



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RADİKAL SİSTEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA
SARKOPENİ İLE İLGİLİ RADYOLOJİK PARAMETRELERİN
GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. ENES MALİK AKDAŞ

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**RADİKAL SİSTEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA
SARKOPENİ İLE İLGİLİ RADYOLOJİK PARAMETRELERİN
GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. ENES MALİK AKDAŞ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. KEREM TEKE

ETİK KURUL PROJE NO: KÜ GOKAEK 2022/281

2024

İÇİNDEKİLER	Sayfa
TEŞEKKÜR	1
KISALTMALAR DİZELGESİ	2
ÇİZELGELER DİZELGESİ	4
ÇİZİMLER DİZELGESİ	5
GİRİŞ VE AMAÇ	6
GENEL BİLGİLER	7
GEREÇ VE YÖNTEM	38
BULGULAR	42
TARTIŞMA	65
SONUÇ VE ÖNERİLER	72
TÜRKÇE ÖZET	73
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	75
KAYNAKÇA	77

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, gerek tecrübeleriyle gerek bilgisiyle her zaman destek olan ve tez yazımı gibi zorlu bir süreçte hiçbir konuda yardımını esirgemeyen, akademik anlamda orijinal ve yenilikçi fikirleriyle yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Kerem Teke'ye, kliniğimize olan emeklerinden dolayı Üroloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Cüneyd Özkürkçügil başta olmak üzere; ihtisasım boyunca iyi bir hekim olmamda emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, mesleki ve sosyal anlamda kendimi geliştirmemi sağlayan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Nazım Mutlu, Prof. Dr. Özdal Dillioğlugil, Prof. Dr. Mustafa Melih Çulha, Prof. Dr. Önder Kara, Doç. Dr. Hasan Yılmaz ve Dr. Öğr. Üyesi Seyfettin Çiftçi 'ye sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Bu çalışmanın oluşumundaki katkı ve yardımları için Biyoistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Sibel Balcı'ya saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ayrıca birlikte çalıştığım tüm hemşire ve klinik personeli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde en büyük emeği veren, sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen başta canım anneme ve babama, diğer aile bireylerime sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Son olarak lisans eğitimimden başlayarak ihtisası bitirmeme kadar geçen 12 yıllık süreçte, sevgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiren hayat arkadaşım Naime Akdaş 'a ve bu yoğun süreçte her akşam babasını dört gözle bekleyen minik prensesim Yüsrâ Akdaş 'a sonsuz sevgileri sunarım.

KISALTMALAR

ABD= Amerika Birleşik Devletleri
AJCC= *American Joint Committee on Cancer*
ASA= Amerikan Anestezi Derneği
AUA= Amerika Üroloji Derneği
BCG= Bacillus Calmette-Guérin
BT= Bilgisayarlı Tomografi
CİS= Carsinoma İn-Situ
DEXA= Dual-Enerji X-ray Absorbsiyometri
DNA= Deoksiribonükleik Asit
EAU= Avrupa Üroloji Derneği
ECOG= *Eastern Cooperative Oncology Group*
EPIC= Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırması
EGFR= Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ESPEN= Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği
EWGSOP= Avrupa Yaşlı Hastalarda Sarkopeni Çalışma Grubu
FDA= Food and Drug Administration
FDG= Fludeoxyglucose
FİSH= Floresan in-situ hibridizasyon
FGFR= Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptör
GFR= Glomerüler İnfiltrasyon Hızı
GH= Büyüme Hormonu
HU= *Hounsfield Ünitesi*
IFN= İnterferon
IGF-1= *Insulin-like Growth Factor*
İSUP= Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
İVP= İntravenöz Pyelografi
KİOMK= Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri
KT= Kemoterapi
LVİ= Lenfovasküler İnvazyon
MR= Manyetik Rezonans
NAK= Neoadjuvan Kemoterapi
NCCN= *National Comprehensive Cancer Network®*
NMP22= Nucleat Matrix Protein Number 22
NYHA= *New York Heart Association*
MDM2= Murine Double Minute 2
mTOR= Mammalian Target Of Rapamycin
PACS= *Picture Archiving and Communication System*
PET= Pozitron Emisyon Tomografisi

PD-1= Programlanmış Hücre Ölümü-1
PD-L1= Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı 1
PMI= Psoas Kas İndeksi
RB1= Retinoblastoma 1
ROC= *Receiver Operating Characteristics*
RS= Radikal Sistektomi
RT= Radyoterapi
SARC-F= *A Simple Questionnaire To Rapidly Diagnose Sarcopenia*
SMI= İskelet Kas İndeksi
SMD= İskelet Kas Dansitesi
SPSS= *Statistical Package for Social Sciences*
TNM= Tümör-Nod-Metastaz Evrelemesi
TUR= Transüretral Rezeksiyon
TURMT= Transüretral Mesane Tümör Rezeksiyonu
USG= Ultrasonografi
VCA= Vertebra Corpus Alanı
VI-RADS= Mesane Görüntüleme ve Raporlama Veri Sistemi
WHO= Dünya Sağlık Örgütü

ÇİZELGELER DİZELGESİ (TABLOLAR LİSTESİ)

Sayfa

Tablo 1.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2016) mesane tümörlerinin histolojik sınıflandırması.....	12
Tablo 1.2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2004) non-invaziv ürotelyal neoplazilerin sınıflandırması.....	13
Tablo 1.3. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2022) invaziv ürotelyal karsinomların alt tipleri...15	
Tablo 1.4. American Joint Committee on Cancer (AJCC, 2017) TNM evrelemesi.....17	
Tablo 1.5. Avrupa Üroloji Derneği (EAU), KİOMK 'nin prognozunda etkili olan klinik ve risk faktörlerinin birleştirilmesi ile oluşturulan risk sınıflandırması.....22	
Tablo 1.6. Avrupa Üroloji Derneği, KİOMK 'li farklı risk grubundaki hastaların 1. 5. ve 10. yıldaki progresyon oranları.....23	
Tablo 1.7. Avrupa Üroloji Derneği, platin bazlı kemoterapi uygunluk kriterleri.....30	
Tablo 2.1. Avrupa Yaşlı Hastalarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP, 2010) sarkopeni tanı kriterleri.....32	
Tablo 2.2. Avrupa Yaşlı Hastalarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP, 2019) sarkopeni tanı kriterleri.....33	
Tablo 3.1. Sarkopeni ile alakalı radyolojik parametrelerin normalizasyonu.....39	
Tablo 3.2. Sarkopenik ya da sarkopenik olmayan hasta gruplarını belirlemede literatürde tanımlanmış SMI ve SMD eşik değerleri.....40	
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....43	
Tablo 4.2. Hastaların patolojik özellikleri.....44	
Tablo 4.3. Radikal sistektomide üriner diversiyon teknikleri ve cerrahiye eşlik eden ek prosedürler.....44	
Tablo 4.4. Hastaların onkolojik özellikleri, takip süresi ve ölüm oranı.....45	
Tablo 5. Cinsiyete özgü; demografik, klinik, patolojik ve radyolojik özellikleri.....46	
Tablo 6. Radyolojik parametrelerin, cinsiyete özgü eşik ve <i>AUC</i> değerleri.....48	
Tablo 7.1. Radyolojik parametrelere göre sarkopenik ya da non-sarkopenik olarak sınıflandırılan erkek hastaların, klinik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılması.....49	
Tablo 7.2. SMD' ye göre sarkopenik ya da non-sarkopenik olarak gruplandırılan kadın hastaların, klinik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılması.....50	
Tablo 8.1. Erkek hasta popülasyonunda genel sağkalımı etkileyebilecek faktörlerin tek değişkenli <i>Cox</i> regresyon analizi.....51	
Tablo 8.2. Kadın hasta popülasyonunda genel sağkalımı etkileyebilecek faktörlerin tek değişkenli <i>Cox</i> regresyon analizi.....52	
Tablo 9.1. Erkek hasta popülasyonunda genel sağkalımı etkileyebilecek parametrelerin (SMI tip 1'i içeren model) çok değişkenli <i>Cox</i> regresyon analizi.....53	
Tablo 9.2. Erkek hasta popülasyonunda genel sağkalımı etkileyebilecek parametrelerin (SMI tip 2'yi içeren model) çok değişkenli <i>Cox</i> regresyon analizi.....53	
Tablo 9.3. Erkek hasta popülasyonunda genel sağkalımı etkileyebilecek parametrelerin (PMI tip 2'yi içeren model) çok değişkenli <i>Cox</i> regresyon analizi.....54	
Tablo 10. Kadın hasta popülasyonunda genel sağkalımı etkileyebilecek parametrelerin (SMD 'yi içeren model) çok değişkenli <i>Cox</i> regresyon analizi.....54	

ÇİZİMLER DİZELGESİ (ŞEKİLLER LİSTESİ)

	Sayfa
Şekil 1. <i>International Agency for Research on Cancer</i> mesane kanseri insidansı.....	7
Şekil 2. Mesane kanserinde T evrelemesi.....	18
Şekil 3. Mesane diyagramı.....	21
Şekil 4. DSÖ 1973 ve 2004/2022 kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin histolojik sınıflandırması.....	22
Şekil 5. L3 vertebra seviyesinden alınan aksiyel kesitteki iskelet kaslarının renklendirilmiş görseli.....	37
Şekil 6. Sarkopeni parametrelerinin eşik değerleri ve duyarlılık-özelliliği.....	48
Şekil 7. Radikal sistektomi yapılan hastalarda genel sağkalım eğrisi.....	55
Şekil 8. Radikal sistektomi yapılan hastalarda cinsiyete özgü genel sağkalım eğrisi.....	55
Şekil 9.1. SMI tip 1'e göre gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım eğrisi.....	56
Şekil 9.2. SMI tip 2'ye göre gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım eğrisi.....	56
Şekil 9.3. PMI tip 2'ye göre gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım eğrisi.....	57
Şekil 10. SMD 'ye göre gruplandırılan kadın hastaların genel sağkalım eğrisi.....	57
Şekil 11.1. Lokal ileri evre hastalığı olan SMI tip 1'e göre gruplandırılan erkek hastaların radikal sistektomi sonrası genel sağkalım eğrisi.....	58
Şekil 11.2. Lokal ileri evre hastalığı olan SMI tip 2'ye göre gruplandırılan erkek hastaların radikal sistektomi sonrası genel sağkalım eğrisi.....	59
Şekil 11.3. Lokal ileri evre hastalığı olan PMI tip 2'ye göre gruplandırılan erkek hastaların radikal sistektomi sonrası genel sağkalım eğrisi.....	59
Şekil 12. Lokal ileri evre hastalığı olan SMD 'ye göre gruplandırılan kadın hastaların radikal sistektomi sonrası genel sağkalım eğrisi.....	60
Şekil 13.1. Lokalize hastalığı olan SMI tip 1'e göre gruplandırılan erkek hastaların radikal sistektomi sonrası genel sağkalım eğrisi.....	60
Şekil 13.2. Lokalize hastalığı olan SMI tip 2'ye göre gruplandırılan erkek hastaların radikal sistektomi sonrası genel sağkalım eğrisi.....	61
Şekil 13.3. Lokalize hastalığı olan PMI tip 2'ye göre gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım eğrisi.....	61
Şekil 14. Lokalize hastalığı olan SMD 'ye göre gruplandırılan kadın hastaların radikal sistektomi sonrası genel sağkalım eğrisi.....	62
Şekil 15.1. NAK almadan radikal sistektomi yapılan SMI tip 1'e göre gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım eğrisi.....	63
Şekil 15.2. NAK almadan radikal sistektomi yapılan SMI tip 2'ye göre gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım eğrisi.....	63
Şekil 15.3. NAK almadan radikal sistektomi yapılan PMI tip 2'ye göre gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım eğrisi.....	64
Şekil 16. NAK almadan radikal sistektomi yapılan SMD 'ye göre gruplandırılan kadın hastaların genel sağkalım eğrisi.....	64

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri tüm popülasyonda en sık görülen 10., erkeklerde ise en sık görülen 7. kanserdir¹. Erkeklerde ortalama tanı yaşı 69, kadınlarda 71'dir². Dünya genelinde yaşa göre düzeltilmiş insidans (100.000 kişi/yıl) erkeklerde 9.6, kadınlarda 2.4'tür¹. Ölüm oranları erkeklerde 100.000'de 3.2 iken kadınlarda 0.9'dur³. Mesane kanseri, tüm kanser ölümlerinin yüzde 2,1'inden sorumludur ve en ölümcül 13.kanserdir¹. İlk tanı anında hastaların, %75'i kasa invaze olmayan mesane kanseri (Ta, T1, karsinoma in-situ) ve %25'i (T2-T4) kasa invaze mesane kanseri ile karşımıza çıkmaktadır⁴.

Mesane kanseri etiolojisinde başlıca; sigara, kanserojenler (aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar), sistozomiyazis, radyoterapi, bazı ilaçlar rol almakla birlikte yaş, cinsiyet, genetik faktörler ve yaşanan coğrafya da önemli yer tutmaktadır. En sık başvuru şikayeti, ağrısız hematüridir⁵. Tanıda idrar sitolojisi, radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılsa da mutlaka sistoskopi yapılmalıdır⁶. Mesane kanserinin kesin tanısı, evrelemesi ve primer tedavisi için transüretal rezeksiyon (TUR) yapılmalıdır⁵. Mesane kanseri; uzun süreli takip gerektiren agresif ve invaziv olmayan tümörlerden, hastalığa özgü mortalitesi yüksek olan agresif ve invaziv tümörlere kadar çeşitlilik göstermektedir⁷.

Son dönemde yapılan birçok çalışma sarkopeninin, kanserli hastalarda prognozu etkileyebilecek bir faktör olduğunu göstermiştir^{8,9}. Sarkopeni tanısı koymak için yaygın olarak kullanılan kriterler, Avrupa Yaşlı Hastalarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) tarafından belirlenmiştir^{10,11}. Yapılan çalışmaların çoğu standardizasyon ve objektiflik oranı daha yüksek olduğu için radyolojik görüntüleme yöntemleri ile koyulan sarkopeni tanısını tercih etmektedir.

Bu retrospektif çalışmada; kliniğimizde mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi uygulanan hastalarda radyolojik olarak belirlenen sarkopeni parametrelerinden her birinin genel sağkalım üzerine etkisini değerlendirerek ve ülkemiz popülasyonunda eşik değerleri belirleyerek literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

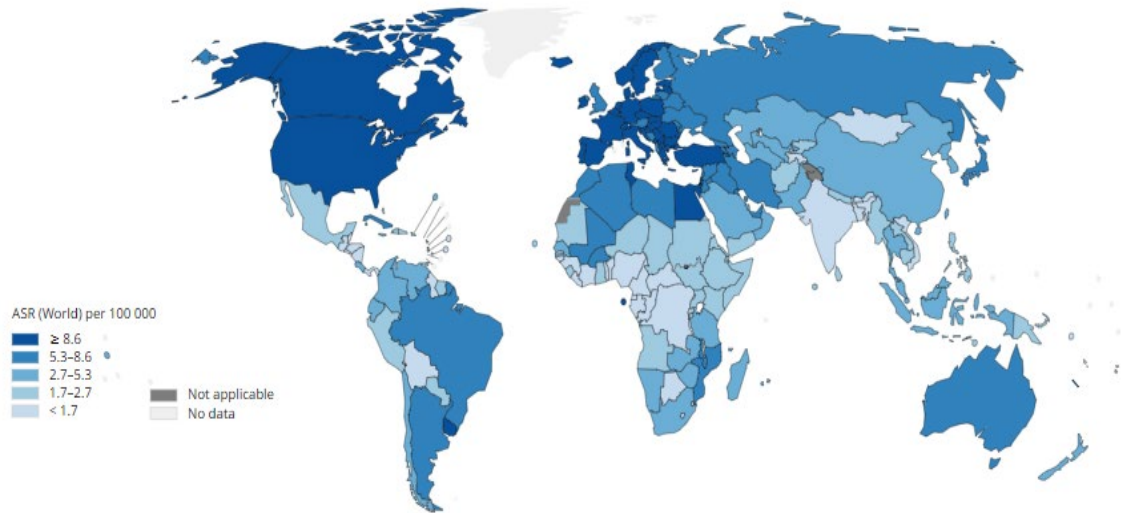
2. GENEL BİLGİLER

2.1. MESANE KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Mesane kanseri tüm popülasyonda en sık görülen 10., erkeklerde ise en sık görülen 7. kanserdir. Mesane kanseri, yeni tanı kanser vakalarının %3'ünü oluşturur¹. Erkeklerde ortalama tanı yaşı 69, kadınlarda 71'dir². Dünya genelinde yaşa göre düzeltilmiş insidans (100.000 kişi/yıl) erkeklerde 9.6, kadınlarda 2.4'tür¹. Ölüm oranları erkeklerde 100.000'de 3.2 iken kadınlarda 0.9'dur³. Türkiye'de ise mesane kanseri insidansı (her 100.000'de) erkeklerde 21.1 kadınlarda ise 2.9 olarak raporlanmıştır ve erkek popülasyonda en sık görülen dördüncü kanserdir¹².

Mesane kanseri görülme sıklığının en yüksek olduğu coğrafi bölgeler Güney ve Batı Avrupa ile Kuzey Amerika'dır. Mesane kanseri görülme sıklığının en düşük olduğu coğrafi bölgeler ise (endüstriyel kimyasallara maruziyetin düşük olması ve tütün kullanımının sınırlı olması) Orta Afrika, Orta Amerika ve Batı Afrika'dır¹. Avrupa'da, sigara kullanımının yaygınlaşması ve yaşlı nüfusun giderek artması nedeniyle görülme sıklığı artış göstermektedir.



Şekil 1. *International Agency for Research on Cancer* verilerine göre mesane kanseri insidansı (2020).¹³

ASR: yaşa göre standardize edilmiş.

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Mesane kanserlerinin %90'ını ürotelyal epitelden köken alır ve gelişmiş ülkelerde daha sık görülür¹⁴. Ürotelyal alt tipi mesleki kimyasallara ve sigara dumanına maruz kalma ile güçlü ilişkilidir¹⁵.

Mesane kanserlerinin %5'i skuamöz hücrelerden kaynaklanmaktadır. Bir parazit olan Şistozomiyaz, skuamöz tip kanser için bilinen en önemli risk faktörüdür. Endemik bölgelerde (Kuzey Afrika) skuamöz hücreli mesane kanseri daha yaygındır¹⁶.

Geri kalan %5'lik kısım ise adenokarsinom, daha az görülen primer tümörler ve metastazlardan oluşmaktadır¹⁵.

2.1.2.1. Sigara

Sigara içmek, mesane kanserinde en önemli risk faktörüdür. Erkeklerde vakaların %50-65'inin, kadınlarda ise %20-30'unun nedeni olarak gösterilmiştir^{17, 18}. Mesane kanseri görülme sıklığı, sigara kullanım süresi ve içilen sigara sayısı ile doğrudan ilişkilidir¹⁹. 20 paket/yıl sigara içiciliğinde 2 kat risk artışı, 40 paket/yılda ise 5 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir²⁰. Sigarayı bırakanlarda mesane kanseri yakalanma riski gittikçe azalmaya başlar. Bu risk azalmasının sigara bıraktıktan sonraki 1-4 yıl içinde %40, 25 yıl sonra ise %60 olduğu bildirilmiştir¹⁹.

2.1.2.2. Cinsiyet

Mesane kanseri, erkeklerde kadınlara göre 4 kat daha sık görülür²¹. Yine benzer şekilde, mesane kanseri nedeni ile ölen hasta sayısında, erkekler kadınlara göre 4 kat daha fazladır¹. Bu farklılığın kısmen, erkekler ile kadınlar arasındaki farklı sigara içme oranı ve erkeklerin mesleki kimyasallara daha sık maruziyetinden kaynaklandığı düşünülmektedir¹⁷.

27,912 hastayı içeren bir meta-analizde, radikal sistektomi yapılan kadın hastaların erkek hastalara kıyasla daha kötü sağkalım gösterdiği bildirildi²². 27,773 hastayı içeren başka bir meta-analizde, pT1 evre tümörü olan hastalar içerisinde her iki cinsiyetinde benzer kansere özgü sağkalıma sahip olduğunu ancak 70 yaş üzeri hastalarda yapılan alt grup analizinde, kadınların erkeklere göre daha yüksek tümör evresi ve daha kötü kansere özgü sağkalıma sahip olduğu bildirilmiştir²³.

2.1.2.3. Yaş

Mesane kanseri çoğunlukla yaşlı erişkinlerde görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni tanı mesane kanserlerinin %80'i 65 yaş üstü kişilerdir ve tanı alan hastaların ortalama yaşı 73'tür²⁴. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha az görülür.

Yüksek dereceli tümörler ileri yaş erişkinlerde daha sık görülürken, papillomlar veya düşük dereceli tümörler çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülmektedir²⁵.

2.1.2.4. Genetik Faktörler

Mesane kanseri oluşum ve ilerlemede rolü olduğu düşünülen önemli genetik değişiklikler vardır. Yapılan bir çalışma, mesane kanserli hastaların aile üyelerinde artmış risk olduğu göstermiş ve bunun sigara içme alışkanlığından bağımsız olarak genetik veya çevresel faktörlere bağlı olduğu bildirmiştir²⁶.

Epidermal growth factor receptor (EGFR)'nin 4 üyesi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda; mesane kanseri olan hastalarda EGFR1, EGFR2, EGFR3 genlerindeki artmış ekspresyonunun prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir²⁷. Metastatik mesane kanseri olan hastalarda primer kanseri olan hastalara göre EGFR2'nin daha fazla eksprese olması, EGFR'nin metastatik süreçler ile alakalı olabileceğini düşündürmektedir²⁸.

Harvey Rat Sarcoma Onkogene (H-ras), tirozin-kinaz reseptörleri ile ilişkilidir. Mesane kanserinde olan hastalarda genetik mutasyonlar içerisinde en sık Kirsten Rat Sarcoma (K-ras) ve H-ras mutasyonları görülmektedir ancak prognoza etkisi henüz tam anlaşılamamıştır²⁹.

Cellular Myelocytomatosis (c-myc) fizyolojik hücrelerde de bulunan, hücre bölünmesinde görev alan bir proteindir. C-myc'nin özellikle yüksek dereceli mesane kanserlerinde daha fazla eksprese olduğu gösterilmiş olup prognostik belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir³⁰.

P53 ve Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) tümör baskılayıcı gen ailesinin üyeleridir. Mesane kanseri hastaların %50'sinde p53 gen mutasyonu tespit edilmiştir. Kanserin derecesi ve klinik evresi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır³¹. FGFR3 mutasyonu düşük dereceli mesane kanserlerinde daha fazla görülürken p53 mutasyonu yüksek dereceli kanserlerde daha sık görülmektedir³².

Protein tirozin fosfataz ve tensin homologu (PTEN)'deki kalıtsal kusur sonucu gelişen Cowden sendromu gibi durumlarda mesane kanseri riskinin arttığı ve bu mutasyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^{33,34}. Kolon kanseri ile ilişkili olan Lynch sendromunda da ürotelyal kanser riski artmaktadır³⁵.

Tekrarlayan mesane kanserlerinin %20'sinde büyüme faktörü reseptörü olan FGFR'nin rolü vardır³⁶. RB1, mTOR ve MDM2 mutasyonlarının da mesane kanseri oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir³⁷.

2.1.2.5. Çevresel ve Mesleki Maruziyet

Sanayileşme ile birlikte kimyasallara maruziyet giderek artmaktadır. Mesane kanserinde (aromatik aminler, klorlu hidrokarbonlar ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi) kimyasallara maruz kalmak, sigaradan sonraki en önemli 2. risk faktörüdür³⁸.

Bu kimyasallar sıklıkla plastik, boya ve petrol ürünlerinin üretim ve işlenmesinde kullanılmaktadır. Mesane kanseri vakalarının yaklaşık %18'i mesleki maruziyetten kaynaklanmaktadır. 2 yıllık maruziyet sonrası kanser riskinin artmaya başladığı bildirilmiştir³⁹.

2.1.2.6. Diyetle İlişkili Faktörler

Avrupa prospektif kanser ve beslenme araştırması (EPIC) tarafından yapılan çok merkezli kohort çalışmasında; mesane kanseri ile kırmızı et, sıvı alımı ve meyve-sebze tüketimi arasında ilişki gösterilememiştir. Flavonoid ve lignan içeren diyetin agresif tümör riskini azaltabileceğini bildirmişlerdir⁴⁰.

2.1.2.7. Metabolik Bozukluklar

Popülasyon tabanlı 800,000 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; özellikle erkeklerde yüksek kan basıncı ve trigliserit düzeylerinin artmış mesane kanseri riski ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada, yüksek vücut kitle indeksine sahip erkeklerde mesane kanseri riskinin azaldığı bildirilmiştir⁴¹.

Diyabet ile mesane kanseri arasındaki ilişki birçok meta-analizde değerlendirilmiş ancak net kanıtlar elde edilememiştir. Birkaç çalışmanın alt grup analizinde, erkek hastalarda diyabetin kansere özgü sağkalım riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir⁴².

2.1.2.8. Enfeksiyon

Şistozomiyazis, sıttmadan sonra en yaygın ikinci paraziter enfeksiyondur. N-nitrozaminlerin endojen sentezini ve DNA hasarına neden olan oksijen radikallerini indükleyerek kanser oluşumuna neden olur. Skuamöz hücreli mesane kanseri oluşumunda en önemli risk faktörüdür⁴³.

Kronik idrar yolu enfeksiyonu ile mesane kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran bir meta-analizde, ikisi arasında yeterli düzeyde ilişki bulunamamış ve başka çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır⁴⁴.

2.1.2.9. Radyoterapi

Pelvik bölgeye eksternal radyoterapi (RT) alan hastalarda, mesane kanseri riski artmaktadır. Popülasyon tabanlı 84,397 hastanın değerlendirildiği analizde; prostat kanseri nedeni ile eksternal radyoterapi uygulanan ve radikal prostatektomi yapılan hastalar karşılaştırılmış, RT uygulanan grupta mesane kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir⁴⁵. Özellikle uzun yaşam beklentisi olan ve pelvik bölgeye RT uygulanan hastalar mesane kanserine yakalanma açısından yüksek risk taşımaktadır^{46, 47}.

2.1.2.10. İlaçlar

Yapılan araştırmalar fenasetin içeren ağrı kesici kullanımının ürotelyal kanser riskini artırdığını göstermiş, kullanımı yasaklanmıştır⁴⁸. Kemoterapötik ajan olarak kullanılan siklofosamid tedavisinin mesane kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir⁴⁹.

2.1.3. Mesane Kanserlerinde Sınıflandırma

Mesane anatomik olarak içten dışa doğru epitelyum, lamina propria (LP), muskularis propria (MP) ve seroza/adventisya tabakalarından oluşur. Mesane kanserlerinin; yaklaşık olarak %90'ı ürotelyal karsinom, %5'i saf skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom ve kalan %5'i ise mezenkimal kökenli veya metastaz kaynaklı tümörlerden oluşmaktadır⁵⁰⁻⁵².

Tablo 1.1. Mesane tümörlerinin, WHO 2016 histolojik sınıflandırması.⁵³

A) Ürotelyal Karsinomlar	B) Non-Ürotelyal Karsinomlar
1) İnvaziv olmayan ürotelyal neoplazmlar	1) Skuamöz hücreli neoplazmlar
-Ürotelyal karsinoma in-situ (CIS) -Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom -Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom -Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm -Ürotelyal papillom -İnverted papillom -Malignite potansiyeli belirsiz papiller ürotelyal neoplazm -Ürotelyal displazi	-Saf skuamöz hücreli karsinom -Verrüköz karsinom -Skuamöz hücreli papillom
	2) Glandüler neoplazmlar
	-Adenokarsinom, <ul style="list-style-type: none">• Enterik• Müsinöz• Miks -Villöz adenom
2) İnvaziv ürotelyal karsinom	3) Urakal karsinom
-Nested varyant ürotelyal karsinom -Mikropapiller varyant ürotelyal karsinom -Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom -Plazmasitoid ürotelyal karsinom -Sarkomatoid varyant ürotelyal karsinom -Dev hücreli ürotelyal karsinom -Az differansiye ürotelyal karsinom -Yağdan zengin ürotelyal karsinom -Şeffaf hücreli ürotelyal karsinom	4) Müllerian tip tümörler -Şeffaf hücreli karsinom -Endometrioid karsinom
	5) Nöroendokrin tümörler
	-Küçük hücreli nöroendokrin karsinom -Büyük hücreli nöroendokrin karsinom -İyi diferansiye nöroendokrin tümör -Paragangliom
	6) Melanositik tümörler
	7) Mezenkimal Tümörler

2.1.3.1. Non-invaziv Ürotelyal Neoplazmlar

Non-invaziv ürotelyal lezyonlar üç ana başlıkta incelenir (Tablo 1.2.):

- Papiller (egzofitik)
- Düz
- İverted (endofitik)

Tablo 1.2. Non-invaziv ürotelyal neoplazilerin WHO 2004 sınıflandırması.⁵⁴

Düz (flat) lezyonlar
Atipisiz -Düz hiperplazi
Atipili -Reaktif atipi -Önemi bilinmeyen atipi -Ürotelyal displazi -Ürotelyal karsinoma in situ
Papiller (egzofitik) lezyonlar
Atipisiz -(Pseudo) Papiller hiperplazi -Ürotelyal papilloma -Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
Atipili -Papiller ürotelyal kanser, düşük dereceli -Papiller ürotelyal kanser, yüksek dereceli
Endofitik lezyonlar
Atipisiz -von Brunn's yuvaları ve Sistitis Sistika -İverted (Ürotelyal) papilloma
Atipili -Endofitik büyüme paterni gösteren ürotelyal kanser

Düz Lezyonlar

Düz tip non-invaziv karsinom, ürotelyal karsinoma in situ (CIS) olarak adlandırılır. Ürotelyal CIS; polarite kaybı olan büyük pleomorfik ve hiperkromatik hücrelerden oluşur, ürotelyumun tüm katlarını içermesine gerek yoktur⁵⁵. Ürotelyal displazi; preneoplastik olduğu düşünülen ancak ürotelyal CIS kriterlerini karşılamayan, belirli sitolojik anormalliklere sahip düz bir lezyon olarak tanımlanır.

Ürotelyal displazide sitokeratin 20 (CK20) ve p53 reaktivitesi yaygın olarak tanımlanmış olsa da konsensus grupları tanı için morfolojinin standart olarak kalması gerektiğini önermektedir^{56,57}. Ürotelyal displazinin, CIS 'a progrese olabileceği veya invazyon yapabileceğine dair yeterli kanıt yoktur.

Papiller Lezyonlar

Noninvaziv papiller ürotelyal neoplazi, farklı kalınlıklarda ürotelyumla kaplanmış ince fibrovasküler çekirdekler ile karakterizdir. Bu kategori de; ürotelyal papilloma, düşük malign potansiyele sahip papiller ürotelyal neoplazm, düşük ve yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomlar yer alır⁵⁸.

WHO 2016 mesane kanserleri sınıflandırmasında, malign potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon terimi tanımlanmıştır. Bu tanımlama, erken dönemde neoplastik proliferasyon açısından şüpheli olan fakat kesin tanı koymak için yeterli niceliksel ve/veya niteliksel değişikliklerin olmadığı lezyonlar için yapılmıştır⁵⁹. Malign potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon, sitolojik atipi içermeyen veya minimal içeren ve mukozadan kabarık ürotelyal kalınlaşma ile karakterize bir lezyondur⁶⁰.

Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, ürotelyal hücrelerin anormal dizilişi, sitolojik atipi, tek hücreli nekroz ve genellikle ürotelyumun bazal seviyesini aşmayan mitotik figürlerle karakterize bir lezyondur. Yapılan çalışmalarda; düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom hastalarının %3-10'unda hastalığın ilerlediği ve %34-38'inde ise hastalığın tekrarladığı bildirilmiştir⁶¹.

Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomda, yapısal anormallik ve sitolojik atipi daha belirgindir. Düşük dereceli tümörlerden farklı olarak mitoz bölünmeler, bazal membran tabakasının orta ve üst kısmında daha yaygın olarak izlenir⁶². Yüksek dereceli tümörlerin %34 ile %74 arasında tekrarladığı ve %8 ila %35'inin invaziv kansere ilerlediği bildirilmiştir⁶³.

2.1.3.2. İnvaziv Ürotelyal Karsinom

İnvaziv ürotelyal karsinom ile kasa invaze mesane kanseri arasında anlam karmaşası olabilmektedir. Lamina propriayı invaze etmiş ancak muscularis propria invazyonu yapmamış mesane tümörleri invaziv ürotelyal karsinomlardır.

WHO 2022 'de, ürotelyal karsinom alt tiplerinde revizyona gitmiştir (Tablo1.3.) ve invaziv ürotelyal karsinomların tüm alt tipleri yüksek dereceli olarak kabul edilmiştir⁶⁴.⁶⁵. Morfolojik alt tiplerin tanımlanması prognoz ve tedavi kararı açısından önemlidir⁶⁶. Alt tipin türü ve yüzdesi patolojik olarak rapor edilmelidir⁶⁷.

Tablo 1.3. İnvaziv ürotelyal karsinomların alt tipleri.⁶⁸

1. Ürotelyal karsinom (%90'dan fazla)	9. Dev hücre, diffüz, undiferansiye
2. Ürotelyal karsinom beraberinde parsiyel skuamöz ve/veya glandüler veya atipik farklılaşma	10. Sarkomatoid ürotelyal karsinom
3. Mikropapiller ürotelyal karsinom	11. Nadir diferansiyasyon gösteren bazı ürotelyal karsinomlar
4. Nested/Mikrokistik varyant	12. Ürotelyal karsinom beraberinde parsiyel nöroendokrin diferansiyasyon (nöroendokrin yüzdesi verilmeli)
5. Büyük nested varyant	13. Saf nöroendokrin karsinom (küçük ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar dahil)
6. Mikrotübüler ürotelyal karsinom	
7. Plasmasitoid, Taşlı yüzük hücresi	
8. Lenfoepitelyoma benzeri	

2.1.3.3. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom, mesane kanseri vakalarının yaklaşık %3-5' ini oluşturur⁶⁹. Şistozomiyazisin endemik olduğu bölgelerde, mesane kanseri vakalarının yaklaşık üçte ikisi skuamöz hücreli karsinomdur⁷⁰. Saf skuamöz hücreli karsinom etyolojisinde; şistozomiyazis, kronik sistit, uzun süreli üriner kateterizasyon ve siklofosfamid kullanımı gibi mesanede kronik inflamasyon süreçlerine neden olan faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir⁷¹.

2.1.3.4. Daha Az Görülen Primer Mesane Kanseri

Mesane adenokarsinomu, ürotelyal ve skuamöz hücreli kanserden sonra mesanenin 3. En sık görülen kanseridir⁷². Radikal sistektomi uygulanan mesane kanserlerinin yaklaşık %1.4'ünü primer mesane adenokarsinomu oluşturur. Primer ya da metastatik adenokarsinom ayırımında immünohistokimyasal incelemeler ve görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır.

Mesanenin primer küçük hücreli karsinomu, tüm vakaların %1'inden azını oluşturur⁶⁹. Sistemik bir hastalık olması nedeniyle uygun hastaların kemoterapi sonrası radikal sistektomi ile tedavi edilmesi önerilmektedir⁷³.

Leiomyoma, en sık görülen mezenkimal tümör olup tüm mesane tümörlerinin yaklaşık %0.5'ini oluşturur⁷¹. Her iki cinsiyette benzer oranlarda görülür ve genellikle insidental olarak saptanır. Leiomyosarkom, mesanenin en sık görülen malign mezenkimal tümörüdür. Erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha sık görülür. Genellikle ileri evrede tanı alır ve agresif seyirlidir⁷¹.

2.1.3.5. Sekonder Mesane kanserleri

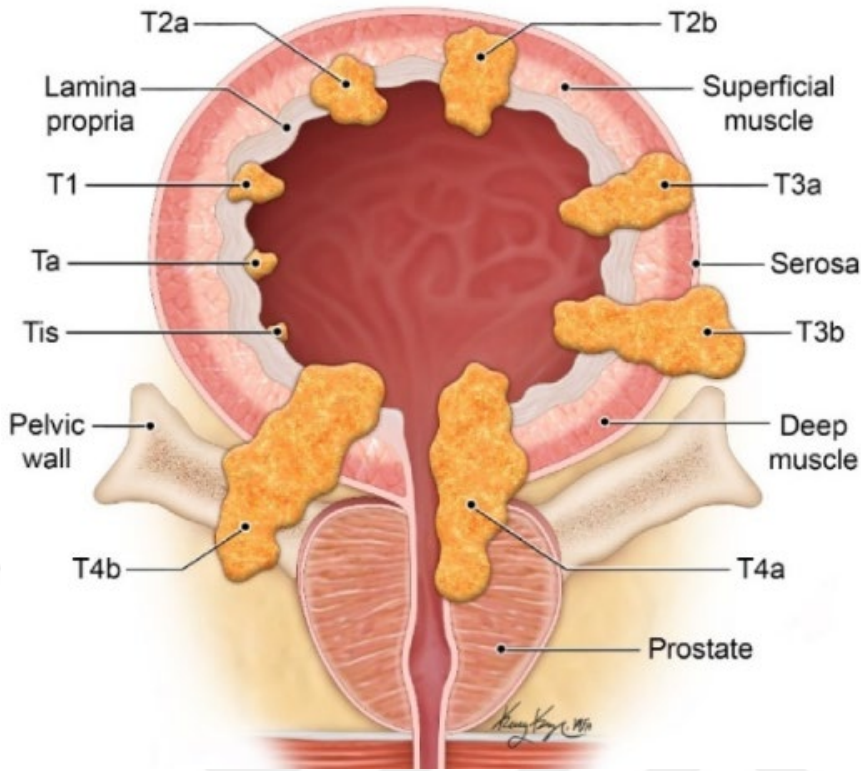
Sekonder mesane tümörlerinin büyük çoğunluğu prostat, kolorektal, uterus gibi komşu organlardan direkt yayılım şeklinde gelişir, uzak metastaz nadir olarak görülür⁷⁴. Mide kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri ve diffüz büyük b hücreli lenfoma literatürde bildirilen mesaneye metastaz yapmış bazı kanserler türleridir^{74, 75}.

2.1.4. Mesane Kanserinde Patolojik Evreleme

Mesane kanserinin patolojik evrelemede TNM (tümör, nod, metastaz) sınıflandırması kullanılır (Tablo 1.4.).

Tablo 1.4. *American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM evrelemesi (2017).*

T-Primer tümör		
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0	Primer tümör saptanmamış	
Ta	Noninvaziv papiler karsinom	
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> 'Düz Tümör'	
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş	
T2	Tümör kas tabakasına yayılmış	
	T2a	Tümör yüzeysel kas tabasına yayılmıştır
	T2b	Tümör derin kas tabakasına yayılmıştır
T3	Tümör perivezikal dokuya yayılmış	
	T3a	Tümör perivezikal dokuya mikroskopik olarak yayılmıştır
	T3b	Tümör perivezikal dokuya makroskopik olarak yayılmıştır
T4	Tümör herhangi birine yayılmıştır: prostat stroması, seminal veziküller, uterus, vajina, pelvik duvar, karın duvarı	
	T4a	Tümör prostatik stromayı, seminal vezikülü, uterusu veya vajinayı invaze etmiş
	T4b	Tümör pelvis duvarı veya abdominal duvarı invaze etmiş
N-Bölgesel lenf nodları		
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	Kemik pelviste bir adet lenf nodu metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliyak veya presakral)	
N2	Kemik pelviste birden çok lenf nodu metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliyak veya presakral)	
N3	Ana iliak lenf nodlarına metastaz	
M-Uzak metastaz		
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz var	
	M1a	Uzak lenf nodu metastazı
	M1b	Diğer uzak metastazlar



Şekil 2. Mesane kanserinde T evreleri.⁷⁶

Evreleme, hastaları standardize etme ve tedavinin düzenlenmesinde klinisyenlere yol gösteren önemli kriterlerden biridir. Mesane kanseri evrelemesinin en önemli amaçlarından biri, tümörün kas dokusuna invazyon yapıp yapmadığını belirlemektir. Kas invazyonunun olup olmaması uygulanacak tedavi ile doğrudan ilişkilidir. Patolojik incelemede kas invazyonuna karar verirken dikkatli olunmalıdır, muskularis propriya ile muskularis mukoza düz kasının birbirinden ayrımı zor olabilir⁷⁷.

Mesane kanseri evrelemesinde yaşanan problemlerden birisi de düşük evrelemedir, bu nedenle Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzları pT1 hastalıkta yeniden evreleme için re-TUR 'u önermektedir^{78, 79}. Re-TUR düşük evrelemeyi büyük ölçüde azaltır.

Prognoz açısından; T2 kanserlerde tümör büyüklüğünün invazyon derinliğinden daha önemli olduğunu, T3 kanserlerde lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği ve lenfovasküler invazyonun (LVI) önemli olduğunu bu hastalarda adjuvan kemoterapinin gerekebileceğini bildirilmişlerdir^{80, 81}.

Bir diğ er önemli konu ise T4 kanserlerde prostat yayılımının sınırlarıdır. Tümörün prostatik stromaya invazyon olmadan prostatik üretra yayılımının prognostik önemi olmadığı gösterilmiştir⁸². Prostatik stromal invazyonu olan hastaların, 5 yıllık sağkalımı %25'in altındadır⁸³.

2.1.5. Mesane Kanseri nde Tanı

2.1.5.1. Şikayet ve Belirtiler

En sık başvuru şikayeti hematüridir. İdrarda herhangi bir şekilde (mikroskopik ya da makroskopik) hematüri olması durumunda malignite olabileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle ağrısız makroskobik hematüri ile başvuran hastalarda alt ve üst üriner sistem değerlendirilmeli ve malignite ekarte edilmelidir. Makroskopik hematüri olan hastalarda mesane kanseri görülme oranı %13-34.5 arasındadır⁸⁴. Ani sıkışma hissi ve idrarda yanma gibi semptomlar ile başvuran risk faktörü olan hastalarda da mesane kanseri olabileceği akılda tutulmalıdır.

2.1.5.2. Fizik Muayene

Mesane kanserlerinde fizik muayenenin en önemli parçası bimanuel muayenedir. Bimanuel muayene ile ileri evredeki tümörler palpe edilebilir. Ele gelen bir kitlenin var olup olmadığını veya tümörün pelvik duvar ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla TUR-MT öncesi anestezi altında bimanuel muayene yapılmalıdır⁸⁵.

2.1.5.3. Görüntüleme

Transabdominal ultrason (USG), yaygın olarak kullanılsa da özellikle üst sistemdeki tümörlerin görüntülenmesi için yetersizdir⁸⁶. Mesane kanseri şüphesi olan hastaların, bilgisayarlı tomografi (BT) veya alternatif olarak intravenöz ürografi (İVU) ile görüntülenmesi önerilir. BT ürografi, tümörün varlığına bağlı dolun defekti, hidronefroz, lenfadenopatiler veya metastazlar hakkında önemli bilgiler verebilir⁸⁷. Mesane tümörü tanısı alan hastalarda eş zamanlı üst üriner sistem tümörü görülme sıklığı %1,8 iken tümör trigonda yerleşmiş ise bu oran yüzde 7,5'lara kadar çıkmaktadır⁸⁸.

Görüntüleme yöntemleri; evrelemede, tedavi planında, prognozu belirlemede ve hastaların takibinde de kullanılır^{68, 82}. Yeni tanı almış kasa invaze mesane kanseri evrelemede BT ürografi veya MR ürografi ile konvansiyonel akciğer grafisi veya kontrastsız toraks BT kılavuzlar tarafından önerilmektedir⁸⁹.

Operasyon öncesi klinik evrelemede, en sık kullanılan görüntüleme yöntemi BT'dir. Kontrastlı BT, lenf düğümlerini veya metastazları incelemek için idealdir ancak kanserin invazyon derinliği hakkında kısıtlı bilgiler verir. Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG), yumuşak dokuları göstermede daha üstün olduğundan invazyon derinliğini BT'den daha iyi gösterir⁹⁰. Yakın zamanda Mesane Görüntüleme ve Raporlama Veri Sistemi (VI-RADS) kullanılmaya başlanmıştır. VI-RADS ile T1 ve T2 tümörler yüksek tanısal doğruluk ile ayırt edilebilmiştir⁹¹⁻⁹³. FDG-PET, diğer görüntüleme yöntemleri ile kombine edilerek yeniden evreleme ve kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir.

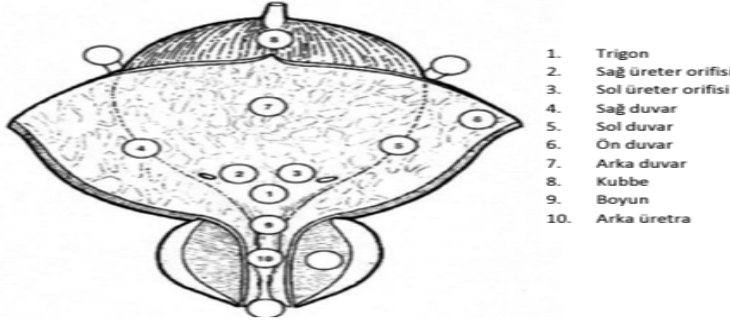
2.1.5.4. İdrar Sitolojisi ve Tümör Belirteçleri

Kasa invaze olmayan mesane kanseri hastaları, toplam tedavi maliyetinin en yüksek olduğu grubu oluşturur⁹⁴. İdrar sitolojisinin özgüllüğü yüksek ancak duyarlılığı düşüktür⁹⁵. Sitolojik inceleme yüksek dereceli tümörlerde %84'lere varan duyarlılığa sahip olsa da bu oran düşük dereceli tümörlerde %16'dır⁹⁶. Bu nedenle negatif sitoloji mesane tümörünü dışlayamaz.

Mesane kanserinde idrarda tümör belirteçleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bazı belirteçler (Urovysion, BTA stat, NMP22 ve uCyt+/Immunocyt) ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Bu belirteçler, sitolojiden daha duyarlıdır ancak özgüllüğü düşüktür⁹⁷. Kanseri tanısını desteklemek, karsinoma in-situ'yu tespit etmek ve üst üriner sistemi taranmak amacıyla idrar sitolojisi ve/veya tümör belirteçleri kullanılabilir.

2.1.5.5. Sistoskopi

Mesane kanseri tanısında kullanılan standart yöntem sistoskopik incelemedir, eğer mevcutsa fleksibl sistoskopi en iyi seçenektir⁹⁸. Sistoskopide; mesanenin ve üretranın tamamının detaylı şekilde incelenmeli ayrıca tümörlerin yeri, boyutu, sayısı ve görünümü raporlanmalıdır⁹⁹. Mesane diyagramı kullanılmalıdır (Şekil 3.).



1. Trigon
2. Sağ üreter orifisi
3. Sol üreter orifisi
4. Sağ duvar
5. Sol duvar
6. Ön duvar
7. Arka duvar
8. Kubbe
9. Boyun
10. Arka üretra

Şekil 3. Mesane diyagramı.

Günümüzde halen beyaz ışık sistoskopisi sık kullanılmaktadır. Yeni optik tanı (floresan sistoskopi, dar bant görüntüleme gibi) yöntemler, beyaz ışık sistoskopisinin doğruluğunu arttırmayı amaçlamaktadır.

2.1.6. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri

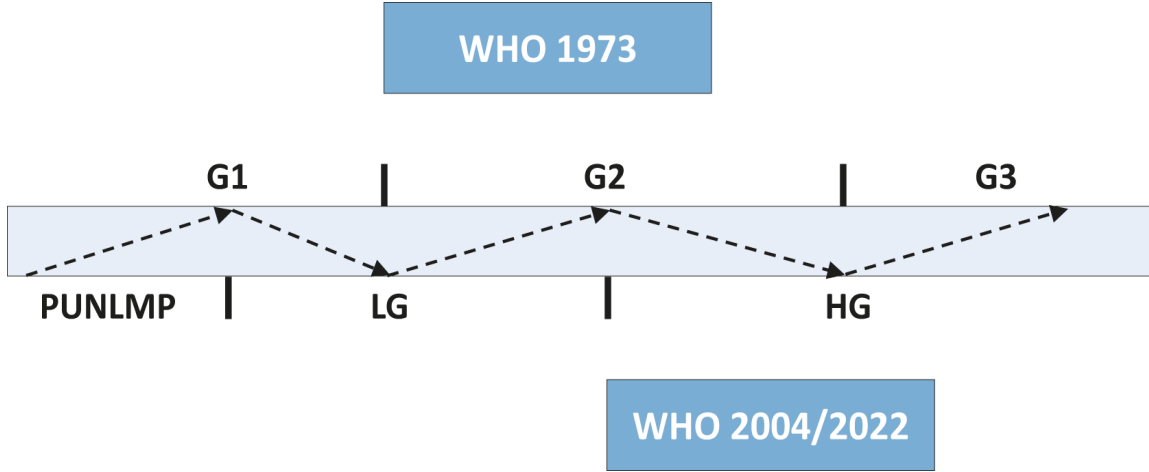
2.1.6.1. Tanım

Eskiden sık kullanılan yüzeysel mesane kanseri terimi yerine, günümüzde kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) terimi tercih edilmektedir. Yeni tanı mesane kanserlerinin %75'ini kasa invaze olmayan grup oluşturur. TNM sınıflandırma sistemine göre; mukozaya sınırlı olan (Ta), lamina propriayı tutan (T1) ve mukozaya sınırlı yüksek dereceli intraepitelyal tümörler CIS (Tis) olarak sınıflandırılır. KİOMK' leri çeşitli Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından histolojik derecelerine göre sınıflandırılmıştır (Şekil4.). CIS ile birlikte olan evre pT0-pT2 tümörlerin, CIS ile birliktelik göstermeyen evre pT0-pT2'ye göre kansere özgü mortalitesi daha yüksektir¹⁰⁰

2.1.6.2. Prognostik Faktörler ve Risk Sınıflaması

KİOMK 'de en iyi prognoz, düşük dereceli Ta hastalık grubundadır. KİOMK' leri prognozu öngörmek için düşük, orta, yüksek ve çok yüksek riskli hastalık olarak gruplandırılmaktadır (Tablo 1.6.). Yapılan çalışmalarda, lamina propria invazyon derinliğinin ve T1 tümörlerin alt gruplandırmasının prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir^{101, 102}. T1 alt gruplarının sınıflandırması mikrometrik (T1e ve T1m) veya histo-anatomik (T1a ve T1b) prensiplere dayanmaktadır⁶⁵.

Karsinoma in-situ (CIS) sıklıkla multifokaldır ve mesane, üst üriner sistem, üretrada ortaya çıkabilir¹⁰³. Tedavi edilmeyen CIS 'lı hastaların, yaklaşık yarısı kasa invaze hastalığa ilerlemektedir¹⁰⁴.



Şekil 4. KİOMK 'nin histolojik derecelerine göre sınıflandırılması (WHO 1973 ve WHO 2004/2022).¹⁰⁵

*Ta/T1 mesane tümörleri için WHO 1973'ten (G1–G3) WHO2004/2022 (LG ve HG) sınıflandırmasına geçişler noktali çizgiler ve oklarla gösterilmektedir.

Tablo 1.5. KİOMK 'nin prognozunda etkili olan klinik faktörlerin ve risk faktörlerinin birleştirilmesi ile oluşturulan risk sınıflandırması.^{105*}

Ek klinik risk faktörleri: Yaş >70, çoklu papiller tümör, tümör çapı >3 cm	
Risk Grubu	
Düşük risk:	70 yaşın altında, CIS olmadan, çapı 3 cm'den küçük, primer, tek bir TaT1 LG/G1 tümör
	Ek klinik risk faktörlerinden en fazla biri olan, CIS içermeyen primer Ta LG/G1 tümör
Orta risk:	Diğer risk gruplarına dahil olmayan ve CIS olmayan
Yüksek risk:	Çok yüksek risk grubuna dahil olanlar hariç, CIS olmadan tüm T1 HG/G3 tümörler
	Çok yüksek risk grubuna dahil olanlar hariç, tüm CIS 'lar
	Ek klinik risk faktörleri ile birlikte evre ve derece: CIS olmadan, Ta LG/G2 veya T1G1, 3 risk faktörü CIS olmadan, Ta HG/G3 veya T1 LG, en az 2 risk faktörü CIS olmadan, T1G2, en az 1 risk faktörü
Çok yüksek risk:	Ek klinik risk faktörleri ile birlikte evre ve derece: Ta HG/G3 ve CIS, 3 risk faktörü T1G2 ve CIS, en az 2 risk faktörü T1 HG/G3 ve CIS, en az 1 risk faktörü T1 HG/G3 ve 3 risk faktörü, CIS yok

*Ürotelyal karsinom alt tipleri, lenfovasküler invazyonu veya prostatik üretrada CIS 'ı olan hastalar çok yüksek risk grubuna dahil edilmelidir.

Tablo 1.6. KİOMK tanısı almış farklı risk grubundaki hastaların 1. 5. ve 10. yıldaki progresyon oranları.^{105*}

Risk Grubu	Progresyon Olasılığı ve %95 Güven Aralığı (GA)		
	1 yıl	5 yıl	10 yıl
WHO 2004/2016 ile Yeni Risk Grupları			
Düşük	%0,06 (GA: %0,01–%0,43)	%0,93 (GA: %0,49–%1,7)	%3,7 (GA: %2,3–%5,9)
Orta	%1,0 (GA: %0,5–%2)	%4,9 (GA: %3,4–%7,)	%8,5 (GA: %5,6–%13)
Yüksek	%3,5 (GA: %2,4–%5,2)	%9,6 (GA: %7,4–%12)	%14 (GA: %11–%18)
Çok yüksek	%16 (GA: %10–%26)	%40 (GA: %29–%54)	%53 (GA: %36–%73)

*Varyant histolojisi, lenfovasküler invazyonu, primer ve/veya prostatik üretrada CIS 'ı ve nüksü olan hastaları içermemektedir.

2.1.6.3. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Tedavi

Transüretral Mesane Tümör Rezeksiyonu (TUR-MT)

KİOMK 'nin patolojik tanısında ve primer tedavisinde ilk basamak yöntem TUR-MT'dir¹⁰⁶. Fraksiyonel (tümörün ekzofitik kısmının, rezeksiyon alanının kenarları ve tümör tabanının ayrı rezeksiyonu) veya en-blok teknik kullanılarak gerçekleştirilen tam bir rezeksiyon önerilmektedir^{107, 108}. Muscularis propria tabakasını içerecek şekilde rezeksiyon yapılması optimal rezeksiyonun bir göstergesidir⁹⁹.

İlk TUR-MT sonrası pT1 evre tümörlerde, %51 oranında rezidüel tümör ve %8 oranında düşük evreleme bildirilmiştir¹⁰⁹. Re-TUR; düşük evrelemeyi azaltır ve prognostik bilgi sağlayabilir¹¹⁰. Yapılan retrospektif bir çalışmada re-TUR 'un ne zaman yapılması gerektiği araştırılmış ilk rezeksiyondan 14-42 gün sonra yapılan re-TUR ile 43-90 gün sonra yapılan re-TUR karşılaştırılmıştır. Erken zamanda re-TUR yapılan grupta daha uzun hastalısız ve progresyonsuz sağkalım bildirilmiştir¹¹¹.

Random biyopsi, çoklu tümör ve pozitif sitoloji varlığında önerilmektedir¹¹².

Lazer Ablasyon

Cerrahin tecrübesine göre değişmekle birlikte 2,5 cm'e kadar olan tümörlerin ablasyonu için uygulanabilir. Avantajları; kanama riski az, obturator refleksi olmaz ve genellikle lokal anestezi yeterlidir. En önemli dezavantajı ise doku örnekleme yapılamamasıdır. Lazer ablasyon tedavisine en uygun hasta grubu, patolojisi bilinen ve tekrarlayan düşük dereceli kanseri olan hastalardır¹¹³.

İntravezikal Tedaviler

TUR-MT ile Ta ve T1 tümörler tamamen tedavi edilebilse dahi sıklıkla tekrar ederler ve kasa invaziv mesane kanserine ilerleyebilirler, bu nedenle adjuvan tedavi akılda tutulmalıdır¹¹⁴.

Erken tek doz kemoterapi instilasyonu rezidüel kanser hücreleri üzerinde ablatif etki gösterir. Yapılan çalışmalar ile TUR-MT sonrası erken tek doz kemoterapi instilasyonunun nüks oranını azalttığı gösterilmiştir¹¹⁵⁻¹¹⁷. Operasyondan sonra her geçen saat tümör hücreleri hücre dışı matriks tarafından kaplanmaya başlar, bu yüzden erken tek doz kemoterapi instilasyonuna operasyonu takiben ilk birkaç saat içinde başlanmalıdır^{118, 119}. Postoperatif erken dönem kemoterapi instilasyonu, şüpheli veya belirgin intraperitoneal veya ekstraperitoneal perforasyon düşünülen hastalara uygulanmamalıdır, ilaç ekstrasvazasyonuna bağlı ciddi komplikasyonlar görülebilir.

Thiotepa, mesane kanserinin intravezikal tedavisinde kullanılan ilk ilaçtır ancak yan etkileri nedeni ile günümüzde kullanılmamaktadır¹²⁰.

Mitomisin-C, DNA sentezini durduran, alkilleyici kemoterapötik ajanlardan biridir. Rezeksiyon sonrası ilk 6 saatte tek doz veya adjuvan tedavi (indüksiyon ve idame) olarak uygulanabilir. Genellikle 6-8 hafta boyunca haftada bir (20-60 mg doz aralığında) intravezikal olarak uygulanır. Günümüzde en sık kullanılan intravezikal kemoterapötikler mitomisin-c, epirubisin ve adriamisin, olmakla beraber, çeşitli çalışmalarda intravezikal gemsitabin ve dosataksel kullanımı dikkat çekmektedir^{121, 122}.

Orta risk grubu için adjuvan BCG ve mitomisin-C tedavisinin eşit etkinliğe sahip olduğu¹²³, yüksek risk grubunda BCG'nin daha etkili olduğu gösterilmiştir¹²⁴. Son zamanlarda, intravezikal kemohiperterminin umut verici sonuçları olduğu bildirilmektedir¹²⁵. Yine intravezikal kemoterapide sık kullanılan bir diğer ajan olan epirubisin, mitomisin-C ile benzer etkinliğe sahiptir.

BCG, KİOMK 'de intravezikal uygulanan bir immünoterapötik ajandır. BCG'nin progresyon riskini ve RS 'ye gidişi azalttığı bilinmektedir¹²⁴. Orta ve yüksek riskli KİOMK 'li hastalarda yapılan 3 randomize kontrollü çalışmada, BCG; epirubisin ve interferon kombinasyonu, tek başına epirubisin ve mitomisin-C ile karşılaştırılmış ve tümör nüksünün önlenmesinde BCG'nin diğerlerinden üstün olduğunu bildirilmişlerdir¹²⁶⁻¹²⁸. İntravezikal BCG indüksiyon ve idame tedavisinin optimal süresi ve şeması halen tartışmalıdır. İndüksiyon tedavisi, genellikle 6 hafta boyunca haftada 1 kez intravezikal olarak uygulanmaktadır¹²⁹. Yaygın olarak kullanılan Southwest Oncology Group (SWOG) protokolünde 6 haftalık indüksiyon tedavisini takiben 3. ve 6. ayda; daha sonra ise 3 yıla tamamlanacak şekilde her 6 ayda bir 3'er haftalık instilasyonlar uygulanmaktadır¹³⁰. Yapılan bir metaanalizde, yüksek riskli KİOMK 'i nedeniyle intravezikal BCG tedavisi uygulanan hastalarda progresyon riskinin %27 azalma gösterdiği bildirilmiştir, bu etki daha çok idame tedavisi alanlarda izlenmiştir¹²⁴.

CIS, KİOMK 'nin içerisinde yer almış olsa da progresyon eğilimi yüksektir. Sistoskopide normal mukozadan net ayırt edilememesi nedeniyle tam rezeksiyonu her zaman mümkün olmamaktadır. Eğer hasta CIS tanısı almış ise adjuvan tedavi planlanmalıdır, en sık kullanılan tedavi intravezikal BCG'dir. CIS'da ilk tedavi başladıktan 3 ay sonra kontrol sistoskopi yapılmalı, eski rezeksiyon alanlarından ve normal alanlardan biyopsi alınması önerilmektedir. Kontrol sistoskopide nüks, pozitif biyopsi veya pozitif sitoloji saptanması durumunda tekrardan indüksiyon tedavisi planlanmalıdır¹³¹.

İntravezikal BCG'ye yanıt alınamayan hastalarda RS seçeneği hasta ile tartışılmalıdır¹²⁸. Günümüzde gittikçe önem kazanan sistemik immünoterapi ile ilgili yapılan çalışmalarda; BCG yanıtı KİOMK 'li hastalarda umut verici sonuçlar bildirilmiş ve pembrolizumab FDA tarafından onaylanmıştır¹³²

KİOMK 'de risk gruplarına göre EAU kılavuzunda önerilen intravezikal tedavi özeti;

- **Düşük riskli hastalığın tedavisi:** Düşük risk grubunda hastalığın ilerleme riski çok düşüktür. Erken dönem tek doz instilasyon kemoterapisi, hastalığın tekrarlama riskini azaltır ve bu grupta yeterli tedavi olarak kabul edilir.
- **Orta riskli hastalığın tedavisi:** Orta risk grubunda hastalığın ilerleme riski düşüktür. Bu hastalara en fazla bir yıl boyunca bir yıllık tam doz BCG tedavisi (indüksiyon artı 3, 6 ve 12. aylarda 3 haftalık instilasyonlar) veya kemoterapi instilasyonları önerilir. Tedavi seçiminde; her bir tedavinin maliyeti, etkinliği ve yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.
- **Yüksek riskli hastalığın tedavisi:** Yüksek risk grubunda hastalığın ilerleme riski yüksektir. Bu hastalarda 1 ila 3 yıl süreyle tam doz intravezikal BCG (indüksiyon artı 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda 3 haftalık instilasyonlar) önerilmektedir. Yüksek ilerleme riski nedeniyle radikal sistektomi kararı tartışılabilir. Radikal sistektomi onkolojik açıdan en güvenli yaklaşımdır, ancak komplikasyon riski ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisi yüksektir.
- **Çok yüksek riskli hastalığın tedavisi:** Çok yüksek risk grubunda hastalığın son derece yüksek ilerleme riski vardır. Bu hastalarla radikal sistektomi kararı hızlıca tartışılmalıdır. Radikal sistektominin herhangi bir nedenden dolayı yapılamaması durumunda 1 ila 3 yıl süreyle tam doz intravezikal BCG önerilmelidir.

Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinde Radikal Sistektomi

KİOMK 'li seçilmiş hastalarda, radikal sistektomi seçeneği akılda tutulmalıdır. EAU kılavuzları çok yüksek riskli, BCG'ye dirençli, BCG sonrası tekrar eden ve BCG'ye yanıt vermeyen KİOMK 'li hastalarda radikal sistektomi önermektedir. TUR-MT yapılan ve patoloji sonucu T1 evre kanser olarak raporlanan hastalardan %27 ila %51'inin radikal sistektomi patolojisi, T1'den daha ileri evre kanser olarak raporlanmıştır¹³³⁻¹³⁶.

İlk tanı anında KİOMK 'li olup daha sonra kasa invaze evreye geçen hastaların prognozu, ilk tanı anında kasa invazive mesane kanseri olan hastalara göre daha kötüdür¹³⁷. Kasa invaze evreye ilerlemeden önce radikal sistektomi yapılan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı yaklaşık %80'dir¹³⁸. Radikal sistektominin potansiyel faydası, riskleri, morbiditesi ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi hastalara anlatılarak karar verme süreci tartışılmalıdır.

2.1.6.4. Takip

Takip önerileri çoğunlukla retrospektif verilere dayanmaktadır ve optimal takibin nasıl yapılması gerektiğine dair randomize kontrollü çalışma henüz yapılmamıştır. TUR-MT sonrası yapılan ilk sistoskopinin sonucu önemli bir prognostik göstergedir¹³⁹⁻¹⁴¹. EAU kılavuzlarına göre;

Düşük riskli Ta tümörleri olan hastalara 3. ayda sistoskopi yapılmalı, tümör yoksa 9 ay sonra ve ardından 5 yıl boyunca yılda bir kez sistoskopi yapılmasını önerilmektedir. Düşük riskli kanserlerin 5 yıllık takibinde nüks görülmez ise sistoskopi yerine daha az invaziv yöntemler ile takip düşünülebilir.

Yüksek riskli ve çok yüksek riskli hastalara 3. ayda sistoskopi ve idrar sitolojisi yapılmalıdır. Tümör yoksa sonraki sistoskopi ve sitoloji 2 yıl boyunca her 3 ayda bir, daha sonra 5 yıla kadar 6 ayda bir, daha sonra yılda bir kez tekrarlanmalıdır. Ayrıca yüksek ve çok yüksek riskli hasta gruplarına yıllık düzenli üst sistem görüntülemesi yapılmalıdır.

İlk tanı anında orta, yüksek riskli veya konservatif olarak izlenen çok yüksek riskli kanserlerde, yaşam boyu takip önerilmektedir.

2.1.7. Kasa İnvaze Mesane Kanseri

Kanser hücreleri muscularis propria tabakasına invazyon yapmışsa (en az pT2) kasa invaze mesane tümörü olarak tanımlanır. Yeni tanı almış mesane kanseri olan dört hastadan biri kasa invaze hastalık ile karşımıza çıkar⁴. KİOMK 'lerin de yaklaşık %25'i ilerleyen zamanda kasa invaziv mesane kanserine ilerler.

Kasa İnvaze Mesane Kanserinde Radikal Sistektomi

Kasa invaziv mesane kanserlerinin (T2-T4a, N0- Nx, M0) cerrahi tedavisinde altın standart cerrahi yöntem radikal sistektomidir¹⁴². 19 çalışmayı içeren bir meta-analiz radikal sistektomi kararını vermede 3 aydan uzun süren gecikmenin, genel sağkalım oranında azalmaya yol açtığını bildirdi¹⁴³. Radikal sistektomiye rağmen hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %50'dir¹⁴⁴. Lenf nodu pozitif olanlarda 5 yıllık genel sağkalım %18 olarak bildirilmiştir¹⁴⁵.

Lokal Nüks: Operasyon loju, pelvik organlar veya pelvik bölgedeki lenf nodlarında görülen nüksdür. Radikal sistektomi yapılan hastalarda lokal nüks genellikle ilk 24 ay içerisinde görülür. Lokal nüksün tedavisinde KT, RT ve cerrahinin yeri vardır¹⁴¹. Sağkalım, tedaviye rağmen ortalama 4 ila 8 ay arasındadır.

Uzak Nüks: Pelvik dışındaki lenf nodlarında, kemiklerde veya organlarda görülen nüksdür. Kasa invaze mesane kanserli hastalık nedeni ile radikal sistektomi yapılan hastaların %50'sinde uzak metastaz görülür. Lenf nodları, akciğer, karaciğer ve kemik uzak metastazların en sık görüldüğü yerlerdir. Uzak nükslerin yaklaşık %90'ı RS' den sonraki ilk üç yıl içinde ortaya çıkar. Patolojik evrelemeye göre lokal olarak ileri hastalığı olanlarda %32 ila %62 ve lenf nodu pozitif olanlarda %52 ila %70 aralığında değişen uzak metastaz bildirilmiştir¹⁴⁶.

Ürotelyal Nüks: Üretrada, ureterde veya pelvikaliksiyel sistemde görülen nüksdür. RS sonrası hastaların %1,3 ila %13,7'sinde uretrada nüks, %4 ila %10'unda üst üriner sistemde nüks görülmektedir¹⁴⁷. Üretral nükslerde, erkeklerde prostatik uretrada ve kadınlarda mesane boynunda tümör olması risk faktörüdür.

Radikal sistektomi sonrası takipte EAU kılavuzları; rutin kan ve idrar testleri haricinde, 3. yıla kadar BT taramasını (6 ayda bir) ve ardından yıllık görüntülemeyi önermektedir. Multifokal hastalığı olan, CIS 'ı olan veya üreteral cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda üst üriner sistemde nüks ihtimali daha yüksektir, bu nedenle takip sırasında üst üriner sistemin değerlendirilmesi önerilmektedir¹⁴⁸. Takibin ne zaman sonlandırılması gerektiğine dair fikir birliği yoktur.

Seçilmiş hasta gruplarında alternatif olarak mesane koruyucu tedavi düşünülebilir. Mesane koruyucu cerrahi; çapı 5'cmden küçük tek odakta T2 veya daha düşük evrede tümörü olan, tedavi başlangıcında tam rezeksiyon yapılmış ve indüksiyon KT-RT sonrası yapılan kontrol sistoskopide tam yanıt elde edilen hastalara önerilmesi gerektiği bildirilmiştir¹⁴⁹. Tekli tedavi modaliteleri daha kötü onkolojik sonuçlar ile ilişkilendirildiğinden genel olarak kabul gören tedavi şekli trimodal (maksimal TUR ve kemoradyoterapi) tedavidir¹⁵⁰.

Kasa İnvaze Mesane Kanseri Neoadjuvan ve Adjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan tedavi, olası mikrometastatik hastalığın vücuda yayılmadan ortadan kaldırılmasını hedeflemektedir. cT2-T4aN0M0 hastalıkta sisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapinin (NAK) sağkalım avantajı sağladığı bilinmektedir^{151, 152}. Neoadjuvan tedavide, sisplatin ek olarak diğer kemoterapötik ajanlar (metotreksat, vinblastin, adriamisin, epirubisin ve 5-FU) ile yapılan kombinasyon tedavilerin tek başına sisplatin göre daha etkili olduğu gösterilmiştir¹⁵³. Metotreksat, vinblastin adriamisin (epirubisin) ve sisplatin (MVA (E)C) ve sisplatin, metotreksat, vinblastin (CMV) en çok tercih edilen kombinasyonlardır. Ortalama 8 yıllık takip süresine sahip faz 3 randomize kontrollü çalışmada NAK 'ın; ölüm riskinde %16'lık bir azalma sağladığını, uzak metastazlarda tedaviye yanıtı iyileştirdiğini ve neoadjuvan CMV tedavi grubunda 10 yıllık sağkalımda %6'lık bir artış olduğunu bildirmişlerdir¹⁵⁴.

Güncel EAU kılavuzu, NAK almamış pT3/4 ve/veya pN+ hastalığı olan hastalara adjuvan sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisini güçlü şekilde önermektedir¹⁵⁵. Adjuvan sisplatin bazlı kemoterapiye uygun olmayan veya adjuvan sisplatin bazlı kemoterapiyi reddeden pT3/4 ve/veya pN+ hastalığı olan hastalara adjuvan nivolumab tedavisi FDA tarafından onaylanmıştır¹⁵⁶.

2.1.8. Metastatik Mesane Kanserlerinde Tedavi

Metastatik mesane kanserinin birinci basamak tedavisinde, sisplatin bazlı kombinasyonlar uzun süre değişmeden kalmıştır. Yapılan bir randomize faz 3 klinik çalışmada, MVAC (metotreksat, vinblastin, adriamisin ve sisplatin) rejimi ile tek ajan sisplatin karşılaştırılmış progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranlarının MVAC lehine daha iyi olduğu bildirilmiştir¹⁵⁷.

MVAC 'a göre daha az toksisite gösteren gemesitabin ve sisplatin (GC) kombinasyonu daha çok tercih edilmektedir. Yapılan bir faz 3 çalışmada standart MVAC ile GC karşılaştırılmıştır; ortalama sağkalım MVAC ile 14.8 ay, GC ile 13.8 ay ve yanıt oranları MVAC için %46, GC için %49 her iki kombinasyonda birbirine üstün olmadığı belirtilmiştir¹⁵⁸. Son zamanlarda yapılan bir meta-analizde; PCG (paklitaksel, sisplatin ve gemesitabin) kombinasyonu, genel ve progresyonsuz sağkalımda MVAC ile benzer GC 'den üstün olduğu belirtilmiş ve yanıt oranları açısından MVAC ve GC 'den üstün bulunmuştur¹⁵⁹.

Sisplatin bazlı tedaviler başarılı olsa da hastaların yaklaşık %50'si sisplatin kombinasyon tedavisine uygun değildir. Güncel EAU kılavuzunda sisplatin bazlı kemoterapiye uygun hastaları belirlemek için bazı kriterler oluşturulmuştur (Tablo 1.7.).

Tablo 1.7. EAU kılavuzu platin bazlı kemoterapiye uygun olan veya olmayan hastaları belirlemede kullanılacak kriterler.

Platin bazlı kemoterapiye uygun		Platin bazlı kemoterapiye uygun olmayan
Sisplatin için uygun	Karboplatin için uygun	Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri varsa
ECOG PS ≤ 1 ve	ECOG PS 2 veya GFR 30–60 mL/dak veya sisplatin uygunluk kriterlerini karşılamayan	
GFR > 60 ml/dk ve		GFR <30 mL/dak
Odyometrik işitme kaybı derecesi <2 ve		ECOG PS > 2
Periferik nöropati derecesi <2 ve		ECOG PS 2 ve GFR <60 mL/dak
Kalp yetmezliği derecesi NYHA sınıfı <3 ve		Komorbidite derecesi > 2

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, NYHA: *New York Heart Association*, PS: performans skoru

Sisplatinin herhangi bir nedenden dolayı kullanılmadığı metastatik mesane kanserli hastaların birinci basamak tedavisinde; yapılan iki tek kollu faz II çalışmaya dayanarak^{160, 161}; programlanmış hücre ölümü (PD-1) inhibitörü pembrolizumab ve programlanmış hücre ölümü ligandı (PD-L1) inhibitörü atezolizumab FDA tarafından onaylanmıştır.



2.2. SARKOPENİ

2.2.1. Sarkopeni Tanımı, Epidemiyolojisi ve Etyolojisi

Sarkopeni, ilk olarak Irwin Rosenberg tarafından 1989 yılında kullanılmıştır. Sarkopeni, kas kütleindeki kayıp nedeniyle kas gücünün azalması ve buna bağlı olarak ortaya çıkan fonksiyonel bozulmanın olduğu bir sendromdur¹⁶².

Rapor edilen sarkopeni prevalanslarında; Birleşik Krallık'ta yaşlı erişkinler içerisinde erkeklerde %4.6 ve kadınlarda %7.9, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşlı erişkinlerde %36.5, Japonya'da ise yaşlı erişkinler içerisinde erkeklerde %2,5-%28 ve kadınlarda %2,3-%11.7 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Tanıda kullanılan farklı ölçüm yöntemleri, ölçümlerin farklı eşik değerleri, yaş, cinsiyet, ırk ve yaşanılan coğrafya gibi faktörler sarkopeni prevalansının ciddi farklar göstermesine neden olmuştur.

2010 yılında Avrupa Yaşlı Hastalarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP), sarkopeninin tanımı, ölçüm yöntemleri, kaşeksi ve sarkopenik obezite ile ilişkisi hakkında bildiri yayınladı¹⁰. EWGSOP 'a göre sarkopeni; fiziksel yetersizliğe ve yaşam kalitesinde düşmeye neden olan genel kas kütle ve kuvvetindeki ilerleyici kayıptır (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Sarkopeni tanı kriterleri (*EWGSOP* 1).

1 numaralı kritere ek 2 veya 3 numaralı kriter olmalıdır.
1)Kas kütleinin azalması
2)Kas gücünün azalması
3)Fiziksel performansın azalması

EWGSOP çalışma grubu, yapılan bilimsel çalışmaları da değerlendirerek güncelleme yapmak üzere 2019 yılında EWGSOP 2 adıyla yeniden toplanmış ve yeni bir bildiri yayınlamışlardır¹¹. Bu bildiri de sarkopeni kriterleri revize edilmiştir (Tablo 2.2). EWGSOP 2'de sarkopeni ile alakalı parametrelerin ölçümlerinin nasıl yapılacağı, eşik değerleri, tedaviyi yönlendirmedeki rolü üzerinde durulmuştur.

Tablo 2.2. Sarkopeni tanı kriterleri (EWGSOP 2).

Kriter 1 varsa olası sarkopeni kabul edilir. Kriter 2 ile olası sarkopeni tanısı doğrulanır. Tüm kriterler varsa şiddetli sarkopeni kabul edilir
1) Kas gücünün azalması
2) Düşük kas miktarı veya kalitesi
3) Fiziksel performansın azalması

EWGSOP 2’de sarkopeni; 6 aydan kısa sürede oluştuysa akut sarkopeni, 6 ay ve üzeri sürelerde oluştuysa kronik sarkopeni olarak 2 ayrı alt grup tanımlanmıştır. Akut sarkopeni genellikle ani gelişen olaylar (travma, akut hastalık vb.) ile ilgiliyken, kronik sarkopeni daha çok sürekli olan durumlar (kronik hastalık, malignite vb.) ile ilişkilidir. Kronik sarkopeni mortalite artışı ile yakından ilişkilidir.

Sarkopeninin oluşum ve ilerlemesinde başlıca mekanizmalar;

- Primer sarkopeni: Yaşlanmaya bağlı değişiklikler
- Sekonder Sarkopeni;
 - Beslenme yetersizliği, kronik hastalıklar
 - Aktivite azlığı: İmmobilite, fiziksel hareketsizlik
 - Endokrin sebepler: Kortikosteroid, Büyüme hormonu (GH), Insulin-like Growth Factor (IGF-1), tiroit bezindeki anormallikler
 - Nörolojik bozukluklar

Sarkopeni, genel olarak yaşlı hastalarda görülse de yaştan bağımsız olarak gençlerde de görülebilmektedir.

2.2.2. Sarkopeni Derecelendirmesi

Sarkopeni 3 ana başlık altında derecelendirilir.

- **Presarkopeni:** Kas gücü ve performans normal ancak kas kütlesi düşüktür.
- **Sarkopeni:** Kas kütlesi kaybına ek olarak güç veya performans kaybı vardır.
- **İleri Sarkopeni:** Kütle, güç ve performansın 3’ünde azalmıştır.

2.2.3. Sarkopeni ve İlişkili Durumlar

2.2.3.1. Malnütrisyon

Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN)'e göre malnütrisyon; yetersiz besin alımı ya da beslenme düzensizliğine bağlı olarak yağsız vücut kütleindeki azalma sonucunda fiziksel ve zihinsel işlevlerde azalmayla giden klinik bir durumdur¹⁶³. Malnütrisyon tanımına, kas kitlesinin de (düşük veya yüksek) eklenmesi önerilmiştir¹⁶⁴.

Malnütrisyon etyolojisi 3 ana başlık altında ele alınır;

- 1) Az beslenme (sosyoekonomik durum, beslenmeye engel olan durumlar)
- 2) Azalmış besin yararlanımı (ishal, kusma)
- 3) Artmış beslenme gereksinimi (kronik hastalıklar, inflamatuvar nedenler)

Herhangi bir nedenden de dolayı malnütrisyon riski olan hastalara nutrisyonel destek başlatılarak prognoz, mortalite ve hastaneye yatışlarda azalma sağlanabilir¹⁶⁵.

2.2.3.2. Kırılgnlık (Frailty)

Kırılgnlık, geriatric sendrom ile ilgili bir tanımdır. Aşağıdakilerden üç veya daha fazlasının varlığı kırılgnlık anlamına gelir¹⁶⁶.

- İstemsiz kilo kaybı,
- Tükenmişlik,
- Zayıflık,
- Düşük fiziksel aktivite,
- Yavaş yürüme,

Yaşlı hastalarda, kırılgnlık ve sarkopeni birlikte veya bağımsız olarak ortaya çıkabilir.

2.2.3.3. Sarkopenik Obezite

Sarkopenide kas kütlesi azalmasına rağmen yağ dokusu korunabilir hatta artış gösterebilir bu duruma sarkopenik obezite denir⁹. Sarkopenik obezitede, kas kütlesi ve/veya gücünün azalması toplam vücut kütlesi ile ilişkisiz olabilmektedir.

2.2.4. Sarkopenik Hastaları Belirleme

Hasta seçiminde ilk olarak A Simple Questionnaire To Rapidly Diagnose Sarcopenia (SARC-F) kullanılması EWGSOP 2 tarafından önerilmektedir. SARC-F, hastaların kendilerini sorgulayarak oluşturduğu kolay uygulanabilir bir skorlama yöntemidir¹⁶⁷. SARC-F, kas gücündeki yetersizliği düşük duyarlılık ve yüksek özgüllük ile göstermektedir¹⁶⁸.

Sarkopeni değerlendirilmesinde yapılan ölçümler; hastaya, ölçüm yapılacak merkezdeki imkanlara ve ne amaçla ölçüm yaptığınıza bağlı olarak farklılık gösterebilir.

2.2.5. Sarkopeni Değerlendirilmesinde Kullanılan Test ve Araçlar

2.2.5.1. Kas Gücünün Değerlendirilmesi

a) Kavrama gücü:

El kavrama gücünü ölçmek, ek maliyet gerektirmeyen kolay bir yöntemdir, fonksiyonel kısıtlılığı bulunan düşükün hastaları tespit etmede kolaylıkla kullanılabilir¹⁶⁹. Doğru kavrama gücü ölçümü yapılabilmesi için; el dinamometresi, ölçüm için uygun ortam ve karşılaştırma yapılabilmesi için referans popülasyon olmalıdır. Jamar dinamometresi, el kavrama gücü ölçümünde kullanılan ve onaylanmış bir ölçüm aletidir¹⁷⁰. El kavrama gücü herhangi bir nedenden dolayı ölçülemiyorsa alt ekstremitte gücünün ölçümü yapılabilir.

b) Sandalyeden kalkma testi:

Hastanın, eller kullanılmadan 5 defa sandalyeden kalkması istenir ve bu eylemi gerçekleştirdiği süre ölçülür. Proksimal bacak kaslarının gücünü test etmemize yarar.

2.2.5.2. Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi

Kas kütlesi ölçümünde birçok yöntem vardır. Ölçüm sonucu bulunan değerler vücut kitle indeksi veya boya göre normalleştirilmektedir.

Vücudun toplam kas kütlesini ölçmede kullanılabilecek yöntemler;

- Toplam vücut iskelet kas kütlesi (SMM),
- Apendiküler kas kütlesi (ASM),
- Bir kas ve/veya kas grubun kesitsel alanının ölçülmesi ile bulunabilir.

Kas kütlesinin değerlendirilmek için noninvaziv ölçüm yöntemleri içerisinde manyetik rezonans (MR) veya bilgisayarlı tomografi (BT) yaygın olarak kullanılmaktadır¹⁷¹.

Dual-Enerji X-ray Absorbsiyometri (DEXA), kas kütlesinin ölçümünde kullanılmaktadır. DEXA 'da popülasyonlar arası farklı eşik değerler kullanıldığından optimal sonuçlar elde edilememektedir¹⁷².

Biyoelektrik impedans analizi (BİA) kas kütlesinin, tüm vücudun elektriksel iletkenliğine dayanılarak indirekt yoldan ölçülmesidir. BİA, vücudun hidrasyon durumu gibi birçok faktörden etkilenir, bu nedenle güvenilir sonuçlar için farklı popülasyonlarda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır¹⁷³.

Antropometrik ölçümler, kol ve bacak çevresi ölçümleri ile yapılır. Ölçümü yapan kişiye göre farklılık gösterdiğinden sonuçlar farklı çıkabilir.

2.2.5.3. Fiziksel Performans

Fiziksel performans; denge yeteneği, periferik sinir ve kas fonksiyonunu içeren çeşitli testler ve bu testlerin farklı kombinasyonları ile değerlendirilmektedir. Kullanılan yöntemler yapılacak testin türüne göre değişebilir.

Performans durumunun değerlendirilmesinde yürüme hızı, hızlı ve güvenilir bir yöntem olarak pratikte yaygın olarak kullanılır¹⁷⁴. EWGSOP 2, yürüme hızının $\leq 0,8$ m/s'nin altında olmasını şiddetli sarkopeninin bir göstergesi olarak kabul etmiştir.

2.2.5.4. Biyobelirteç ve Testler

a) Kreatin dilüsyon testi:

Kreatin, vücut içerisinde böbrek ve karaciğerde üretilir ayrıca diyet ile dışardan alınabilir. Kreatin dilüsyon testinde hastaya, oral yoldan işaretlenmiş kreatin verilir ardından işaretlenmiş ve işaretlenmemiş kreatin ve kreatinin'in idrarda ölçülmesi ile vücudun kas kitlesi hakkında bilgi sahibi olunur.

b) Spesifik biyobelirteç ölçümleri:

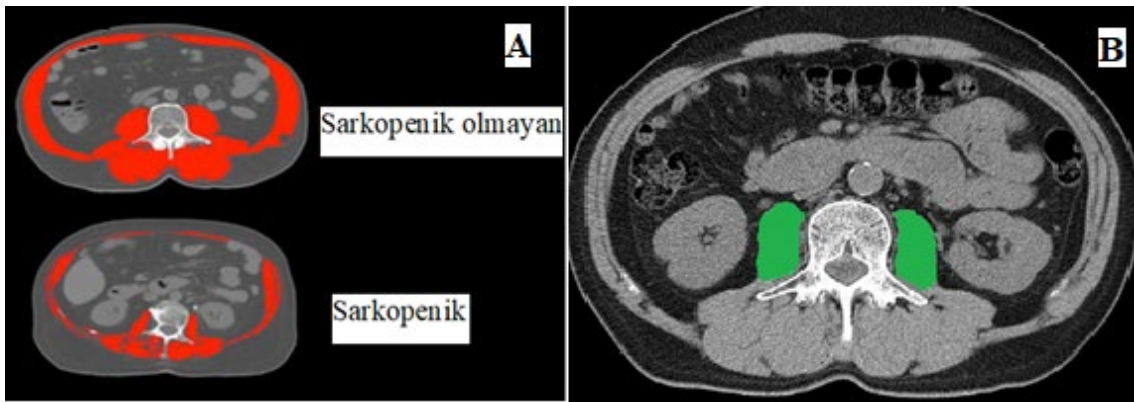
Sarkopeni mekanizmasında birden çok faktör ve sistemin rolü vardır. Spesifik biyolojik belirteçler; kas metabolizması, nöromusküler bileşke, hormonal ve/veya anabolik süreçler ile ilgili olabilir. Günümüzde tam anlaşılammış sarkopeni patofizyolojisi nedeni ile tek bir biyobelirteç kullanılarak sarkopeni tanısı koyulamamaktadır¹⁷⁵.

2.2.5.5. SarQol Anketi

Sarkopenik hastaların kendilerini sorgulaması ile uygulanan bir testtir. Hastalar, Kendi sağlık durumlarını fiziksel, psikolojik ve sosyal yönden değerlendirerek tedavi alacağı kişileri yönlendirir. Klinikte ve araştırmalarda kullanılması kolay, güvenilir bir testtir¹⁷⁶.

2.2.5.6. Bilgisayarlı Tomografi ile Sarkopeninin Değerlendirilmesi

BT ile sarkopeninin kesitsel değerlendirmesinde; farklı vertebra düzeylerinden farklı ölçümler ile yapılmış birçok çalışma vardır, günümüzde en sık 3. lomber vertebra seviyesinden yapılan kesitsel ölçümler kullanılmaktadır (Şekil 5). BT ile sarkopeni belirlenirken, L3 vertebra düzeyindeki kesitsel ölçümde temel olarak iki yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler, kesit alanına giren yağ dokusu veya kasların alan ölçümüdür. Yapılan çalışmalar L3 vertebra seviyesinden kesitsel ölçümler ile elde edilen kas alanının, tüm vücut kas miktarı ile korele olduğu bildirmiştir^{164, 166}. Yüksek hasta sayısı (21.875 hasta) ile yapılan bir meta-analiz, BT ile belirlenen sarkopenik hastalarda non-sarkopenik hastalara göre postoperatif komplikasyonlarda ve mortalitede artış olduğunu göstermiştir⁹.



Şekil 5. L3 vertebra seviyesinden alınan kesitte iskelet kaslarının renklendirilmiş görseli.

A) L3 seviyesindeki iskelet kaslarının alan ölçümü (cm²).

B) Sağ ve sol psoas kaslarının alan ölçümü (cm²).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi üroloji kliniğinde 1 Ocak 2009-1 Ocak 2022 tarihleri arasında mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılan 252 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Takipsiz kalan ve eksik verileri olan 69 hasta çalışma dışı bırakıldı. Operasyon öncesi, 3 ay veya daha az süre içerisinde abdominal bilgisayarlı tomografi görüntülemesi olan ve patolojisi ürotelyal kanser olarak raporlanan 183 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik (yaş, cinsiyet), klinik (boy, kilo, VKİ, sigara öyküsü, ek hastalık), radyolojik (iskelete kas alanı, psoas kas alanı, iskelet kas dansitesi, vertebra corpus alanı), patolojik (patolojik evre, cerrahi sınır, varyant histoloji, eşlik eden CIS) ve onkolojik (kemoterapi öyküsü, nüks, takip zamanı) bilgilerine hastane bilgi sistemleri (Nucleus© v.9.40.1 ve Huye©) üzerinden ulaşılarak not edildi. Kronik hastalık geçmişi not edilerek *Charlson* komorbidite indeksleri (CCI) ve yaşın dahil edilmediği CCI 'ları hesaplandı¹⁷⁷. Hastaların son durum bilgilerine; hastane bilgi sisteminden, e-Nabız sisteminden ve telefonla aranarak ulaşıldı.

3.2. Bilgisayarlı Tomografide Görüntü Analizi

BT cihazı olarak, 64 dedektörlü (*Toshiba Medical Systems, Otawara, Japonya*) bilgisayarlı tomografi kullanıldı. Görüntüleme verilerine *Picture Archiving and Communication System* (PACS) üzerinden ulaşıldı. BT görüntüleri üzerinden kas analizi, web tabanlı yazılım paketi www.coreSlicer.com (versiyon 1.0.0; Montreal, Quebec, Kanada) üzerinden yapılmıştır¹⁷⁸.

Hastaların görüntü kesitleri PACS üzerinde bulunarak CoreSlicer'a aktarıldı. Ölçüm tekniği olarak abdomen BT tetkiklerinde L3 vertebra düzeyindeki iskelet kasları (rektus abdominis, lateral ve oblik abdominal kaslar, psoas major, kuadratus lumborum ve erektör spina kasları) tek kesit üzerinden değerlendirildi.

Kas yapılarını belirleyebilmek adına program üzerinde (-29) / (150) HU aralığı arasındaki alanlar otomatik olarak hesaplandı ve gerektiğinde manuel olarak düzenlendi. PACS ve CoreSlicer üzerinden yapılan analiz ile hastaların SMA (iskelet kas alanı), PMA (psoas kas alanı) ve SMD (iskelet kas dansite) değerleri hesaplandı.

3.3. Radyolojik Sarkopeni Parametrelerinin Hesaplanması

L3 vertebra orta hat (midaxial) düzeyinde belirlenen kas yapılarının alanı “cm²” cinsinden ölçüldü. SMA ve PMA, normalize edilmek amacıyla hastanın boyunun karesine (cm² / m²) oranlandı^{8, 9, 179}. Bu normalizasyon sonucunda iskelet kas indeksi (SMI) tip 1 ve psoas kas indeksi (PMI) tip 1 elde edildi. Bu çalışmaya özgü olarak SMA ve PMA normalizasyonunda, L3 vertebra corpus alanı (VCA) da kullanıldı. SMA ve PMA, VCA ile oranlanarak normalize edildi. Bu normalizasyon sonucunda ise SMI tip 2 ve PMI tip 2 elde edildi. İskelet kaslarının ortalama HU değeri hesaplanarak SMD elde edildi⁸ (Tablo 3.1.).

Sarkopeni ile alakalı yapılan daha önceki çalışmalarda SMI ve PMI sadece boy ile normalize edildiği için 2 ayrı tip olarak tanımlanmamıştır. Bizim çalışmamıza özgü olarak, boy ve L3 vertebra corpus alanı ile ayrı ayrı normalizasyon yapıldığı için tip 1 ve 2 olarak iki ayrı kategori oluşturulmuştur.

Tablo 3.1. Sarkopeni ile alakalı radyolojik parametrelerin normalizasyonu.

SMI tip 1	L3 vertebra seviyesindeki kasların toplam alanı (SMA) / boy (cm ² /m ²)
SMI tip 2	L3 vertebra seviyesindeki kasların toplam alanı (SMA) / L3 VCA
PMI tip 1	L3 vertebra seviyesindeki sağ ve sol psoas kasının alanları toplamı (PMA) / boy (cm ² /m ²)
PMI tip 2	L3 vertebra seviyesindeki sağ ve sol psoas kasının alanları toplamı (PMA) / L3 VCA
SMD	L3 vertebra seviyesindeki tüm kasların ortalama Hounsfield değeri

SMA: iskelet kas alanı, PMA: psoas kas alanı, VCA: vertebra corpus alanı.

Kas kitlesinin; etnik kökene, yaşanan coğrafyaya, beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak popülasyonlar arasında farklılık gösterdiği, bundan dolayı farklı çalışmalarda farklı eşik değerler bulunmuştur (Tablo 3.2.). Bu çalışmada, radyolojik parametreler ile genel sağkalım arasındaki ilişkinin ortaya konmasında kullanılacak eşik değerler (erkek ve kadınlar için ayrı ayrı) MedCalc (*MedCalc Software Ltd.*) programı aracılığıyla ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi yapılarak saptandı¹⁸⁰ (Tablo 5.1.). Eşik değeri saptanabilen her bir radyolojik parametre ile hastalar, sarkopenik ve non-sarkopenik olmak üzere 2 gruba ayrılarak genel sağkalım analizi yapıldı.

Tablo 3.2. Sarkopenik ya da non-sarkopenik hasta gruplarını belirlemede literatürde tanımlanmış bazı SMI ve SMD eşik değerleri.

SMI
Martin ⁸ Erkek: VKİ <25 kg/m ² ise SMI <43 cm ² /m ² veya VKİ ≥ 25 kg/m ² ise SMI <53 cm ² /m ² , Kadın: SMI <41 cm ² /m ²
Prado ⁹ Erkek: SMI 52.4 cm ² /m ² , Kadın: SMI <38.5 cm ² /m ²
Lancet Oncology Consensus ¹⁸¹ Erkek: SMI <55 cm ² /m ² , Kadın: SMI <39 cm ² /m ²
SMD
Derstine ¹⁷⁹ Erkek: <38.5 HU, Kadın: <34.3 HU

SMI: iskelet kas indeksi, SMD: iskelet kas dansitesi, VKİ: vücut kitle indeksi.

3.4. İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdelik) olarak verildi.

Eşik değer (cut-off), AUC (Area Under The Curve), sensitivite ve spesifite değerleri ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi MedCalc programı (*MedCalc Software Ltd.*) ile hesaplandı. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılım varsayımına göre bağımsız örneklem t testi ya da Mann-Whitney U test ile belirlendi. Kategorik gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirme için Ki-kare testi kullanıldı.

Tek ve çok değişkenli regresyon analizleri için Cox regresyon analizi, gruplar arasında genel sağkalım oluşturulmasında Kaplan-Meier yöntemi ve bu eğriler arasında istatistiksel fark değerlendirilmesinde Log-Rank testi kullanıldı. Hipotez testlerinde $p < 0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

3.5. Etik Kurul Onay

Bu çalışma, 24.11.2022 tarihli Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında alınan 2022/281 numaralı proje onayına uygun olacak şekilde yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik, Klinik, Patolojik ve Onkolojik Özellikleri

Bu çalışmaya ürotelyal mesane kanseri nedeni ile radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan 183 hasta dahil edilmiş olup 156'sı (%85,2) erkek ve 27'si (%14,8) kadın hastaydı. Hastaların ortanca yaşı 65 (60-71, ÇAA) idi. Hastaların 79'u (%43,2) 65 yaş altı, 104'ü (%56,8) 65 yaş ve üzeriydi. Operasyon öncesi boy (cm) ortalaması 168.9 ± 7.26 , ağırlık (kg) ortalaması 73.9 ± 10.63 ve ortanca VKİ 25.4 kg/m^2 (23.6-27.6, ÇAA)' idi (Tablo 4.1.).

Hastaların; 146'sında (%79,8) sigara kullanım öyküsü, 42'sinde (%23) diyabet, 81'inde (%44,3) ise hipertansiyon, 61'inde (%33,3) antikoagülan kullanımı vardı. Hastalarda, yaştan dahil edilmediği CCI (Non-Age Charlson Komorbidite İndeksi) ortanca 3 (2-4, ÇAA) olarak hesaplandı. Varyant histoloji, hastaların 50'sinde (%27,3) mevcuttu ve en fazla skuamöz varyant (%78) izlendi. Hastaların; 65'i (%35,5) lokalize hastalık (pT0-2N0), 118'i (%64,5) lokal ileri evre (pT3-4N0 ya da pT0-4N+) hastalığa sahipti. Lokal ileri evre hastalığı olan hastaların 101'i erkek (%85,6) 17'si kadın (%14,4) idi. Lenf nodu tutulumu olmayan 113 (%61,7), pN1 olan 41 (%22,4), pN2 olan 24 (%13,1) ve pN3 olan 5 (%2,8) hasta vardı (Tablo 4.2.).

Neoadjuvan kemoterapi (NAK) alan hasta sayısı 38 (%20,8) ve adjuvan KT alan hasta sayısı 82 (%44,8)' idi. Hastanede yatış süresi ortalama 13 ± 5 gündü. Takip süresi ortanca 22 (10-50, ÇAA) aydı. Çalışmaya dahil edilen 183 hastanın 120'si (%65,6) takip süresi içerisinde hayatını kaybetmiştir (Tablo 4.4.).

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Demografik ve Klinik Özellikler	Toplam (n=183) (%)
Yaş, ortanca (CAA %25-%75)	65 (60-71)
VKI, ortanca (CAA %25-%75)	25.4 (23.6-27.6)
Boy (cm), ortalama \pm SD	168.9 \pm 7.26
Ağırlık (kg), ortalama \pm SD	73.9 \pm 10.63
Sigara Öyküsü, n (%)	
Var	146 (79.8)
Yok	37 (20.2)
Hipertansiyon, n (%)	
Var	81 (44.3)
Yok	102 (55.7)
Diyabet, n (%)	
Var	42 (23)
Yok	141 (77)
Antikoagülan Kullanımı, n (%)	
Var	61 (33.3)
Yok	122 (66.7)
Yaşın dahil edilmediği CCI, n (%)	
<3	62 (33.9)
\geq 3	121 (66.1)
TUR ile RS Arası Geçen Süre (ay), n (%)	
\leq 3	120 (65.6)
>3	63 (34.4)

CCI: *Charlson* komorbidite indeksi, CAA: çeyreklikler arası açıklık, RS: radikal sistektomi, SD: standart deviasyon, TUR: transüretral rezeksiyon, VKİ: vücut kitle indeksi.

Tablo 4.2. Hastaların patolojik özellikleri.

PATOLOJİ	Toplam (n=183) (%)
T Evresi, n (%)	
≤ pT2	75 (41)
≥ pT3	108 (59)
N Evresi, n (%)	
pN -	113 (61.7)
pN +	70 (38.3)
Pozitif Cerrahi Sınır, n (%)	
Var	14 (7.7)
Yok	169 (92.3)
Eşlik Eden Karsinoma İn-situ, n (%)	
Var	57 (24.3)
Yok	126 (75.7)
Varyant Histoloji, n (%)	
Yok	133 (72.7)
Var	50 (27.3)
Skvamöz	39 (78)
Sarkomatoid	6 (12)
Mikropapiller	2 (4)
Nested	3 (6)

Tablo 4.3. Radikal sistektomide kullanılan üriner diversiyon teknikleri ve cerrahiye eşlik eden ek prosedürler.

CERRAHİ	Toplam (n=183) (%)
Çıkarılan LN Sayısı, ortanca ± SD	18 (13-27)
Eşlik Eden RNU, n (%)	
Var	15 (8.2)
Yok	168 (91.8)
Eşlik Eden Üretrektomi, n (%)	
Var	8 (4.4)
Yok	175 (95.6)
Üriner Diversiyon Tipi, n (%)	
İleal loop	171 (93.4)
Kontinant tip	7 (3.8)
Üreterokolostomi	5 (2.7)

LN: lenf nodu, RNU: radikal nefroüretrektomi.

Tablo 4.4 Hastaların onkolojik özellikleri, takip süresi ve ölüm oranı.

ONKOLOJİ	Toplam (n=183) (%)
Adjuvan Kemoterapi, n (%)	
Var	82 (44.8)
Yok	101 (55.2)
Nüks, n (%)	
Yok	101 (55.2)
Var	81 (44.8)
Bölgesel	17 (21)
Uzak	42 (51.8)
Üriner	5 (6.2)
Çoklu	17 (21)
Neoadjuvan Kemoterapi, n (%)	
Var	38 (20.8)
Yok	145 (79.2)
Takip Süresi (ay), ortanca (CAA %25-%75)	22 (10-50)
Ölüm, n (%)	120 (65.6)

Kadın ve erkekler arasında kas kitlesinin farklı olması bilinen bir durumdur, bu nedenle kadın ve erkek hastaların radyolojik olarak belirlenen sarkopeni parametrelerinin farklı eşik değerleri vardır. Kadın ve erkek hastalar arasında demografik, klinik, patolojik, onkolojik ve radyolojik özellikler arasında karşılaştırma yapıldı. Kadın ve erkek hastalar arasında; boy, kilo, sigara öyküsü ve sarkopeni ile alakalı radyolojik parametreler istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulundu ($p < 0.05$, Tablo 5.).

Tablo 5. Erkek ve kadın hastaların; demografik, klinik, patolojik, onkolojik ve radyolojik özellikleri.

Değişkenler	Erkek (n=156) (%)	Kadın (n=27) (%)	P
Yaş, n (%)			0.722
≥65	90 (57.7)	14 (51.9)	
<65	66 (42.3)	13 (48.1)	
VKI, n (%)			0.632
<25 kg/m ²	63 (40.4)	9 (33.3)	
≥25 kg/m ²	93 (59.6)	18 (66.7)	
Boy (cm), ortalama ± SD	170.4 ±6.71	160.6 ±4.02	< 0.001
Ağırlık (kg), ortalama ± SD	74.9 ±10.29	67.9 ±10.8	< 0.001
Sigara Öyküsü, n (%)			0.002
Var	131 (84)	15 (55.6)	
Yok	25 (16)	12 (44.4)	
TUR ile RS Arası Geçen Süre (ay), n (%)			0.897
≤3	102(65.4)	18 (66.7)	
>3	54 (34.6)	9 (33.3)	
Yaşın dahil edilmediği CCI, n (%)			0.468
<3	55 (35.3)	7 (25.9)	
≥3	101 (64.7)	20 (74.1)	
Neoadjuvan Kemoterapi, n (%)			0.180
Var	35 (22.4)	3 (11.1)	
Yok	121 (77.6)	24 (88.9)	
PATOLOJİ			
T Evresi, n (%)			0.302
≤ pT2	63 (40.3)	12 (44.4)	
≥ pT3	93 (59.7)	15 (55.6)	
N Evresi, n (%)			0.888
pN -	96 (61.5)	17 (63)	
pN +	60 (38.5)	10 (37)	
Pozitif Cerrahi Sınır, n (%)			0.105
Var	14 (9)	0	
Yok	142 (91)	27 (100)	
Eşlik Eden Karsinoma İn-situ, n (%)			0.854
Var	49 (31.4)	8 (29.6)	
Yok	107 (68.6)	19 (70.4)	
Varyant Histoloji, n (%)			0.599
Yok	115 (73.7)	18 (66.7)	
Var	41 (26.3)	9 (33.3)	
Skvamöz	34 (82.9)	5 (55.6)	
Sarkomatoid	4 (9.8)	2 (22.2)	
Mikropapiller	2 (4.8)	0	
Nested	1 (2.5)	2 (22.2)	

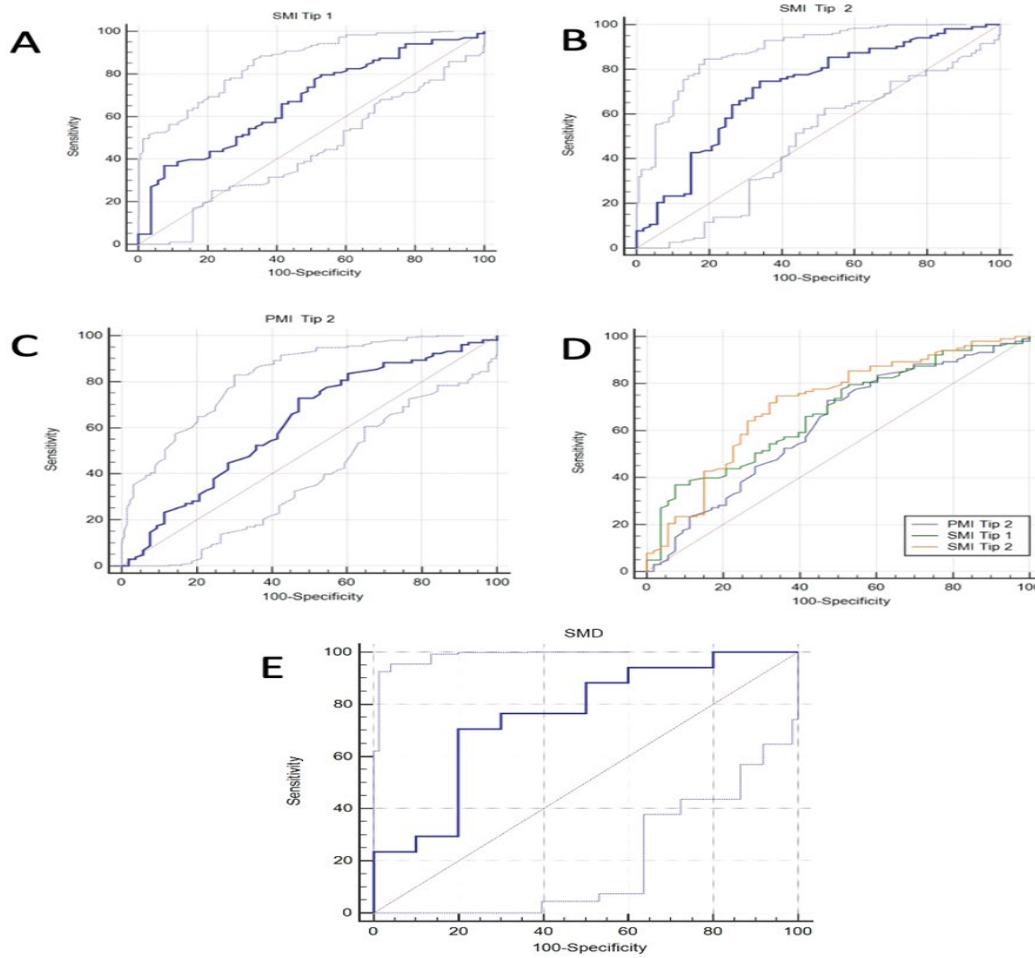
CERRAHİ			
Çıkarılan LN Sayısı, ortalama ± SD	18 (13-27)	20 (14-28)	0.447
Eşlik Eden RNU, n (%)			
Var	14 (9)	1 (3.7)	
Yok	142 (91)	26 (96.3)	
Eşlik Eden Üreterektomi, n (%)			
Var	2 (1.3)	6 (22.7)	
Yok	154 (98.7)	21 (78.3)	
Üriner Diversiyon Tipi, n (%)			
İleal loop	145 (92.9)	26 (96.3)	
Kontinant tip	7 (4.5)	0	
Üreterokolostomi	4 (2.6)	1 (3.7)	
ONKOLOJİ			
Adjuvan Kemoterapi, n (%)			0.802
Var	71 (45.5)	11 (40.7)	
Yok	85 (54.5)	16 (59.3)	
Nüks, n (%)			0.503
Yok	84 (53.8)	17 (63)	
Var	72 (46.2)	10	
Bölgesel	13 (18.1)	4 (40)	
Uzak	40 (55.5)	3 (30)	
Üriner	5 (6.9)	0	
Çoklu	14 (19.5)	3 (30)	
RADYOLOJİ			
PMI Tip 1, ortalama ± SD	7.71 ± 1.73	5.47 ± 1.14	< 0.001
PMI Tip 2, ortalama ± SD	1.38 ± 0.33	1.04 ± 0.25	< 0.001
SMI Tip 1, ortalama ± SD	49.82 ± 6.74	40.26 ± 4.87	< 0.001
SMI Tip 2, ortalama ± SD	8.98 ± 1.54	7.77 ± 1.55	< 0.001
SMD, ortalama ± SD	40.81 ± 7.33	37.97 ± 7.65	< 0.067
Ölüm, n (%)	103 (66)	17 (63)	0.928

CCI: Charlson komorbidite indeksi, ÇAA: çeyreklikler arası açıklık, LN: lenf nodu, RNU: radikal nefroureterektomi, RS: radikal sistektomi, SD: standart deviasyon, TUR: transüretral rezeksiyon, VKİ: vücut kitle indeksi.

Tablo 6. Radyolojik parametrelerin, cinsiyete özgü eşik ve Area under the ROC curve (AUC) değerleri.

Cinsiyet	Radyolojik parametreler	Eşik değer	AUC (%95 GA)	P
Erkek	SMI Tip 1	45.3 cm ² /m ²	0.67 (0.59-0.74)	0.001
	SMI Tip 2	9.53	0.71 (0.63-0.78)	< 0.001
	PMI Tip 2	1.47	0.62 (0.54-0.7)	0.012
Kadın	SMD	39 HU	0.75 (0.55-0.9)	0.014

AUC: eğrinin altında kalan alan, HU: *hounsfield ünitesi*, GA: güven aralığı
PMI: psoas kas indeksi, SMI: iskelet kas indeksi, SMD: iskelet kas dansitesi.



Şekil 6. Radikal sistektomi yapılan erkek ve kadın hastalarda genel sağkalıma etkisi olabilecek radyolojik parametrelerin ROC eğrisi ile gösterilmesi ve duyarlılık ve özgüllük değerlerinin şematik gösterimi (A-D erkek hastaları, E ise kadın hastaları temsil etmekte). (A, B, C ve E görselinde yer alan açık renkteki eğriler, parametrelerin güven aralığını göstermektedir.)

A) SMI tip 1: duyarlılık %36,8 ve özgüllük %92,4 B) SMI tip 2: duyarlılık %74,7 ve özgüllük %66
C) PMI tip 2: duyarlılık %72,8 ve özgüllük %52,8 D) SMI tip 1-2 ve PMI tip 2'nin kendi aralarındaki karşılaştırması E) SMD: duyarlılık %70,5 ve özgüllük %80

4.2.1. Radyolojik Parametrelere Göre Sarkopenik veya Non-sarkopenik Olarak Sınıflandırılan Erkek Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri

SMI Tip 1, SMI Tip 2 ve PMI Tip 2 açısından sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan erkek hastaların, klinik ve patolojik özellikleri incelendiğinde iki grup arasında sadece yaş ve vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.05$, Tablo 7.1.).

Tablo 7.1. Radyolojik parametrelere göre sarkopenik ya da non-sarkopenik olarak gruplandırılan erkek hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	SMI TİP 1 Sarkopenik ≤ 45.3 (cm^2/m^2), 45.3 (cm^2/m^2) > Non-sarkopenik			SMI TİP 2 Sarkopenik ≤ 9.53 , 9.53 > Non-sarkopenik			PMI TİP 2 Sarkopenik ≤ 1.47 , 1.47 > Non-sarkopenik		
	S (n=42)	NS (n=114)	P	S (n=95)	NS (n=61)	P	S (n=100)	NS (n=56)	P
Yaş, ortanca (ÇAA %25-%75)	71 (66-74)	64 (58-69)	<0.001	68 (62-72)	62 (57-67)	<0.001	68 (61.25-72)	62 (57-67.75)	<0.001
VKİ, ortanca (ÇAA %25-%75)	23.7 (22-25)	26 (24-28)	<0.001	25 (22.9- 26.4)	26.1 (24.7-30)	<0.001	25 (22.8- 26.7)	26.1 (24.9- 30.2)	<0.001
Sigara, n (%)									
Var	32(76.2)	99(86.8)	0.173	78(82.1)	53(86.9)	0.568	81(81)	50(89.3)	0.26
Yok	10 (23.8)	15(13.2)		17(17.9)	8 (13.1)		19(19)	6(10.7)	
TUR ile RS Arası Süre (ay), n (%)									
≤ 3	18(42.9)	36(31.6)	0.261	37(38.9)	17(27.9)	0.212	37(37)	17(30.4)	0.508
> 3	24(57.1)	78(68.4)		58(61.1)	44(72.1)		63(63)	39(69.6)	
Klinik T Evre, n (%)									
$< cT2$	3(7.1)	9(8)	0.876	7 (7.4)	5(8.2)	0.85	7(7)	5(8.9)	0.665
$\geq cT2$	39(92.9)	105(92)		88(92.6)	56(91.8)		93(93)	51(91.1)	
Yaşın dahil edilmediği CCI, n(%)									
< 3	13(31)	42(36.8)	0.621	33(34.7)	22(36.1)	0.865	37(37)	18(32.1)	0.664
≥ 3	29(69)	72(63.2)		62(65.3)	39(63.9)		63(63)	38(67.9)	
pT Evresi, n (%)									
$\leq pT2$	15(35.7)	48(42.1)	0.591	36(37.9)	27(44.3)	0.533	36(36)	27(48.2)	0.186
$\geq pT3$	27(64.3)	66(57.9)		59(62.1)	34(55.7)		64(64)	29(51.8)	
pN Evresi, n (%)									
pN -	26(61.9)	70(61.4)	0.954	59(62.1)	37(60.7)	0.99	58(58)	38(67.9)	0.297
pN +	16(38.1)	44(38.6)		36(37.9)	24(39.3)		42(42)	18(32.1)	
Eşlik Eden CIS, n (%)									
Var	17(40.5)	32(28.1)	0.198	35(63.2)	14(23)	0.099	33(33)	16(28.6)	0.695
Yok	25(59.5)	82(71.9)		60(36.8)	47(77)		67(67)	40(71.4)	
Varyant Histoloji, n (%)									
Var	13(31)	28(24.6)	0.549	27(28.4)	14(23)	0.568	28(28)	13(23.2)	0.644
Yok	29(69)	86(75.4)		68(71.6)	47(77)		72(72)	43(76.8)	

ÇAA: çeyreklikler arası açıklık, S: sarkopenik, NS: non-sarkopenik, RS: radikal sistektomi, TUR: transüretal rezeksiyon.

4.2.2. Radyolojik Parametrelere Göre Sarkopenik veya Non-Sarkopenik Kadın Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri

SMD 'ye göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan kadın hastaların, klinik ve patolojik özellikleri incelendiğinde iki grup arasında sadece yaş değişkeninin de istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.05$, Tablo 7.2.).

Tablo 7.2. SMD' ye göre sarkopenik ya da non-sarkopenik olarak gruplandırılan kadın hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	SMD		
	S (n=14)	NS (n=13)	P
Yaş, ortanca (CAA %25-%75)	69.5(65-74.25)	58(55-62)	0.001
VKİ, ortanca (CAA %25-%75)	25.7(23.1-27.8)	25.3(22.6-28.6)	0.986
Sigara, n (%)			
Var	7(50)	8(61.5)	0.83
Yok	7(50)	5(38.5)	
TUR ile RS Arası Geçen Süre (ay), n (%)			
≤3	10(71.4)	8(61.5)	0.695
>3	4(28.6)	5(38.5)	
Klinik T Evresi, n (%)			
<cT2	2(14.2)	1(7.6)	0.586
≥cT2	12(83.8)	12(92.4)	
Yaşın dahil edilmediği CCI, n (%)			
<3	3(21.4)	4(30.8)	0.678
≥3	11(78.6)	9(69.2)	
pT Evresi, n(%)			
≤ pT2	5(35.7)	7(53.8)	0.576
≥ pT3	9(64.3)	6(46.2)	
pN Evresi, n (%)			
pN -	9(64.3)	8(61.5)	0.598
pN +	5(35.7)	5(38.5)	
Eşlik Eden Karsinoma İn-situ, n (%)			
Var	5(64.3)	3(23.1)	0.678
Yok	9(35.7)	10(76.9)	
Varyant Histoloji, n (%)			
Var	6(42.9)	3(23.1)	0.420
Yok	8(57.1)	10(76.9)	

CCI: *Charlson* komorbidite indeksi, CAA: çeyreklikler arası açıklık, RS: radikal sistektomi, S: sarkopenik, NS: non-sarkopenik, TUR: transüretal rezeksiyon.

4.3.1. Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizleri

Mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılan hastalarda genel sağkalımda etkili olabileceğini düşündüğümüz parametreleri ve sarkopeni ile alakalı radyolojik parametreleri kullanarak kadın ve erkek hastalarda ayrı ayrı tek değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı.

Erkek hastalarda; yaş, pT evresi, pN evresi, SMI tip 1, SMI tip 2 ve PMI tip 2'nin genel sağkalımı etkileyebileceği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = <0.05$, Tablo 8.1.).

Tablo 8.1. Erkek popülasyonda genel sağkalımı etkileyebilecek faktörlerin tek değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	HR (%95 GA)	P
Yaş (<65 vs. ≥ 65) (Referans: <65)	1.56 (1.04-2.34)	0.03
pT Evresi (≤T2 vs. ≥T3) (Referans: ≤T2)	2.22 (1.45-3.39)	<0.001
pN Evresi (Pozitif vs. Negatif) (Referans: Negatif)	1.89 (1.26-2.86)	0.002
Varyant Histoloji (Pozitif vs. Negatif) (Referans: Negatif)	1.39 (0.91-2.11)	0.12
TUR ile RS Arası Süre (ay) (≤3 vs. >3) (Referans: ≤3)	0.86 (0.56-1.3)	0.481
Yaşa Göre Düzeltilmiş CCI (<3 vs. ≥3) (Referans: <3)	0.87 (0.57-1.31)	0.517
CIS (Pozitif vs. Negatif) (Referans: Negatif)	1.47 (0.97-2.24)	0.068
Çıkarılan Lenf Nodu (≤18 vs. >18) (Referans: ≤18)	0.93 (0.63-1.38)	0.746
SMI Tip 1 (≤45.3 vs. >45.3) (Referans: >45.3)	2.48 (1.64-3.73)	<0.001
SMI Tip 2 (≤9.53 vs. >9.53) (Referans: >9.53)	2.75 (1.75-4.32)	<0.001
PMI Tip 2 (≤1.47 vs. >1.47) (Referans: >1.47)	2.07 (1.33-3.2)	0.001

CCI: Charlson komorbidite indeksi, CIS: karsinoma in-situ, GA: güven aralığı pT: patolojik T evresi, pN: patolojik N evresi, PMI: psoas kas indeksi, RS: rdaikal sistektomi, SMI: iskelet kas indeksi, TUR: transüretal rezeksiyon.

Kadın hastalarda; pT evresi, pN evresi ve SMD 'nin genel sağkalımı etkileyebileceği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = <0.05$, Tablo 8.2.).

Tablo 8.2. Kadın popülasyonda genel sağkalımı etkileyebilecek faktörlerin tek değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	HR (%95 GA)	P
Yaş (<65 vs. ≥ 65) (Referans: <65)	2.46 (0.9-6.73)	0.079
pT Evresi ($\leq T2$ vs. $\geq T3$) (Referans: $\leq T2$)	3.64 (1.26-10.52)	0.017
pN Evresi (Pozitif vs. Negatif) (Referans: Negatif)	3.21 (1.15-8.92)	0.025
Varyant Histoloji (Pozitif vs. Negatif) (Referans: Negatif)	1.46 (0.53-3.97)	0.457
TUR ile RS Arası Süre (ay) (≤ 3 vs. $3 >$) (Referans: ≤ 3)	2.71 (0.97-7.52)	0.055
Yaşa Göre Düzeltilmiş CCI (<3 vs. ≥ 3) (Referans: <3)	3.41 (0.77-15)	0.105
CIS (Pozitif vs. Negatif) (Referans: Negatif)	1.71 (0.63-4.65)	0.29
Çıkarılan Lenf Nodu (≤ 20 vs. > 20) (Referans: ≤ 20)	0.69 (0.25-1.88)	0.476
SMD (≤ 39 vs. $39 >$) (Referans: $39 >$)	3.36 (1.17-9.64)	<0.024

CCI: Charlson komorbidite indeksi, CIS: karsinoma in-situ, GA: güven aralığı, pT: patolojik T evresi, pN: patolojik N evresi, RS: radikal sistektomi, SMD: iskelet kas dansitesi, TUR: transüretal rezeksiyon.

4.3.2. Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri

Yapılan tek değişkenli analizde anlamlı bulunan faktörler ve sarkopeni ile alakalı radyolojik parametreler (ayrı ayrı) kullanılarak çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. Erkek hastalarda (SMI tip 1 ve 2, PMI tip 2) ve kadın hastalarda SMD kullanıldı.

SMI tip 1'i içeren çok değişkenli analizde; pT evresi, pN evresi ve SMI tip 1'in genel sağkalımda etkili olabileceği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$, Tablo 9.1.).

Tablo 9.1. Erkek popülasyonda genel sağkalımı etkileyebilecek parametrelerin (SMI tip 1'i içeren model) çok değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	HR (%95 GA)	P
Yaş (<65 vs. ≥ 65) (Referans: <65)	0.64 (1.02-1.63)	0,91
pT Evresi (≤T2 vs. ≥T3) (Referans: ≤T2)	1.92 (1.23-3.01)	0,004
pN Evresi (Pozitif vs. Negatif) (Referans: Negatif)	1.54 (1-2.35)	0,045
SMI Tip 1 (≤45.3 vs. 45.3>) (Referans: 45.3>)	2.45 (1.54-3.9)	<0.001

SMI tip 2'yi içeren çok değişkenli analizde; pT evresi, pN evresi ve SMI tip 2'nin genel sağkalımda etkili olabileceği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$, Tablo 9.2.).

Tablo 9.2. Erkek popülasyonda genel sağkalımı etkileyebilecek parametrelerin (SMI tip 2'yi içeren model) çok değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	HR (%95 GA)	P
Yaş (<65 vs. ≥ 65) (Referans: <65)	0.98 (0.64-1.52)	0,957
pT Evresi (≤T2 vs. ≥T3) (Referans: ≤T2)	1.99 (1.26-3.14)	0.003
pN Evresi (Pozitif vs. Negatif) (Referans: Negatif)	1.63 (1.06-2.51)	0.025
SMI Tip 2 (≤9.53 vs. 9.53>) (Referans: 9.53>)	2.95 (1.81-4.79)	<0.001

PMI tip 2'yi içeren çok değişkenli analizde ise; pT evresi ve PMI tip 2'nin genel sağkalımda etkili olabileceği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = <0.05$, Tablo 9.3.).

Tablo 9.3. Erkek popülasyonda genel sağkalımı etkileyebilecek parametrelerin (PMI tip 2'yi içeren model) çok değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	HR (%95 GA)	P
Yaş (<65 vs. ≥ 65) (Referans: <65)	1.25 (0.82-1.90)	0.292
pT Evresi ($\leq T2$ vs. $\geq T3$) (Referans: $\leq T2$)	1.8 (1.14-2.85)	0.011
pN Evresi (Pozitif vs. Negatif) (Referans: Negatif)	1.44 (0.94-2.22)	0.093
PMI Tip 2 (≤ 1.47 vs. $1.47 >$) (Referans: $1.47 >$)	1.74 (1.1-2.75)	0.016

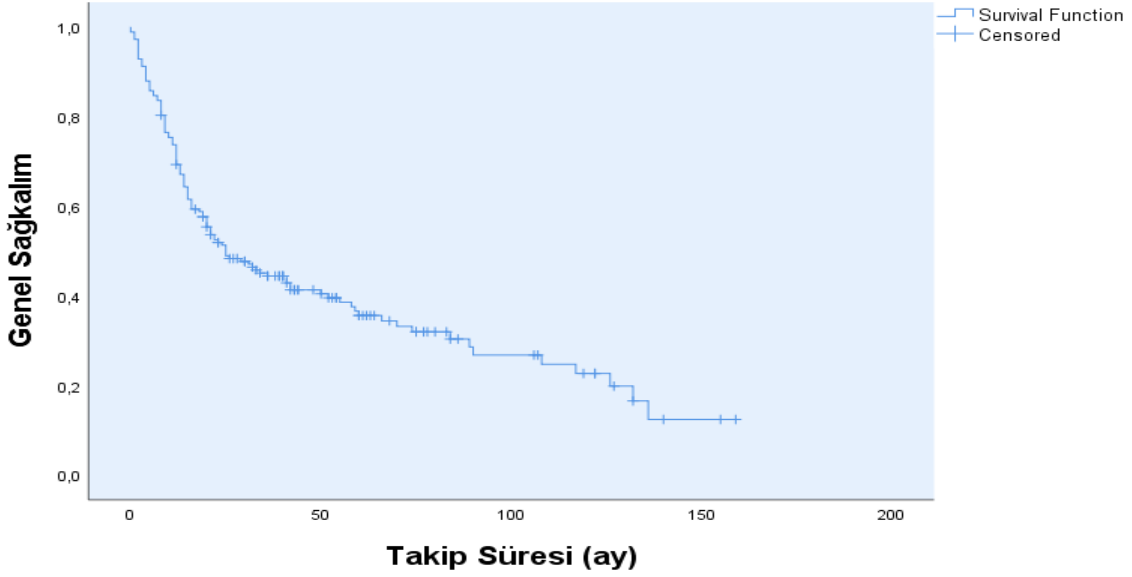
SMD 'yi içeren çok değişkenli analizde ise pT evresi ve pN evresi anlamlılığını kaybetti, SMD 'nin genel sağkalımda etkili olabileceği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = <0.05$, Tablo 10.).

Tablo 10. Kadın popülasyonda genel sağkalımı etkileyebilecek parametrelerin (SMD 'yi içeren model) çok değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	HR (%95 GA)	P
pT Evresi ($\leq T2$ vs. $\geq T3$) (Referans: $\leq T2$)	2.74 (0.82-9.11)	0.099
pN Evresi (Pozitif vs. Negatif) (Referans: Negatif)	2.21 (0.7-6.99)	0.174
SMD (≤ 39 vs. $39 >$) (Referans: $39 >$)	3.68 (1.24-10.89)	0.018

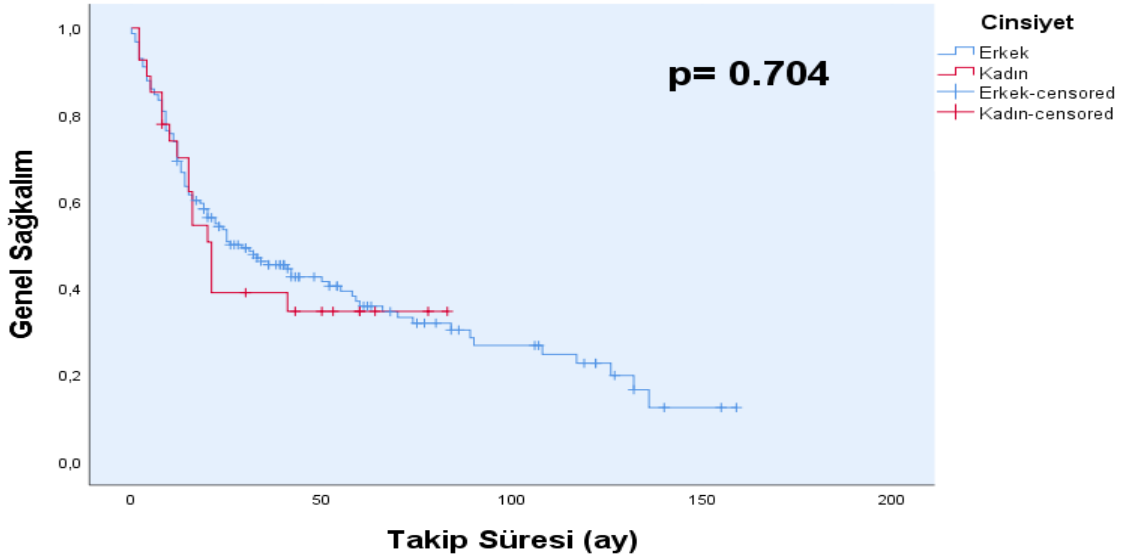
4.4. Genel Sağkalım Analizleri (Kaplan- Meier Analizi)

Radikal sistektomi yapılan 183 hastanın, 24 aylık takip süresince kümülatif genel sağkalım oranı %51,3' idi (Şekil 7.).



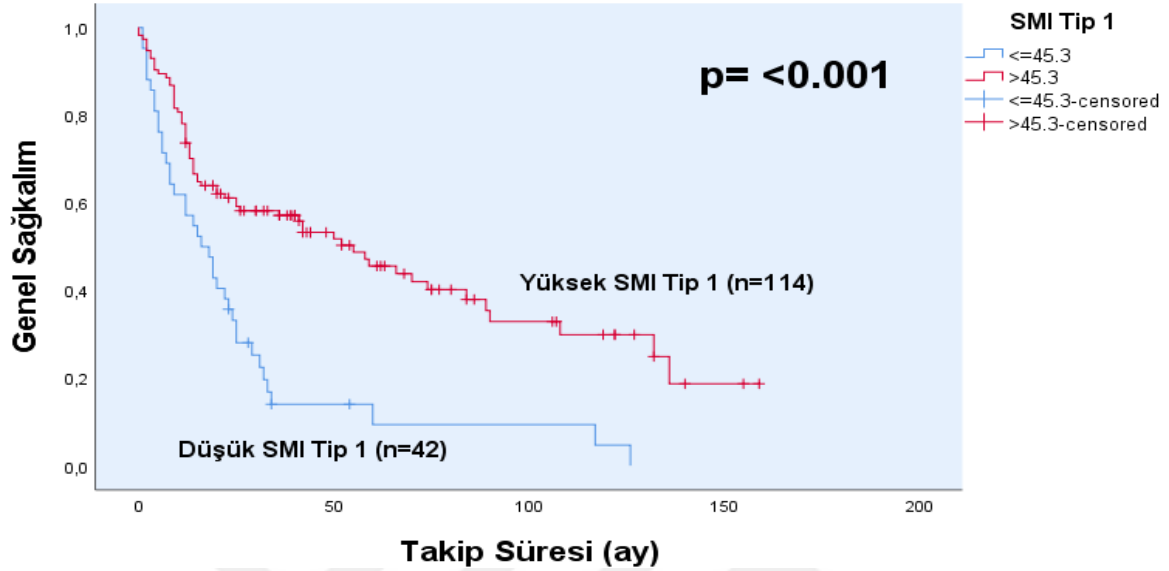
Şekil 7. Radikal sistektomi yapılan hastalarda genel sağkalım analizi.

Kadın hastalarda 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranı %38,9, erkeklerde ise %53,4 olarak bulundu. Cinsiyete özgü genel sağkalım gösteren Kaplan-Meier eğrileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0.704$) (Şekil 8.).



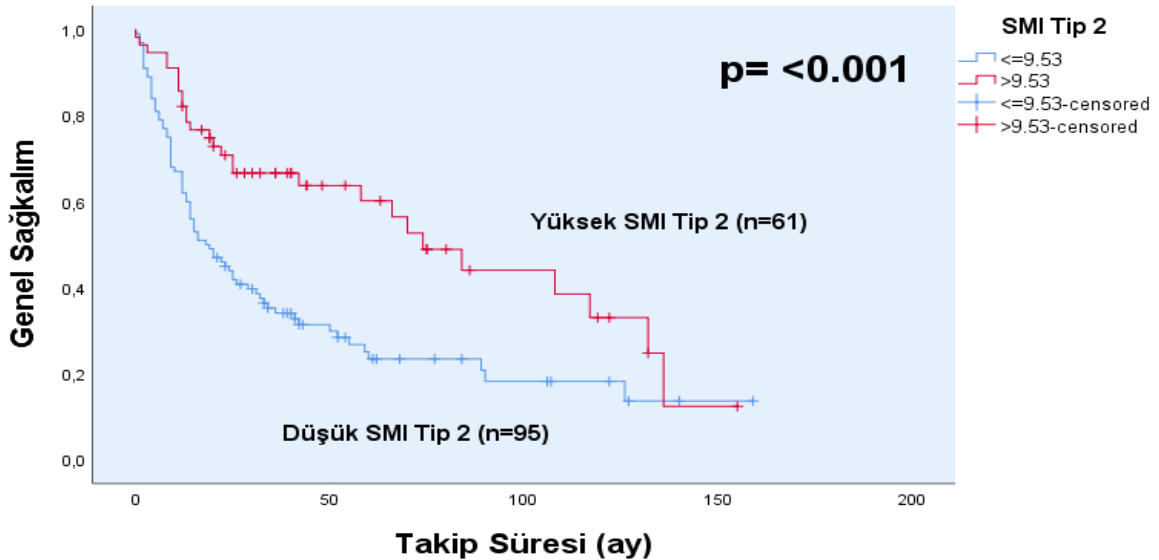
Şekil 8. Cinsiyete özgü genel sağkalım analizi.

SMI tip 1'e göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan erkek hastalarda 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sırasıyla %33,2 ve %61,1 olarak bulundu, bu oranlarda istatikselsel olarak anlamlı bir fark vardı ($p = <0.001$) (Şekil 9.1.).



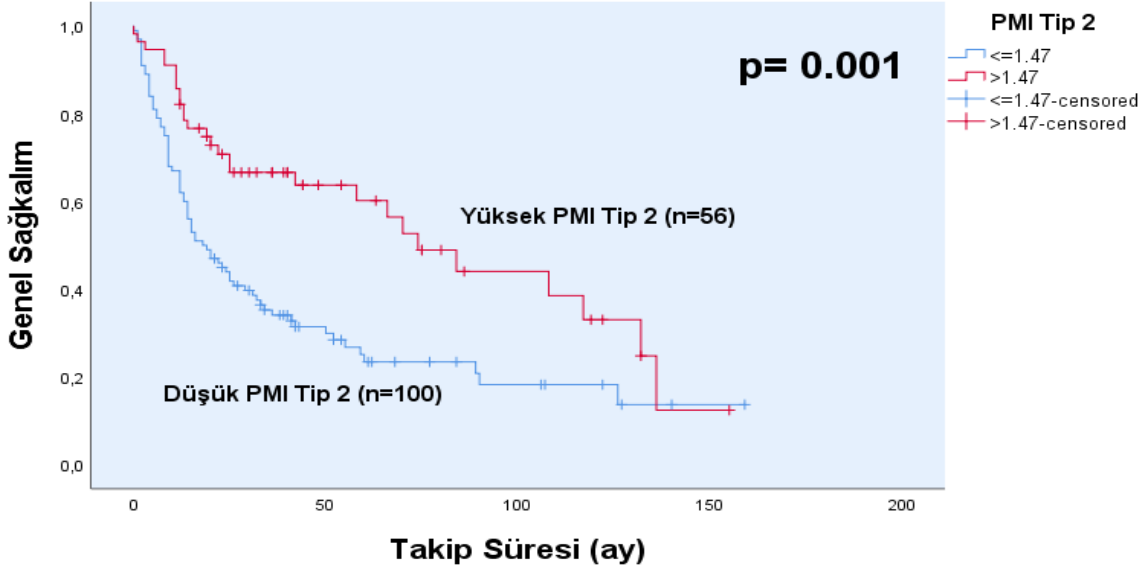
Şekil 9.1. SMI tip 1'e göre sarkopenik (düşük SMI tip 1) ya da non-sarkopenik (yüksek SMI tip 1) olarak gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım analizi.

SMI tip 2'ye göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan erkek hastalarda 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sırasıyla %42 ve %71,7 olarak bulundu, bu oranlarda istatikselsel olarak anlamlı bir fark vardı ($p = <0.001$) (Şekil 9.2.).



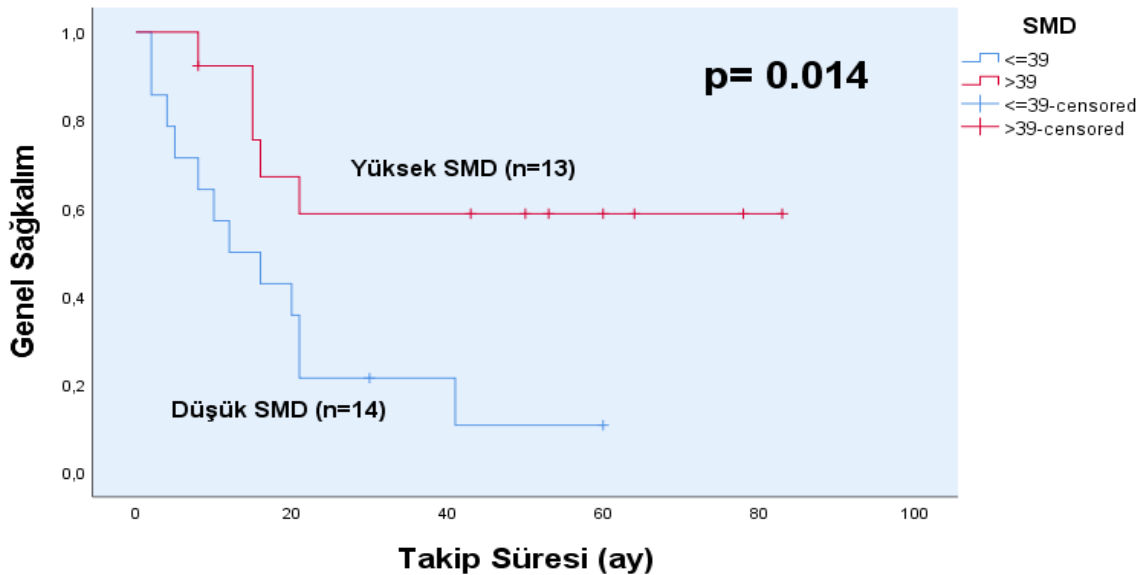
Şekil 9.2. SMI tip 2'ye göre sarkopenik (düşük SMI tip 2) ya da non-sarkopenik (yüksek SMI tip 2) olarak gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım analizi.

PMI tip 2'ye göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan erkek hastalarda 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sırasıyla %43,9 ve %70,8 olarak bulundu, bu oranlarda istatikselsel olarak anlamlı bir fark vardı ($p= 0.001$) (Şekil 9.3.).



Şekil 9.3. PMI tip 2'ye göre sarkopenik (düşük PMI tip 2) ya da non-sarkopenik (yüksek PMI tip 2) olarak gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım analizi.

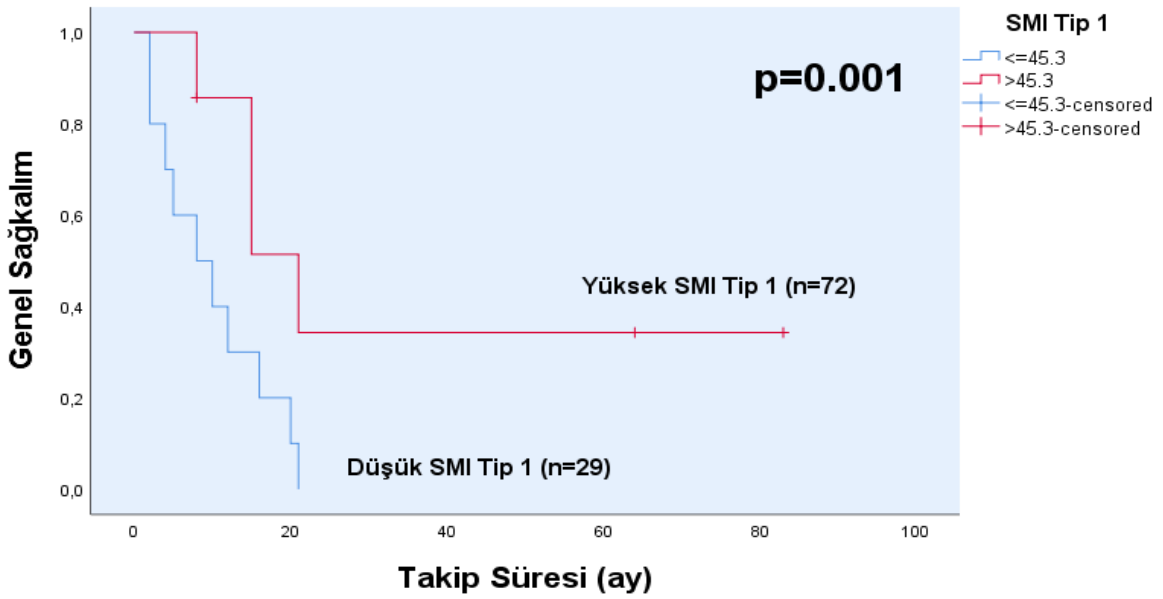
SMD 'ye göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan kadın hastalarda 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sırasıyla %21,4 ve %58,7 olarak bulundu, bu oranlarda istatikselsel olarak anlamlı bir fark vardı ($p= 0.014$) (Şekil 10.).



Şekil 10. SMD 'ye göre sarkopenik (düşük SMD) ya da non-sarkopenik (yüksek SMD) olarak gruplandırılan kadın hastaların genel sağkalım analizi.

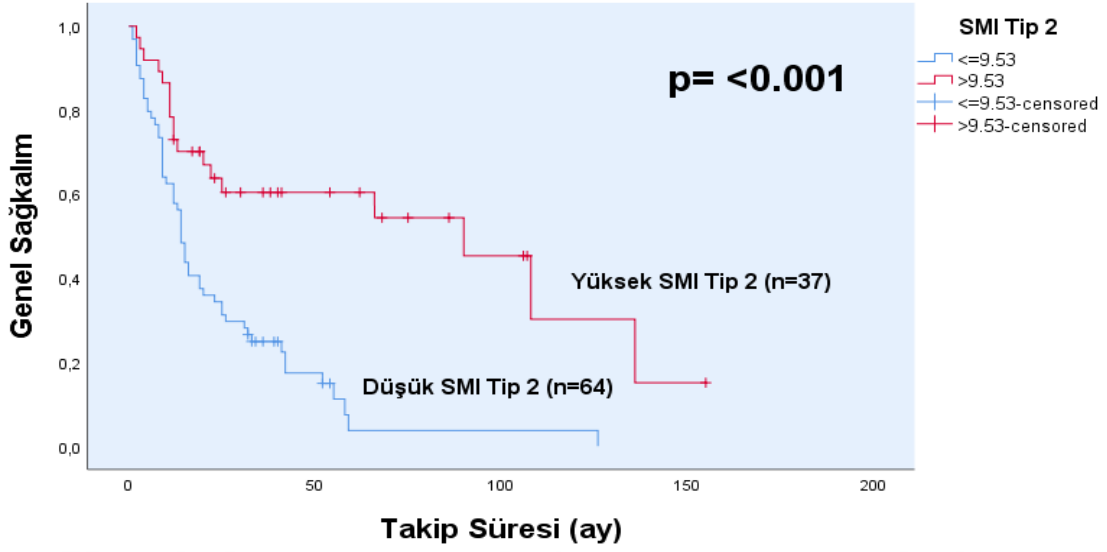
Daha önceden sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan hastalar, lokalize (pT0-2N0) evre veya lokal ileri (pT3-4N0 veya pT0-4N+) evre mesane kanseri olacak şekilde 2 alt gruba ayrıldı ve genel sağkalım analizleri yapıldı.

Lokal ileri evre mesane kanseri olan SMI tip 1'e göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan erkek hastalarda (n=101) 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sırasıyla %27,6 ve %52,1 olarak bulundu, bu oranlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p= 0.001) (Şekil 11.1.).



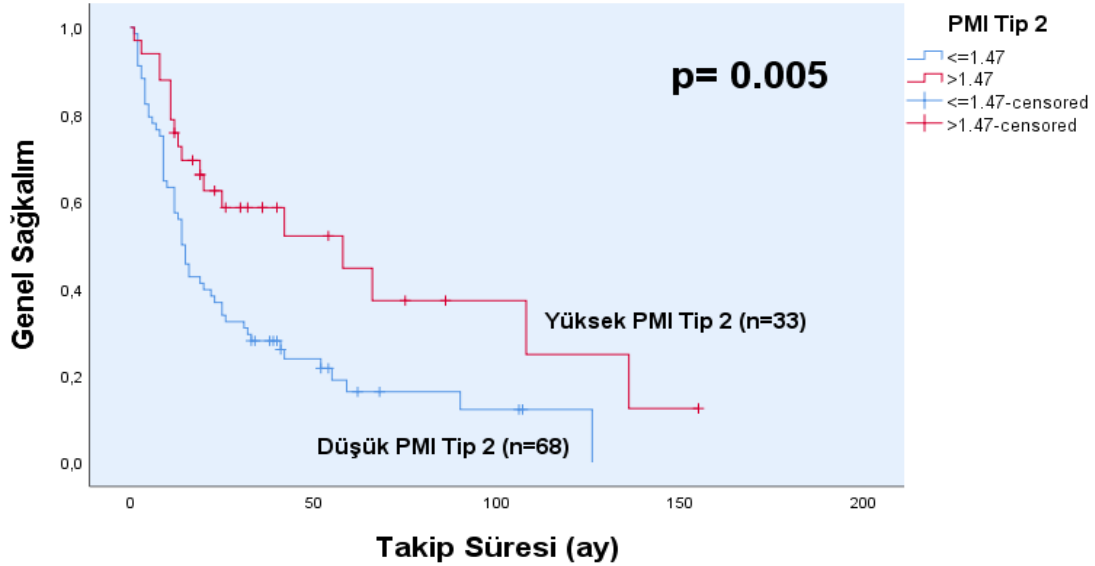
Şekil 11.1. Lokal ileri evre hastalığı olan SMI tip 1'e göre sarkopenik (düşük SMI tip 1) ya da non-sarkopenik (yüksek SMI tip 1) olarak gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım analizi.

Lokal ileri evre mesane kanseri olan SMI tip 2'ye göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan erkek hastalarda 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sırasıyla %34,4 ve %63,8 olarak bulundu, bu oranlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p= <0.001) (Şekil 11.2.).



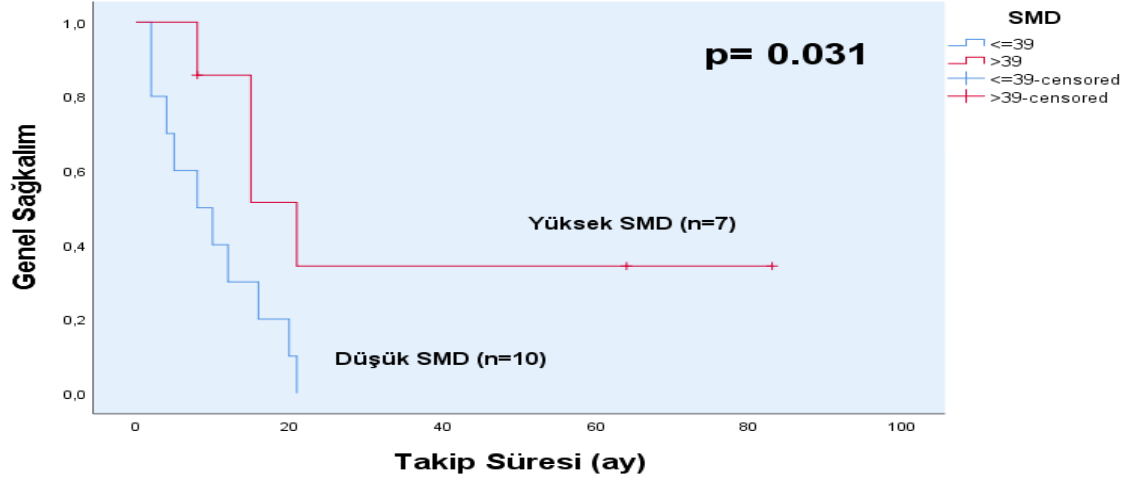
Şekil 11.2. Lokal ileri evre hastalığı olan SMI tip 2'ye göre sarkopenik (düşük SMI tip 2) ya da non-sarkopenik (yüksek SMI tip 2) olarak gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım analizi.

Lokal ileri evre mesane kanseri olan PMI tip 2'ye göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan erkek hastalarda 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sırasıyla %36,8 ve %62,5 olarak bulundu, bu oranlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0.005$) (Şekil 11.3.).



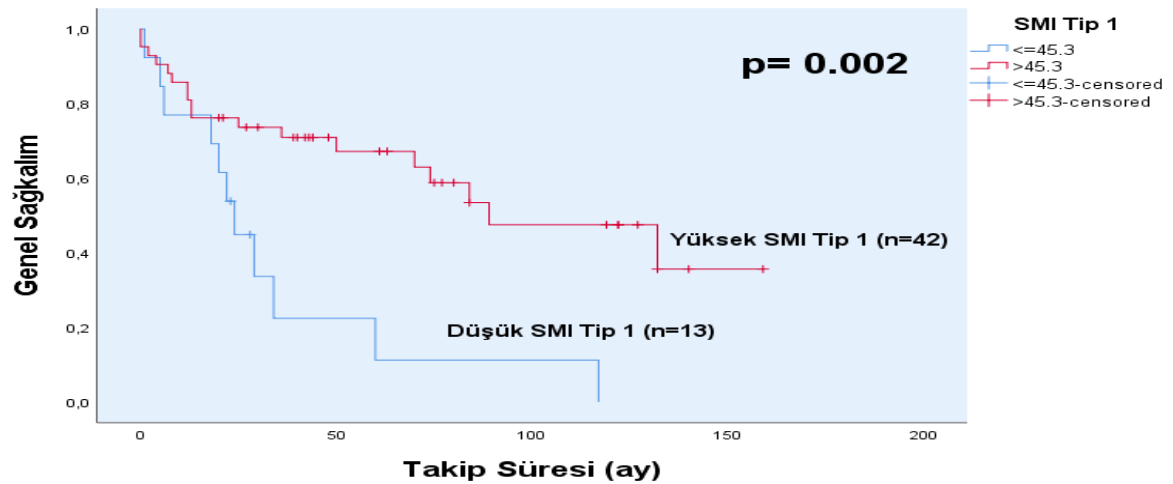
Şekil 11.3. Lokal ileri evre hastalığı olan PMI tip 2'ye göre sarkopenik (düşük PMI tip 2) ya da non-sarkopenik (yüksek PMI tip 2) olarak gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım analizi.

Lokal ileri evre mesane kanseri olan SMD 'ye göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan kadın hastalarda (n=17) genel sağkalıma bakıldığında sarkopenik hasta grubunun tamamı 24 ay içerisinde hayatını kaybetmiştir. Non-sarkopenik grupta ise 24 aylık kümülatif genel sağkalım %34,3 bulunmuştur (p=0.031) (Şekil 12.).



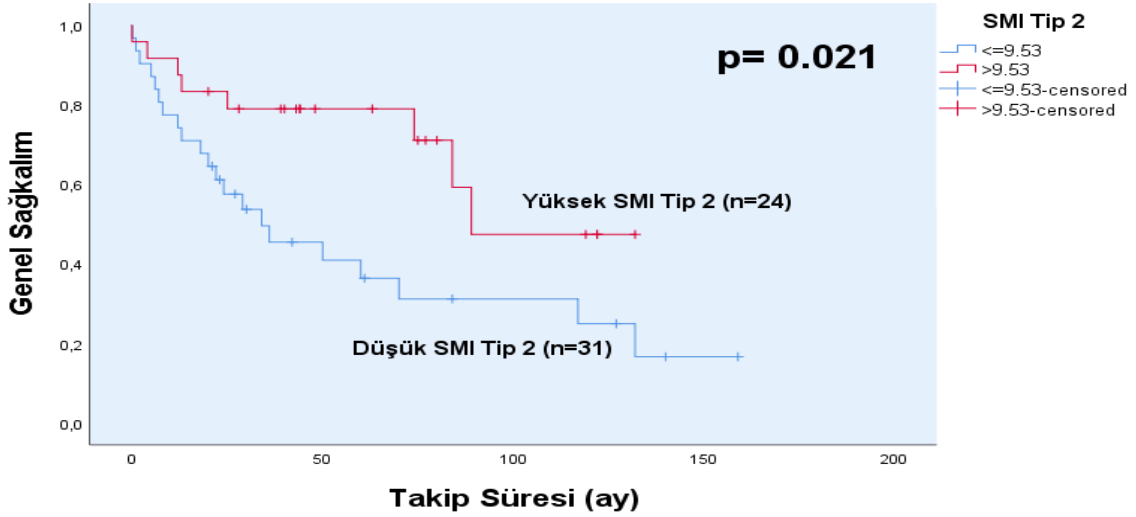
Şekil 12. Lokal ileri evre hastalığı olan SMD 'ye göre sarkopenik (düşük SMD) ya da non-sarkopenik (yüksek SMD) olarak gruplandırılan kadın hastaların genel sağkalım analizi.

Lokalize mesane kanseri olan SMI tip 1'e göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan erkek hastalarda (n=55) 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sırasıyla %44,9 ve %76,2 olarak bulundu, bu oranlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p= 0.002) (Şekil 13.1.).



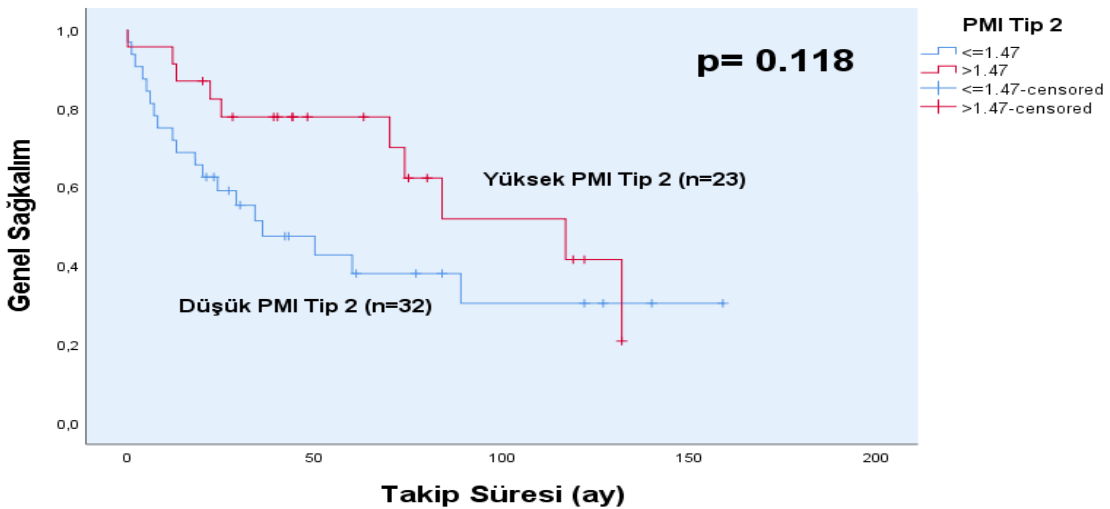
Şekil 13.1. Lokalize mesane kanseri olan SMI tip 1'e göre sarkopenik (düşük SMI tip 1) ya da non-sarkopenik (yüksek SMI tip 1) olarak gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım analizi.

Lokalize mesane kanseri olan SMI tip 2'ye göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan erkek hastalarda 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sırasıyla %57,5 ve %83,3 olarak bulundu, bu oranlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p= 0.002$) (Şekil 13.2.).



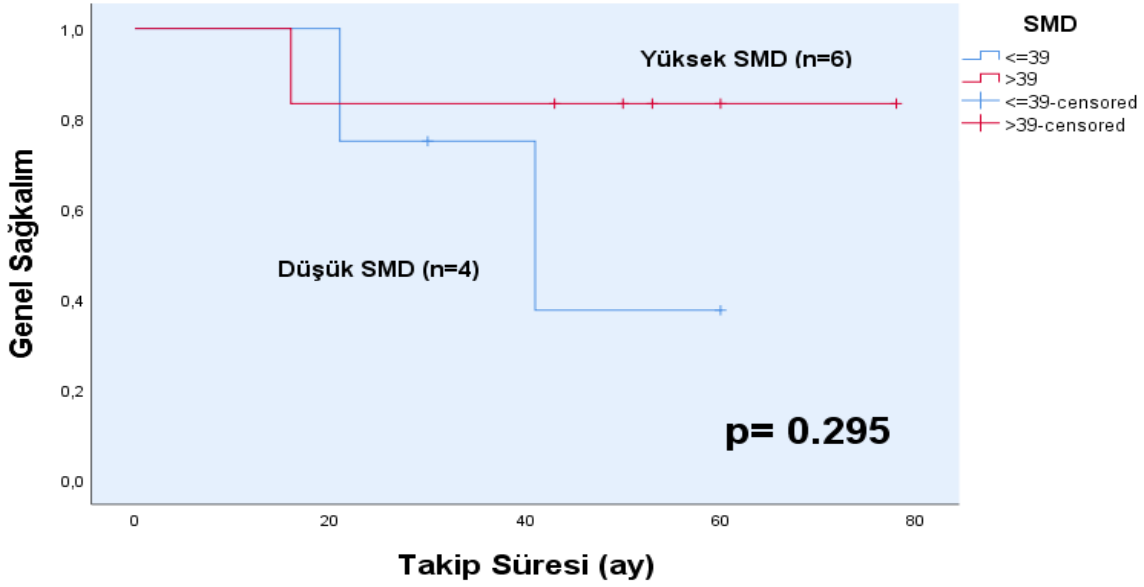
Şekil 13.2. Lokalize mesane kanseri olan SMI tip 2'ye göre sarkopenik (düşük SMI tip 2) ya da non-sarkopenik (yüksek SMI tip 2) olarak gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım analizi.

Lokalize mesane kanseri olan PMI tip 2'ye göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan erkek hastalarda 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sırasıyla %59 ve %82,4 olarak bulundu, bu oranlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0.118$) (Şekil 13.3.).



Şekil 13.3. Lokalize mesane kanseri olan PMI tip 2'ye göre sarkopenik (düşük PMI tip 2) ya da non-sarkopenik (yüksek PMI tip 2) olarak gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım analizi.

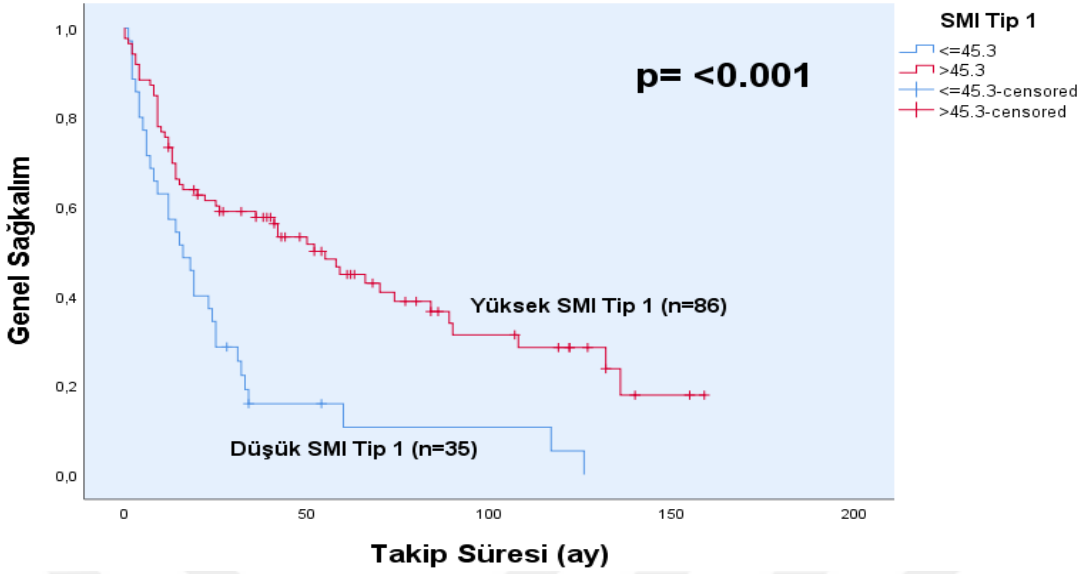
Lokalize mesane kanseri olan SMD 'ye göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan kadın hastalarda (n=10) 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sırasıyla %75 ve %83,3 olarak bulundu, bu oranlarda istatikselsel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0.295$) (Şekil 14.).



Şekil 14. Lokalize mesane kanseri olan SMD 'ye göre sarkopenik (düşük SMD) ya da non-sarkopenik (yüksek SMD) olarak gruplandırılan kadın hastaların genel sağkalım analizi.

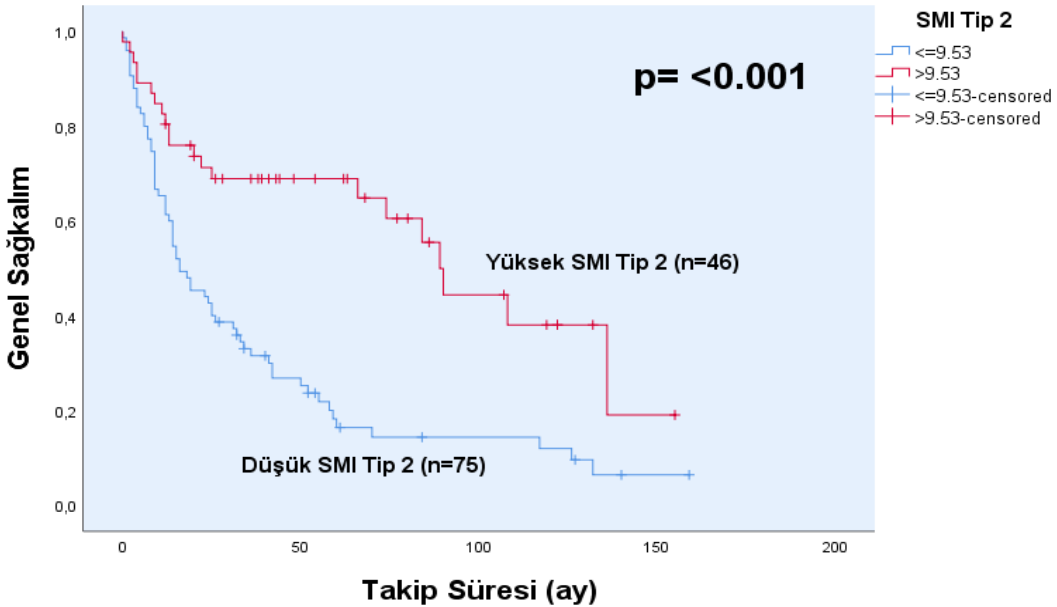
Daha önceden sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan hastalar, NAK almış veya NAK almamış olarak 2 alt gruba ayrıldı ve NAK almamış hastalarda genel sağkalım analizleri yapıldı.

SMI tip 1'e göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan NAK almamış erkek hastalarda (n=121) 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sırasıyla %34,3 ve %73,3 olarak bulundu, bu oranlarda istatikselsel olarak anlamlı bir fark vardı ($p= <0.001$) (Şekil 15.1.).



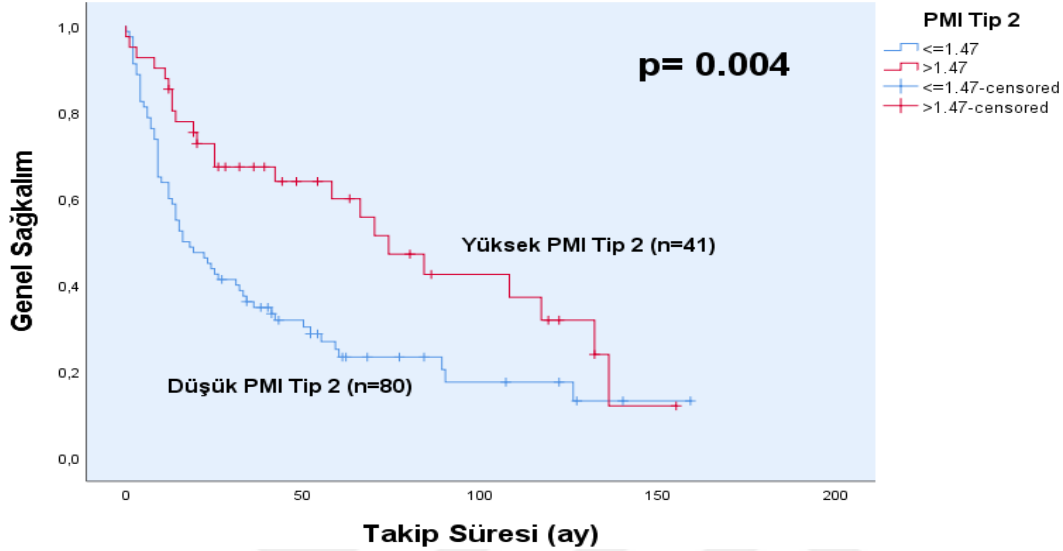
Şekil 15.1. NAK almadan radikal sistektomi yapılan SMI tip 1'e göre sarkopenik (düşük SMI tip 1) ya da non-sarkopenik (yüksek SMI tip 1) olarak gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım analizi.

SMI tip 2'ye göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan NAK almamış erkek hastalarda 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sırasıyla %42,7 ve %71,3 olarak bulundu, bu oranlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p = <0.001$) (Şekil 15.2.).



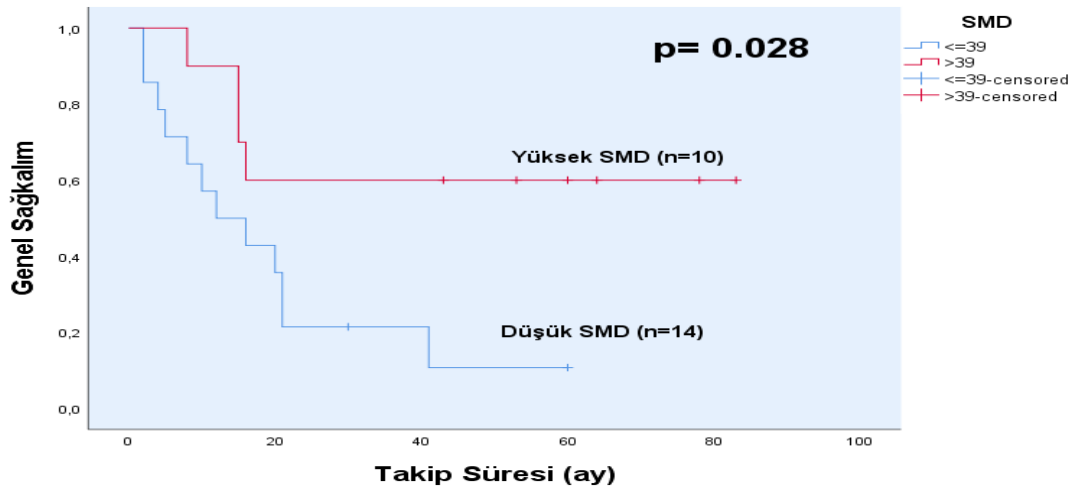
Şekil 15.2. NAK almadan radikal sistektomi yapılan SMI tip 2'ye göre sarkopenik (düşük SMI tip 2) ya da non-sarkopenik (yüksek SMI tip 2) olarak gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım analizi.

PMI tip 2'ye göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan NAK almamış erkek hastalarda 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sırasıyla %43,7 ve %72,7 olarak bulundu, bu oranlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p = <0.004$) (Şekil 15.3.).



Şekil 15.3. NAK almadan radikal sistektomi yapılan PMI tip 2'ye göre sarkopenik (düşük PMI tip 2) ya da non-sarkopenik (yüksek PMI tip 2) olarak gruplandırılan erkek hastaların genel sağkalım analizi.

SMD 'ye göre sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan NAK almamış kadın hastalarda ($n=24$) 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sırasıyla %21,6 ve %60 olarak bulundu, bu oranlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p = <0.028$) (Şekil 16.).



Şekil 16. NAK almadan radikal sistektomi yapılan SMD 'ye göre sarkopenik (düşük SMD) ya da non-sarkopenik (yüksek SMD) olarak gruplandırılan kadın hastaların genel sağkalım analizi.

5. TARTIŞMA

Mesane kanseri nedeni ile radikal sistektomi uygulanan hastalarda sağ kalım oranlarını artırmak amacıyla güncel rehber önerilerini ve prognostik faktörleri bilmek önem arz etmektedir. Özellikle NAK' ın genel sağkalıma yaklaşık %16'ya yakın bir avantaj sağladığı gösterilmiştir.¹⁵³ Ancak NAK almamış hastalarda yine onkolojik sağkalımı artırmak için özellikle lokal ileri evre hastalıkta adjuvan kemoterapiler kullanılmaktadır¹⁸². Varyant histoloji, lenfovasküler invazyon, pT ve pN gibi patolojik bazı parametrelerin kötü onkolojik sonuçlarla ilişkisi bilinmektedir. Yine laboratuvar incelemelerinden inflamatuvar ve nutrisyonel bazı parametrelerin onkolojik sonuçları etkilediği raporlansa da radyolojik parametreler ile ilgili çalışmaların azlığı dikkat çekmektedir.^{183, 184}. Günümüzde bilgisayar destekli radyolojik yapay zeka ile ilgili yazılımların geliştirilmesi, mesane kanserinin prognozu hakkında gelecekte biz ürologlara yardımcı olabilir. Özellikle iskelet kaslarındaki tükenme yani diğer bir deyişle “sarkopeni” radyolojik olarak tanımlanabilen ve çeşitli kanserler üzerine olumsuz etkileri gösterilmiş bir patolojik durumdur^{9, 180, 185-190}. Biz çalışmamızda, radikal sistektomi yapılan mesane kanserli hastalarda preoperatif bilgisayarlı tomografi görüntülerini kullanarak erkek ve kadın hastalar için sarkopeni ile ilişkili olabilecek radyolojik parametreleri hesapladık (SMI tip 1, SMI tip 2, PMI tip 1, PMI tip 2 ve SMD) bu parametrelerin genel sağkalım üzerine etkisini araştırdık. Bu çalışma mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılan Türk hasta popülasyonunda radyolojik sarkopeni ile ilgili parametrelerin karşılaştırılarak değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda L3 vertebra seviyesinden alınan aksiyel bir kesitte iskelet kas alanı, psoas kas alanı ve ortalama kas dansitesini kullanarak elde ettiğimiz radyolojik sarkopeni parametreleri ile sarkopenik veya non-sarkopenik olarak kategorize edebildiğimiz hastalarda genel sağkalım ilişkisi araştırdık.

Bilindiği üzere kanser hastalarında patolojik T evresi ve patolojik N evresi prognozu öngörmeye sıklıkla kullanılmaktadır. Daha önce yapılan birçok kanser çalışmasında pT evresinin yüksek olması ve pN pozitifliğinin genel sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Çalışmamızda, tek değişkenli Cox regresyon analizi pT ve pN 'nin her iki cinsiyette de genel sağkalım ile ilişkili olduklarını ve bunların yanı sıra sarkopenik parametrelerden erkek hastalarda SMI tip 1, SMI tip 2, PMI tip 2'nin ve kadın hastalarda ise SMD 'nin genel sağkalım üzerine etkisi olabileceğini göstermiştir. Çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde; erkek hastalarda SMI tip 1 ve SMI tip 2 içeren çok değişkenli Cox regresyon analiz modellerinde pT ve pN 'nin genel sağkalım üzerindeki anlamlılığı devam ederken, PMI tip 2'yi içeren çok değişkenli analiz modelinde pN pozitifliği anlamlılığını yitirmiştir. Bu 3 çok değişkenli modelde de SMI Tip1, SMI Tip2 ve PMI Tip 2 radikal sistektomi olan erkek hastalarda genel sağkalımı anlamlı derecede etkileyebilecek bağımsız prognostik faktör olduğunu bulduk. Kadın hastalarda çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise şaşırtıcı bir şekilde pT evresi ve pN pozitifliği anlamlılığını yitirmiş sadece SMD anlamlı olarak kalmıştır.

Erkek hastalarda anlamlı bulunan 3 parametreyi kendi aralarında AUC değerlerini karşılaştırarak kıyasladık ve SMI tip 2'nin genel sağkalımı öngörmeye diğer 2 parametreden daha üstün olduğunu belirledik. SMI Tip 2 için AUC: 0.71 (95% GA: 0.63-0.78), SMI tip 1 için AUC: 0.67 (95% GA: 0.59-0.74), PMI Tip 2 için AUC: 0.62 (95% GA: 0.54-0.7). Erkekler için sırasıyla SMI Tip 2, SMI Tip 1 ve PMI Tip 2 için sarkopeni kestirim değeri çalışmamızda 9.53, 45.3 cm²/m², 1.47 olarak bulunmuştur. Literatürde SMI tip 1 için en sık kullanılan eşik değerler; Martin ve ark., Prado ve ark. ve *Lancet Oncology Consensus* tarafından ortaya koyulmuş olan değerlerdir. Martin ve ark. erkek hastalarda VKİ 'nin hesaplamaya dahil edildiği formülü kullanmışlardır (Erkekler için: VKİ <25 kg/m² ise SMI <43 cm²/m² ve VKİ ≥ 25 kg/m² ise SMI <53 cm²/m², Kadınlar için: SMI <41 cm²/m²)⁸. Güncel yayınlar daha çok VKİ 'den bağımsız olan Prado ve ark. (Erkekler için: SMI ≤52.4 cm²/m² ve Kadınlar için: SMI ≤38.5 cm²/m²) veya *Lancet Oncology Consensus* (Erkekler için: SMI ≤55 cm²/m² ve Kadınlar için: SMI ≤39 cm²/m²) tarafından belirlenen eşik değerleri kullanmaktadır^{9, 181}. SMI tip 1 için bulmuş olduğumuz eşik değerinin literatüre göre nispeten düşük olmasının etnik köken, beslenme alışkanlıkları ve coğrafi farklılıklar gibi nedenlerden dolayı olduğunu düşünmekteyiz.

Erkek hastalar için PMI Tip 1 ve SMD için ideal bir kestirim değeri bulunmadığı için sarkopenik ve non-sarkopenik ayırım yapılamamıştır. Sonuçlarımıza göre, radikal sistektomi yapılan mesane kanserli Türk hasta popülasyonunda erkek hastalar için PMI Tip 1 ve SMD 'nin ideal radyolojik sarkopeni göstergesi olmayabileceğini düşünüyoruz. Yine kadın hastalarda SMD hariç diğer 4 parametrede de eşik değer bulunamamış sarkopenik ve non-sarkopenik ayırımı yapılamamıştır. Bunun da kadın hasta sayısının bu çalışmada az olması ile açıklanabileceğini düşündük. Oysaki SMD için optimal kestirim değeri 39 HU ve AUC değeri ise 0.75 (95% GA: 0.55-0.9) olarak bulunmuş, çok değişkenli Cox regresyon analizinde genel sağkalımı etkileyen tek faktör olarak göze çarpmıştır. Mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılan Türk kadın hasta popülasyonunda genel sağkalımı etkisinin gösterilmesi için çok merkezli geniş hasta sayılı çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Kasa invaze mesane kanseri nedeni ile radikal sistektomi yapılan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %50'dir¹⁹¹. Kasa invaze mesane kanseri nedeni ile RS ve pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan 1054 hastanın uzun dönem sonuçlarının (ortanca takip süresi 10,2 yıl) değerlendirildiği bir çalışmada, 5 yıllık genel sağkalım %68 olarak bildirilmiştir¹⁵¹. Bu çalışmalar incelendiğinde hastaların yarısından fazlasının pT2 veya daha düşük evrede tümöre sahip olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızdaki hastaların %59'u pT3 ve üzeri evre de tümöre sahip ve adjuvan kemoterapi oranı bu orandan daha düşüktü (%44,8). Bu durum genel sağkalım oranlarımızın (22 aylık ortalama takip süresince %34,4) literatüre göre düşük oluşunu kısmen açıklayabilir.

Sarkopenik hastalar genellikle ileri yaşta ve VKİ 'leri düşüktür¹⁹⁰. Bizim çalışmamızda da erkek hastalar içerisindeki sarkopenik hastalar daha ileri yaşta ve VKİ 'leri daha düşüktü. Kadın hastalarda ise sarkopenik gruptaki hastalar daha ileri yaşta idi ancak VKİ 'leri arasında fark yoktu. Sarkopeninin, kanser hastalarında prognostik değere sahip olduğu gösteren birçok çalışma vardır^{186, 188, 192}. Erkek hastalarda SMI Tip 1, SMI Tip 2, PMI Tip 2 ve kadın hastalarda ise SMD için belirlediğimiz eşik değerler ile sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırdığımız hastaların genel sağkalım oranları, literatürde olduğu gibi sarkopenik olanlarda daha düşüktü^{8, 9, 179, 188, 193}.

Literatürde SMI tip 1 için en yaygın kullanılan eşik değerler Martin ve ark. tarafından yapılan çalışmaya dayanmaktadır⁸. Bu çalışmada, gastrointestinal sistem ve akciğer kanseri olan hastalarda SMI tip 1'in genel sağkalımı öngörmede bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Psutka ve ark. tarafından yapılan çalışma; mesane kanseri nedeni ile radikal sistektomi yapılan hastalarda, SMI tip 1'e göre gruplandırılmış sarkopenik hastaların sarkopenik olmayan hastalara kıyasla (%39'a karşı %70) daha kötü genel sağkalım oranlarına sahip olduğunu gösteren ilk çalışmalardan birisiydi¹⁸⁸.

Mayr ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışma SMI tip 1 ile belirlenen sarkopeni tanısının, mesane kanseri nedeni ile radikal sistektomi yapılan hastalarda genel sağkalımı öngörmede kullanılabilecek bağımsız bir risk faktör olduğu göstermiştir (HR 1.43; 95% GA: 1.09–1.87; p= 0.01)¹⁹⁴. Bizim çalışmamızda, SMI tip 1 ile konulan sarkopeni tanısının erkek hastalarda genel sağkalımı öngörmede güçlü bir bağımsız risk faktörü olduğu gösterdi (HR 2.45; 95% GA: 1.54–3.9). SMI tip 1'e göre gruplandığımız sarkopenik veya non-sarkopenik erkek hastalarda, 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranlarının sırasıyla %33,2'ye karşı %61,1 olduğunu ve bu oranlar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterdik (p= <0.001).

Daha önce yapılan çalışmalarda radyolojik parametreler ile belirlenen sarkopeni tanısında SMI tip 2 (L3 vertebra seviyesindeki kasların toplam alanı (SMA) / L3 VCA) kullanılmamıştır. Bizim çalışmamız, erkek hastalarda SMI tip 2'yi kullanarak sarkopeniyi değerlendiren ilk çalışmadır. Erkek hastalar bu parametre ile sarkopenik ve non-sarkopenik olarak gruplandırıldı. Yaptığımız analizler ile SMI tip 2'nin erkek hastalarda genel sağkalımı öngörmede güçlü bir bağımsız prognostik faktör olduğunu gösterdik (HR 2.95; 95% GA: 1.81–4.79). Hastaların 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sarkopenik grupta %42, non-sarkopenik grupta %71,7 olarak bulunmuştur (p= <0.001).

Kas alanını değerlendirerek belirlenen sarkopenide diğer bir parametre PMI 'dır. Literatürde PMI 'nın hesaplanmasında farklı yöntemler ve farklı eşik değerler kullanılmıştır^{179, 192, 195-197}. Bizim çalışmamızda her iki cinsiyette de PMI tip 1 için uygun eşik değer bulunamamıştır. Bu çalışmamıza özgü olarak tanımladığımız PMI tip 2'yi kullanılarak erkek hastalarda eşik değer belirlendi ve hastalar bu parametre ile sarkopenik ve non-sarkopenik olarak gruplandırıldı. Yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri ile PMI tip 2'nin erkek hastalarda genel sağkalımı öngörmeye güçlü bir bağımsız prognostik faktör olduğunu gösterdik (HR 1.74; 95% GA: 1.1–2.75). Hastaların 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sarkopenik grupta %43,9, non-sarkopenik grupta %70,8 olarak bulunmuştur (p= <0.001).

Kanserli hastalarda diğer bir prognostik faktör, kas dokusu içerisindeki yağ dokusu miktarının az veya fazla olduğunu gösteren SMD 'dir. SMD değeri azaldıkça kasın daha çok yağ içeriğine sahip olduğu ve niteliksel özelliklerinin azaldığı bilinmektedir. Literatürde SMD ile belirlenen sarkopeni, miyosteatoz olarak da adlandırılmaktadır. Martin ve ark. akciğer ve gastrointestinal kanserli 1473 hastadan oluşan geniş bir kohortta miyosteatozu genel sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır⁸. Diğer bazı kanser türlerinde de miyosteatozisin prognostik faktör olarak kullanılabilceği bildirilmiştir^{189, 198, 199}. Mesane kanserli hastalarda prognostik bir faktör olarak miyosteatoz ile alakalı yapılmış birkaç çalışma vardır. Yamashita ve ark. mesane kanseri nedeni ile radikal sistektomi yapılan 123 hastayı değerlendirmişler; miyosteatozun kansere özgü sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu (HR 3.53; %95 GA 1.30–12.50; p = 0.04) ancak genel sağkalım için anlamlı olmadığını (p = 0.10) bildirmişlerdir¹⁹³. Engelman ve ark. tarafından radikal sistektomi yapılmış 657 hastayı içeren yakın zamanda yapılan bir çalışmada, SMD değeri düşük olan hastalarda genel sağkalım oranlarının anlamlı şekilde azaldığını göstermişlerdir¹⁸⁵. Bizim çalışmamız SMD ile sarkopenik veya non-sarkopenik olarak gruplandırılan kadın hastalarda, sarkopenik grubun daha düşük genel sağkalıma sahip olduğunu gösterdi. Yapılan analizler ile SMD 'nin kadın hastalarda genel sağkalımı öngörmeye güçlü bir bağımsız prognostik faktör olduğunu gösterdik (HR 3.68; 95% GA 1.24–10.89). Hastaların 24 aylık kümülatif genel sağkalım oranları sarkopenik grupta %21,4, non-sarkopenik grupta %58,7 olarak bulunmuştur (p= 0.014).

NAK alan hasta sayısının çalışmamızda yaklaşık %21 olması onkolojik sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Günümüzde NAK kasa invaze mesane kanseri tedavisinde standart tedavi içerisinde rehberler tarafından önerilmiştir¹⁸². Ancak rehberlere uyum konusunda bir sorun olduğu açıktır. Bu konuyla ilgili olarak NAK tedavisi için rehberlere uyum/uyumsuzluğu gösteren Hollanda Ulusal Sağlık veri tabanı kullanılarak yapılan bir çalışmada, hastaların %34'lük kısmının bir NAK tedavisi aldığı görülmüştür²⁰⁰. NAK alan hastalarda, sarkopenik gruptaki hasta sayısının çok az olması nedeni ile genel sağkalım analizi yapılmadı. NAK almayan grupta ise, erkek ve kadın sarkopenik hastaların genel sağkalım oranları non-sarkopenik gruba göre daha düşüktü.

Bir diğer önemli bulgumuz, hastaları lokal ileri evre veya lokalize hastalığa sahip olma durumuna göre 2 alt gruba ayırdık ve sarkopeni parametrelerinin genel sağkalımdaki etkisini inceledik. Fukushima ve ark. tarafından yapılan çalışma sarkopeninin, ilerlemiş ürotelyal karsinomu (opere edilemeyen lokal ileri hastalık ve/veya lenf düğümleri veya uzak organlara metastatik hastalıklar) olan hastalarda daha kısa genel sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (11'e karşı 31 ay)¹⁸⁷. Kasahara ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada gemsitabin ve nedaplatin tedavisi alan ileri evre mesane kanserli 27 hasta değerlendirilmiş, psoas kas alanı hesaplanarak belirlenen sarkopeni tanımı kullanılmıştır. Sarkopenik grubun ortalama genel sağkalımı 223 gün, non-sarkopenik grubun genel sağkalımı ortalama 561 gün olarak rapor edilmiştir¹⁹⁵. Bizim çalışmamızda; lokal ileri evre (pT3-4N0 veya pT0-4N+) hastalığa sahip olan erkek hastalarda SMI tip 1, SMI tip 2, PMI tip 2'nin ve kadın hastalarda ise SMD'nin genel sağkalımı öngörmeye kullanılabilecek parametreler olduğunu belirledik. Lokalize hastalıkta ise; erkek hastalarda SMI tip 1 ve SMI tip 2 genel sağkalımı öngörmeye anlamlı olduğunu ancak PMI tip 2'nin anlamlı olmadığını, kadın hastalarda ise SMD'nin anlamlı olmadığını yaptığımız analizler ile gösterdik.

Mesane kanseri hastalarında sarkopeninin prognostik önemi ve iskelet kası kütleindeki değişiklikler göz önüne alındığında; sarkopeni parametreleri kullanılarak radikal sistektomi planlanan hastalara prognoz açısından bilgi verilmesi ya da cerrahi sonrası yine bu parametrelerin takibinin yapılması hastalığın seyrini öngörmeye kullanışlı ve önemli bir araç olabilir.

Çalışmamızın çeşitli sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle tek merkez ve retrospektif dizayn en önemli kısıtlayıcı faktörlerdir. Kansere ilişkili ölüm gibi verilere tam olarak ulaşamadığımız için hastalığa özgü sağkalım analizlerimizde kullanamadık. Kadın hastalarda radyolojik parametrelerden sadece 1 tanesine eşik değer belirlemiş olmamız hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz. Retrospektif veriler nedeniyle çalışmamızda sadece radyolojik sarkopeni parametrelerini değerlendirilmiştir, oysaki çalışmamızda “*frailty*” semptomlarının değerlendirilmemiş olmasının da önemli bir kısıtlayıcı faktör olduğunu düşünüyoruz. Çünkü sarkopeni tanısında tam bir klinik değerlendirme için “*frailty*” semptomlarının gerekli olduğu unutulmamalıdır¹¹.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Radikal sistektomi, morbidite ve mortalitesi yüksek olan genellikle ileri yaş erişkinlerde yapılması gereken zorlayıcı bir cerrahi girişimdir. Günümüzde birçok çalışma, kas kütlelerinin radikal sistektomi ile tedavi edilen mesane kanserli hastalarda komplikasyon oranını, perioperatif mortaliteyi ve uzun vadeli mortaliteyi tahmin edebildiğini göstermektedir. Bu nedenle RS planlanan hastaların, sarkopenik veya non-sarkopenik olduğunu tespit etmek hasta seçimi ve prognozu öngörmeye fayda sağlayacaktır.

Hemen hemen her mesane kanseri hastasına uygulanan abdomen BT görüntülemesinden (ek maliyet ve girişim gerektirmeden) elde edilen sarkopeni parametrelerinden; erkek hastalarda 3 parametrenin (SMI tip 1, SMI tip 2 ve PMI tip 2) kadın hastalarda ise SMD 'nin genel sağkalımı etkileyebilecek prognostik faktör olduğunu belirledik. Bu parametrelerin radikal sistektomi sonrası genel sağkalımı öngörmeye önemli bir yeri olduğunu yaptığımız analizler ile gösterdik.

Daha önce yapılan çalışmalarda radyolojik sarkopeni tanısında kullanılan parametrelerin ülkemiz hasta popülasyonunda belirlenen eşik değerleri yoktu. Bizim çalışmamız; ülkemiz popülasyonunda eşik değerleri belirleyen, parametrelerin birbirine kıyasla genel sağkalımı öngörmedeki etkinliğini karşılaştıran, SMI tip 2 ve PMI tip 2'yi tanımlayan ilk çalışmadır. Bu yaptığımız çalışma ile literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

7. TÜRKÇE ÖZET

Giriş ve Amaç:

Çalışmamızın amacı; mesane kanseri nedeni ile radikal sistektomi yapılan hastalarda genel sağkalımı öngörmeye kullanılabilecek radyolojik sarkopeni parametrelerini belirlemek, bu parametrelerin her birinin genel sağkalım üzerine etkilerini araştırmak ve bu parametrelerin eşik değerlerini ülkemiz popülasyonunda belirlemektir.

Gereç ve Yöntem:

1 Ocak 2009 – 1 Ocak 2022 tarihleri arasında kliniğimizde ürotelyal mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılan, ameliyat öncesi 3 ay ve daha kısa süre içerisinde abdomen BT görüntüsü olan 183 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. BT görüntüleri CoreSlicer (versiyon 1.0.0; Montreal, Quebec, Kanada) web tabanlı yazılıma aktarıldı. CoreSlicer üzerinden vücut kas kitlesinin bir göstergesi olarak kabul edilen L3 vertebra seviyesindeki iskelet kas alanları ve PACS sistemi üzerinden ortalama HU ölçümleri yapıldı. Bu ölçümler üzerinden sarkopeni ile alakalı (SMI tip 1, SMI tip 2, PMI tip 1, PMI tip 2 ve SMD) 5 parametre elde edildi. Gruplar arasındaki farklılık bağımsız örneklem t testi ya da *Mann-Whitney U* testi ile, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler *Ki-kare* analizi ile belirlendi. Sağkalım analizinde *Log-Rank* testi ile *Kaplan-Meier* yöntemi ve *Cox* regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen hastaların, 156 (%85,2)'si erkek ve 27 (%14,8)'i kadındı. Hastaların ortanca yaşı 65 (60-71, ÇAA)'idi. Hastaların 146'sında (%79,8) sigara kullanım öyküsü vardı. Hastaların %59'u pT3 ve üzeri evre tümörü sahipti. Hastaların onkolojik takip süresi ortanca 22 (10-50, ÇAA) aydı. ROC analizi ile erkeklerde SMI tip 1, SMI tip 2, PMI tip 2 ve kadınlarda SMD için eşik değerler bulundu. Erkek hastalarda; SMI tip 1, SMI tip 2 ve PMI tip 2 için eşik değerler sırasıyla (45,3 cm²/m², 9,53 ve 1,47) olarak hesaplandı ve kadın hastalarda ise SMD için eşik değer 39 HU olarak hesaplandı.

Genel sağkalımda etkili olabilecek faktörler ile tek değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. Erkek hastalarda; yaş ($p=0.03$), pT evresi ($p < 0.001$), pN evresi ($p=0.002$), SMI tip 1 ($p < 0.001$), SMI tip 2 ($p < 0.001$) ve PMI tip 2 ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kadın hastalarda; pT evresi ($p=0.017$), pN evresi ($p=0.025$) ve SMD ($p=0.024$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan faktörler ile çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. SMI tip 1'i içeren çok değişkenli analizde; pT evresi ($p=0.004$), pN evresi ($p=0.045$) ve SMI tip 1 ($p < 0.001$) anlamlı bulundu. SMI tip 2'yi içeren çok değişkenli analizde; pT evresi ($p=0.003$), pN evresi ($p=0.025$) ve SMI tip 2 ($p < 0.001$) anlamlı bulundu. PMI tip 2'yi içeren çok değişkenli analizde; pT evresi ($p=0,011$) ve PMI tip 2 ($p=0.016$) anlamlı bulundu. Kadın hastalarda ise pT ve pN evresi anlamlılığını kaybetti sadece SMD ($p=0.018$) anlamlı olarak bulundu.

Sarkopenik veya non-sarkopenik olarak sınıflandırılan hastaların genel sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Erkek hastalarda; SMI tip 1'e göre sarkopenik olan hastaların genel sağkalımı sarkopenik olmayanlara göre daha düşüktü ($p < 0.001$), SMI tip 2'ye göre sarkopenik olan hastaların genel sağkalımı sarkopenik olmayanlara göre daha düşüktü ($p < 0.001$) ve PMI tip 2'ye göre de göre sarkopenik olan hastaların genel sağkalımı sarkopenik olmayanlara göre daha düşüktü ($p=0.001$). Kadın hastalarda; SMD 'ye göre sarkopenik olan hastaların sarkopenik olmayanlara göre genel sağkalım oranı daha düşüktü ($p=0.014$).

Sonuç:

Radikal sistektomi yapılan sarkopenik hastaların genel sağkalım oranları non-sarkopenik hastalara göre daha düşüktür. Bu çalışma ile ülkemiz popülasyonunda bazı parametrelerin eşik değerlerini belirledik ve radyolojik sarkopeni parametrelerinin her birinin genel sağkalım üzerindeki etkisini rapor ederek literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, radikal sistektomi, sarkopeni, genel sağkalım.

8. İNGİLİZCE ÖZET / ABSTRACT

Introduction: The purpose of our study; is to determine radiological sarcopenia parameters that can be used to predict overall survival in patients who underwent radical cystectomy due to bladder cancer, and to investigate the effects of each of these parameters on overall survival, and to determine the threshold values of these parameters in our country's population.

Materials and Methods: 183 patients who underwent radical cystectomy for urothelial bladder cancer in our clinic between January 1, 2009 and January 1, 2022, and had an abdominal CT scan 3 months or less before surgery were included in the study. The patients' data were examined retrospectively. CT images were imported into the web-based software CoreSlicer (version 1.0.0; Montreal, Quebec, Canada). Skeletal muscle areas at the level of the 3rd lumbar vertebra, which is considered an indicator of body muscle mass, were measured via CoreSlicer, and average HU measurements were made via the PACS system. From these measurements, 5 parameters related to sarcopenia (SMI type 1, SMI type 2, PMI type 1, PMI type 2 and SMD) were obtained. Differences between groups were determined by independent samples t test or Mann-Whitney U test, and relationships between categorical variables were determined by Chi-square analysis. Log-Rank test, Kaplan-Meier method and Cox regression analysis were used in survival analysis.

Results: Of the patients included in the study, 156 (85.2%) were male and 27 (14.8%) were female. The median age of the patients was 65 (60-71). 146 (79.8%) of the patients had a history of smoking. 59% of the patients had pT3 and above stage tumors. The median oncological follow-up period of the patients was 22 (10-50, IQR) months. With ROC analysis, threshold values were found for SMI type 1, SMI type 2, PMI type 2 in men and SMD in women. In male patients; The threshold values for SMI type 1, SMI type 2 and PMI type 2 were calculated as in order (45.3 cm²/m², 9.53 and 1.47), respectively, and in female patients, the threshold value for SMD was calculated as 39 HU.

Univariate Cox regression analysis was performed with factors that may affect overall survival. In male patients; age ($p=0.03$), pT stage ($p= <0.001$), pN stage ($p=0.002$), SMI type 1 ($p= <0.001$), SMI type 2 ($p= <0.001$) and PMI type 2 ($p= 0.001$) was found to be statistically significant. In female patients; pT stage ($p=0.017$), pN stage ($p=0.025$) and SMD ($p=0.024$) were found to be statistically significant.

Multivariate Cox regression analysis was performed with the factors that were significant in univariate analysis. In multivariate analysis including SMI type 1; pT stage ($p=0.004$), pN stage ($p=0.045$) and SMI type 1 ($p= <0.001$) were found to be significant. In multivariate analysis including SMI type 2; pT stage ($p=0.003$), pN stage ($p=0.025$) and SMI type 2 ($p= <0.001$) were found to be significant. In multivariate analysis including PMI type 2; pT stage ($p=0.011$) and PMI type 2 ($p=0.016$) were found to be significant. In female patients, pT and pN stages lost their significance and only SMD ($p=0.018$) was found to be significant.

Overall survival analyzes of patients classified as sarcopenic or non-sarcopenic were performed using the Kaplan-Meier method. In male patients; The overall survival of patients who were sarcopenic according to SMI type 1 was lower than those who were non-sarcopenic ($p = <0.001$), the overall survival of patients who were sarcopenic according to SMI type 2 was lower than those who were non-sarcopenic ($p = <0.001$), and those who were sarcopenic according to PMI type 2 had lower overall survival. According to the results, the overall survival of sarcopenic patients was lower than that of non-sarcopenic patients ($p = 0.001$). In female patients; Patients who were sarcopenic according to SMD had a lower overall survival rate than those who were not sarcopenic ($p=0.014$).

Conclusion: The overall survival rates of sarcopenic patients who undergo radical cystectomy are lower than non-sarcopenic patients. With this study, we determined the threshold values of some parameters in our country's population and aimed to contribute to the literature by reporting the effect of each of the radiological sarcopenia parameters on overall survival.

Keywords: Bladder cancer, radical cystectomy, sarcopenia, overall survival.

9. KAYNAKÇA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):404-423.
3. Kösem ME, Teke K. Mesane Tümörlerinin Genel Özellikleri. İçinde: Bayrak BY, editör. *Mesane Tümörleri.* Ankara: Akademisyen, 2021; s. 13,19.
4. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, et al. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ)-2019 update. *Eur Urol.* 2019;76(5):639-657.
5. DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017;96(8):507-514.
6. Pecoraro M, Takeuchi M, Vargas HA, et al. Overview of VI-RADS in Bladder Cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214(6):1259-1268.
7. Lenis AT, Lec PM, Chamie K, et al. Bladder Cancer: A Review. *Jama.* 2020;324(19):1980-1991.
8. Martin L, Birdsall L, MacDonald N, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol.* 2013;31(12):1539-1547.
9. 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. *The Lancet Oncology.* 2008;9(7):629-635.
10. 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 and Ageing.* 2010;39(4):412-423.
11. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing.* 2019;48(1):16-31.
12. Kara F, Keskinçilic B. Türkiye Kanser İstatistikleri 2016. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2019.
13. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. *Cancer Tomorrow.* (2021).
14. Halaseh SA, Halaseh S, Alali Y, et al. A review of the etiology and epidemiology of bladder cancer: All you need to know. *Cureus.* 2022;14(7).
15. Mushtaq J, Thuraija R, Nair RJS. Bladder cancer. *Surgery (Oxford).* 2019;37(9):529-537.
16. Zaghoul, Mohamed S. Bladder cancer and schistosomiasis. *J Egypt Natl Cancer Inst.* 2012;24(4):151-159.
17. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *Jama.* 2011;306(7):737-745.
18. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten F-J, et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *International Journal of Epidemiology.* 2016;45(3):857-870.
19. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: A pooled analysis of 11 case-control studies. *International Journal of Cancer.* 2000;86(2):289-294.
20. Takkouche B, Etminan M, Montes-Martínez AJJ. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *Jama.* 2005;293(20):2516-2525.

21. Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, et al. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1992;6(1):1-30.
22. Liu S, Yang T, Na R, et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. *International Urology and Nephrology.* 2015;47:951-958.
23. Waldhoer T, Berger I, Haidinger G, et al. Sex differences of \geq pT1 bladder cancer survival in Austria: a descriptive, long-term, nation-wide analysis based on 27,773 patients. *Urologia Int.* 2015;94(4):383-389.
24. Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, and Ahmedin Jemal. "Cancer statistics, 2019." *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
25. Linn JF, Sesterhenn I, Mostofi FK, et al. The molecular characteristics of bladder cancer in young patients. *J Urol.* 1998;159(5):1493-1496.
26. Martin C, Leiser CL, O'Neil B, et al. Familial cancer clustering in urothelial cancer: a population-based case-control study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2018;110(5):527-533.
27. Kassouf W, Black PC, Tuziak T, et al. Distinctive expression pattern of ErbB family receptors signifies an aggressive variant of bladder cancer. *J Urol.* 2008;179(1):353-358.
28. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 2014;507(7492):315.
29. Jebar AH, Hurst CD, Tomlinson DC, et al. FGFR3 and Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma. *Oncogene.* 2005;24(33):5218-5225.
30. Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, et al. Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology.* 2005;66(6):64-74.
31. Mitra, Anirban P., Ram H. Datar, and Richard J. Cote. Molecular pathways in invasive bladder cancer: new insights into mechanisms, progression, and target identification. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24(35):5552-5564.
32. Pollard C, Smith SC, Theodorescu DJ, Erimm. Molecular genesis of non-muscle-invasive urothelial carcinoma (NMIUC). *Expert Reviews In Molecular Medicine.* 2010;12:e10.
33. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract.* 2010;8(1):1-7.
34. Wu X, Obata T, Khan Q, et al. The phosphatidylinositol-3 kinase pathway regulates bladder cancer cell invasion. *BJU Int.* 2004;93(1):143-150.
35. Van der Post R, Kiemeny L, Ligtenberg M, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet.* 2010;47(7):464-470.
36. Casadei C, Dizman N, Schepisi G, et al. Targeted therapies for advanced bladder cancer: new strategies with FGFR inhibitors. *Therapeutic Advances In Medical Oncol.* 2019;11:1758835919890285.
37. Zhang X, Zhang Y. Bladder Cancer and Genetic Mutations. *Cell Biochem Biophys.* 2015;73:65-69.
38. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013;63(2):234-241.
39. Chen H-I, Liou S-H, Loh C-H, et al. Bladder cancer screening and monitoring of 4, 4'-methylenebis (2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. *Urology.* 2005;66(2):305-310.
40. Zamora-Ros R, Sacerdote C, Ricceri F, et al. Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *British Journal of Cancer.* 2014;111(9):1870-1880.
41. Teleka S, Häggström C, Nagel G, et al. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: a prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. *Int. J of Cancer.* 2018;143(12):3071-3082.
42. Xu Y, Huo R, Chen X, et al. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine.* 2017;96(46).

43. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 1994;61:1-241.
44. Bayne CE, Farah D, Herbst KW, et al. Role of urinary tract infection in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Urology*. 2018;36:1181-1190.
45. Moschini M, Zaffuto E, Karakiewicz PI, et al. External beam radiotherapy increases the risk of bladder cancer when compared with radical prostatectomy in patients affected by prostate cancer: a population-based analysis. *Eur Urol*. 2019;75(2):319-328.
46. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol*. 2005;174(1):107-110.
47. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):953-959.
48. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int*. 2009;104(10):1436-1440.
49. Pathak A, Advani S, Gopal R, et al. Urinary bladder cancer following cyclophosphamide therapy for Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*. 1992;8(6):503-504.
50. Cordon-Cardo CJTAjop. Mutations of cell cycle regulators. Biological and clinical implications for human neoplasia. *Am J Pathol*. 1995;147(3):545.
51. Obermann E, Junker K, Stoehr R, et al. Frequent genetic alterations in flat urothelial hyperplasias and concomitant papillary bladder cancer as detected by CGH, LOH, and FISH analyses. *J Pathol*. 2003;199(1):50-57.
52. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, et al. Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Cancer*. 2000;88(3):625-631.
53. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part B: prostate and bladder tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106-119.
54. Sauter G, Algaba F, Amin MB, et al. Noninvasive urothelial neoplasia: WHO classification of non-invasive papillary urothelial tumors. In: JN Eble, G Sauter, JI Epstein, I Sesterhenn, eds. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon, France: IARC Press; 2004.
55. Milord RA, Lecksell K, Epstein JI. An objective morphologic parameter to aid in the diagnosis of flat urothelial carcinoma in situ. *Hum Pathol*. 2001;32(9):997-1002.
56. Amin MB, McKenney JK, Paner GP, et al. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: pathology. *Eur Urol*. 2013;63(1):16-35.
57. Amin M, Trpkov K, Lopez-Beltran A, et al. Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(8):e20-34.
58. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms of the Urinary Bladder. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(12):1435-1448.
59. Readal N, Epstein JI. Papillary urothelial hyperplasia: relationship to urothelial neoplasms. *Pathology (Phila)*. 2010;42(4):360-363.
60. van Oers JM, Adam C, Denzinger S, et al. Chromosome 9 deletions are more frequent than FGFR3 mutations in flat urothelial hyperplasias of the bladder. *International Journal of Cancer*. 2006;119(5):1212-1215.
61. Epstein JI. Diagnosis and classification of flat, papillary, and invasive urothelial carcinoma: the WHO/ISUP consensus. *Int J Surg Pathol*. 2010;18(3 suppl):106S-111S.
62. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas*. 4th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 900 s.

63. Kurth K, Denis L, Bouffieux C, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1995;31(11):1840-1846.
64. Amin, M.B.; Berney, D.M.; Compérat, E.M.; Hartmann, A.; Menon, S.; Netto, G.J.; Raspollini, M.R.; Rubin, M.A.; Tickoo, S.K.; Turajlic, S.; et al. WHO Classification of Tumours: Urinary and Male Genital Tumours, 5th ed.; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2022.
65. Compérat E, Amin MB, Berney DM, et al. What's new in WHO fifth edition—urinary tract. *Histopathology*. 2022;81(4):439-446.
66. Veskimäe E, Espinos EL, Bruins HM, et al. What is the prognostic and clinical importance of urothelial and nonurothelial histological variants of bladder cancer in predicting oncological outcomes in patients with muscle-invasive and metastatic bladder cancer? A European association of urology muscle invasive and metastatic bladder cancer guidelines panel systematic review. *Eur Urol. Oncol*. 2019;2(6):625-642.
67. Willis DL, Fernandez MI, Dickstein RJ, et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *J Urol*. 2015;193(4):1129-1134.
68. Comperat EM, Burger M, Gontero P, et al. Grading of Urothelial Carcinoma and The New "World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016". *Eur Urol Focus*. 2019;5(3):457-466.
69. Rogers CG, Palapattu GS, Shariat SF, et al. Clinical outcomes following radical cystectomy for primary nontransitional cell carcinoma of the bladder compared to transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 2006;175(6):2048-2053.
70. Ghoneim MA, El-Mekresh MM, El-Baz MA, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol*. 1997;158(2):393-399.
71. El-Sebaie M, Zaghloul MS, Howard G, et al. Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management. *Int J Clin Oncol*. 2005;10:20-25.
72. Petersen RO, Sesterhenn I, Davis CJ. *Urologic pathology: A Text and Atlas*. 3th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 208 s.
73. Black PC, Brown GA, Dinney CP. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. *Urol Oncol*. 2009;27(1):3-7.
74. El-Taji O, Al-Mitwalli A, Malik F, et al. Secondary neoplasms of the urinary bladder—clinical management and oncological outcomes. *Translational Andr and Urol*. 2021;10(6):2427.
75. Bates, and Baithun. Secondary neoplasms of the bladder are histological mimics of nontransitional cell primary tumours: clinicopathological and histological features of 282 cases. *Histopathology*. 2000;36(1):32-40.
76. Wong VK, Ganeshan D, Jensen CT, et al. Imaging and management of bladder cancer. *Cancers*. 2021;13(6):1396.
77. Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. 1990;66(3):543-548.
78. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2008;54(2):303-314.
79. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol*. 2007;178(6):2314-2330.
80. Quek ML, Stein JP, Clark PE, et al. Microscopic and gross extravesical extension in pathological staging of bladder cancer. *J Urol*. 2004;171(2):640-645.
81. Breyer J, Denzinger S, Otto W, et al. Outcome of patients with pathological tumor stage T3 urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy in a single-center series with 116 patients. *Urol Int*. 2014;93(3):311-319.

82. Amin, Mahul B., et al. Organization of the AJCC Cancer Staging Manual. AJCC Cancer Staging Manual. 2016; 31-37.
83. Pagano F, Bassi P, Drago Ferrante GL, et al. Is stage pT4a (D1) reliable in assessing transitional cell carcinoma involvement of the prostate in patients with a concurrent bladder cancer? A necessary distinction for contiguous or noncontiguous involvement. J Urol. 1996;155(1):244-247.
84. Khadra M, Pickard R, Charlton M, et al. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. J Urol. 2000;163(2):524-527.
85. Fossa SD, Ous S, Berner A. Clinical significance of the "palpable mass" in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. Br J Urol. 1991;67(1):54-60.
86. Tan WS, Sarpong R, Khetrupal P, et al. Can renal and bladder ultrasound replace computerized tomography urogram in patients investigated for microscopic hematuria? J Urol. 2018;200(5):973-980.
87. Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, et al. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. Abdominal Radiology. 2018;43:663-671.
88. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. J Urol. 2005;174(3):859-861.
89. Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, et al. Bladder cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017;15(10):1240-1267.
90. Rajesh A, Sokhi H, Fung R, et al. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. Clinical Radiology. 2011;66(12):1140-1145.
91. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). Eur Urol. 2018;74(3):294-306.
92. Del Giudice F, Barchetti G, De Berardinis E, et al. Prospective Assessment of Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) and Its Clinical Impact on the Management of High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Patients Candidate for Repeated Transurethral Resection. Eur Urol. 2020;77(1):101-109.
93. Metwally MI, Zeed NA, Hamed EM, et al. The validity, reliability, and reviewer acceptance of VI-RADS in assessing muscle invasion by bladder cancer: a multicenter prospective study. Eur Radiol. 2021;31(9):6949-6961.
94. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, et al. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. Pharmacoeconomics. 2003;21:1315-1330.
95. Koss LG, Melamed MR. Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 912 s.
96. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. Urol Oncol Semin Orig Investig. 2015;33(2):66.e25-66.e31.
97. Van Rhijn BW, Van der Poel HG, van Der Kwast THJ. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. Eur Urol. 2005;47(6):736-748.
98. Krajewski W, Kościelska-Kasprzak K, Rymaszewska J, et al. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial. Quality of Life Research. 2017;26:625-634.
99. Mariappan Paramanathan, Alexandra Zachou, and Kenneth M. Grigor. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. Eur Urol. 2010;57(5):843-849.

100. Andius P, Johansson SL, Holmäng 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(4):758-762.
101. Otto W, Breyer J, Herdegen S, et al. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. *Int. Urol. and Nephrol*. 2017;49:431-437.
102. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol*. 2012;61(2):378-384.
103. Andersson M, Berger M, Zieger K, et al. The diagnostic challenge of suspicious or positive malignant urine cytology findings when cystoscopy findings are normal: an outpatient blue-light flexible cystoscopy may solve the problem. *Scandinavian Journal of Urology*. 2021;55(4):263-267.
104. Lamm, D. L. Carcinoma in situ. *The Urologic clinics of North America*. 1992;19(3):499-508.
105. Sylvester RJ, Rodriguez O, Hernandez V, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2021;79(4):480-488.
106. Suarez-Ibarrola R, Soria F, Abufaraj M, et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU international*. 2019;123(4):646-650.
107. Teoh JY-C, MacLennan S, Chan VW-S, et al. An international collaborative consensus statement on en bloc resection of bladder tumour incorporating two systematic reviews, a two-round Delphi survey, and a consensus meeting. *Eur Urol*. 2020;78(4):546-569.
108. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU international*. 2012;110(2b):E76-E79.
109. Cumberbatch MG, Foerster B, Catto JW, et al. Repeat transurethral resection in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2018;73(6):925-933.
110. Bishr M, Lattouf J-B, Latour M, et al. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Canadian Urological Association Journal*. 2014;8(5-6):E306.
111. Grignon, D., F. Brimo, and E. Comperat. *Urinary tract carcinomas—1122 biopsy and transurethral resection specimen*. Sydney, Australia: International Collaboration on Cancer Reporting. (2019).
112. May F, Treiber U, Hartung R, et al. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. *Eur Urol*. 2003;44(1):47-50.
113. Bai Y, Liu L, Yuan H, et al. Safety and efficacy of transurethral laser therapy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgical oncology*. 2014;12(1):1-9.
114. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*. 2002;41(5):523-531.
115. Elmamoun, Mamoun H., Tim J. Christmas, and C. R. Woodhouse. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC)-avoidance, recognition, management and consent. *BJU international*. 2014;113.
116. Abern MR, Owusu RA, Anderson MR, et al. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013;11(4):477-484.
117. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahson S, et al. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol*. 2008;179(1):101-106.

118. Soloway, Mark S., and Steven Masters. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation influence of cauterization. *Cancer*. 1980;46(5):1158-1163.
119. Böhle A, Jurczok A, Ardelt P, et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol*. 2002;167(1):357-363.
120. Byar, David, Clyde Blackard, and Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Comparisons of placebo, pyridoxine, and topical thiotepa in preventing recurrence of stage I bladder cancer. *Urology*. 1977;10(6):556-561.
121. Steinberg RL, Packiam VT, Thomas LJ, et al. Intravesical sequential gemcitabine and docetaxel versus bacillus calmette-guerin (BCG) plus interferon in patients with recurrent non-muscle invasive bladder cancer following a single induction course of BCG. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier 2022;9. e1-9. e7.
122. McElree IM, Steinberg RL, Martin AC, et al. Sequential intravesical gemcitabine and docetaxel for bacillus Calmette-Guérin-naïve high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer. *J Urol*. 2022;208(3):589-599.
123. Oddens JR, Sylvester RJ, Brausi MA, et al. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin relative to maintenance epirubicin in patients with stage Ta T1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. *Eur Urol*. 2014;66(4):694-701.
124. Sylvester, Richard J., ADRIAN PM van der MEIJDEN, and Donald L. Lamm. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002;168(5):1964-1970.
125. Arends, Tom JH, Antoine G. van der Heijden, and J. Alfred Witjes. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2014;192(3):708-713.
126. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T, et al. Value of an immediate intravesical instillation of mitomycin C in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective multicentre randomised study in 2243 patients. *Eur Urol*. 2018;73(2):226-232.
127. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon- α 2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol*. 2010;57(1):25-31.
128. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol*. 2009;56(2):260-265.
129. Morales A, D. Eidingen and A. W. Bruce. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116(2):180-182.
130. LAMM D. L., et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. 2000;163(4):1124-1129.
131. Brake M, Loertzer H, Horsch R, et al. Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for stage T1 superficial bladder cancer. *Urology*. 2000;55(5):673-678.
132. Wright KM. FDA Approves Pembrolizumab for BCG-Unresponsive NMIBC. *Oncology (Williston Park)*. 2020;34(2):44.
133. Fritsche H-M, Burger M, Svatek RS, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol*. 2010;57(2):300-309.
134. Turker P, Bostrom PJ, Wroclawski ML, et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU international*. 2012;110(6):804-811.

135. Svatek RS, Shariat SF, Novara G, et al. Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. *BJU international*. 2011;107(6).
136. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol*. 2007;51(1):137-151.
137. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, et al. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol*. 2004;45(3):292-296.
138. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*. 2006;176(6):2414-2422.
139. Holmäng Sten, and Sonny L. Johansson. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol*. 2002;167(4):1634-1637.
140. Mariappan Paramanathan, Gordon Smith. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol*. 2005;173(4):1108-1111.
141. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012;62(2):290-302.
142. Lenis AT, Lec PM, Chamie K. Urinary diversion. *Jama*. 2020;324(21):2222-2222.
143. Russell B, Liedberg F, Khan MS, et al. A systematic review and meta-analysis of delay in radical cystectomy and the effect on survival in bladder cancer patients. *European Urology Oncology*. 2020;3(2):239-249.
144. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World Journal of Urology*. 2006;24:296-304.
145. Darwish C, Sparks A, Amdur R, et al. Trends in treatment strategies and comparison of outcomes in lymph node positive bladder cancer: an analysis of the national cancer database. *Urology*. 2020;146:168-176.
146. Donat SM. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective?. *World Journal of Urology*. 2006;24(5):557-64.
147. Gakis G, Black PC, Bochner BH, et al. Systematic review on the fate of the remnant urothelium after radical cystectomy. *Eur Urol*. 2017;71(4):545-557.
148. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol*. 2012;188(6):2046-2054.
149. Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, et al. Cystectomy—technical considerations in male and female patients. *EAU Update Series*. 2005;3(3):138-146.
150. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014;66(1):120-137.
151. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(22):3772-81.
152. Porter MP, Kerrigan MC, Donato BM, Ramsey SD. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2011* (Vol. 29, No. 3, pp. 252-258). Elsevier.
153. Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis. *The Oncologist*. 2016;21(6):708-715.

154. of Trialists IC, Finnbladder NBCSG, de Tratamiento Oncologico CUE, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(16):2171.
155. 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(4):639-653.
156. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(22):2102-2114.
157. Loehrer Sr PJ, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1066-1073.
158. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(21):4602-4608.
159. Qu H-C, Huang Y, Mu Z-Y, et al. Efficacy and safety of chemotherapy regimens in advanced or metastatic bladder and urothelial carcinomas: an updated network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;10:1507.
160. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):1483-1492.
161. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;389(10064):67-76.
162. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and Ageing*. 2014;43(6):748-759.
163. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical nutrition*. 2017;36(1):49-64.
164. Cederholm T, Jensen G, Correia M, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition—a consensus report from the global clinical nutrition community. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2019;10(1):207-217.
165. Paccagnella A, Morassutti I, Rosti G. Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients. *Current Opinion in Oncology*. 2011;23(4):322-330.
166. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M146-M157.
167. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2016;7(1):28-36.
168. Woo J, Leung J, Morley JE. Defining sarcopenia in terms of incident adverse outcomes. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015;16(3):247-52.
169. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age and Ageing*. 2011;40(4):423-429.
170. 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. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(5):466.e461-466. e467.

171. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, Araujo de Carvalho I, Amuthavalli Thiyagarajan J, Bautmans I, Bertière MC, Brandi ML. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatrics*. 2016;16:1-0.
172. 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(4):189.
173. Sergi G, De Rui M, Veronese N, et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clinical nutrition*. 2015;34(4):667-673.
174. Bruyère O, Beaudart C, Reginster J-Y, et al. Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: an international survey. *European Geriatric Medicine*. 2016;7(3):243-246.
175. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2017;29:19-27.
176. Beaudart C, Biver E, Reginster JY, et al. Validation of the SarQoL®, a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017;8(2):238-244.
177. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373-383.
178. Mullie L, Afilalo J. CoreSlicer: a web toolkit for analytic morphomics. *BMC Medical Imaging*. 2019;19:1-4.
179. Derstine BA, Holcombe SA, Ross BE, et al. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. *Scientific reports*. 2018;8(1):11369.
180. Hua X, Liao J-F, Huang X, et al. Sarcopenia is associated with higher toxicity and poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2020;12:1758835920947612.
181. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):489-495.
182. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol*. 2021;79(1):82-104.
183. Yilmaz H, Cinar NB, Avci IE, Telli E, Uslubas AK, Teke K, Dillioglulugil O. The systemic inflammation response index: An independent predictive factor for survival outcomes of bladder cancer stronger than other inflammatory markers. *InUrologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2023(Vol. 41, No. 5, pp. 256-e1). Elsevier.
184. Teke K, Avci IE, Cinar NB, Baynal EA, Bosnali E, Polat S, Yilmaz H, Kara O, Dillioglulugil O. Immune-inflammatory-nutritional status predicts oncologic outcomes after radical cystectomy for urothelial carcinoma of bladder. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2023.
185. Engelmann SU, Pickl C, Haas M, et al. Body Composition of Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Sarcopenia, Low Psoas Muscle Index, and Myosteatosis Are Independent Risk Factors for Mortality. *Cancers*. 2023;15(6):1778.
186. Lee C, Park I-J, Kim K-W, et al. Influence of postoperative changes in sarcopenia on long-term survival in non-metastatic colorectal cancer patients. *Cancers*. 2021;13(10):2410.
187. Fukushima H, Yokoyama M, Nakanishi Y, et al. Sarcopenia as a prognostic biomarker of advanced urothelial carcinoma. *PLoS One*. 2015;10(1):e0115895.

188. Psutka SP, Carrasco A, Schmit GD, et al. Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancer-specific and all-cause mortality. *Cancer*. 2014;120(18):2910-2918.
189. Xiao J, Caan BJ, Weltzien E, et al. Associations of pre-existing co-morbidities with skeletal muscle mass and radiodensity in patients with non-metastatic colorectal cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018;9(4):654-663.
190. Ibilbor C, Psutka SP, Herrera J, et al. The association between sarcopenia and bladder cancer-specific mortality and all-cause mortality after radical cystectomy: A systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2021;19(1):98-103.
191. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, El-Mekresh M, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol*. 2008;180(1):121-127.
192. Smith AB, Deal AM, Yu H, et al. Sarcopenia as a predictor of complications and survival following radical cystectomy. *J Urol*. 2014;191(6):1714-1720.
193. Yamashita S, Iguchi T, Koike H, et al. Impact of preoperative sarcopenia and myosteatosis on prognosis after radical cystectomy in patients with bladder cancer. *International Journal of Urology*. 2021;28(7):757-762.
194. Mayr R, Gierth M, Zeman F, et al. Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018;9(3):505-513.
195. Kasahara R, Kawahara T, Ohtake S, et al. A low psoas muscle index before treatment can predict a poorer prognosis in advanced bladder cancer patients who receive gemcitabine and nedaplatin therapy. *BioMed Research International*. 2017;2017.
196. Ahmadi H, Montie JE, Weizer AZ, et al. Patient psoas muscle mass as a predictor of complications and survival after radical cystectomy. *Current Urology Reports*. 2015;16:1-7.
197. Oliver J, Vemana G, Vetter J, et al. 1626 sarcopenia predicts post-operative complications and length of stay following radical cystectomy. *J Urol*. 2013;189(4S):e668-e669.
198. Lurje I, Czigany Z, Eischet S, et al. The prognostic impact of preoperative body composition in perihilar and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology Communications*. 2022;6(9):2400-2417.
199. Aleixo G, Williams G, Nyrop K, et al. Muscle composition and outcomes in patients with breast cancer: meta-analysis and systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019;177:569-579.
200. van Hoogstraten LM, Man CC, Witjes JA, et al. Low adherence to recommended use of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *World Journal of Urology*. 2023:1-9.