



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İZMİR TEPECİK SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

**RADİKAL SİSTEKTOMİ UYGULANAN MESANE KANSERİ
HASTALARINDA BT-KUANTİFİKASYON YÖNTEMİ İLE
HESAPLANAN PREOPERATİF VÜCUT KAS-YAĞ DAĞILIMININ
HASTA PROGNOZU İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burkay Çağatay Trer

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2021



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İZMİR TEPECİK SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

**RADİKAL SİSTEKTOMİ UYGULANAN MESANE KANSERİ
HASTALARINDA BT-KUANTİFİKASYON YÖNTEMİ İLE
HESAPLANAN PREOPERATİF VÜCUT KAS-YAĞ DAĞILIMININ
HASTA PROGNOZU İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burkay Çağatay Trer

Tez Danışmanı:

Doc. Dr. Hilal Şahin

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGE VE KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ.....	55
KAYNAKLAR.....	56
ÖZGEÇMİŞ.....	63

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım günden itibaren sınırsız bilgi ve tecrübesini benimle her zaman paylaşan ve tez çalışmamın da her adımında bana sabır ve hoşgörüyle yaklaşan **Doç. Dr. Hilal ŞAHİN'e**,

Çalışmamda emeği çok büyük olan, bu çalışmayı mümkün kılan **Doç. Dr. Erdem KISA'ya**,

Güncel bilgileri, özgün yaklaşımları ve üstün tecrübesini benimle paylaşan, kendimi sürekli yanında eksik hissettiğim ve hissedeceğim **Doç. Dr. Yeliz PEKÇEVİK'e**,

Tecrübesi, bilgisi ve çalışkanlığının dışında aynı zamanda bana şefkatle yaklaşan her türlü sorunumuzda yanımda olan **Prof. Dr. Ümit BELET'e**,

Eğitimim sürecinde üstün bilgisiyle bana öğretmenlik yapan ve beni bir öğrenciden çok daha yakın gören **Prof. Dr. Özgür ÖZTEKİN'e**,

Her zaman çözemediğim sorularda ve sorunlarda ulaşabildiğim ve bana yardımlarını esirgemeyen radyolojinin her alanında bilgili olan **Doç. Dr. Dilek ÖNCEL'e**,

Asistanlık günlerini tüm zorluklara rağmen keyifli hale getiren, birlikte çalışmaktan mutlu olduğum başta **eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma**,

Radyoloji kliniğinin **değerli tüm çalışanlarına**,

Desteklerini esirgemeyen canım **aileme** ve canım kadar sevdiğim **Nur KALAK'a** teşekkürlerimi sunarım.

SİMGE VE KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AKT: Activation Of Protein Kinase B

ASM: Appendicular Skeletal Muscle Mass

AUC: Area under curve

BİA: Biyoelektrik impedans analizi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

c-myc: Cellular Myelocytomatosis

DEXA: Dual-Enerji X-ray Absorbsiyometri

EGFR: Epidermal growth factor receptor

EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People

FGFR-3: Fibroblast growth factor receptor 3

GH: Growth Hormone

H-ras: Harvey Rat Sarcoma

HIF-1: Hipoksi ile indüklenmiş faktör

HU: Hounsfield Unit

IGF-1: Insulin-like Growth Factor

IMFA: Intramuscular Fat Area

K-ras: Kirsten Rat Sarcoma

L3: Üçüncü lomber vertebra

MA150: Muscle Area (-29; 150 HU)

MAPK: Ras-Mitogen Activated Protein Kinase

Max: Maksimum

MD150: Mean Muscle Density (-29; 150 HU)

Min: Minimum

mTOR: Mammalian Target Of Rapamycin

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NAK: Neoadjuvan kemoterapi

Ort: Ortalama

PACS: Picture Archiving and Communication System

PI3KCA: Phosphoinositide-3-kinase

PTEN: Phosphatase And Tensin Homolog

SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia

SFA: Subcutaneous Fat Area

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SS: Standart Sapma

Rb: Retinoblastom

ROC: Receiver Operating Characteristics

SMM: Skeletal Muscle Mass

TUR: Transüretral rezeksiyon

VFA: Visceral Fat Area

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Sarkopeni tanı kriterleri (EWGSOP - 2010)

Tablo 2. Sarkopeni tanı kriterleri (EWGSOP 2)

Tablo 3. Ölçümlerde kullanılan referans Hounsfield Unit (HU) değerleri

Tablo 4. Cinsiyet dağılımı

Tablo 5. Patolojik veriler

Tablo 6. Hastanede kalış süresi ve yoğun bakım kalış süreleri verileri

Tablo 7. Hastanede kalış süresine göre grupların karşılaştırılması

Tablo 8. Clavien Dindo sınıflandırması

Tablo 9. Clavien-Dindo sınıflaması verileri ve grupların dağılımı

Tablo 10. Clavien Dindo skorlamasına göre grupların karşılaştırılması.

Tablo 11. 12 ay eşik değere göre grupların karşılaştırılması

Tablo 12. 30 ay eşik değere göre grupların karşılaştırılması

Tablo 13. Sağkalım analizi grubunda ortalama ve median değerler

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. 44 yaşında kadın. L3 vertebra transverse processleri seviyesinden geçen aksiyel plan BT görüntüsünde visseral ve subkutan yağ alanı ve bu alanların ortalama dansitesinin ölçümü.

Şekil 2. AJCC 8. edisyona göre mesane kanseri tümörünün invazyon dereceleri

Şekil 3. AJCC 8. edisyona göre mesane kanseri tümörünün invazyon dereceleri

Şekil 4. Dahil edilme ve dışlama kriterlerini gösteren akış şeması

Şekil 5. Box-plot grafiği: MA150 değerlerinin Clavien-Dindo gruplarına göre karşılaştırılması

Şekil 6. Clavien-Dindo hasta grubu karşılaştırılmasında MA150 (cm²) değerlerinin ROC eğri analizi. AUC = 0,653

Şekil 7. Box-plot grafiği: MD150 (HU) değerlerinin Clavien-Dindo gruplarına göre karşılaştırılması

Şekil 8. Clavien-Dindo hasta grubu karşılaştırılmasında MD150 (HU) değerinin ROC eğri analizi. AUC = 0,680

Şekil 9. Tüm takip süresince (01.05.13 -01.03.21) gerçekleşen ölümler.

Şekil 10. 30 aylık takip süresince ilk 12 ayda, 12-30 ay arasında hayatını kaybeden ve 30 aydan fazla yaşam süresi olan hasta sayıları. (Minimum takip süresi 33 aydır)

Şekil 11. Box-plot grafiği: MA150 (cm²). 12 ay eşik değere göre grupların karşılaştırılması

Şekil 12. 12 ay eşik değere göre grupların karşılaştırılmasında MA150 (cm²) değerinin ROC eğrisi analizi. AUC = 0,661

Şekil 13. Box-plot grafiği: MD150 (HU). 12 ay eşik değere göre grupların karşılaştırılması

Şekil 14. 12 ay eşik değere göre grupların karşılaştırılmasında MD150 (HU) değerinin ROC eğri analizi. AUC = 0,736

Şekil 15. Box-plot grafiği: MD150 (HU). 30 ay eşik değere göre grupların karşılaştırılması

Şekil 16. 30 ay eşik değere göre grupların karşılaştırılmasında MD150 (HU) değerlerinin ROC eğri analizi. AUC = 0,698

Şekil 17. MA150 (cm²) için eşik değeri olarak median değeri alındığında sağkalım analizi

Şekil 18. MD150 (HU) için eşik değeri olarak median değeri alındığında sağkalım analizi



ÖZET

AMAÇ: Mesane kanseri ürogenital sistemde prostat kanserinden sonra ikinci sıklıkla görülen kanserdir. Tedavisinde sistektomi kas invaziv mesane kanserinde en önemli basamaktır. Mesane kanseri ve diğer birçok çeşitli hastalıklar üzerine yapılan çalışmalarda vücut kas-yağ dağılımını ile sağkalım, komplikasyon arasında ilişki saptanmıştır. Bu çalışma mesane kanseri hastalarında vücut kas-yağ dağılımı ile hastanede kalış süresi, postoperatif komplikasyon ve uzun dönem sağkalım ile ilişkisini araştırmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmamıza İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesinde 01.05.13 - 01.6.18 tarihleri arasında mesane kanseri tanısıyla radikal sistektomi olan ve operasyon öncesi Abdomen Bilgisayarlı Tomografi (BT) tetkiki bulunan 96 hasta dahil edildi. Hastanede kalış süresi için eşik değer 10 gün belirlenmiştir. Postoperatif komplikasyon değerlendirilmesi için Clavien-Dindo skorlaması kullanılmış olup skor 3 ve üzeri ile skor 3'ün altı iki gruba ayrılıp karşılaştırıldı. Sağkalım analizinde ise 12 ay ve 30 ay eşik değer olarak alınmıştır. Kas-yağ dağılımı için üçüncü lomber vertebra düzeyinden geçen aksiyel görüntülerde Viseral yağ alanı (VFA), subkutan yağ alanı (SFA), intramuskuler yağ alanı (IMFA), kas alanı (MA150) ve ortalama kas dansitesi (MD150) ölçümleri yapıldı. Bulunan değerler Mann-Whitney U testi, Student's T testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Tanısal güç değerlendirilmesinde ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi kullanıldı. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Ölçülen değerler ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Yüksek Clavien-Dindo ile düşük Clavien-Dindo skorlu hasta grupları arasında IMFA, MA150 ve MD150 değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. 12 aylık sağkalım analizinde MA150 ve MD150 değerleri arasında, 30 aylık sağkalım analizinde MD150 değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur.

SONUÇ: Mesane kanseri tanısı alan hastalara birçok klinikte rutin olarak evreleme planlama için operasyon öncesi BT çekimi yapılmaktadır. Noninvaziv ve uygulanabilirliği kolay olan kas-yağ dağılımı ölçümleri kısa dönem komplikasyon ve sağkalım öngörüsünde pratik olarak kullanılabilecek önemli parametrelerdir. Özellikle ortalama kas dansitesi (MD150) olmak üzere kas-yağ dağılımı ile ilgili parametrelerin ölçümleri gelecekte daha fazla çalışmayla desteklendiği takdirde klinik pratikte kullanımı kolay ve hızlı bir yöntem olarak karşımıza çıkabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: mesane kanseri, bilgisayarlı tomografi, sarkopeni, kas-yağ dağılımı, kas dansitesi.

ABSTRACT

AIM: Bladder cancer is the second most common urogenital system malignancy right after prostate cancer. Radical cystectomy is the most important step of muscle invasive bladder cancer treatment. Studies on bladder cancer and many other various diseases have found a relationship between body muscle-fat distribution, survival, and complications. This study investigates the relationship between body muscle-fat distribution and length of hospital stay, postoperative complications and long-term survival in bladder cancer patients.

MATERIAL and METHODS: 96 patients who underwent radical cystectomy with the diagnosis of bladder cancer between 01.05.13 and 01.6.18 in İzmir Tepecik Training and Research Hospital and had Abdominal Computed Tomography (CT) examination before the operation were included in our study. The threshold value for the length of stay in the hospital was determined as 10 days. Clavien-Dindo scoring was used for the evaluation of postoperative complications, and a score of 3 and above and a score below 3 were divided into two groups and compared. In the survival analysis, 12 months and 30 months were taken as the threshold values. Visceral fat area (VFA), subcutaneous fat area (SFA), intramuscular fat area (IMFA), muscle area (MA150) and mean muscle density (MD150) measurements were made on axial images passing through the level of the third lumbar vertebra for muscle-fat distribution. The values found were statistically evaluated with Mann-Whitney U test and Student's T test. ROC (Receiver Operating Characteristics) curve was used for diagnostic power evaluation. Kaplan-Meier survival analysis was used in the survival analysis and $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS: There was no significant difference between the measured values and the length of hospital stay. Significant differences were found between IMFA, MA150 and MD150 values between high Clavien-Dindo and low Clavien-Dindo scores. A significant difference was found between MA150 and MD150 values in the 12-month survival analysis, and between the MD150 values in the 30-month survival analysis.

CONCLUSION: Preoperative CT scans are routinely performed for staging planning in many clinics for patients diagnosed with bladder cancer. Muscle-fat distribution measurements, which are noninvasive and easy to apply, are important parameters that can be used practically in the prediction of short-term complications and survival. Measurements of parameters related to muscle-fat distribution, especially mean muscle density (MD150), may appear as an easy and fast method to be used in clinical practice if supported with further studies in the future.

KEYWORDS: bladder cancer, computed tomography, sarcopenia, muscle-fat distribution, muscle density.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ürogenital sistemde prostat kanserinden sonra mesane kanseri ikinci en sıklıkta görülen kanserdir. Mesane kanserinin tedavisinde sistektomi önemli bir yer tutmaktadır. Vücut kas yağ dağılımı ölçümleri ile ilgili yapılan çalışmalarda 3. Lomber vertebra seviyesinden kesitsel ölçümlerle elde edilen kas miktarı ile tüm vücut toplam kas miktarının korele olduğu bulunmuştur [1, 2]. Farklı malignite hastalarında yapılmış çalışmalar batin kas ve yağ dağılımının genel sağ kalımı ve postoperatif komplikasyonları öngörme açısından önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir [3, 4]. Ölçümü yapılan vücut kas-yag parametreleri visceral yağ alanı, subkutan yağ alanı, iskelet kası alanı, ortalama iskelet kası dansitesidir. Kullanılan ölçüm yöntemi The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)'un 2019 yılında revize ettiği sarkopeni rehberinde bahsedilmiş olup, kas ve yağ ayırımında kullanılan dansite aralıkları ise bu alanda yapılmış çalışmalara dayanılarak belirlenmiştir [6, 5, 7, 8].

Tezimizde 3 adet birincil amaç bulunmaktadır. Bu amaçlar radikal sistektomi uygulanan mesane kanseri hastalarında operasyon öncesi dönemde elde olunan bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinden kantitatif olarak elde edilen vücut kas-yag dağılım parametrelerinin

- 1) Postoperatif komplikasyon skorlaması olan Clavien-Dindo,
- 2) 30 aylık sağ kalım,12 aylık sağ kalım,
- 3) Hastanede yatış süresi ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SARKOPENİ TANIMI

Sarkopeni terimi ilk olarak 1989 yılında Irwin Rosenberg tarafından Yunanca ‘sarx’ ve ‘penia’ kelimelerinden türetilmiştir. ‘Sarx’ et, ‘penia’ eki ise sayıca azlık anlamına gelmektedir

2010 yılında The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), sarkopeninin tanımını, ölçüm metotlarını, eşik değerlerini, kaşeksi ve sarkopenik obezite ile ilişkisini ilgili bildiri yayınlamıştır [9]. Aynı çalışma grubu 2019 yılında sarkopeni konusunda revize edilmiş yeni bir bildiri daha yayınlamışlardır [8].

EWGSOP’ye göre sarkopeni fiziksel yetersizliğe yol açan, yaşam kalitesini düşüren progresif generalize kas kitlesi ve kas gücü kaybıdır. Sarkopeni tanısı için hem kas kitlesi hem de kas fonksiyonunun (güç veya performans) ölçülmesi EWGSOP’nin önerileri arasındadır (Tablo 1). Kas gücü ile kas kütlesi arasındaki ilişki her zaman lineer olmadığından sarkopeniyi sadece kas kitlesi yetersizliği olarak tanımlamak yetersiz bir tanım olup sarkopeninin klinik yansıması uyumlu olmayabilir. Bu nedenle kas kitlesine ek olarak kas gücü veya kas performansının da ölçülmesi önerilmektedir [9].

Tablo 1. Sarkopeni tanı kriterleri (EWGSOP - 2010)

Tanı için 1 numaralı kritere ek olarak 2 veya 3 numaralı kriter olmalıdır

1. Kas kütlesi azalması
 2. Kas gücü azalması
 3. Fiziksel performans azalması
-

Sarkopeni yaşlılarda (yaşa bağlı) görülebildiği gibi gençlerde yaştan bağımsız durumlarda da görülebilmektedir. Yaşa bağlı sarkopeni primer sarkopeni olarak adlandırılırken diğer durumlar sekonder sarkopeni olarak adlandırılır. Bu ve benzeri mekanizmaların anlaşılması sarkopeniyi önleme ve hatta tersine çevirme açısından önem arz etmektedir

2019 yılında yeniden toplanan ve EWGSOP 2 olarak adlandırılan çalışma grubu yayınladıkları bildiri üzerinden geçen 10 yıllık süreçte yapılan bilimsel çalışmaları da değerlendirerek güncelleme gerekliliğini sorgulamıştır.

EWGSOP 2 çalışması sonucu sarkopeni bir kas hastalığı olarak tanımlanmıştır. Kas kantitesi ve kalitesi ile ilişkilendirilmiştir ve ölçümlerin teknik zorluğu nedeniyle bu ilişki klinik pratikte kullanılmaktan çok araştırmalar için kullanılmaktadır. EWGSOP 2’de ölçümlerin nasıl yapılacağı, cut-off değerleri, tedaviyi yönlendirmede etkinliği üzerinde durulmuştur.

EWGSOP’da sarkopeninin operasyonel tanımında kas kitlesinin yanı sıra kas fonksiyonunun da önemli olduğu vurgulanmıştır. EWGSOP 2’de yayınlanan rehberde ise kas fonksiyonu öne çıkmıştır (Tablo 2). Geçen 10 yıllık süreçte yapılan çalışmalara dayanılarak sarkopeni hastalığında kas gücü yetersizliğinin kas kitlesi yetersizliğinden daha önemli olduğu çalışmalar mevcuttur [10, 11]. Ek olarak EWGSOP 2’de akut ve kronik sarkopeni tanımları da getirilmiştir.

Tablo 2. Sarkopeni tanı kriterleri (EWGSOP 2)

Kriter 1: Olası sarkopeni

Kriter 2: Sarkopeni tanısı için ek dökümantasyon gereklidir

Kriter 1,2 ve 3 sağlanırsa sarkopeni ileri kabul edilir

1. Kas gücü azalması
 2. Kas kantite veya kalitesinin azalması
 3. Fiziksel performans azalması
-

2.2. SARKOPENİ MEKANİZMASI

Sarkopeninin oluşmasında ve progrese olmasında birçok mekanizma etkilidir;

- Yaşa bağlı (primer): Sex hormonları, Apoptosis, Mitokondriyal disfonksiyon
- Endokrin sebepler: Kortikosteroid, Growth Hormone (GH), Insulin-like Growth Factor (IGF-1), Anormal tiroit fonksiyon, İnsülin direnci
- Nörodejeneratif: Motor nöron kaybı
- Malnütrisyon
- Aktivite azlığı: Yerçekimsiz ortam, İmmobilite, Fiziksel hareketsizlik

Yaşa bağlı gelişen sarkopeni primer olarak adlandırılırken, yaş dışı sebepler sekonder sarkopeni olarak adlandırılır.

2.3. SARKOPENİ DERECELENDİRİLMESİ

2.3.1. Presarkopeni,

Kas gücü ve performans etkilenmeksizin kas kitlesi kaybıdır. Bu evrede tanı sadece özel ölçüm teknikleri ile yapılabilir.

2.3.2. Sarkopeni

Kas kitlesi kaybına ek olarak güç kaybı veya performans kaybı bulunmasıdır.

2.3.3. İleri sarkopeni

Kitle güç ve performansın hepsinin birden azalması ile kendisini gösterir.

2.4. AKUT ve KRONİK SARKOPENİ

EWGSOP 2 sarkopeni için akut ve kronik olmak üzere yeni bir alt sınıflama getirmiştir. 6 aydan kısa sürede oluşan sarkopeni akut sarkopeni olarak kabul

edilmektedir. Sarkopeni 6 ay ve üzeri sürelerde gerçekleşmiş ise kronik sarkopeni kabul edilir.

Akut sarkopeni genellikle akut hastalıklarla, yaralanmalarla ilişkiliyken kronik sarkopeni daha çok kronik ilerleyici durumlarla ve mortalite artışlarıyla yakından ilişkilidir.

2.5. SARKOPENİ ve İLİŞKİLİ SENDROMLAR

2.5.1. Malnütrisyon

Malnütrisyon ile ilgili durumlar az beslenme (açlık, yemeye engel durumlar), azalmış besin yararlanımı (ishal, kusma) veya artmış beslenme gereksinimleri (inflamatuvar hastalıklar, kanser, organ yetmezliği, kaşeksi) içerir. Malnütrisyon tanımında düşük kas kitlesi durumunun da eklenmesi önerilmiştir [12].

2.5.2. Frailty (Kırılgnlık)

Geriatrik sendrom ile ilişkili bir tanımdır. Fenotip olarak tanımlanacak olursa, istem dışı kilo kaybı, tükenme, zayıflık, fiziksel aktivite azlığı, yavaş yürüme durumlarından üç veya daha fazlasının bulunmasıdır [13]. Kırılgnlık ve sarkopeni geriatrik hastalarda birlikte görülebildiği gibi, birbirinden bağımsız şekilde de görülebilir.

2.5.3. Sarkopenik obezite

Sağlıklı genç ve yağlı bireylerde vücut kitlesinin artışı ile ona paralel olarak kas kütlesinin artışı, kemik ve kas dokudaki mekanik reseptörlerin artan yerçekimine adaptif olarak büyüme hormonunu tetiklemesiyle oluşur. Sarkopeniye eşlik eden malignite, inflamatuvar hastalıklar, yaşlanma gibi durumlarda kas kitlesi azalmasına rağmen yağ doku kitlesi korunabilir hatta artış dahi gösterebilir [14]. Bu durum sarkopenik obezite olarak konumlandırılır. Bu ve benzeri durumlarda kas kitlesi ve/veya gücü azalması vücut toplam kitlesi ile ilişkisiz olabilmektedir. Sarkopenik

obezite üzerine yapılan çalışmalarda kas bileşenlerinin yağ infiltrasyonuna uğramadığı gösterilmiştir [15].

2.6. SARKOPENİ HASTA POPÜLASYONUNU BELİRLEME

Klinik uygulamalarda hasta seçimi yapılırken semptom ve bulgulara bakılarak yapılabilir (düşme, güçsüzlük hissi, yürümede yavaşlık, sandalyeden kalkmada zorluk, kilo kaybı...) EWGSOP 2 hasta seçimi yapılırken hastaların kendilerini sorgulayarak skorladığı SARC-F (A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia) sisteminin kullanılmasını tavsiye etmektedir. SARC-F toplum sağlığında ve klinik merkezlerde kolaylıkla uygulanabilir bir yöntemdir. SARC-F hastaların 5 soruda kendilerini sorgulayarak oluşturulan bir skora yöntemidir [16]. SARC-F kas gücü yetersizliği saptamada düşük-orta duyarlılık, çok yüksek özgüllük göstermektedir [17].

Alternatif olarak klinikte örneğin Ischii testi de kullanılmaktadır. Ischii testi sarkopeni olasılığını saptamak için 3 değişkene (yaş, kavram gücü, kalf çapı) bağlı denklemlerle oluşturulmuş bir testtir [18].

Sarkopeni değerlendirilmesinde kas kitlesi, kas gücü ve fiziksel performans ele alınmalıdır. Ölçüm yöntemleri seçilirken hastanın durumuna (mobilite vb.), ölçüm yapılacak merkezdeki teknolojik imkanlara ve araştırmacının amacına bağlı olarak farklılık gösterebilir.

2.7. SARKOPENİ ÖLÇÜMÜNDE KULLANILAN TESTLER

2.7.1. Kas gücü

a. Kavrama gücü testi:

Kavrama gücünü ölçmek ucuz ve uygulanabilirliği kolay bir yöntemdir. Uzun dönem hastane yatışı gerektiren, fonksiyonel kısıtlamaları bulunan ve sağlığı bozulmuş düşkün hastaları tespit etmede kolaylıkla uygulanabilir. Etkili ve doğru bir kavrama gücü ölçümü için kalibre edilmiş el dinamometresi, ölçüm için uygun şartlar ve karşılaştırma için referans popülasyon olmalıdır. Vücudun kol bacak gibi ölçümü daha zor olan bölgeler ile orta düzeyde korelasyon göstermektedir. Uygulanabilir kolaylığı ulaşılabilirliği nedeniyle birçok hastanede, kliniklerde ve toplum sağlığı merkezlerinde tercih edilmektedir. Kavrama gücü ölçümünde Jamar dinamometresi yaygın olarak kullanılan ve onaylanmış bir ölçüm aletidir [19]. El kavrama gücü ölçümüne engel teşkil edecek durumlarda (artrit, inme gibi) izometrik tork yöntemleri ile alt ekstremité gücü ölçülebilir.

b. Sandalyeden kalkma testi:

Proksimal bacak kaslarının gücünü test eden bir testtir. Hastanın ellerini kullanmadan 5 defa sandalyeden kalkması için gereken sürenin ölçülmesine dayanır.

2.7.2. Kas kitlesi

Kas kitlesi ölçümünde farklı yöntemler mevcuttur ve bunlar vücut kitle indeksi veya boy a göre uyarlanmaktadır. Kas kütlesi ölçüm değeri toplam vücut iskelet kas kitlesi (Skeletal Muscle Mass: SMM), Apendiküler kas kitlesi (Appendicular Skeletal Muscle Mass: ASM) veya spesifik bir kasın kesitsel alanının ölçülmesi ile bulunabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya Bilgisayarlı Tomografi (BT) noninvaziv ölçüm yöntemleri için altın standart kabul edilmektedir [20]. Ancak bu ekipmanlar maliyet yüksekliği, eğitimli personel ihtiyacı ve taşınabilir olmamasından dolayı kullanımı kısıtlıdır.

Dual-Enerji X-ray Absorbsiyometri (DEXA) kas kitlesi ölçümünde daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak farklı marka DEXA cihazlar ve farklı referans

popölasyonlar kullanıldığında farklı sonuçlar vermektedir [21, 22]. Ayrıca DEXA uygulanabilirlik açısından yeterince taşınabilir değildir.

Biyoelektrik impedans analizi (BİA) kas kitlesini indirekt yoldan, tüm vücudun elektriksel iletkenliğine dayanarak ölçer. Erişimi kolay, ucuz ve taşınabilir bir cihazdır. Sonuçlar hastanın hidrasyon durumundan etkilenebilir. Sonuçlar yaşlı avrupalı popölasyona göre oluşturulmuş Sergi denklemine göre değerlendirilir. Güvenilir sonuçlar için farklı yaş, etnik köken ve diğer durumlar ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

Kalf çevresi ölçümü de yaşlı popölasyonda performans ve sağ kalımı öngörmede başarılı olduğu gösterilmiştir [23].

2.7.3. Fiziksel performans

Fiziksel performans ölçümü kasların yanı sıra denge yeteneği ve periferik sinirlerin işlevselliğini de kapsayan çeşitli testler ile değerlendirilmektedir. Ölçümde kullanılan mesafeler ve hareketler testin çeşidine göre farklılık göstermekte olup bunların kombinasyonlarını içerebilmektedir.

2.8. ALTERNATİF TESTLER ve ARAÇLAR

2.8.1. Anket ve sorgulama

a. SarQol anketi:

SarQol anketi sarkopenik hastaların kendilerini sorgulamalarıyla gerçekleştirilen bir testtir. Hastanın kendi sağlığını fiziksel, psikolojik ve sosyal yönden değerlendirmesi ile ona sağlık hizmeti sunan kişilerin yönlendirilmesini sağlar. Kliniklerde ve araştırmalarda kullanılabilir güvenilir bir testtir [24].

2.8.2. Biyobelirteçler

a. Kreatin dilüsyon testi:

Kreatin karaciğer ve böbrek tarafından üretilmektedir. Aynı zamanda diyet ile de kreatin alımı mevcuttur. Kas hücreleri “Kreatin”in bir kısmını alıp yüksek enerjili “Fosfokreatin”e dönüştürmektedir. Dolaşımdaki yüksek miktardaki “Kreatin”, “Kreatinin”e dönüştürülerek idrar yoluyla atılmaktadır.

Kreatin dilüsyon testi işaretlenmiş “Kreatin”in oral yolla alınarak, işaretlenmiş ve işaretlenmemiş “Kreatin” ve “Kreatinin”in idrarda ölçülmesine dayanan bir testtir.

b. Spesifik biyobelirteç ölçümleri:

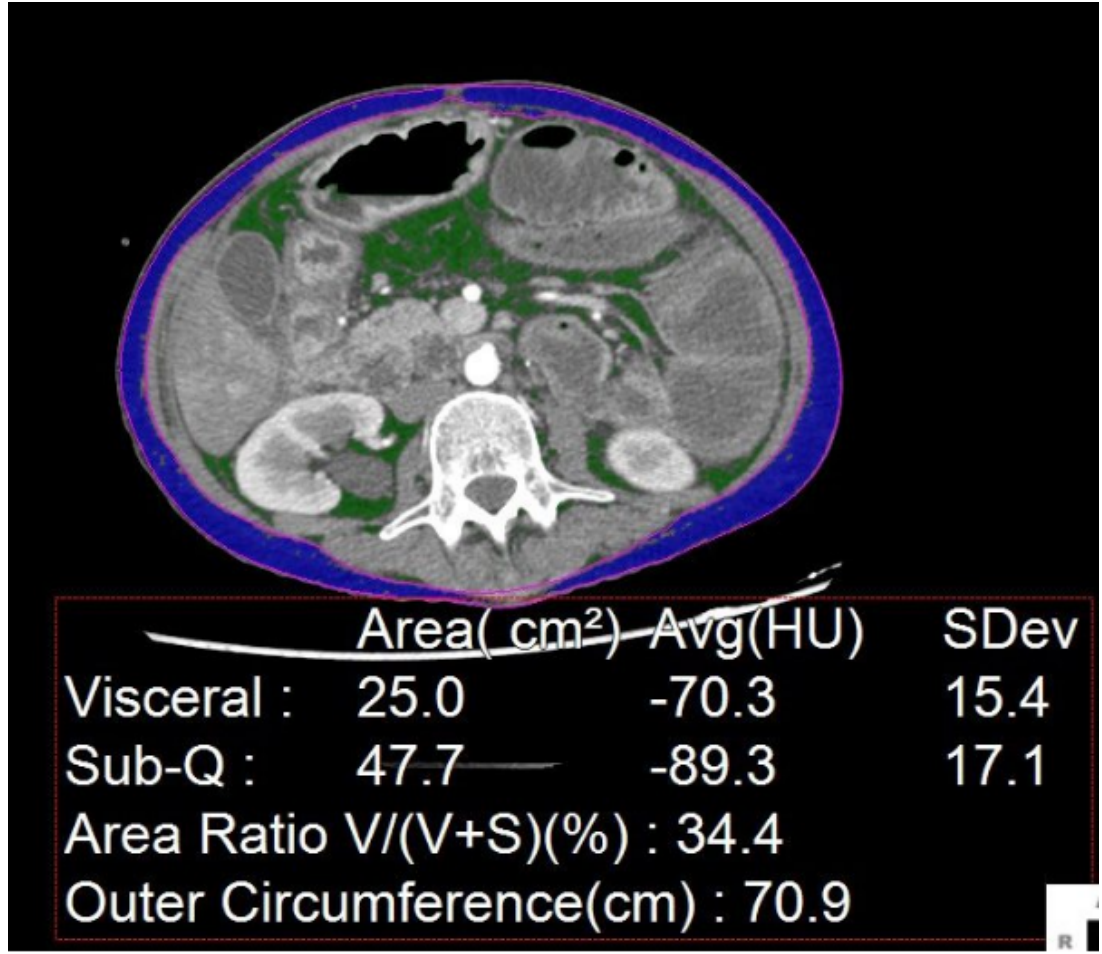
Tek bir biyolojik belirteç ile sarkopeninin belirlenmesi maliyet etkinliği yüksek bir yöntem olarak kullanılabilir. Spesifik biyolojik belirteçler nöromusküler bileşke, kas protein dönüşümü, kas metabolizması ile ilgili yolaklar, hormonal ve anabolik belirteçler ile ilgili olabilir. Sarkopeninin karmaşık patofizyolojisi nedeniyle tek bir biyolojik belirtecin belirteç olarak kullanılması pek mümkün görünmemektedir [25].

2.8.3. Radyolojik görüntüleme yöntemleri

a. Bilgisayarlı tomografi ile sarkopeni değerlendirilmesi

Bilgisayarlı tomografi ile sarkopeninin kesitsel değerlendirmesinde farklı düzeylerden farklı yaklaşımlar uygulanabilir. Üçüncü lomber vertebra düzeyi, kalf orta kesim düzeyi kullanılan yöntemlerdir. Ayrıca psoas kasının lomber 3, 4 ve 5 düzeyinden ölçümü de diğer bir yöntemdir.

Üçüncü lomber düzeyinden BT ile sarkopeni ölçümünde temel olarak iki yöntem vardır. Bunlardan ilki kesit alanına giren yağ dokusu ve kasların alan ölçümüdür (Şekil 1). Diğer ise kesit alanına giren psoas kasının alan ölçümüdür.



Şekil 1. 44 yaşında kadın. L3 vertebra transverse processleri seviyesinden geçen aksiyel plan BT görüntüsünde visceral ve subkutan yağ alanı ve bu alanların ortalama dansitesinin ölçümü. Mavi renkli alan subkutan yağ alanını, yeşil renkli alan visceral yağ alanını göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda 3. vertebra seviyesinden kesitsel ölçümlerle elde edilen kas miktarı ile tüm vücut toplam kas miktarının korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [12, 13]. Toplamda 21.875 hasta sayısına ulaşan bir başka meta-analiz çalışmasında BT yöntemi ile belirlenen sarkopeninin postoperatif komplikasyon ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [14].

Kalf orta düzeyinden ölçümler bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile yapılabilir. Manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan bir çalışmada kalf orta düzeyinden yapılan ölçümlerin lomber seviyelerden yapılan ölçümlere göre toplam vücut kası ile korelasyonunun daha yüksek olduğu saptanmıştır [15].

b. Ultrasonografi ile sarkopeni değerlendirilmesi

Yatak başı kullanılabilirliği, maliyeti, güvenilirliği nedeniyle ultrasonografi tercih edilen bir yöntemdir. Ultrasonografi ile kas ölçümünde kuadriseps kası derinliği ölçülür. Ayrıca kas ekojenitesi, kesitsel kas alanı, fasikül genişliği gibi değerler de kullanılan parametrelerdir.

2.9. MESANE KANSERİ

Ürogenital sistemde prostat kanserinden sonra mesane kanseri ikinci en sıklıkta görülen kanserdir. Etiyolojisinde sigara, kanserojenler, parazit enfeksiyonu (sistozomiyazis), kronik sistit, radyasyon, bazı ilaçlar (siklofosfamid) rol almakla birlikte cinsiyet, ırk, yaş ve genetik faktörler de önemli yer tutmaktadır.

Mesane kanseri gelişiminde birçok hücre döngüsü ve metabolizması ile ilgili önemli yolaklarda yer alan genetik değişiklikler yer almaktadır. Bu değişiklikler kanser oluşumuna sebep olan protoonkogenler ve kanser oluşumunu önleyen kanser baskılayıcı genler üzerinde olmaktadır.

2.9.1. Mesane kanseri oluşumunda rol oynayan önemli genetik değişiklikler

Epidermal growth factor receptor (EGFR) hücre çoğalması, farklılaşması, göçü, invazyonu ve metastazında rol oynayan, Ras-Mitogene Activated Protein Kinase (MAPK) yolağı ile yakından ilişkilidir [26]. EGFR1, EGFR2, EGFR3 ve EGFR4 olmak üzere 4 üyesi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda EGFR1, EGFR2, EGFR3 genlerinde artmış ekspresyonunun mesane kanseri derecesi, invazyonu ve seyrinde

önemli yer tuttuğu gösterilmiştir [27, 28]. Özellikle EGFR2'nin metastatik mesane kanserinde, primer mesane kanserine göre daha fazla ekspresyonu ve amplifikasyonu olması metastatik süreçte önemli yer teşkil ettiğini düşündürmektedir [29, 30].

Harvey Rat Sarcoma Onkogene (H-ras) fizyolojik veya mutasyon sonucu aktive olarak hücre büyümesi, diferansiyasyon, apoptozis engellenmesinde görev alan, hücre zarında yer alan ve tirozin-kinaz reseptörleri ile ilişkili bir gendir. Mesane kanserinde en sık H-ras ve Kirsten Rat Sarcoma (K-ras) mutasyonları görülmekte olup mesane kanserinin prognozundaki rolü netlik kazanmamıştır [31, 32]

Cellular Myelocytomatosis (c-myc) hücre proliferasyonunda yer alan fizyolojik hücrelerde de bulunan, uyaran aldığında DNA'ya bağlanıp siklin bağlı kinazlar aracılığıyla hücresel bölünmeye yol açan bir proteindir. Yüksek dereceli mesane kanserlerinde bu proteinin fazla ekspresyonu saptanmış olup prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır [33, 34]

Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) ve p53 hücre metabolizmasında kanser baskılayıcı olarak görev almaktadır. p53 geni 17. kromozomun kısa kolunda yer alıp kanserojen hücrelerde en sık mutasyona uğrayan genlerden bir tanesidir. Eksojen veya endojen sebeplerle meydana gelen DNA hasarı sırasında p53 geni çeşitli mekanizmaları aktive eder. p53 aktivasyonu ile hücre bölünmesi G1 fazında duraklar. Bu aşamada ise DNA onarımı gerçekleşir veya hücre apoptozise girer [35]. Mutasyon sonucu p53 proteinin diziliminde yer alan aminoasitler değişir ve işlevselliğini yitirebilir. Mesane kanseri olguların yaklaşık %50'sinde p53 gen mutasyonu saptanmış olup kanser derecesi ve klinik evreleme ile korelasyon saptanmıştır [36].

FGFR3 geni 4. kromozomun kısa kolunda yer alır. Hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında görev almaktadır. Bu gen mutasyonunda çeşitli kanserler ve iskelet sistemi hastalıkları ortaya çıkmaktadır [37]. FGFR3 geni mutasyonu düşük dereceli

kanserlerde $Ta > T1 > T2$ olacak şekilde daha fazla görülürken, p53 geni mutasyonunun yüksek dereceli kanserlerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir [38]

Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) hücre siklusunda görevli olan proteinlerin mRNA'larının translasyonunda yer alan sitoplazmik bir proteindir. Ek olarak anjiogenez yol açarak hipoksik ortamda kanserojen hücrelerin çoğalmasına sebep olan HIF-1 (Hipoksi ile indüklenmiş faktör) üretimi için gerekli olan mRNA'nın translokasyonunda da görev almaktadır. mTOR aktivasyonu hücre ölümünü düzenleyen proteinleri inaktive ederek hücre ölümünü engeller [35]. Ayrıca p53 hücre içinde mTOR inaktivasyonuna yol açtığından, p53 mutasyonunda mTOR aktivasyonu artmaktadır [39].

Phosphoinositide-3-kinase (PI3KCA) 3q26.3 kromozom bölgesinde yer alır. E545K ve E542K mutasyonları mesane kanserinin kötü prognozu ile ilişkilendirilmiştir [40,41]. mTOR ve Activation Of Protein Kinase B (AKT) ile beraber benzer hücre yolaklarında görev alır.

Phosphatase And Tensin Homolog (PTEN) geni 10q23.3 kromozom bölgesinde yer alır. Hücre içinde kanser baskılayıcı gen olarak görev alır. Kötü prognozla ilişkilendirilmiş olup, PTEN geni mutasyonları invaziv mesane kanserlerinde yüksek oranda görülmektedir [42]

Retinoblastom (Rb) geni 13q14 kromozom bölgesinde yer alır. pRb isimli nükleer bir proteinin üretilmesini sağlar. Bu protein siklin-cdk tarafından fosforile edilerek E2F-1 salınımına yol açar ve DNA sentezlenmesinde rol alan enzimlerin transkripsiyonunu sağlar. Yapılan bir invivo çalışmada Rb-E2F aksı ile mesane kanseri arasında bir ilişki bulunmuştur [43].

MDM2 12q14-15, MDM4 1q32.1 kromozom bölgesinde yer alır. MDM2 p53 proteinin bozunmasını sağlayarak seviyesini azaltır. MDM4 ise p53 proteini ile

benzer bir protein kodlayarak transkripsiyon aşamasında p53 proteinini inhibe eder [44, 45].

2.9.2. Mesane kanseri epidemiyolojisi

Üriner sistemde en sık görülen kanser mesane kanseridir. Dünya genelindeki verilere göre erkeklerde görülme oranı kadınlara göre 3 kat daha fazla olup 7. en sık görülen kanser iken, kadınlarda 17. en sık görülen kanserdir [46]. 2009 yılında yapılan Türkiye istatistik kurumu verilerine göre ülkemizde mesane kanseri erkeklerde en sık 3.sırada, Kanser Daire Başkanlığı 2015 verilerine göre ise erkeklerde en sık 4. sırada yer almaktadır [47].

2.9.3. Mesane kanseri risk faktörleri

Mesane kanserinin oluşumuna sebep olan risk faktörleri genetik, beslenme, çevresel maruziyet, sosyal ve mesleki faktörler olarak sayılabilir.

Sigara mesane kanseri gelişiminde en sık görülen risk faktörlerinden biridir. Mesane kanseri sigara içenlerde içmeyenlere göre 3-4 kat daha sıklıkla gelişmektedir. [48, 49]. İzmir'de yapılan bir çalışmada, İzmir içinde erkeklerde gelişen mesane kanserinin %52'si sigarayla ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada Türkiye genelinde ise erkeklerde gelişen mesane kanserinin %40'ı sigara ile ilişkili bulunmuştur [47].

Mesleki faktörler de mesane kanseri gelişiminde önemli yer almaktadır. Özellikle kimya, alüminyum ve demir endüstrisi, endüstriyel boya, lastik kauçuk gibi petrokimya endüstrisi, tekstil, baskı gibi aromatik aminlere maruziyet riskinin arttığı durumlarda mesane kanseri gelişimi riski de artmaktadır. Mesane kanseri ile ilişkili mesleki karsinojenler arasında benzidin, beta naftilamin, nitrozamin, O-toluidin ve 4 aminobifenil bulunmaktadır.

Beslenme ile mesane kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmalar dar kapsamlı makro ve mikro besin değerlerinin, toplam kalori miktarının değerlendirilmediği çalışmalardır. Bir meta analizde meyve sebze tüketiminin mesane kanseri riskini azalttığı, yağdan zengin beslenmenin riski arttırdığı saptanmış iken, et retinol ve beta-karoten tüketimi ile mesane kanseri arasında net ilişki saptanmamıştır [50].

Üriner sistem enfeksiyonu, üriner sistem taşları, kalıcı kateterlerin, üriner sistem epitelyal hücrelerde irritasyona yol açarak mesana kanserine sebep olabileceği bildirilmektedir. Skuamöz hücreli mesane kanseri uzun yıllar yapılan çalışmalar sonucu bir parazit enfeksiyonu olan şistozoma haematobium enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Saç boyamanın mesane kanseri için risk oluşturduğunu gösteren çalışmalar bulunduğu gibi risk oluşturmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. [51]. Erkek cinsiyet, aile öyküsü, genetik yatkınlık, fenasetin, siklofosfamid, tüberküloz, pelvik radyasyon da diğer risk faktörleri arasında yer alır.

2.9.4. Mesane kanseri histolojik alt tipleri

Mesane kanserinin histolojik alt tipleri maruz kalınan çevresel faktörler, sigara kullanımı, ilaç kullanımı, mesleki faktörler, genetik altyapı gibi birçok değişkene bağlı olarak farklılık göstermektedir. Dünya genelinde en sık görülen histolojik alt tip transizyonel hücreli karsinom olup tüm olguların yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Özellikle Kuzey Amerika, Avustralya, Avrupa gibi batılı ülkelerde %92-99 arasında değişen oranlarda sigara ve mesleki faktörlere bağlı olarak transizyonel hücreli karsinom baskın histolojik tiptir [52]. Bu oran Güneydoğu Asya'da %70-80, Afrika ülkelerinde ise %50'den daha azdır [53]. Orta doğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde Şistozoma endemisine bağlı olarak %75 oranında skuamöz hücreli karsinom ön plana çıkar [54]. Tüm dünyada ise skuamöz hücreli karsinom mesane kanseri vakalarının %8'ini oluşturmaktadır. Bu histolojik tiplerin dışında adenokarsinom ve

küçük hücreli karsinom gibi diğer tipler olguların geriye kalan kısmını oluşturmaktadır [52].

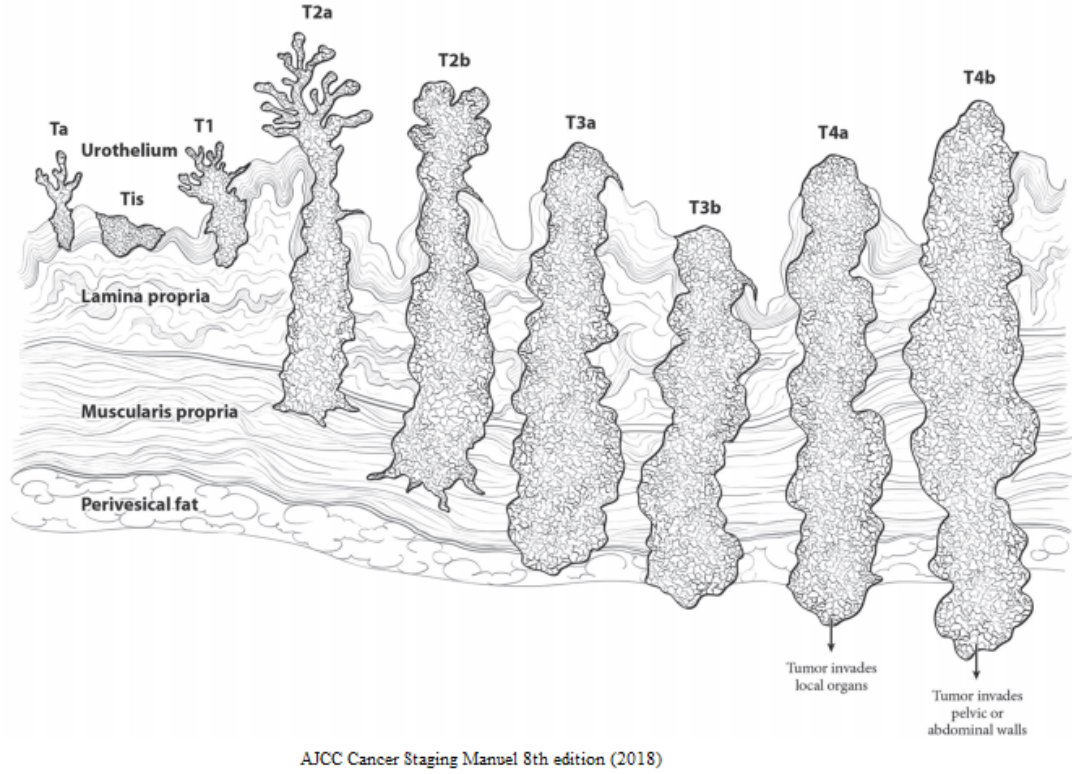
2.10. MESANE ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Mesane histolojik olarak üç katmanlı yapıdadır. Bunlar ürotelyum, lamina propria ve muskularis propria olarak isimlendirilir. Mesaneyi çevreleyen perivezikal yağ, mesanenin üst yüzeyi ve üst kısmı boyunca peritonla kaplıdır ve ekstravezikal yayılımı belirlediği için evreleme açısından önemli yer tutar.

Mesanenin lenfatik drenajı bölgesel olarak primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer lenfatik drenaj bölgeleri perivezikal, internal ve eksternal iliak ve obturator bölgeleri içerir. Sakral bölge primer drenaj bölgesi olarak sınıflandırılır ancak haritalama çalışmaları bu bölgeye daha az sıklıkla metastaz olduğunu göstermektedir. Ana iliak bölge ise sekonder drenaj bölgesi olarak sınıflandırılmaktadır. Uzak metastazlar ise genellikle retroperitoneal lenf nodlarına, akciğer, karaciğer ve kemiklere olmaktadır.

2.11. MESANE KANSERİ EVRELEMESİ

Ürotelyal karsinom mesanenin en sık kanseridir. Mesanenin ürotelyal karsinomu tedavi seçenekleri ve klinik sonuçları açısından son derece heterojen özellikler gösteren bir hastalıktır. Tedavi seçenekleri ve prognostik öngörüler için birçok merkezce kabul gören evreleme kılavuzunu, American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017 yılında 8. edisyonunu yayınlanmıştır. Rehberde tümör invazyonu Ta, Tis, T1, T2a, T2b, T3a, T3b, T4a, T4b olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 2, Şekil 3)



Şekil 2. AJCC 8. edisyona göre mesane kanseri tümörünün invazyon dereceleri

2.11.1. pT0

Patolojik olarak pT0 evresi sistektomi materyalinde invaziv veya noninvaziv rezidüel ürotelyal karsinom olmaması durumudur [55]. Tipik olarak biyopsi veya transüretral rezeksiyon (TUR) ile tanı almış ve neoadjuvan kemoterapi (NAK) tamamlanmış olan hastalarda görülür. Bazen neoadjuvan kemoterapiye başlanmamasına rağmen de görülebilir. Eğer hasta neoadjuvan kemoterapi gördüyse patoloji evreleme raporunda belirtilmelidir.

Histolojik olarak evre pT0 tümörlerin insidansı yaklaşık olarak %10 [56] olmakla beraber, NAK tedavisinin uygulanmaya başlanmasıyla bu oran artış gösterebilir.

Evre pT0 mesane kanseri olan hastalarda lenf nodu metastazı nadirdir ve %3-7 oranında görülmektedir. Bu hastalarda prognoz daha kötü seyretmektedir [57, 58]

2.11.2. pTa

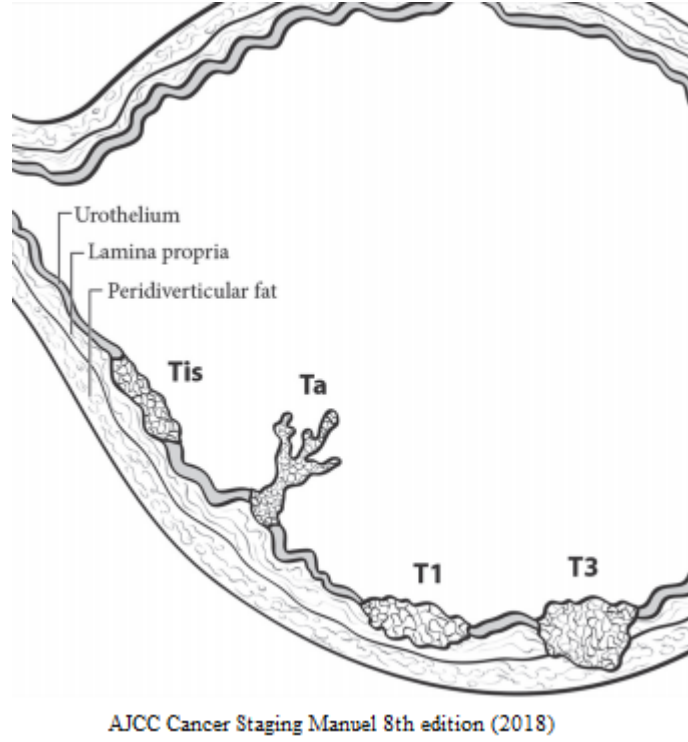
İnvazyonu olmayan papiller ürotelyal karsinom evre pTa olarak adlandırılır [55]. Evre pTa tümörlerde histolojik evreleme prognostik olarak önemli yer tutar [59]. Herhangi bir invazyon tipinin varlığı tümörü evre pTa evresinden çıkarır.

2.12.3. pTis

Ürotelyal karsinoma *in situ*; hiperkromazi, nükleer pleomorfizm, nükleus sitoplazma oranı yüksek atipik büyük hücreler içeren, invazyon yapmayan yassı tip ürotelyal lezyona verilen isimdir [55]. Genellikle invaziv ürotelyal karsinom veya yüksek grade papiller ürotelyal karsinom ile ilişkilidir. Ancak tek başına da görülebilir. İnvaziv bileşeni olmayan ürotelyal karsinoma *in situ* içeren sistektomi örnekleri patolojik evre pTis kabul edilir.

Ürotelyal karsinoma *in situ* kemoterapiye dirençli olabilir ve invazyona ilerleyebilir [60]. Sıklıkla neoadjuvan kemoterapi sonrası sistektomi örneğinde tek başına veya rezidüel invaziv karsinom ile birlikte görülür.

Ürotelyal karsinom *in situ* ile birlikte olan evre pT0-pT2'in, birliktelik göstermeyen evre pT0-pT2'e göre kanser spesifik mortalitesi daha yüksektir [61].



Şekil 3. AJCC 8. edisyona göre mesane kanserinin invazyon dereceleri

2.11.4. pT1

Lamina propria invazyonu bulunan ancak muscularis propria invazyonu olmayan ürotelyal mesane karsinomu evre pT1 olarak adlandırılır [55]. AJCC rehberi ek olarak küçük fokal invazyonları geniş invazyonlardan ayrı değerlendirilmesini ve raporlanmasını önermektedir. Fakat bunun için net bir resmi metod veya öneri bulunmamaktadır.

Lamina propria invazyonu, yüzeysel veya fokal invazyon gibi özellikli bazı durumlarda zor olabilmektedir. Bu zorluğa katkıda bulunan durumlardan bazıları dokunun gömülmesi esnasında kesitsel düzensizlik, doku parçalarının zayıf oryantasyonu, işlem esnasında oluşan termal hasar, koter yanıkları, tümöre bağlı oluşan arayüz inflamasyonu gibi durumlardır. İç içe geçmiş ürotelyal kanserlerde tümör yanıltıcı şekilde benign görülebilir veya proliferatif von brunn adaları invazyonu taklit edebilir. Neoplastik hücreler ayrıca von brunn adalarını invaze edebilir ve lamina propria invazyonu ile karışabilir.

2.11.5. pT2

Ürotelyal mesane karsinomunda tümör muskularis propria tabakasına invaze olduğunda evre pT2 olarak adlandırılır. Evre pT2 mesane ürotelyal karsinomu evre pT2a ve evre pT2b olarak ikiye ayrılır. Tümör muskularis proprianın yüzeyel yarısını invaze ettiğinde pT2a, derin yarısını invaze ettiğinde pT2b olarak adlandırılır.

2.11.6. pT3

Perivezikal yumuşak doku invazyonu (örneğin; muskularis propriayı aşarak perivezikal yağ doku invazyonu) varlığında mesane ürotelyal karsinomu evre pT3 olarak adlandırılır [55].

Evre pT3 mesane ürotelyal karsinomu pT3a ve pT3b olarak iki alt gruba ayrılır. Evre pT3a'da perivezikal yumuşak doku mikroskobik düzeyde iken, evre pT3b'de invazyon makroskopik düzeydedir. Düzensiz muskularis propriaya kas demetleri ve muskularis propria içindeki adiposit hücrelerin karışımı, perivezikal yağ doku ve muskularis propria sınırında düzensiz bir görünüme yol açmaktadır. Bu histolojik özellik mesane kanseri evrelemesinde zorlayıcı olabilmektedir.

2.11.7. pT4

Mesane ürotelyal karsinomunun ekstrevezikal alana çıkıp komşu organlara direkt invazyonu evre pT4 olarak adlandırılır [55].

2.12. MESANE KANSERİNDE TARAMA VE ERKEN TANI

Güncel dönemde yayınlanan derlemelerde mesane kanseri için toplum taraması yapılması kararında fikir birliği oluşturulamamıştır. Şüphelenilen hasta grubunda mesane kanseri tanısı için dipstick idrar tetkiki, NMP22 veya UroVysion mesane kanser kiti gibi yöntemler tarama amacıyla kullanılabilir. Mesane kanserinde en sık

rastlanan bulgu hematüridir. Mesane kanseri şüphesi olan olgularda hematürinin doğrulanması için idrar tetkiki yapılmaktadır.

Görüntüleme yöntemlerinden BT yöntemi ile yapılan ürografi tetkikinde dolum defektleri, hidronefroz, patolojik lenf nodları, çevre dokulara invazyon gibi radyolojik bulgular saptanabilir. Bilgisayarlı Tomografiye ulaşılamayan durumlarda intravenöz pyelografi tetkiki de kullanılabilir. Ultrasonografi mesane kanserini ve hidronefrozu saptamada başarılı olsa da üst üriner sistem ürotelyal kanserlerini saptamada yetersiz kalmaktadır. Ayrıca karsinoma in situ tanısı için hiçbir radyolojik tetkik yeterince etkili değildir [62].

İdrar sitolojisi mesane içerisindeki idrarda kanser hücrelerinin mikroskopi ile incelenmesi esasına dayanır. Yüksek dereceli kanserler ve karsinoma in situ varlığında faydalıdır. Duyarlılığı değişkendir. İdrarda malign sitoloji görülmesi kanser varlığı lehine bulgu iken malign sitoloji görülmemesi durumunda kanser ekarte edilemez. Histopatolojik evreden bağımsız olarak prognozu öngörmede de etkili olabildiği gösterilmiştir [63]. Taze idrar veya yıkama sıvısının santrifüj edildikten sonra Hematoksilen-Eozin ile boyanması ile değerlendirilir. Farklı boyama metodları da bildirilmiştir.

Sistoskopi mesane kanseri taramasında ve tanısında en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Beyaz ışık kullanılır. Ayrıca kesin tanı için gerekli olan doku örneği alınmasını da sağlamaktadır. Yüzeyde belirgin çıkıntı oluşturmeyen, erken evre küçük lezyonlar ve karsinoma in situ lezyonlarında yeterli olmayabilir.

Fotodinamik Tanı mesane içerisine floresan madde verildikten sonra dalga boyu kısa olan mor ışıkla mesane içinin görüntülenmesi esasına dayanır. Tümörlü doku floresan maddeyi normal dokudan daha fazla emip metabolize eder. Mor ışık floresan maddeyle etkileşir ve foton yayılımına yol açar. Mesane içi veya prostat içi geçirilmiş operasyon, enfeksiyon, intravezikal BCG uygulaması sonrasında oluşan inflamasyon durumunda yanlış pozitiflik ortaya çıkmaktadır [64].

Dar Bant Görüntüleme makroskopik tanı yöntemlerinden bir diğeridir. Mukozal hasarı değerlendirmede mesane dışında diğer organlar için de kullanılmaktadır. Kontrast madde kullanılmadan gerçekleştirilir. Hipervasküler lezyonların ışığın farklı dalga boylarıyla etkileşimi esasına dayanan bir yöntemdir [65].

Konfokal Lazer Endomikroskopi dinamik bir yöntem olup mesane içine floresan madde verildikten sonra fiber optiklerle belirli dalgada ışın kullanılıp mikroskopik kan akımını ölçme esasına dayanır [65].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

İzmir Tepecik eğitim araştırma hastanesinde 01.05.13 -01.6.18 tarihleri arasında mesane kanseri tanısıyla radikal sistektomi olan ve operasyon öncesi hastanemizde 95 gün ve daha az süre içinde Abdomen Bilgisayarlı Tomografi (BT) tetkiki bulunan hastaların, BT tetkikleri retrospektif olarak L3 seviyesinden geçen kesitlerde vücut kas ve yağ dağılımı ile ilgili değişkenlerin ölçümü amacıyla değerlendirmeye alındı. Değerlendirme öncesinde yerel etik kuruldan onay alındı, hastanemiz arşiv sistemi ve PACS sisteminden verilere ulaşıldı.

3.2. DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

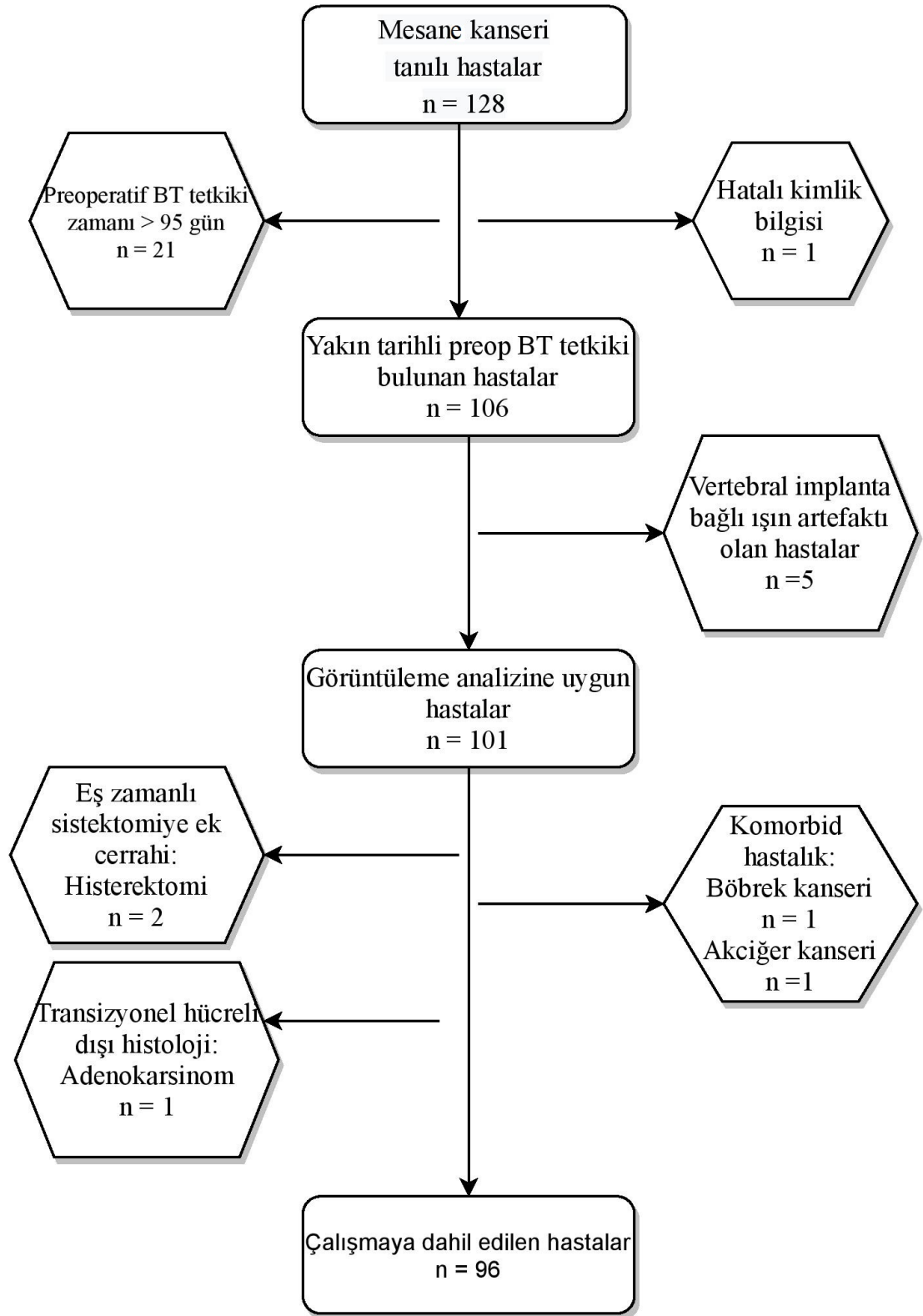
Dahil etme ve dışlama kriterleri aşağıda ve şekil 4'te belirtilmiştir.

3.2.1. Dahil etme kriterleri

- Mesane kanseri tanısı ile radikal sistektomi yapılmış hastalar
- Operasyon öncesi BT tetkiki bulunan hastalar

3.2.2. Dışlama kriterleri

- BT görüntülemesi ile operasyon tarihi arasında 95 günden fazla olan hastalar (n=21)
- Eksik, hatalı veya şüpheli veriler, kimlik bilgisi hatası (n=1)
- BT tetkikinde ölçüme engel olan vertebral metalik enstrümantasyona bağlı ışın artefaktı (n=5)
- Sağ kalımı, postoperatif değişiklikleri ciddi düzeyde etkileyecek durumlar;
- Komorbid hastalıklar (Ek kanser hastalığı, n=2)
- Ek eş zamanlı cerrahi (Histerektomi, n=2)
- Transizyonel hücreli tümör dışında patoloji sonucu çıkan hastalar (Adenokarsinom tanısı, n=1)



Şekil 4. Dahil edilme ve dışlama kriterlerini gösteren akış şeması

3.3. GÖRÜNTÜ ANALİZİ

Kullanılan BT cihazı olarak 128 dedektörlü (SOMATOM Definition AS, Siemens Healthineers) veya 64 dedektörlü (Aquilion, Toshiba Medical Systems) Bilgisayarlı Tomografi kullanılmıştır. Görüntüleme verileri PACS sistemi (Picture Archiving and Communication System) üzerinden sağlanmıştır. BT görüntüleri üzerinden yağ ve kas analizi kantitatif olarak ayrı bir iş istasyonunda yapılmıştır (Aquarius, TeraRecon). Demografik veriler probel sistemi üzerinden ve epikriz üzerinden elde edilmiştir.

Hastalarda ölçüm BT ile L3 seviyesinden geçen kesitlerde yapılmıştır. Hastaların görüntüleri PACS (picture archiving and communication system) üzerinde bulunarak aquarius programına aktarıldı. Program üzerinde yağ analizi (fat analysis) ile belirlenen hounsfield değerleri arasındaki alanlar otomatik olarak hesaplandı ve gerektirdiğinde manuel olarak düzenlendi. Analiz ile hastaların VFA (visceral fat area), SFA (Subcutan fat area), MA150 (Muscle area 150), MD150 (Mean muscle density 150), IMFA (Intermuscular fat area) değerleri ölçüldü ve VFA/SFA, VFA/MA150 değerleri hesaplandı. Belirlenen Hounsfield Unit (HU) aralıkları sarkopeni alanında yapılan birçok çalışmada kabul gören aralıklar olup aşağıdaki Tablo 3'te belirtilmiştir. [3, 5, 7]

Tablo 3. Ölçümlerde kullanılan referans Hounsfield Unit (HU) değerleri

	HU alt sınır	HU üst sınır
VFA	-150	-50
SFA	-190	-30
MA150	-29	150
MD150	-29	150

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler Google Sheets ile derlendikten sonra istatistiksel veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 ve Google Sheets ile elde edildi. Tablolar için Google Sheets ve SPSS kullanıldı. Tanımlayıcı verilerde ortalama, standart sapma, yüzdesel dağılım kullanıldı. Süreksiz değişkenler değerlendirilirken Pearson Ki-kare testi ve Fisher'ın Kesin tanı testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren verilerin analizinde Student's T testi uygulandı. Tanısal güç değerlendirilmesinde ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi kullanıldı. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Bölümüne 01.05.13 -01.06.18 tarihleri arasında mesane kanseri tanısıyla başvuran 128 adet hasta belirlendi.

4.1. TOPLANAN VERİLER

- Doğum tarihi
- Ölüm tarihi
- Operasyon tarihi
- BT görüntüleme tarihi
- Taburculuk tarihi
- Yoğun bakımda kalış süresi
- Epikriz bilgileri
- Clavien skorlaması
- Patoloji raporu
- Kilo
- Boy
- Kas dansitesi (MD)
- Kas alanı (MA)
- Visceral yağ alanı (VFA)
- Subkutan yağ alanı (SFA)
- İntermuskuler yağ alanı (IMFA)

4.2. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- Mesane kanseri tanısı ile radikal sistektomi yapılmış hastalar
- Operasyon öncesi BT tetkiki bulunan hastalar

4.3 DIŞLANMA KRİTERLERİ

- BT görüntülemesi ile operasyon tarihi arasında 95 günden fazla olan hastalar (n=21)
- Eksik, hatalı veya şüpheli veriler, kimlik bilgisi hatası (n=1)
- BT tetkikinde ölçüme engel olan vertebral metalik cisme bağlı ışın artefaktı (n=5)
- Sağ kalımı, postoperatif değişiklikleri ciddi düzeyde etkileyecek komorbidite hastalıkları (Ek kanser hastalığı, sistektomiye ek histerektomi operasyonu) (n=4)
- Transizyonel hücreli tümör dışında patoloji sonucu çıkan hastalar (n=1)

Analizlerde VFA, SFA, MA150, ve MD150 normal dağılım göstermekte, VFA/SFA, IMFA, VFA/MA150 normal dağılım göstermemekteydi.

4.4 DEMOGRAFİK VERİLER

Hastaların %95,8'i erkektir. Operasyon esnasındaki yaş ortalaması $66,6 \pm 8,6$ (49,3-86,9)'dur (Tablo 4).

Tablo 4. Cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	N	%
Erkek	92	95,8
Kadın	4	4,2
Toplam	96	100,0

Grubun %87,5'inin histolojik tümör evresi yüksekti ve %47'si Evre 3, %53'ü ise Evre 3'ten daha düşük evredeydi (Tablo 5).

Tablo 5. Patolojik veriler

Histolojik derece	N	%
Yüksek	84	87,5
Düşük	12	12,5
Evre		
0a	5	5
0is	2	2
1	18	19
2	27	28
3a	28	29
3b	17	18
Lenfovasküler invazyon		
Yok	54	56
Var	42	44
Toplam	96	100

Hastanede kalış süresi ortalama $14,3 \pm 13,6$ (0-121) gündür (Medyan=11)

Hastaların 40 tanesi yoğun bakıma alınmıştır. 8 tanesi ilk 30 gün içerisinde hayatını kaybetmiştir. Maksimum yoğun bakım kalış süresi 120 gün, ortalama yoğun bakım kalış süresi 8,35 gündür (Tablo 6). Yoğun bakıma alınmayan 56 hastadan 2 tanesi ilk 30 gün içerisinde hayatını kaybetmiştir.

Tablo 6. Hastanede kalış süresi ve yoğun bakım kalış süreleri verileri

	N	Min.	Max	Ort.	SS
Hastanede toplam kalış süresi	96	0	121	14,3	13,6
Yoğun bakım kalış süresi	40	0	120	8,4	19,3

4.5. HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ İLE İLİŞKİSİ

Hastanede kalış süresi eşik değer 10 gün belirlenmiş olup, 10 gün ve altı ile 10 gün üzeri yatışı olan hastalar gruplara ayrılarak karşılaştırılmıştır. 96 kişilik hasta grubundan ilk 10 gün içerisinde ex olan 8 hasta yalancı pozitif olarak iyi seyirli hasta grubuna dahil olmaması adına dışlanmıştır.

10 gün ve daha az hastane yatışı olan hastalar grup 1, 10 günden fazla yatışı olan hastalar grup 2 olarak belirlenmiştir.

VFA SFA VFA/SFA IMFA ve VFA/MA150 değerleri 2. grupta, MA150 ve MD150 değerleri 1. grupta daha yüksek çıkmış olup VFA/SFA ve IMFA dışında ($p = 0,03$) diğerlerinin karşılaştırılmasında aralarında anlamlı fark ($p < 0,05$) bulunamamıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Hastanede kalış süresine göre grupların karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Standart sapma	p
VFA (cm ²)	1	37	171,6	124,3	0,37
	2	51	193,1	97,6	
SFA (cm ²)	1	37	132	62,8	0,68
	2	51	138,5	77,54	
IMFA (cm ²)	1	37	9,04	5,53	0,01
	2	51	11,27	10,58	
MA150 (cm2)	1	37	141,5	32,36	0,35
	2	51	135,3	29,92	
MD150 (HU)	1	37	30,34	7,56	0,27
	2	51	28,5	7,71	
VFA/SFA	1	37	1,26	0,62	0,036
	2	51	1,49	1,53	
VFA/MA150	1	37	1,18	0,74	0,09
	2	51	1,43	0,72	

4.6. CLAVIEN DINDO SINIFLAMASINA GÖRE GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Postoperatif cerrahi komplikasyonların klinik değerlendirilmesi için kullanılan Clavien-Dindo sınıflaması aşağıdaki tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Clavien Dindo sınıflandırması

Grade	Açıklama
Grade I	Normal postoperatif durumların haricinde antiemetik, antipiretik, analjezik, diüretik, elektrolit gibi ilaç tedavileri, cerrahi yatağında yara, fizyoterapi
Grade II	Kan transfüzyonu, total parenteral nütrisyon
Grade III - IIIa - IIIb	Cerrahi, endoskopik, radyolojik girişim gerektiren durumlar - Genel anestezi gerektirmeyen durumlar - Genel anestezi gerektiren durumlar
Grade IV - IVa - IVb	Hayatı tehdit eden komplikasyonlar - Tek organ yetmezliği - Çoklu organ yetmezliği
Grade V	Ölüm

<https://www.assessurgery.com/clavien-dindo-classification/>

Çalışmaya dahil edilen 96 hastanın clavier skorlaması dağılımı Tablo 9’ da belirtilmiştir. Hastalar Clavier-Dindo 0,1,2 ve Clavier-Dindo 3,4,5 olarak iki farklı gruba ayrılmıştır. İki grup arasındaki en önemli fark, yüksek skorlu Clavier-Dindo grubundaki hasta grubunda invaziv girişim gerektirmesidir.

Tablo 9. Clavier-Dindo sınıflaması verileri ve grupların dağılımı

	Grup 1 (Düşük skor) N= 71			Grup 2 (Yüksek skor) N= 25			
Clavier-Dindo	0	1	2	3	4	5	Toplam
N	34	18	19	13	2	10	96

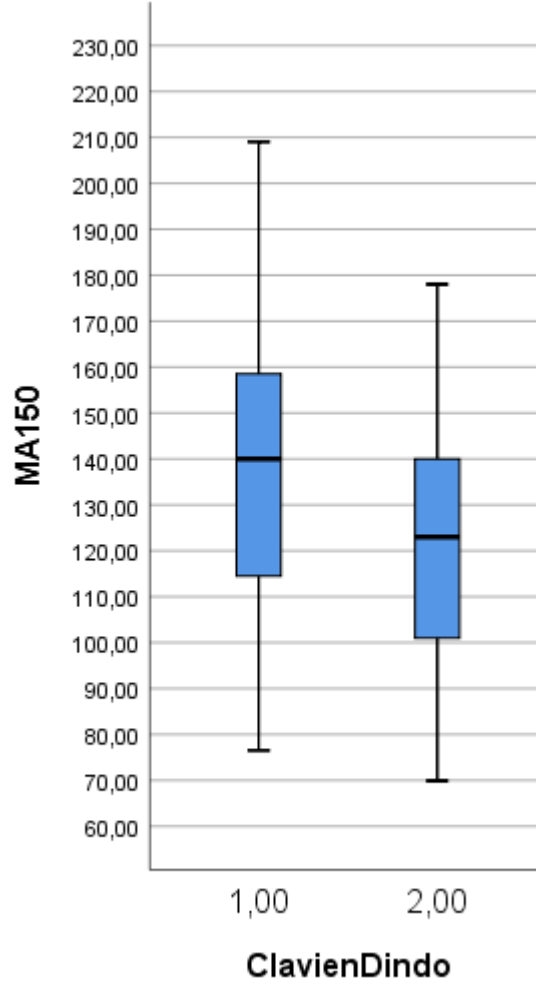
Analiz sonucunda düşük Clavier-Dindo skoru olan hasta grubunda, MA150, MD150 anlamlı düzeyde daha yüksek ve IMFA değerleri Clavier skoru düşük olan hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır ($p<0,05$). Düşük Clavier-Dindo skoru olan grupta SFA değerleri daha yüksek çıkmış olup anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$)

VFA, VFA/SFA, VFA/MA150 değerleri Clavier-Dindo skoru düşük olan hasta grubunda düşük olup anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Clavien-Dindo skorlamasına göre grupların karşılaştırılması. Grup 1: Düşük Clavien-Dindo skoru, Grup 2: Yüksek Clavien-Dindo skoru grubu

	Grup	N	Ortalama	Standart sapma	p
VFA (HU)	1	71	183,8	112,4	0,90
	2	25	186,9	97,6	
SFA (HU)	1	71	137,5	69,3	0,54
	2	25	127,6	72,25	
IMFA (HU)	1	71	10,2	9,64	0,01
	2	25	13,6	8,83	
MA150 (HU)	1	71	140,5	31,30	0,026
	2	25	124,6	26,84	
MD150 (HU)	1	71	29,8	7,62	0,008
	2	25	24,9	7,95	
VFA/SFA	1	71	1,37	0,60	0,25
	2	25	1,46	1,20	
VFA/MA150	1	71	1,29	0,73	0,31
	2	25	1,58	0,94	

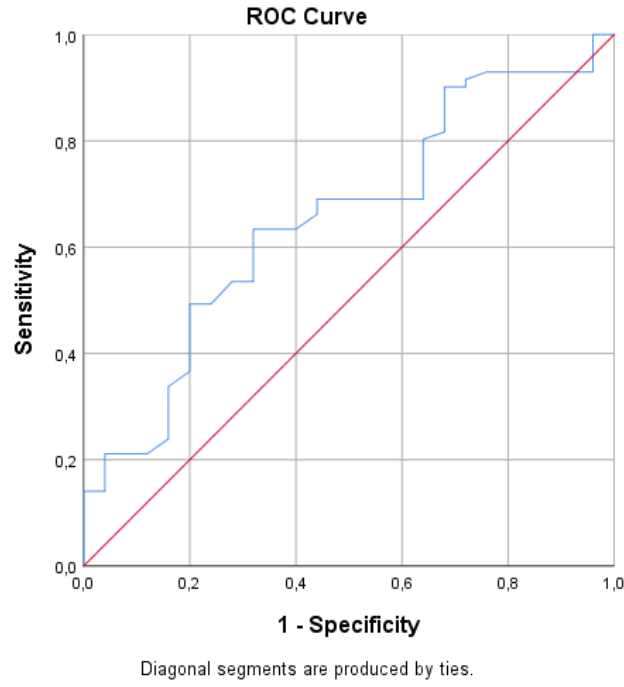
Anlamlı düzeyde farklı çıkan MA150 değerlerinin box-plot grafiği şekil 5’te gösterilmiştir.



Şekil 5. Box-plot grafiği: MA150 (cm²)

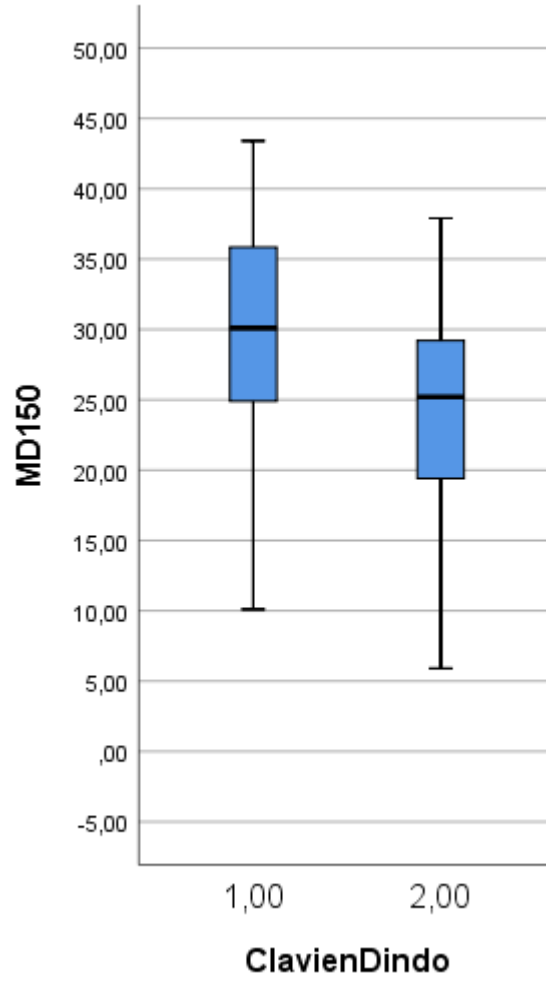
değerlerinin Clavien-Dindo gruplarına göre karşılaştırılması

MA150 değerlerinin ROC eğri analizi şekil 6’da gösterilmiş olup eğri altında kalan alan 0,653 bulunmuştur.



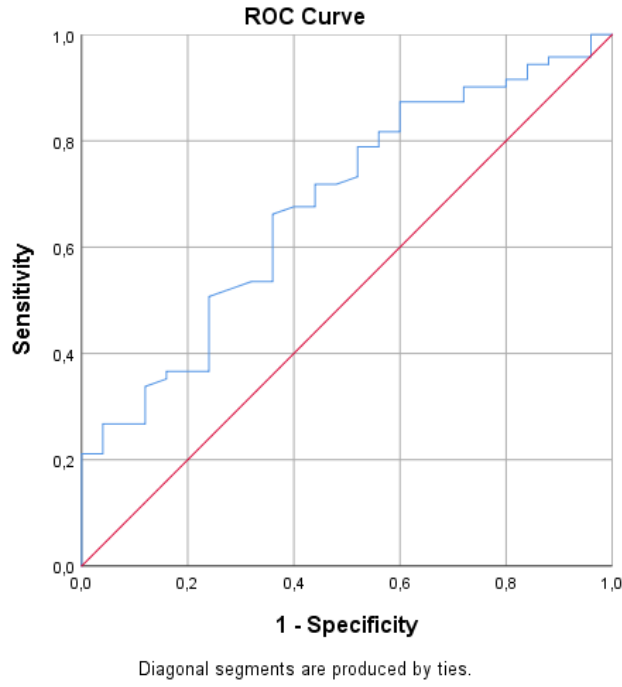
Şekil 6. Clavien-Dindo hasta grubu karşılaştırılmasında MA150 (cm2) değerlerinin ROC eğri analizi. AUC = 0,653

Anlamli düzeyde farklı çıkan MD150 değeri box-plot grafiğı şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Box-plot grafiği: MD150 (HU) değerlerinin Clavien-Dindo gruplarına göre karşılaştırılması

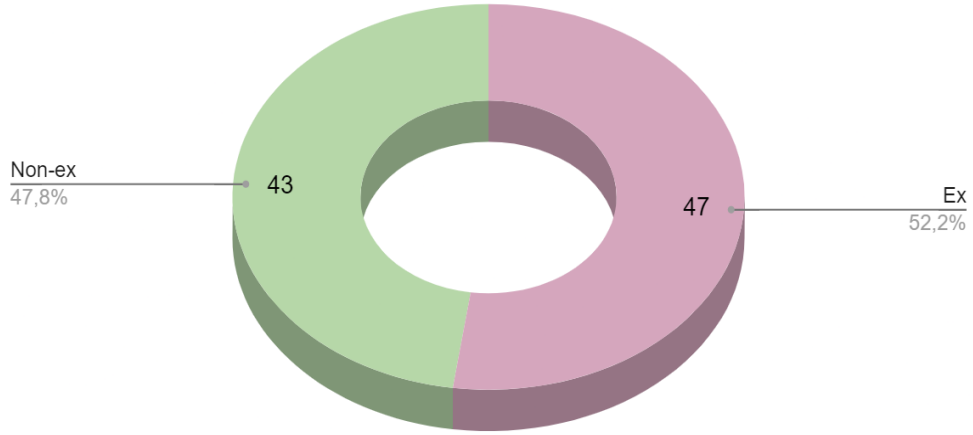
MD150 değerinin ROC eğri analizi şekil 8’de gösterilmiş olup eğri altında kalan alan 0,680 bulunmuştur.



Şekil 8. Clavien-Dindo hasta grubu karşılaştırılmasında MD150 (HU) değerinin ROC eğri analizi. AUC = 0,680

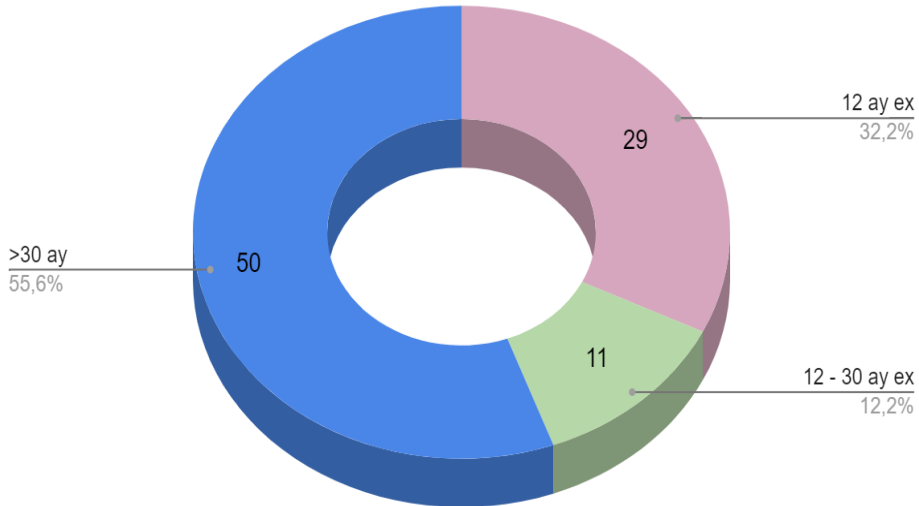
4.7. SAĞKALIM ANALİZLERİ

96 kişilik hasta grubunda 6 kişi mesane kanseri dışı nedenli hayatını kaybetmiş olup sağkalım analizinde dışlanmıştır. Hastalıkla ilişkilendirilmiş 90 hastanın 47 tanesi (%52.2) hayatını kaybetmiş olup (Şekil 9) minimum takip süresi 0 ay (sıfır gün), ortalama 14 ay, maksimum takip süresi 90 aydır. Halen yaşamakta olan 43 hastanın minimum takip süresi 33 ay, ortalama takip süresi 56 ay, maksimum takip süresi 96 aydır.



Şekil 9. Tüm takip süresince (01.05.13 -01.03.21) gerçekleşen ölümler.

Belirlenen 90 kişilik hasta grubunda ilk 12 ay içinde 29 tanesi (%32,2) 12 - 30 ay aralığında 11 tanesi (% 12,2) hayatını kaybetmiştir. Hastaların 50 tanesi (% 55,6) ise 30 ay ve üzeri yaşamıştır (Şekil 10).



Şekil 10. 30 aylık takip süresince ilk 12 ayda, 12-30 ay arasında hayatını kaybeden ve 30 aydan fazla yaşam süresi olan hasta sayıları.

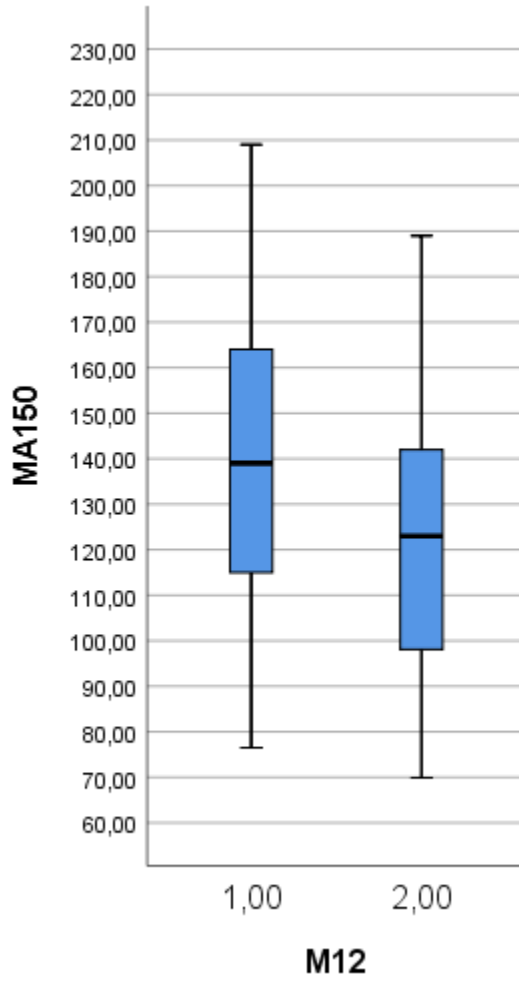
4.7.1. 12 aylık eşik değere göre grupların karşılaştırılması

12 ay ve üzeri sağ kalım grup 1, 12 ay altı sağ kalım grup 2 olarak belirlenmiştir. 12 aylık sağkalım analizinde iki grup arasında MA150 ve MD150 değerleri arasında anlamlı fark ($p<0,05$) olup 1. grupta beklendiği gibi daha yüksektir. VFA, IMFA, VFA/SFA, VFA/MA150 değerleri beklendiği gibi 2. grupta daha yüksektir ancak anlamlı fark bulunamamıştır. SFA ise 1. Grupta daha yüksektir.(Tablo 11).

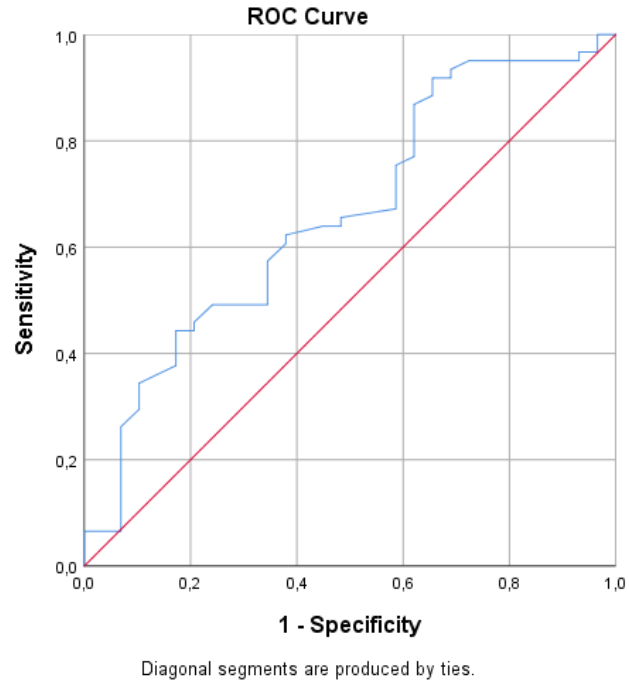
Tablo 11. 12 ay eşik değere göre grupların karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Standart sapma	p
VFA (cm ²)	1	61	178,2	110,9	0,65
	2	29	189,5	110,4	
SFA (cm ²)	1	61	138,7	77,2	0,35
	2	29	123,8	55,3	
IMFA (cm ²)	1	69	10,5	10,2	0,08
	2	29	12,3	8,3	
MA150 (cm ²)	1	69	141,5	31,4	0,014
	2	29	124,0	26,6	
MD150 (HU)	1	69	30,3	7,87	0,000
	2	29	24,1	7,04	
VFA/SFA	1	69	1,33	0,58	0,5
	2	29	1,43	0,60	
VFA/MA150	1	69	1,25	0,71	0,46
	2	29	1,44	0,84	

Anlamalı çıkan MA150 değerlerinin box-plot grafiği ve ROC eğri analizi şekil 11 ve şekil 12’de gösterilmiştir.

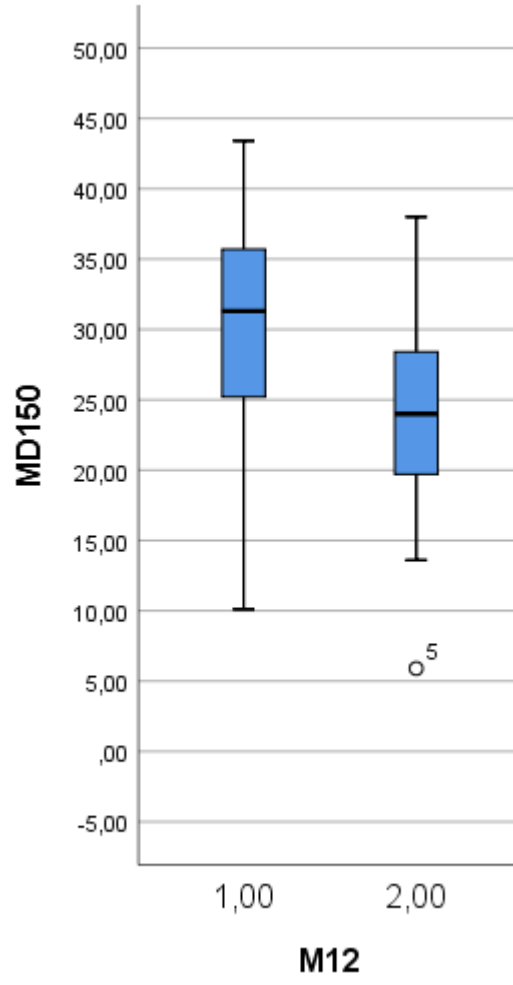


şekil 11. Box-plot grafiği: MA150 (cm²). 12 ay eşik değere göre grupların karşılaştırılması

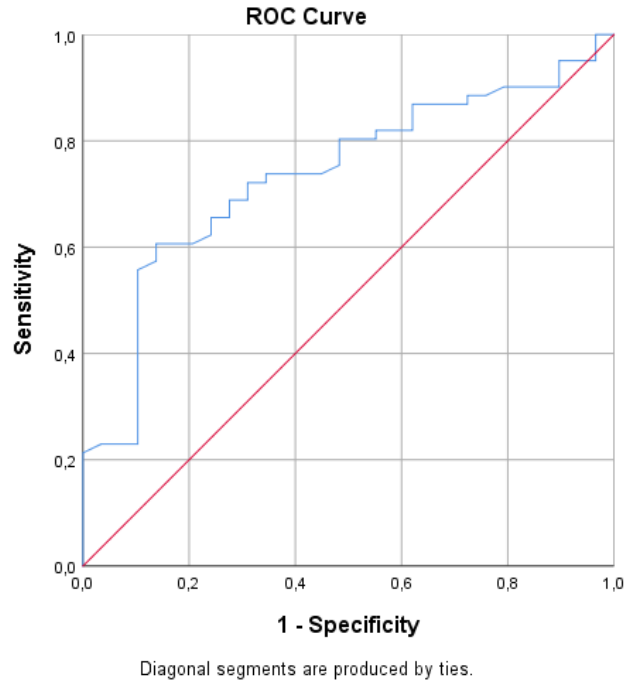


Şekil 12. 12 ay eşik değere göre grupların karşılaştırılmasında
MA150 (cm²) değerinin ROC eğri analizi. AUC = 0,661

Anlamlı çıkan MD150 değerlerinin box-plot grafiği ve ROC eğri analizi şekil 13 ve şekil 14’de gösterilmiştir.



Şekil 13. Box-plot grafiği: MD150 (HU). 12 ay eşik değere göre grupların karşılaştırılması



Şekil 14. 12 ay eşik değere göre grupların karşılaştırılmasında MD150 (HU) değerinin ROC eğri analizi. AUC = 0,736

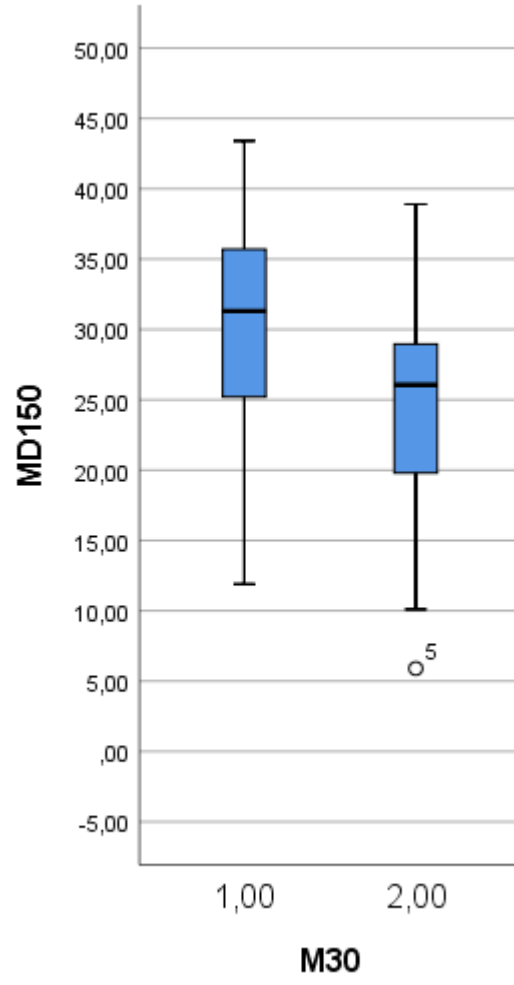
4.7.2. 30 aylık eşik değere göre grupların karşılaştırılması

30 aylık sağkalım analizinde iki grup arasında MD150 değerleri arasında anlamlı fark ($p < 0,05$) olup, MA150 değerlerinde anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). MA150, MD150 beklendiği gibi 1. grupta daha yüksektir. VFA, VFA/SFA, VFA/MA150 beklendiği 2. grupta daha yüksektir ancak anlamlı fark bulunamamıştır. SFA ise 1. Grupta daha yüksektir.

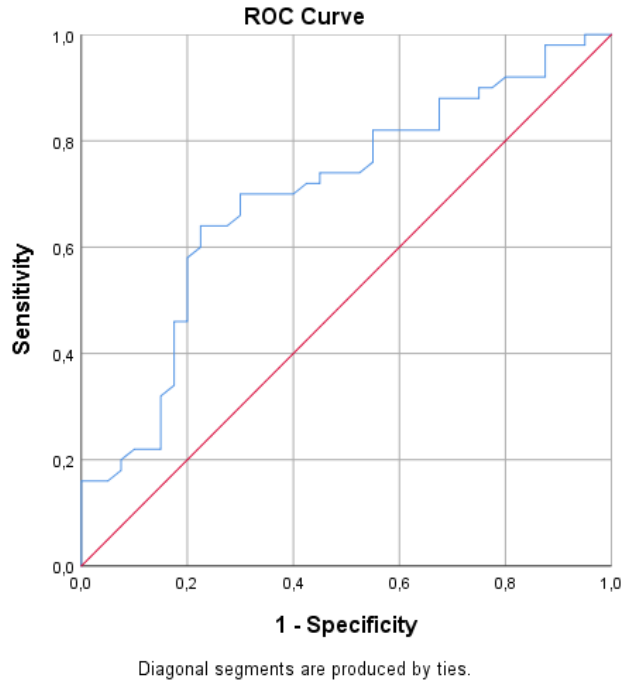
Tablo 12. 30 ay eşik değere göre grupların karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Standart sapma	p
VFA (cm ²)	1	50	166,2	90,4	0,13
	2	40	201,4	129,5	
SFA (cm ²)	1	50	138,6	81,5	0,48
	2	40	128,1	55,5	
IMFA (cm ²)	1	50	10,4	10,8	0,8
	2	40	12	8	
MA150 (cm ²)	1	50	139	30,6	0,28
	2	40	131,9	33,2	
MD150 (HU)	1	50	30,7	7,43	0,002
	2	40	25,3	8,04	
VFA/SFA	1	50	1,28	0,53	0,21
	2	40	1,47	0,64	
VFA/MA150	1	50	1,19	0,60	0,34
	2	40	1,46	0,89	

Anlamalı çıkan MD150 değerlerinin box-plot grafiği ve ROC eğri analizi şekil 15 ve şekil 16’da gösterilmiştir.



Şekil 15. Box-plot grafiği: MD150 (HU). 30 ay eşik değere göre grupların karşılaştırılması



Şekil 16. 30 ay eşik değere göre grupların karşılaştırılmasında MD150 (HU) değerlerinin ROC eğri analizi. AUC = 0,698

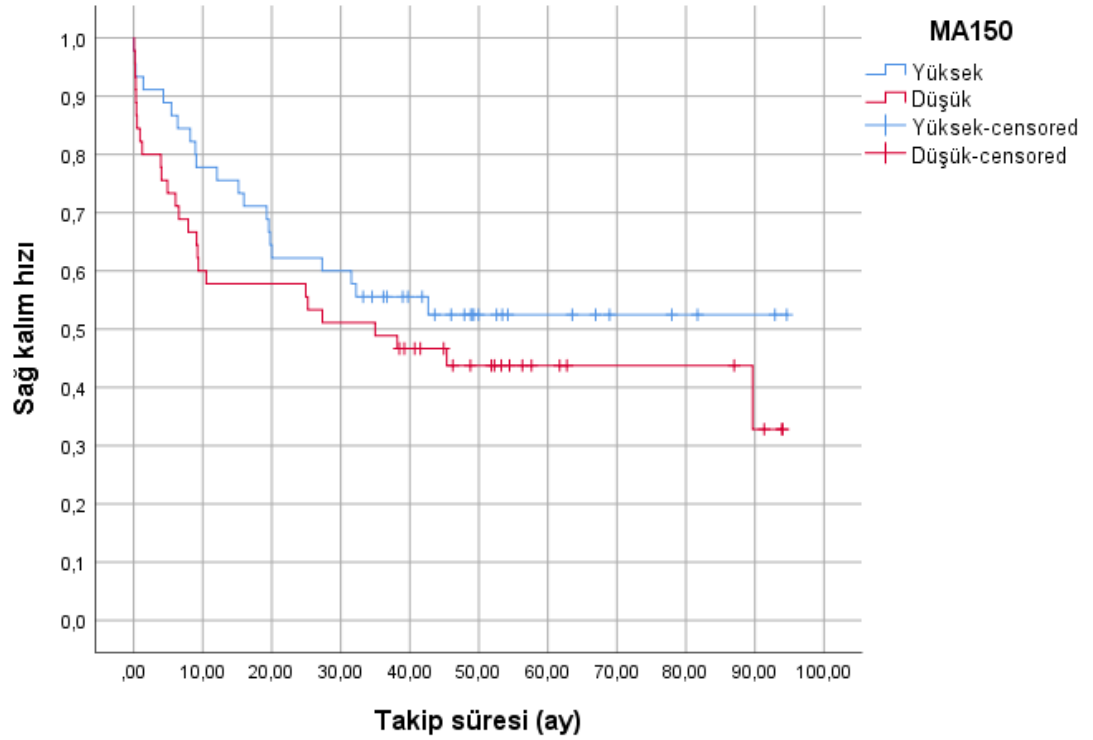
4.7.3. Sağkalım Analizi

90 kişilik hasta grubunda MA150 ortalama değeri 135,86 medyan değeri 135, MD150 ortalama değer 28.32 median değeri 28.65 bulunmuştur (Tablo 13).

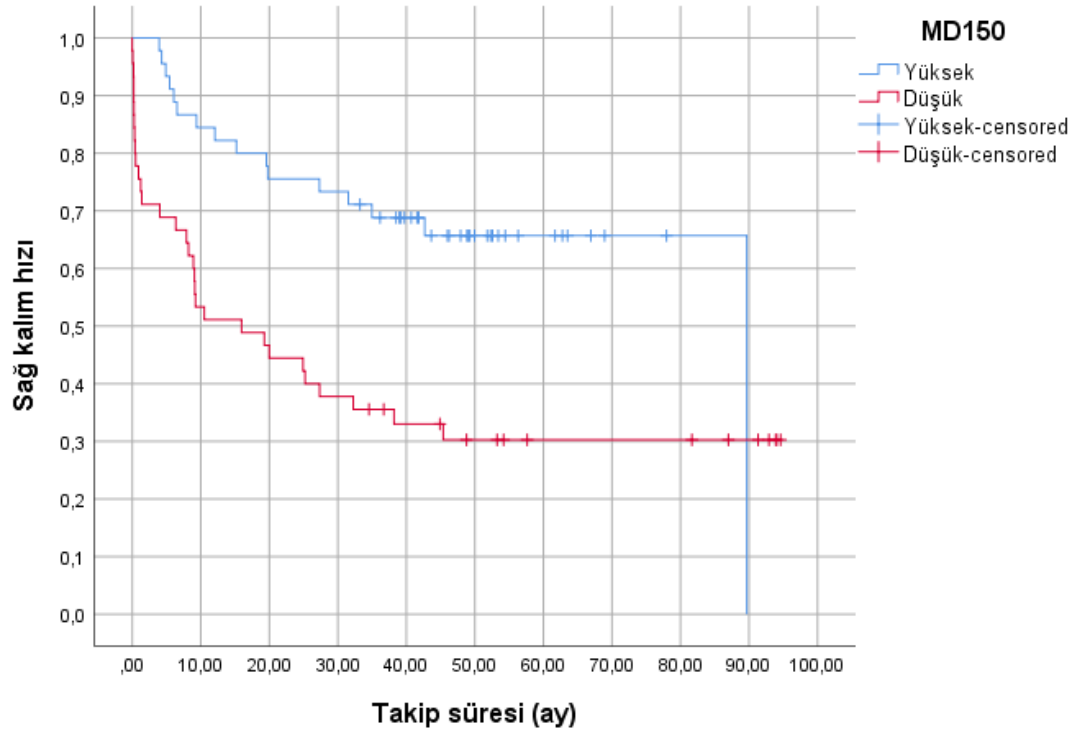
Tablo 13. Sağkalım analizi grubunda MA150, MD150 ortalama ve medyan değerleri

	Ortalama	Medyan
MA 150	135,86	135
MD 150	28.3	28.65

Eşik değer olarak median değerler alındığında MA150 ve MD150 ölçümleri ile ilgili sağkalım analizi grafikleri sırası Şekil 17 ve Şekil 18’de gösterilmiştir.



Şekil 17. MA150 (cm^2) için eşik değer olarak medyan değer alındığında sağkalım analizi



Şekil 18. MD150 (HU) için eşik değer olarak medyan değer alındığında sağkalım analizi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada L3 seviyesinden alınan kas alanı, ortalama kas dansitesi, subkutan/viseral yağ alanı, ortalama subkutan/visseral yağ dansitesi gibi parametrelerini belirlediğimiz hasta gruplarında hastanede kalış süresi, sağ kalım ile ilişkisi ve postoperatif komplikasyon skorlaması olan Clavien skorlaması ile ilişkisi araştırılmıştır.

Anlamalı çıkan değerler özetle;

MD150 değerleri Clavien skorlaması, 12 aylık sağkalım, 30 aylık sağkalım ile

MA150, değerleri Clavien skorlaması ve 12 aylık sağkalım ile

IMFA değerleri Clavien skorlaması ve hastanede kalış süresi ile yapılan istatistiksel hesaplamada anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur.

VFA, SFA, VFA/SFA, VFA/MA150 ölçümlerinde ise anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışma sonucunda belirlenen amaçların tamamında kas alanı ve dansitesi ile ilgili ölçümler prognozu iyi olan gruplarda yüksek, yağ ile ilgili olan VFA ve türevleri olan değerler prognozu kötü olan grupta yüksek bulunmuştur. Bir başka yağ ölçümü olan SFA ise prognozu iyi olan gruplarda yüksek bulunmuştur.

Vücut kitle indeksi ve sarkopeninin kanser ve kanser dışı çok çeşitli hasta gruplarında prognostik değere sahip olduğu birçok çalışma mevcuttur [3, 66-68]. Sarkopeninin belirlenmesinde vücut kitle indeksi ve kas alanı/dansitesi ölçümleri kullanılmakla beraber EWGSOP rehberinde sarkopeni için herhangi bir eşik değer belirtilmemiştir [18]. Ölçüm yapılan seviyeler ve teknikler de çalışmadan çalışmaya göre değişim göstermektedir. Bazı çalışmalarda L3 seviyesinde psoas kas alanı/ tüm vücut kas alanı ölçümleri vücut kitle indeksine bölünerek normalize kas alanı hesaplanmıştır. SMI (Skeletal muscle index) için eşik değer konusunda çalışmadan çalışmaya kısmen farklılık gösterse de birkaç değer belirlenmiştir. Ancak SMI'ye göre daha yeni bir ölçüm parametresi olan MD150 için belirlenen eşik değerler

çalışma içi ROC analizi sonucu belirlenmiş olup henüz bu konuda fikir birliği sağlanamamıştır. Farklı eşik değer alınmasına rağmen birçok çalışmada çalışmamıza benzer şekilde kas alanı ve dansitesi ile ilgili ölçümleri yüksek ve yağ alanı ile ilgili ölçümleri düşük olan hasta gruplarının prognozunun diğer gruba oranla daha iyi seyrettiği görülmüş olup alınan eşik değerler ve çıkan sonuçlar ile ilgili örnekler aşağıda belirtilmiştir.

Örneğin Smith A.B. ve arkadaşları ilk kesiti L3 seviyesinde olmak üzere iki transvers proses boyunca 3 boyutlu BT ile total psoas kas alanını -30 ve +110 HU aralığında ölçüm yapıp vücut kitle indeksine(BMI) bölmüştür ve ROC analizi sonucu eşik değer olarak erkeklerde $653 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, kadınlarda $523 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ kabul edilmiştir. 200 örneklemlili bu çalışmada kadınlarda major komplikasyon öngörüsünde anlamlı sonuç bulunmuş iken erkeklerde anlamlı fark bulunamamıştır [66]. Psutka S. P. ve arkadaşları 205 örneklemlili çalışmasında L3 seviyesinde tüm vücut kas alanını -29 ve +150 aralığında ölçüm yapıp BMI'ye bölmüştür ve SMI eşik değer olarak erkeklerde $55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ kadınlarda $39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ belirlemiştir. 90 günlük ve uzun dönem sağkalımda anlamlı değerler bulmuşlardır [67]. Saitoh-Maeda Y. ve arkadaşları 78 örneklemlili çalışmasında düşük psoas kas indeksi olan hasta grubunun hospitalizasyon süresinin anlamlı düzeyde fazla ve Clavien komplikasyon skorunun yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [68]. In-Ho Kim ve arkadaşları pankreas kanseri olan hasta grubunda yaptıkları çalışmada MD150 değerlerini karşılaştırmış olup eşik değer olarak BMI<25 olan grupta 43, BMI>25 olan grupta 53 olarak belirlemiştir. Yaptıkları çalışmada düşük BMI'nin genel sağkalım ile ilişkisi bulunamamış olup düşük MD150 ile düşük genel sağkalım arasında anlamlı düzeyde ilişki bulmuşlardır [3].

Alan ölçümleri olan MA150, VFA, SFA ölçümleri kilo boy gibi etkenlerden etkilenmektedir. Vücut yüzey alanı yüksek olanlarda kas kalitesinden bağımsız olarak bu değerlerin yüksek çıkması muhtemeldir. Bu nedenle vücut kitle endeksine bölünmesi ile normalize değerlerin hesaplanması önemli olabilmektedir.

VFA değerleri L3 seviyesinden geçen kesitlerde visseral organların konumundan kolay etkilenmektedir. Pitotik karaciğer yerleşimi, soliter böbrek durumu, kolon yerleşimi ve içeriği gibi etkenler visceral yağ dağılımını tek aksiyel kesitte değerlendirilmesi nedeniyle yalancı sonuçlar çıkarabilmektedir. Bu nedenle 3 boyutlu toplam visceral yağ ölçümü gerekebilir.

MD150 değerleri ortalama kas dansitesini ölçtüğünden vücut yüzey alanı ölçümüne gerek duyulmamaktadır. Bu nedenle boy ve kilo gibi etkenlerden bağımsız bir parametre kabul edilebilir. Örneğin In-Ho Kim ve arkadaşları BMI ile MD150 arasında pozitif korelasyon tespit etmiş olup düşük BMI olan grupta yüksek MD150 değerleri tespit etmişlerdir [3]. Ancak BMI lmnn kas kaybı olan kaşektik hastalar ile kas oranı yüksek düşük ağırlıklı hastalar arasında farklı çıkmama olasılığı bulunmaktadır. MD150 lm ise ortalama kas dansitesi ölçtüğünden düşük BMI değerlerine sahip hastalar arasında da ayrımı sağlayabilmektedir. Bu durumu teorik olarak destekleyen, MD150 ile SMI arasında korelasyon bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [69, 70].

Yapılan çalışmalarda tek başına kas alanı, VFA, SFA lmleri ile uzun dönem sağ kalım, postoperatif komplikasyon, hastanede kalış süresi araştırılmamıştır. Ayrıca ortalama kas dansitesi ölçümleri ile çok az çalışma mevcuttur. MD150 ile ilgili bugüne kadar akciğer kanseri ile ilgili çalışma olup [4] mesane kanseri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda da en değerli ölçüm yöntemi olarak ortalama kas dansitesi olduğu ortaya çıkmaktadır.

Çalışmanın kısıtlılıklarında birisi retrospektif olması olup prospektif randomize çalışmalarla desteklenmeye ihtiyaç duymaktadır. Komplikasyonların bazı durumlarda operatör bağımlı olması kas-yağ dağılımından bağımsız etkenlerin Clavien skorlamasını etkileyebilmesine yol açabilmektedir. Uzun dönem sağkalımla ilişkide kısıtlayıcı etkenler hastaların takip süresince değişkenlik gösterebilen sosyo

ekonomik durumlarına baēlı beslenme alışkanlıkları, stres düzeyleri, tespit edilemeyen komorbid durumlar olup bunlar da prognozu etkileyen ve ölçülebilirliēi zor olan diēer etkenlerdir. Çalışmamız retrospektif nitelikte olup hastane kaydı taramasına baēlı olduēu için tanımlanan bu deēişkenlerin etkisi deēerlendirilememiştir. Hastane yatış sürelerinin deēişkenliēi de klinik yönetimine, klinisyenin servis yönetimine ve bazı durumlarda hastanın tercihine baēlı olabileceēi de unutulmaması gerekir. Ayrıca çalışmamızda kilo ve boy verilerine hasta kayıtlarından saēlıklı ulaşılabilmesi nedeniyle SMI ölçümü yapılamamış dolayısı ile SMI ölçümü yapan diēer çalışmalarla karşılaştırma yapılamamıştır.

6. SONUÇ

Mesane kanseri tanısı alan ve cerrahiye uygun olan hastalara birçok klinikte rutin olarak evreleme ve cerrahi planlaması için operasyon öncesi BT çekimi yapılmaktadır. Operasyon sonrası hastaların karşılaşılabileceği komplikasyonlar ve uzun dönem sağkalım beklentisinin öngörülmesi klinisyenlerin tedavi ve takip planlamasında çok önemli yer tutmaktadır. Noninvaziv ve uygulanabilirliği kolay olan kas-yağ dağılımı ölçümleri çalışmamızda da gösterildiği gibi kısa dönem postoperatif komplikasyon ve uzun dönem sağkalım öngörüsünde pratik olarak kullanılabilecek önemli parametrelerdir. Özellikle ortalama kas dansitesi ölçümlerinin değerli sonuçları bu ölçümlerin kolaylığı gelecekte daha fazla çalışmayla desteklendiği takdirde klinik pratikte kullanımı kolay ve hızlı bir yöntem olarak karşımıza çıkabilir.

KAYNAKLAR

1. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33: 997–1006.
2. Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489–95.
3. Lee C, Park IJ, Kim KW, et al. Influence of Postoperative Changes in Sarcopenia on Long-Term Survival in Non-Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2021;13(10):2410. Published 2021 May 17. doi:10.3390/cancers13102410
4. Nattenmüller J, Wochner R, Muley T, Steins M, Hummler S, Teucher B, Wiskemann J, Kauczor HU, Wielpütz MO, Heussel CP. Prognostic Impact of CT-Quantified Muscle and Fat Distribution before and after First-Line-Chemotherapy in Lung Cancer Patients. *PLoS One*. 2017 Jan 20;12(1):e0169136. doi: 10.1371/journal.pone.0169136. PMID: 28107410; PMCID: PMC5249228.
5. Yip C, Dinkel C, Mahajan A, Siddique M, Cook GJ, Goh V. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. *Insights Imaging*. 2015 Aug;6(4):489-97. doi: 10.1007/s13244-015-0414-0. Epub 2015 Jun 13. PMID: 26070723; PMCID: PMC4519815.
6. Kim IH, Choi MH, Lee IS, Hong TH, Lee MA. Clinical significance of skeletal muscle density and sarcopenia in patients with pancreatic cancer undergoing first-line chemotherapy: a retrospective observational study. *BMC Cancer*. 2021 Jan 18;21(1):77. doi: 10.1186/s12885-020-07753-w. PMID: 33461517; PMCID: PMC7814715.
7. Guo J, Cai P, Li P, Cao C, Zhou J, Dong L, Yang Y, Xuan Q, Wang J, Zhang Q. Body Composition as a Predictor of Toxicity and Prognosis in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Receiving R-CHOP Immunochemotherapy. *Curr Oncol*. 2021 Mar 23;28(2):1325-1337. doi: 10.3390/curroncol28020126. PMID: 33806839; PMCID: PMC8025815.
- 8 Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.

9. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 2010, 39: 412–23.
10. Schaap LA, van Schoor NM, Lips P et al. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: the longitudinal aging study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73: 1199–204.
11. Ibrahim K, May C, Patel HP et al. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud* 2016; 2: 27
12. Cederholm T, Jensen GL, Correia M et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2018. doi: 10. 1002/jpen.1440 [Epub ahead of print].
13. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146–56.
14. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9:629–35.
15. Visser M, Kritchevsky SB, Goodpaster BH, et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:897–904.
16. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7: 28–36.
17. Woo J, Leung J, Morley JE. Defining sarcopenia in terms of incident adverse outcomes. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 247–52.
18. Ishii S, Tanaka T, Shibasaki K et al. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14(Suppl 1): 93–101.
19. Sipers WM, Verdijk LB, Sipers SJ et al. The Martin vigorimeter represents a reliable and more practical tool than the Jamar dynamometer to assess handgrip strength in the geriatric patient. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17: 466.e1–7.

20. Beaudart C, McCloskey E, Bruyere O et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr* 2016; 16: 170.
21. Sergi G, De Rui M, Veronese N et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clin Nutr* 2015; 34: 667–73.
22. Yu SC, Powell A, Khaw KS et al. The performance of five bioelectrical impedance analysis prediction equations against dual X-ray absorptiometry in estimating appendicular skeletal muscle mass in an Adult Australian Population. *Nutrients* 2016; 8: 189.
23. Landi F, Onder G, Russo A et al. Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. *Clin Nutr* 2014; 33: 539–44.
24. Beaudart C, Biver E, Reginster JY et al. Validation of the SarQoL(R), a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8: 238–44.
25. Tosato M, Marzetti E, Cesari M et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29: 19–27.
26. Youssef, R.F., Mitra, A.P., Bartsch, G. *et al.* Molecular targets and targeted therapies in bladder cancer management. *World J Urol* 27, 9 (2009)
27. Kassouf W, Black PC, Tuziak T, Bondaruk J, Lee S, Brown GA, Adam L, Wei C, Baggerly K, Bar-Eli M, McConkey D, Czerniak B, Dinney CP. Distinctive expression pattern of ErbB family receptors signifies an aggressive variant of bladder cancer. *J Urol.* 2008 Jan;179(1):353-8.
28. Forster, J., Paul, A., Harnden, P. *et al.* Expression of NRG1 and its receptors in human bladder cancer. *Br J Cancer* 104, 1135–1143 (2011).
29. Gui Y, Guo G, Huang Y, Hu X, Tang A, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet.* 2011 Aug 7;43(9):875-8.
30. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 2014 Mar 20;507(7492):315-22.

31. Hernández S, López-Knowles E, Lloreta J, Kogevinas M, Amorós A, Tardón A, Carrato A, Serra C, Malats N, Real FX. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 1;24(22):3664-71.
32. Jebar AH, Hurst CD, Tomlinson DC, Johnston C, Taylor CF, Knowles MA. FGFR3 and Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma. *Oncogene*. 2005 Aug 4;24(33):5218-25.
33. Williams SG, Stein JP. Molecular pathways in bladder cancer. *Urol Res*. 2004 Dec;32(6):373-85. doi: 10.1007/s00240-003-0345-y. Epub 2004 Nov 13. PMID: 15551095.
34. Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, Hemstreet GP 3rd, Grossman HB, Schalken JA, Schmitz-Dräger BJ, Murphy WM, Bono AV, Goebell P, Getzenberg RH, Hautmann SH, Messing E, Fradet Y, Lokeshwar VB. Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):64-74. doi: 10.1016/j.urology.2005.08.065. PMID: 16399416.
35. Popov Z, Hoznek A, Colombel M, et al. The prognostic value of p53 nuclear overexpression and MIB- 1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*. 80: 1472-81, 1997
36. Mitra AP, Datar RH, Cote RJ, et al. Molecular pathways in invasive bladder cancer: New insights into mechanisms, progression and target identification. *J Clin Oncol*. 24: 5552-64, 2006
37. Munro, N. P. Knowles, M. A. Fibroblast Growth Factors and Their Receptors in Transitional Cell Carcinoma, American Urological Association. 169: 675–82, 2003.
38. Pollard C, Smith CS, Theodorescu D. Molecular genesis of non-muscle-invasive urothelial carcinoma. *Expert Rev Mol Med*. 25;12: e10, 2010.
39. Feng Z, Zhang H, Levine AJ, et al. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. *Proc Natl Acad Sci*. 102: 8204-9, 2005
40. Meng Q, Xia C, Fang J, et al. Role of PI3K and AKT specific isoforms in ovarian cancer cell migration, invasion and proliferation through the p70S6K1 pathway. *Cell Signal*. 18: 2262-71, 2006
41. Askham JM, Platt F, Chambers PA, et al. AKT1 mutations in bladder cancer: identification of a novel oncogenic mutation that can co-operate with E17K. *Oncogene*. 29: 150-5, 2010

42. Wu X, Obata T, Khan Q, et al. The phosphatidylinositol-3 kinase pathway regulates bladder cancer cell invasion. *BJU Int.* 93: 143-50, 2004
43. Santos M, Martínez-Fernández M, Dueñas M, et al. In vivo disruption of an Rb-E2F-Ezh2 signaling loop causes bladder cancer. *Cancer Res.* 15;74: 6565-77, 2014
44. Toled F, Wahl GM. MDM2 and MDM4: p53 regulators as targets in anticancer therapy. *Int. J. Biochem Cell Biol.* 39: 1476-1482, 2007.
45. Mancini F, Di Conza G, Moretti F. MDM4 (MDMX) and its transcript variants. *Curr Genomics.* 10: 42-50, 2009
46. Malats N. Genetic epidemiology of bladder cancer: scaling up in the identification of low-penetrance genetic markers of bladder cancer risk and progression. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42 (218): 131-40
47. Eser S, P. Pisani. Tobacco Related Cancers in Turkey and Izmir, 28th Annual Meeting of the International Association of Cancer Registries, Cancer and Environment, GoianiaGoias, Brezilya, 7-10 Ekim 2006
48. Sengupta N. Cancers of the bladder perspectives in public health, September 2004; 124 (5): 228-29.
49. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a metaanalysis of epidemiologic studies. *Cancer*, 2000; 89: 630-39.
50. Steinmaus CM, Nunez S, Smith AH Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol.* Apr 2000; 151(7): 693-702.
51. Henley SJ, and Thun MJ: Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 94: 903-6
52. Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: Part 1, Lower urinary tract. *AJR*:192, June 2009, 1481-88.
53. Scelo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer *Nature Clinical Practice urology*, April 2007; 4 (4): 205-17
54. Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol.* Sep-Oct 1997;13(5): 291-8.
55. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Schilsky RL, Gaspar LE, Washington M. *AJCC cancer staging manual.* New York, NY: Springer, 2017.

56. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J. Urol.* 2001; 165; 1111–1116
57. Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI et al. Cancer specific outcomes in patients with pT0 disease following radical cystectomy. *J. Urol.* 2006; 175; 1645–1649; discussion 1649
58. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch G Jr et al. Effect of a pT0 cystectomy specimen without neoadjuvant therapy on survival. *Cancer* 2005; 104; 2384–2391.
59. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol.* 2007 Apr;51(4):889-97; discussion 897-8. doi: 10.1016/j.eururo.2006.10.037. Epub 2006 Oct 27. PMID: 17095142.
60. Babjuk M, Bohle A, Burger M et al. EAU Guidelines on nonmuscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur. Urol.* 2017; 71; 447–461.
61. Andius P, Johansson SL, Holmang S. Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion. *Urology* 2007; 70; 758–762
62. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non–muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Update 2013. *Eur Urol.* 2013;64:639– 53.
63. Koga F, Kobayashi S, Fujii Y, et al. Significance of positive urine cytology on progression and cancer specific mortality of non–muscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourinary Cancer.* 2014;12:e87–93
64. Inoue K, Ota U, Ishizuka M, et al. Porphyrins as urinary biomarkers for bladder cancer after 5-aminolevulinic acid (ALA) administration: The potential of photodynamic screening for tumors. *Photodiagnosis and Photodynamic Ther.* 2013;10:484–9
65. Zlatev DV, Altobelli E, Liao JC. Advances in Imaging Technologies in the Evaluation of High-Grade Bladder Cancer. *Urol Clin North Am.* 2015;42:147–57
66. Smith AB, Deal AM, Yu H, Boyd B, Matthews J, Wallen EM, Pruthi RS, Woods ME, Muss H, Nielsen ME. Sarcopenia as a predictor of complications and survival following radical cystectomy. *J Urol.* 2014 Jun;191(6):1714-20. doi: 10.1016/j.juro.2013.12.047. Epub 2014 Jan 11. PMID: 24423437.

67. Psutka, S. P., Carrasco, A., Schmit, G. D., Moynagh, M. R., Boorjian, S. A., Frank, I., Stewart, S. B., Thapa, P., Tarrell, R. F., Cheville, J. C., & Tollefson, M. K. (2014). Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: Impact on cancer-specific and all-cause mortality. *Cancer*, 120(18), 2910-2918. <https://doi.org/10.1002/cncr.28798>
68. Saitoh-Maeda Y, Kawahara T, Miyoshi Y, Tsutsumi S, Takamoto D, Shimokihara K, Hayashi Y, Mochizuki T, Ohtaka M, Nakamura M, Hattori Y, Teranishi JI, Yumura Y, Osaka K, Ito H, Makiyama K, Nakaigawa N, Yao M, Uemura H. A low psoas muscle volume correlates with a longer hospitalization after radical cystectomy. *BMC Urol*. 2017 Sep 18;17(1):87. doi: 10.1186/s12894-017-0279-2. PMID: 28923108; PMCID: PMC5604176.
69. Weinberg MS, Shachar SS, Muss HB, Deal AM, Popuri K, Yu H, Nyrop KA, Alston SM, Williams GR. Beyond sarcopenia: Characterization and integration of skeletal muscle quantity and radiodensity in a curable breast cancer population. *Breast J*. 2018 May;24(3):278-284. doi: 10.1111/tbj.12952. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29139618; PMCID: PMC6414810.
70. Miyata H, Sugimura K, Motoori M, Fujiwara Y, Omori T, Yanagimoto Y, Ohue M, Yasui M, Miyoshi N, Tomokuni A, Akita H, Kobayashi S, Takahashi H, Yano M. Clinical Assessment of Sarcopenia and Changes in Body Composition During Neoadjuvant Chemotherapy for Esophageal Cancer. *Anticancer Res*. 2017 Jun;37(6):3053-3059. doi: 10.21873/anticancer.11660. PMID: 28551644.