

HGB: Hemoglobin

HPV: Human Papilloma Virüs

İVP: İntravenöz Pyelografi

KRT: Kemo-Radyoterapi

KT: Kemoterapi

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LG: Low Grade - Düşük Dereceli

LVI: Lenfovasküler invazyon

MIBC: Kasa İnvaziv Mesane Kanseri

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı

NMIBC: Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri

PAH: Polisiklik aromatik hidrokarbon

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PFS: Progresyonsuz Sağ kalım

PLT: Trombosit

PUNLMP: Düşük malignite potansiyeli olan papiller ürotelyal

RC: Radikal Sistektomi

RT: Radyoterapi

TNM: Tümör Nod Metastaz

TUR: Transüretral Rezeksiyon

TURBT: Mesane Tümörünün Transüretral Rezeksiyonu

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WBC: Lökosit

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL, TABLOLAR ve GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo-1: Mesane Kanseriinde TNM Evrelemesi

Tablo-2: Evrelere göre tümörlerin gruplandırılması

Tablo-3: Ürotelyal lezyonların WHO/ISUP’a göre sınıflaması

Tablo-4: WHO/ISUP Derecelendirme Sistemi

Tablo-5: EUA (European Association of Urology) Risk Sınıflaması

Tablo-6: ECOG Performans Skorlaması

Tablo-7: Tüm Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo-8: Metastaz İlk Saptandığı Andaki Laboratuvar Değerleri

Tablo-9: Metastaz İlk Saptandığı Andaki Metastaz Bölgeleri

Tablo-10: Metastatik Hastalıkta Verilen Kemoterapi Rejimleri

Tablo-11: VKİ Sınıflandırma Değerleri

Tablo-12: RC sistektomi durumu ile KT seri sayısı

Tablo-13: Genel Sağ Kalım ve Tek Değişkenli Analizler

Tablo-14: NLR 5 ve 3,5 sınır değerleri için, ölümü öngörme açısından hesaplanan sensivite, spesifivite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri

Tablo-15: Metastatik mesane kanseri vakalarında, genel sağ kalım açısından önemli parametrelerin incelendiği Cox Regresyon Analizi

Şekil-1: Tüm Hastaların Tanı Anındaki Evresi, Aldığı Tedavi ve Son Durum Şeması

Şekil-2: Hastaların 23.05.2019 Tarihi İtibari ile Son Durumları

Şekil-3: NLR için ROC analizi

Şekil-4: ROC Curve Eğrisi

Grafik-1: VKİ (1:Normal ve Hafif Kilolu grup (18,5-24,99 kg/m²) ,2: Normal Dışı Grubun (obez ve aşırı zayıf) ile Genel Sağ Kalım İlişkisi

Grafik-2: ECOG Performans Durumu (1: ECOG-0, 2: ECOG:1, 3: ECOG $\geq$ 2) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Grafik-3: Hastaların İlk Tanı Evresi (1:Lokal Hastalık, 2: De Novo Metastatik Hastalık) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Grafik-4: Lokal Tedavi (radikal sistektomi/kemoradyoterapi) Uygulanma Durumu ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Grafik-5: Lökosit Sayısı (1: 4000-10000/ μ L 2: > 10000/ μ L) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Grafik-6: Nötrofil Sayısı (1: normal (2000-6000/ μ L) 2:anormal (referans değerler dışında)) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Grafik-7: Lenfosit Sayısı (1:1000-4800/ μ L 2:referans değer dışındakiler) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Grafik-8a: NLR < 5 ve $\geq$ 5 ile Median GS analizi

Grafik-8b: NLR < 3,5 ve $\geq$ 3,5 ile Median GS analizi

Grafik-9: Hemogloblin Değeri (1: < 10 mg/dL , 2: $\geq$ 10 gr/dL) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Grafik-10: Trombosit Sayısı (1:normal (100000-450000/ μ L) 2: anormal (referans değer dışı) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Grafik-11: Albümin değeri (1:anormal (< 3,5 gr/dL) 2:normal ($\geq$ 3,5 gr/dL) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Grafik-12: CRP değeri (1: <10 mg/dl, 2: $\geq$ 10 mg/dl) ile Genel Sağ kalım İlişkisi

Grafik-13: eGFR (Cockroft formülü ile) (1: $\geq$ 60 ml/dk/1.73m², 2: <60 ml(dk/1,73.²) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Grafik-14: ALP değeri (1:normal $\leq$ 120 U/L 2:anormal >120U/L) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Grafik-15: LDH değeri (1:normal $\leq$ 220U/L 2:anormal > 220U/L) ile Genel Sağ Kalım arasındaki İlişki

Grafik-16: İlk Tanı Anında Karaciğer ve Kemik Metastazının Varlığı ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Grafik-17 Metastaz Saptanan Bölge Sayısı (1: 1 bölge 2: $\geq$ bölge) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Grafik-18: Kemoterapi Alma Durumu (0:KT alamayan, 1: 1 seri KT alan, 2: 2-3 seri KT alan) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Grafik-19: Kemoterapi Rejimi Tipi ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Grafik-20: Sistemik Kemoterapi Alma Sırasında Acil Servise Başvuru ve Yatış Sayısı ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen kanserlerinden olup tipik olarak ileri yaşlarda tespit edilir. İki bin on iki senesindeki yeni 430.000 vaka ile dünyada görülen en sık dokuzuncu kanser türüdür. Sigara içilmesi en önemli etiyolojik faktör olup diğer önemli risk faktörleri mesleki maruziyet (kauçuk ve kablo üretim sanayi vb), içme suyundaki klorlama ve arsenik, HPV (human papilloma virüs), kronik sistit, pelvik radyasyon, ürolitiazis, şistozomiyazis, siklofosamid ve tiyazolidindion grubu ilaç kullanımıdır. Mesane kanseri tipik olarak ağrısız hematüri ile ortaya çıkar, ancak irritatif boşalma semptomlarıyla da (sıklık, aciliyet, dizüri gibi) ilk olarak ortaya çıkabilir. Tanıda idrar sitolojisi ve diğer birçok radyolojik yöntem kullanılmakta olup, tanı için vazgeçilmez ve mutlaka uygulanması gereken yöntem sistoskopi'dir.

Mesane tümörlü hastalarda öncelikle uygulanacak basamak transüretral rezeksiyondur (TUR). TUR evrelendirme için yeterli örneğin alınmasına ve tümörün ortadan kaldırılmasına imkân sağlar. Evre, kanseri nasıl tedavi edeceğine karar vermede ve tedavinin ne kadar başarılı olabileceğini tahmin etmede en önemli faktörlerden biridir. Mesane kanseri için en sık kullanılan evreleme sistemi AJCC (*The American Joint Committee on Cancer*) TNM sistemidir. Mesane kanseri histopatolojisi ise yaklaşık %90 oranında tranzisyonel (ürotelyal) hücreli karsinomdur. Kapsamlı patolojik evreleme radikal sistektomi gerektirir. Kas invaziv olmayan kanserli (Ta, T1, Tis) hastalar için evre, mesane tümörünün (TURBT) transüretral rezeksiyonu ve mesane biyopsileri ile belirlenir. Mesane kanserleri tanı anında %80'i kasa invaziv olmayan "yüzeyel" mesane kanserleridir. Kasa invaziv olmayan "yüzeyel" mesane tümörlerinin %70'i nüksederken %20-30'u daha ileri evreye veya patolojik dereceye progresyon gösterirler. Olguların yaklaşık %20'si ise tanı anında kasa invaziv tümörlerdir. Yeni saptanan kasa invaziv tümörlerin yaklaşık %50'sinde ilk tanı sırasında nodal ya da metastatik hastalık bulunmakta ve yaklaşık 1 yıl içinde hastalarda metastazlara ait klinik semptomlar belirgin hale gelmektedir. Kas invaziv olmayan mesane kanserinde tedavi transüretral rezeksiyon (TUR), genelde ilk tedavi yaklaşımıdır. Bu yöntem tüm tümörlerde histopatolojik değerlendirme ve evreleme yaparken, yüzeyel tümörlerde de tedavi olanağı sağlar. Kas invaziv mesane kanserinde ise altın standart tedavi radikal sistektomidir. Radikal

sistektomi sonrası cerrahi sınırdaki tümör bulunması, lenf nodu metastazı veya perivezikal tutulum durumunda adjuvan KT uygulanmalıdır. Sistemik KT, evrede gerileme sağlamak ve erken dönemde mikrometastazları tedavi etmek amacıyla neoadjuvan olarak da verilebilir. Bu amaçla özellikle sisplatine dayalı rejimler kullanılmaktadır. Radyoterapi (RT) veya kemo-radyoterapi (KRT) ise kas invaziv hastalıkta, radikal sistektomiye (RS) istemeyen ya da RS'ye uygun olmayan hastalar için alternatif bir tedavi seçeneğidir. Metastatik mesane kanserinde, tıbbi durumu uygun ve yaşam beklentisi olan hastalar için uygulanabilecek tedavi yöntemleri sistemik kemoterapi ve immünoterapidir. Ürotelyal karsinom, sisplatin bazlı kemoterapilere oldukça duyarlıdır. Ancak agresif KT'ye rağmen metastatik mesane kanserinde prognoz kötüdür. Birinci basamakta platin bazlı tedavi alıp progrese olan, neoadjuvan ya da adjuvan tedavi ile 12 aydan kısa sürede nüks eden ya da en baştan platin bazlı tedaviye uygun olmayan hastalar için PD1 veya PDL1 üzerinden etki eden immün kontrol noktası inhibitörleri(atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab, durvalumab, erdafitinib) tedavisi düşünülebilir.

Lokalize mesane kanserinin prognozunu belirleyen faktörler tümör sayısı-boyutu ve yapısı, tümörün histolojisi, evresi, derecesi, eşlik eden CIS ve LVI (lenfovasküler invazyon) varlığı, tümörün lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığı şeklinde sıralanabilir. İlerlemiş mesane kanserindeki prognostik faktörlerle ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Sisplatin bazlı kemoterapi alıp progresyon gösteren ileri evre mesane kanserli hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda kötü performans durumunun, visseral metastaz varlığının, ALP, düşük albümin ve hemogloblin düzeyinin kötü prognozla ilgili olduğu gösterilmiştir.

Mesane kanserlerinin kendi içinde farklı davranış biçimleri; gereksiz tedavi ve girişimlerden kaçınarak rekürrens, progresyon ve mortaliteyi öngörecektir prognostik faktörlerin belirlenerek optimum tedavi için hastalığa özgü risk gruplarının oluşturulmasını gerekli kılmıştır. Bu nedenle bizim çalışmamızda, ilerlemiş mesane kanseri sebebiyle Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniklerinde tedavi ve takip edilen hastaların retrospektif olarak epidemiyolojik özelliklerini ortaya koymak ve hastaların klinik ve patolojik parametrelerinin hastalığın prognozuna etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2. Mesane Kanseri

2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen kanserlerinden olmakla birlikte tüm dünyada erkeklerde en sık yedinci, kadınlarda ise en sık görülen on yedinci kanserdir. Gelişmiş batı toplumlarında ise erkeklerde dördüncü kadınlarda ise dokuzuncu en sık görülen kanserdir [1]. Mortalite göz önüne alındığında ise tüm dünyada kanserler içinde onüçüncü sırada yer almaktadır [2]. Hastaların %90'ı 55 yaşın üzerinde tanı almakla birlikte ortalama tanı yaşı 65-70'dir ve erkeklerde kadınlara göre 3-4 kat daha sık görülmektedir. Bu sıklığın nedeni tam olarak aydınlatılamasa da sigara içimi ve mesleki maruziyetler olarak öngörülmektedir [3, 4]. Bazı kayıt çalışmaları, kadınların hamilelik ile ilişkili hormonal değişikliklerden ötürü görece düşük mesane kanseri riskine sahip olduğunu ve doğurganlık sayısı arttıkça bu riskin düşebileceğini göstermiştir. Ayrıca bazı hayvan deneylerinde androjen tedavi almış sıçanlarda östrojen tedavisi almış sıçanlara göre daha fazla mesane kanseri gelişebileceği gösterilmiştir [4]. Dünyada 2012 yılında 430.000 yeni vakayla mesane kanseri sıklığının arttığı görülürken 165.000 kişinin de bu nedenle öldüğü tahmin edilmektedir [5]. Nedeni tam bilinmemekle birlikte mesane kanseri riski siyahilerde beyaz ırka göre daha az olmasına rağmen genel sağ kalımın daha kötü seyrettiği saptanmıştır [6]. Avrupa'da erkeklerdeki insidans kuzeyde daha fazla olmakla birlikte en yüksek oranlar Birleşik Krallık, İspanya ve İsviçre'de 100.000'de 30 olarak görülmüştür. Erkeklerdeki mortalite hızının ise 100.000'de 9 olarak en sık Danimarka, İtalya, Malta ve İspanya'dadır. Kadınlarda ise mortalite hızı 100.000'de 2-3 olmak üzere en çok Danimarka ve Birleşik Krallıkta görülmektedir [7]. Bazı batı Avrupa ülkelerinde ölüm oranları benzer şekilde azalmakla birlikte bazı doğu Avrupa ülkelerinde ise mortalite artmaya devam etmektedir [8].

2.2. Etiyoloji

Mesane kanserinin etiyolojik faktörleri arasında başlıca nedenler sigara kullanımı ve mesleksi maruziyettir. Diğer suçlanan etiyolojik faktörler arasında içme suyuındaki klorlama ve arsenik, HPV, diyet, kronik sistit, kronik üretral kateterizasyon, pelvik radyasyon, ürolitiazis, şistozomiyazis, siklofosamid, fenasetin ve türevi analjezikler ile tiyazolidindionlar sayılabilir.

Sigara, mesane kanseri için bilinen en önemli risk faktörüdür. Sigara içimi ile mesane kanseri arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmekle birlikte pek çok çalışma ile de bu gösterilmiştir. Sigara sayısı ve içme süresine göre değişmekle birlikte sigara içimi mesane kanseri riskini ortalama 2-4 kat arttırmaktadır. Filtrelenmemiş, yüksek katranlı ve siyah tütünlerle yapılmış sigaralarda bu risk daha fazladır [7]. Kadınlarda vakaların %30'unda, erkeklerde ise %50'sinde gözükmeaktadır. Sigara içiminin bırakılmasıyla birlikte bu risk ilk 1-4 yılda %30-35, 25.yıldan sonra ise bu risk %60 oranında düşmektedir [9].

Mesleki maruziyet sigara içiminden sonra bilinen diğer önemli risk faktörüdür ve vakaların %5-25'ini oluşturmaktadır[10]. Kanserojen kimyasallar arasında b-naftilamin, 2-naftilamin, benzidin, 4-aminobifenil (ABP), aromatik aminler, kauçuk ve kablo üretimiyle boyar madde üretiminde kullanılan maddeler sayılabilir [4, 7, 11].

Yeterli sıvı alımı hem içme sıklığını arttırarak hem de vücuda alınan kanserojen maddelerin dilüe edilmesini sağlayarak mesane epiteli ile temasını azaltarak koruyucu etki gösterir. Fakat bununla birlikte içme suyunun dezenfekte edilmesinde kullanılan klorürün ve yine içme suyuna karışan arseniğin mesane kanserini riskini arttırabileceği de bilinmektedir [1, 7, 9].

Kahve, PAH (polisiklik aromatik hidrokarbon), nitrozaminler ve heterosiklik aminler gibi bilinen veya olası mesane kanserojenleri de dahil olmak üzere pek çok kimyasal bileşen içermektedir. Kahve içimi ile mesane kanseri arasındaki ilişki net olmamakla birlikte günde 10 bardak ve daha fazla tüketimin mesane kanseri riskini yaklaşık 1.8 kat arttırabileceği fakat bununla birlikte kahvenin yanında sigara ve yapay tatlandırıcı kullanımının da buna etken olabileceği ve tüm

bu etmenler (sigara, tatlandırıcı vs) dışarıda bırakıldığında kahvenin tek başına risk artışına neden olmadığı düşünülmektedir [9, 12]. Fakat bununla birlikte 2015 senesinde 34 vaka kontrol ve 6 kohortu içeren bir derlemede kahve ile artmış mesane kanseri arasındaki ilişkiye yeniden dikkat çekilmiştir [13].

Üriner sistem enfeksiyonları ve taşları ile sık uygulanan üriner kateterizasyonun mesane kanserine kanseri riskini arttırabilmektedir [14]. Bunun temelinde kronik inflamasyon ve irritasyona bağlı gelişen mesane epitel değişikliği yer almaktadır. Özellikle 3 ve daha sık geçirilen üriner sistem enfeksiyonu riski 2 kat arttırmaktadır. Kronik irritasyon nedeniyle özellikle skuamöz hücreli karsinom riski artar. Sadece alt üriner sistem değil böbrek taşları da mesane kanseri riskini arttırmaktadır [15]. Üriner sistem enfeksiyonlarından özellikle Kuzey Afrika ülkelerinde daha sık görülen paraziter enfeksiyonlardan *Schistosomiasis haematobiumun* yumurtasındaki dikensi çıkıntının neden olduğu kronik irritasyon zemininde ve epitelde yarattığı DNA hasarı nedeniyle skuamöz hücreli kanser gelişebilmektedir [16, 17].

Fenasetin bir analjezik olarak aromatik aminlere benzerliğiyle mutajenik ve karsinojenik etkisi olan ve özellikle artmış mesane kanseri riskiyle ilişkilendirilmiş kimyasaldır [18]. Fenasetin aynı zamanda asetaminofenin bir metaboliti olup yapılan çalışmalar asetaminofenin artmış mesane kanseri riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir [19].

Siklofosfamid ise artmış mesane kanseri ile ilişkilendirilen bir diğer kimyasaldır. Bu ilişki ilk olarak 1970 yılında bildirilmiştir. P53 mutasyonu ve DNA bağlayıcı proteinler üzerinde karsinojenik etkiye neden olduğu düşünülmektedir. Yirmi grama kadar olan kümülatif dozlarda tedavi edilen hastalarda bu risk 2 kat iken 20-50 gr arasındaki kümülatif dozlarda risk 6 kat ve 50 gr üstü kümülatif dozlarda üzerinde tedavi edilenlerde ise risk çok daha fazladır [20].

Radyoterapi/pelvik radyasyonun mesane kanseri riski arttırdığı bilinmektedir [7]. 1997’de over kanseri nedeniyle kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalarda yapılan bir çalışmada radyoterapinin mesane kanseri gelişim riskini 4 kat, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun ise çok daha fazla arttırdığı görülmüştür [21].

Birinci derece akrabalarında mesane kanseri öyküsü olan vakalarda hiç olmayanlara göre risk 2 kat artar. Eğer ailedeki indeks vaka yaşı genç ise (<60 yaş) risk daha da artmaktadır. Fakat yine de diğer kanserlere göre mesane kanserinde ailesel geçiş kuvvetli değildir [4, 7]. Kanser ile genetik yatkınlık giderek önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda N-asetiltransferaz (NAT-2) varyantı ile yavaş asetilasyon, glutatyon S-transferaz mu-1 (GSTM-1)'daki sınıf genotipin, p21, ras, c-myc onkogenlerinin mesane kanseri için belirlenmiş risk faktörü olduğunu göstermiştir [1, 22]. Ayrıca fibroblast growth faktör reseptör 3 (FGFR-3)'de aktive edici mutasyon görülmesi invaziv olmayan mesane kanseri gelişiminde genetik risk oluşturabilmektedir [22]. SLC14A geni ise üre transporter geni olarak bilinir ve idrardaki ürenin sabit bir konsantrasyonda korunmasını sağlar. Eğer bu gende bir değişiklik olursa idrarın sabit üre konsantrasyonu bozulmakta ve bu yoğun konsantre idrarın da mesane epiteli ile teması artıp kanserojen etki gösterebileceği düşünülmektedir [1, 23]. Mikrosatellit instabiliteye sahip Lynch Sendromlu veya Rb gen mutasyonuna bağlı gelişen Retinoblastomlu bireylerde de üst üriner sistem ve mesane kanseri riski artmaktadır [24]. Fakat yine de yapılacak yeni çalışmalarla bu ilişkilerin düzeyinin daha güçlü ortaya konmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

2.3. Histopatolojik Sınıflama

Ürotelyal karsinom, mesane kanserinin %90'ında görülen histolojik alt tiptir. Skuamöz (yassı hücreli), glandüler (adenokarsinom), küçük hücreli, mikropapiller ve sarkomatid karsinom ise görülen diğer histolojik alt tiplerdir. [24, 25]. Bu alt tipler ürotelyal karsinomla birlikte görülmekle birlikte (mikst) saf ya da varyantları olarak da görülebilir. Bu alt tiplerin hepsinin saf formları nüks, lokal invazyon, metastaz eğilimi ve tedaviye yanıt açısından farklı davranış sergilerler. Ürotelyal karsinom ile birlikte görülen skuamöz/glandüler tümörlerin ayırt edilmesi önemlidir çünkü skuamöz differansiasyon yüksek derece ve ileri evre ile ilişkili olmakla birlikte, kemoterapi, radyoterapi ve cerrahiye daha kötü yanıt verir. Skuamöz differansiasyon, mesane ürotelyal karsinomlarında ortalama % 20'sinde ve renal pelvis tümörlerinin ise % 44'ünde mevcuttur. Fakat bunlara rağmen skuamöz differansiasyonun veya glandüler farklılaşmanın varlığı klinik ve cerrahi tedavi yaklaşımını değiştirmemekte veya engellememektedir [26].

Glandüler differansiyasyon ise mesane ürotelyal karsinomların yaklaşık % 6'sında görülür.

Skumöz hücreli karsinom, Kuzey Amerika ve Avrupada mesane kanserlerinin sadece % 5'lik kısmını oluşturmakla birlikte ülkemizin Güneydoğu Anadolu bölgesi ve Mısır gibi *Shistosomiasis heamtobium* enfeksiyonun endemik olduğu yerler de ise sıklığı % 75'e kadar artmaktadır [27]. Bu vakalar genellikle ileri evrede tanı almaktadırlar ve bunlarda radikal sistektomiye ek olarak lenf nodu diseksiyonu yapılması önemli bir sağ kalım avantajı sağlayabilmektedir.

Adenokarsinom ise skuamöze göre daha az sıklıkta görülür ve tümörlerin %10'undan daha azını teşkil eder. Saptandığında öncelikle prostat ve kolorektal olmak üzere diğer komşu organlardan metastazın ekarte edilmesi gerekmektedir. Ekstrofi vezikası olan bireylerde görülen en sık alt tiptir. Adenokarsinom da kemoterapi ve radyoterapiye dirençli histolojik alt tiplerdendir [26, 27].

Küçük hücreli karsinomun seyri ve biyolojik özellikleri küçük hücreli akciğer kanserindeki gibi hızlı büyüme ve erken metastaz yapma özelliği ile benzerdir. Bu alt tipin bir diğer özelliği diğer alt tiplerde sık görülmeyen beyin ve kemik metastazına neden olmasıdır aynı zamanda sistektomiye rağmen okült metastaz sıklığı fazladır. Tüm bu özelliklerinden dolayı tanıdan sonra erken dönemde sistemik kemoterapinin uygulanması gerekmektedir [26].

Sarkomatoid karsinom, mezenkimal iğsi hücrelerden köken alan karsinomlara verilen isimdir. İleri evre ve kötü prognozla ilişkilidir. Sistektomi yapılan hastalarda ürotelyal karsinom ile sarkomatoid karsinom arasında genel sağ kalım arasında ciddi fark bulunmaktadır [26].

Mikropapiller karsinom da diğer nadir görülen histolojik alt tiplerdendir, tedavi başarısızlığı ve genel sağ kalım ürotelyal karsinoma göre daha kötüdür [26].

2.4. Evrelendirme

Evreleme, mesane kanserinde prognoz ve genel sağ kalım için en önemli prognostik faktördür. Evreleme; transüretral rezeksiyon (TUR), TUR öncesi ve sonrası bimanuel palpasyon, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve patojik incelemeyi içeren bir modaliteler kombinasyonu ile gerçekleştirilir. Tüm bunlara rağmen bu klinik yöntemlerle yanlış evreleme olasılığı % 30-50'dir. Bu nedenle daha doğru evreleme için yeni sistemler kullanılmaktadır. Radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu ardından yapılan evreleme daha doğru ve güvenilirdir [7]. DSÖ'e göre bazal membran dışına invazyon yapan tümörler infiltratif olarak adlandırılmaktadır. Muskularis propria invazyonu yapmayan tümörler yüzeysel/superfisiyal mesane kanseri, muskularis propria invazyonu yapanlar ise invaziv mesane kanseri olarak sınıflandırılmaktadır. Evreleme en sık AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından oluşturulan TNM (tümör-nod-metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo-1) [28]. Patolojik evreleme radikal veya parsiyel sistektomi örneklerinin histolojik incelenmesi ile yapılmaktadır. Uzak metastazı değerlendirmek için ise radyolojik/nükleer görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. İlk olarak akciğer röntgeni ile metastaz varlığı değerlendirilmekle birlikte günümüzde en sık bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya pozitron emisyon tomografisi (PET CT) kullanılmaktadır [28].

Tablo-1: Mesane Kanseriinde TNM Evrelemesi [28]

T - Primer Tümör
Tx: Primer tümör değerlendirilememektedir. T0: Primer tümör yok Ta: Non-invaziv papiller karsinom Tis: Karsinoma in-situ: “flat tümör” T1: Subepitel bölgede tümör mevcut T2: Tümör muskularis propriayı içermekte T2a: Tümör yüzeysel kas dokusunu tutmuş (iç yarı) T2b: Tümör derin kas dokusunu tutmuş (dış yarı) T3: Tümör perivezikal bölgeyi tutmuş. T3a: Mikroskobik olarak T3b: Makroskobik olarak (ekstravezikal kitle) T4: Tümör; prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar gibi yapıları tutmuş T4a: Tümör prostat, uterus veya vajinayı tutmuş T4b: Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutmuş
N - Lenf Nodu
NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1: Tek bir bölgesel lenf nodunda tutulum (hipogastrik, obturator, dış iliak veya presakral lenf nodu) N2: Multipl bölgesel lenf nodu tutulum (hipogastrik, obturator, dış iliak veya presakral lenf nodu) N3: Ortak iliak lenf nodunda tutulum
M – Metastaz
Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz var

Tablo-2: Evrelere göre tümörlerin gruplandırılması [28]

Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Evre III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Evre IV	T4b	N0	M0
	Herhangi bir T	N1-3	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.5. Derecelendirme

Aralık 1998 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü / Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (*World Health Organization/International Society of Urologic Pathology [WHO/ISUP]*) tarafınca belirlenmiş olan derecelendirme sistemi, 2004 yılında güncellenmiştir [28]. Bu yeni sınıflandırma, onkologlar, patologlar ve ürologlar tarafından mesane kanseri için etkili olarak kullanılabilecek bir evrensel sınıflandırma sisteminin ihtiyacından dolayı oluşturulmuştur. Bu sistem sadece neoplastik durumlarda değil preneoplastik lezyonlarda da kullanılabilmektedir. Grad genel sağ kalım ile ilişkilidir. Grad arttıkça prognoz daha kötü seyretmektedir [4, 29].

WHO 1973 ile WHO/ISUP 2004 sınıflama sistemleri karşılaştırıldığında, WHO1973'te papillom olarak adlandırılan lezyonlar yeni sınıflamada da aynı şekilde papillom olarak, grad 1 tümörler hem PUNLMP (Düşük malignite potansiyeli olan papiller ürotelyal) hem de düşük dereceli displaziyi, grad 2 tümörler hem düşük dereceli displaziyi hem de yüksek dereceli displaziyi ve grad 3 tümörler ise yüksek dereceli displaziyi kapsayacak şekilde WHO/ISUP 2004 sınıflama sisteminde yer almıştır [4, 30].

Tablo-3: Ürotelyal lezyonların WHO/ISUP’a göre sınıflaması

Normal Normal (az miktarda displazi içerebilir)
Hiperplazi Flat Hiperplazi Papiller Hiperplazi
Atipili Flat Lezyonlar Reaktif (inflamatuvar) atipi Displazi Karsinoma in situ (ciddi derecede displazi içerir)
Papiller Neoplaziler Papillom PUNLMP* Papiller Karsinom; Düşük Grade Papiller Karsinom; Yüksek Grade

*PUNLMP: Düşük malignite potansiyeli olan papiller ürotelyal

Tablo-4: WHO/ISUP Derecelendirme Sistemi

WHO 1987	WHO/ISUP 2004
Papillom	Papillom
Grade 1	PUNLMP
Grade 1, Grade 2	Düşük Grade
Grade 2, Grade 3	Yüksek Grade

*PUNLMP: Düşük malignite potansiyeli olan papiller ürotelyal

2.6. Klinik ve Fizik Muayene

Mesane kanserli hastalarda ilk semptom sıklıklı ağrısız hematüri olmakla birlikte irritatif işeme semptomları da (poliüri, sıkışma, disüri, noktüri) görülebilir. Semptomlar aralıklı olarak görülür. Bazı hastalarda metastazlara bağlı semptomlar da kendini gösterebilir. Mesane kanserine otopsi serilerinde insidental olarak nadiren rastlanır, hastaların çoğunlukla semptomatik hale geldiği düşünülmektedir [31, 32].

Ağrısız, aralıklı, işeme ile birlikte olan makroskopik hematüri mesane kanserinin ilk ve en sık semptomudur ve hastaların % 75'inde görülür. Makroskopik hematüri varlığında kişinin mesane kanseri olma olasılığı % 10-20 iken mikroskopik hematüri de bu olasılık %0,4-6,5'dir [3, 32, 33].

Poliüri, dizüri, sıkışma, idrar çapında azalma ve noktüri mesane kanserinde diğer sık görülen semptomlardandır ve her 3 hastanın 1 inde görülür. İrritatif işeme semptomları idrar yolu enfeksiyonu, prostatit, böbrek taşı gibi benign hastalıklara bağlı olarak da görülebilmesi nedeniyle tanıyı geciktirip hastaların daha ileri evrede tanı konulmasına neden olabilir [3, 33].

Mesane kanserinde ağrı sıklıkla lokal ileri ve metastatik hastalığa bağlı olarak görülmektedir. Primer tümörün ve metastazın büyüklüğüne ve yerine göre ağrının yeri ve karakteri değişmektedir. Örneğin üreter çıkış obstrüksiyonuna bağlı yan ağrısı görülebilir. Suprapubik ağrısı ise sıklıkla primer kanserin direk invazyonuna ya da sinirlere invazyonu sonucu görülebilir. Presakral sinirlerin ve ürogenital fossanın infiltrasyonuna bağlı perineal ağrı da görülebilmektedir. Abdominal veya sağ üst kadranda ağrısı ise abdominal lenf nodu metastazını ve karaciğer metastazını düşündürmelidir. Kemik ağrısı kemik metastazını, dirençli baş ağrısı ise kranial metastazı akla getirmelidir [3].

Yorgunluk, kilo kaybı, iştahsızlık gibi konstitüsyonel semptomlar sıklıkla metastatik hastalık varlığında görülür. Bazende bilateral üreter basısına bağlı postrenal böbrek yetmezliği görülmesine bağlı bulantı, kusma, idrar çıkışında azalma gibi semptomlarla da karşılaşılabilir. Metastaz olmadan da primer tümör basısına bağlı bilateral alt ekstremitte ödemi görülebileceği unutulmamalıdır [32].

Mesane kanserli hastalarda tam bir fizik muayneye ek olarak erkeklerde dijital prostat ve rektum muayneleri ile birlikte kadınlarda da vajina ve rektumun bimanüel muaynesi muhakkak yapılmalıdır [25].

2.7.Tanı

Diğer nedenlerle açıklanamayan hematüri varlığında ve 40 yaşın üzerindeki bireylerde ürotelyal kanserler düşünülmelidir. Tanısal değerlendirmenin amacı ise kanserin tanısını, yerini, evresini ve kas invazyonunun varlığını/yokluğunu

belirlemektir. Tam bir ürolojik muayene ile birlikte hematürinin kaynağının araştırılması için idrar analizi yapılmalıdır. Bu değerlendirmelerde sistoskopi, idrar sitolojisi ve üst üriner sistemin görüntülenmesini içermektedir. Üst üriner sistemin görüntülenmesi ise intravenöz pyelografi (İVP), renal ultrasonografi (USG) , karın ve pelvisin BT ve MRG ile incelenmesiyle yapılır [4, 32, 34].

2.7.a. İdrar Analizi

İdrar analizi, alınmış idrar örneğinin en geç 30 dk içinde mikroskopik, makroskopik ve dipstik yöntemi ile incelenmesini temel alır. Her büyük büyütme alanında (HPF high power field – x40’lık büyütme alanı) 3’den fazla eritrosit saptanması hematüri anlamına gelir. Mikroskopik inceleme de ise dismorfik eritrositlerin varlığı hematürininin glomerüler kaynaklı olduğunu, normal görünümlü eritrositlerin olması ise daha alt üriner sistemden kaynaklı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca idrarda mikroskopik olarak her HPF’de 5’den fazla lökosit varlığı ve dipstik yöntemi ile lökosit, nitrit ve lökosit esteraz pozitifliği de enfeksiyon lehine anlamlı kabul edilmelidir. İrritatif semptomlarla gelen hastadan mesane kanseri araştırmadan önce enfeksiyonun ekarte edilmesi gerekmektedir. İdrarın makroskopik incelemesinde de pigment, besin kaynaklı kırmızı idrar görülmesine rağmen mikroskopik ve dipstik yöntemi ile eritrosit varlığının dışlanması ile hematüri düşünülmemelidir.

2.7.b. Sistoskopi

Sistoskopi, mesane kanserinin ilk tanısı ve tedavisi için altın standarttır. Fleksibl sistoskop ile üretradan girilip kamera yardımı ile mesanenin görüntülenmesiyle yapılır. Enfeksiyon ve kanama riski çok azdır. Hem görüntüleme hem de transüretral rezeksiyon (TUR) ile biyopsi alma ve rezeksiyon ile (TURBT) aynı seansta tedavi imkanı sağlar. Son yıllarda geliştirilen 5-aminolevulinik asit veya hekzaminolevunat ile beyaz ışığın kullanıldığı floresanlı sistoskopi özellikle karsinoma in situ saptanmasında daha etkili olduğu görülmüştür [35, 36].

2.7.c. İdrar Sitolojisi

İdrar sitolojisi, üst üriner sistem maligniteleri, mesane kanseri ve karsinoma insitu tanısında yaygın kullanılan bir yöntemdir. Hızla çoğalan tümörden idrara

dökülen tümör hücrelerinin tespiti temel alınmıştır. Düşük dereceli tümörler için özgüllüğü zayıftır [37]. Yalancı pozitiflik çok nadir olup özgüllüğü % 98'den fazla olmakla birlikte negatif sonuç düşük gradlı tümör varlığını ekarte ettirmez. Özellikle sistoskopinin atladığı lezyonlarda tanıda yardımcıdır.

2.7.d. İdrar Bazlı Belirteçler

Renal pelvis, üreter, mesane ve üretra epiteli idrara çok sık maruz kalır ve neoplazi ile ilişkili olabilecek çeşitli moleküler belirteçler içerir. İdrara dökülen tümör hücrelerinin aynı sitolojik incelemede olduğu gibi santrifüj edilerek elde edilen hücrelerin moleküler ve immünolojik incelemesini içerir. İdeal bir tümör belirteci ucuz, hızlı, kolay uygulanabilir, hem hassas hem spesifik, aynı zamanda da yanlış negatif ve pozitiflik oranı düşük olmalıdır. Mesane kanserinde pek çok idrar bazlı belirteç tanımlanmıştır. Mesane Tümörü Antijeni (BTA) Analizleri; yayınlarda bildirilen duyarlılık yüzde 50 ile 90 arasında değişmektedir. Testin bir diğer pozitif olduğu durumlar idrar yollarında yabancı cisim varlığı, idrar yolu enfeksiyonu, taş varlığı, benign prostat hipertrofisi ve genitoüriner travmadır [38]. Bu test özellikle schistosomiasis öyküsü olan hastalarda mesane kanseri tespitinde daha hassas olabilir. Nükleer Matriks Protein (NMP) 22; NMP-22 ise NMP'ler içinde en kapsamlı araştırılana ve FDA tarafından onay almış bir belirteçtir. Duyarlılık % 48 - 100 arasında değişirken, özgüllüğü ise % 70 - 91 arasında değişmektedir [39-41]. NMP-52; Yapılan çalışmalarda mesane kanserli bireylerin idrarında western blot yöntemi ile tanımlanmıştır. Skuamöz hücreli karsinomların % 92'sinde, ürotelyal karsinomların % 98'inde ve adenokarsinomların % 94'ünde pozitif olarak bulunmuştur. Ayrıca radyoterapiye yanıt alınan hastalarda sonrasında NMP-52 bakıldığında idrarda saptanamamıştır [41, 42]. BLCA-1 ve BLCA-4; nükleer matrisin protein bileşenleridir. BLCA-1, sadece tümöral dokudan eksprese edilirken BLCA-4 hem tümöral hem de komşusu olan normal dokudan eksprese edilir[43]. Sitokeratin; bazı sitokeratin alt tiplerinin aşırı ekspresyonu mesane kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Sitokeratin 8,18,19,20 en çok ilişkili olan alt tiplerdir. Testin duyarlılığı % 35 - 79 arasında değişmekte iken düşük evreli tümörlerde ve idrar yolunda enfeksiyon varlığında bu duyarlılık düşmektedir [41]. Survivin; apoptoz inhibitörü olan bir antiapoptotik proteindir. Mesane tümörlü dokuların % 10 - 30'unda bulunur.

Hassas ölçüm teknikleri ile bu oran % 42,5 - 100 'e çıkmaktadır. Yüksek dereceli tümörlerde daha yüksek seviyede saptanır [41].

Hyalünorik asit ve hyalüronidaz testi; mesane kanseri tespitinde kullanılan bir diğer belirteçtir. Hyalüronik asit tümör gradı ne olursa olsun tespit edebilmekte iken hyalüronidaz testi özellikle grad 2 ve 3 tümörlerinde tespitinde başarılıdır. Bu iki testin kombine kullanılması duyarlılığı % 83 - 94 oranında artırırken mesane tümör nüksünü saptamada değerlidir [41]. Telomeraz; idrarda telomeraz aktivitesinin incelenmesi ürotelyal karsinom teşhisi ve tümörün farklılaşma derecesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir ve duyarlılığı % 80'dir [38].

Bu testlerin çoğu mesane kanserinin saptanmasında idrar sitolojisinden daha iyi bir duyarlılığa sahip olup özgüllüğü daha düşüktür. Bununla birlikte, bu testlerin kas invaziv olmayan mesane tümörlerinin tespiti ve yönetimi için yararlı olan ek bilgi sağlayıp sağlamadığı henüz net değildir. Fakat bununla birlikte yüksek riskli kas invaziv olmayan tümörlerde kategori 2B olarak önerilmektedir [44].

2.7.e. Radyolojik Görüntüleme

Radyolojik görüntülemeler, tümörün yerini ve derecesini tanımlamanın yanı sıra multifokal hastalık bölgelerini saptamak için de kullanılabilir. IVP, USG, MRG ve BT kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleridir. Günümüzde artık İVP yerini diğerlerine bırakmaktadır.

BT, invaziv mesane kanserlerini değerlendirmek için rutin olarak kullanılır. BT taramaları hem abdomen hem de pelvisi içermelidir, ihtiyaca göre kontrastlı ya da kontrastsız çekilebilir ve toplayıcı sistemdeki defektleri içermesi için de gecikmeli görüntüleri içermelidir. Temel rolü primer tümörün lokal derecesini değerlendirmek ve lenf nodu metastazını saptamaktır. Tümörleri saptamada USG'den daha iyi olmakla birlikte mesane kubbesi ve trigonundaki 1cm altındaki tümörleri atlayabilmekle birlikte tümörün derinliğini ayırt etmekte ve ekstrevezikal yayılımı tespit etmekte başarılı değildir. Ayrıca pozitif lenf nodlarının da yarısını atlamaktadır. BT taramasının T2 tümörlü hastalarda yararlı olmadığı, ancak sistektomi ve pelvik olgularda belirgin T3-4 neoplazmalı hastalarda alternatif tedaviyi yönlendirebileceği düşünülmektedir [45].

İVP, hem mesane hem de üst üriner sistemi gösterebilmektedir. Üreter veya renal pelvisin küçük lezyonlarının tespiti için daha hassastır. Postoperatif değişikliklerin yanlış yorumlanmaması adına tümörün transüretral rezeksiyonundan önce IVP yapılmalıdır. Böbrek yetmezliği, diabetes mellitus olan hastalarda akut böbrek hasarı riski nedeniyle uygun olmayabilir. IVP de radyokontrast maddelere alerjisi olan hastalarda profilaktik kortikosteroidler ve antihistaminikler yararlı olsa da uygun olmayabilir. Üreterlerin ve renal pelvisin IVP ile kötü görüldüğü hastalarda, sistoskopi sırasında retrograd piyelogramlar yapılabilir [46].

MRG, invaziv ve lokal olarak ilerlemiş hastalığın evrelemesi için BT kadar güvenilir olmakla birlikte mesane tabanı ve kubbesindeki tümörleri değerlendirmede BT'den daha başarılı olabilmektedir. Gadolinyumlu dinamik MRG ile özellikle yüzeysel ve multipl tümörleri tespit etmede ayrıca ekstrevezikal tümör uzantısını ve çevreleyen organ istilasını tespit etmede BT'den üstün olabilmektedir [47].

USG, mesane tanısı ve evrelemesi için çok kullanışlı bir yöntem değildir. Mesane içinde lezyonu değerlendirmede başarılı olsa da lokal ve çevresel invazyon, lenf nodu tutulumunu değerlendirmede başarılı değildir [48].

2.7.f. Metastatik Hastalık Taraması

Mesane kanseri tanısı ve klinik evrelemesi yapıldıktan sonra metastatik hastalığın değerlendirilmesi gerekmektedir. Fizik muayane, bimanüel muayane, sistoskopi ve histolojik değerlendirme sonuçlarına göre ek görüntüleme yapıp yapılmayacağına karar verilir. Mesane kanseri tanısı alan hastala genellikle geriatric popülasyonda olduğu için cerrahi/onkolojik tedavi yöntemini etkileyecek genel anestezi, uzun süreli cerrahi, kemoterapi tolere etme yeteneği değerlendirilmelidir.

Akciğer grafisi akciğer metastazlarını değerlendirmek ve metastaz için risk taşıyan hastaları takibe almak kullanılan bir yöntemdir fakat 1cm altındaki lezyonları tespit etmede başarılı değildir. Akciğer röntgeninin şüpheli olduğu ve

abdominal/lenf nodu metastazı saptandığı durumunda akciğer görüntülemesi için BT tercih edilmelidir.

Kemik sintigrafisi ile radyonüklid tarama, sadece invaziv veya lokal olarak ilerlemiş tümörü olan hastalarda, serum alkalen fosfatazında (ALP) iskelet semptomları veya açıklanamayan yükselmeleri olan hastalarda yapılması önerilmektedir. Sintigrafide artmış tutulum; dejeneratif durumlarda, travmada ve önceki kırık bölgelerinin yanı sıra metastatik hastalıkta görülebilmekle birlikte spesifik bir bulgu değildir. Metastazı doğrulamak için röntgen, BT ve MRG gerekebilmektedir. Buna rağmen metastaz netleştirilemezse şüpheli alandan kemik biyopsisi alınabilir.

Florodeoksiglukoz ile yapılan pozitron emiston tomografisi (FDG-PET), bölgesel glukoz metabolizmasını değerlendiren moleküler bir görüntüleme yöntemidir. Çoğu kanser dokusu normal dokulara göre artmış glukoz kullanımına sahip olduğu için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Konvansiyonel PET ile anatomik bilgi sınırlıdır o nedenle PET'e BT eklenerek bunun büyük ölçüde üstesinden gelinmiştir bu da birçok farklı tümör tipi için sadece PET ile kıyaslanarak artan hassasiyet ve özgüllük ile sonuçlanmaktadır [49]. Yapılan çalışmalarda; invaziv mesane karsinomunun preoperatif evrelemesinde FDG-PET tarafından BT'ye sağlanan metabolizma temelli bilgilerin eklenmesi, yüksek tanısal ve prognostik bir hassasiyet sağladığı görülmüştür [50]. Fakat FDG'nin idrarla atılmasından dolayı lokal mesane kanserinde tanı değeri sınırlıdır [51]. PET/BT, metastatik hastalık tespitinde değerli olup adrenal, kemik, böbrek, lenf nodu ve yumuşak dokundaki metastazlardaki duyarlılığı % 80'den fazladır.

2.8. Erken Evre Mesane Kanserinde Prognostik Faktörler ve Biyolojik Belirteçler

Mesane kanserinde evreleme prognostik faktörlerin başında gelmektedir [4]. Tümör evresi arttıkça prognoz kötü seyretmektedir. Evrelemede T tümör boyutunu ve invazyon derecesini göstermekle birlikte muskularis propria invazyonu yok ise non-invaziv mesane kanseri (NMIBC) ,invazyon var ise invaziv mesane kanseri olarak (MIBC) adlandırılır. Ve MIBC prognozu daha kötü seyretmektedir ve daha agresif tedaviyi gerektirir. Lenf nodu metastazı

varlığı da evreyi yükseltir ve kötü prognozla ilişkilidir. Bir diğer prognostik faktör de lenfovasküler invazyon varlığıdır, kötü prognozla ilişkilidir ve yüksek rekürrens ile ilişkilidir [52]. Tümör derecesi (grad) arttıkça kasa invazyon ve rekürrens riski artmakta olup kötü prognozla ilişkilidir[29]. Tümörün boyutu invazyon derinliğini etkiler. Üç cm'den büyük tümörlerde progresyon ve nüks riski daha fazla olmakla birlikte bir başka çalışmada ise 5 cm'den büyük tümörlerde bu riskin olduğunu belirtilmiştir. Ayrıca çoklu tümör varlığında da nüks riski fazladır. Eşlik eden karsinoma in situ varlığında ise hem nüks riski artmakta hem de progresyon daha fazla olmaktadır [53, 54]. Tüm bu prognostik faktörler göz önüne alındığında Ta ve T1 ürotelyal karsinomlarda rekürrens ve progresyonu öngören EORTC (*European Organization of Research and Treatment of Cancer*) hesaplayıcısı oluşturulmuştur. Bu hesaplayıcı 1 ve 5 yıllık progresyon ve rekürrens riskini göstermektedir ve tedavi/takipte yol gösterici olabilmektedir [54]. Yaş da prognostik faktör olmakla birlikte 40 yaşında genç bireylerde her ne kadar sıklığı daha az olmakla birlikte prognoz daha iyi seyretmektedir [55].

Kanserlerde biyolojik belirteçler konusunda yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmakta ve önem kazanmaktadır. Bu belirteçler arasında en çok bilinen p53 olmakla birlikte hızlı hücresele proliferasyonu gösteren belirteçlerden biridir. Özellikle erken evreli tümörlerde (pTa, pT1) yapılan bazı çalışmalarda p53 immün boyanmasının pT1'de pTa'ya göre daha fazla olduğu görülmüş ayrıca grad 2 tümörlerde boyanma grad 1 tümörlere göre daha fazla olmuştur. Fakat bu ilişki grad 2 ve 3 tümörler arasında bulunamamıştır. Ayrıca p53 arttıkça metastazın arttığı görülmüştür. Biyolojik belirteçlerden bir diğeri ise tirozin kinaz aktiviteli bir transmembran proteini kodlayan bir gen olan erb-B2'dir. Mesane kanserinde tek başına erb-B2 pozitifliği ile metastaz arasında bir ilişki gösterilememişse de p53 ile birlikte pozitifliğinin bulunduğu bireylerde metastaz daha fazla görülmüştür. Ki-67'de tümör proliferasyonunu gösteren biyolojik belirteçtir. Ki-67 ile tümör evresi, tümör derecesi ve p53 arasında anlamlı bir ilişki bulunsa da erb-b2 arasında bir ilişki gösterilememiştir [56, 57]. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda ise yüksek EGFR (epidermal growth factor receptor) ve HER-2 (erb-B2) ekspresyonlarının ürotelyal mesane kanseri dokularında

dikkat çekici şekilde arttığını ve bununda klinik evreler, patolojik dereceler ve tümör nüksüyle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, üroteliyal mesane kanserinde EGFR ve HER-2 ekspresyonunun değerlendirilmesi, hastalığın ilerlemesi ve tekrarlanması riski olan hastaları tanımlamaya katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [58]. Farklı çalışmalar farklı sonuçlara göstermekle birlikte bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.9.Tedavi

2.9.a. Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinde Tedavi

Muskularis propria invazyonu olmayan tümörler (T1, Ta, Tis) invaziv olmayan tümörler (NIMBC) olarak adlandırılır. Öncelikle sigara içen tüm hastalara sigarayı bırakma konusunda danışmanlık yapılmalıdır. İlk tedavinin planlanmasında risk sınıflaması yapılması önemlidir. EORTC (*European Organization of Research and Treatment of Cancer*) ve EUA (*European Association of Urology*) en çok bilinen risk sınıflaması yöntemleridir. EUA risk sınıflaması Tablo-5'te gösterilmiştir [59]. NIMBC'lerin ilk tedavisi, genellikle tanı sırasında yapılan mesane tümörünün (TURBT) tam bir transüretral rezeksiyonu olmakla birlikte birçok hasta lokalize rezeksiyon ile art arda tedavi edilebilir ve mümkün olduğunca daha agresif cerrahi rezeksiyon bu hastalarda ertelenmelidir. Ta (düşük gradeli) tümörlerde önerilen ikincil bir cerrahi yapılmadan gözlem veya intravezikal kemoterapi uygulamasıdır. Ta (yüksek gradeli) tümörlerde ise eğer inkomplete rezeksiyon ya da ilk örnek kas dokusu içermiyorsa TURBT tekrar edilmeli ve ardından tercihen BCG yada gözlem yapılmalıdır. T1 (düşük gradeli) ve T1 (yüksek gradeli) olan vakalarda TURBT tekrar edilmeli veya high gradeli vakalarda sistektomi düşünülebilir. Eğer TURBT yapıldıktan sonra rezidü tümör dokusu varsa BCG veya sistektomi tercih edilmelidir. Eğer rezidü tümör yoksa BCG (tercihen), intravezikal KT veya seçilmiş vakalarda (sınırlı lamina propria invazyonu olan ve CİS olmayan düşük tümör volümlü vakalar) gözlem tercih edilebilir. Tis olan vakalarda direk BCG uygulanması önerilmektedir. EUA risk sınıflamasına göre takipte düşük risk grubunda yer alan NIMBC'li vakalarda ilk 1 yıl 3. ve 12. aylarda kontrol sistoskopi yapılmalı buna ek olarak da bazal bir üst üriner sistem ve

abdomino/pelvik görüntüleme yapılmalıdır. Kan testi ve üriner sitoloji bakılması önerilmemektedir. Orta riskli vakalarda, sistoskopi ilk yıl 3.6.12.aylarda ve 2.yıl her 6 ayda bir yapılmalıdır ve yine bazal bir üst üriner sistem ve abdomino/pelvik görüntüleme yapılması önerilmektedir. Kan testi yine önerilmemekle birlikte üriner sitoloji 3.6.12.aylarda ve 2.yıl her 6 ayda bir yapılmalıdır. Yüksek riskli vakalarda sistoskopi ilk 2 yıl her 3 ayda bir yapılması önerilmekle birlikte 5 yıla kadar da her 6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Abdomino/pelvik ve üst üriner sistem görüntülemesi yine bazal yapılması önerilemekle birlikte üst üriner sistem görüntülemesi 12.ayda tekrarlanmalı ve takip eden 1-2 yılda da yeniden yapılmalıdır. Kan testi yine önerilmemekle birlikte üriner sitoloji ilk 2 yıl her 3 ayda bir 2 yıldan sonra da her 6 ayda bir tekralanmalıdır. Bu grupta ek olarak kategori 2B düzeyinde üriner bazlı belirteçlere bakılması önerilmektedir [60].

Tablo-5: EUA (European Association of Urology) Risk Sınıflaması

Risk Sınıflaması	Özellikleri
Düşük Risk	Primer, TaG1 (PUNLMP, LG*), <3cm, Cis yok
Orta Risk	Düşük risk ve yüksek risk kategorisine girmeyen tümörler
Yüksek Risk (*LG (low grade) : G1 ve G2'yi içerir, ** HG (high grade) : G2 ve G3'ü içerir)	<u>Aşağıdakilerden herhangi biri:</u> • T1 tümörü • G3 (HG **) tümörü • Karsinoma in situ varlığı (Cis) • Çoklu, tekrarlayan ve büyük (> 3 cm) TaG1G2 / LG tümörleri (tüm özellikler mevcut olmalıdır) *.
	<u>En yüksek riskli tümör subgrubu</u> T1G3/HG ile eş zamanlı Cis varlığı Çoklu ve/veya büyük T1G3/HG ve/veya tekrarlayan T1G3/HG ve/veya prostatik üretrada T1G3/HG ile birlikte Cis varlığı Varyant histolojilerin bazı formları Lenfovasküler invazyon BCG başarısızlığı

2.9.b. Kas İnvaziv Mesane Kanserinde Tedavi

Muskularis propria invazyonu olan tümörler kas invaziv mesane kanseri (MIBC) olarak adlandırılır. Bunun içinde Evre 2-3A-3B ve 4A tümörler yer alır. Bu grupta tanıdan hemen sonra abdominal/pelvik CT veya MRG ve akciğer görüntülemesi yapılmalıdır. Eğer klinik şüphe veya semptom varsa bunlara kemik taraması da eklenmelidir. Bunları takiben evre 2 hastalıkta hasta sistektomiye adaysa primer tedavi olarak sisplatin bazlı kombine neoadjuvan kemoterapiyi takiben radikal sistektomi (kategori 1) veya seçilmiş vakalarda (Tis eşlik etmediği uygun lokasyonda olan soliter lezyon varlığında) parsiyel sistektomi yapılabilir. Bu hasta grubunda patolojik evrelemede T3-T4 veya pozitif lenf nodu gelirse adjuvan RT uygulanabilir. Eğer hastaya neoadjuvan bir tedavi verilmemişse sisplatin bazlı kombine adjuvan kemoterapi de verilebilir. Eğer hasta sisplatine uygun değilse sadece sistektomi yapılabilir. Bir diğer seçenek ise eş zamanlı KRT'dir. Bu hastalarda tedaviyi takiben 2-3.ayda tümör durumu yeniden gözden geçirilmelidir eğer tümör yoksa hasta sadece gözlemlenmelidir. Eğer tümör varsa ve T1,Ta, Tis ise BCG uygulaması veya cerrahi konsolidasyon uygun değilse de metastatik hastalık gibi tedavi edilmelidir. Eğer hasta sistektomiye uygun değilse eş zamanlı KRT, tekrarlayan TURBT'yi takiben BCG veya RT tedavi seçenekleri arasındadır. Uygulanan tedaviden 2-3 ay sonra tümör durumu yeniden gözden geçirilmelidir. Eğer tümör yoksa gözlem veya intravezikal BCG uygulanabilir. Bu hastalarda daha önce kas invaziv olmayan tümör grubundaki risk sınıflamasına göre yapılan önerilerle takip edilmelidir. Tümör varsa kemoterapi, eş zamanlı KRT (tek başına RT'ye üstün değil), palyatif TURBT'den biri uygulanabilir ya da hasta sadece destek tedavi (BSC) ile takip edilebilir. Sistektomi uygulanmış kas invaziv hastaların takibinde ilk 2 sene her 3-6 ayda bir abdominal/pelvik ve üst üriner sistemin CT ve MRG ile görüntülemesi, akciğerin CT veya röntgen ile görüntülenmesi yapılmalıdır. Eğer metastatik hastalık şüphesi varsa PET CT çekilmelidir. İlk 1 sene içinde her 3-6 ayda bir renal fonksiyon testleri (kreatinin, elektrolitler), karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, bilirubin), eğer hasta KT almışsa her 3 ayda bir hemogram bakılmalıdır. İlk 2 sene her 3-6 ayda bir üriner sitoloji veya üretral yıkama sitolojine bakılması önerilmektedir [60].

Perioperatif kemoterapi (neoadjuvan veya adjuvan) olarak tercih edilen rejimler; DDMVAC (dose-dense methotrexat, vinblastin, doxorubisin, cisplatin) ve G-CSF desteğinin 3-4 siklus uygulanması ya da gemsitabin + sisplatin kombinasyonunun 4 siklus uygulanmasıdır. Diğer önerilen rejim ise CMV (sisplatin, methotrexate, vinblastin) kemoterapisinin 3 siklus uygulanmasıdır [60]. Eğer hasta sisplatine uygun değilse başka bir kemoterapinin perioperatif faydalı olduğunu gösteren bir veri mevcut değildir [61]. Sisplatin bazlı kombine neoadjuvan kemoterapinin 3-4 siklus uygulanması kas invaziv mesane kanserinde sağ kalımda faydalı olduğu görülmüştür [60].

Cerrahi tedavide ise parsiyel sistektomi veya radikal sistektomi/sistoprostatektomi uygulanmaktadır. Parsiyel sistektomi Tis eşlik etmediği uygun lokasyonda olan soliter lezyon varlığında uygulanabilir. Bunun yanında alınan rastgele biyopsilerde Cis olmamalıdır. Sisplatin bazlı kombine neoadjuvan kemoterapiden sonra tercih edilmelidir. Minimal common iliak, internal iliak, external iliak ve obturator lenf nodları diseksiyonu da eklenebilmektedir [60]. Radikal sistektomi/sistoprostatektomi ise kas invaziv mesane kanseri tedavisinde altın standart tedavi yöntemidir. Bununla birlikte yüksek gradeli T1 hastalıkta da uygulanabilmektedir. Radikal sistektomi, mesanenin, komşu organların ve bölgesel lenf bezlerinin çıkarılmasını gerektirir. Erkeklerde, mesanenin yanı sıra genellikle prostat, seminal veziküller de kapsamlı olarak çıkarılır. Bu kapsamlı rezeksiyon erektile disfonksiyona neden olan sinir hasarına neden olabilir. Kadınlarda ise mesaneyle birlikte uterus, serviks, yumurtalıklar ve anterior vajinanın blok halinde çıkarılması ile olur. Bunun yanında üriner diversiyon da yapılmalıdır. Kullanılan farklı yöntemler vardır. İnce bir barsak segmenti (sıklıkla ileum) kullanılarak üreterden cilde stoma ve oradan düzenli olarak kişi tarafından rezervuar boşaltılabilir. Kutanöz üriner diversiyondan kaçınmak isteyen kadın ve erkekler için, bir bağırsak segmentinden ortotopik bir neo-mesane oluşturulabilir. Bu yöntem kişinin yaşam kalitesini arttırmakla birlikte radikal sistektomiye daha kabul edilebilir hale getirmektedir. Radikal sistektomi öncesinde neoadjuvan tedavi verilebilmekle birlikte tedavi verilmeden de yapılabilir. Tanıdan sonra tedavi verilmeyen hastalarda 3 ay içinde yapılmalıdır. Bilateral pelvik lenfadenektomi de sıklıkla

eklenmektedir. Açık cerrahi ya da laparaskobik yöntem uygulanabilir. Komorbid hastalıkları olan veya cerrahinin riskini kabul etmeyen hastalarda radikal sistektomi kontrendikedir.

2.9.c. Metastatik Mesane Kanserinde Tedavi

Metastatik mesane kanserinde uygulanabilecek tek tedavi yöntemi sistemik kemoterapidir. Metastaz saptandıktan sonra kreatinin ile GFR hesaplanarak hastanın sisplatine bazlı bir rejime uygun olup olmadığına karar vermek gerekmektedir. Hasta sisplatine uygun ise gemsitabin-sisplatin kombinasyonu (GC) (kategori 1) veya DDMVAC-GCSF desteği (kategori 1) önerilmektedir. Eğer 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 önerilmekle birlikte, böbrek fonksiyonu ve performans durumu iyi ($ECOG \leq 2$) olan bazı hastalarda ifosfamid, doxorubisin ve gemsitabin kombinasyonu da tercih edilebilmektedir. (ECOG performans durumu tablo-6'da gösterilmiştir.)

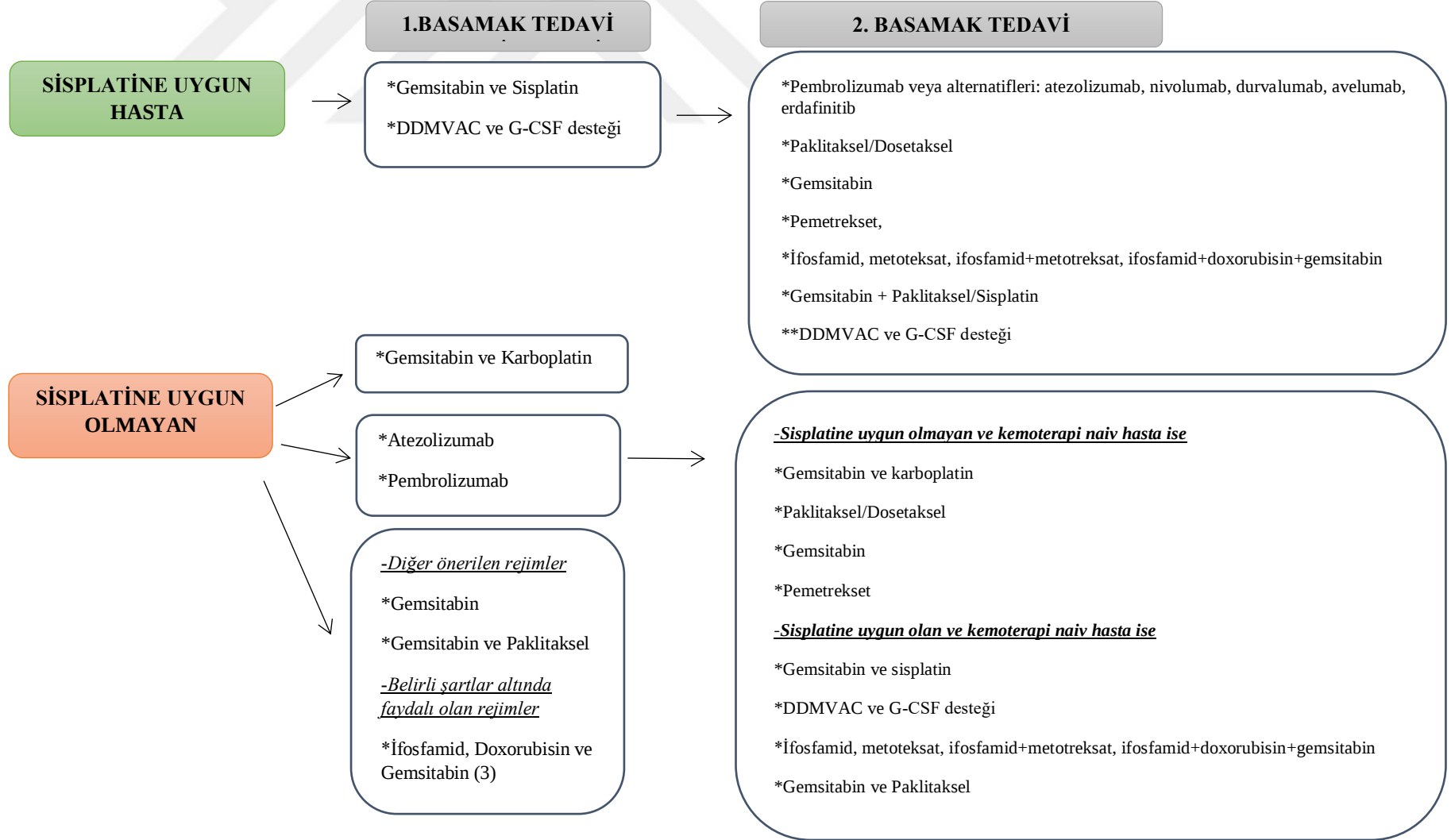
Platin bazlı sistemik kemoterapiye yanıt alınamayan hastalarda 2.basamak tedavi olarak pembrolizumab kategori 1 olarak önerilen tedavidir. Eğer sisplatin bazlı tedavi üzerinden 12 aydan uzun süre geçmiş ve hasta hala sisplatine uygunsa platinli bir kombinasyon ile yeniden tedavi edilebilir. Buna ek olarak önerilen alternatif rejimler atezolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab ve erdafinitibtir (sadece FGFR3 ve FGFR2 pozitif hastalarda). Bunlar dışında diğer tercih edilebilecek tedaviler; albümin bağlı paklitaksel, tek ajan paklitaksel veya dosetaksel, tek ajan gemsitabin, tek ajan pemetrexet, tek ajan ifosfamid, tek ajan metotreksat, ifosfamid-gemsitabin-doxorubisin kombinasyonu, gemsitabin-paklitaksel kombinasyonu, gemsitabin-sisplatin kombinasyonu ve DDMVAC-GCSF kombinasyonudur.

Eğer hastaya ilk olarak immün kontrol noktası inhibitörü (checkpoint inhibitör, CI) verilmişse sonrasında 2.basamak tedavide hasta KT naiv ve sisplatine uygun değilse gemitabin-karboplatin kombinasyonu tercih edilebilir. Bunun yanında albümine bağlı paklitaksel, tek ajan paklitaksel veya dosetaksel, tek ajan gemitabin veya tek ajan pemetrekset verilebilir. Eğer hasta KT naiv ve sisplatine uygunsa gemitabin-sisplatin kombinasyonu, DDMVAC-GCSF kombinasyonu, tek ajan ifosfamid, tek ajan metotreksat, ifosfamid-doxorubisin-gemitabin kombinasyonu veya gemitabin-paklitaksel kombinasyonu tercih edilebilir. Tedavi şeması aşağıda özetlenmiştir.

Tablo-6: ECOG Performans Skorlaması

ECOG	Kriter
0	Aseptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fiziksel aktivitelerde kısıtlanma var ama ofis işi gibi basit işlerde çalışabilir)
2	Semptomatik, %50'den az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir ancak düzenli işlerde çalışamaz)
3	Semptomatik, %50'den fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinde yatakta)
4	Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak yatağa veya sandalyeye bağımlı)
5	Ölüm

İLERLEMİŞ MESANE KANSERİNDE TEDAVİ ŞEMASI



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Yöntem ve Verilerin Düzenlenmesi

Araştırma projesi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (protokol no: 09.2019.272) tarafından 01.03.2019 tarihinde onaylandı.

T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik E.A.H ve Kartal Dr. Lütü Kırdar E.A.H. Tıbbi Onkoloji polikliniklerine 2009-2019 tarihleri arasında başvurmuş ve takibinde metastaz saptanmış klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri olan, 18 yaş üstü mesane kanserli toplam 121 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Retrospektif olarak dosyaları incelenmiş olup hastaların doğum tarihi, mesane kanseri tanısı konulan ilk tarih, cinsiyeti, sigara içme durumu, vücut kitle indeksi (VKİ), başvuru anındaki ECOG durumu, varsa eşlik eden komorbid hastalıklar, primer tümör boyutu, histolojik alt tipi, ilk tanı anındaki evresi (NIMBC, MIBC, Lenf nodu metastazlı BC, metastatik), 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 ve bu tarihteki kan tetkiklerinde lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, trombosit, albümin, total bilirubin, c-reaktif protein (CRP), eGFR (Cockcroft), AST, ALT, ALP ve LDH değerleri kaydedildi. Bununla birlikte ilk metastaz yerleri (karaciğer, kemik, akciğer parankimi, plevra, abdominal lenf nodu, uzak lenf nodu ve beyin) ve palyatif radyoterapi alıp almadığı eğer aldıysa hangi vücut bölgesine aldığı not edildi. 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. Bunlara ek olarak hasta sistemik KT alırken hastane/acile başvuru sayıları ve varsa yatış sayıları ile ORİGO/OCTOMED sistemleri ve dosyalar üzerinden TC kimlik numaraları ile hasta veri tabanı üzerinden ve/veya hasta yakınlarına ulaşılarak son durumları (vefat/sağ) kontrol edildi. Yaşayan hastaların yaşadıkları bilinen son tarih ile vefat edenlerin vefat tarihleri not edildi.

3.2.İstatiksel Analiz

Tüm analizler IBM® SPSS® 23.0 programı kullanılarak yapıldı.

Çalışmamızda primer sonlanım noktası genel sağ kalım (GS) olarak belirlendi. Genel sağ kalım, metastatik hastalık saptandığı tarihten hastanın ölüm tarihine veya hastanın yaşadığı bilinen son tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı. Süre ay cinsinden kaydedildi.

Hastanın gözlenen sağ kalım oranları tüm hasta grubunda Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. GS ile yaş, cinsiyet, komorbidite durumu, VKİ, ECOG, histolojik alt tip, ilk tanı durumu, mesaneye radikal sistektomi ve/veya KRT uygulanma durumu, laboratuvar değerleri (lökosit, lenfosit, nötrofil, NLR [nötrofil lenfosit oranı], hgb, trombosit, albümin, CRP, AST-ALT, ALP, LDH) , metastaz bölgeleri ile tutulan bölge sayısı, kemoterapi alma sayısı ile kemoterapi tipi ve sistemik kemoterapi sırasında hastane/acile başvuru ile yatış sayısı arasındaki ilişkiye bakıldı.

Değişkenler ve sağ kalım oranları arasındaki ilişki tek değişkenli analizlerde Kaplan Meier yöntemi ile incelendi. Alt gruplardaki sağ kalım oranları Log-rank testi ile karşılaştırıldı. Ayrıca bağımsız 2 grup arasındaki yüzdeyle ifade edilen veriler ki-kare testi ve 2 grup arasındaki korelasyonda da spearman korelasyonu kullanıldı. p değeri 0,05 altında olanlar istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmamıza aldığımız metastatik mesane kanserli toplam 121 hastanın demografik ve klinik özellikleri tablo-7’de gösterilmiştir.

Tablo-7: Tüm Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	Toplam Hasta (n) =121	% (yüzde)
Cinsiyet		
Erkek	109	90
Kadın	12	10
Yaş		
Median	66	
Ortalama ($\pm$ sd)	66,6 ($\pm$ 10,4)	
Minimum-Maksimum	37.8 – 88	
Sigara		
Var	107	88
Yok	14	12
ECOG		
0	30	25
1	49	40,5
2	28	23
3	11	9
4	3	2,5
İlk Tanı Anındaki Evre		
NIMBC	17	14
MIBC	52	43
LN metastatik BC	21	17
Metastatik BC	31	26
Lokalize Kanser için KRT		
Aldı	21	17
Almadı	100	83

Radikal Sistektomi		
Var	44	36
Yok	77	64
Neoadjuvan KT		
Aldı	19	16
Almadı	102	84
Adjuvan KT		
Aldı	15	12
Almadı	106	88
VKİ (kg/m ²)		
Median	24,1	
Mean (± sd)	25,3 (± 4,43)	
Minimum	17,9	
Maksimum	45,6	
Eşlik Eden Komorbid Durumlar		
Yok	36	30
Hipertansiyon	53	43
Diyabetes Mellitus	27	22
Koroner Arter Hastalığı	22	18
Astım/KOAH	9	7,4
Hepatit B/C	2	1,6
Kronik Böbrek Yetmezliği	6	5
İkincil Malignite	8	6,6
Emboli/Tromboz	4	3,3
İşitme Azlığı	2	1,6
Histolojik Alt Tip		
Ürotelyal Karsinom (ÜK)	86	71
Papiller Diff. ÜK	17	14
Skuamöz Diff. ÜK	8	6,6
Sarkomatoid Diff ÜK	4	3,3
Diğer *	6	5

Neoadjuvan KT rejimi	(n=19)	16
Gemsitabin + Sisplatin	12	10
Gemsitabin + Karboplatin	6	5
Karboplatin + Etoposid	1	1
Adjuvan KT rejimi	(n=15)	12
Gemsitabin + Sisplatin	9	7
Gemsitabin + Karboplatin	3	2,4
Gemsitabin	2	1,6
Paklitaksel + Karboplatin	1	1

* Skuamöz Hücreli Karsinom: n=1, Küçük Hücreli Karsinom: n=4, Büyük Hücreli Karsinom: n=1

Hastaların ilk metastaz saptandığı andaki bakılan laboratuvar tetkikleri (lökosit, nötrofil, lenfosit, hemogloblin, trombosit, total bilirubin, albümin, CRP, eGFR (cockroft), AST, ALT, ALP, LDH) değerlerinin median, mean $\pm$ SD, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı.

Tablo-8: Metastaz İlk Saptandığı Andaki Laboratuvar Değerleri

Değeri/Birimi	Median	Mean ($\pm$ sd)	Minimum	Maksimum
Lökosit (/ μ L)	7900	10297 ($\pm$ 10485)	3600	81600
Nötrofil (/ μ L)	5500	7754 ($\pm$ 10196)	2200	7700
Lenfosit (/ μ L)	1410	1575 ($\pm$ 864)	200	7500
Hemogloblin (gr/dL)	11,1	10,8 ($\pm$ 2,48)	2,9	15,9
Trombosit (/ μ L)	284000	300000 ($\pm$ 129000)	32000	773000
Total Bilirubin (mg/dL)	0,5	0,83 ($\pm$ 1,7)	0,1	17
Albumin (gr/dL)	3,6	2,5 ($\pm$ 0,68)	1,3	4,8
CRP (mg/L)	35	60 ($\pm$ 61,7)	3	260
eGFR (cockroft) (ml/dk/1.73m ²)	60,5	64,5 ($\pm$ 28,5)	6	125
AST (U/L)	19	29 ($\pm$ 42)	7	402
ALT (U/L)	15	25 ($\pm$ 31)	2	254
ALP (U/L)	114	196 ($\pm$ 238)	59	1465
LDH (U/L)	220	281 ($\pm$ 203)	126	1414

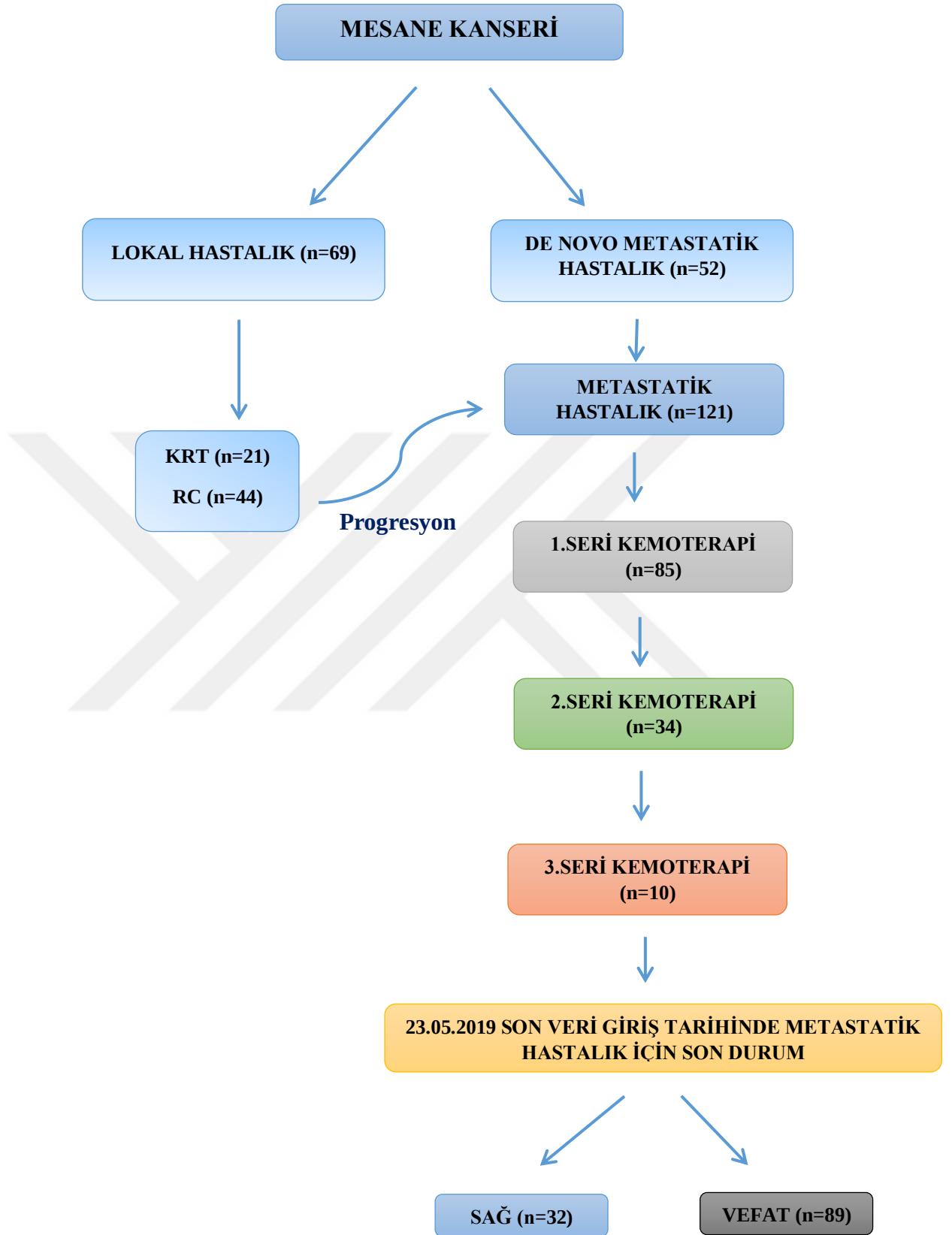
Tablo-9: Metastaz İlk Saptandığı Andaki Metastaz Bölgeleri

	Var (n)	Yüzde(%)	Yok(n)	Yüzde (%)
Karaciğer	33	27	88	73
Kemik	64	53	57	47
Akciğer Parankimi	50	41	71	59
Plevra	9	7	112	93
Lenf Nodu Abdomen	87	72	34	28
Lenf Nodu Abdomen Dışı	38	31	83	69
Beyin	8	7	113	93
Palyatif RT	60	50	61	50
Kemik	34	28		
Mesane	17	14		
Beyin	8	6,6		
Diğer	7	5,7		

Metastatik mesane kanserli çalışmaya aldığımız 121 hastadan 36'sı hiç kemoterapi alamamıştır. Kemoterapi alan hastalarda ise 1.seride median 4 kür (min: 1 kür maks: 34 kür) kemoterapi verilmiş olup 2.seride de yine median 4 kür (min: 1 kür maks: 6 kür) kemoterapi verilmiştir. Hastaların aldıkları kemoterapi rejimleri ile hasta sayıları tablo-10'da gösterilmiştir.

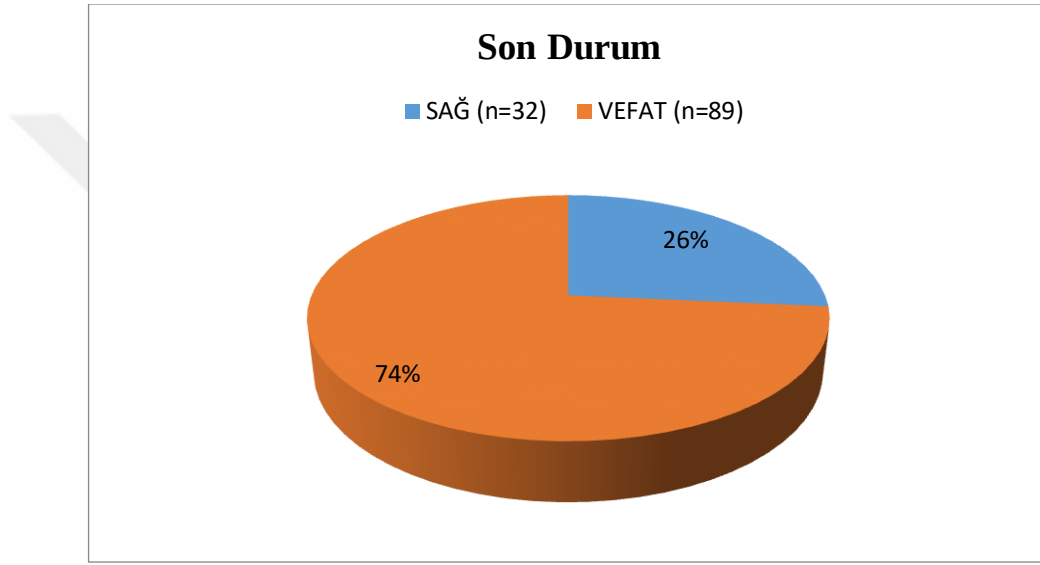
Tablo-10: Metastatik Hastalıkta Verilen Kemoterapi Rejimleri

Kemoterapi Rejimleri	Hastası Sayısı (n)
1. seride kemoterapi	Toplam n=85
Gemsitabin + Sisplatin	28
Gemsitabin + Karboplatin	27
Gemsitabin	10
Paklitaksel	8
Sisplatin + Etoposid	4
Paklitaksel + Karboplatin	4
Atezolizumab	2
Karboplatin	1
Karboplatin + İrinotekan	1
2. seride kemoterapi	Toplam n=34
Paklitaksel	18
Gemsitabin	4
Doksetaksel	4
Gemsitabin + Sisplatin	2
Gemsitabin + Karboplatin	1
Karboplatin + Etoposid	1
Karboplatin	1
İrinotekan	2
Vinflunin	1
3. seride kemoterapi	Toplam n=10
Vinflunin	2
Doksorubisin	2
Pemetrekset	1
Paklitaksel	1
İrinotekan	1
Gemsitabin	1
Adriamisin	1
Doksetaksel + Adriamisin	1



Şekil-1: Tüm Hastaların Tanı Anındaki Evresi, Aldığı Tedavi ve Son Durum Şeması

Sistemik kemoterapi alan hastalar kemoterapi aldıkları süre zarfında hastaneye/acile başvuru sayıları ile yatış sayılarına bakıldı. İlk olarak yatış sayısına bakıldığından 1 kere hastaneye yatan 18 hasta (%15), 2 kere yatan 10 hasta (%8), 3 ve üzerinde yatan hasta sayısı ise 9 (%9)'dur. Acile başvuru sayısına bakıldığında da 1 kere başvuran 19 hasta (%19), 2 kere başvuran 17 hasta (%14), 3 ve üzerinde başvuran 30 hasta (%25) olduğu görülmüştür. Başvuru nedenleri arasında sık olarak ağrı, bulantı-kusma, enfeksiyon (idrar yolu enfeksiyonu, nötropenik ateş vs), halsizlik, hematüri ve gastrointestinal sistem kanamasıdır.



Şekil-2: Hastaların 23.05.2019 Tarihi İtibari ile Son Durumları

4.2. Hastaların Genel Sağ kalım Oranları (GS)

Hastaların hesaplanan median yaş 66 idi. Altmışaltı yaş ve altı (≤ 66) ile >66 yaş hastalar GS açısından karşılaştırıldı. GS, sırasıyla median GS 10,9 ay ve 9,8 ay olarak bulundu. İstatiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Log rank testi, $p=0,5$).

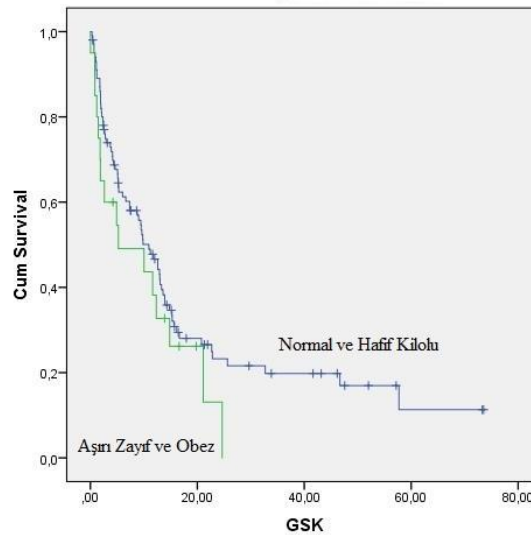
Cinsiyete bakıldığından median GS kadınlarda 12,6 ay erkeklerde 9,8 ay olarak bulundu. Bu faktörler açısından da anlamlı bir fark saptanmadı (Log rank testi, $p=0,83$).

Hastaların eşlik eden komorbid durumları açısından bakıldığında komorbiditesi olmayanlarla birlikte sadece diyabet ve hipertansiyonu olanlar ile diğer komorbiditeleri olanlar (koroner arter hastalığı, astım/kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, ikincil malignite, emboli/trombozve işitme azlığı) genel sağ kalım açısından değerlendirildi. GS açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Log rank testi, $p=0,73$).

Vücut kitle indekslerine göre sınıflama değerleri tablo-11’de gösterilmiştir. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) normal ve hafif kilolu grup ile normal dışı (aşırı zayıf ve obez) olan gruplar GS açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açısından anlamlı bir fark görülmedi (Log rank testi, $p=0,23$). Fakat ilk grupta median sağ kalım 11 ay iken normal dışı VKİ olan grupta bu süre 5 ay olarak hesaplandı.

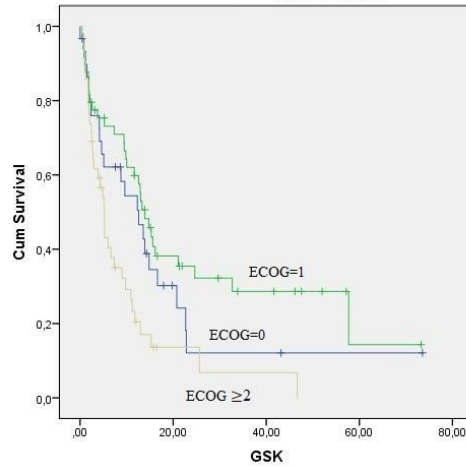
Tablo-11: VKİ Sınıflandırma Değerleri

Kategori	VKİ (kg/m ²)
Az Kilolu	<18,5
Normal Kilolu	18,5-24,9
Fazla Kilolu	25-29,9
Obez	≥30



Grafik-1: VKİ (1:Normal ve Hafif Kilolu grup (18,5-24,99 kg/m²) ,2: Normal Dışı Grubun (obez ve aşırı zayıf) ile Genel Sağ Kalım İlişkisi

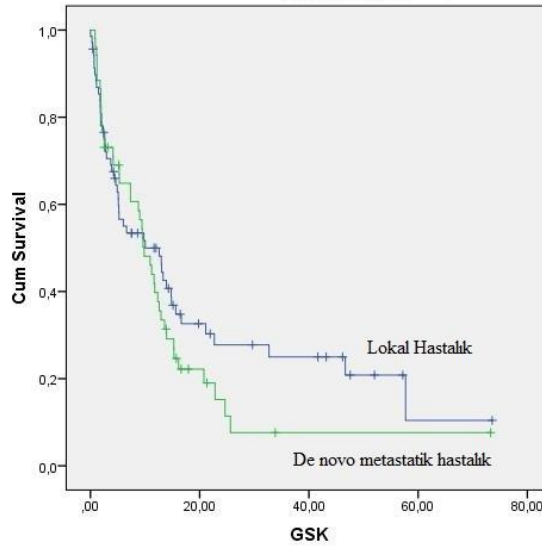
ECOG performans durumu daha önce tablo-6'da gösterilmiştir. ECOG performans durumuna göre hastalar 3 gruba ayrılarak GS analizi yapıldı. (ECOG:0, ECOG:1, ECOG:≥2) ECOG: 0 olan grupta median sağ kalım süresi 12,6 ay, ECOG :1 olan grupta 12,9 ay ve ECOG ≥2 olan grupta ise 5,2 ay olarak bulundu. İlk grupta ikinci ve üçüncü gruba bakıldığında GS açısından anlamlı bir fark olmamasına rağmen (sırası ile $p=0,27$, $p=0,051$) ikinci ve üçüncü grup arasında (ECOG: 1 vs ECOG: ≥2) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Log rank testi, $p<0,0001$).



Grafik-2: ECOG Performans Durumu (1:ECOG-0, 2:ECOG:1, 3:ECOG ≥2) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

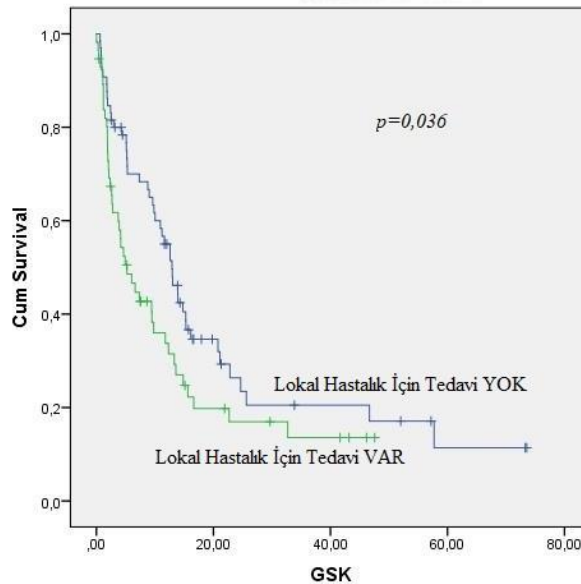
Histolojik alt tiplere bakıldığında saf ürotelyal karsinom (ÜK) (1), skuamöz differansiye ürotelyal karsinom (2), papiller differansiye ürotelyal karsinom(3) ve diğerleri (4) (küçük hücreli, skuamöz, büyük hücreli) olarak gruplandırıldı. Histolojik alt tiplerde genel sağ kalım açısından fark gözlenmedi (Log rank testi, 1 vs 2 $p=0,09$, 1 vs 3 $p=0,26$, 1 vs 4 $p=0,6$, 2 vs 3 $p=0,51$, 2 vs 4 $p=0,29$ ve 3 vs 4 $p=0,64$).

Hastalar ilk tanı anındaki evrelerine göre NIMBC ve MIBC bir grup, denovo metastatik olanlar (LN ve/veya uzak metastaz varlığı) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. İlk grupta median sağ kalım 10 ay ikinci grupta ise 9,8 ay olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (Log rank testi, $p=0,3$).



Grafik-3: Hastaların İlk Tanı Evresi (1:Lokal Hastalık, 2: De Novo Metastatik Hastalık) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Lokalize kanserde radikal sistektomi (RC) olan veya lokal tedavi (KRT) alan hastalarla lokal tedavi almayan hastalar genel sağ kalım açısından karşılaştırıldı. Cerrahi veya KRT alan (lokal tedavi uygulanan) grupta median sağ kalım 5 ay iken olmayan grupta ise 12.9 ay bulundu (Log rank testi, $p=0.036$).



Grafik-4: Lokal Tedavi (radikal sistektomi/kemoradyoterapi) Uygulanma Durumu ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

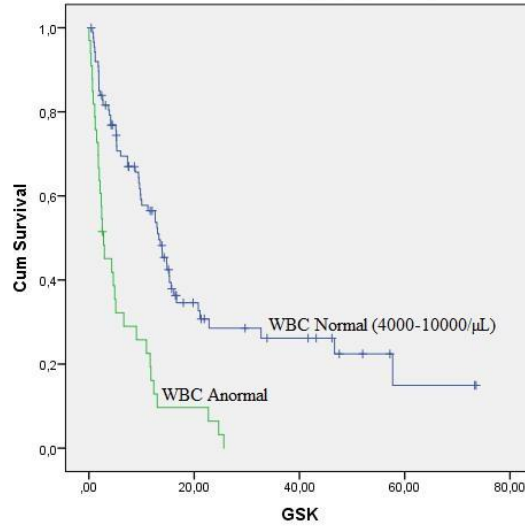
RC yapılan hastaların medyan PFS (progresyonsuz sağ kalım) süresi 9,3 ay, hastaların %62'sinin (26/42) <12 ay içerisinde metastatik hastalık geliştirdikleri görüldü. Yine RC yapılan hastaların; 16 sı (%36,5) hiç KT alamamış, 27 tanesi 1-2 seri (%61,4), 1 hasta da toplam 3 seri KT alabilmiştir (%2,3). RC yapılmayan hastalarda KT alamayanların oranı %26 (20/77 hasta) idi. Her iki gruptaki KT alamayan hasta oranlarının karşılaştırması ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (Ki kare testi, p:0.23).

Tablo-12: RC sistektomi durumu ile KT seri sayısı

	KT seri sayısı			
	0	1-2 seri KT	3 seri KT	
RC yok	20 (%16,5)	48 (%40)	9 (%7,5)	77 hasta (%64)
RC var	16 (%13)	27 (%22)	1 (%1)	44 hasta (%36)

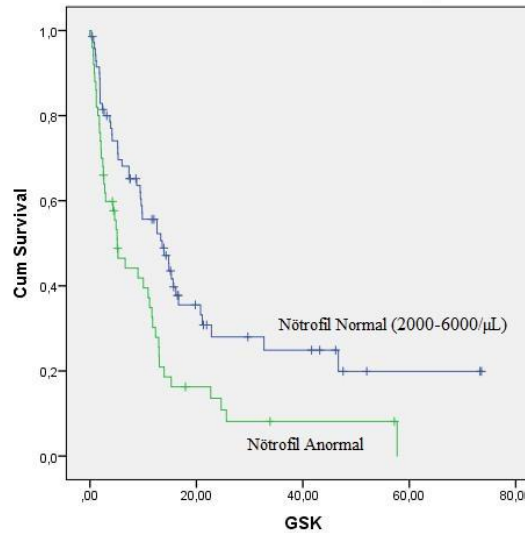
İlk metastaz saptandığı andaki laboratuvar değerlerinden lökosit, nötrofil, lenfosit, NLR (nötrofil lenfosit oranı), hemoglobin, trombosit, total bilirubin, albümin, CRP, eGFR (cockroft ile hesaplandı), AST-ALT, ALP ve LDH'a bakıldı. Bunların GS açısından etkileri araştırıldı.

Hastalar metastatik hastalık tanısı aldığı dönemdeki başvuru lökosit sayısına göre normal (4000-10000/ μ L)ve anormal (>10000/ μ L) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Lökopenisi olan hasta mevcut değildi. Normal olan grupta median GS 33,3 ay, anormal olan grupta 2,7 ay olarak bulundu. İstatiksel açıdan anlamlıydı (Log rank testi, p<0,001).



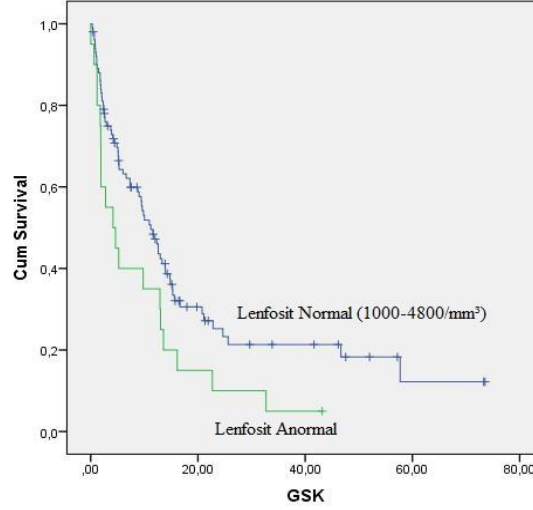
Grafik-5: Lökosit Sayısı (1: 4000-10000/ μ L) 2: >10000/ μ L) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Nötrofil sayısı normal (2000-6000/ μ L) ve anormal (2000-6000/ μ L dışındaki değerler) olmak üzere 2 grupta karşılaştırıldı. Normal grupta median sağ kalım 13,5 ay iken anormal grupta 5,1 ay olarak bulundu. İstatiksel olarak her iki grup arasındaki GS açısından fark anlamlıydı (Log rank testi, $p=0,002$).



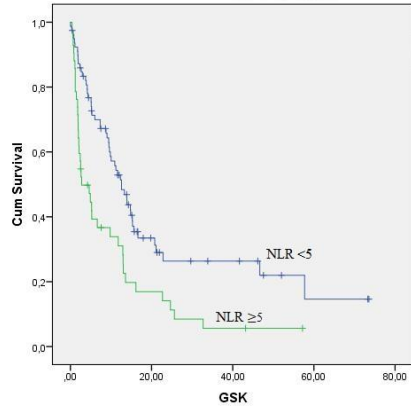
Grafik-6: Nötrofil Sayısı (1: normal (2000-6000/ μ L), 2: anormal (referans değerler dışında)) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Lenfosit sayısı normal ($1000-4800/\text{mm}^3$) ve anormal (referans değeri dışındakiler) olarak 2 grupta incelendi. Normal olan grupta median GS 11,1 ay iken anormal olan grupta 4,1 ay olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Log rank testi, $p=0.036$).

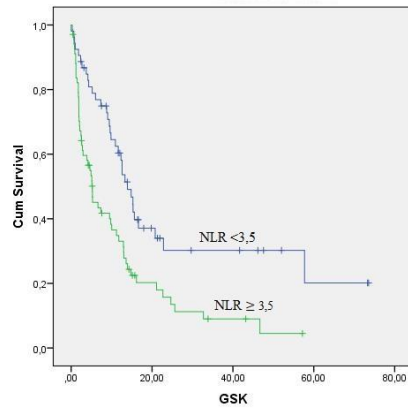


Grafik-7: Lenfosit Sayısı (1: $1000-4800/\mu\text{L}$ 2: referans değeri dışındakiler) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

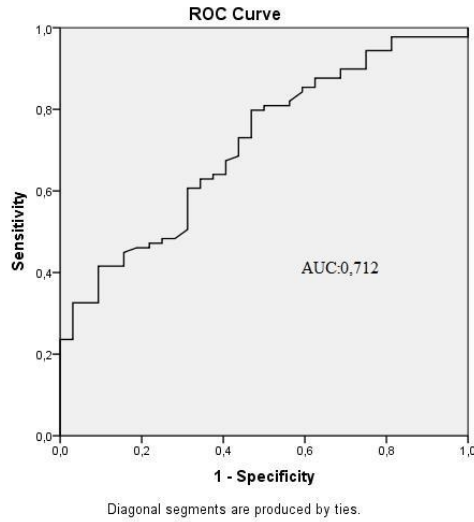
Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR) için daha önce referans alınan makalede [62] ilk analiz 5 sınır değerine göre yapıldı. NLR 5 altında olan grup ile ≥ 5 olan grup GS açısından karşılaştırıldı. Düşük olan grupta median GS 12,6 ay yüksek olan grupta ise 2,7 ay olarak bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlıydı (Log rank testi, $p=0.001$). Başvuru NLR açısından 5 sınır değerinin sensitivitesi %41,6 spesifisitesi ise %84,4 olduğu hesaplandı. Yapılan ROC analizinde NLR 3,5 sınır değerinin, ölümü öngörmede sensitivitesi %64 spesifisitesinin de %62,5 olduğu ve AUC'nin 0,712 olduğu hesaplandı ($p=0,001$, %95 GA 0,61-0,81). GS açısından analiz yapıldığında ise 3,5 altında olan grupta 13,9 ay yüksek olan grupta 5,2 ay bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,001$). Buna göre NLR 5 sınır değerinin daha yüksek spesifisite sağlayabildiği görüldü ve çok değişken analizine bu değerin alınması tercih edildi.



Grafik-8a: NLR <5 ve ≥5 ile Median GS analizi

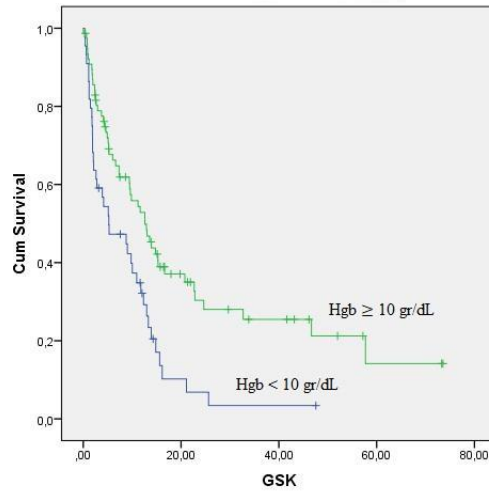


Grafik-8b: NLR <3,5 ve ≥3,5 ile Median GS analizi



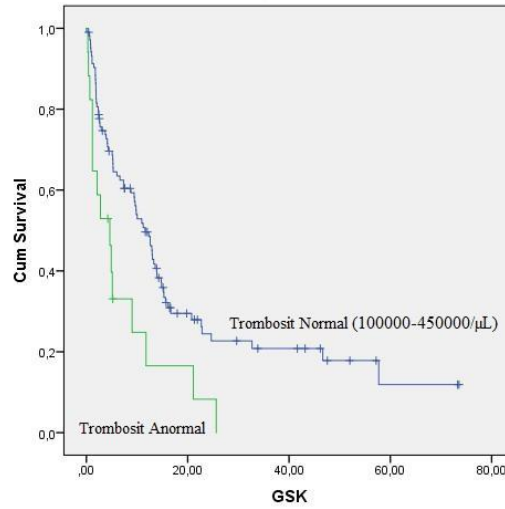
Şekil-3: NLR için ROC analizi

Hemoglobin değeri <10 gr/dL olanlar ile ≥10 gr/dL olanlar GS açısından karşılaştırıldı. Düşük olan grupta median GS 5,2 ay diğer grupta ise 12,6 ay olarak hesaplandı. İstatiksel olarak anlamlıydı (Log rank testi, p=0.001).



Grafik-9: Hemogloblin Değeri (1: <10 mg/dL, 2: ≥10 gr/dL) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

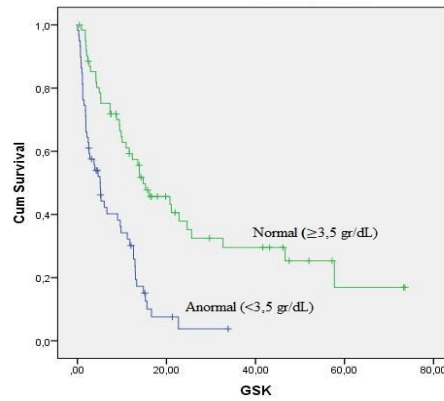
Trombosit sayısı normal olanlar ile (100000-450000/ μ L) ile anormal olan vakalar (referans değer dışındakiler) GS açısından karşılaştırıldığında, normal olan grupta median GS 11,6 ay anormal olan grupta ise 4,6 ay olarak hesaplandı (Log rank testi, $p=0.004$).



Grafik-10: Trombosit Sayısı (1:normal (100000-450000/ μ L) 2: anormal (referans değer dışı) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

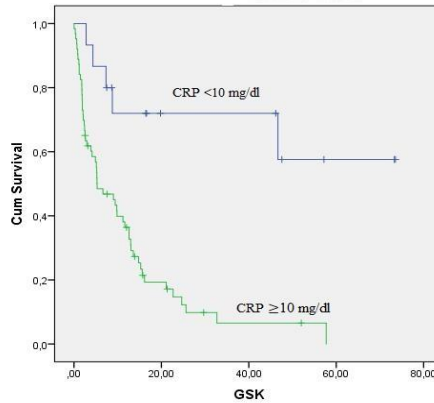
Total bilirubin değeri anormal değeri olan hasta sayısı azlığı ve aynı zamanda bilirubinin organ yetmezliğinde de yükselebilmesinden dolayı prognoza primer etkisinin ayrımı net yapılamayacağından değerlendirmeye alınmadı.

Albümin değeri anormal olan grup ile ($<3,5$ gr/dL) normal olan grup ($\geq 3,5$ gr/dL) genel sağ kalım açısından karşılaştırıldı. Anormal olan grupta median GS 5,1 ay olup normal olan grupta ise 14,7 ay olarak bulundu. İstatiksel açıdan anlamlıydı (Log rank testi, $p<0,0001$).



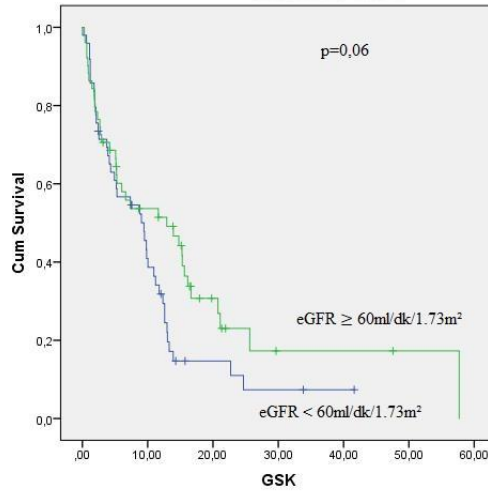
Grafik-11: Albümin değeri (1: anormal ($<3,5$ gr/dL) 2: normal ($\geq 3,5$ gr/dL) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

CRP için 10 mg/dl değeri altında olanlarla üzerinde olanlar karşılaştırıldı. CRP için 43 missing data mevcuttu. Düşük olan grupta median GS'ye ulaşamazken yüksek olan grupta ise 5,3 ay olarak hesaplandı. Bu fark istatiksel açıdan anlamlıydı (Log rank testi, $p<0,0001$).



Grafik-12: CRP değeri (1: <10 mg/dl , 2: ≥ 10 mg/dl) ile Genel Sağ Kalım İlişkisi

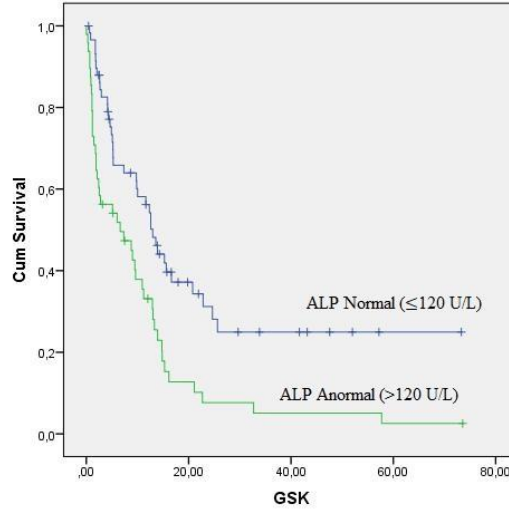
Hastaların eGFR'leri Cockroft ve MDRD formülleri ile hesaplandı. Maksimum değer 125 olacak şekilde düzeltme yapıldı. Cockrofta göre eGFR>100 olmasına rağmen MDRD ile daha düşük olarak hesaplanmış vakalarda, düşük olan değer kabul edildi. eGFR için 60ml/dk/1.73 m² değeri sınır değer olarak kabul edildi. <60 ml/dk/1.73m² olan grup ile 60 ve üzerinde olan grup GS açısından karşılaştırıldı. Düşük olan grupta median GS 9,4 ay iken yüksek olan grupta ise median GS 12,9 ay olarak bulundu (Log rank testi, p=0,06).



Grafik-13: eGFR (Cockroft formülü ile) (1: ≥60 ml/dk/1.73m², 2: <60 ml/dk/1,73.²) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

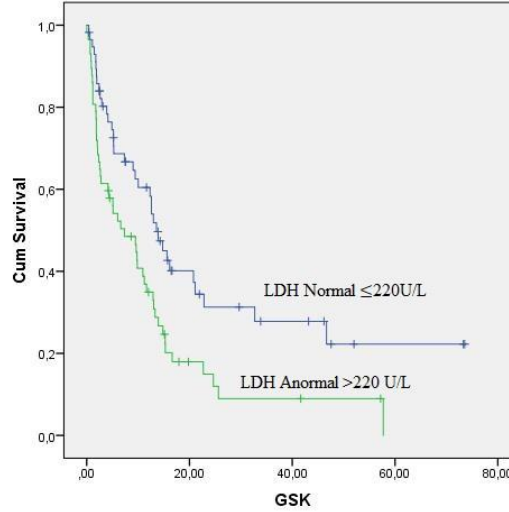
AST ve ALT için her ikisinden birinin 40 U/L üzerinde olanlar anormal, AST ve ALT'si ≤40 U/L olan grup normal olarak tanımlandı ve transaminaz seviyesi ile GS ilişkisine bakıldı. Normal olan grupta median GS 10 ay, anormal olan grupta ise 6 ay olarak hesaplandı. İstatiksel açıdan anlamlı değildi (Log rank testi, p=0,88).

Alkalen fosfataz değeri ≤120 U/L olan grup normal , >120 U/L olan grup ise anormal olarak tanımlandı ve hastalar ALP düzeyine göre GS açısından karşılaştırıldı. Normal olan grupta median GS 12,9 ay, anormal olan grupta ise 6,6 ay olarak bulundu. İstatiksel açıdan anlamlıydı (Log rank testi, p=0.001).



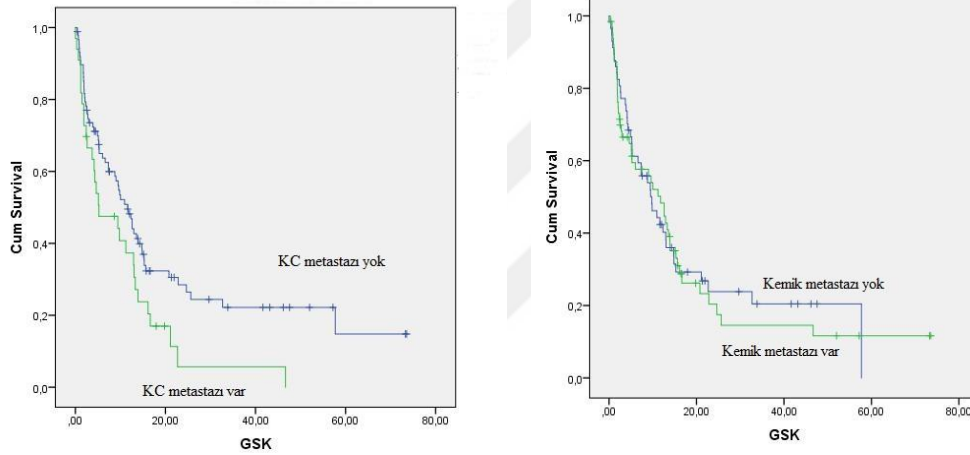
Grafik-14: ALP değeri (1: normal ≤ 120 U/L 2: anormal >120 U/L) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Laktat dehidrogenaz değeri ≤ 220 U/L olan grup normal, >220 U/L olan grup ise anormal olarak GS açısından karşılaştırıldı. Normal grupta median GS 13,5 ay, anormal olan grupta ise 7,3 ay olarak bulundu. İstatiksel açıdan anlamlıydı (Log rank testi, $p=0,005$).



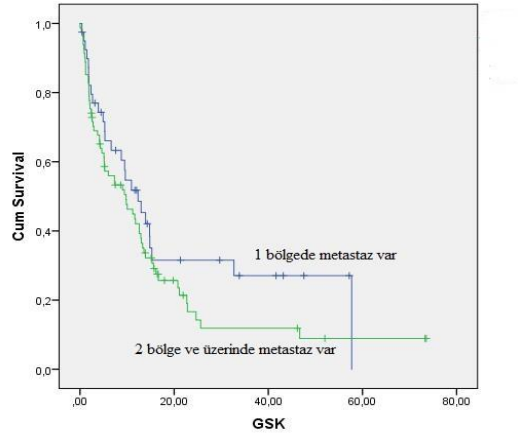
Grafik-15: LDH değeri (1:normal ≤ 220 U/L 2:anormal >220 U/L) ile Genel Sağ Kalım arasındaki ilişki

Mesane kanserinin metastatik olduğu andaki ilk metastaz bölgelerinin GS açısından etkileri karşılaştırıldı. Karaciğer metastazı olanlarda median GS 5,2 ay, olmayanlarda ise 11,6 ay olup istatistiksel açıdan bu fark anlamlıydı (Log rank testi, $p=0,03$). Kemik metastazı olanlarda median GS 11,7 ay, olmayanlarda 9,8 ay olarak bulundu (Log rank testi, $p=0,84$). İntraabdominal lenf nodu metastazı olanlarda median GS 10,9 ay, olmayanlarda 9,6 ay olup istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Log rank testi, $p=0,78$). Beyin metastazı olanlarda median GS 9,5ay, olmayanlarda ise 9,8 ay olup istatistiksel fark saptanmadı (Log rank testi, $p=0,3$). Son olarak akciğer – plevra metastazı olanlarda median GS 9 ay, olmayanlarda ise 9 ay olup istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Log rank testi, $p=0,33$)



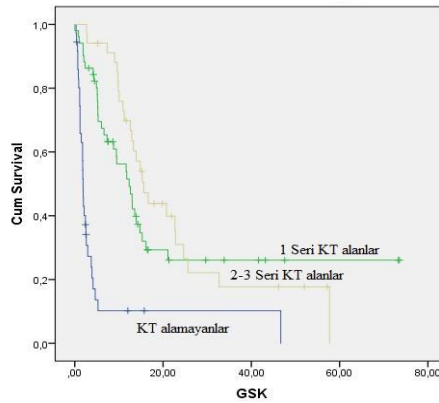
Grafik-16: İlk Tanı Anında Karaciğer ve Kemik Metastazının Varlığı ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

İlk metastaz saptandığı andaki metastaz bölgeleri karaciğer, kemik, intrabdominal lenf nodu, beyin ve akciğer-plevra tutulumu olarak 5 bölgede değerlendirildi. Tutulan bölge sayısı 1 bölge olan grup ile 2 bölge ve üzerinde grup GS açısından karşılaştırıldı. 1 bölge tutulum olan grupta median GS 12,3 ay, ≥ 2 bölge olan grupta ise 9,8 ay olarak bulundu. İstatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Log rank testi, $p=0,18$).



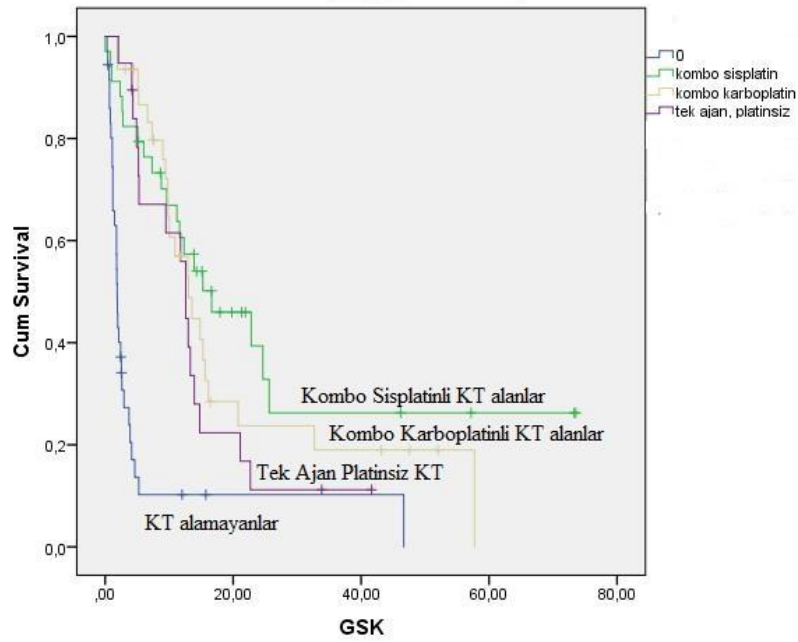
Grafik-17: Metastaz Saptanan Bölge Sayısı (1: 1 bölge 2: ≥ 2 bölge) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Metastatik mesane kanseri tanısı konulan hastalar kemoterapi alma durumlarına göre ve kemoterapi alabilenler ise toplam alabildikleri kemoterapi seri sayısına göre gruplandırıldı. Hiç kemoterapi alamayanlarda median GS 1,87 ay, 1 seri kemoterapi alabilenlerde 12,3 ay, 2-3 seri kemoterapi alabilenlerde ise 15,6 ay olarak bulundu. Kemoterapi alamayan grup ile 1 seri kemoterapi alabilen grup arasındaki GS arasındaki farka bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlıydı (Log rank testi, $p < 0,0001$). Kemoterapi alamayan grup ile 2-3 seri kemoterapi alan grupta da aynı şekilde istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Log rank testi, $p = 0,001$). Fakat 1 seri kemoterapi alabilen grup ile 2-3 seri kemoterapi alabilen grup arasındaki GS açısından anlamlı bir fark bulunamadı (Log rank testi, $p = 0,33$).



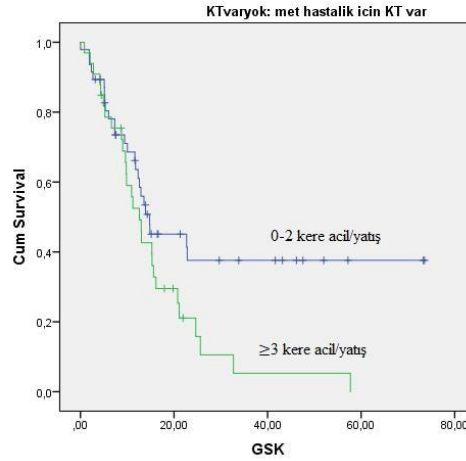
Grafik-18: Kemoterapi Alma Durumu (0:KT alamayan, 1:1 seri KT alan, 2:2-3 seri KT alan) ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Hastalar aynı zamanda aldıkları kemoterapi rejimlerine göre kemoterapi alamayanlar (0), sisplatinli kombine rejim alanlar (1), karboplatinli kombine rejim alanlar (2) ve tek ajan (platin hariç) kemoterapisi alanlar şeklinde gruplandırıldı. Atezolizumab alanlar (n=2) analiz dışı bırakıldı. Hiç KT alamayan grupta median GS 1,8 ay, sisplatinli kombine rejim alanlarda 16,6 ay, karboplatinli kombine rejim alanlarda 13 ay ve tek ajan (platin hariç) kemoterapi alanlarda ise 12,6 ay olarak bulundu. KT alamayan grup ile 1.grup karşılaştırıldığında $p<0,001$, 2.grup ile karşılaştırıldığında $p<0,0001$ ve 3.grup ile karşılaştırıldığında da $p<0,0001$ olacak şekilde tüm alt grup analizlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Diğer alt grup analizlerinde 1.grup ile 2.grup karşılaştırıldığında ($p=0,36$), 1.grup ile 3.grup karşılaştırıldığında ($p=0,12$) ve 2.grup ile 3.grup karşılaştırıldığında da ($p=0,37$) istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. (Log rank testi)



Grafik-19: Kemoterapi Rejimi Tipi ile Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişki

Hastalar son olarak sistemik kemoterapi alma sırasında acil servise başvuru sayısı ve yatış sayısına göre gruplandırıldı. 0-2 kere başvuru/yatışı olan hastalar ile 3 ve üzerinde olan hastalar GS açısından karşılaştırıldı. İlk grupta median GS 14,7 ay olup 2.grupta ise 12,6 ay olarak bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlıydı (Log rank testi, $p=0,036$).



Grafik-20: Sistemik Kemoterapi Alma Sırasında Acil Servise Başvuru ve Yatış Sayısı ile Genel Sağ Kalım arasındaki ilişki

Metastatik mesane kanseri için çalışmaya alınan hastaların GS analizleri ve alt grupların tek değişkenli analizleri tablo-13’de gösterilmiştir.

Tablo-13: Genel Sağ Kalım ve Tek Değişkenli Analizler

Risk Faktörü	Alt gruplar	mOS	p
Cinsiyet	Kadın (n=12) Erkek (n=109)	12,6 ay 9,8 ay	0.83
Yaş	≤66 (n=55) >66 (n=66)	10,9 ay 9,8 ay	0.5
Komorbiditye	Yok +DM+HT (n=74) Var (n=47)	9,5 ay 12,3 ay	0.73
VKI (kg/m ²)	18,5 – 29,99 kg/m ² (n=101) Normal Dışı (obez +aşırı zayıf) (n=20)	11 ay 5 ay	0.23
ECOG	ECOG 0 (n=30) ECOG 1 (n=49) ECOG ≥2 (n=42)	12,6 ay 13,9 ay 5,2 ay	
	ECOG 0 vs ECOG 1 ECOG 0 vs ECOG ≥2 ECOG 1 vs ECOG ≥2		0.27 0.051 <0.0001
Histoloji	1-Ürotelyal Karsinom (n=86) 2-Skuamöz Dif. ÜK (n=8) 3-Papiller Dif. ÜK (n=17) 4-Diğer (n=10)	9,5 ay 46,6, ay 14,8 ay 14,7 ay	
	1 vs 2 1 vs 3 1 vs 4 2 vs 3 2 vs 4 3 vs 4		0.09 0.26 0.6 0.51 0.29 0.64

İlk Tanı Durumu	Lokal Hastalık (n=69) De Novo Metastatik (n=52)	10 ay 9,8 ay	0.3
Mesaneyeye Lokal Tedavi (RC - KRT)	Var (n=56) Yok (n=65)	5 ay 12,9 ay	0.036
Lökosit (/µL)	Normal (4000-10000) (n=88) Anormal (>10000) (n=33)	33,3 ay 2,7 ay	<0.001
Nötrofil (/µL)	Normal (2000-6000) (n=71) Anormal (>6000) (n=40)	13,5 ay 5,1 ay	0.002
Lenfosit (/µL)	Normal (1000-4800) (n=101) Anormal (n=20)	11,1 ay 4,1 ay	0.036
NLR	<5 (n=78) ≥5 (n=43)	12,6 ay 2,7 ay	0.001
NLR	<3,5 (n=53) ≥3,5 (n=68)	13,9 ay 5,2 ay	0.001
Hemoglobin (gr/dl)	<10 gr/dl (n=44) ≥10 gr/dl (n=77)	5,2 ay 12,6 ay	0.001
Trombosit (/µL)	Normal (100000-450000/mm ³) (n=101) Anormal (n=20)	11,6 ay 4,6 ay	0.004
Albümin (gr/dL)	Anormal (<3,5) (n=59) Normal (≥3,5) (n=62)	5,1 ay 14,7 ay	<0.0001
CRP (mg/dl)	<10 (n=15) ≥10 (n=63)	Ulaşılamadı 5,3 ay	<0.0001
eGFR (Cockroft) (ml/dk/1.73m ²)	<60 (n=70) ≥60 (n=51)	9,4 ay 12,9 ay	0.06
AST/ALT (U/L)	≤40 (n=101) >40 (n=20)	10 ay 6 ay	0.88
ALP (U/L)	≤120 (n=59) >120 (n=48)	12,9 ay 6,6 ay	0.001
LDH (U/L)	≤220 (n=57) >220 (n=57)	13,5 ay 7,3 ay	0.005
Metastaz Bölgeleri	Karaciğer (yok/var) (n=88/33) Kemik (yok/var) (n=57/64) İntraabd. LN (yok/var) (n=34/87) Beyin (yok/var) (n=113/8) Akciğer – Plevra (yok/var) (n=68/53)	11,6 ay/5,2 ay 9,8 ay/11,7 ay 9,6 ay/10,9 ay 9,8 ay/9,5 ay 12,3 ay/9 ay	0.03 0.84 0.78 0.3 0.33
İlk Tutulan Bölge Sayısı	1 bölge (n=40) ≥2 bölge (n=81)	12,3 ay 9,8 ay	0.18
Kemoterapi Sayısı	KT alamayan (n=36) 1 seri KT alan (n=51) 2-3 seri KT alan (n=34)	1,87 ay 12,3 ay 15,6 ay	
	Hiç vs 1 seri Hiç vs 2-3 seri 1 vs 2-3 seri		<0.0001 <0.001 0.33
KT Ajan Tipi	KT alamayan (0) (n=36) Sisplatinli Kombine (1) (n=34) Karboplatinli Kombine (2) (n=31) Tek Ajan (Platin Hariç)(3) (n=19)	1,8 ay 16,6 ay 13 ay 12,6 ay	

		0 vs 1 0 vs 2 0 vs 3 1 vs 2 1 vs 3 2 vs 3		<0.001 <0.0001 <0.0001 0.36 0.12 0.37
Sistemik Alırken Başvuru Sayısı	KT Acile ve Yatış	0-2 kere (n=30) ≥3 kere (n=39)	14,7 ay 12,6 ay	0.036

Tek değişken analizinde GS açısından istatistiksel anlamlı bulunan veya anlamlı olmasa bile log rank testinde $p < 0.25$ olup, klinik öneme sahip olduğu düşünülen parametreler, Cox regresyon analizi modelinde test edildiler (Tablo-14).

Tek değişken analizde GS açısından anlamlı etki gösteren, metastatik hastalık tanısındaki lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı gibi parametreler, NLR (nötrofil lenfosit oranı) başlığı altında birleştirildiler ve Cox regresyon analizi modeline tek tek eklenmemeleri planlandı.

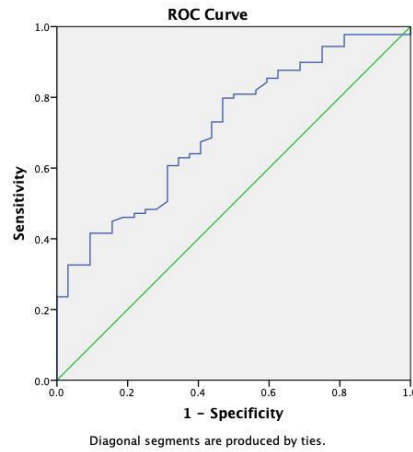
Yine tek değişken analizinde GS açısından anlamlı etkisi olduğu görülen kemoterapi seri sayısı (hiç, 1 seri, 2/3 seri kemoterapi alımı), başvuru ECOG performans skoru ile ileri derecede korele olduğu için (spearman korelasyon ρ $p < 0.0001$), KT seri sayısı parametresi Cox regresyon analizine alınmadı, sadece ECOG PS'nin etkisi çok değişken modelde test edildi.

NLR'nin GS'ye etkisi açısından yapılan tek değişken analizde, hem 3,5 hem de 5 sınırı istatistiksel olarak anlamlı sonuç göstermişti. Bu alanda literatürde kabul edilen bir sınır (cut-off) olmadığından, hangi sınır değerinin Cox regresyon analizine alınması gerektiği açısından ilgili değerleri ROC eğrisi analizleri, sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı (Tablo-14) (Şekil-4: ROC Eğrisi). NLR AUC 0.712; %95 GA 0.613-0.811, $p < 0.0001$). Buna göre NLR 5 sınır değerinin daha yüksek spesifisite sağlayabildiği görüldü ve çok değişken analizine bu değer alınması tercih edildi.

Tablo-14: NLR 5 ve 3,5 sınır değerleri için, ölümü öngörme açısından hesaplanan sensitivite, spesifivite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri

	Sensitivite	Spesifisite	PPV	NPV
NLR <5 vs ≥5	%41	%84.3	%88	%34
NLR <3.5 vs ≥3.5	%63	%62.5	%82.3	%37.7

Çok değişken analizinde; 43 missing verisi olduğu için CRP parametresi, 14 missing verisi olduğu için ALP parametreleri Cox regresyon analizine dahil edilmediler. Ayrıca CRP gibi inflamasyonu gösteren lökosit değeri ise çok değişken analizde değerlendirilmiştir.



Şekil-4: ROC Curve Eğrisi

Çok değişken analizinde, mutlak lökosit değeri, mutlak nötrofil değeri, mutlak lenfosit değeri, lökosit değerinin dikotom hali (anormal vs normal), NLR sayısal değeri, 3,5 vs 5 sınırlarına göre NLR'nin dikotom halleri, ayrı ayrı veya uygun kombinasyonlarda modellere eklendiler. Bu analizlerden en uygun sonucun anormal vs normal lökosit parametresiyle elde edildiği görüldü. Bu nedenle Çok değişken analiz modeline sadece bu parametre dahil edildi.

Cox regresyon analizine alınan parametrelerin korelasyon matriksinde, multikollinearite (regresyon katsayısının < -0.6 veya >0.6 olması hali) izlenmedi.

Böylelikle modele alınan parametrelerin benzer bilgi vermedikleri ve modelde iyi bir uyum olduğu gözlemlendi.

Yapılan bu çok değişkenli analizde ECOG PS değeri 0-1 olanlarla ECOG PS değeri ≥ 2 olanlar karşılaştırıldığında ECOG ≥ 2 olanlarda GS istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu (HR 1,6 GA 1,04-3,14, $p=0,036$). Hemoglobin değeri <10 gr/dl olanlarla 10 gr'dl ve üzerinde olanlar karşılaştırıldığında da düşük olan grupta GS istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu (HR 1,67 GA 1,009-2,77, $p=0,046$). Albumin düzeyi $<3,5$ gr/dL altında olan hastalarla $\geq 3,5$ gr/dL olanlar karşılaştırıldığında düşük olan grupta GS istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulundu (HR 2,08 GA (1,24-3,5), $p=0,006$). Son olarak da lökosit sayısı anormal olan hasta grubu ile normal olan hasta grubu GS açısından karşılaştırıldığında anormal olan grupta GS istatistiksel olarak daha düşük bulundu (HR 2,26 GA (1,32-3,87), $p=0,003$). (Tablo-15)

Tablo-15: Metastatik mesane kanseri vakalarında, genel sağ kalım açısından önemli parametrelerin incelendiği Cox Regresyon Analizi

Parametre	Karşılaştırma	HR %95 GA	p değeri
ECOG PS	≥ 2 vs 0-1	1,8 (1,04-3,14)	0,036
Lokal tedavi	RS/KRT vs yok		0,083
Hemoglobin	<10 vs ≥ 10	1,67 (1,009-2,77)	0,046
Trombosit	Anormal vs normal		0,9
Albumin	$<3,5$ vs $\geq 3,5$	2,08 (1,24-3,5)	0,006
LDH	Anormal vs normal		0,66
KC metastazı	Var vs yok		0,18
Lökosit	Anormal vs normal	2,26 (1,32-3,87)	0,003

5. TARTIŞMA

Mesane kanseri ülkemizde en sık görülen ürolojik tümörlerden biri olmakla birlikte halen morbidite ve mortalitesi yüksek bir kanser türüdür. Hastaların tanı anında %50-70'ı yüzeysel olmakla birlikte az bir kısmı da *de novo* metastatiktir. Fakat hastalık seyri sırasında sıklıkla lokal nüks etmekle birlikte bir kısmı da metastatik hastalığa ilerlemektedir. Erken evre mesane kanseri için pek çok prognostik faktör bilinmekle birlikte metastatik hastalık için bu faktörlere ait çalışma sayısı azdır. Çalışmamızda amacımız metastatik mesane kanserli hastalarda, başvuru klinik, patolojik ve biyokimyasal özellikleri incelemek ve bunların genel sağ kalıma etkisini araştırmaktır.

5.a.Tek Değişkenli Analiz Sonuçlarının Yorumlanması

İspanyada Bellmunt ve ark. tarafından 2010 senesinde metastatik ürotelyal karsinomu olup platin bazlı tedavi başarısızlığı olan toplam 370 hastada yapılan çalışmada yaşın, cinsiyetin ve hastalık evresinin GS açısından fark yaratmadığını ortaya koymuştur [63]. Yine Sonpavde ve ark. tarafından 2016 senesinde metastatik hastalığı olup kurtarma kemoterapisi verilen toplam 708 hasta üzerinde yapılan çalışmada da yine aynı şekilde yaş ve cinsiyetin GS açısından farklı olmadığını göstermiştir [62]. Bajorin ve ark. tarafından 1999 senesinde 203 hasta ile yapılan çalışmada da bu faktörler açısından anlamlı bir GS farkı saptanmamıştır [64]. Chia-Ci Lin ve ark. tarafından 2007'de sisplatin ve 5-Fluorouracil bazlı tedavi alan 79 hasta ile yapılan çalışmada da bu 3 parametre ile GS açısından fark bulunmamıştır. Aynı şekilde biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yaşın, cinsiyetin ve ilk tanı anındaki evrenin GS açısından fark yaratmadığını ortaya koyduk. Bunlara karşın Geller ve arkadaşlarının 1991 senesinde yaptıkları çalışma 60 yaş üzerinde hastaların sağ kalımlarının daha kötü olduğunu rapor etmiştir [65].

Literatürde yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak metastatik hastalık tanı anında eşlik eden komorbid durumların GS'ye etkisine bakıldığında komorbid hastalığı olmayan ve/veya hipertansiyon-diyabetes mellitus eşlik edenler ile diğer komorbid durumları olanlar (astım-koah, emboli-tromboz, sekonder malignite, işitme azlığı, KBY, Hepatit B-C ve koroner arter hastalığı) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark

olmadığı görüldü. Literatürde bu klinik özelliği GS açısından incelemiş ve sonuçları rapor edilmiş daha önce yapılan benzer çalışmaya ulaşamadık.

Vücut kitle indeksinin GS'ye etkisine bakıldığında normal ve hafif kilolu olan grup ile zayıf ve obez olan grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmasa da median GS sırası ile 11 ay, 5 ay olarak bulundu ($p=0,23$). Yine bu parametrenin de metastatik ürotelyal karsinomu olan hastalarda GS'ye olan etkisini inceleyen başka bir çalışmaya ulaşamadık.

Pek çok çalışmada ECOG performans durumunun GS'ye etkisine bakılmıştır. Daha önce bahsedilen Bellmunt ve ark.[63], Sonpavde ve ark.[62] ve Jessen ve ark.[66] tarafından yapılmış çalışmalarda ECOG performans durumunun GS üzerinde etkili olduğu görülmüştür. İlk 2 çalışmada ECOG ≥ 1 , üçüncü çalışmada ise ECOG ≥ 2 olan hastalarda GS istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur. Biz de çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, ECOG ≥ 2 olan hasta grubunda GS ECOG ≤ 1 olan gruba göre anlamlı bir şekilde daha düşük olarak bulundu ($p<0,001$).

Lökositin GS'ye etkisine bakıldığında Bajorin ve ark.[64] ile Chla-Chi Lin ve ark.[67] tarafından yapılan çalışmalarda cut off 11000/ μL olarak kabul edilerek yapılan tek değişkenli analizde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (sırası ile $p=0.0009$ ve $p=0.01$). Biz de çalışmamızda cut off değeri olarak laboratuvar cut off'u olan 10000/ μL 'yi kullandık ve anormal olan grupta GS'yi anlamlı olarak daha düşük bulduk ($p<0,001$). Geller ve ark. tarafından 1991'de Metotreksat, Vinblastin, Doksorubisin ve Sisplatin Kemoterapisi ile tedavi edilen 132 hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise lökosit sayısı 5000/ μL altı, 5000-10000/ μL ve $>10000/\mu\text{L}$ olarak gruplanarak tek değişkenli analiz yapılmış ve lökosit ile GS açısından fark gösterilememiş [65].

Sonpavde ve ark. yaptığı çalışmada nötrofil değeri anormal olan hastalarda tek değişkenli analizde GS daha kötü seyretmiş ($p<0.001$), fakat lenfosit değerinde bu fark gösterilememiştir. Biz de çalışmamızda nötrofil değeri ve lenfosit sayısı anormal olan hastalarda olan genel sağ kalımın daha kötü olduğunu gösterdik (sırası ile $p=0.002$, $p=0.036$). Yine aynı çalışmada NLR (nötrofil lenfosit oranı) değeri olan 5 kabul edilerek GS'ye etkisine bakılmış. NLR ≥ 5 olan hastalarda, düşük olan hastalara göre genel sağ kalımın daha kötü olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). Biz de

çalışmamızda sensivite ve spesifite için ROC Curve eğrisi kullanarak daha iyi sonuç verdiğini düşündüğümüz 5 sınır değerini kullandık. Tek değişkenli analizde $NLR \geq 5$ olan hastalarda GS'nin literatürle uyumlu şekilde düşük olduğunu gördük ($p=0,01$).

Çalışmamızda hemogloblin değeri için cinsiyet farkı olmaksızın cut off olarak daha önce yapılan çalışmalar ve çalışmamızda hemogloblin için mean değeri olan 10 gr/dL'ye göre analiz yapıldı. Hgb düzeyi 10gr/dL altında olan hastalarda GS'nin anlamlı bir şekilde daha kötü seyrettiği görüldü ($p=0,001$). Daha önce yapılan benzer çalışmalarda da (Bellmunt et al., Bajorin et al.) bizim çalışmamıza benzer sonuçları olan hemogloblin düzeyi <10gr/dL olanlarda GS daha kötü bulunmuştur. Bir çalışmada (Chi Lin et al.) erkeklerde ≤ 7 gr/dL, kadınlarda $\leq 7,6$ gr/dL olanlarda bakıldığında GS açısından bir fark görülmemiştir ($p=0,20$). Geller ve arkadaşlarının 1991 senesinde Amerikada yaptığı bir çalışmada hgb 11,5 gr/dL altında olanlarda sağ kalım açısından fark bulunmamıştır [65]. Diğer bir çalışmada ise (C. Jessen et al.) erkekler <8,4 gr/dL, kadınlarda ise <7,4 gr/dL olan hastalarda genel sağ kalım yüksek olanlara anlamlı bir şekilde kötü seyrettiği görülmüştür ($p=0,001$).

Trombosit sayısı için cut off olarak 100000-450000/ μ L değeri dışında kalanlar anormal olarak analiz edildiğinde anormal onlarda GS anlamlı bir şekilde daha kötü bulundu ($p=0,004$). Benzer çalışmalarda da (Sonpavde et al., Bajorin et al.) aynı sonuçlar elde edilmiştir.

Sonpavde ve ark. tarafından yapılan çalışmada laboratuvar referans değeri altında olan hastalarda, Bajorin ve ark. tarafından yapılan çalışmada da albümin ≤ 4 gr/dL olan hastalarda ve Chi Lin ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışma da ise $\leq 3,5$ gr/dL olan hastalarda GS'nin daha kötü olduğu görülmüştür. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak albümin değeri 3,5 gr/dl altında olan hastalarda GS daha kötü seyretmiştir.

CRP değeri inflamasyonu gösteren bir parametre olup çalışmamızda 78 hastaya ait başvuru CRP ölçümlerine ulaşılabilmiştir. CRP değeri <10 mg/dl olan hastalarda median GS süresine ulaşamazken yüksek olanlarda 5,3 ay olarak bulunmuştur. Bu da CRP yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Literatüre bakıldığında CRP'nin tek değişkenli analizinin yapıldığı bir çalışmaya ulaşamadık.

Mesane kanseri sıklıkla ileri yaşı hastalığı olması ve bu hastalarda da sıklıkla değişen derecelerde böbrek yetmezliği eşlik etmesi nedeniyle eGFR'nin (cockroft ile) GS üzerine etkisine bakıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Jessen ve ark. yaptığı çalışmada düşük GFR'li hastalarda GS'nin daha kötü olduğu gösterilmesine rağmen diğer iki çalışmada (Bellmunt et al., Chi-Lin et al.) GFR'nin GS üzerine etkisi gösterilememiştir. Çalışmamızda da son 2 çalışma ile uyumlu olarak GFR'nin, GS üzerine etki etmediği gözlenmiştir.

Alkalen fosfataz değeri (toplam 78 hastada başvuru ölçümlerine ulaşılabildi) anormal olan hastalarda sağ kalım analizlerinde bizim çalışmamızda da uyumlu bulduğumuz şekilde literatürde yapılmış 3 çalışmada da (Bellmunt et al., Bajorin et al., Chi-Lin et al.) anormal ALP düzeyi olan metastatik mesane kanserli hastalarda GS'nin normal olanlara göre daha kötü olduğu görülmüştür [63, 64, 67]. Fakat Jessen ve ark. tarafından yapılan çalışmada bu fark gösterilememiştir [66].

Laktat dehidrogenaz literatürdeki Bellmunt ve ark., Jessen ve ark. ve Geller ve ark. yaptıkları çalışmalarda LDH düzeyinin laboratuvar sınır değerlerinin üzerinde olan hastalarda sağ kalımın daha kötü gittiği gösterilmiş olup bu sonuç bizim bulgularımızla da uyumluydu. Fakat Chi-Lin ve ark. yaptığı çalışmada LDH için sınır değer 460 U/L kabul edilmiş olup yüksek olan hastalarda GS açısından fark gösterilememiştir [67].

Çalışmamızda karaciğer enzimlerinden AST ve ALT için ikisinden birinin 40 üzerinde olması anormal olarak kabul edilerek analiz yapıldığında GS açısından bir fark görülmedi. Bu Bajorin ve ark. yaptığı çalışma ve Chi-Lin ve ark. yaptığı çalışma ile benzer sonuçlar göstermektedir. Bajorin ve ark. yaptığı çalışmada sınır değer olarak 25 U/Li, Chi-Lin ve ark. yaptığı çalışma da ise erkeklerde 41 U/L, kadınlarda 31 U/L sınır değeri kabul edilerek yapılmıştır. Fakat Bellmunt ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise anormal AST değeri olanlar GS'nin daha kötü olduğu bulunmuştur ($p<0,01$) [63].

Mesane kanserli hastalarda diğer kanserlerde de olduğu gibi metastaz yaptığı bölgeler (karaciğere, kemik, lenf nodu, beyin, akciğer) ve toplam bölge sayısı sağ kalım için önemli olduğu düşünülür. Biz de çalışmamızda başvuruda metastaz olan organa göre sağ kalım analizi ve ayrıca metastaz ile de tutulan bölge sayısı gruplanarak sağ kalım analizleri yaptık. Karaciğer metastazı olan hastalarda sağ kalım daha kötü bulundu. Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalarla uyumluydu (Bellmunt et al., Apolo et al.[68], Bajorin et al., Lin et al ve Jessen et al.). Fakat kemik metastazına bakıldığında 3 çalışmada (Bellmunt et al., Bajorin et al., Jessen et al.) kötü prognozla ilişkili olmasına rağmen çalışmamızda kemik metastazı olan hastalarda genel sağ kalım açısından fark görülmedi. Aynı şekilde Jessen ve ark. ve Bajorin ve ark. yaptığı çalışmalarda akciğer metastazının kötü prognozla ilişkili olmasına rağmen çalışmamızda bu fark gösterilememiştir. Ayrıca metastaz görülen bölge sayısına göre hasta grupları analiz edildiğinde 1 bölge ve üzeri olarak karşılaştırıldığında sağ kalım açısından fark saptanmamıştır. Literatürde farklı olarak 2002 senesinde Bellmunt ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 2 ve üzerinde bölge tutulumu olan hastalarda prognoz daha kötü seyrettiği görülmüştür [69]. Ayrıca tek başına visseral metastaz varlığı da kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

Metastatik mesane kanseri tanısı alan hastalar kemoterapi alma durumuna ve aldıkları kemoterapi seri sayısına göre analiz edildi. Hiç kemoterapi alamayan hastalarda en az 1 seri kemoterapi alan hastalara göre genel sağ kalım çok daha kötü seyrettiği görüldü. Fakat bu fark, 1 seri kemoterapi ile 2 ve üzeri seride kemoterapi alanlarda görülmedi. Literatürde bu bulgunun karşılaştırılabileceği başka analize ulaşamadık.

Metastatik mesane kanserinde tedavide ilk basamak olarak hastalar uygunsa sıklıkla sisplatin tercih edilmektedir. Fakat hastaların yaşlarının ileri olması, böbrek fonksiyon bozukluğun eşlik etmesiyle GFR'deki düşüklük ve genel performansın düşük olması nedeniyle hastalar sıklıkla sisplatin bazlı tedavileri tolere edemiyorlar veya bu tedaviler kontraendike olabilmektedir. Biz de çalışmamızda kemoterapi alamayan grup ile sisplatinli kombine rejim alanları, karboplatinli rejim alanları ve tek ajan (platin hariç) kemoterapi alan hastaları sağ kalım açısından analiz ettik. Görüldü ki herhangi bir kemoterapi rejimi almak almamaya göre sağ kalımı ortalama 12 ay uzatıyor. Kombine rejimlerde yan etki tek ajana göre daha fazla olmakla

birlikte sağ kalımda bir üstünlük sağlamadığı görüldü. Ayrıca sisplatinli kombine rejim ile karboplatinli kombine rejim arasında da genel sağ kalım açısından fark bulunamamıştır. Fakat literatürde İzumi ve ark. tarafından 2019 yılında Japonya’da yapılan bir çalışmada gemitabin + sisplatin kombinasyonunun gemitabin + karboplatin kombinasyonuna göre daha üstün bulunduğu ($p=0,04$) fakat sisplatinli kombinasyonda nötropeninin daha fazla olduğu görülmüş [70]. Bellmunt ve ark. tarafından 2002 yılında İspanya’da yapılan bir çalışmada ifosfamid + paklitaksel + sisplatin kombinasyonu, paklitaksel + karboplatin + metotreksat kombinasyonu ve paklitaksel + sisplatin + gemitabin kombinasyonları karşılaştırılmış sırası ile genel sağ kalımlar 18 ay, 15 ay ve 15,8 ay olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamış [69]. Yine Bellmunt ve ark. tarafından 2012’de yapılan bir faz 3 çalışmasında paklitaksel + sisplatin + gemitabin kombinasyonu ile gemitabin + sisplatin kombinasyonu karşılaştırılmış, sırası ile genel sağ kalım 15,8 ay ve 12,7 ay olarak bulunmuş ($p=0,075$) olsa da paklitakseli kombine grupta febril nötropeninin daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,001$) [71]. Yoneyama ve ark. tarafından 2015’de Japonya’da ileri yaştaki hastalarda yapılan bir diğer çalışmada da gemitabin + karboplatin kombinasyonu ile gemitabin + karboplatin + dosetaksel kombinasyonları karşılaştırılmış ve sırası ile genel sağ kalım 15,7 ay ve 15 ay bulunmuş fakat yan etki dosetaksel kombine grupta daha fazla görülmüş [72]. Shelley ve ark. tarafından 2011’de yapılan çok merkezli bir diğer çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak gemitabin + sisplatin kombinasyonu ve gemitabin karboplatin kombinasyonu arasında genel sağ kalım açısından fark görülmemiş (GS sırası ile 12,8 ay, 9,8 ay). Yine aynı çalışmada diğer yapılan çalışmalara benzer olarak gemitabin + sisplatin ve MVAC kombinasyonları ile tedavi edilen hastalarda genel sağ kalım benzer bulunmuş fakat MVAC kombinasyonunda yan etki daha fazla görülmüş. Gemitabin + sisplatin ve gemitabin + sisplatin + paklitaksel kombinasyonlarında genel sağ kalım açısından fark görülmemesine rağmen yan etki yine paklitakseli kombine grupta daha fazla bulunmuş [73].

Son olarak da sistemik kemoterapi alabilen hastalarda kemoterapi aldıkları süre zarfında acile başvuru ve hastane yatış sayıları ile yapılan sağ kalım analizlerinde toplam sayı 3 ve üzerinde ise genel sağ kalımın daha kötü seyrettiği görüldü. Ayrıca acile başvuru nedenlerine bakıldığında ateş-enfeksiyon, ağrı, bulantı-kusma vs gibi

poliklinik veya ayaktan tedavi ünitesinde sık karşılaşılabilen ve erken medikal tedavi ile önlenebilecek nedenler olduğu görüldü. Fakat onkoloji polikliniklerinde hekim başına bakılan hasta sayısının fazlalılığı nedeniyle erken medikal tedavi konusunda sıklıkla eksik kalılabilmektedir. Bakılan bu parametre aslında hastaların hastalık progresyonunun yanında hastalığa bağlı semptomlara ya da kemoterapi yan etkisine bağlı olarak hastaneye başvuru arttırarak da daha kötü gidebileceğini göstermektedir. Bu nedenle hasta doktor ilişkisinin daha kuvvetli olması, hastaların ilaç yan etkileri konusunda ve hastalıkları hakkında daha ayrıntılı bilgilendirilmesi ve yan etkiler açısından daha ayrıntılı sorgulanması ile daha erken müdahale edilmesinin hem tedaviye tolerasyonu hem yaşam kalitesini hem de genel sağ kalımı arttırabileceği düşünülebilir. Bu nedenle çalışmamızda baktığımız bu parametrenin sağlık sistemindeki aksaklığın bir göstergesi olabileceği düşünüldü. Yine bu parametrenin de metastatik ürotelyal karsinomu olan hastalarda GS'ye olan etkisini inceleyen başka bir çalışmaya ulaşamadık.

5.b. Çok Değişkenli Analiz Sonucunun Yorumlanması

Tek değişken analizinde genel sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı bulunan veya anlamlı olmasa bile log rank testinde $p < 0.25$ olup, klinik öneme sahip olduğu düşünülen parametreler, Cox regresyon analizi modelinde test edildiler. Ayrıca tek değişken analizde genel sağ kalım açısından anlamlı etki gösteren, metastatik hastalık tanısındaki lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı gibi parametreler, NLR (nötrofil lenfosit oranı) başlığı altında birleştirilerek analiz edildiler. Yine tek değişken analizinde genel sağ kalım açısından anlamlı etkisi olduğu görülen kemoterapi seri sayısı (hiç, 1 seri, 2/3 seri kemoterapi alımı), başvuru ECOG performans skoru ile ileri derecede korele olduğu için (spearman korelasyon ρ $p < 0.0001$) Cox regresyon analizine alınmadı, sadece ECOG PS'nin etkisi çok değişken modelde test edildi.

ECOG performans durumu 2 ve üzerinde olan grupta GS'nin daha kötü olduğu görüldü. Bu literatürdeki diğer çalışmalarda yapılan çok değişkenli analizlerle uyumluydu. Jessen ve ark[66]. yaptığı çalışmada ve Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu tarafından yapılan çalışmada [74] ve Bamias ve ark. tarafından 2004 senesinde Yunanistanda yapılan bir diğer çalışmada da [75] ECOG için 2 ve üzeri

değeri kabul edilmişken Bellmunt ve ark. yaptığı 2 çalışmada [63, 69] ve Sonpavde ve ark.[62] yaptığı çalışmada ECOG performans durumunun 1 ve üzerinde olmanın GS'yi azalttığı gösterilmiştir.

Lokal tedavi uygulanan ve/veya radikal sistektomi olan hastalarda tek değişkenli analizlerde daha kötü seyrettiği görülmüştü fakat çoklu cox regresyon analizi yapıldığında GS üzerine bağımsız bir etkisi olmadığı görüldü ($p=0,083$).

Hemoglobinin 10 gr/dL altında olması yine literatürdeki diğer çalışmalarla [62-64, 68, 74, 75] uyumlu olarak kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Fakat Jessen ve ark. yaptığı çalışmada bu gösterilememiştir.

Tek değişkenli analizde bir diğer anlamlı bulunan parametre olan trombosit için çoklu değişken analizinde bu ilişki bulunamadı. Bunun nedeni trombosit anormalliğinin sıklıkla anemiye sekonder meydana gelen değişikliklerle olduğu düşünülmektedir.

Albumin düzeyinin düşüklüğünün kötü prognozla ilişkili olduğu çoklu analizde de gösterilmiştir. Albumin düzeyi $<3,5$ gr/dl olan hastalarda prognoz daha kötü seyretmiştir. Bu Sanpovde ve ark. ve Apolo ve ark. (Amerika-2013) tarafından yapılan analizlerde de çalışmamızla uyumlu olacak şekilde göstermiştir.

Kanser prognozu ve LDH ilişkisi pek çok kanserde bakılmıştır. Literatürde 1997'de Stokkel ve ark. tarafından skuamöz akciğer kanserli hastalarda yapılan çalışmada yüksek LDH düzeyinin (>240 U/L) kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş [76]. 2013 senesinde Haas ve ark. tarafından lokal ileri ve metastatik pankreas kanserli hastalarda da yüksek LDH düzeyi (>250 U/L) kötü prognozla ilişkili bulunmuş [77]. Bizimde çalışmamızda tek değişkenli analizde yüksek LDH düzeyini düşük sağ kalım ile ilişkili bulmamıza rağmen bu ilişki çoklu analiz modelinde gösterilememiştir.

Mesane kanserinde visseral organ metastazının olmasının genel sağ kalımı düşürüp kötü prognozla ilişkili olması pek çok çalışmada gösterilmiştir [64, 66-68]. Visseral organlar içerisinde ise hem sıklığı bakımından hem de metastaz yapması durumunda medikal tedavi verilmesini zorlaştıran karaciğer başı çekmektedir.

Karaciğer için ayrı analiz yapılan 3 çalışmada da karaciğer metastazının kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir [62, 63, 75]. Çalışmamızda ilk başta tek değişkenli analizde literatürle uyumlu olarak biz de karaciğer metastazının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermemize rağmen bu ilişki çoklu analizde gösterilememiştir ($p=0,18$).

Çok değişken analizinde, mutlak lökosit değeri, mutlak nötrofil değeri, mutlak lenfosit değeri, lökosit değerinin dikotom hali (anormal vs normal), NLR sayısal değeri, 3,5 vs 5 sınırlarına göre NLR'nin dikotom halleri, ayrı ayrı veya uygun kombinasyonlarda modellere eklenerek bu analizlerden en uygun sonucun anormal vs normal lökosit parametresiyle elde edildiği görüldü. Görüldü ki lökosit sayısı anormal olan hastalarda genel sağ kalım daha kötü seyretmektedir. Daha önce Yunanistan'da 2004 senesinde Bamias ve arkadaşları tarafından metastatik mesane kanserinde lökosit sayısı 10000/ μ L üzerinde olan hastalarda da GS'nin kötü gittiği görülmüştür [75].

1991'de Amerika'da Geller ve ark. tarafından yapılan çalışmada alkalin fosfataz düzeyinin yüksek olması kötü prognozla ilişkili bulunmuş olup çalışmamızda 14 tane missing data olması nedeniyle çoklu analizde değerlendirmeye alınmamıştır.

6. SONUÇ

Mesane kanseri ülkemizde en sık görülen ürolojik kanserlerden biri olup ülkemizde ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte görülme sıklığı artmaktadır ve kanserle ilişkili morbidite ve mortalite de halen yüksek seyretmektedir. Erken evre mesane kanserinde prognostik faktörlerle ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen metastatik hastalık için bu faktörlere ait çalışma sayısı azdır. Literatürde farklı kemoterapi rejimleri altında progrese olan metastatik mesane kanserli hastalarda bakılan kısıtlı sayıda çalışma mevcut olsa da bizim çalışmamızın bir benzeri mevcut değildir. Kötü ECOG PS, düşük hemoglobin düzeyi, anormal lökosit sayısı ve düşük albümin düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu çalışmamızda bulunmuştur. Prognostik faktörlerin bilinmesi tedavi kararının verilmesini ve hastalık seyrinin tahmin edilmesini kolaylaştırmakta olup bunların belirlenmesi önemlidir. Bu nedenle çalışmamızın önemi ortaya çıkmaktadır ve ülkemiz özelinde bu alanda daha geniş hasta sayılı çalışmalarının yapılmasının, gerek standart gerekse deneysel tedavilerin doğru hasta gruplarına uygulanması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Burger, M., et al., *Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer*. Eur Urol, 2013. **63**(2): p. 234-41.
2. Dobruch, J., et al., *Gender and bladder cancer: a collaborative review of etiology, biology, and outcomes*. European urology, 2016. **69**(2): p. 300-310.
3. DeGeorge, K.C., H.R. Holt, and S.C. Hodges, *Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment*. Am Fam Physician, 2017. **96**(8): p. 507-514.
4. Kirkali, Z., et al., *Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis*. Urology, 2005. **66**(6): p. 4-34.
5. Antoni, S., et al., *Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends*. European urology, 2017. **71**(1): p. 96-108.
6. Prout Jr, G.R., et al., *Survival experience of black patients and white patients with bladder carcinoma*. Cancer, 2004. **100**(3): p. 621-630.
7. Negri, E. and C. La Vecchia, *Epidemiology and prevention of bladder cancer*, in *Invasive Bladder Cancer*. 2007, Springer. p. 1-14.
8. Pelucchi, C., et al., *Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer*. Nat Clin Pract Urol, 2006. **3**(6): p. 327-40.
9. Murta-Nascimento, C., et al., *Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death*. World journal of urology, 2007. **25**(3): p. 285-295.
10. Olfert, S.M., S.A. Felknor, and G.L. Delclos, *An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures*. South Med J, 2006. **99**(11): p. 1256-63.
11. Steineck, G., et al., *Urothelial cancer and some industry-related chemicals: An evaluation of the epidemiologic literature*. American journal of industrial medicine, 1990. **17**(3): p. 371-391.
12. Loftfield, E., et al., *A Prospective Investigation of Coffee Drinking and Bladder Cancer Incidence in the United States*. Epidemiology (Cambridge, Mass.), 2017. **28**(5): p. 685-693.
13. Wu, W., et al., *Coffee consumption and bladder cancer: a meta-analysis of observational studies*. Scientific reports, 2015. **5**: p. 9051.
14. DELNAY, K.M., et al., *Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter*. The Journal of urology, 1999. **161**(4): p. 1106-1109.
15. KANTOR, A.F., et al., *Urinary tract infection and risk of bladder cancer*. American journal of epidemiology, 1984. **119**(4): p. 510-515.
16. Mostafa, M.H., S. Sheweita, and P.J. O'Connor, *Relationship between schistosomiasis and bladder cancer*. Clinical microbiology reviews, 1999. **12**(1): p. 97-111.
17. Rosin, M.P., W.A. Anwar, and A.J. Ward, *Inflammation, chromosomal instability, and cancer: the schistosomiasis model*. Cancer Research, 1994. **54**(7 Supplement): p. 1929s-1933s.
18. Malmström, P.-U., *Drugs and risk of cancer*. Scandinavian journal of urology, 2017. **51**(3): p. 212-218.
19. Rosenberg, L., et al., *Transitional cell cancer of the urinary tract and renal cell cancer in relation to acetaminophen use (United States)*. Cancer Causes & Control, 1998. **9**(1): p. 83-88.

20. Nilsson, S. and A. Ullén, *Chemotherapy-induced bladder cancer*. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, 2008. **42**(sup218): p. 89-92.
21. Kaldor, J.M., et al., *Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: A case—control study*. International journal of cancer, 1995. **63**(1): p. 1-6.
22. Ghafouri-Fard, S., L. Nekooresh, and E. Motevaseli, *Bladder cancer biomarkers: review and update*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(6): p. 2395-403.
23. Rafnar, T., et al., *European genome-wide association study identifies SLC14A1 as a new urinary bladder cancer susceptibility gene*. Human Molecular Genetics, 2011. **20**(21): p. 4268-4281.
24. Hahn, N.M., *Cancer of the Bladder and Urinary Tract*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e, J.L. Jameson, et al., Editors. 2018, McGraw-Hill Education: New York, NY.
25. Kaufman, D.S., W.U. Shipley, and A.S. Feldman, *Bladder cancer*. The Lancet, 2009. **374**(9685): p. 239-249.
26. Black, P.C., G.A. Brown, and C.P. Dinney, *The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent*. Urol Oncol, 2009. **27**(1): p. 3-7.
27. Culp, D.A., *The histology of the exstrophied bladder*. The Journal of urology, 1964. **91**(5): p. 538-548.
28. Edge, S., et al., *Urinary bladder, AJCC cancer staging manual*. Springer, New York, 2010. **7**: p. 497-505.
29. Kurth, K., et al., *Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours*. European Journal of Cancer, 1995. **31**(11): p. 1840-1846.
30. Pan, C.C., et al., *Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases*. Am J Clin Pathol, 2010. **133**(5): p. 788-95.
31. Marshall, V.F., *Current clinical problems regarding bladder tumors*. Cancer, 1956. **9**(3): p. 543-550.
32. Yazbek-Hanna, M., P. Whelan, and S. Jain, *Bladder cancer*. Medicine, 2016. **44**(1): p. 52-55.
33. Bellmunt, J., et al., *Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology, 2014. **25**(suppl_3): p. iii40-iii48.
34. Morgan, T.M., K.A. Keegan, and P.E. Clark, *Bladder cancer*. Current opinion in oncology, 2011. **23**(3): p. 275-282.
35. Kausch, I., et al., *Photodynamic diagnosis in non—muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies*. European urology, 2010. **57**(4): p. 595-606.
36. Krieg, R.C., et al., *Metabolic Characterization of Tumor Cell—specific Protoporphyrin IX Accumulation After Exposure to 5-Aminolevulinic Acid in Human Colonic Cells*. Photochemistry and photobiology, 2002. **76**(5): p. 518-525.

37. Lotan, Y. and C.G. Roehrborn, *Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses*. Urology, 2003. **61**(1): p. 109-118.
38. Raitanen, M.-P. and T.F. Group, *The role of BTA stat Test in follow-up of patients with bladder cancer: results from FinnBladder studies*. World Journal of Urology, 2008. **26**(1): p. 45-50.
39. Volpe, A., et al., *Bladder tumor markers: a review of the literature*. Int J Biol Markers, 2008. **23**(4): p. 249-61.
40. Dal Moro, F., et al., *Urinary markers in the everyday diagnosis of bladder cancer*. Urologia, 2013. **80**(4): p. 265-75.
41. Lokeshwar, V.B. and M.G. Selzer, *Urinary bladder tumor markers*. Urol Oncol, 2006. **24**(6): p. 528-37.
42. Attallah, A.M., et al., *An office-based immunodiagnostic assay for detecting urinary nuclear matrix protein 52 in patients with bladder cancer*. BJU Int, 2005. **96**(3): p. 334-9.
43. Getzenberg, R.H., et al., *Bladder cancer-associated nuclear matrix proteins*. Cancer Res, 1996. **56**(7): p. 1690-4.
44. Lokeshwar, V.B., et al., *Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers*. Urology, 2005. **66**(6 Suppl 1): p. 35-63.
45. Herr, H.W., *Routine CT scan in cystectomy patients: does it change management?* Urology, 1996. **47**(3): p. 324-5.
46. Khadra, M.H., et al., *A PROSPECTIVE ANALYSIS OF 1,930 PATIENTS WITH HEMATURIA TO EVALUATE CURRENT DIAGNOSTIC PRACTICE*. Journal of Urology, 2000. **163**(2): p. 524-527.
47. Tekes, A., et al., *Dynamic MRI of Bladder Cancer: Evaluation of Staging Accuracy*. American Journal of Roentgenology, 2005. **184**(1): p. 121-127.
48. Datta, S.N., et al., *Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria--a report of over 1,000 cases*. Ann R Coll Surg Engl, 2002. **84**(3): p. 203-5.
49. Kibel, A.S., et al., *Prospective study of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(26): p. 4314.
50. Drieskens, O., et al., *FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2005. **32**(12): p. 1412-1417.
51. Jana, S. and M.D. Blafox, *Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder*. Semin Nucl Med, 2006. **36**(1): p. 51-72.
52. Rosai, J., *Urinary bladder*. Rosai and Ackerman's surgical pathology Volume, 2004. **1**.
53. Lopez-Beltran, A., et al., *Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis*. European urology, 2004. **45**(3): p. 257-266.
54. Sylvester, R.J., 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*. European urology, 2006. **49**(3): p. 466-477.

55. Moyano, J.C., et al., *Age's influence in superficial bladder cancer's behaviour*. Actas urologicas espanolas, 2005. **29**(1): p. 82-88.
56. Moch, H., et al., *p53 but not erbB-2 expression is associated with rapid tumor proliferation in urinary bladder cancer*. Hum Pathol, 1994. **25**(12): p. 1346-51.
57. Moch, H., et al., *p53 and erbB-2 protein overexpression are associated with early invasion and metastasis in bladder cancer*. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1993. **423**(5): p. 329-34.
58. Li, W., et al., *Overexpression of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and HER-2 in Bladder Carcinoma and Its Association with Patients' Clinical Features*. Med Sci Monit, 2018. **24**: p. 7178-7185.
59. Babjuk, M., et al., *EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016*. Eur Urol, 2017. **71**(3): p. 447-461.
60. *NCCN Guidelines Bladder Cancer Version 3.2019*. Oncology, 2019. **version 3.2019**.
61. S, D.Ö.A., *Lenf nodu pozitif mesane kanserinde adjuvan kemoterapi*. Üroonkoloji Bülteni 2010, 2010. **9**;61-4.
62. Sonpavde, G., et al., *Improved 5-factor prognostic classification of patients receiving salvage systemic therapy for advanced urothelial carcinoma*. The Journal of urology, 2016. **195**(2): p. 277-282.
63. Bellmunt, J., 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. **28**(11): p. 1850-1855.
64. Bajorin, D.F., et al., *Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy*. Journal of Clinical Oncology, 1999. **17**(10): p. 3173-3181.
65. Geller, N.L., et al., *Prognostic factors for survival of patients with advanced urothelial tumors treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy*. Cancer, 1991. **67**(6): p. 1525-1531.
66. Jessen, C., M. Agerbaek, and H.V.D. Maase, *Predictive factors for response and prognostic factors for long-term survival in consecutive, single institution patients with locally advanced and/or metastatic transitional cell carcinoma following cisplatin-based chemotherapy*. Acta Oncologica, 2009. **48**(3): p. 411-417.
67. Lin, C.-C., et al., *Prognostic factors for metastatic urothelial carcinoma treated with cisplatin and 5-fluorouracil-based regimens*. Urology, 2007. **69**(3): p. 479-484.
68. Apolo, A.B., et al., *Prognostic model for predicting survival of patients with metastatic urothelial cancer treated with cisplatin-based chemotherapy*. Journal of the National Cancer Institute, 2013. **105**(7): p. 499-503.
69. Bellmunt, J., et al., *Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2002. **95**(4): p. 751-757.
70. Izumi, K., et al., *Gemcitabine Plus Cisplatin Split Versus Gemcitabine Plus Carboplatin for Advanced Urothelial Cancer With Cisplatin-unfit Renal Function*. in vivo, 2019. **33**(1): p. 167-172.

71. Bellmunt, J., et al., *Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987*. Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(10): p. 1107.
72. Yoneyama, T., et al., *Carboplatin-based combination chemotherapy for elderly patients with advanced bladder cancer*. International journal of clinical oncology, 2015. **20**(2): p. 369-374.
73. Shelley, M.D., et al., *Gemcitabine chemotherapy for the treatment of metastatic bladder carcinoma*. BJU international, 2011. **108**(2): p. 168-179.
74. Bamias, A., et al., *The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy*. Ann Oncol, 2005. **16**(2): p. 307-13.
75. Bamias, A., et al., *The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy*. Annals of oncology, 2005. **16**(2): p. 307-313.
76. Stokkel, M., et al., *The diagnostic value of pretreatment serum LDH in patients with limited disease small-cell lung carcinoma*. The International journal of biological markers, 1997. **12**(4): p. 162-167.
77. Haas, M., et al., *Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy*. Journal of cancer research and clinical oncology, 2013. **139**(4): p. 681-689.

8.EKLER

8.1.BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Zeynep Alaca Topçu

8.2. ETİK KURUL ONAYI



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2019.272
	PROJE ADI	İlerlemiş mesane kanserinde prognostik faktörler
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÖNVAHI/ADI	Prof. Dr. Faysal DANE

KARAR BİLGİLERİ

Tarih : 01.03.2019

Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Onvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. İlaner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ EVET HAYIR	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Güzde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	