T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

İNVAZİV MESANE KANSERİ NEDENİYLE RADİKAL SİSTEKTOMİ OPERASYONU YAPILAN HASTALARDA PREOPERATİF PAN-İMMUNE ENFLAMASYON DEĞERİNİN SAĞ KALIMA ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Rıdvan Kayar

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

İNVAZİV MESANE KANSERİ NEDENİYLE RADİKAL SİSTEKTOMİ OPERASYONU YAPILAN HASTALARDA PREOPERATİF PAN-İMMUNE ENFLAMASYON DEĞERİNİN SAĞ KALIMA ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Rıdvan Kayar

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Yavuz Baştuğ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince gerek tıbbi gerekse insani eğitimiyle, mesleğim ve hayatımla ilgili fikirlerimin şekillenmesinde önemli rolü olan, asistanlarına görev bilincinin yanında vizyon da yükleyen değerli hocam, kliniğimizin eğitim sorumlusu Prof. Dr. Metin İshak Öztürk'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Kliniğimizin idari sorumlusu Op. Dr. Ömer Ergin Yücebaş'a desteği için teşekkür ederim.

İyi bir hekim olma yolunda benden yardımını esirgemeyen ağabeylerim Op. Dr. Hüseyin Kanberoğlu, Doç. Dr. Mehmet Akyüz, Dr. Öğr. Üyesi Yavuz Baştuğ, Prof. Dr. Orhan Koca, Doç. Dr. Serdar Aykan, Op. Dr. Çağatay Tosun, Doç. Dr. Ramazan Topaktaş, Doç. Dr. Emre Karabay, Doç. Dr. Ahmet Ürkmez'e iyi bir cerrah ve iyi bir hekim olma yolunda bana aktardıkları bilgi ve birikim için teşekkür ederim.

Asistanlığa başladığımdan beri yardımlarını esirgemeyen kıdemlilerim Doç. Dr. Musab Ali Kutluhan, Op. Dr. Emre Tokuç, Op. Dr. Serdar Duvar, Op. Dr. Emrah Özsoy, Op. Dr. Kemal Kayar ve şu an beraber çalıştığım asistan doktor arkadaşlarım İlker Artuk, Emre Pehlevan, Samet Demir, Haşim Çaçan, Recep Çıkrıkçı ve Şafak Gözükara'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimde büyük yardımları olan hastanemizin Tıbbi Onkoloji bölümünde çalışmış olup şu an Dokuz Eylül Üniversite'sinde çalışan Dr. Öğr. Üyesi Elif Atağ Akyürek'e teşekkür ederim.

Kliniğimizde ve ameliyathanemizde asistanlığım süresince yardım ve sabırlarını esirgemeyen hemşirelerimiz ve personellerimize teşekkür ederim.

Eğitim hayatıma başladığım ilk günden itibaren kısıtlı imkanlarına rağmen beni daima destekleyen ve hayata hazırlayan anneme, babama, ablama ve abim Op. Dr. Kemal Kayar'a minnettarım.

Mesleğin ve hayatın verdiği stresi benimle paylaşan, yol arkadaşım, sevgili eşim Op. Dr. Burçak Konukçu Kayar'a ne kadar teşekkür etsem azdır.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iii
TABLOLAR LİSTESİ v
ŞEKİLER LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER 3
MATERYAL VE METOD 24
BULGULAR 26
TARTIŞMA 46
SONUÇ 52
KAYNAKLAR 53
ÖZGEÇMİŞ 72
EKLER 77

KISALTMALAR

MK: Mesane Kanseri

NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı

PLR: Platellet Lenfosit Oranı

SII: Sistemik İnflamatuar İndeks

PIV: Pan immün İnflamasyon Değeri

KİOMK: Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri

KİMK: Kasa İnvaze Mesane Kanseri

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes Mellitus

KAH: Koroner Arter Hastalığı

SCC: Skuamöz Hücreli Kanser

AK: Adenokarsinom

ÜK: Ürotelyal Karsinom

CIS: Karsinoma İn Situ

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

LVI: Lenfovasküler İnvazyon

PNI: Perinöral İnvazyon

RS: Radikal Sistektomi

MR: Manyetik Rezonans

VIRADS: Vesical Imaging Reporting and Data System

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CCI: Charlson Komorbite İndeksi

LND: Lenf Nodu Diseksiyonu

ERAS: Ameliyat Sonrası Erken İyileşme

CRP: C Reaktif Protein

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. DSÖ 2016 Mesane Kanseri Sınıflaması 8

Tablo 2. MK'nin 2017 TNM Evrelemesi 9

Tablo 3. KİOMK'nin DSÖ 1973 ve 2004/2016 'ya göre Sınıflandırılması 10

Tablo 4. Ulusal Kanser Enstitüsü (NIH) MK Evreleme 11

Tablo 5. Charlson Komorbite İndeksi 14

Tablo 6. Hastaların Demografik Verileri 26

Tablo 7. Histopatolojik Veriler -1 27

Tablo 8. Histopatolojik Veriler -2 28

Tablo 9. ROC Analiz Sonuçları..... 35

Tablo 10. Genel Sağ Kalım Analizleri 36

Tablo 11. Progresyonu olan Hastaların Hastalıksız Sağ Kalım Analizleri 40

Tablo 12. PIV'ye göre Histopatolojik Özellikler 45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. MK T evrelemesi 10

Şekil 2. LND Tipleri 18

Şekil 3. NLR'nin ROC analizi 29

Şekil 4. NLR'nin Genel Sağ Kalım Kaplan Meier Eğrisi 30

Şekil 5. PLR'nin ROC analizi 31

Şekil 6. PLR'nin Genel Sağ Kalım Kaplan Meier Eğrisi 32

Şekil 7. SII'nın ROC analizi 32

Şekil 8. SII'nın Genel Sağ Kalım Kaplan Meier Eğrisi 33

Şekil 9. PIV'nin ROC analizi 34

Şekil 10. PIV'nin Genel Sağ Kalım Kaplan Meier Eğrisi 35

Şekil 11. NLR'nin Progresyonu olan Hastalardaki Hastalıksız Sağ Kalım Kaplan Meier Eğrisi 37

Şekil 12. PLR'nin Progresyonu olan Hastalardaki Hastalıksız Sağ Kalım Kaplan Meier Eğrisi 38

Şekil 13. SII'nın Progresyonu olan Hastalardaki Hastalıksız Sağ Kalım Kaplan Meier Eğrisi 39

Şekil 14. PIV'nin Progresyonu olan Hastalardaki Hastalıksız Sağ Kalım Kaplan Meier Eğrisi 40

ÖZET

AMAÇ

Non-metastatik kasa invaze mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi operasyonu yapılan hastaların preoperatif PIV'nin genel sağ kalım, hastalıksız sağ kalım ile olan ilişkisini değerlendirmeyi planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2014 ile Ocak 2022 yılları arasında merkezimizde non-metastatik kasa invaze mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Dışlama kriterleri sonrası çalışmamıza 119 hasta dahil edildi. PIV "(monosit sayısı x nötrofil sayısı x platellet sayısı) / (lenfosit sayısı)" formülü ile hesaplandı. İstatistik analizde IBM SPSS 25 kullanılmıştır. PIV'nin ideal kesme değerleri ROC eğrisi analizi ile tespit edilmiştir. PIV'nin sağ kalım üzerine etkilerinin tespit edilebilmesi için Kaplan-Meier analizi kullanılmıştır. P değeri 0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 65±14 idi. Ortalama takip süresi 36 ay idi. Genel sağ kalım süresi ortalama 36.2 ay, progresyonu olanların hastalıksız sağ kalım süresi 13.5 ay idi. ROC analizinde; PIV'nin 406,29'un üstünde olmasının sağ kalım için kriter olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır ($p<0,001$). Genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalımda yüksek PIV değeri kötü prognostik faktör olarak saptandı (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,002$). NLR yüksekliğinde de genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalıma etkinliği PIV ile benzerdi (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$). PLR ve SII'da ise ROC analizinde saptanan sağ kalım kriteri için genel sağ kalımda PIV ve NLR ile benzerdi (sırasıyla; $p=0,003$, $p<0,001$) ancak hastalıksız sağ kalımda istatistiksel olarak anlamsız saptandı (sırasıyla; $p=0,299$, $p=0,167$).

T subgrup evrelemesi, LN durumu, AJCC stage ve LVI varlığı ile PIV'nin 406,29'un üstünde olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla; p=0,013, p=0,019, p=0,004, p=0,007).

SONUÇ

Preoperatif yüksek PIV değeri, non-metastatik kasa invaze mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılan hastalarda sağ kalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olabilir. Yüksek PIV değeri kötü sağ kalım ile ilişkilendirilebilir. Prospektif çok merkezli çalışmalar yapılarak sağ kalım ve mesane kanserinin histopatolojik özellikleri ile PIV değeri arasındaki ilişki sağlamlaştırılabilir.

ANAHTAR KELİMELER:

İnvaziv mesane kanseri, Pan-immün inflamasyon değeri, Sağ kalım

ABSTRACT

AIM

The study aimed to evaluate the association between preoperative pan-immune inflammation value (PIV) and overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in patients who underwent radical cystectomy for non-metastatic muscle-invasive bladder cancer.

MATERIAL AND METHOD

A total of 119 patients with non-metastatic muscle-invasive bladder cancer who underwent radical cystectomy at our institution between January 2014 and January 2022 were included in this retrospective study. PIV was calculated using the formula (monocyte count × neutrophil count × platelet count) / lymphocyte count. IBM SPSS 25 was used for statistical analysis. Ideal cutoff values for PIV were determined using ROC curve analysis. Kaplan-Meier analysis was used to evaluate the impact of PIV on survival outcomes.

RESULTS

The mean age of patients was 65±14 years, and the mean follow-up duration was 36 months. The ideal cutoff value for PIV was determined to be 406.29, and a PIV above this value was associated with poorer OS ($p<0.001$) and DFS ($p=0.002$). Higher neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) values were also associated with poorer OS ($p<0.001$) and DFS ($p<0.001$), with similar effectiveness to PIV. PIV was found to be more effective than platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic immune-inflammation index (SII) in predicting OS, but not DFS.

CONCLUSION

Preoperative PIV may serve as an independent prognostic factor for OS in patients with non-metastatic muscle-invasive bladder cancer who undergo radical

cystectomy. A high PIV value was associated with poorer survival outcomes. Prospective multicenter studies are needed to further validate the relationship between PIV and histopathological features of bladder cancer.

KEY WORDS:

Invasive bladder cancer, Pan-immune inflammation value, Survival

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri (MK), Dünya'da en sık gözlenen onuncu kanser tipidir. Erkeklerde kadınlardan daha sık gözlenmektedir. Dünya'da yaşa göre standardize insidansı erkeklerde yüz binde 9.5 iken kadınlarda ise yüz binde 2.4'tür (1). MK'nin etiolojisinde en sık tütün maruziyeti, ikincil en sık neden mesleki kimyasal maruziyeti diğer nedenler ise sırasıyla radyoterapi, kronik üriner sistem enfeksiyonu, mesane şiştozomiyazisi ve genetik faktörlerdir (2–6) .

Metastatik olmayan mesane kanseri, kasa invaze olan ve olmayan olarak iki alt grupta incelenir. Kasa invaze olan mesane tümörlerinin prognozu, sağ kalımı invaze olmayanlara göre daha kötüdür. Kasa invaziv metastatik olmayan mesane kanserlerinde radikal sistektomi ile genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu altın standart tedavidir (7). Radikal sistektomi ameliyatı sonrası 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı yüzde 68 iken 10 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı yüzde 66'dır (7). Radikal sistektomi ameliyatı sonrası prognoz T evresi, N evresi, kanserin histopatolojik alt tipi, lenfovasküler invazyonu, metastaz varlığı gibi durumlara bağlıdır (8).

Metastatik olmayan kasa invaze mesane kanserinde, radikal sistektomi sonrası yüksek mortalite ve nüks oranları değerlendirildiğinde uygun tedavi yöntemini belirlemek için ameliyat öncesi prognostik bir belirteç gerekmektedir (9).

Sistemik inflamasyon, tümör hücrelerine karşı bir bağışıklık sistemi tepkisidir. Makrofaj ve lenfostilerin tümör hücrelerine karşı koruyucu etkinliği bilinmektedir (10). Nötrofil, vasküler endotelyal growth faktör ve interlökin-8 üzerinden tümör anjiogenezini ve invazyonunu indükleyebilir. Platellet de tümör anjiogenezini indükleyebilir. Hücre dışı matriks proteinleri sayesinde monositler ile tümör metastazı indüklenebilir.

Son yıllarda nötrofil lenfosit oranı (NLR), platellet lenfosit oranı (PLR), sistemik inflamatuar indeks (SII) gibi inflamatuar belirteçlerin mesane kanserinde prognozu öngörmede etkin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (11–13). Pan immün

inflamasyon değeri (PIV); monosit, lenfosit, platellet, lenfosit değerleri ile hesaplanmaktadır. Son dönemlerde PIV'ın metastatik olmayan ya da metastatik hastalıklarından prognostik bir belirteç olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Kolorektal kanserler, ağız mukoza kanserleri, meme kanserinde yüksek PIV değerinin seviyesi ile kanserin prognozu ilişkilendirilmiştir (14,15). MK'de PIV'nin prognozu ve progresyonunu ilişkilendiren bir çalışma ya da meta analiz mevcut değildir.

Çalışmamızda PIV'nin metastatik olmayan kasa invaze mesane kanserinde radikal sistektomi ameliyatından önceki değerinin birincil olarak genel sağ kalımı, hastalıksız sağ kalımı ile olan ilişkisini, ikincil olarak ise histopatolojik özelliklerine göre değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Mesanenin Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

2.1.1. Mesanenin Embriyolojisi

Mesane embriyonel gelişimin dördüncü haftasında kloakanın arkada rektum önde ise ürogenital sinüs olarak ikiye ayrılması ile başlar. Ürogenital sinüs gelişiminde ilerleyerek mesaneyi meydana getirir ancak alt ucu ise üretrayı oluşturur (16).

Mezonefrik kanal ile kloaka birleşir ve mezonefrik kanalın bir parçası mesanenin arka duvarına eklenir. Mezonefrik kanalın bir parçası olan üreter tomurcuğunun mesaneye ayrı bir açıklığı vardır. Böbreklerin yukarı migrasyonu ile üreter yukarı çıktıkça mezonefrik kanal kökleri trigon bölgesini oluşturmak için aşağıya doğru taşınır. Ürogenital sinüsten kaynaklanan endodermal hücreler trigon bölgesindeki mezodermal hücre epitelinin yerine gelir. Böylece mesanenin gelişimi tamamlanmış olur (16).

2.1.2. Mesanenin Anatomisi

Mesane idrarın depolanmasını sağlayan ekstraperitoneal bir organdır. Erişkinlerde simfizis pubisin arkasında pelviste bulunur ancak çocuklarda erişkine göre daha yukarıda lokalizedir (17).

Erkeklerde mesane anteriorda simfizis pubis ile posteriorda ise seminal vezikül ve rektum ile komşudur. Kadınlarda ise mesane anteriorda simfizis pubis posteriorda uterus ve vajina ile komşudur. Mesanenin kubbesi ve posterior duvarı intraperitoneal olduğu için ince bağırsak ve sigmoid kolon ile komşudur. Mesane kubbesi ise urakus kalıntısı olan median umblikal ligament ile karın ön duvarına bağlıdır (17). Mesanenin arteriyel kanlanması; hipogastrik arterin dalları olan süperior, orta ve inferior vezikallerden ile obturator ile gluteal arterden aldığı küçük dallar ile meydana gelir. Kadınlarda uterin ve vajinal arterlerde mesaneye dallar verir (17).

Mesanenin venöz dolaşımı ise vezikal venöz pleksuslar ile hipogastrik vene dökülür. Mesanenin lenfatik drenajı ise sırasıyla perivezikal lenfatik pleksuslardan başlayarak eksternal iliak lenf nodlarına oradan internal iliak lenf nodlarına ve common iliak seviyesine doğru ilerler nadiren de olsa presakral lenf nodlarına drene olmaktadır (17).

Mesanenin innervasyonunda otonom sinir sisteminin hem sempatik hem de parasempatik lifleri birlikte görev alır. Parasempatik sinir sistemi S2-4'ten gelir. Sempatik sinir sistemi ise Lomber 1-2 ve Torakal 11-12'den gelir.

2.1.3. Mesanenin Histolojisi

Mesane duvarı; içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskuler ve serözal tabaklardan meydana gelir.

Mesanenin mukozası değişici epitelden meydana gelir. Üreter, mesane, proksimal üretra benzer epitel dokusundan oluşur. Mesane mukozası apikal, orta ve bazal tabaklardan meydana gelir. Apikal tabaka; mesane lümeni ile aradaki bariyer görevini alır. İki çekirdekli şemsiye hücrelerinden meydana gelir. Bu şemsiye hücreleri sıkı bir bariyer etkisi meydana getirir. Şemsiye hücreleri yüzeyindeki üroplakin tabakası yüzeyel alanı kaplayan plak haline gelir. Orta tabaka; 2 ila 3 poligonal hücrelerden meydana gelir. Bazal tabaka; 2 ila 3 katlı kübik hücrelerden meydana gelir. Mesane mukozası, mesane gevşek iken 5 ila 7 katmandan oluşur ancak mesane idrar ile dolduğu zaman 2 ya da 3 katman halinde yeniden düzenlenir ve bu nedenle mesane mukozasına değişici epitel denir (18).

Lamina propria, submukozal alanda mukoza ile muskuler tabaka arasında bulunan tabakadır. Elastik lifler, kılcal damarlar, sinir uçları, lenfatikler ve intertisyel Cajal hücreleri bu tabakada bulunur. Cajal hücreleri sinir uçları ile muskuler tabaka arasında bağlantı kurmayı sağlar (18).

Muskuler tabaka, detrusor kası olarak da bilinir. Muskuler tabakadan en içte uzunlamasına ortada sirküler en dışta ise yine uzunlamasına olarak seyreder. Bu kas yapısı en organize şekilde mesane boynunda bulunur (18).

Seroza, mesanenin periton ile bağlantılı olduğu yerde periton tabakası ile devam eden bir bağ doku tabakasıdır (18).

2.2. Mesane Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji

MK, Dünya'da en sık gözlenen onuncu kanser tipidir. Erkeklerde kadınlardan daha sık gözlenmektedir. Dünya'da yaşa göre standardize insidansı erkeklerde yüz binde 9.5 iken kadınlarda ise yüz binde 2.4'tür (1). MK'nin insidansı ve ölüm oranları, risk faktörü farklılıkları ülkelere göre teşhis ve tedavilerin bulunabilirliği nedeniyle farklılık göstermektedir. Risk faktörlerinin sıklığına göre MK insidansında bölgesel değişiklikler olabilir.

MK, kasa invaze olan ve invaze olmayan olarak iki grupta incelenir. MK'li hastaların yüzde 75'i kasa invaze olmayan evrede başvuruda bulunmaktadır. 40 yaşın altındaki hastalarda bu oran daha yüksektir (19). Kasa invazyonu olmayan mesane kanseri (KİOMK) tanılı hastalar daha uzun süreli sağ kalıma sahiptirler (1).

2.2.2. Etiyoloji

2.2.2.1. Tütün Kullanımı

MK gelişimi için bilinen en sık predispozan faktör tütün kullanımıdır. Erkek vakaların yüzde 50-60'ına kadın vakaların ise yüzde 20-30'una neden olur (20,21). MK insidansı günde tüketilen sigara miktarı ve sigaranın kullanım süresi ile doğrudan ilişkilidir (22). Gandini, S. ve ark. yaptığı bir meta analizde 1961 yılları ile 2003 yılları arasında sigara tüketimi ile MK arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sigara tüketimi bırakılmış olsa bile önceden olan tüketimin riski arttırdığına yönelik bulgular mevcuttur (23). Genç yaşta sigara kullanımına başlanması MK'de ölüm riskini

arttırmaktadır (24). Sigarayı bırakmak mesane kanseri riskini azaltmaktadır. Sigarayı bıraktıktan sonraki ilk dört yılda mesane kanseri oranı yüzde 40 azalırken 25 yıl sonra yüzde 60 seviyesinde azalmaktadır (22).

2.2.2.2. Kimyasal Maruziyet

Mesleki kimyasal maruziyeti MK'nin en sık bilinen ikinci nedenidir. Tekstil, boya, deri gibi işlerde çalışan kişilerde kimyasal maruziyeti arttıkça mesane kanseri riski artar ancak saç boyası maruziyeti riski arttırmaz (25,26). Kimyasal maruziyeti olan kişilerde 10 yıldan daha fazla maruziyette MK riskini önemli ölçüde artmaktadır (27).

2.2.2.3. Radyoterapi

Jinekolojik kanser sonrası uygulanan radyoterapi tedavisinin MK riskini arttırdığı bilinmektedir (28). Prostat kanseri sonrası radyoterapi alan hastalarda da MK riskinin arttığı belirtilmektedir ancak yoğunluk modülasyonlu radyoterapi (IMRT) alan hastalarda sekonder MK riski azalmıştır (29). Radyasyona sekonder meydana gelen MK için uzun süreli takip ve yaşam ömrü gerekmektedir. Uzun süreli yaşam ömrü olan hastalarda MK gelişme riski yüksektir (29).

2.2.2.4. Mesane Şiştozomiyazisi ve Kronik Üriner Sistem Enfeksiyonu

Mesane şiştozomiyazisi, mesanenin skuamöz hücreli karsinomuna (SCC) neden olmaktadır. Mısır gibi Afrika bölgelerinde şitozomiyazis enfeksiyonu yaygın olarak görülmektedir ve enfeksiyonun engellenmesi ile SCC riski azaltılabilir (6).

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu ve üriner sistemdeki taşın kronik irritasyonu ile SCC riski arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur (5).

2.2.2.5. Cinsiyet

Erkeklerde MK'nin meydana gelme riski daha fazla iken kadınlar da MK'nin sağ kalım süresi daha kısa ve prognozu daha kötüdür (30). Kadınlardaki MK'nin sağ

kalım süresi kısalığı ve prognozunun kötü olmasında östrojen ve androjen sevilerinin değişikliğinin rol aldığı ya da kadınların teşhiste erkeklerden geç kalındığı düşünülmektedir (31–33).

2.2.2.6. Diyet ve İlaç Kullanımı

Tiyazolidindionlar (pioglitazon, rosiglitazon), Tip 2 Diyabetes Mellitus'ta kullanılan oral antidiyabetik ilaçlardır. Meta analizlerde Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı olan hastaların uzun süreli ve yüksek doz tiyazolidindion kullanımı ile MK riskinde artış olduğu belirtilmiştir (34). The U.S. Food and Drug Admistiration (FDA), bilinen MK'li olgularda pioglitazon kullanımını önermemektedir (35).

MK ile diyetsel faktörler açısından kırmızı et tüketimi, sıvı alımı, meyve ve sebze ile anlamlı bir ilişki bulunamamış olup Akdeniz tipi beslenme ile agresif MK arasında ters bir ilişki saptanmıştır (36).

2.2.3. Patoloji

MK histopatolojik olarak incelendiğinde MK vakalarının yüzde 90'ından daha fazlası ürotelyal karsinom (ÜK), yüzde 5-6 oranında SCC, yüzde 1-2 oranında adenokarsinom (AK), yüzde 1-2 oranında ise undiferansiye tümörler mevcuttur (37). MK'nin histopatolojik olarak değerlendirilmesinde ÜK'nin saptanan varyant histolojisinin prognozu pür ÜK'ye göre daha kötüdür (38).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2016 yılında yayınladığı MK'nin histopatolojik sınıflanması Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. DSÖ 2016 Mesane Kanseri Sınıflaması (39)

Ürotelyal Tümörler
İnfiltratif ürotelyal karsinom
Yuvalanan 'Nested', büyük 'nested' dahil
Mikrokistik
Mikropapiller
Lenfoepitelyoma-benzeri
Plazmositoid / Taşlı yüzük hecreli / yaygın sarkomatoid
Dev hücreli
Az diferansiye
Yağdan zengin
Berrak hücreli
İnvaziv olmayan ürotelyal lezyonlar
Ürotelyal karsinoma in situ
İnvaziv olmayan papiller ürotelyal karsinom, düşük grade
İnvaziv olmayan papiller ürotelyal karsinom, yüksek grade
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
Ürotelyal papillom
Ters ürotelyal papillom
Malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon
Ürotelyal displazi

Skuamöz hücreli neoplaziler
Saf skuamöz hücreli karsinom
Verrükoz karsinom
Skuamöz hücreli papillom

Glandüler neoplaziler
Adenokarsinom
Villöz adenom

Urakal karsinom

Müllerian tip tümörler
Berrak hücreli Karsinom
Endometrioid karsinom

Nöroendokrin tümörler
Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
İyi diferansiye nöroendokrin karsinom
Paraganglioma

Melanositik tümörler
Malign melanom
Nevüs
Melanozis

Mezenkimal tümörler
Rabdomiyosarkom
Leyomiyosarkom
Anjiyosarkom
İnflamatuar miyofibroblastik tümör
Perivasküler epiteloid hücre tümörleri
• Benign
• Malign
Soliter fibröz tümör
Leyomiyom
Hemanjiyom
Granüler hücre tümörü
Nörofibroma

Ürotelyal sistem hemopoietic and lenfoid tümörleri

Çeşitli Tümörler
Skene, Cowper ve Littre bezi tümörleri
Metastsik tümörler ve diğer organlardan uzanan tümörler
Üst üriner sistem epitelyal tümörleri
Mesane divertikülünden köken alan tümörler
Üretradan kaynaklanan tümörler

2.2.4. TNM Evrelemesi

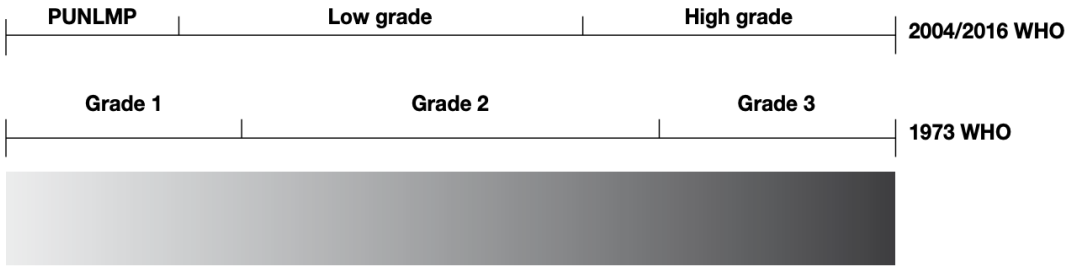
Tablo 2. MK'nin 2017 TNM Evrelemesi (40)

T - Primer tümör	
TX	Primer olarak tümör tespit edilmemiştir.
T0	Primer tümör için bir kanıt bulunmamaktadır.
Ta	Non invaziv papiller kanser
Tis	Karsinoma in-situ 'Flat(Non-Papiller) tümör'
T1	Subepidermal bağ dokusunu invaze etmiş tümör
T2	Kası invaze etmiş tümör T2a Tümör yüzeysel kasları invaze etmiş (iç yarısını) T2b Tümör derin kasları invaze etmiş (dış yarısını)
	T3 Tümör perivezikal dokuyu invaze etmiş T3a Mikroskopik olarak T3b Makroskopik olarak (mesane dışı kitle)
T4	Tümör Prostat stroması, Vesiküla Seminalis, Uterus, Vajina, Pelvik duvar, Abdominal duvarı invaze ettiyse T4a Tümör Prostat stroması, Vesiküla Seminalis, Uterus veya Vajinayı işgal ettiyse T4b Tümör Pelvik duvarı veya Abdominal duvarı invaze ettiyse
N - Bölgesel Lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi.
NO	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Gerçek pelvis içinde tek bir lenf noduna metastaz saptandı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral)
N2	Gerçek pelvis içinde birden fazla lenf noduna metastaz saptandı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral)
N3	Kommon iliak lenf nodlarına bir veya birden fazla metastaz
M- Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok M1a Bölgesel olmayan lenf nodlarına M1b Diğer uzak metastazlar

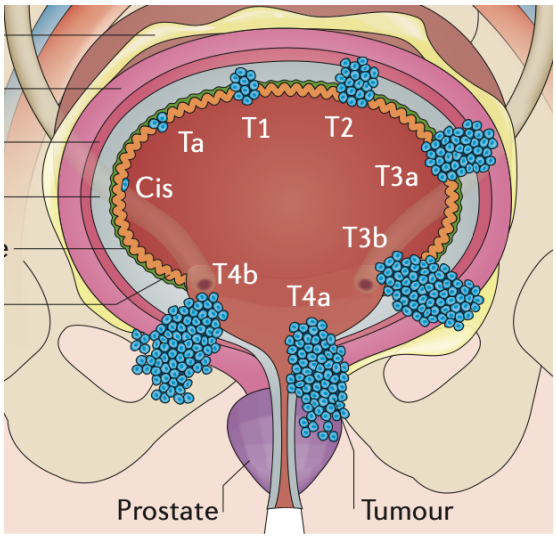
Mukoza ve lamina propriayı invaze eden tümörler sırası ile Ta ve T1 olarak değerlendirilir. Epitel içerisinde sınırlı yüksek riskli lezyonlar karsinoma in situ (CIS) olarak değerlendirilir. CIS ile inflamasyon süreçleri karışabilir. CIS genellikle multifokal olarak üreter, üretra, prostatta gözlenebilir (41). CIS tanısı patolojik olarak konur. CIS; birincil, ikincil ve eş zamanlı olmak üzeri 3 farklı grupta sınıflandırılır. Birincil CIS, geçmişte ya da aynı anda bilinen papiller tümörü olmayan CIS olarak değerlendirilir. İkincil CIS, MK nedeniyle takipli ve önceki patolojilerinde CIS

olmayan olarak sınıflandırılır. Eş zamanlı CIS mesanede papiller bir tümörle eş zamanlı olarak saptanan olarak sınıflandırılır (42).

Tablo 3. KİOMK'nin DSÖ 1973 ve 2004/2016 'ya göre Sınıflandırılması (40)



DSÖ'nün 1973 ve 2004/2016 sınıflamaları progresyonu açısından prognostik değere sahip iken nüksü anlamlı bir prognostik değere sahip değildir (43). Primer TaLG tümör ile PLUMP benzer progresyona sahip olduğu için DSÖ 2004/2016'da ayrı bir evreleme kullanılmasını önermemektedir (44).Radikal sistektomi (RS) patoloji raporunda invazyonun derinliği, lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı, CIS varlığı, toplam lenf nodu sayısı ve pozitif lenf nodu sayısı, cerrahi sınır, prostat, vajina ve uterusa ait bilgiler bulunmalıdır (45).Neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi olan hastaların RS patolojisi ypTNM olarak değerlendirilir ve ypT0N0 olarak sonuçlanır ise iyi prognoz ile uyumludur (46).



Şekil 1. MK T evrelemesi (47)

Tablo 4. Ulusal Kanser Enstitüsü (NIH) MK Evreleme (48)

EVRE	EVRE GRUPLARI
0A	**TaN0M0**
0İS	**TisN0M0**
1	**T1N0M0**
2	**T2a-T2b N0M0**
3A	**T3a-T3b-T4a N0M0 veya T1-4aN1M0**
3B	**T1-4a N2 veya N3 M0**
4A	**T4b N0M0 veya Ta-4b N0-3 M1a**
4B	**Ta-4b N0-3 M1b**

2.2.5 Kasa İnvaze Mesane Kanserinde Tanısal Değerlendirme

2.2.5.1. Semptom ve Fizik Muayene

Ağrısız pıhtılı hematüri MK'nin en sık gözlenen semptomudur ancak disüri, urgency, mikroskobik hematüri gibi semptomlarda gözlenebilir. Lokal ileri olan MK'de ise pelvik ağrı ya da kitlenin basısına sekonder meydana gelen üriner sistem obstrüksiyonunun eşlik ettiği ağrılar gözlenebilir.

MK nedeniyle operasyon planlanan hastalara anestezi altında operasyon öncesi rektal ya da vajinal bimanuel palpasyon yapılması önerilir. Kitlenin ele gelmesi ya da pelvik duvara fiksasyonu hakkında bilgi verir (49).

2.2.5.2. Görüntüleme

Manyetik rezonans (MR) ile bilgisayarlı tomografi (BT) karşılaştırıldığında MR'nin yumuşak dokudaki çözünürlük yüksekliği nedeniyle VI-RADs skorlama

sistemini kullanan multiparametrik (mp) MR'nin kasa invaziv ve kasa invaziv olmayan mesane kanserlerini saptamada doğruluğu kanıtlanmıştır (50).

BT'nin MR'ye karşı en değerli özelliği çekim süresinin daha az olması ve hasta uyumunun daha kolay olmasıdır. BT kasa invazyon değerlendirilmesi açısından suboptimaldir ancak T3b ve üzeri ile çevre doku invazyonunu değerlendirmede değerlidir (51). MR ve BT, T2 ile T3a arasında ayrım yapmakta yeterli değildir (52).

Lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde hem BT hem MR'nin spesifitesi düşüktür. BT ve MR'de lenf nodu boyutsal olarak değerlendirilmektedir. Pelvik bölgedeki lenf nodları 8 mm'den büyük, abdominal lenf nodları 10 mm'den büyük ise anlamlı olarak kabul edilir (53).

Üst üriner sistem değerlendirilmesinde birincil olarak BT ürografi önerilir. BT ürografi MR ürografiye göre daha tanısaldır ancak MR ürografi kontrast madde alerjisine sahip olan hastalarda birincil olarak önerilir (54).

BT ürografi ile üst üriner sistemdeki papiller ve solid yapıdaki lezyonlar saptanabilir ancak yüzeyel (flat) lezyonları saptamada özgüllüğü düşüktür. Üst üriner sistemde meydana gelen dilatasyon kötü prognoz ile uyumludur ve büyümüş lenf nodlarının varlığı üst üriner sistemdeki metastazları öngörebilir (55,56).

Uzak metastaz değerlendirilmesi BT ya da MR kullanılabilir. Akciğere yönelik olarak BT ancak yumuşak doku değerlendirilmesinde MR önerilir (57). İnvaziv MK'de kemik ve beyin metastazı nadir olarak gözlenir rutin tarama önerilmez ancak hastanın kemik ağrısı vb. gibi semptomları olduğunda görüntüleme önerilir (58). Kemik metastazı açısından şüpheli olan hastada MR kemik sintigrafisine göre daha tanısaldır (59).

Flurodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) BT'nin mesane kanseri evrelemesinde yerini tam olarak alamamış olup ileriye yönelik umut ışığı olabilecek yayınlar mevcuttur (60).

Avrupa Üroloji Kılavuzunda kasa invaze mesane kanseri tanısı alan hastalarda akciğer, pelvisin değerlendirilmesi için BT önerilirken üst üriner sistemin değerlendirilmesi içinde BT Ürografi güçlü düzeyde önerilmektedir (45).

2.2.5.3. Kasa İnvaziv Mesane Kanserinde Prognostik Belirteçler

2.2.5.3.1. Yaş ve Ameliyat Öncesi Sağlık Durumu

Literatürde invaziv mesane kanseri nedeniyle RS operasyonu planlanan hastaların yaşlı olmasının cerrahi esnasında ya da sonrasındaki komplikasyon riski ile ameliyat sonrası ölüm oranının arttığı belirtilmiştir ancak hastanın sadece yaşının ileri olması hastada cerrahinin kontraendikasyonu hakkında bilgi vermez (61–63).

İnvaziv MK nedeniyle RS operasyonu yapılan hastaların ameliyattan önceki dönemde nutrisyonel bir değerlendirme yöntemi olan yaşa bağlı kas kitlesinde azalma olarak tanımlanan sarkopenisinin olması halinde hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalımı sürelerinin azaldığı bildirilmiştir (64). İnvaziv MK nedeniyle neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda da sarkopeni değerlendirmesinin hastalıksız sağ kalım açısından önemli olduğu bildirilmiştir (65).

Radikal sistektomi operasyonu planlanan hastalarda hastanın yaş, kas kütlesi değerlendirilmesinden ziyade bilinen ek hastalıklarının varlığının ve bilişsel fonksiyonlarının ameliyat öncesi değerlendirilmesi hastalığın prognozuna ve tedaviye olan yanıtını etkileyen önemli faktörlerdir (66). Yaşlı, ek hastalıkları olan ve bilişsel fonksiyon problemi olan hastalarda multidisipliner yaklaşım önerilir (67). Bilişsel fonksiyon kaybı olan hastalarda ameliyattan sonraki dönemlerde Deliryum riskinde bir artış mevcuttur (68).

Cerrahi planlanan hastaların komorbitelerinin mevcudiyeti ile ameliyat sonrası dönemde mortalite ve morbitilerini ön görmek için birçok komorbite ölçekleri geliştirilmiştir (69). Charlson Komorbite İndeksi (CCI) ve Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans skoru bunlardan birkaçıdır. CCI'nın yaşa göre modifiye edilmiş formatı günümüzde en yaygın kullanılan ölçektir (70). CCI'nın

değerlendirilmesi ile hastaların genel sağ kalımı, hastalıksız sağ kalımı ile mortalite açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak anlamlı bulunmuştur (71–74).

Tablo 5. Charlson Komorbite İndeksi (45)

Number of points	Conditions
1	50–60 years
	Myocardial infarction
	Heart failure
	Peripheral vascular insufficiency
	Cerebrovascular disease
	Dementia
	Chronic lung disease
	Connective tissue disease
	Ulcer disease
	Mild liver disease
	Diabetes
2	61–70 years
	Hemiplegia
	Moderate to severe kidney disease
	Diabetes with organ damage
	Tumours of all origins
3	71–80 years
	Moderate to severe liver disease
4	81–z years
5	> 90 years
6	Metastatic solid tumours
	AIDS

2.2.5.3.2. Histopatolojik ve Klinik Bulgular

RS ve lenf nodu diseksiyonu sonrası hastanın nihayi patolojisindeki T evresi, lenf nodu pozitifliği prognostik değişkenler arasındaki en önemli parametrelerdir (75). LVI pozitifliği ile nüks ve sağkalım arasından doğrudan bir ilişki mevcuttur (76) . CIS varlığında üst üriner sistem nüksleri ve lenf nodu metastazı daha sık gözlenmektedir (77). Mesanede trigonda veya mesane boynu lokalizasyonunda olan kitlelerde lenf nodu metastaz riskinin arttığı belirtilmiştir (78,79). Prostatik üretra invazyonu kötü

prognoz ile ilişkilendirilmiş olup prostatik üretrada CIS varlığı ile prostatın stromal invazyonu karşılaştırıldığında prostatın stromal invazyonu olan hastların kansere bağlı sağ kalım oranı daha düşüktür (80).

İlk başvurusunda kasa invaziv mesane kanseri tanılı hastalar ile takiplerinde kas invazyonu saptanan hastalar karşılaştırıldığında takiplerinde kas invazyonu saptanan hastaların neoadjuvan kemoterapiye yanıtı daha kötüdür. Patolojik olarak yanıtları kıyaslandığında ise takiplerinde kas invazyonu saptanan hastaların daha az patolojik yanıt verdikleri gözlenmiştir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi geçiren hastaların olası nüks durumunda primer olarak cerrahi ile tedavi edilenlere göre prognozunun daha kötü olduğu belirtilmiştir (81).

2.2.6. Kasa İnvaziv Mesane Kanserinde (KİMK) Tedavi Planlaması

2.2.6.1. Neoadjuvan Kemoterapi

Metastatik olmayan KİMK'lerin altın standart tedavi yöntemi radikal sistektomidir. RS yapılan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları yüzde 50 seviyelerindedir. Neoadjuvan kemoterapinin amacı klinik olarak N0 olan hastalardaki 5 yıllık sağ kalım oranlarını arttırmak olduğundan 1980'lerden beri neoadjuvan kemoterapi kullanılmaktadır (82–84). Sisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapinin amacı primer olarak mikrometastazları engellemektir.

Neoadjuvan kemoterapinin dezavantajları;

- Kemoterapiye karşı direnç gelişmesi
- Olası sistektominin gecikmesinden dolayı T2 üzeri evrelerde ölüm riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (85).
- Lokorejyonal nüks açısından anlamlı bir fayda sağlamamıştır (86).

Neoadjuvan kemoterapinin avantajları;

- Cerrahi öncesi hastanın kemoterapi tolerasyonunun iyi olmasıMortalite riskinde yüze 16'ya yakın azalma gözlenmiştir (86).
- 10 yıllık kansere bağlı sağ kalımda yüzde 6 artış gözlenmiştir (86).
- Uzak metastazlarda azaltma sağlamıştır (86).

Neoadjuvan kemoterapinin tümörün histopatolojisi ile karşılaştırıldığında SCC tanılı hastalarda neoadjuvan kemoterapiden sağ kalım üzerinde olumlu bir etkisi yoktur. Nörendokrin tümörleri olan hastaların neoadjuvan kemoterapi aldıklarında sağ kalım süresinin ürotelyal karsinomlu hastalara göre daha düşük olduğu saptanmış. Ürotelyal karsinomun varyant patolojilerinden olan mikropapiller, sarkomatoid farklılaşmanın neoadjuvan kemoterapinin sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir olumlu değer alınamamıştır (87).

Klinik ve radyolojik değerlendirmede T2a-4aN0M0 olan hastalarda sisplatin bazlı kemoterapi için uygun ise neoadjuvan kemoterapi önerilmektedir (45).

2.2.6.2. Radikal Sistektomi

RS, metastatik olmayan KİMK'de birincil tedavi yöntemidir (82). RS ameliyatı T2-T4a N0-3 M0 hastalık dışında intravezikal BCG tedavisi alan ancak BCG'ye refrakter ya da relaps olması halinde, transüretral mesane tümörü rezeksiyonu ile bitirilemeyecek boyutta olan hastalarda, metastatik mesane tümörü tanılı tekrarlayan inatçı hematüri ve suprapubik ağrısı olanlarda da primer tedavi olarak önerilebilir (45).

KİMK'de radikal sistektomi ameliyatı için 2020 yılında yayınlanan bir meta analiz de kas invazyonu patolojik olarak ispat edildikten sonra cerrahi için 3 aydan fazla olan gecikmenin sağ kalım üzerine negatif bir etkisinin olduğu belirtilmiştir (88).

2.2.6.2.1. Erkek Hastalarda Radikal Sistektomi

Erkeklerde standart olarak RS ameliyatında mesane ile birlikte prostat, her iki seminal vezikül, distal üreterler ve pelvik bölgedeki lenf nodları çıkarılır. Cerrahi sonrası cinsel fonksiyon kaybı meydana geleceği için cinsel fonksiyon koruyucu cerrahilerde hasta bazlı olarak düşünülebilir. Cinsel fonksiyon koruyucu cerrahide mesaneye sınırlı hastalık olması ve prostat, prostatik üretra ve mesane boynu invazyonu olmamalıdır (45). Radikal sistektomi ameliyatı sonrası hastaların yüzde 21 ila 50'si arasında prostatik adenokarsinom saptanmış ancak sağ kalım üzerine bir etkinliği bulunamamıştır (89,90).

Cinsel fonksiyon koruyucu cerrahiler; prostat koruyucu sistektomi, prostatik kapsül koruyucu sistektomi, seminal vezikül koruyucu sistektomi, sinir koruyucu sistektomidir.

Rutin olarak cinsel fonksiyon koruyucu sistektomi hastalara önerilmemektedir. Cinsel fonksiyonlarının korunması açısından istekli hastalara önerilebilir ancak cerrahi sonrası hastalara yakın takip önerilmelidir. Cinsel fonksiyon koruyucu sistektomilerin birbirlerine üstünlüğü yoktur (91–93).

2.2.6.2.2. Kadın Hastalarda Radikal Sistektomi

Kadın hastalarda radikal sistektomide mesaneye ek olarak üretranın tamamı, uterus, vajinanın anterior duvarı, her iki distal üreter ile pelvik lenf nodları çıkarılır (94).

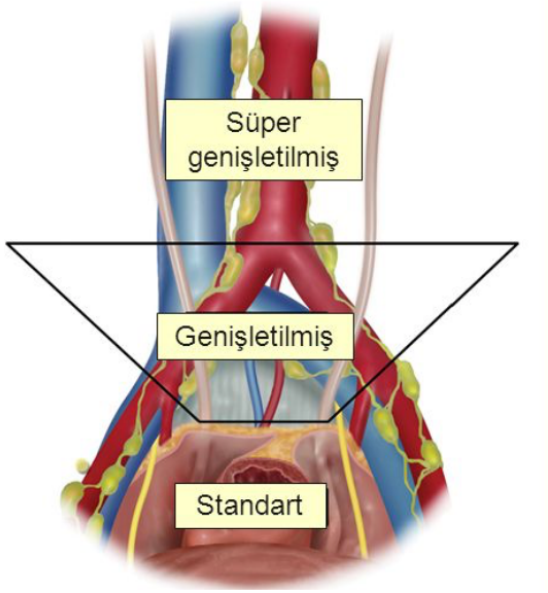
Kadınlarda da erkeklerde olduğu gibi cinsel fonksiyon koruyucu cerrahiler rutin olarak önerilmemektedir. Cinsel fonksiyon koruyucu cerrahide cerrahi sınır negatifliği sağlanabilecek ve T4 evresinde olmayan hastalara önerilebilir. Kadınlarda cinsel fonksiyon koruyucu yaklaşımlar uterus koruyucu, vajina koruyucu, sinir koruyucu, over koruyucu olmak üzere çeşitli teknikler ile uygulanabilir (45). Menapozdan önceki dönemde olan kadın hastalarda bilişsel fonksiyonlar, kemik yoğunluğu, kalp hastalıklarından korunma, hormonal metabolizma açısından over koruyucu cerrahi

önerilmektedir ancak kişinin over ve meme kanseri riskini arttıran bilinen BRCA1/2 taşıyıcılığı veya Lynch Sendromu tanısı var ise bu hastalara over koruması önerilmemektedir (95).

2.2.6.3. Radikal Sistektomide Lenf Adenektominin Yeri ve Önemi

Lenf nodu diseksiyonu hem tedavi edici hem de evreleme amacıyla uygulanmaktadır. MK'nin bölgesel lenfatik drenajı aortik bifurkasyonun alt seviyesi ve pelvik lenf nodlarını içermektedir (96). Kasa invaziv mesane kanserindeki lenf adenektominin net bir tipi yoktur. Lenf adenektomi tipleri (Şekil 2.):

- Standart Lenf nodu diseksiyonu (LND): Medialde üreterin lateralde genitofemoral sinirin aşşağıda ise Clouqet lenf nodu yukarıda ise iliak bifurkasyon ile sınırlıdır. İnternal iliak lenf nodları, obturator lenf nodları, presakral lenf nodları, eksternal iliak lenf nodları ile sınırlı alandaki lenf nodu diseksiyonudur (97).
- Extended LND: Standart LND'ye ek olarak aortik bifurkasyona kadar olan alanın lenf nodu diseksiyonunun yapılmasıdır (97–99).
- Super Extended LND: Extended LND'ye ek olarak inferior mezenterik arter seviyesine kadar yapılan lenf nodu diseksiyonudur (100,101).



Şekil 2. LND Tipleri

Bruins, H.M. ve ark. yaptığı bir meta analizde LND yapılan grupta LND yapılmayan gruba göre onkolojik açıdan daha iyi sonuçlar bildirilmiştir (102). Yapılan meta analizlerde standart, extended ve süper extended LND karşılaştırılmış olup ancak hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine net bir etkinliği tam tanımlanamamıştır (103–105). LND esnasında çıkarılan lenf nodlarının sayısı ile ilişkili olarak lenf nodu miktarında artışın sağ kalım üzerinde olumlu bir etkisinin olduğu belirtilmektedir (106). Retrospektif yapılan çalışmalarda diseke edilen lenf nodu sayısının en az 10 olması ile hem sağ kalım hem de evreleme açısından yeterli olduğu belirtilmektedir (107).

2.2.6.4. Üriner Diversiyon

Üriner diversiyon RS ameliyatı sonrası idrarın vücut dışına taşınması için yapılan bir cerrahi yöntemin genel adıdır. Üriner diversiyon yöntemleri; üreterokutanöstomi, ileal ya da kolonik konduit, neobladder (ortotopik mesane), üreterosigmoidostomi ve çeşitli kontinan poşlardır (45).

Cerrahide uygulanacak olan üriner diversiyon yöntemi hasta ile detaylı olarak mutlaka konuşulmalıdır. Hastanın iyi karar vermesini sağlayarak ameliyattan sonraki dönemde hastanın uyumu ve mutluluğu açısından önemlidir (108).

Cerrahi öncesi bağırsak hazırlığı gerekli değildir ancak hastanın kullanılacak olan bağırsak segmentinden dolayı meydana gelebilecek olan komplikasyonlara hazırlıklı olunmalıdır (109). Postoperatif dönemde erken hareket etme, erken beslenme, sakız kullanımı, bağırsak hareketlendirilmesi açısından metoklopramid kullanımı gastrointestinal iyileşmeyi hızlandırır (110).

Ameliyat sonrası erken iyileşme (ERAS) protokolü, hastaların cerrahi sonrası dönemde daha hızlı olarak iyileşmelerine yardımcı olmaktadır. ERAS protokolünün en önemli basamaklarından biri ağrı yönetimidir. Hastalarda ağrı kesici tedavi olarak kullanılan opioidlerin kullanımının azaltılması birincil önceliktir. Hastalara ameliyattan itibaren yüksek doz asetaminofen tedavisi başlanarak ameliyattan sonraki dönemde bağırsak hareketliliğini azaltacak olan opioidlerden kaçınılması sağlanır.

Geleneksel yaklaşımlardan farklı olarak opioid kullanımının azaltılması hastanın bağırsak hareketliliğinin erkenden geri dönmesine yardımcı olur ancak hastanın daha çok ağrı çekmesine neden olur (111,112).

ERAS protokolününde bir parçası olarak hastalara ameliyattan sonraki dönemde 28 gün boyunca düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi önerilir (113).

2.2.6.4.1. Üreterokutanöstomi

Üriner diversiyon yöntemlerinin en basit olanıdır. Üreterin direkt olarak karın ön duvarı ağızlaştırılması yöntemidir. Bağırsak anastomozu gerektirmedği için hastanede kalış süresi, kanama, ameliyat süresi diğer diversiyon yöntemlerine göre daha kısadır (114,115). Stoma stenozu, cilt florasına sekonder üriner sistem enfeksiyonu ileal konduite göre daha sık meydana gelir (116).

2.2.6.4.2. İleal Konduit

En sık kullanılan ve en iyi bilinen konduit yöntemidir. Pyelonefrit, üreteroileal anastomoz darlığı, üreteroileal anastomoz kaçağı sık görülen komplikasyonlardır (116).

2.2.6.4.3. Ortotopik Mesane (Neobladder)

En sık kullanılan bağırsak segmenti terminal ileumdur. Üretra ile birbirine bağlanan neobladder segmentinin işeme fonksiyonu abdominal ıkınma, üretral sfinkterin gevşemesi yöntemi ile olur. Yaşam beklentisinin kısa olması, ileri derecede bozulmuş karaciğer ve böbrek fonksiyonu, hastanın yaşamını etkileyecek nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar hasta bazlı kontraendikasyonlardandır (45).

Prostatik üretra ya da mesane boynu invazyonu, klinik olarak N2-3 lenf nodu evresi, operasyon esnasında alınan frozen pozitifliği ise histopatolojik açıdan kontraendikasyon nedenlerindendir (117). Rekürren üretral darlık, üretral sfinkterin fonksiyon kaybı, operasyon öncesi alınan yüksek doz radyoterapi ise rölatif kontraendikasyon nedenlerindendir (118).

Neobladder'ın geç komplikasyonları, gece ya da gündüz idrar inkontinansları, üreterointestinal anastomoz darlığı, Vitamin B12 yetmezliğidir (45).

2.2.6.5. Radikal Sistektomi Sonrası Sağ Kalım ve Morbidite

Çok merkezli yapılan çalışmalarda mesane kanseri tanılı hastaların 5 yıllık nükssüz sağ kalımı yüzde 58, kansere bağlı sağ kalımı ise yüzde 66'dır (119). LND sonrası lenf nodu pozitifliği bulunan hastaların 5 yıllık nükssüz sağ kalım oranı yüzde 34 ile 43 arasında değişmektedir (120,121).

2.2.6.6. Radikal Sistektomi Sonrası Adjuvan Kemoterapi

RS ameliyatı sonrası T3-4 ve/veya N0-3 M0 hastalarda neoadjuvan kemoterapi almamış ise sisplatin bazlı kemoterapi rejimi için tıbbi onkoloji hekimi ile değerlendirilmelidir (122).

Adjuvan kemoterapi ile neoadjuvan kemoterapi kıyaslandığında adjuvan kemoterapinin cerrahiyi geciktirmediği için ve nihayi patolojik değerlendirme ile mikrometastaz riskinin az olduğu hastalarda gereksiz kemoterapi kullanımının engellenmesi adjuvan kemoterapinin avantajlarıdır. Dezavantajları ise kemoterapinin cerrahi sonrası kırılgan döneme denk gelmesi ile hastanın tolere edememesidir (123).

Adjuvan immünoterapi için ise çalışmalarda daha yeterli düzeyde umut verici bulgu yoktur (45).

2.3. İnflamasyon

İnflamasyon, vücudun dışarıdan gelen enfeksiyon ve travma gibi durumlara karşı oluşan yanıt olarak tariflenebilir. İnflamasyon akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. İnflamasyonun ilk basamağı dokudaki makrofaj ve mast hücreleri ile meydana gelir. Makrofaj ve mast hücreleri çeşitli sitokin, kemokin, vazoaktif aminleri meydana getirirler. Etkili bir akut inflamasyonda enfeksiyon kaynağı ortadan kaldırılır ve makrofajların etki ettiği rejenerasyon dönemi başlar. Etkisiz bir akut inflamasyonda süreç sonlanmaz ve inflamasyon yeni özellikler kazanarak kronik safhaya geçmeye

başlar. Kronik inflamasyonda nötrofil ve makrofajların yerine T hücreleri geçer. T hücreleri hala inflamasyonda yetersiz ise lenfoid dokuların da eşlik ettiği kronik inflamasyon safhası başlar (124).

2.3.1. İnflamasyon Belirteçleri

C reaktif protein (CRP), akut faz reaktanıdır ve hepatositlerde sentezlenir. CRP sentez geni 1.Kromozomun kısa kolunda bulunur. İnterlökin-1 ve İnterlökin 6 CRP'nin sentezini düzenlerler. Akut inflamasyonda CRP seviyeleri 1000 kata kadar yükselebilir. CRP'nin yükselişi esnasında plazmadaki diğer proteinlerin sentezinde de artış meydana gelir ancak albümin seviyeleri azalabilir (125).

Nötrofiller, vasküler endotel büyüme faktörü ve interlökin-8 gibi sitokinlerin üretimini, matriks metaloproteinaz-9 üretimi yoluyla tümörün anjiyogenezini ve invazyonunu indükleyebilir (126).

Trombositler, artan mikrovasküler geçirgenlik yoluyla tümör anjiyogenezine kolaylık sağlayabilir. Tümörün metastazı ayrıca hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesi yoluyla monositler tarafından ve spesifik bir adezyon molekülüne bağlanarak trombositler tarafından da indüklenebilir (127).

Dolaşımdaki veya mikroçevredeki lenfopeni de immün yetmezliğin bir parçasıdır. Hastaların bağışıklığının tümör ilerlemesi ve metastazına karşı koymak için yetersiz olabileceğini gösterebilir (128).

Nötrofil lenfosit oranı (NLR), platellet lenfosit oranı (PLR) gibi biyokimyasal belirteçler son yıllarda literatürde hastalıksız sağ kalım ve prognostik faktör olarak ilişkilendirilmiştir. NLR ve PLR için herhangi bir eşik değer mevcut değildir (129,130).

Pan immün inflamasyon değeri (PIV), literatürdeki güncel inflamasyon belirteçlerindendir. PIV monosit sayısı, platellet sayısı, nötrofil sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanır. PIV içinde net bir eşik değer

bilinmemektedir ancak yüksek PIV'ninde kötü prognostik faktör ve sağ kalım süresinin kısalığı ile ilişkisi bildirilmiştir (14,131).

2.3.2. Kanser ve İnflamasyon İlişkisi

İnflamasyon, kanserin ortaya çıkışı ve ilerlemesi ile ilişkilidir (132). İnflamasyon esnasında meydana gelen sitokinler inflamatuar hücre proliferasyonunu arttırır ve reaktif oksijen radikallerinin üretimine neden olur. Artan reaktif oksijen radikalleri ile DNA hasarı meydana gelir ve DNA onarımı azalır (133).

Kanser ile inflamasyon arasında karmaşık bir ilişki mevcuttur. Kanser ile ilişkili inflamasyonu düzenleyen mekanizmaların anlaşılabilirliğinin artışıyla ileriki dönemlerde hedefe yönelik tedavilerin kullanılabilirliğinde artış düşünülmektedir (134).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda; Ocak 2014 ile Ocak 2022 yılları arasında Haydarpaşa Numune SUAM'de metastatik olmayan kasa invaziv mesane tümörü nedeniyle RS operasyonu yapılan 163 hasta kaydedilmiştir. RS ameliyati öncesi neoadjuvan kemoterapi alan, bilinen ikincil bir malignitesi olan, akut enfeksiyonu olan, immün sistem yetmezliği olan, takiplerini başka merkezlerde yaptıran hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

18 hastamız neoadjuvan kemoterapi aldığından dolayı, 2 hastamızın edinsel immün yetmezlik tanısı olduğu, 20 hastamızın operasyon sonrası nihai patoloji sonucunda prostat kanseri saptanmasından dolayı, 4 hastamızın ameliyat öncesi dönemde akut üriner sistem enfeksiyonu tanısı olduğu için toplamda 44 hastamız çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma dışı bırakılan hastalar sonrası çalışma grubumuz 119 hasta olarak belirlenmiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları, sigara kullanımı, ameliyattan iki hafta öncesi ile ameliyat tarihi arasında alınmış olan hemogram değerindeki monosit sayısı (10^9/l), lenfosit sayısı (10^9/l), platellet sayısı (10^9/l), nötrofil sayısı (10^9/l) değeri kaydedildi.

Hastaların kaydedilen değerlerinden; (monosit sayısı x nötrofil sayısı x platellet sayısı) / (lenfosit sayısı) ile pan immun inflamasyon değeri 10^{18}/l (PIV), Nötrofil sayısı / Lenfosit sayısı ile NLR değeri, Platellet sayısı / Lenfosit sayısı ile PLR değeri, Platellet sayısı x NLR ile sistemik immün inflamasyon değeri 10^9/l (SII) elde edilmektedir.

Hastaların yapılan RS ameliyatı tarihi, ameliyat sonrası patoloji sonuçlarından T evresi, N evresi, CIS varlığı, karsinom tipi (Ürotelyal, Skuamöz, Adenokarsinom …), ürotelyal karsinom saptanmış ise mevcut olan diferansiyon tipi (Pür ürotelyal karsinom, Skuamöz diferansiasyon, Nested varyant, Sarkomatoid diferansiasyon …), LVI varlığı, perinöral invazyon (PNI) varlığı, cerrahi sınır sonucu, çıkarılan lenf nodu sayısı ve varsa metastatik lenf nodu sayısı, AJCC'ye göre kanser evresi, preoperatif Ecog performans skoru verileri hastane veri tabanından kaydedildi.

Hastalıksız sağ kalım süresi, hastalığın progresyonu mevcut ise progresyon süresi ve progresyonsuz sağ kalım süresi hesaplandı. Sağ kalım süreleri ay şeklinde hesaplandı. Hastaların takip süresi en fazla 111 ay en az ise 15 ay olacak şekilde planlandı.

PIV**,** NLR, SII, PLR ile ameliyat sonrası sağ kalımı, progresyon varlığı, progresyonsuz sağ kalımı, T evresi, N evresi, metastatik lenf nodu sayısı, Ecog performans skoru, karsinom tipi, ürotelyal karsinom diferansiasyonu, LVI ve PNI varlığı, CIS varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, AJCC'ye göre evresi değerlendirildi.

İstatiksel analiz IBM SPSS 25 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Nitel değişkenler için frekans ve yüzde değerleri sunulmuştur. Kan parametrelerine ilişkin kestirim noktaları ROC eğrisi analizi ile tespit edilmiştir. Değişkenlerin sağkalım üzerine etkilerinin tespit edilebilmesi için Kaplan-Meier log rank analizi kullanılmıştır. Bağımsız iki nitel değişken arasındaki karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmıştır. Araştırmada tip I hata oranı 0,05 olarak alınmıştır.

4.BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya 14'ü kadın (%11,8), 105'i erkek (%88,2) toplamda 119 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 65.15'tir**.** Hastaların ortanca yaşı 65 (41-86) olarak saptandı. Hastalar ortanca yaşa göre gruplandırıldı. Hastaların 58'i (%48,7) 65 yaş altında, 61'i (%51,3) ise 65 yaş ve üzeri idi (Tablo-6).

Hastalar ek hastalıklarına göre değerlendirildiğinde; 25 (%21) hastada DM, 56 (%47,1) hastada HT, 23 (%19,3) hastada KAH tanısı mevcuttu. Hastalar kullandıkları sigara miktarına göre sınıflandırıldığında; 5 (%4,2) hastanın sigara kullanım hikayesi yok, 14 (%11,8) hastanın 20 paket/yıl'dan az sigara kullanım öyküsü mevcut, 100 (%84) hastanın 20 paket/yıl'dan daha fazla sigara kullanım öyküsü mevcut idi. Hastalar ECOG performans skoruna göre sınıflandırıldığında; 73 (%61,3) hasta ECOG 0, 38 (31,9) hasta ECOG 1, 4 (%3,4) hasta ECOG 2, 3 (%2,5) hasta ECOG 3, 1 (%0,8) hasta ECOG 4 idi (Tablo-6).

Tablo 6. Hastaların Demografik Verileri

	Özellik	**Sayı (n)**	**Yüzdesi (%)**
Cinsiyet	Erkek Kadın	105 14	88,2 11,8
Yaş Aralığı	65 yaş altı 65 yaş ve üzeri	58 61	48,7 51,3
Sigara Kullanımı	0 p/y <20 p/y ≥20 p/y	5 14 100	4,2 11,8 84
DM	Var Yok	25 94	21 79
HT	Var Yok	56 63	47,1 52,9
KAH	Var Yok	23 96	19,3 80,7
ECOG	0 1 2 3 4	73 38 4 3 1	61,3 31,9 3,4 2,5 0,8

4.2. Histopatolojik Veriler

Hastaların patolojik T evresine göre sınıflandırmasında; 16 (%13,4) hasta T2a, 14 (%11,8) hasta T2b, 24 (%20,2) hasta T3a, 35 (%29,4) hasta T3b, 29 (%24,4) hasta T4a, 1 (%0,8) hasta T4b idi. Lenf nodu pozitifliğine sınıflandırılmasında; 74 (%62,2) hasta lenf nodu negatif, 45 (%37,8) hasta lenf nodu pozitif idi. N evresine göre sınıflandırılmasına; 74 (%62,2) hasta N0, 17 (%14,3) N1, 27 (%22,7) hasta N2, 1 (%0,8) hasta N3 idi (Tablo-7). LND sonrası çıkarılan lenf nodu sayısı en az 2 en çok 42 idi. Ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 17'dir. Lenf nodu metastazı olan hastalarda metastatik lenf nodu sayısı en az 1 en çok 15 idi. Lenf nodu metastazı olan hastalardaki ortalama metastatik lenf nodu sayısı 3.63'tür.

CIS'a göre sınıflandırıldığında; 75 (%63) hasta CIS negatif, 44 (%37) hasta CIS pozitif idi. LVI olmasına göre sınıflandırıldığında; 63 (%52,9) hastanın patolojisinde LVI yok iken 56 (%47,1) hastada LVI mevcut idi. PNI olmasına göre sınıflandırıldığında; 31 (%26,1) hastanın patolojisinde PNI yok iken 88 (%73,9) hastada PNI var idi. Cerrahi sınır sonuçlarına göre değerlendirildiğinde; 101 (%84,9) hastada cerrahi sınır negatif iken 18 (%15,1) hastada pozitif idi (Tablo-7).

Tablo 7. Histopatolojik Veriler -1

	Özellik	**Sayı (n)**	**Yüzdesi (%)**
T evresi	T2a	16	13,4
	T2b	14	11,8
	T3a	24	20,2
	T3b	35	29,4
	T4a	29	24,4
	T4b	1	0,8
Lenf nodu pozitifliği	N -	74	62,2
	N+	45	37,8
N evresi	N0	74	62,2
	N1	17	14,3
	N2	27	22,7
	N3	1	0,8
Karsinoma İn Situ	Var	44	37
	Yok	75	63
Lenfovasküler İnvazyon	Var	56	47,1
	Yok	63	52,9
Perinöral İnvazyon	Var	88	73,9
	Yok	31	26,1
Cerrahi Sınır	Negatif	101	84,9
	Pozitif	18	15,1

Hastaların karsinom histolojisinde göre sınıflandırılmasında; 116 (%97,5) hastada ÜK, 1 (%0,8) hastada SCC, 1 (%0,8) hastada AK, 1 (0,8) hastada ise küçük hücreli karsinom saptanmıştır. ÜK saptanan hastaların 70'inde (%60,3) pür ürotelyal karsinom, 33'ünde (28,4) skuamöz farklılaşma, 5'inde (4,3) glandüler farklılaşma, 3'ünde (%2,6) sarkomatoid farklılaşma, 2'sinde (%1,7) mikropapiller farklılaşma, 3'ünde (2,6) nested varyant saptanmıştır. Ulusal Kanser Enstitüsü (NIH) evrelemesine göre değerlendirildiğinde; 25 (%21) hasta Evre 2, 66 (%55,5) hasta Evre 3a, 27 (%22,7) hasta Evre 3b, 1 (0,8) hasta Evre 4 olarak evrelenmiştir (Tablo-8).

Tablo 8. Histopatolojik Veriler -2

	Özellik	**Sayı (n)**	**Yüzdesi (%)**
Karsinom Tipi	Ürotelyal	116	97,5
	SCC	1	0.8
	Adenokarsinom	1	0,8
	Küçük Hücreli	1	0,8
Ürotelyal Karsinom Alt Tipi	Pür ürotelyal	70	60,3
	Skuamöz	33	28,4
	Glandüler	5	4,3
	Sarkomatoid	3	2,6
	Mikropapiller	2	1,7
	Nested	3	2,6
NIH evrelemesi	Evre 2	25	21
	Evre 3a	66	55,5
	Evre 3b	27	22,7
	Evre 4	1	0,8

4.3. Laboratuar Verileri

Çalışmamıza dahil edilen hastaların NLR, PLR, PIV, SII değerleri incelendiğinde; NLR değeri en az 1,12 iken en çok 19,37 idi. NLR değerinin medyanı 2,44'tür. PLR değeri ise en az 43,6 en fazla 535,96'dır. PLR değerinin medyanı ise 132,24'tür. PIV değeri en az 73,3 iken en fazla 2970,14'tür. Medyan PIV değeri ise 435,22'dir. SII değeri en az 170 iken en fazla 4125'tir. Medyan SII ise 708'dir.

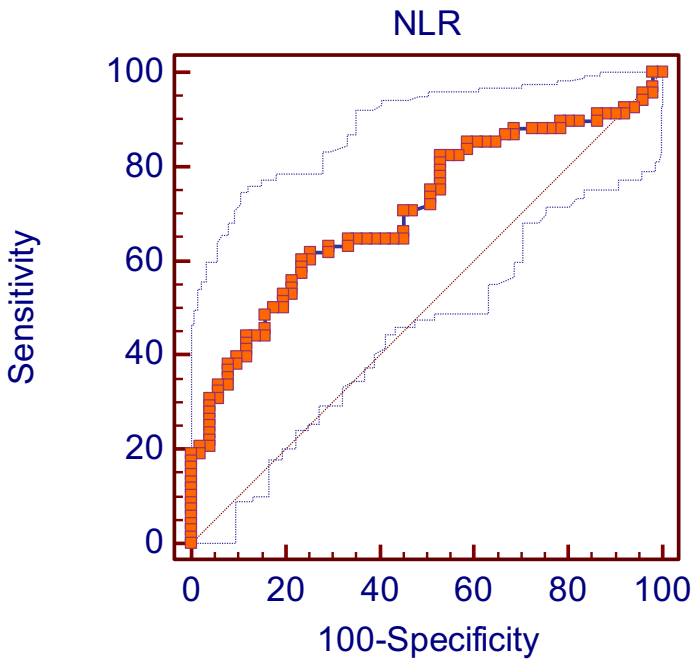
4.4. Hastalıksız Sağ Kalım ve Genel Sağ Kalım Verileri

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama genel sağ kalım süreleri 36.2 ay idi. Genel sağ kalım en az 1 ay en fazla 111 ay idi. Medyan genel sağ kalımı ise 36 aydır.

Çalışmamızda takipleri esnasında progresyonu olan hasta sayısı 50'dir. Progresyonu olan hastaların hastalıksız sağ kalımı en az 1 ay en fazla 80 aydır. Hastaların ortalama hastalıksız sağ kalım 13.5 aydır. Medyan hastalıksız sağ kalımı ise 21 aydır.

4.4.1. NLR, PLR, PIV, SII'nın Genel Sağ Kalım Üzerine Etkileri

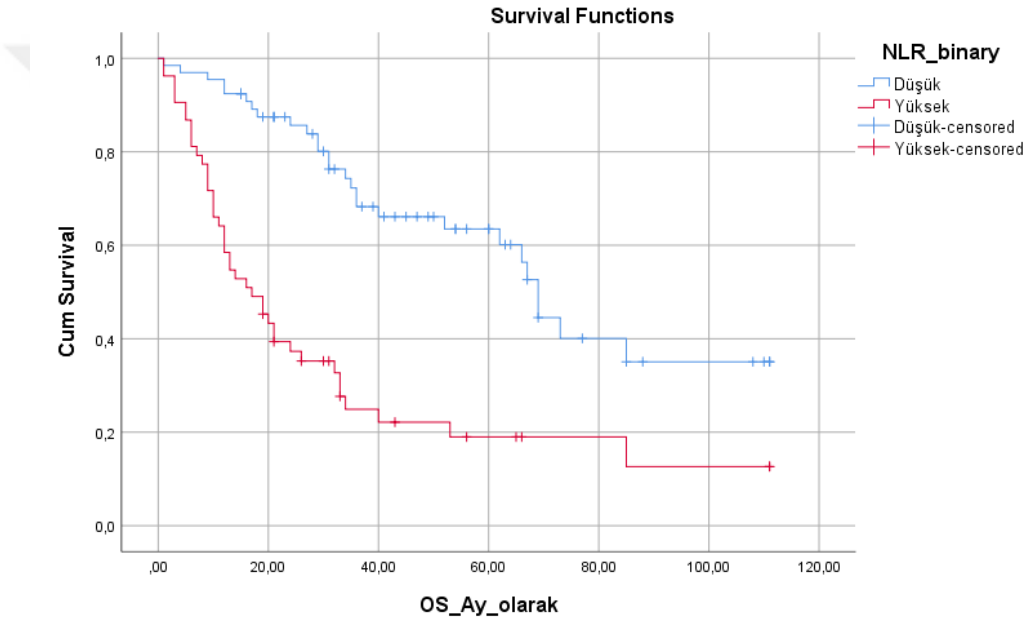
4.4.1.1. NLR'nin Genel Sağ Kalım Üzerine Etkinliği



Şekil 3. NLR'nin ROC analizi

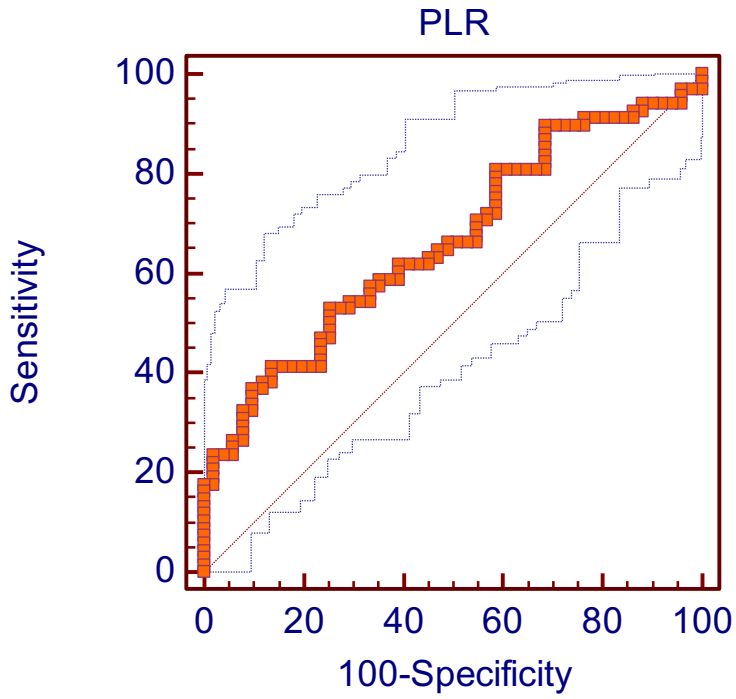
NLR değerleri için gerçekleştirilen ROC analizinde; NLR değerinin 2,58'in üstünde olması sağ kalım için kriter olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır (p<0,001) (Tablo-9).

NLR değeri için ROC analizinde saptanan sağ kalım kriteri olarak değerlendirilen 2,58'in altında olan hastaların medyan genel sağ kalım süresi 69 ay (%95 Cl: 64.7-73.2), 2,58'in üzerindeki hastaların ise medyan genel sağ kalım süresi 17 ay (%95 Cl: 9.9-24.0) olarak saptanmıştır. Genel sağ kalımda iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (p<0,001) (Tablo-10).



Şekil 4. NLR'nin Genel Sağ Kalım Kaplan Meier Eğrisi

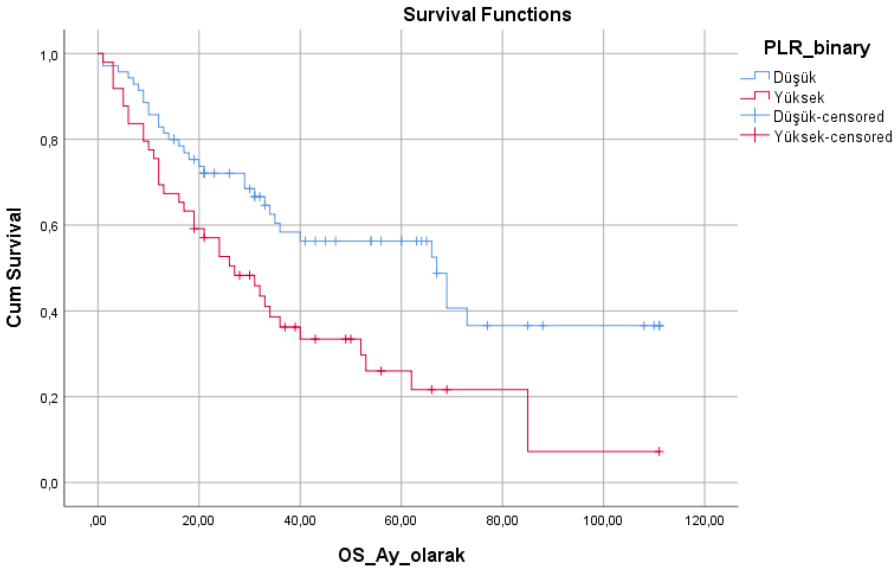
4.4.1.2. PLR'nin Genel Sağ Kalım Üzerine Etkinliği



Şekil 5. PLR'nin ROC analizi

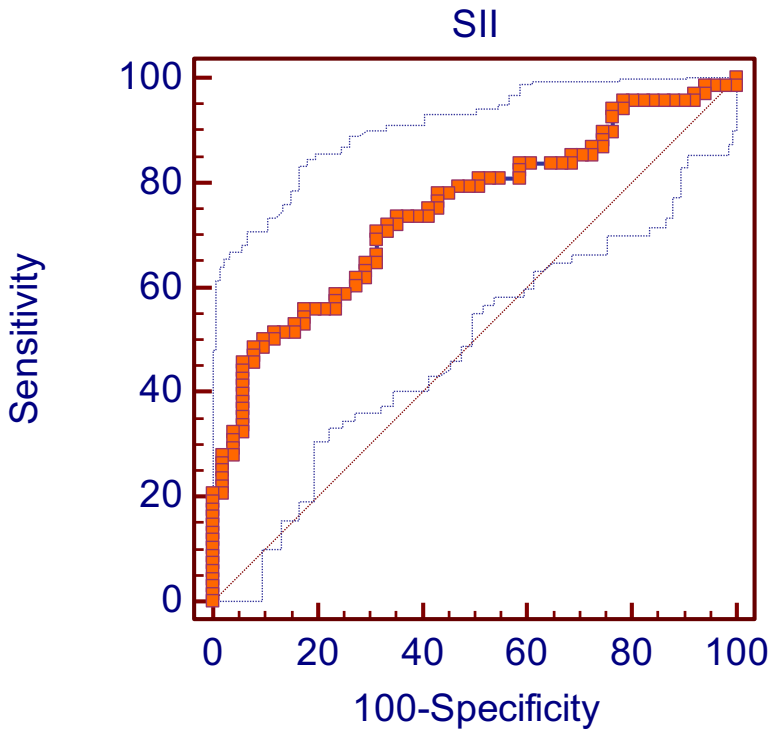
PLR değerleri için gerçekleştirilen ROC analizinde; PLR değerinin 150,82'nin üstünde olması sağ kalım için kriter olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır (p=0,001) (Tablo-9).

PLR değeri için ROC analizinde saptanan sağ kalım kriteri olarak değerlendirilen 150,82'nin altında olan hastaların medyan genel sağ kalım süresi 67 ay (%95 Cl: 39.6-94.3), 150,82'nin üzerindeki hastaların ise medyan genel sağ kalım süresi 27 ay (%95 Cl: 15.5-38.4) olarak saptanmıştır. Genel sağ kalımda iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (p=0,003) (Tablo-10).



Şekil 6. PLR'nin Genel Sağ Kalım Kaplan Meier Eğrisi

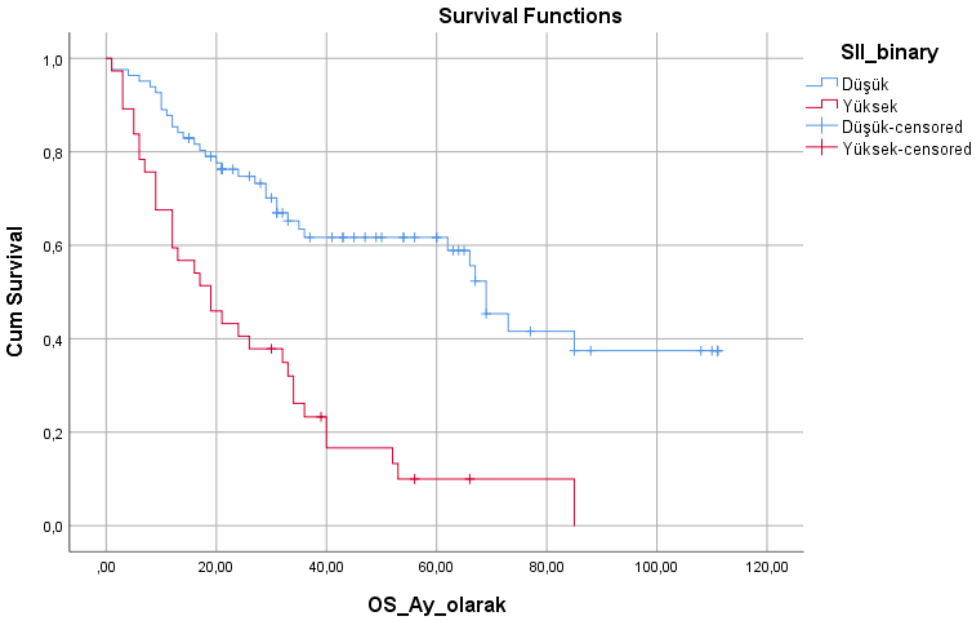
4.4.1.3. SII'nın Genel Sağ Kalım Üzerine Etkinliği



Şekil 7. SII'nın ROC analizi

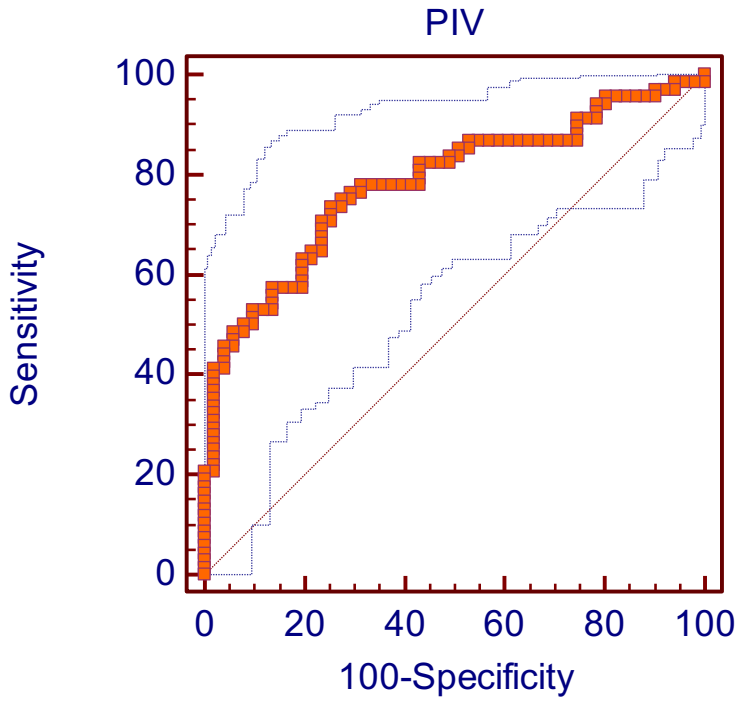
SII değerleri için gerçekleştirilen ROC analizinde; SII değerinin 903'ün üstünde olması sağ kalım için kriter olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır (p<0,001) (Tablo-9).

SII değeri için ROC analizinde saptanan sağ kalım kriteri olarak değerlendirilen 903'ün altında olan hastaların medyan genel sağ kalım süresi 69 ay (%95 Cl: 61.5-76.4), 903'ün üzerindeki hastaların ise medyan genel sağ kalım süresi 19 ay (%95 Cl: 9.4-28.5) olarak saptanmıştır. Genel sağ kalımda iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (p<0,001) (Tablo-10).



Şekil 8. SII'nın Genel Sağ Kalım Kaplan Meier Eğrisi

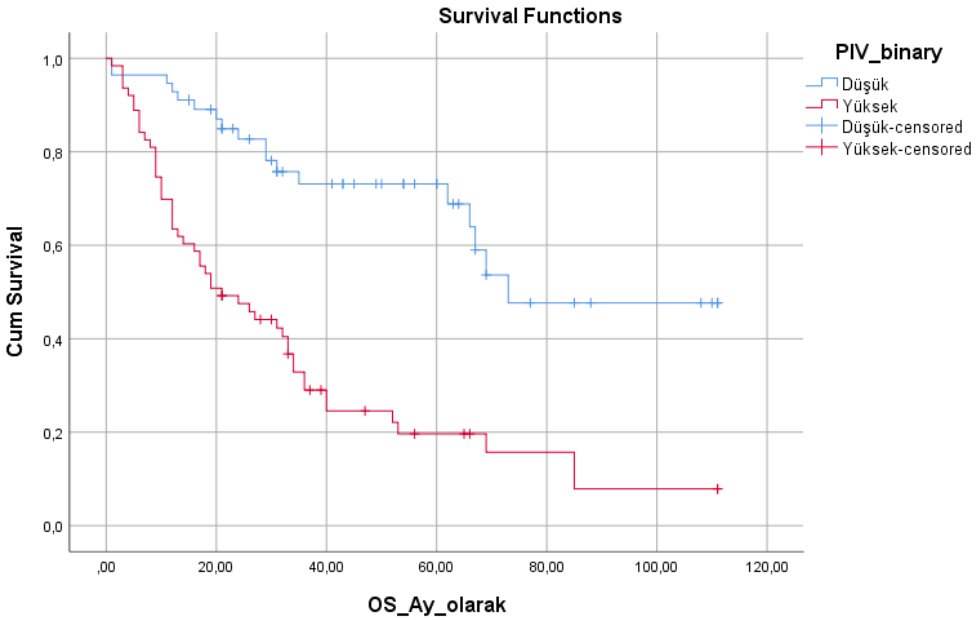
4.4.1.4. PIV'nin Genel Sağ Kalım Üzerine Etkinliği



Şekil 9. PIV'nin ROC analizi

PIV değerleri için gerçekleştirilen ROC analizinde; PIV değerinin 406,29'un üstünde olması sağ kalım için kriter olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır (p<0,001) (Tablo-9).

PIV değeri için ROC analizinde saptanan sağ kalım kriteri olarak değerlendirilen 406,29'un altında olan hastaların medyan genel sağ kalım süresi 73 ay (%95 Cl: 63.1-87.9), 406,29'un üzerindeki hastaların ise medyan genel sağ kalım süresi 21 ay (%95 Cl: 10.2-31.7) olarak saptanmıştır. Genel sağ kalımda iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (p<0,001) (Tablo-10).



Şekil 10. PIV'nin Genel Sağ Kalım Kaplan Meier Eğrisi

Tablo 9. ROC Analiz Sonuçları

	AUC	SE	%95 CI	Cut-off	P
NLR	0,705	0,0475	0,615 - 0,785	>2,58	<0,001*
PIV	0,782	0,0420	0,697 - 0,853	>406,29	<0,001*
PLR	0,662	0,0495	0,570 - 0,746	>150,82	0,001*
SII	0,744	0,0447	0,656 - 0,819	>903	<0,001*

Tablo 10. Genel Sağ Kalım Analizleri

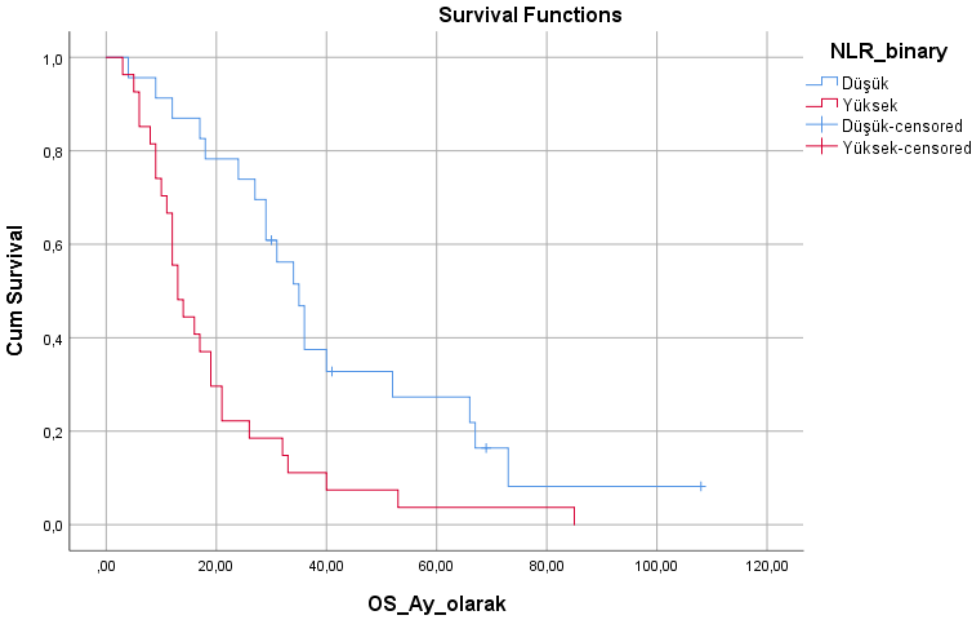
		Medyan Sağ Kalım	SE	%95 CI	Ki-kare	P
NLR	<2,58	69	2,167	64,752-73,248	27,038	<0,001*
	>2,58	17	3,62	9,905-24,095		
	Toplam	36	8,406	19,524-52,476		
PIV	<406,29	73	6,343	63,111-87,976	26,461	<0,001*
	>406,29	21	5,506	10,208-31,792		
	Toplam	36	8,406	19,524-52,476		
PLR	<150,82	67	13,956	39,646-94,354	8,665	0,003*
	>150,82	27	5,841	15,553-38,447		
	Toplam	36	8,406	19,524-52,476		
SII	<903	69	3,811	61,531-76,469	26,914	<0,001*
	>903	19	4,85	9,494-28,506		
	Toplam	36	8,406	19,524-52,476		

4.4.2. NLR, PLR, PIV, SII'nın Progresyonu olan Hastalardaki Hastalıksız Sağ Kalım Üzerine Etkileri

4.4.2.1. NLR'nin Progresyonu olan Hastalardaki Hastalıksız Sağ Kalım Üzerine Etkinliği

NLR değeri için ROC analizinde saptanan sağ kalım kriteri olarak değerlendirilen 2,58'in altında olan hastaların medyan hastalıksız sağ kalım süresi 35 ay (%95 Cl: 29.4-40.5), 2,58'in üzerindeki hastaların ise medyan hastalıksız sağ kalım

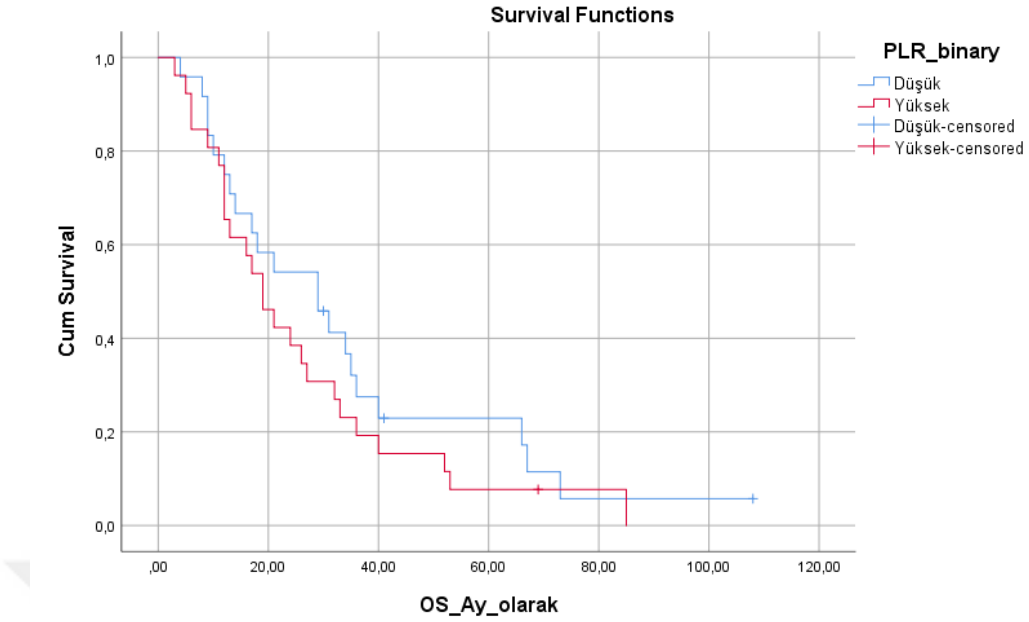
süresi 13 ay (%95 Cl: 9.6-16.3) olarak saptanmıştır. Hastalıksız sağ kalımda iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (p<0,001) (Tablo-11).



Şekil 11. NLR'nin Progresyonu olan Hastalardaki Hastalıksız Sağ Kalım Kaplan Meier Eğrisi

4.4.2.2. PLR'nin Progresyonu olan Hastalardaki Hastalıksız Sağ Kalım Üzerine Etkinliği

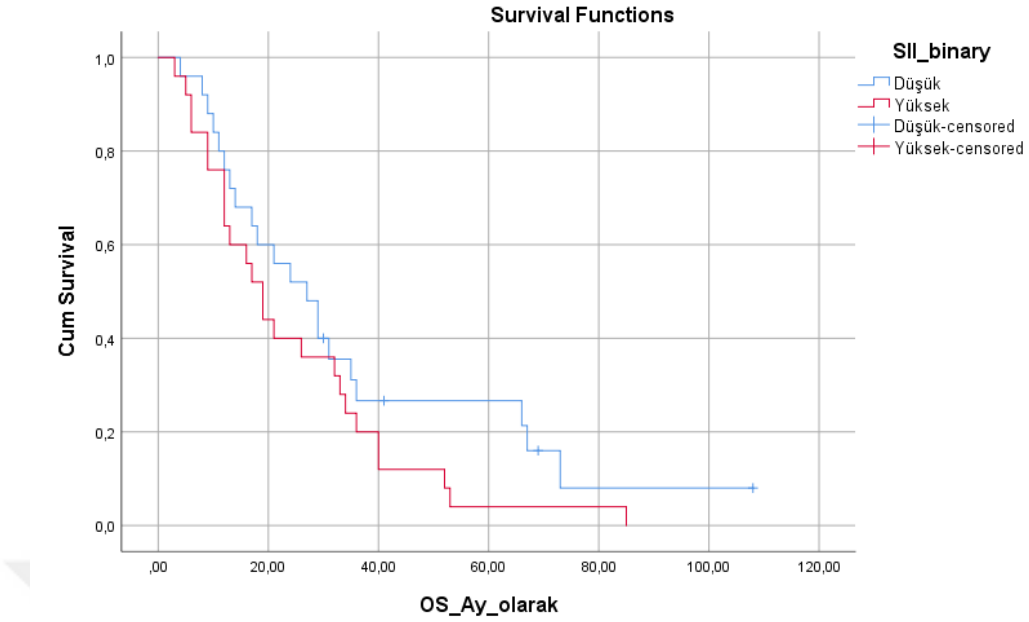
PLR değeri için ROC analizinde saptanan sağ kalım kriteri olarak değerlendirilen 150,82'nin altında olan hastaların medyan hastalıksız sağ kalım süresi 29 ay (%95 Cl: 13.8-44.1), 150,82'nin üzerindeki hastaların ise medyan hastalıksız sağ kalım süresi 19 ay (%95 Cl: 12.7-25.2) olarak saptanmıştır. Hastalıksız sağ kalımda iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.299) (Tablo-11).



Şekil 12. PLR'nin Progresyonu olan Hastalardaki Hastalıksız Sağ Kalım Kaplan Meier Eğrisi

4.4.2.3. SII'nın Progresyonu olan Hastalardaki Hastalıksız Sağ Kalım Üzerine Etkinliği

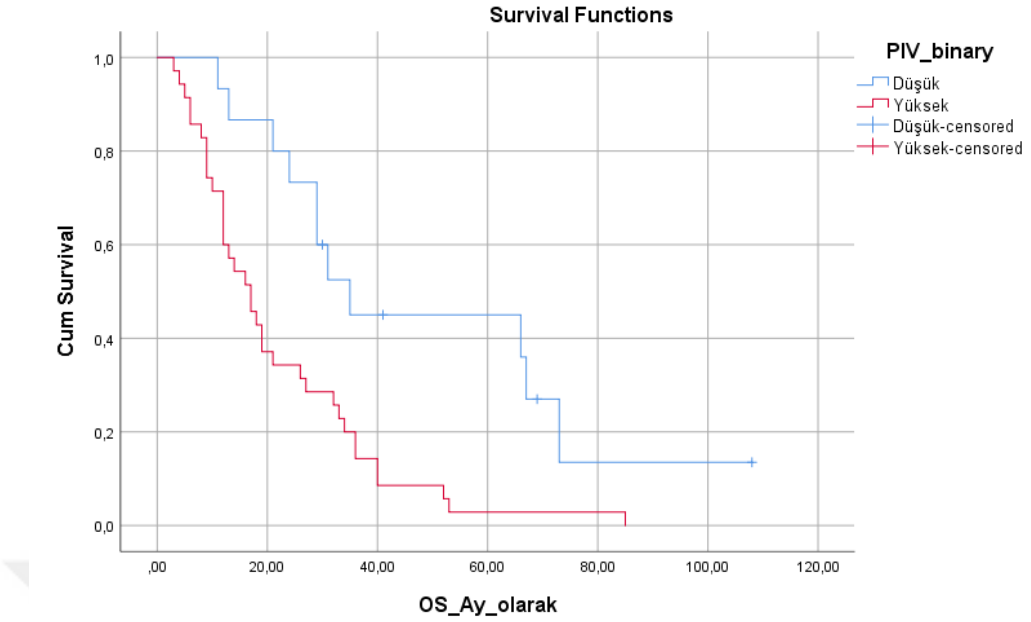
SII değeri için ROC analizinde saptanan sağ kalım kriteri olarak değerlendirilen 903'ün altında olan hastaların medyan hastalıksız sağ kalım süresi 27 ay (%95 Cl: 17.2-36.7), 903'ün üzerindeki hastaların ise medyan hastalıksız sağ kalım süresi 19 ay (%95 Cl: 14.1-23.8) olarak saptanmıştır. Hastalıksız sağ kalımda iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,167) (Tablo-11).



Şekil 13. SII'nın Progresyonu olan Hastalardaki Hastalıksız Sağ Kalım Kaplan Meier Eğrisi

4.4.2.4. PIV'nin Progresyonu olan Hastalardaki Hastalıksız Sağ Kalım Üzerine Etkinliği

PIV değeri için ROC analizinde saptanan sağ kalım kriteri olarak değerlendirilen 406,29'un altında olan hastaların medyan hastalıksız sağ kalım süresi 35 ay (%95 Cl: 24.6-45.3), 406,29'un üzerindeki hastaların ise medyan hastalıksız sağ kalım süresi 19 ay (%95 Cl: 12.7-25.2) olarak saptanmıştır. Hastalıksız sağ kalımda iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (p=0,002) (Tablo-11).



Şekil 14. PIV'nin Progresyonu olan Hastalardaki Hastalıksız Sağ Kalım Kaplan Meier Eğrisi

Tablo 11. Progresyonu olan Hastaların Hastalıksız Sağ Kalım Analizleri

		Medyan Sağ Kalım	SE	%95 CI	Ki-kare	P
NLR	<2,58	35	2,824	29,466-40,534	10,881	0,001*
	>2,58	13	1,731	9,608-16,392		
	Toplam	21	4,71	11,768-30,232		
PIV	<406,29	35	5,282	24,647-45,353	9,290	0,002*
	>406,29	17	2,947	11,224-22,776		
	Toplam	21	4,71	11,768-30,232		
PLR	<150,82	29	7,74	13,83-44,17	1,077	0,299
	>150,82	19	3,177	12,772-25,228		
	Toplam	21	4,71	11,768-30,232		
SII	<903	27	4,996	17,208-36,792	1,910	0,167
	>903	19	2,482	14,135-23,865		
	Toplam	21	4,71	11,768-30,232		

4.5. PIV'ye göre Histopatolojik Özellikler

PIV değerleri için gerçekleştirilen ROC analizinde; PIV değerinin 406,29'un üstünde olması sağ kalım için kriter olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır (p<0,001) (Tablo-9).

PIV'ye göre histopatolojik özelllikler değerlendirildiğinde; pT evresinde T2a olan hastaların 11'inde (%68,8) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 5'inde (%31,3) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. T2b olan hastaların 9'unda (%64,3) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 5'inde (%35,7) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. T3a olan hastaların 11'inde (%45,8) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 13'ünde (%54,2) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. T3b olan hastaların 14'ünde (%40) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 21'inde (%60) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. T4a olan hastaların 11'inde (%37,9) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 18'inde (%62,1) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. T4b olan hastaların tamamında 1'inde (%100) ise pıv değeri 406,29'un üzerindedir. pT evrelemesinde altı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,185) (Tablo-12).

T evrelemesinde T2 ve T3-4 olan hastalar iki gruba ayrıldığında; T2 evresinde olan hastaların 20'sinde (%66,7) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 10'unda (%33,3) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. T3-4 evresinde olan hastaların 36'sında (%40,4) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 53'ünde (%59,6) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. T subgrup değerlendirmesinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,013) (Tablo-12).

N evrelemesinde N0 ve N+ olan hastalar iki gruba ayrıldığında; N0 olan hastaların 41'inde (%55,4) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 33'ünde (%44,6) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. N+ olan hastaların 15'inde (%33,3) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 30'unda (%66,7) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. LN durumu değerlendirmesinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,019) (Tablo-12).

pN evresinde N0 olan hastaların 41'inde (%55,4) pıv değeri belirlenen 406,29 un altında, 33'ünde (%44,6) ise pıv değeri 406,29'un üzerindedir. N1 olan hastaların 6'sında (%35,3) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 11'inde (%64,7) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. N2 olan hastaların 9'unda (%33,3) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 18'inde (%66,7) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. N3 olan hastaların tamamında 1'inde (%100) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. pN evrelemesinde dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,083) (Tablo-12).

CIS varlığına göre değerlendirildiğinde; CIS olmayan hastaların 36'sında (%48) pıv değeri belirlenen 406,29 un altında, 39'unda (%52) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. CIS olan hastaların 20'sinde (%45,5) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 24'ünde (%54,5) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. CIS varlığına göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,788) (Tablo-12).

Kanserin histolojik tipine göre yapılan değerlendirmede; ürotelyal karsinom gelen hastaların 55'inde (%47,4) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 61'inde (%52,6) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. Skuamöz karsinom gelen hastaların tamamında 1'inde (%100) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. Adenokarsinom gelen hastaların tamamında 1'inde (%100) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. Küçük hücreli karsinom gelen hastaların tamamında 1'inde (%100) ise PIV değeri 406,29'un altındadır. Kanserin histolojik tipine göre yapılan dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,849) (Tablo-12).

Ürotelyal karsinomun alt tiplendirmesinde ise pür ürotelyal karsinom gelen hastaların 32'sinde (%45,7) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 38'inde (%54,3) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. Skuamöz varyant ürotelyal karsinom gelen hastaların 19'unda (%57,6) PIV değeri belirlenen 406,29'un altında, 14'ünde (%42,4) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. Glandular varyant ürotelyal karsinom gelen hastaların 3'ünde (%60) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 2'sinde (%40) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir.

Sarkomatoid varyant ürotelyal karsinom gelen hastaların tamamında 3'ünde (%100) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. Mikropapiller varyant ürotelyal karsinom gelen hastaların tamamında 3'ünde (%100) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. Nested varyant ürotelyal karsinom gelen hastaların 1'inde (%33,3) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 2'sinde (%66,7) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. Ürotelyal karsinomun alt tiplerine göre yapılan altı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,304) (Tablo-12).

AJCC'ye göre evrelemesinin değerlendirilmesinde; S2 evresinde olan hastaların 19'unda (%76) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 6'sında (%24) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. S3a evresinde olan hastaların 28'inde (%42,4) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 38'inde (%57,6) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. S3b evresinde olan hastaların 9'unda (%33,3) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 18'inde (%66,7) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. S4 evresinde olan hastaların tamamında 1'inde (%100) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. AJCC'ye göre yapılan evrelemedeki dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,004) (Tablo-12).

Cerrahi sınır pozitifliği ve negatifliğine göre değerlendirilmesinde; Cerrahi sınır negatif olan hastaların 51'inde (%50,5) PIV değeri belirlenen 406,29'un altında, 50'sinde (%49,5) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. Cerrahi sınır pozitif olan hastaların 5'inde (%27,8) PIV değeri belirlenen 406,29'un altında, 13'ünde (%72,2) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. Cerrahi sınır pozitif ve negatifliğine göre sınıflanan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,075) (Tablo-12).

LVI varlığına göre değerlendirildiğinde; LVI olmayan hastaların 37'sinde (%58,7) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 26'sında (%41,3) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. LVI olan hastaların 19'unda (%33,9) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 37'sinde (%66,1) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. LVI varlığına göre değerlendirilen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (p=0,007) (Tablo-12).

PNI varlığına göre değerlendirildiğinde; PNI olmayan hastaların 20'sinde (%64,5) PIV değeri belirlenen 406,29 un altında, 11'inde (%35,5) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. PNI olan hastaların 36'sında (%40,9) pıv değeri belirlenen 406,29 un altında, 52'sinde (%59,1) ise PIV değeri 406,29'un üzerindedir. PNI varlığına göre değerlendirilen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,024) (Tablo-12).

Tablo 12. PIV'ye göre Histopatolojik Özellikler

	<406,29	>406,29	Total	Ki-kare	P
T Evresi					
T2a	11 (68,8)	5 (31,3)	16 (100)	7,263	0,185
T2b	9 (64,3)	5 (35,7)	14 (100)		
T3a	11 (45,8)	13 (54,2)	24 (100)		
T3b	14 (40)	21 (60)	35 (100)		
T4a	11 (37,9)	18 (62,1)	29 (100)		
T4b	0 (0)	1 (100)	1 (100)		
T Subgrup					
T2	20 (66,7)	10 (33,3)	30 (100)	6,190	0,013*
T3-4	36 (40,4)	53 (59,6)	89 (100)		
Lenf Nodu Durumu					
N0	41 (55,4)	33 (44,6)	74 (100)	5,472	0,019*
N+	15 (33,3)	30 (66,7)	45 (100)		
N Evresi					
N0	41 (55,4)	33 (44,6)	74 (100)	5,791	0,083
N1	6 (35,3)	11 (64,7)	17 (100)		
N2	9 (33,3)	18 (66,7)	27 (100)		
N3	0 (0)	1 (100)	1 (100)		
Karsinoma İn Situ					
Yok	36 (48)	39 (52)	75 (100)	0,072	0,788
Var	20 (45,5)	24 (54,5)	44 (100)		
Histoloji					
Ürotelyal	55 (47,4)	61 (52,6)	116 (100)	2,714	0,849
Skuamöz Cell Carsinom	0 (0)	1 (100)	1 (100)		
Adenokarsinom	0 (0)	1 (100)	1 (100)		
Küçük Hücreli	1 (100)	0 (0)	1 (100)		
Ürotelyal Karsinom Alt Tipleri					
Pür Ürotelyal	32 (45,7)	38 (54,3)	70 (100)	5,882	0,304
Skuamöz	19 (57,6)	14 (42,4)	33 (100)		
Glandülar	3 (60)	2 (40)	5 (100)		
Sarkomatoid	0 (0)	3 (100)	3 (100)		
Mikropapiller	0 (0)	2 (100)	2 (100)		
Nested	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100)		
AJCC Stage					
S2	19 (76)	6 (24)	25 (100)	11,818	0,004*
S3A	28 (42,4)	38 (57,6)	66 (100)		
S3B	9 (33,3)	18 (66,7)	27 (100)		
S4	0 (0)	1 (100)	1 (100)		
Cerrahi Sınır					
Negatif	51 (50,5)	50 (49,5)	101 (100)	3,165	0,075
Pozitif	5 (27,8)	13 (72,2)	18 (100)		
Lenfovasküler İnvazyon					
Yok	37 (58,7)	26 (41,3)	63 (100)	7,320	0,007*
Var	19 (33,9)	37 (66,1)	56 (100)		
Perinöral İnvazyon					
Yok	20 (64,5)	11 (35,5)	31 (100)	5,128	0,024
Var	36 (40,9)	52 (59,1)	88 (100)		

5. TARTIŞMA

Çok merkezli yapılan çalışmalarda mesane kanseri tanılı hastaların 5 yıllık nükssüz sağ kalımı yüzde 58, kansere bağlı sağ kalımı ise yüzde 66'dır (119). RS ve LND sonrası hastanın nihayi patolojisindeki T evresi, lenf nodu pozitifliği prognostik değişkenler arasındaki en önemli parametrelerdir (75). LVI pozitifliği ile nüks ve sağkalım arasından doğrudan bir ilişki mevcuttur (76) . LND sonrası lenf nodu pozitifliği bulunan hastaların 5 yıllık nükssüz sağ kalım oranı yüzde 34 ile 43 arasında değişmektedir (120,121). Kanserin histolojik tiplendirmesinde ve ürotelyal karsinomun alt tiplerinde literatürde prognostik olarak olarak SCC, AK'nin prognozunun ÜK'den daha kötü olduğu bilinmektedir ve ÜK alt tiplerinde pür ürotelyal karsinom dışındaki varyant histolojilerin prognozunun kötü olduğu bilinmektedir(135). KİMK tanısı olan hastalarda ilk tur-m patolojisinde kas invazyonu saptananların prognozu kas invazyonu öncesinde birden fazla tur-m öyküsü olanlara göre daha iyidir(136).

Sistemik inflamasyon, tümör hücrelerine karşı bir bağışıklık sistemi tepkisidir. Makrofaj ve lenfositlerin tümör hücrelerine karşı koruyucu etkinliği bilinmektedir (10). Nötrofiller, vasküler endotel büyüme faktörü ve interlökin-8 gibi sitokinlerin üretimini, matriks metaloproteinaz-9 üretimi yoluyla tümörün anjiyogenezini ve invazyonunu indükleyebilir (126). Trombositler artan mikrovasküler geçirgenlik yoluyla tümör anjiyogenezine kolaylık sağlayabilirler. Tümörün metastazı ayrıca hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesi yoluyla monositler tarafından veya spesifik bir adezyon molekülüne bağlanarak trombositler tarafından da indüklenebilir (127). Dolaşımdaki veya mikroçevredeki lenfopeni de immün yetmezliğin bir parçasıdır. Hastaların bağışıklığının tümör ilerlemesi ve metastazına karşı koymak için yetersiz olabileceğini gösterebilir (128).

Platellet, nötrofil, monosit, lenfosit de sistemik inflamasyon yanıtının bir parçasıdır. NLR, PLR, SII, PIV'nin inflamatuar belirteç olarak kullanılabileceği

açısından son yıllarda literatürde fazla miktarda çalışma ya da meta analiz bulunmaktadır.

Mori ve ark. 52 çalışmayı içeren 22.513 üst üriner sistem kanseri nedeniyle radikal nefroüreterektomi yapılan hastaların meta analizinde cerrahi işlem öncesi bakılan NLR'nin yüksekliğinin hastalıksız sağ kalım ile negatiff bir ilişkisi olduğu saptamıştır (137). Güncel kılavuzlarda bu bilgiler ışığında üst üriner sistem kanserlerinde artmış NLR kötü prognostik faktör olarak güncel literatürlerde yer edinmiştir (138). Ofner ve ark. NLR'nin KİMK nedeniyle RS operasyonu yapılan hastalardaki prognostik rolü ve hastalıksız sağ kalıma olan etkinliğini değerlendirmek için yaptıkları meta analizde yüksek NLR'nin RS ameliyatı sonrası azalmış hastalıksız sağ kalım süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (HR 1.26; 95% CI 1.09, 1.45; p = 0.002) (139). Vartolomei ve ark. 9 çalışmayı içeren 4385 tane üst üriner sistem kanseri tanılı hastanın cerrahi işlem öncesi bakılan NLR'nin yükseliği ile genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım (HR 1.64 95% CI; 1.23-2.17), (HR 1.60 95% CI; 1.16-2.20) arasında negatif bir etki gözlenmiştir (140). Prognozu öngörmede araştırılan parametrelerden diğeri PLR'dir. Bo Li. ve arkadaşlarının ileri evredeki kanserlerdeki PLR'nin sağ kalım üzerine olan etkinliğini değerlendirmek için yaptıkları meta analizde; yüksek PLR'nin azalmış genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkili olduğunu (HR = 1.45, 95% CI, 1.31-1.61, p < 0.001) (HR = 1.73, 95% CI, 1.31-2.29, p < 0.001) göstermiştir. Özellikle metastatik renal hücreli kanserde daha kötü genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir (HR = 2.47, 95% CI, 1.32-4.62, p = 0.005) (HR = 3.89, 95% CI, 1.23-12.28, p = 0.021) (141). Lei Y. ve ark. ameliyat öncesi PLR'nin KİMK nedeniyle RS operasyonu sonrası prognostik rolünü değerlendirmek için yaptıkları çalışmada; PLR değeri için kriter olarak 157,3 baz alınmış olup yüksek PLR değerinde kısa hastalıksız sağ kalım ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir (p<0.001) (142). NLR ve PLR parametrelerinin non-spesifik olmasından dolayı son yıllarda araştırılan parametrelerden biri SII'dır. Jian-Hui C. ve ark. SII'nın kolorektal kanserlerdeki prognozu öngörmedeki değeri açısından yaptıkları çalışmada; 1383 kolorektal kanser nedeniyle radikal cerrahi olan hastaları incelediklerinde SII için sınıflandırma kriteri 340 olarak kabul edilmiş ve düşük SII değerinin hem genel sağ kalım hem de hastalıksız sağ kalımda daha iyi olduğu

gözlenmiş (HR: 3.52, 95% CI:2.92 - 4.25, p<0.001) (HR: 2.98, 95% CI: 2.5 – 3.54, p<0.001) (143). Sacit Nuri G. ve ark. SII'nın KİMK'deki sağ kalıma olan etkisi değerlendirmek için yaptıkları çalışmada; SII için sınıflandırma kriteri olarak 843 baz alınmış ve yüksek SII değerlerinde hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalımın daha kötü olduğu saptanmış (p <0.001, p = 0.04) (11).

Sistemik inflamasyon belirteçlerinden biri olan PIV son dönemlerde literatürde kolorektal kanserler, oral mukoza kanserleri, beyin kanserlerinde prognostik bir belirteç olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Literatürde bulunan retrospektif çalışmalar ile PIV'nin prognostik bir belirteç olabileceğine dair kanıtlar artmaya başlamıştır. Chia-Chi Yeh ve ark. oral mukoza kanserlerinde PIV'nin prognostik değerini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada; PIV için sınıflandırma kriteri olarak 268 kabul edilmiş olup yüksek PIV değeri olan hastalarda genel sağ kalım, hastalıksız sağ kalımın daha kötü olduğu gösterilmiştir (p<0,001) (14). Yang ve ark. kolorektal kanserlerde PIV'nin prognostik rolünü değerlendirmek için yaptıkları meta analizde; yüksek PIV değeri olan hastalarda genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım kötü olarak saptanmıştır (HR=2.09; 95%CI: 1.67-2.61; P<0.0001) (HR=1.82; 95%CI: 1.49-2.22; P<0.0001) (15). Topkan ve ark. Glioblastoma Multiforme nedeniyle radyoterapi ve kemoterapi tedavisi planlanan hastalarda tedavi öncesi PIV değerinin sağ kalım ile olan ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada; PIV değeri için sınıflandırma kriter olarak 385 kabul edilmiş. Yüksek PIV değerine sahip hastaların medyan genel sağ kalım (11.1 vs. 22.9 ay; P <0.001) ve hastalıksız sağ kalım süresi (6.0 vs. 16.6 ay; P <0.001) düşük PIV değerine sahip olan hastalara göre daha kısa olarak saptanmış (144).

KİMK'de hastaların planlanacak cerrahi öncesi genel sağ kalımı ve hastalıksız sağ kalımı açısından prognostik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim çalışmamızda son yıllarda literatürde de yeni yeni yerini edinmeye başlayan PIV'nin preoperatif değerleri ile birincil olarak hastanın sağ kalımı ile olan ilişkisini, ikincil olarak ise histopatolojik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda da diğer literatürdeki çalışmalarda olduğu gibi NLR, PLR, SII, PIV için sağ kalım değerlendirilmesi için alınan kriter değerler farklıdır. Bu sağ kalım kriterleri, ROC analizi sonucu saptanmıştır.

Çalışmamızda; NLR değeri için ROC analizinde saptanan sağ kalım kriteri olarak değerlendirilen 2,58'e göre hem genel sağ kalımda hem de hastalıksız sağ kalımda iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur. PLR değeri için ROC analizinde saptanan sağ kalım kriteri olarak değerlendirilen 150,82'ye göre genel sağ kalımda iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmış ancak hastalıksız sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. SII değeri için ROC analizinde saptanan sağ kalım kriteri olarak değerlendirilen 903'e göre genel sağ kalımda iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmış ancak hastalıksız sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

PIV değeri için ROC analizinde saptanan sağ kalım kriteri olarak değerlendirilen 406,29'a göre hem genel sağ kalımda hem de hastalıksız sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$, $p=0,002$).

NLR'de çalışmamız literatür ile benzeşmekte olup NLR yüksekliği hem genel sağ kalım hem de hastalıksız sağ kalıma negatif yönde etki etmektedir. PLR ve SII yüksekliği için ise çalışmamız literatür ile genel sağ kalıma negatif etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı iken hastalıksız sağ kalım için istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak ise ön planda örneklem boyutunun kısıtlı olması düşünülmüştür.

PIV'nin KİMK'de sağ kalım üzerine etkinliği literatürde yapılan ilk çalışma olup oral mukoza kanserli, kolorektal kanserler ve beyin kanserleri ile benzer şekilde istatistiksel olarak genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalıma etkinliği gösterilmiştir.

Çalışmamızda; PIV değeri yüksekliği ile KİMK'de histopatolojik veriler değerlendirilmiş olup; pT evrelemesi ile PIV değeri yüksekliği ilişkilendirildiğinde istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. T evrelemesinde subgrup olarak T2 ve T3-4 olarak kas invazyonu ve ekstravezikal yayılım değerlendirildiğinde PIV değeri

yüksekliği T3-4 hastalıkta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Lenf nodu durumuna göre PIV değeri yüksekliği sınıflandırıldığında N0 ve N+ hastalarda PIV değeri yüksekliği ile N+ hastalıkta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. N evrelemesi ile PIV değeri yüksekliği ilişkilendirildiğinde N0,N1,N2,N3 hastalıkla PIV değeri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Kanser histolojisi ve ürotelyal karsinom alt tiplerini içeren ve PIV değeri yüksekliği ile yapılan değerlendirmede herhangi bir kanser histolojisi ya da ürotelyal karsinom arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. CIS varlığı ile PIV değeri yüksekliği kıyaslandığında PIV değeri yüksekliği ile CIS arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamıştır. AJCC Stage ile PIV değeri yüksekliği ilişkilendirildiğinde S2, S3a, S3b ve S4 arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. LVI varlığı ile PIV değeri yüksekliği yapılan değerlendirmede PIV değeri yüksekliği ile LVI varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ancak PNI varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Literatürde de bilindiği üzere ileri T evresi, LN pozitifliği, LVI varlığı ve AJCC'deki Evresinin ileri olması prognostik olarak anlamlı kabul edilmektedir (75,76). Çalışmamızda da PIV değeri yüksekliği ile T subgrup değerlendirilmesindeki ekstravezikal hastalığı öngörme, LVI varlığı, Lenf nodu pozitifliği, AJCC Evrelemesindeki ileri evre hastalığı öngörmede prognostik bir belirteç olarak literatür ile uyuşmaktadır.

Çalışmamızda kanserin histopatolojik tipinin ve ürotelyal karsinomun alt tiplerinin PIV değeri yüksekliği ile prognostik olarak ilişkilendirilmesi istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Analizimizin istatistiksel olarak anlamsız çıkmasında çalışmanın tek merkezli ve örneklem grubunun sayı olarak az olduğu düşünülmektedir. Örneklem boyutunun artışı ve çok merkezli yapılabilecek olan çalışmalarla aydınlatılabilir.

T ve N evrelemesindeki TNM sınıflandırmasına göre yapıldığında ileri T evresinin ve ileri N evresinin prognostik olarak kötü bir belirteç olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda PIV değeri yükseliği ile TNM'ye göre yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamış olup bunun nedeni tek merkezli bir çalışma olduğu düşünülmekte olup çok merkezli ya da örneklem büyüklü daha fazla olan çalışmalarla aydınlatılabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamız KİMK nedeniyle RS yapılan hastaların preoperatif PIV değerinin yüksekliği ile genel ve hastalıksız sağ kalım ve ÜK'nin histopatolojisi ile arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Retrospektif tek merkezli çalışmamızdan çıkan bulgular ışığında prospektif ve çok merkezli çalışmalar için ilham kaynağı olabilir.

6. SONUÇ

Hastalığın prognozu açısından elde edilecek en ufak bir ipucu hastanın sağ kalımı açısından ve tedavisinin planlanması açısından çok değerlidir. NLR, PLR, SII, PIV gibi preoperatif olarak bakılabilecek olan inflamatuar belirteçler düşük maliyetli ve değerlendirilmeleri kişi bazlı olmayan belirteçlerdir. Bizim çalışmamızın ana temel taşı olan PIV'nin yüksekliği ile genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile negatif ilişki saptanmıştır.

Çalışmamız yapılabilecek olan prospektif çok merkezli ve KİMK nedeniyle adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi alan hasta gruplarınında dahil edilebileceği çalışmalara ışık tutmaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. IARC, Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. [Access date March 2020]. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf.

2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004;83:1–1438.

3. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. Cancer Pract. 2002;10(6):311–22.

4. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. J Urol. 2005 Jul;174(1):107–10; discussion 110-1.

5. Yu Z, Yue W, Jiuzhi L, Youtao J, Guofei Z, Wenbin G. The risk of bladder cancer in patients with urinary calculi: a meta-analysis. Urolithiasis. 2018 Nov;46(6):573–9.

6. Salem HK, Mahfouz S. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. Urology. 2012 Feb;79(2):379–83.

7. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients. Journal of Clinical Oncology. 2001 Feb 1;19(3):666–75.

8. Kluth LA, Black PC, Bochner BH, Catto J, Lerner SP, Stenzl A, et al. Prognostic and Prediction Tools in Bladder Cancer: A Comprehensive Review of the Literature. Eur Urol. 2015 Aug;68(2):238–53.

9. Isbarn H, Jeldres C, Zini L, Perrotte P, Baillargeon-Gagne S, Capitanio U, et al. A population based assessment of perioperative mortality after cystectomy for bladder cancer. J Urol. 2009 Jul;182(1):70–7.

10. Gakis G. The role of inflammation in bladder cancer. Adv Exp Med Biol. 2014;816:183–96.

11. Gorgel SN, Akin Y, Koc EM, Kose O, Ozcan S, Yilmaz Y. Retrospective study of systemic immune-inflammation index in muscle invasive bladder cancer: initial results of single centre. Int Urol Nephrol. 2020 Mar 28;52(3):469–73.

12. Ofner H, Laukhtina E, Hassler MR, Shariat SF. Blood-Based Biomarkers as Prognostic Factors of Recurrent Disease after Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2023 Mar 19;24(6):5846.

13. Vartolomei MD, Porav-Hodade D, Ferro M, Mathieu R, Abufaraj M, Foerster B, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): A systematic review and meta-analysis. Urol Oncol. 2018 Sep;36(9):389–99.

14. Yeh CC, Kao HK, Huang Y, Tsai TY, Young CK, Hung SY, et al. Discovering the Clinical and Prognostic Role of Pan-Immune-Inflammation Values on Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. Cancers (Basel). 2023 Jan 3;15(1):322.

15. Yang XC, Liu H, Liu DC, Tong C, Liang XW, Chen RH. Prognostic value of pan-immune-inflammation value in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2022 Dec 22;12.

16. Rehman S, Ahmed D. Embryology, Kidney, Bladder, and Ureter. 2023.

17. Emil A. Tanagho. Smith and Tanagho's General Urology. In: Jack W. McAninch, Tom F. Lue, editors. 19th Edition. 2020.

18. Bolla SR, Odeluga N, Amraei R, Jetti R. Histology, Bladder. 2023.

19. Compérat E, Larré S, Roupret M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. Virchows Arch. 2015 May;466(5):589–94.

20. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA. 2011 Aug 17;306(7):737–45.

21. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. Int J Epidemiol. 2016 Jun;45(3):857–70.

22. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. Int J Cancer. 2000 Apr 15;86(2):289–94.

23. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. Int J Cancer. 2008 Jan 1;122(1):155–64.

24. Al Hussein Al Awamlh B, Shoag JE, Ravikumar V, Posada L, Taylor BL, van der Mijn JC, et al. Association of Smoking and Death from Genitourinary Malignancies: Analysis of the National Longitudinal Mortality Study. J Urol. 2019 Dec;202(6):1248–54.

25. Zhang Y, Birmann BM, Han J, Giovannucci EL, Speizer FE, Stampfer MJ, et al. Personal use of permanent hair dyes and cancer risk and mortality in US women: prospective cohort study. BMJ. 2020 Sep 2;370:m2942.

26. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. Cancer Pract. 2002;10(6):311–22.

27. Weistenhofer W, Blaszkewicz M, Bolt HM, Golka K. N-acetyltransferase-2 and medical history in bladder cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. J Toxicol Environ Health A. 2008;71(13–14):906–10.

28. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. J Urol. 2005 Jul;174(1):107–10; discussion 110-1.

29. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, Alicikus Z, Magsanoc JM, Dauer LT, 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 Jul 1;83(3):953–9.

30. Liu S, Yang T, Na R, Hu M, Zhang L, Fu Y, et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. Int Urol Nephrol. 2015 Jun 19;47(6):951–8.

31. Dietrich K, Demidenko E, Schned A, Zens MS, Heaney J, Karagas MR. Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: a case-control study and meta-analysis. Eur J Cancer. 2011 Mar;47(4):592–9.

32. Stenzl A. Words of wisdom. Re: sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. Eur Urol. 2010 Apr;57(4):729.

33. Cohn JA, Vekhter B, Lyttle C, Steinberg GD, Large MC. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: a nationwide claims-based investigation. Cancer. 2014 Feb 15;120(4):555–61.

34. Adil M, Khan RA, Ghosh P, Venkata SK, Kandhare AD, Sharma M. Pioglitazone and risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies using real-world data. Clin Epidemiol Glob Health. 2018 Jun;6(2):61–8.

35. U.S. Food & Drug Adminstration. U.S. Food & Drug Adminstration. FDA Drug Safety Podcast: Updated FDA review concludes that use of pioglitazone may be linked to an increased risk of bladder cancer. 2016. [Access date March 2022]. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-updated- fda-review-concludes-use-type-2-diabetes-medicine-pioglitazone.

36. Zamora-Ros R, Sacerdote C, Ricceri F, Weiderpass E, Roswall N, Buckland G, et al. Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Br J Cancer. 2014 Oct 28;111(9):1870–80.

37. Compérat E, Varinot J, Moroch J, Eymerit-Morin C, Brimo F. A practical guide to bladder cancer pathology. Nat Rev Urol. 2018 Mar;15(3):143–54.

38. Compérat E, Roupret M, Yaxley J, Reynolds J, Varinot J, Ouzaïd I, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. Pathology. 2010 Dec;42(7):650–4.

39. TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI Mesane Kanseri Güncelleme.

40. EAU Guidelines NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2022.

41. Andersson M, Berger M, Zieger K, Malmström PU, Bläckberg M. 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. Scand J Urol. 2021 Aug;55(4):263–7.

42. Lamm D, Herr H, Jakse G, Kuroda M, Mostofi FK, Okajima E, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. Urol Oncol. 1998;4(4–5):130–8.

43. van Rhijn BWG, Hentschel AE, Bründl J, Compérat EM, Hernández V, Čapoun O, et al. Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016

Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. Eur Urol Oncol. 2021 Apr;4(2):182–91.

44. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, 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 Apr;79(4):480–8.

45. EAU Guidelines MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2022.

46. Martini A, Jia R, Ferket BS, Waingankar N, Plimack ER, Crabb SJ, et al. Tumor downstaging as an intermediate endpoint to assess the activity of neoadjuvant systemic therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. Cancer. 2019 Sep 15;125(18):3155–63.

47. Compérat E, Varinot J, Moroch J, Eymerit-Morin C, Brimo F. A practical guide to bladder cancer pathology. Nat Rev Urol. 2018 Mar;15(3):143–54.

48. https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html.

49. Fosså 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 Jan;67(1):54–60.

50. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). Eur Urol. 2018 Sep;74(3):294–306.

51. Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. AJR Am J Roentgenol. 2003 Apr;180(4):1045–54.

52. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. J Urol. 2000 Jun;163(6):1693–6.

53. Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JA, de la Rosette JJ, van der Graaf M. MR imaging of the male pelvis. Eur Radiol. 1999;9(9):1722–36.

54. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, King BF, Leibovich BC, Stanley DW, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. J Urol. 2010 Apr;183(4):1330–65.

55. Hurel S, Rouprêt M, Seisen T, Comperat E, Phé V, Droupy S, et al. Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. World J Urol. 2015 Mar;33(3):335–41.

56. Verhoest G, Shariat SF, Chromecki TF, Raman JD, Margulis V, Novara G, et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. World J Urol. 2011 Aug;29(4):495–501.

57. Heidenreich A, Albers P, Classen J, Graefen M, Gschwend J, Kotzerke J, et al. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. Urol Int. 2010;85(1):1–10.

58. Braendengen M, Winderen M, Fosså SD. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. Br J Urol. 1996 Jan;77(1):36–40.

59. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, Goyen M, Oberhoff C, Debatin JF, et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. Radiology. 2004 Oct;233(1):139–48.

60. Yang Z, Cheng J, Pan L, Hu S, Xu J, Zhang Y, et al. Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration-voiding-refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer? Ann Nucl Med. 2012 Aug;26(7):571–7.

61. Gamé X, Soulié M, Seguin P, Vazzoler N, Tollon C, Pontonnier F, et al. Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. Eur Urol. 2001 May;39(5):525–9.

62. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Cai J, Miranda G, Lieskovsky G, et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clincal outcomes between younger and older patients. Cancer. 2005 Jul 1;104(1):36–43.

63. May M, Fuhrer S, Braun KP, Brookman-Amissah S, Richter W, Hoschke B, et al. Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. Int Braz J Urol. 2007;33(6):764–73; discussion 774-6.

64. Mayr R, Gierth M, Zeman F, Reiffen M, Seeger P, Wezel F, et al. Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018 Jun;9(3):505–13.

65. Lyon TD, Frank I, Takahashi N, Boorjian SA, Moynagh MR, Shah PH, et al. Sarcopenia and Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. Clin Genitourin Cancer. 2019 Jun;17(3):216-222.e5.

66. Williams SB, Kamat AM, Chamie K, Froehner M, Wirth MP, Wiklund PN, et al. Systematic Review of Comorbidity and Competing-risks Assessments for Bladder Cancer Patients. Eur Urol Oncol. 2018 Jun;1(2):91–100.

67. Froehner M, Brausi MA, Herr HW, Muto G, Studer UE. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. Eur Urol. 2009 Sep;56(3):443–54.

68. Korc-Grodzicki B, Root JC, Alici Y. Prevention of post-operative delirium in older patients with cancer undergoing surgery. J Geriatr Oncol. 2015 Jan;6(1):60–9.

69. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. J Clin Epidemiol. 2003 Mar;56(3):221–9.

70. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. BMC Cancer. 2004 Dec 20;4:94.

71. Mayr R, May M, Martini T, Lodde M, Pycha A, Comploj E, et al. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. BJU Int. 2012 Sep;110(6 Pt B):E222-7.

72. Morgan TM, Keegan KA, Barocas DA, Ruhotina N, Phillips SE, Chang SS, et al. Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. J Urol. 2011 Sep;186(3):829–34.

73. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Thuret R, Djahangirian O, Jeldres C, et al. Development and validation of a reference table for prediction of postoperative mortality rate in patients treated with radical cystectomy: a population-based study. Ann Surg Oncol. 2012 Jan;19(1):309–17.

74. Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Donat SM, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. Cancer. 2008 Jun;112(11):2384–92.

75. Dutta R, Abdelhalim A, Martin JW, Vernez SL, Faltas B, Lotan Y, et al. Effect of tumor location on survival in urinary bladder adenocarcinoma: A population-based analysis. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2016 Dec;34(12):531.e1-531.e6.

76. Mathieu R, Lucca I, Rouprêt M, Briganti A, Shariat SF. The prognostic role of lymphovascular invasion in urothelial carcinoma of the bladder. Nat Rev Urol. 2016 Aug 19;13(8):471–9.

77. Kimura S, Mari A, Foerster B, Abufaraj M, Vartolomei MD, Stangl-Kremser J, et al. Prognostic Value of Concomitant Carcinoma In Situ in the Radical Cystectomy Specimen: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2019 Jan;201(1):46–53.

78. Svatek RS, Clinton TN, Wilson CA, Kamat AM, Grossman HB, Dinney CP, et al. Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy. Urology. 2014 Nov;84(5):1147–51.

79. Paner GP, Montironi R, Amin MB. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variances. Adv Anat Pathol. 2017 May;24(3):113–27.

80. Moschini M, Soria F, Susani M, Korn S, Briganti A, Roupret M, et al. Impact of the Level of Urothelial Carcinoma Involvement of the Prostate on Survival after Radical Cystectomy. Bladder Cancer. 2017 Jul 27;3(3):161–9.

81. Pietzak EJ, Zabor EC, Bagrodia A, Armenia J, Hu W, Zehir A, et al. Genomic Differences Between 'Primary' and 'Secondary' Muscle-invasive Bladder Cancer as a Basis for Disparate Outcomes to Cisplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy. Eur Urol. 2019 Feb;75(2):231–9.

82. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol. 2001 Feb 1;19(3):666–75.

83. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. J Urol. 1999 May;161(5):1494–7.

84. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. J Urol. 1997 Aug;158(2):393–9.

85. Pfail JL, Audenet F, Martini A, Tomer N, Paranjpe I, Daza J, et al. Survival of Patients with Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder with Residual Disease at Time of Cystectomy: A Comparative Survival Analysis of Treatment Modalities in the National Cancer Database. Bladder Cancer. 2020 Sep 21;6(3):265–76.

86. International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, 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. J Clin Oncol. 2011 Jun 1;29(16):2171–7.

87. Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T, Lander R, Löppenberg B, Chun FKH, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. Cancer. 2017 Nov 15;123(22):4346–55.

88. Russell B, Liedberg F, Khan MS, Nair R, Thurairaja R, Malde S, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Delay in Radical Cystectomy and the Effect on Survival in Bladder Cancer Patients. Eur Urol Oncol. 2020 Apr;3(2):239–49.

89. Bruins HM, Djaladat H, Ahmadi H, Sherrod A, Cai J, Miranda G, et al. Incidental prostate cancer in patients with bladder urothelial carcinoma: comprehensive analysis of 1,476 radical cystoprostatectomy specimens. J Urol. 2013 Nov;190(5):1704–9.

90. Kaelberer JB, O'Donnell MA, Mitchell DL, Snow AN, Mott SL, Buatti JM, et al. Incidental prostate cancer diagnosed at radical cystoprostatectomy for bladder cancer: disease-specific outcomes and survival. Prostate Int. 2016 Sep;4(3):107–12.

91. Gotsadze DT, Chakvetadze VT, Danelia E V. [Why and how to modify standard cystectomy]. Urologiia. 2008;(2):22–6.

92. Rozet F, Lesur G, Cathelineau X, Barret E, Smyth G, Soon S, et al. Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy: the Montsouris long-term results. J Urol. 2008 Jun;179(6):2170–4; discussion 2174-5.

93. Muto G, Collura D, Rosso R, Giacobbe A, Muto GL, Castelli E. Seminal-sparing cystectomy: technical evolution and results over a 20-year period. Urology. 2014 Apr;83(4):856–61.

94. Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, Sievert KD, Anastasiadis A, Seibold J, et al. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. EAU Update Series. 2005 Sep;3(3):138–46.

95. Temkin SM, Bergstrom J, Samimi G, Minasian L. Ovarian Cancer Prevention in High-risk Women. Clin Obstet Gynecol. 2017 Dec;60(4):738–57.

96. Vazina A, Dugi D, Shariat SF, Evans J, Link R, Lerner SP. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. J Urol. 2004 May;171(5):1830–4.

97. Simone G, Papalia R, Ferriero M, Guaglianone S, Castelli E, Collura D, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. Int J Urol. 2013 Apr;20(4):390–7.

98. Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. J Urol. 1998 Dec;160(6 Pt 1):2015–9; discussion 2020.

99. Jensen JB, Ulhøi BP, Jensen KME. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. Int J Urol. 2012 Jan;19(1):39–47.

100. Zlotta AR. Limited, extended, superextended, megaextended pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy: what should we perform? Eur Urol. 2012 Feb;61(2):243–4.

101. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, Dorin RP, Cai J, Roth B, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. J Urol. 2011 Oct;186(4):1261–8.

102. Bruins HM, Veskimae E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. Eur Urol. 2014 Dec;66(6):1065–77.

103. Simone G, Abol Enein H, Ferriero M, Papalia R, Mosbah A, Abdel-latif M, et al. 1755 EXTENDED VERSUS SUPER-EXTENDED PLND DURING

RADICAL CYSTECTOMY: COMPARISON OF TWO PROSPECTIVE SERIES. Journal of Urology. 2012 Apr;187(4S).

104. Mandel P, Tilki D, Eslick GD. Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. Urol Oncol. 2014 Nov;32(8):1184–90.

105. Bi L, Huang H, Fan X, Li K, Xu K, Jiang C, et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. BJU Int. 2014 May;113(5b):E39-48.

106. Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? Cancer. 2006 Nov 15;107(10):2368–74.

107. Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. Cancer. 2008 Jun;112(11):2401–8.

108. Check DK, Leo MC, Banegas MP, Bulkley JE, Danforth KN, Gilbert SM, et al. Decision Regret Related to Urinary Diversion Choice among Patients Treated with Cystectomy. J Urol. 2020 Jan;203(1):159–63.

109. Madersbacher S, Studer UE. Contemporary cystectomy and urinary diversion. World J Urol. 2002 Aug;20(3):151–7.

110. Kouba EJ, Wallen EM, Pruthi RS. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. Urology. 2007 Dec;70(6):1053–6.

111. Karl A, Buchner A, Becker A, Staehler M, Seitz M, Khoder W, et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical

cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. J Urol. 2014 Feb;191(2):335–40.

112. Xu W, Daneshmand S, Bazargani ST, Cai J, Miranda G, Schuckman AK, et al. Postoperative Pain Management after Radical Cystectomy: Comparing Traditional versus Enhanced Recovery Protocol Pathway. J Urol. 2015 Nov;194(5):1209–13.

113. Chiang HA, Cheng PJ, Speed JM, Steinberg J, Najjar PA, Steele GS, et al. Implementation of a Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis Program for Patients Undergoing Radical Cystectomy on an Enhanced Recovery After Surgery Protocol. Eur Urol Focus. 2020 Jan 15;6(1):74–80.

114. Korkes F, Fernandes E, Gushiken FA, Glina FPA, Baccaglini W, Timóteo F, et al. Bricker ileal conduit vs. Cutaneous ureterostomy after radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. Int Braz J Urol. 2022;48(1):18–30.

115. Longo N, Imbimbo C, Fusco F, Ficarra V, Mangiapia F, Di Lorenzo G, et al. Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy. BJU Int. 2016 Oct;118(4):521–6.

116. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. Eur Urol. 2008 Apr;53(4):834–42; discussion 842-4.

117. Lebret T, Herve JM, Yonneau L, Molinie V, Barre P, Lugagne PM, et al. After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer? Eur Urol. 2002 Oct;42(4):344–9; discussion 349.

118. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. World J Urol. 2006 Aug;24(3):305–14.

119. Neal DE. Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. Br Med J (Clin Res Ed). 1985 Jun 8;290(6483):1695–7.

120. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J Clin Oncol. 2003 Feb 15;21(4):690–6.

121. Bruins HM, Huang GJ, Cai J, Skinner DG, Stein JP, Penson DF. Clinical outcomes and recurrence predictors of lymph node positive urothelial cancer after cystectomy. J Urol. 2009 Nov;182(5):2182–7.

122. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. Ann Oncol. 2000 Jul;11(7):851–6.

123. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, Cronin AM, Bochner BH, Dalbagni G, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. Eur Urol. 2009 Jan;55(1):177–85.

124. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature. 2008 Jul 24;454(7203):428–35.

125. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. Journal of Biological Chemistry. 2004 Nov;279(47):48487–90.

126. Poto R, Cristinziano L, Modestino L, de Paulis A, Marone G, Loffredo S, et al. Neutrophil Extracellular Traps, Angiogenesis and Cancer. Biomedicines. 2022 Feb 12;10(2).

127. Tracey A. Martin, Lin Ye, Andrew J. Sanders, Jane Lane, Wen G. Jiang. Cancer Invasion and Metastasis: Molecular and Cellular Perspective. In: Madame Curie Bioscience Database . 2013.

128. Ménétrier-Caux C, Ray-Coquard I, Blay JY, Caux C. Lymphopenia in Cancer Patients and its Effects on Response to Immunotherapy: an opportunity for combination with Cytokines? J Immunother Cancer. 2019 Mar 28;7(1):85.

129. Wang X, Ni X, Tang G. Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Bladder Cancer: A Meta-Analysis. Front Oncol. 2019 Aug 14;9.

130. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of overall survival and cancer advancement in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. Cent European J Urol. 2022;

131. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2022 May 27;14(11):2675.

132. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. Ann Afr Med. 2019;18(3):121–6.

133. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 420(6917):860–7.

134. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. Lancet Oncol. 2014 Oct;15(11):e493-503.

135. Veskimäe E, Espinos EL, Bruins HM, Yuan Y, Sylvester R, Kamat AM, 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 Nov;2(6):625–42.

136. Pietzak EJ, Zabor EC, Bagrodia A, Armenia J, Hu W, Zehir A, et al. Genomic Differences Between 'Primary' and 'Secondary' Muscle-invasive Bladder Cancer as a Basis for Disparate Outcomes to Cisplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy. Eur Urol. 2019 Feb;75(2):231–9.

137. Mori K, Janisch F, Mostafaei H, Lysenko I, Kimura S, Egawa S, et al. Prognostic value of preoperative blood-based biomarkers in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy: A systematic review and meta-analysis. Urol Oncol. 2020 May;38(5):315–33.

138. EAU Guidelines. EAU Guidelines Upper Tract Urothelial Carcinoma - LIMITED UPDATE MARCH 2022. In.

139. Ofner H, Laukhtina E, Hassler MR, Shariat SF. Blood-Based Biomarkers as Prognostic Factors of Recurrent Disease after Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2023 Mar 19;24(6).

140. Vartolomei MD, Kimura S, Ferro M, Vartolomei L, Foerster B, Abufaraj M, et al. Is neutrophil-to-lymphocytes ratio a clinical relevant preoperative biomarker in upper tract urothelial carcinoma? A meta-analysis of 4385 patients. World J Urol. 2018 Jul;36(7):1019–29.

141. Li B, Zhou P, Liu Y, Wei H, Yang X, Chen T, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: Review and meta-analysis. Clin Chim Acta. 2018 Aug;483:48–56.

142. Lei Y, Jiao D, Yao Z, Wang L, Zhao Z. Prognostic values of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-

to-monocyte ratio for patients with muscle- invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy. Arch Esp Urol. 2022 Apr;75(3):287–94.

143. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, Wu KM, Xu JB, Peng JJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2017 Sep 14;23(34):6261–72.

144. Topkan E, Kucuk A, Selek U. Pretreatment Pan-Immune-Inflammation Value Efficiently Predicts Survival Outcomes in Glioblastoma Multiforme Patients Receiving Radiotherapy and Temozolomide. J Immunol Res. 2022;2022:1346094.