**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

# RADİKAL SİSTEKTOMİ UYGULANAN MESANE TÜMÖRÜ HASTALARINDA PREOPERATİF LÖKOSİTOZ İLE NÖTROFİL VE LENFOSİT SAYISININ PROGNOZA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

**Dr. Cihat ÖZCAN**

**ÜROLOJİ ANABİLİM/BİLİM DALI**
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Çağatay Göğüş**

**ANKARA**
**2014**

## KABUL ONAY SAYFASI

## ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
## TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN | |
|---|---|
| **Adı, Soyadı:** Cihat Özcan | **Sınav tarihi:** 27 / 01 /2014 |
| **Anabilim/Bilim Dalı:** Üroloji | |
| **Tez Danışmanı:** Prof. Dr. Çağatay GÖĞÜŞ | |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER | | | |
|---|---|---|---|
| **Tezin Başlığı:** | | | |
| **Tezin Niteliği:** ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi | ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi | | |
| **Kaçıncı tez sınavı olduğu:** ☒ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | |

**III. KARAR**

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne
☐ Reddine
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

**IV. AÇIKLAMALAR**

*Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.*

**Jüri Başkanı**
Prof. Dr. Sıddık Mut Şafak
Anabilim/Bilim Dalı Başkanı

**Jüri Üyesi**
Prof. Dr. Çağatay Göğüş
Üroloji Anabilim/Bilim Dalı

**Jüri Üyesi**
Prof. Dr. Önder Yaman
Üroloji Anabilim/Bilim Dalı

# TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince parçası olmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Ailesi'nin tüm fertlerine, engin mesleki bilgi ve tecrübelerini daima bizlerle paylaşan ve her ihtiyaç duyduğumuzda yanımızda olan yol göstericimiz, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mut Şafak'a; tez konusu seçiminden basım aşamasına kadar bütün aşamalarda büyük katkı ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Çağatay GÖĞÜŞ'e; akademik yaklaşımları ve mesleki tecrübeleriyle aynı çatı altında çalışmaktan dolayı kendimi onurlu ve şanslı gördüğüm çok değerli hocalarım Prof.Dr. Kadri Anafarta, Prof. Dr. Erol Özdiler, Prof. Dr. Yaşar Bedük, Prof. Dr. Nihat Arıkan, Prof Dr. Sümer Baltacı, Prof. Dr. Kaan Aydos, Prof. Dr. Kadir Türkölmez, Prof. Dr. Önder Yaman, Prof. Dr. Tarkan Soygür, Doçent. Dr. Berk Burgu ve Uzm. Dr. Eriz Özden'e

Öğrencilik yıllarımda bilgisini paylaşan ile uzmanlık döneminde ise yardımları ile ilgisini esirgemeyen Prof. Dr. Murat Aksoy'a

İstatiksel analizlerde ilgi, alaka ve yardımlarını esirgemeyen Doçent. Dr. Derya Öztuna'ya ve Dr. Zeynep Bıyıklı'ya

Hem asistanlık hem de uzmanlık sürecinde cerrahi eğitimimde büyük katkıları olan uzmanlarıma,

Stresli asistanlık sürecini karşılıklı sevgi, saygı ve anlayış çerçevesinde geçirdiğim dostlarım asistan arkadaşlarıma,

Yetişmemde bana hertürlü fedakarlığı gösteren anne ve babama başta olmak üzere tüm aileme, Tez yazım aşamasında kızım ile ilgilenen ve eksikliğimizi hissettirmeyen kayınvalidem Munise Yalçın'a, Zorlu asistanlık hayatım boyunca bana sevgisi ile destek olan, engeller ve olumsuzluklar karşısında dik durmama yardımcı olan, hertürlü engeli birlikte aştığım canım eşim ve hayat arkadaşım Emine Özcan'a, Doğumu ile hayatıma neşe katan, gülüşü ve kahkası günüm boyunca hiç aklımdan çıkmayan, bana sarılması için her an yanında olmak istediğim canım kızım Melis'e teşekkür etmek istiyorum.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... iii
İÇİNDEKİLER ..... iv
SİMGE VE KISALTMALAR ..... v
ŞEKİLLER ..... vi
TABLOLAR ..... vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 3
3. MATERYAL METOD ..... 41
4. BULGULAR ..... 43
5. TARTIŞMA ..... 50
SONUÇ ..... 57
ÖZET ..... 59
SUMMARY ..... 61
KAYNAKLAR ..... 63

## SİMGE VE KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| BCG | : Bacille Calmette-Guerin |
| BT | : Bilgisayarlı tomografi |
| BTA | : Bladder tumor antigen |
| Cis | : Karsinoma in situ |
| GS | : Genel Sağkalım |
| HBS | : Hastalığa bağlı sağkalım |
| İVP | : İntravenöz pyelografi |
| MRG | : Magnetik rezonans görüntüleme |
| Nd-YAG | : Neodymium-doped yttrium aluminium garnet |
| NMP22 | : Nuclear matrix protein |
| TNM | : Tümör-Nod-Metastaz |
| TUR | : Transüretral rezeksiyon |

# ŞEKİLLER

Şekil2a. Lökosit sayısına göre Kaplan-Meier eğrisi ..... 46
Şekil2b. Nötrofil sayısına göre-Kaplan Meier eğrisi ..... 47
Şekil2c. Nötrofil/Lenfosit oranına göre-Kaplan Meier eğrisi ..... 47
Şekil2d. Lenfosit sayısına göre Kaplan Meier eğrisi ..... 48
Şekil 3. SPARC tahmini yaşam indeksi ..... 50

## TABLOLAR

Tablo 1. Mesane kanserinde TNM sınıflandırılması ..... 11
Tablo 2. Mesane Tümörlerininhistolojiksiniflandirilmasiwho ..... 14
Table 3. Radikal Sistektomi Uygulanan 286 Hastanın Demografik Verileri ..... 44
Tablo 4. Radikal sistektomi uygulanan 286 hastada, hastalığa bağlı sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları (*İstatiksel olarak anlamlı ..... 45
Tablo 5. Hastaların lökosit, nötrofil, lenfosit ve NLO göre hastalığa bağlı yaşam beklentisi ..... 46
Tablo 6. Tablo 4. Radikal sistektomi uygulanan 286 hastada, hastalığa bağlı sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları ..... 49

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mesane kanseri ülkemizde ve dünyada sık görülen malignitelerden biridir. Erkeklerde prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra en sık görülen 4. kanserdir. Kadınlarda ise tüm kanser olgularında 8.sırada görülmektedir **(1).** Avrupa kanser insidans ve mortalite araştırmaları 2006 yılı verilerine göre, mesane kanseri erkekler arasındaki tüm kanserlerin %6,6'sını, kadınlarda ise tüm kanserlerin %2,1'ini oluşturmaktadır. Erkeklerde kansere bağımlı ölümlerin %4,1'inden, kadınlarda ise %1,8'inden sorumludur (1). Mesane kanseri çocukluk dahil her yaşta görülebilir. Bununla birlikte genellikle orta ve ileri yaşın hastalığıdır. Mesane kanserinin insidansı bölgesel ve ulusal farklılıklar gösterir (1).

Mesane karsinomları üriner sistemin en sık izlenen tümörleridir: Mesanenin primer tümörlerinin %90'ını ürotelyal karsinomlar oluşturur (2,3). Bu kanserler biyolojik davranışı neredeyse benign sayılabilecek düşük gradeli papiller oluşumlardan, agresif, kötü seyirli anaplastik karsinomlara kadar uzanan geniş bir spektrum gösterirler. Kas invaziv hastalığı olan vakalarda radikal sistektomi altın standart tedavi yöntemidir. Buna ek olarak intravezikal BCG rezistans Ta-T1 tümörlerde ve ya karsinoma insitu vakalarında uygulanabilmektedir. Lenf nodu disseksiyonu, radikal sistektominin bir parçasını oluşturmaktadır. Evrelemede ve yaşam beklentisinde faydası gösterilmiştir (4).

Radikal sistektomi sonrası sağkalımla ilgili çok sayıda prognostik faktor tanımlanmıştır. Bunların bazıları; ileri tumor evresi, lenf nod tutulumu, çıkarılan lenf nod sayısı, tutulan nod dansitesi, lenfovaskuler invazyon varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, yaş, komorbidite ve moleküler belirteçlerdir (5-8). Son yıllarda sistektomi sonrası genel ve hastalığa bağlı sağkalımı belirlemek amaçlı yeni öngörü modelleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (9-13). Bu modellerin kullanımı sadece sağkalım oranlarını belirlemek değildir. Aynı zamanda sistektomiye ilave tedavilerin devreye sokulup sokulmayacağı, postoperatif takip, hastanın bilgilendirilmesi ve klinik çalışmaların düzenlenmesini amaçlamaktadır.

Yetişkinlerde normal lökosit sayısı 4400-11000/uL arasındadır ve yaklaşık %60'ı olgun nötrofildir. Lökositoz lökosit sayısının ortalamanın iki standart sapma üzerinde ya

da yetişkinde 11.000/uL üzerinde olması olarak tanımlanır (14). Lökositoz klinik pratikte oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Enfeksiyon ile mücadele eden fagositik hücreler olması sebebiyle, temel sebep genelde nötrofil sayısının artmasıdır. Reaktif değişiklikler sıklıkla; enfeksiyon, kronik inflamasyon ve kansere bağlı görülmektedir. Lökositoz ve nötrofili, malign solid tümörlerle en sık birlikte olan sistemik cevaptır. Hematolojik olmayan kanserlerde, tümör bağımlı lökositoz oranı %1-10 arasında değişmektedir (15-17). Bu hematolojik bulgular, genellikle ileri evre hatalık ve kötü prognozla ilişkilidir. (18-20) MY Lee ve arkadaşları 1989 yılında yayınladıkları makalede, tümöre bağlı GM-CSF ve M-CSF gibi faktörlerin salgılandığını ve bu sebeple lökositoz ve nötrofili meydana geldiğini bildirmiştir (21).

Hipotezimiz daha invaziv ve ileri evre tümörlerde daha fazla inflamatuar yanıta bağlı olarak, lökosit ve nötrofil sayısı artışının, daha invaziv ve ileri evre tümörlerde daha yüksek sistemik yan etki ile daha yüksek olmasıdır. Yükselmiş lökosit sayısının prognoz ve sağkalım üzerine etkisi incelenmesi hedeflenmiştir. Çalışmamızın amacı mesane kanserinin, lökosit, nötrofil, lenfosit gibi kan parametreleri ile olan ilişkisini incelemek amaçlanmıştır

# 2. GENEL BİLGİLER

## Anatomi

Mesane boşken ters çevrilmiş dört kenarlı bir piramid gibidir; dolu iken yuvarlak bir yapıya sahiptir. Mesane, kadında uterus ve vajinanın önünde, erkekte prostatın süperiorunda, vesikula seminalislerin anterosüperiorunda bulunur. Süperior yüzey pelvik parietal peritonla örtülüdür. Trigon mesanenin tabanında olup, mesane boynu ile devamlılık göstererek üretraya açılır. Mesanenin üretraya açıldığı yere ostium üretra internum denir. Mesane boynu erkeklerde rektum, kadınlarda vajina üzerindedir. Mesanenin posterior anatomik komşulukları klinik olarak çok önemlidir. Çünkü posterior duvardan kaynaklanan tümörler, invazyonla bitişik yumuşak dokuya ve komşu organlara yayılabilirler (22,23**).**

Mesaneye ana kan akımı internal iliak arterlerin dalları ile gelir. Bunlardan arteriavesikalis süperior mesanenenin üst ve ön kısmını; arteria vesikalis inferior ise mesanetabanını besler. Mesanenenin venöz drenajı ise internal iliak vene olur. Mesanenin lenfatik drenajı zengin submukozal lenfatik ağdan başlar ve mesane kas tabakasının arasından, mesane dışına doğru ilerleyerek, ilk olarak perivezikal yağ dokusu içerisinde yer alan lenf bezlerine drene olur. Bu bezler mesanenin ön, arka ve yan yüzlerinde, perivezikal alanda yer alırlar. Buralardan çıkan daha büyük lenf kanalları, eksternal iliak damarlar, hipogastrik damarlar ve sakral promontoryum çevresindeki lenf bezlerine açılır. Bu temel drenaj bölgeleri bir halka şeklinde mesanenin ilk lenf bezi drenaj noktalarını oluşturur. Daha sonra buradan common iliak lenf bezlerine, paraaortik, parakaval ve interaortokaval lenf bezlerine dökülür (22,23).

Mesanede sempatik ve parasempatik sinirlerin ikiside bulunur. Sempatik sinirlerin preganglionik nöronları lomber bölgede bulunur (T11-L2).Aksonlar önce inferior splenik sinir içindeinferior mezenterik gangliona ulaşır. Daha sonra hipogastrik sinir ile pelvik pleksusa ulaşır. Parasempatik sinirin, preganglionik nöronları sakral intermediate gri maddede bulunur (S2-S4).Parasempatik lifler pelvik sinir içinderektumun iki yanında pelvik pleksusa katılır. Postganglionik nöronlar pelvik pleksus ve detrusor duvarında bulunur **(23).**

**Histoloji**

Mesane duvarı dört tabakadan oluşmaktadır.

a) Epitel (ürotelyum):Organ boş iken, 6-8 sıralıdır. Organ idrarla doluyken, epitel kalınlığı azalır. Hücreler birbirlerine desmozomlarla ve yüzey interdigitasyonlarıyla sıkıca bağlanmışlardır. Yüzeyel hücrelerde desmozomlar daha sık bulunur. En üst sıradaki epitellerin apikal sitoplazmalarında, desmozomal bağlantılara doğru uzanan sık tonofilamanlar ve küçük veziküller (bu veziküller gerilme sırasında reserv hücre membranı olarak kullanılır) içeren kısmı krusta adını alır. Değişici epitelin bu şekildeki yapısı kesede idrar biriktiği zaman hücrelerinin birbirleriyle bağlantılarını kaybetmeden , yırtılıp kopmaksızın yerlerini ve şekillerini değiştirmelerine olanak sağlar.

b) Lamina propria:.İnce bir bazal membran ürotelyumu altındaki lamina propriadan ayırır. Lamina propria zengin vasküler ağa sahip, lenfatik kanallar, sinir sonlanmaları ve elastik fiberler içeren bağ dokudan oluşur. Kollagen iplik demetleri ve elastik ipliklerden zengin bağ dokusudur. Mikroskopik papillalar oluşturmaz. Propriya içinde yer yer küçük lenf folikülleri bulunabilir. Propriya içinde yer yer kısa epitel çöküntüleri görülebilirsede, gerçek bezlere raslanmaz.Lamina muskularis mukoze ve submukoza bulunmaz. Süperfisial lamina propriada düz kas demetleri bulunabilir bunları muskularis mukozadan ayırmak gerekir. Çünkü bu tümör stage ve tedavisi için hatalı sonuçlara neden olabilir. Ancak muskularis tabakasına yakın kısımları daha gevşek bir yapıdadır, bundan dolayıda organ boşken mukoza dürümlü bir yapı gösterir. Lamina proprianın kalınlığı mesanenin boş ve dolu oluşuna göre değişir, fakat genellikle boyun ve trigon kısmı daha incedir. Süperfisial kas demetleri muskularis mukozanın kas demetleri ile karıştırılmamalıdır.

c) Muskularispropria: Muskularis propria internal ve eksternal longitudinal tabakalar ile daha belirgin sirküler orta kas tabakasından oluşmuştur. Muskularis propria mesane boynunda erkekte prostatın fibromuskuler dokusuyla; kadında ise üretra duvarının kas demetleri şeklinde devam eder.

d) Adventisya: En dış tabaka adventisyadır. Mesanenin yalnızca üst yüzeyi pelvik peritonun serozası ile kaplıdır(23).

## Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

### Epidemiyoloji

Mesane kanseri üriner traktın en sık görülen malignitesidir. Yılda 330.000 yeni tanı alan hasta bulunmaktadır ve her yıl 130.000 fazla insan mesane kanseri sebebiyle ölmektedir. Kadın/erkek oranı ortalama 3,8/1'dir. Dünya genelinde yaşayan, mesane kanseri tanısı olan tahminen 2.7 milyon insan bulunmaktadır.(24)

İnsidansı bölge ve ülkelere göre değişmektedir. Mesane kanseri insandansı coğrafi bölgeler arasında 10 kat farklılık göstermektedir. Asya ülklerinde düşük insidansa sahipken, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde yüksek insidansa sahiptir. Avrupada en yüksek insidans İspanya'da bildirilmişken ( erkeklerde 41.5/100.000, kadınlarda 4.8/100.000), Finlandiya'da (erkeklerde 18,1/100.000, kadınlarda 4,3/100.000) düşük insidansa sahiptir (25).

Mesane kanseri insidansı coğrafi faktörerle birlikte, ırksal yapıdan da etkilenmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde, ırksal kökenleri farklı fakat aynı çevre ve yaşam koşullarını paylaşan toplumlarda insidansı farklıdır (26).

Tanı anında vakaların %70'i kas invaziv değilken, hastaların %30'u kasa invazeve iken tanı almaktadır. Mesane kanseri nedeniyle sistektomi yapılan hastaların %57'sini tanı anında kas invaziv hastalığı olan hastalar, %43'ünü kas invaziv olmayan ancak daha sonra progresyon gösteren hastalar oluşturmaktadır (27). Kas invaze hastalığı olan hastaların 1/3'ünde tedavi anında tebit edilemeyen metastazlar mevcuttur. Radikal sistektomi operasyonu geçiren hastaların %25'inde cerrahi esnasında saptanan lenf nodu tutulumu izlenmiştir.(27,28)

### Risk Faktörleri

#### Sigara Kullanımı

Sigara kullanımı, mesane kanseri için en önemli risk faktörüdür. Vakaların yaklaşık olarak %50'sinden sorumludur(29-31)Sigaraya maruziyet süresi ve kullanım miktarı risk açısından önemlidir.Sigaraya erken yaşta başlayanlarda, mesane riski daha fazladır.(30) Yeni yapılan bir meta analizde aktif sigara kullananlarda ve eski sigara içen grupta mesane

kanseri riskinin artmış olduğu izlenmiştir.21 çalışmanın analizinde aktif sigara kullananlarda, mesane kanseri rölatif riskinin 2,7 kat daha fazla olduğu (%95CI 2,17-3,54) hesaplanmıştır. 15 çalışmanın analizinde sigara kullanımı öyküsü olup aktif kullanmayanlarda ise toplam rölatif risk 1,72(%95CI, 1,46-2,04) kat artmış olarak hesaplanmıştır(32). Sigarayı en son kullanma süresi 1-4 yıl arası olanlarda risk %40 azalırken, sigaraya en son maruz kalma süresi 25 yıla çıkanlarda risk %60 kadar azalmaktadır. (29)

**Kimyasallara Mesleki Maruziyet**

Mesane kanseri risk faktörleri arasında ikinci en sık sorumlu etken mesleki maruziyettir. Çeşitli serilerde %25 civarında bildirilmiştir. Saç boyası, tekstil ürünleri, deri, boya, kauçuk ilebenzentürevleri ve aril aminlere maruziyet sorumlu tutulmaktadır (33). Aromatik aminlere maruziyete teması 10 yıldan fazla olanlarda risk anlamlı olarak artmaktadır, kanserin ortaya çıkma zamanı ortalam olarak maruziyetten 30 sene sonradır (33-34). Sıkı denetimler sonrası batı ülkelerinde kimyasallara bağlı mesane kanseri insidansı azalmıştır. 1976 ve 1996 arasında Avrupa'da yapılan 11 vaka control çalışması bunu göstermektedir (35). Mesleki maruziyete bir örnek olarak aromatik aminler örnek olarak verilebilir. NAT2 yavaş asetilasyon genotipine sahip kişilerde toksik ürünlerin, mesane mukozası ile daha fazla maruziyeti ile mesane kanseri riski artmaktatadır (35). Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (IARC) 1987 yılında fenasetini karsinojen maddeler arasına almıştır. Bazı çalışmalarda fenasetinin doz bağımlı olarak mesane kanserine yol açabileceği bildirilmiştir. Fakat metaboliti olan asetaminofen için bilgiler tartışmalıdır (36).

**Radyoterapi**

Jinekolojik malignitelerde eksternal radyoterapi sonrası, sekonder mesane kanseri riskinde artış bildirilmiştir (37). Amerika'da prostat kanseri sebebiyle definif tedavi gören hastalar üzerinde yapılan kohort çalışmasında, tedavi sonrası mesane kanseri gelişme riski araştırılmıştır. Radikal prostatektomi, eksternal radyoterapi, brakiterapi ve eksternal radyoterapi-brakiterapi kombinasyonu tedavileri sonrası mesane kanseri gelişme riski sırasıyla 0.99, 1.42, 1.10 ve 1,39 olarak saptanmıştır. Eksternal radyoterapi, brakiterapi ve kombinasyon grubunda riskin arttığı görülmüştür. Ancak bu çalışmada prostat kanseri tedavisi sonrası gelişen mesane kanserinde bağlı mortalite oldukça düşük olarak saptanmıştır (38). Prostat kanseri tedavisinde, yoğunluk ayarlı radyoterapi ile radyoterapiye sekonder rektal ve mesane kanseri oranında düşüş izlenmiştir (39). Bununla birlikte bu hastalarda henüz elimizde uzun dönem sonuçlar yoktur. Prostat kanserinde uzun yaşam beklentisi ile birlikte, mesane kanseri gelişmesi uzun dönem süreciğinden bu hastaların yakından takibi gereklidir.

**Beslenme Faktörleri**

Diyet ve mesane kanseri arasında ilişki henüz tam olarak açıklanamamıştır. Şu anda elimizde bu ilişiyi açıklayacak sınırlı sayıda kanıt vardır. 38 makaleyi inceleyen bir metaanalizde vejateryan ve meyve ağırlıklı diyetin mesane kanseri riskini azalttığı hipotezi ortaya çıkmaktadır (40). Prostat kanseri ile trans yağ asiti alımı arasındaki ilişki, mesane kanserinde gösterilememiştir (41).

**Mesane Şistozomiyazisi (Bilaryazis)**

Malaryadan sonra, ikinci en sık görülen parazitik enfeksiyondur. Afrika, Asya, Güney Amerika ve Karayipler' de parazitle karşılaşan 600 milyon insan bulunmaktadır. Mısır gibi endemik bölgelerde, özellikle mesanenin yassı hücreli karsinomuna sıkça rastlanmaktadır. Mesane şistozoma enfeksiyonu ile mesanenin yassı hücreli karsinomu arasında yakın ilişki bulunmaktadır (42). Mısır Ulusal Kanser Derneği'nin verilerine göre; 1980 yılında tanı alan mesane ürotelyal karsinomunun tüm mesane karsinomuna oranı,

2005 yılında altı kat artmıştır (43). Skuamoz cell histolojik tipinden, ürotelyal karsinoma kaymanın sebebi olarak şistozoma enfeksiyonundaki azalma rol oynamaktadır (44-45).

**Kronik Üriner Trakt İnfeksiyonu**

Kronik şistozoma enfeksiyonu ile mesane skuamoz hücreli karsinom arasında direkt ilişki ortaya konmuştur. Ancak rekürren üriner trakt enfeksiyonu ile, mesane karsinomu arasındaki ilişki tam olarak net değildir. Bazı serilerde artmış risk bildirilsede, bu çalışmalarda bias olasılığı düşünülmektedir (46). Ayrıca şu ana kadar yapılan prospektif çalışmalarda, viral ya da bakteriyel enfeksiyona bağlı tekrarlayan üriner trakt enfeksiyonları ile mesane karsinomu arasında net bir ilişki izlenmemiştir (47). Ancak uzun süre kalıcı kateteri olan hastalarda, artmış mesane karsinomu riski mevcuttur (48).

**Kemoterapi**

Siklofosfamid lenfoproliferatif hastalıklarla bilrlikte, malignite dışı hastalıklarda da kullanılan alkalize ajandır. Kullanımında 6-13 yıl sonrası kas invaziv mesane tümörü oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Akrolein; siklofosfamidin mesane toksik bir metabolitidir. Mesane karsinom insandansını arttırdığı düşünülmektedir. Akrolein ayrıca hemorajik sistitden de sorumludur. Bu durumun önlenmesi için merkapto- ethanosülfanat ( MESNA) uygulaması yapılmaktadır. (49-51)

**Senkron ve metakron üst üriner sistem tümörleri**

Bazı vakalarda üst üsriner sistem ürotelyal kanseri ile mesane kanseri birlikte görülmektedir. Üst üriner sistem sistem tümörü sonrası kas invaziv olmayan mesane kanseri bulunma insidansı %1,7-%26 arasında bildirilmiştir. Senkron tümör görülmesi nadirken,üst üriner sistem tümörleri %46 oranında invazivdir (52).

Mesane karsinomu olan hastaların üst üriner sistemlerinin de değerlendirildiği, 1529 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada; trigonda tümörü olan hastalarda üst üriner sistemde tümör olma olasılığı, mesanenin diğer lokalizasyonlarında tümörü olanlara göre

altı kat daha sıktır.(52)Trigonda tümörü olan veya çoklu mesane tümörü olan hastalarda, üst üriner sistemin araştırılmasıyla üst üriner system tümörlerinin %41 ile %69'u tanı alır. Mesanede karsinoma in situ(CIS) bulunması üst üriner system rekürrensi için önemli bir risk faktörüdür. (53,54) Radikal sistektomi materyalinin patolojik değerlendirilmesinde, mesane tümörünün distal üretere invaze olduğu olgularda metakron üst üriner system tümörü olma riski yaklaşık olarak 2,6 kat artmıştır. (55,56)

Üst üriner sistem tümörü tedavisi sonrası, mesane kanseri gelişme riski literatürde %15-50 arasında bildirilmiştir. Ancak kanıt 1 düzeyinde prospektif, randomize çalışma yoktur. Üst üriner sistemin ürotelyal tümörü sonrası, mesane kanseri görülme olasılığı ilk iki yıl içerisinde yüksektir. Üst üriner sisteminde tümörünün multifokal olması, mesanede tümör görülmesi için literatürde görülen tek risk faktörüdür (56)

**Cinsiyet**

Radikal sistektomi yapılan hastalarda, retrospektif olarak incelendiğinde ilk TUR esnasında invaziv mesane tümörü saptanma olasılığı kadın hastalarda, erkek hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (%85-%51). Kadınların invaziv mesane tümörü yaş ortalaması, erkeklere göre daha yüksektir. Bu durum sağkalımı etkilemektedir (57-58).

Mesane kanserinde cinsiyet prevalansınını farklı olması, sigara ve kimyasal maruziyetlerle açıklanabilir. Özellikle kadınlarda sigara içme durumunun postmonepozal dönemde daha da artması önemli bir faktördür.Son zamanlarda yayınlanan bir makalede kadın cinsiyetin mesane kanserinde kanser spesifik sağkalımda olumsuz bir faktör olduğu gösterilmiştir (59,60).

Kadın ve erkekte östrojen ve androjen seviyesi gibi hormonal durumun farklılığı, prevalansı etkilemektedir. Mısırda erken yaşta menapoza giren kadınlarda mesane tümörü sıklığınını arttığı bildilrmiştir. Multiple doğum yapanlarda ve oral kontraseptif kullanımı öyküsü olanlarda ise riskin azaldığı vurgulanmıştır (61).

### 2.2.10. Etnik ve Sosyoekonomik Durum

Sosyoekonomik durum ve etnik faktörlerin mesane kanseri ilişkisini açıklayan sınırlı sayda çalışma vardır. 1979-2003 yılları arasında 13.234 vakanın tarandığı bir çalışmada düşük sosyoültürel seviyeye sahip toplumda yaşam beklenitisinin daha düşük olduğu izlenmiştir. Siyah ırkta, aynı gelir grubuna sahip beyazlara göre meme, kolorektal ve mesane kanserinde prognozun daha kötü olduğu izlenmiştir. (60)

## Mesane Kanserinin Sınıflandırılması

### Tümör, Lenf Nodu ve Metastaz Sınıflandırması (TNM)

Mesane tümörüne ait en son TNM sınıflaması 2009 yılında düzenlenmiştir.

**Tablo 1.** Mesane kanserinde TNM sınıflandırılması (2009)

| |
|---|
| **Tx Primer tümör değerlendirilemedi**<br><br>**T0 Primer tümör kanıtı yok**<br><br>**Tis Karsinomainsitu**<br><br>**Ta Non-invaziv papiller karsinom**<br><br>**T1 Subepitelyal bağ dokusu (L.Propria)**<br><br>**T2 Kas invazyonu**<br>T2aSüperfisyal kas invazyonu<br>T2bDerin kas invazyonu<br><br>**T3 Perivezikal doku invazyonu**<br>T3a Mikroskopik<br>T3b Makroskopik (ekstravezikal kitle)<br><br>**T4 Komşu organ invazyonu**<br>T4aProstat,uterus ve/veyavajina invazyonu<br>T4b Pelvik veya abdominal duvar invazyonu |
| **Nx Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi**<br>**N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok**<br>**N1 Bölgesel tek bir lenf nodundametastaz,büyük çapı 2 cm veyadahaaz**<br>**N2 Büyük çapı 2-5 cm olan tek bir lenf nodu veyabirden çok lenf nodu metastazı**<br>**N3 Büyük çapı 5 cm'den fazlaolan lenf nodu metastazı** |
| **Mx Uzak metastazdeğerlendirilemedi**<br>**M0 Uzak metastazyok**<br>**M1 Uzak metastazvar** |

**Kasa invaze olmayan mesane kanserinde histolojik evreleme**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği tarafından 2004 yılında non-invaziv mesane tümörleri için patolojik gradeleme sistemi yayınlanmıştır (62).

Dünya Sağlık Örgütünün ürotelyal papilloma için histolojik evreleme sistemi;

**1973 WHO evrelemesi**

Grade 1: İyi diferansiye

Grade 2: orta diferansiye

Grade 3: Kötü diferansiye

**2004 WHO evrelemesi**

Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal karsinom(PUNLMP)

Düşük gradeli papiller ürotelyal karsinom

Yüksek gradeli papiller ürotelyal karsinom

Papilloma fibromusküler çekirdeğin, ürotelyal doku ile çevrelenmesi olarak tanımlanabilir. PUNLMP ise fibromüslüker çekirdeğin, prolifere ürotelyumla çevrelenmesidir. Tamamen benign değildir, düşük ihtimalle progrese olma ihtimali mevcuttur. 2004 sınıflmasına göre düşük gradeli papiller ürotelyal karsimon, 1973 sınıflamasına göre grade1 ve bazı grade 2 vakaları kapsamaktadır.

**Patoloji**

**Patolojik spesmenin ürolog tarafından değerlendirilmesi**

Transüretral rezeksiyonda derin ve yüzeyel doku örneklemesinin ayrı ayrı yapılması gerekmektedir. Eğer düz mukozadan, rastgele örnekleme yapılacaksa bu örneklerde laboratuara ayrı ayrı gitmelidir.

Radikal sistektomi materyali en kısa zamanda fikse edilmelidir. Patolog mesane boynundan kubbesine kadar mesaneyi açıp, formalinle fikse etmektedir. Bazı durumlarda bu prosedür cerrah tarafından da gerçekleşmektedir. Kadınlarda sistektomi materyalinin, ne kadar üretral segment içerdiği kontrol edilmelidir.(63,64)

### Patolojik spesmenin patolog tarafından değerlendirilmesi

Sistektomi spesmeninin değerlendirilmesi, patolog ve ürolog arasında uyumu gerektirir. TUR ve kemoterapi sonrası spesmeni değerlendirmek oldukça zordur. Çünkü mesanede retrakte ya da ülsere alanlar bulunabilir.(65)

Lenf nodları sayılmalı ve boyutları ölçülmelidir. Lenfatik invazyon ile varsa vasküler emboliler rapor edilmelidir. Perivezikal yağ dokusuna, gerçek lenf donu yapılarına metastaz yapmadan uzanması raporlanmalıdır. Perivezikal yağ dokusu ve lenf nodu ayrımı iyi şekilde yapılmalıdır.

Fresh frozen örnekleme tedavi stratejisini belirlemede etkili olabilir. Yeni yapılan bir çalışmada frozen örneklemenin kullanılabilirliği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmayı destekleyecek başka çalışmalarada ihtiyaç vardır (66). Ancak şu anda fresh frozen örnekleme klinik çalışmalar düzeyindedir.

### Kas invaziv mesane kanseri patolojisi

Kasa invaze mesane kanserinde, PUNLMP veya düşük gradeli karsinom ihtimali düşüktür. Nerdeyse tüm hastalar yüksek gradeli ürotelyal karsinom patolojisine sahiptir. Bu yüzden sistektomi patolojilerinde patolojik grade sınıflamasına göre prognozu kestirmek güçtür (67). Ancak bazı morfolojik suptipler prognozu ve tedaviyi belirlemede etkin rol alabilir.Amerika birleşik devletlerinde saf ürotelyal karsinoma histolojik alt tipin %90-95 kadarını oluşturmaktadır. Geri kalanını ise ürotelyal karsinomun varyantları ve non-ürotelyal karsinomlar oluşturmaktadır (68). Squamoz differansiyasyonun lokal rekürrens gelişimi için bağımsız risk faktörüdür (69). Squamoz differansiyasyona sahip hastalar tanı anında genellikle yüksek evreli tümöre sahiptir. Ayrıca radyoterapi ve kemoterapiye daha dirençli tümörlerdir (70,71).

**Tablo 2**. Mesane Tümörlerinin histolojik sınıflandırılması WHO2004(Histolojik Subtipler)

| |
|---|
| **ÜrotelyalTümörler** |
| **İnfiltratif ürotelyalkarsinom(%90'dan sorumlu)** |
| Skuamözdifferansiyasyonlu |
| Glandüler differansiyasyonlu |
| Trofoblastik differansiyasyonlu |
| Nested |
| Mikrokistik |
| Mikropapiller |
| Lenfoepitelyomabenzeri |
| Lenfomabenzeri |
| Plazmositoid |
| Sarkomatoid |
| Dev hücreli |
| İndifferansiye |
| **Non-invaziv ürotelyalkarsinom** |
| Ürotelyalkarsinomain-situ |
| Non-invaziv papiller ürotelyalkarsinom,yüksek grade |
| Non-invaziv papiller ürotelyalkarsinom,düşük grade |
| Non-invaziv papiller ürotelyalneoplazi,düşük malignitepotansiyelli |
| Ürotelyalpapillom |
| İnverted ürotelyalpapillom |
| **Non-Ürotelyal Tümörler** |
| Skuamöz Neoplaziler |
| Glandüler Neoplaziler |
| Nöroendokrin Tümörler |
| Melanositik Tümörler |
| Mezenkimal Tümörler |
| Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler |
| Diğerleri |

Evrelemede lenf nodu tutulumu, vasküler invazyon prognostik öneme sahiptir. (72) Lenf nodunun patolog tarafından optimal değerlendirilebilmesi ve lenf nodu metastazının varlığı, çıkartılan lenf nodu sayısı ile ilişkilidir. Bunun için bazı yazarlar lenf nodu değerlendirilmesi minimum 9 lenf nodu çıkartılması gerektiğini savunmuştur. Aksi takirde lenf nodu değerlendirilmesinden şüphe etmek gereklidir(74,75).

**Teşhis ve Evreleme**

**Primer tanı**

**Semptomlar**

Ağrısız hematüri en sık doktora başvurma sebebidir. Sık idrara çıkma, ağrılı işeme, ilerlemiş tümörlerde sık idrara çıkma, pelvik ağrı ve üriner trakt obstrüksiyonuna bağlı bağlı semptomlar diğer şikayetler arasındadır.

**Fizik Muayene**

Fiziksel muayene rektal ve vajinal bimanuel palpasyonu içermelidir. Lokal ileri hastalıkta, peİvik kitle palpe edilebilir. Eğer bimanuel muayenede fikse pelvik duvar veya kitle palpasyonu genel anestezi altında yapılacaksa, TUR öncesi yapılmalıdır(76-77). Bimanuel muayene ile sistektomi patolojik evresi arasında çelişki varsa (%11 evre yükselmesi ve %31 evrede gerileme) bimanual muayenede akla gelebilecek diğer sebepler sorgulanmalıdır.(77)

**Mesane Görüntülenmesi**

Mesanede diğer tanısal görüntüleme yöntemleri ile tanımlanan mesane kitlesi sistoskopi ile değerlendirilmelidir. Histopatolojik değerlendirme biyopsi veya rezeksiyon yapılarak tanı ve evreleme gerçekleştirilmelidir.(76)

**İdrar sitolojisi ve idrar markırları**

İşenen idrarda ya da mesane yıkama sıvısına dökülen kanser hücrelerinin saptanması yüksek gradeli tümörler için, yüksek sensitiviteye sahiptir. Yüksek gradeli tümör ve CIS teşhisinde kullanışlı bir indikatördür. Pozitif idrar sitolojisi, üriner traktın herhangi bir noktasından köken alabilir. Tekrarlayan idraryolu enfeksiyonları, taş ve

intravezikal tedavi sitolojinin değerlendirilmesini güçleştirir. Ancak tecrübeli sitologlar tarafından değerlendirildiğinde spsifitesi %90 dolaylarındadır(78-79).

Ancak negatif sitoloji mesane tümörünü dışlamaz. Sitoloji temiz idrarda, uygun fiksasyonla yapılması gerekmektedir. Sabah ilk idrarı, sitolizis nedeniyle uygun değildir. İnvaziv mesane kanseri teşhisi için, idrarda spesifik bir belirleyici yoktur(80).

**Sistoskopi**

Mesane kanseri teşhisinde, rezeksiyon ve histopatolojik değerlendirmeye fırsat verdiği için önemli bir yere sahiptir. Erken ve küçük tümöral oluşumlarda bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) veya ultrason (USG) ile görülemeyen tümöral oluşumları görüntülemeye yarar. Ayrıca fleksible sistoskop ile ofis şartlarında değerlendirme yapılabilir.

Sistoskopik değerlendirme dikkatlice yapılmalıdır. Tümörün lokalizasyonu, boyutu, sayısı ve görünümü (solid, papiller), varsa mukozal anomaliler not edilmelidir. Mesane diagramı kullanılması önerilmektedir.

Özellikle birlikte karsinoma insitu(CIS), varlığı tedavi planını değiştirrebileceği için fotodinamik değerlendirme akılda bulundurulmaldır. Fotodinamik değerlendirme CIS tanısı için yüksek senisitiviteye sahiptir. Fotodinamik sistoskopi beyaz ışık sistoskopisinde herhangi lezyona rastlanmayan ancak, pozitif ürin sitolojisine sahip hastalarda kullanılabilir(81). Başlangıç tanısında CIS bulunan ya da multifokal tümörü olan hastalarda kontrol esnasında kullanılabilir. Ancak deneyimli ellerde beyaz ışıklı sistoskopta benzer yanlış pozitiflik oranlarına sahiptir(82).

**İnvaziv mesane kanserlerinde Transüretral Rezeksiyon (TUR)**

Mesane kanserinde TUR, kas tabakasınıda içerecek şekilde teşhis ve evrelemeye yardımcı olmaktadır. TUR' da rezeksiyon tümörün büyüklüğüne bağlı değişmektedir. Küçük tümörlerde (<1cm tümörlerde) tümörün en-blok olarak çıkartılması ve spesmene taban örneklenmesi eklenmesi önerilmektedir. Büyük tümörlerde, rezeksiyon derin ve

egozifitik noktalardan ayrı olarak yapılabilir. Bununla birlikte son olarak ayrı olarak tabandan bir örnekleme yapılması ve bununda patoloğa belirtilmesi gerekmektedir. Doğru patolojik değerlendirme için, gereksiz koagülasyondan kaçınmak gereklidir. Floresan endoskopi primer veya birlikte CIS tanısında kullanılabilir. Ancak TUR' dan sonra ilk hafta içinde ve mesaneye intravezikal tedavi sonrası yanlış pozitiflikler ortaya çıkacağı için önerilmemektedir.

**Randomize mesane ve prostatik üretra biyopsisi**

CIS ve displazi varlığında mesane tümörleri multifokal olabilir. Bu lezyonlar kırmızı, kadifemsi şekilde, inflamasyondan ayırt edilemeyecek şekilde olabilir veya tam net değerlendirilemeyebilir.

**İkincil Rezeksiyon**

Birincil TUR'u takiben mesanede rezidü tümör riski %33-53 arasında değişmektedir. Birincil rezeksiyonda patolojik evre yanlışlıkla düşük olarak değerlendirilebilir. Tümör birincil tanıda %4-25 olasılıkla kasa invaze olmasına rağmen, kasa invaze olmayan hastalık gibi değerlendirilebilir. Doğru evreleme, tedavinin doğru yönlendirilmesinde önemlidir. Eğer rezeksiyon inkomplet yapıldıysa, çoklu ve büyük tümör mevcudiyetinde veya patolog değerlendirmede kas dokusu göremediyse her zaman ikinci TUR yapılmalıdır(83-85). Yüksek gradeli tümör varlığında, kasa invaze olmayan veya T1 tümör teşhisinde ikincil rezeksiyon yapılabilir. İkincil TUR'un zamanı konusunda tam bir konsensus yoktur.Birçok yazar, birinci TUR'dan 2-6 hafa arasında yapılmasını önermektedir. Rezeksiyon eski rezeksiyon alanının tabanından rezeksiyonunuda içermelidir.

## Kas İnvaze Hastalığı Değerlendirmede Görüntüleme

Kasa invaze hastalığın tedavisi ve prognozunda evre ve grade önemli yer tutar (86).

Evrelemede bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Prognozun belirlenmesinde ve tedavi seçiminde görüntülüme yöntemlerinden sıkça faydalanır. Kasa invaze hastalığı evrelerken, aydınlatılması gereken durumlar;

- Çevre dokulara lokal tümör invazyonunu değerlendirmek
- Lenf nodu tutulumunu değerlendirmek
- Üst üriner sistemde tümör tutulumunu değerlendirmek ve diğer uzak organ tutulumunu değerlendirmek( karaciğer, akciğer, kemikler, periton, plevra, adrenal glandlar vs)

## Kasa İnvaze Hastalığın Lokal Evrelemesi

BT ve MRG, lokal invazyonu değerlendirmede kullanılabilir. Ancak perivezikal dokuya mikroskobik invazyonu değerlendirmek (T3a) için yetersiz kalabilir. (86).

## İnvaziv mesane kanserinin lokal evrelemesinde MRG'nin rolü

Magnetik rezonans görüntüleme yumuşak dokuları değerlendirmek için BT' ye göre üstündür. Ancak anatomik boşlukları göstermede BT kadar etkin değildir. MRG primer tümörün evrelemesindeki doğruluk oranı %73-96 arasında değişmektedir. Dinamik kontrast MRG ile mesane tümörünün çevre dokulara yayılımı ile, post biyopsi reaksiyonu ayırmak daha kolaydır.(87-88)

Gadalinyum kullanımı ile nefrojenik sistemik fibrosis ve buna bağlı ölüme kadar giden ciddi durumlar yaşanabilir. Nefrojenik sistemik fibrosis ve bozulmuş renal fonksiyonlardan kaçınmak için iyonik olmayan gadalinyum kullanımından kaçınmak gereklidir (gadodiamid, gadopentetat, dimeglumin ve gadoversetamid). Stabil

makrosiklik kontrast ajan ullanılabilir (gadobutrol, gaooterat, meglumin veya gadoteridol). Alternatif olarak kontast artımı ile BT'den faydalınabilir.

### İnvaziv mesane kanserinin lokal evrelemesinde BT görüntülemenin rolü

BT görüntülemein avantajları, anatomik boşlukları göstermede yüksek çözünürlük, kısa işlem süresi, nefes kontrolünün daha kolay olması gibi hastaya bağlı değişkenlerden daha az etkilenmesi olarak sayılabilir. Bilgisayarlı tomografi Ta ve T3a tümörleri birbirinden ayırmada yetersizdir. Ancak perivezikal yağ doku (T3b) ve çevre organlara yayılımı değerlendirmede kullanışlıdır. BT'nin çevre dokulara yayılmı değerlendirmede doğruluk oranı %55-%92 arasındadır ve ileri hastalıkta doğruluk oranı artmaktadır(89).

### Kasa invaziv mesane tümöründe lenf nodu görüntülenmesi

Normal ve minimal büyümüş lenf nodlarını değerlendirme ve tesbit etmede, BT ve MRG görüntüleme sınırlı faydaya sahiptir. Lenf nodu metastazını değerlendirmede sensivite düşüktür ve %48-87 arasında değişmektedir. Spesifite benign lenf nodu büyümelerinde düşüktür. BT ve MRG pelvik lenf nodu metastazını değerlendirmede benzer sonuçlara sahiptir. MRG ve BT'de pelvik lenf nodunun 8mm, abdominal lenf nodu kısa çapı 10mm'den büyük olması, patolojik büyümeyi düşündürmelidir. (90-91) Son dönemde BT görüntüleme ile sanal sistoskopi yapılması yönünde önemli adımlar atılmıştır. Ancak kılavuzlarda henüz beyaz ışıklı sistoskopun yerini almamıştır.(92)Lenf nodlarını değerlendirmede, PET ve PET/BT'nin rutin kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Ancak bu yöntemler için yapılan prospektif çalışmalar sınırlı sayıda kısıtlı hasta sayısına sahiptir(93-94).

## Üst Ürıner Sistem Ürotelyal Kanserinin Değerlendirilmesi

Yüksek riskli hastalarda IVP ve USG yerine, BT ürografi kullanımı teşhisteki doğruluk oranını arttırmıştır.(96) BT ürografinin üst üriner sistemde ürotelyal kanser yakalama sensitivitesi %67-%100, spesivitesi %93-99 arasında değişmektedir.(95-97)

Optimum sonucu almak için teknik önemlidir. BT ürografide izlenen lezyona histopatolojik tanı konulması hem tümörün gradenin belirenmesi ve tedavi modalitesinin seçiminde önemlidir. Histopatolojik tanı genelilkle, üreterorenoskopi ile konulur.

## Lenf nodu dışındaki uzak metastazların değerlendirilmesi

Küratif tedavileri hedeflemeden önce, uzak organ metastazını ekarte etmek gereklidir. Karaciğer ve akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde BT ve MRG kullanılabillir. Mesane kanserinde kemik ve beyin metastazı sıklığı azdır. Kemik ve beyin metastazı ile ilgili spesifik semptomları olmayan hastaya rutin olarak metastaz yönünden araştırmak gereksizdir(98). Kemik metastazlarını değerlendirmede MRG, kemik sintigrafisine göre daha senstitif ve spesifiktir(99,100).

## Gelecekteki Değişiklikler

FDG-PET/BT'nin kas invaziv mesane tümöründe, metastaz değerlendirmesi ile ilgili çalışmalar bulunsa da, henüz tam bir görüş birliği yoktur(101). Bu konu ile ilgili ileri çalışamalara ihtiyaç vardır.

Kas invaze hastalıkta, kemoterapiye cevabı değerlendirmek için Diffüzyon Ağrılıklı MRG (DWI) ve kontast arttırımlı MRG ile ilgili ilk çalışma yakın zamanda yayınlanmıştır. Özellikle mesane koruyucu protokolde, histopatolojik yanıtı değerlendirmek için diffüzyon MRG iyi bir seçenek olabilir. Prospektif randomize çalışmalar, konuyu daha da aydınlatacaktır(102).

## Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinde Tedavi Başarısızlıkları

### Yüksek riskli invaziv olmayan mesane kanseri

Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde (KİOMK) rekürrens ve progresyon, tümörün grade ve lamina propria invazyonu ile yakından ilişkilidir. T2 evreye progresyon; Ta tümörlerde %6-25, T1 tümörlerde %27-48 oranında görülmektedir. İntravezikal tedavi verilen ya da verilmeyen kasa invaze olmayan hastalıkta, mesane tümörünün seyri; evreye, grade ve TUR'un tam olup olmamasına bağlıdır. Geniş sistektomi serilerinde, Ta-T1 tümörlerde %35-62 arasında düşük evreleme hatası olduğu bildirilmektedir.T2 tümörlerinin %24-49'unda primer tanının kasa invaze olmayan mesane tümörü olduğu bildirilmiştir. Bu dezavantajlara karşın, Calmette-Guerin (BCG) tümör rekürrensini engellemektedir. İki metaanalizde BCG tedavisinin tümör progresyonunu azalttığına dair bilgiler mevcuttur. İntravezikal tedavi alan ve almayan hastalarda hastalığa bağlı ve toplam sağkalım arasında anlamlı fark izlenmemiştir(103).

Küçük (<3cm) ve CIS ile ilişkisiz tümörü olan hastalarda progresyon oranı oldukça düşüktür. Yaklaşık %20 hasta progrese olmaktadır. Bu hastaların 10 yıllık takibinde, yaklaşık % 90'ında hastalık mesane sınırlıdır (104). Ancak yeni yayınlanan, prospektif, çok merkezli çalışmada progresyon oranı önceki yayınlara göre, beraberine CIS varlığında bile düşük saptanmıştır. Bu orandaki düşme ikincil TUR ile rezeksiyon ve idame BCG tedavisinin rolü olduğu düşünülmektedir (105).

Kas invaziv hastalığa progresyon, kansere spesifik sağkalım oranında anlamlı düşmeye yol açar. KİOMK tanısı alıp, daha sonra KİMK olan hastaların progresyon gelişmesi, ilk tanıda KİMK olan hastalara göre daha kötü prognozludur. KİOMK'dan KİMK progresyonu olan hastalarda %35 sağkalım izlenmiştir. Bu çalışmadan BCG tedavisi başarısız hastada, erken radikal cerrahi düşünülmesi çıkarımı yapılabilir. Bu derlemede 19 çalışma ve 3,088 hasta mevcuttur.(106-107)

Avrupa Üroloji Kılavuzuna göre, kas invaziv olmamasına ragmen yüksek progresyon ihtimali nedeniyle aşağıdaki hastalara erken sistektomi önerilmektedir.

- Multiple ve/veya büyük T1 (> 3 cm), yüksek gradeli tümörler
- T1, yüksek grade tümörler ve beraberinde CIS varlığı
- Rekürren T1, yüksek gradeli tümörler
- Prostatik üretrada T1G3 ve CIS varlığı
- Ürotelyal karsinom mikropapiller varyant varlığı

TaT1 tümörlere yapılan sistektomilere, 10 yıllık rekürrenssiz yaşam %80'dir. Bu oran TUR ve idame BCG verilenlerle benzerdir. Rekürren Ta-T1 tümörler, çoğunlukla CIS ile ilişkilidir. Bu hastaların sistektomi patolojilerinde, %34 oranında düşük evreleme (understaging) bildirilmiştir.(107,108) Ancak pT1 ve pT2 tümörler arasında 10 yıllık sağkalım açısından fark bildilrmemiştir(109). Bu sonuçlar, TUR ile takip edilip, progresyon olduğunda sistektomi yapılan hastalarda prognozun daha kötü olduğunu bildiren çalışma ile farklılık göstermektedir (110). Kuşkusuz radikal sistektomi kas invaziv hastalıkta altın standart tedavidir. Aynı tümör evresine sahip hastalarda, lenf nodu metastazı bulunanlar daha düşük yaşam beklentisine sahiptir. (111)

Farklı BCG verme şemaları bulunduğu için, BCG dirençli tanımı günümüzde karmaşıktır ve bu karmaşıklık sebebiyle BCG rekürrensinde tedaviler net değildir. 9 aylık BCG terapisine ragmen rekürrens gösteren hastalarda, %30 invaziv tümör ve buna bağlı metastatic hastalık ile ölüm bildirilmiştir (112). Solsana ve arkadaşları persistan hastalığı bulunan hastalarda 3 ay içinde kas invaziv hastalığa progresyon bildirmişlerdir (113). Prostatik üretrada tümör varlığında, tümörsüz yaşam oranı düşmektedir. Bu yüzden izlem düşünülen hastalarda, prostatik üretradan örnekleme yapılmalıdır. (114)Yüzeyel mesane tümörü ve prostatik üretra tutulumu olan hastalarda; dikkatli hasta seçimi ile izlem başarılı şekilde uygulanabilmektedir. Dokuz aylık BCG terapisine rağmen, tümör rekürrensi izlenen hastalarda sistektomi yapılmalıdır. Çünkü bu hastalarda BCG'nin yararı sadece %27-51 arasındadır ve tedavinin süresi hakkında görüş birliği yoktur.(115,116)

Kurtarma kemoterapisi, sınırlı faydaya sahip olduğu için kabul görmemiştir(117). TUR + BCG tedavisi sonrası, ilk 2 yıl içinde tümör rekürrensi izlenen hastalarda kas

invazyonu görülmeden ilk rekürrenste sistektomi yapılması, kas invaziv hastalıkta sistektomi yapılanlara göre daha iyi prognozludur.(118)

**Karsinoma İn-Situ**

İntravezikal BCG tedavisi ile, Ta-T1 tümör olmadan, primer CIS hastalarında tedaviye tam yanıt %83-93 arasında değişmektedir (119,120). Karsinoma insitu ile ilişkili Ta-T1 tümörler ile ilişkili karsinoma insitu vakalarında tedavi primer tanıya göre düzenlenmelidir. Rekürren hastalık sonrasında kas invaziv hastalık saptanan kişilerde, tahminen %50 kişide ekstravezikal yayılım izlenmektedir.(121-122) Başlangıçta tam cevap izlenen hastalarda, 5-7 yıl içinde hastalığa bağlı ölü görülme ihtimali %11-21 arasında değişmektedir

Cevap vermeyen ya da tam cevap alınamayan hastalarda tümör riski anlamlı olarak artmaktadır (%33-67)

Güncel kılavuzlara göre, kas invaziv olmayan hastalarda BCG başarısızlığı:

a. Takiplerde kas invaziv mesane tümörü gelişmesi
b. 3-6 ay arasında yüksek gradeli mesane kanseri meydana gelirse
c. BCG sonrası yüksek gradeli rekürrens (en sık rekürrensler CIS varlığı ile birliktedir)

3 aylık kontrollerde tümör saptanan hastalarda, ek BCG uygulaması vakaların 50%'den fazlasında tam yanıta sebep olabilir, ancak hem CIS hem de papiller tümörü bulunanlarda progresyon riskinde artış mevcuttur. İmmünoterapi, kemoterapi ve combine tedaviler gibi çeşitli mesane koruyucu protokoller mevcuttur. Ancak bu tedaviler, radikal sistektomiye göre onkolojik olarak daha başarısızdır. (123)

**Neoadjuvan Kemoterapi**

**Giriş**

Kas invaziv mesane kanserinin standart tedavisi radikal sistektomidir. Ancak ‘’altın standart’’ tedavide hastaların ortalama yaşam beklentisi %50 dolayındadır. (4,124)

Bu olumsuz sonuçları düzeltmek için 1980’li yıllardan beri preoperatif kemoterapinin sağ kalıma etkisi araştırılmaktadır.Klinik lenf nodu negative kas invaziv hastalığı olan, ürotelyal karsinomu olan mesane karnserleriende, preoperatif definitive tedavi öncesi neoadjuvan kemoterapi verilmesi çeşitli **avantajlar** içerir.

- Erken dönemde, mikrometastazları yok edebilir.
- Kemoterapinin etkinliği in-vivo olarak görülmüş olur.
- Kemoterapiye tolerabilite, postoperative döneme göre daha yüksektir.
- Patolojik evrede ve lenf nodu tutulumu bakımından evrede gerilemeye yol açabilir.

**Neoadjuvan tedavinin dezavantajları**

- MRG ve BT ile evrelemenin doğruluğu %70 dolayındadır. Bu yüzden klinik evreleme, patolojik evrelemeye göre yüksek ya da düşük düşük olabilir. Bu yüzden fazladan gereksiz tedavi alan hastalar olabilir.
- Kemoterapi dirençli hastalarda gecikmiş sistektomiye sebep olabilir.

Toplam sağkalımda en fazla avantaj pT0 hastalardadır. Neoadjuvan kemoterapiye cevabı değerlendirmede, görüntüleme yöntemlerinden yararlanılabilir. Bu şekilde tam cevap (T0 hastalık) değerlendirilebilir.Aynı zamanda cevapsız hastalık ile metastazların yokluğunda gereksiz kemoterapiden de uzaklaştırabilir. Bazı araştırmacılar tedaviye erken cevabı değerlendirmede kullanılabileceğni bildirmişlerdir.

ABC (Advanced Bladder Cancer Metaanalyses Collaboration) ilk olarak 2003 yılında bir meta-analiz yayınladı. Aynı grup SWOG datasınında eklenmesi ile 2005`de verilerini yeniledi  Bu meta-analizde toplam 11 randomize çalışma ve 3005 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Sisplatin içeren kombinasyonların sadece sisplatin kullanımına göre TS ve HBS üzerine daha belirgin bir etki yaptığı bu değerlendirmede

gösterilmiştir. Sisplatin içeren KT kombinasyonu kullananlarda 5 yıllık TS`ın %45`ten %50`ye çıktığı gözlemlenmiştir. Hastalar sadece kesin tedaviye göre gruplandıklarında ise (RS, RT, RS+RT) sisplatin içeren kombinasyonların sağkalıma belirgin bir etkide bulunmadıkları gösterilmiştir. Winquist ve arkadaşları ise 2004 yılında gerçekleştirdikleri meta-analizde toplam 16 randomize çalışmayı değerlendirmeye almışlar ve her iki kol için TS bilgileri bulunan ve sisplatin içeren KT kombinasyonlarının kullanıldığı 8 çalışmayı değerlendirmişler ve TS`ın neoadjuvan KT ile %50`den %56`ya yükseldiğini göstermişlerdir. (125-126)

Preoperatif kemoterapi alan hastalar ile almayanlar, peroperatif ve postoperatif morbidite açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.(127) Renal fonksiyon bozukluğu kemoterapi alımını kısıtlayan faktörlerdendir. EAU 2013 kılavuzunda klinik evre T2 altında olan tümörlere kemoterapi önerilmemektedir. Ancak henüz, hangi hastanın kemoterapiden daha çok fayda göreceğine dair net bir görüş birliği yoktur.

**Tedaviye Cevapta Görüntüleme Yöntemleri**

Neoadjuvan kemoterapi sonrası, cevap alınması (özelikle T0N0), toplam sağkalımda önemli bir prognostik faktördür(128). Mikrometastazları olmayan hastalara gereksiz tedavi verilmesi ile tedaviye dirençli kişilere kemoterapi vermek tedavinin dezavantajlarındandır. En iyi yöntem TUR sonrası laboratuar incelemesi ile tümörün kemoterapi duyarlılığını ölçmektir. Ancak bu yöntem halen güvenirlilikten uzak olduğu için pratikte yerini alamamıştır. Bazı yazarlar görüntüleme yöntemleri ile erken control yaparak hastalığa cevabı izlemeyi önermektedir. Küçük bir pilot çalışmada kemoterapiye olan cevap PET görüntüleme ile incelenmiştir. BT ve MRG'de görünür hale gelmeden, tümöral aktivitenin görünebileceği vurgulanmıştır(129).

27 hastalık retrospektif bir seride, parsiyel ya da total sistektomi öncesi MRG değerlendirme yapılmıştır ve sonuçlar patoloji verileri ile karşılaştırılmıştır. Patoloji sonuçları ile karşılaştırıldığında, MRG'nin %59,3 doğrulukla tümöral evrenin değerlendirilebildiği bildirilmiştir.(130)

Neoadjuvan kemoterapiye yanıtı değerlendirmek için 2 kür sonunda radyolojik değerlendirme önerilmektedir. EAU 2013 kılavuzuna göre neoadjuvan tedaviye cevap olmayan hastalarda, tedaviyi sonlandırma gerekliliği önerilmiştir. Radyolojik yanıtı değerlendirmek için çeşitli kriterler belirlenmiştir.(131)

## Radikal Cerrahi Ve Üriner Diversiyon

### Sistektomi

Radikal sistektomi kas invaziv lokalize mesane kanserinde altın standart tedavidir (132). Yaşam kalitesi sebebiyle son zamanlarda mesane koruyucu protokole ilgi artmıştır. Performans durumu, hastanın isteği gibi durumlar hastanın primer tedavisini seçmede etkili olduğu gibi, üriner diversiyon seçiminide etkilemektedir. Ek hastalığı olmayan ve genel durumu daha iyi genç hastalarda daha çok kontinan diversiyonlar tercih edilmektedir.

Tedavi modalitesini seçmede ve eğer cerrahi seçilecek ise çeşidini seçmede hastalığın preoperatif iyi değerlendirilmesi önerilmektedir.Radikal sistektomi sonrası genel sağkalımın, komorbidite ve ek patolojik durumlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Perfromans durumu ve komorbiteler, tedavi sonuçlarını değerlendirirken bağımsız faktörler olarak ele alınmalıdır. (133,134).

Geniş serili, retrospektif, tek merkezli bir çalışmada 80 yaşın üzerinde sistektomiye bağlı morbidite'de artış bildirilmiştir. Ancak aynı hasta grubunda mortalite'de artış gösterilememiştir. Bu hastalrın çoğuna ileal konduit diversiyonu uyugulanmıştır. (135).Geriatrik hasta popülasyonunda fonksiyon ve yaşam kalitesi incelenmesii, geriatrik hasta değerlendirilmesinde standart yaklaşım olmaldır.(136).

### Sistektomide gecikme süresinin önemi

153 hastalık retrospektif seride, radikal cerrahi kararı alınan hastalarda primer tanıdan sonra erken dönemde sistektomi yapılan hastalar ile tanıdan 90 gün sonra sistektomi yapılan hastalar karşılaştırılmıştır. Geç sistektomi yapılan hastalarda ekstravezikal hastalık daha fazladır. (%81-%52) (137)

Gecikmiş sistektomi sadece tedavi sonuçlarında değil, üriner diversiyon seçimininde de etkilidir. Primer tanı ile sistektomi arasındaki süre, neobladder ve ileal konduit yapılanlarda sırası ile 12,2-15,1 ay olarak bulunmuştur. İnvaziv hastalık tanısından sonra sistektomiye kadar geçen süre ise neobladder grubunda 3.1 ay, ileal konduit grubunda ise 15.1 ay olarak izlenmiştir.(138) 247 hastalık bir seride rekürrenssiz yaşam ve toplam sağkalım 90günden önce sistektomi yapılanlarda, 90 günden sonra sistektomi yapılanlara göre daha uzun saptanmıştır. Bu da önceki çalışmalar ile uyumlu olarak izlenmiştir(139).

### Endikasyonlar

Bilindiği üzere, radikal sistektomi evre T2-T4 kas invaze mesane kanserinde, N0-Nx,M0 hastalıkta önerilmektedir. Diğer endikasyonları; yüksek riskli ve tekrarlayan yüzeyel tümörler, BCG rezistan karsinoma insitu, TUR ve intravezikal tedaviye rağmen kontrol edilemeyen T1G3 tümörlerde uygulanabilir. Kurtarma sistektomisi, mesane koruyucu protokole rağmen tümörü kontrole alınamayan hastalara yapılmaktadır. Fistül oluşumu, ağrı, rekürren makrohematüri gibi durumlarda palyatif sistektomi yapılabilmektedir.

### Kasa invaziv mesane kanseri (KİMK) ve Komorbidite

Radikal sistektomiye bağlı komplikasyonlar hastanın ek hastalıklarının yanı sıra, cerrahi prosedüre, bağırsak anastomozuna veya üriner diversiyona bağlıdır. Literatürde radikal sistektomide yaşın prognostik bir önemi olduğu vurgulanmaktadır.(140)Bununla

birlikte biyolojik yaş, kronolojik yaştan daha önemlidir. Morbidite de diğer önemli risk faktörleri geçirilmiş abdominal cerrahi, ekstravezikal hastalık, radyoterapi uygulama öyküsü sayılabilir (). Artmış vücut kitle indeksi, yara yeri ayrılması ve herni ile ilişkilidir. (141)

**Komorbiditenin değerlendirilmesi**

Rochon ve arkadaşları, hastanın yaşam beklentisinde komorbidite durumunun yaştan daha önemli prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur (142). Zietman ve arkadaşları, komorbidite ile radikal sistektomiye bağlı morbiditede artış, yaşam beklentisinde azalma ile ilişki bulmuşlardır (143). Komorbidite ile kanser spesifik ve toplam sağkalım arasındaki ilişki, benzer şekilde SEERR çalışmasında izlenmiştir. Toplam 11,260 hastanın dahil edildiği çalışmada yaş mortalitede önemli bir etken olarak bulunmuştur. Ancak kanser spesifik sağkalımda ilişki saptanmamıştır. Kanser spesifik yaşamın azalmasında en önemli prognostikbelirteçin evre olduğu izlenmiştir. (144). Yaşlı hastalarda multidisipliner yaklaşımla yarar-zarar dengesi hesaplanarak radikal cerrahi kararı alınmalıdır (145). Komorbiteyi değerlendrmek için çeşitli skalalar geliştirilmiştir. Ancak, maalesef çoğu serilerde hastaların komorbidite indeksleri incelenmemiştir. Aşağıda çeşitli komorbidite skalaları başlıklar halinde bildirilmiştir.

Komorbidite Skalaları:

- **CIRS (Cumulative Illness Rating Scale)**
- **Kaplan-Feinstein Index**
- **Charlson Comorbity Index**
- **ICD(Index of Coexisting Disease)**
- **ACE-27**
- **Total Illness Burden Index**

Bunlardan ICD, Kaplan-Feinstein Index, CIRS, TIBI mesane kanseri için valide edilmemiştir. Charlson Comorbidiy Index ve ACE 27 mesane kanseri için valide edilmiştir. Kullanımı kolay ve uzun dönem tahmini yaşam beklentisi en uyumlu index Charlson Komorbidite İndeksidir.

**Radikal sistektomi-teknik ve sınırlar**

Radikal sistektomi operasyonu mesanenin çıkartılması işlemidir. Erkeklerde prostat ve vezikülоseminalisler, kadınlarda uterus, overler, serviks ve vajen ön duvarının çıkartılmasını operasyon dahilindedir. Radikal sistektomi ve beraberinde yapılan bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu, sağkalım sonuçlarını iyileştirmektedir. Kas invaze hastalığın 'altın standart' tedavisi radikal sistektomi ile birlikte rutin olarak yapılmaktadır. Buna rağmen günümüzde lenf nodu diseksiyon sınırları ve uzanımı halen açık değildir. Her geçen gün artan sayıda kanıt göstermektedir ki radikal sistektomi sırasında yapılan genişletilmiş lenfadenektomi (GLA) yalnızca tümör evrelemesi ve prognoz tahmininde değil aynı zamanda nod pozitif ve nod negatif hastalarda tedavi edici özelliği bakımından da önemlidir. (4,73)

Mesane lenfatik drenajının ilk ve ana kısmını obturator ve internal iliak lenf nodları oluşturur. Standart pelvik lenf nodu diseksiyonu, eksternal ve internal iliak damarlar (arter ve venler) boyunca proksimalde kommon iliak arter çatalı, lateralde genitofemoral sinire, distalde sirkumfleks ven ve Cloquet lenf nodlarına kadar mesane ve pelvik yan duvarlar

arasındaki tüm lenfatik dokunun çıkarılmasını içerir (146). Sınırlı lenfadenektomi radikal prostatektomideki gibi yalnızca obturator fossadaki lenf nodlarının çıkarılmasını içerir. Süper genişletilmiş (superextended) lenf nodu disseksiyonu ise üst sınırı inferior meseneterik arter içine alacak şekilde yapılmaktadır(147). Birçok retrospektif ve prospektif çalışmada, pelvik lenf nolarında tümör olmayan hastanın, daha yukarı seviye tümör saptanmasının çok olası olmadığı gösterilmiştir(148). Retrospektif serilerde, 10-15 taneden fazla lenf nodu eksizyonu yapılmasının, toplam sağkalıma faydalı olduğu gösterilmiştir. (148,149)Çıkartılan ve değerlendirilen lenf nodu sayısı, hastaya, cerraha, lenf nodu çıkartılan anatomik alana, lenf nodu kabulu ve değerlendirilmesine bağlı olarak değişmektedir.(150)

**Laparakopik/Robotik Sistektomi**

Kadın ve erkek hastalarda robotik ve laporoskopik sistektomi, açık cerrahinin yanında tercih edilebilecek yöntemlerdendir. Ancak bu iki teknikte hala deneyseldir. Çünkü uzun dönem onkolojik-fonksiyonel sonuçlarları henüz net değildir. Bazı çalışmalarda hasta seçiciliği yüzünden bias mecvuttur (151,152)

Üriner diversiyonun da sistektomi ile birlikte intrakorporeal yapılması sadece küçük serilerde bildirilmiştir. Tamamen intrakorporeal yapılması, şimdi ki teknik şartlar ve operasyon uzunluğu sebebiyle yalnızca deneyseldir. Laparaskopik (ya da Robot yardımlı) sistektomi ile lenfadenektomi, sonrasında ekstrakorporeal üriner diversiyon başka bir tedavi alternatifidir (151,152).Laparaskopik ya da robotik sistektomide seçilen hasta grubunun daha genç, düşük evreli, minimal komorbiditeye sahip olması açık cerrahi ile kıyaslanmasını zorlaştırmaktadır(153).

**Radikal Sistektomide Morbidite**

1. Var olan hastalığa ait komplikasyonlar,
2. Radikal sistektomiye ait cerrahi komplikasyonlar,
3. Üriner diversiyonda kullanılan bağırsak sistemine ait komplikasyonlar.

Uzun dönem sonuçları yeni açıklanan bu çalışmada, perioperative mortalite %3 olarak bildirilmiştir.İlk 3 aydaki komplikasyonlar erken komplikasyonlar olarak tanımlanırsa, eken komplikason oranı %28 olarak saptanmıştır. Geç morbidite genellikle seçilen üriner diversiyon ile ilişkilidir.Yüksek vaka sayısına sahip mekezlerde ve tecrübeli ellerde komplikason oranları düşmektedir. Erken komplikasyonlar hastalığın patolojik evresi ile ilişkisiz bulunmuştur.(154)

**Radikal Sistektomi Sonrası Üriner Diversiyonlar**

Genel olarak üriner diversiyonlar üç tipe ayrılabilir.

- Abdominal bölgeye diversiyonlar: Üreterokutanastomi, ileal ya da kolonik konduit ve çeşitli intraabdominal poş.
- Üretral diversiyon modelleri: Kontinan diversiyon ya da ortotopoik üriner diversiyon modelleri olarak adlandırılabilir. Çeşitli gastrointestinal poşların üretraya anasomozu ile gerçekleştirilir.

Üriner trakt diversiyonunda çeşitli bağırsak segementleri kullanılabilir (mide, ileum, kolon ve ya apendiks). Bağırsak segmentinin ürolojide diversiyon ya da undiversiyon olarak kullanımı 1852 yılında mesane ekstrofili bir hastaya gerçekleştirilmiştir. 1894 yılında ise ilk retroperitoneal üreterorektal operasyonu Bergenhem tarafından uygulanmıştur. İlk üreterosigmodistomi operasyonu 1911'de Coffey tarafından ve Bricker tarafından 1950'de gerçekleştirilen ve hala uygulanan diversiyon önemli iki basamağı oluşturmaktadır(155). Bricker tekniği esas alınarak, genelde üreteroileal anastomozdaki varyantlarla alakalı çeşitli farklı teknikler uygulanmıştır. Bunlardan bazıları Le Duc, Wallace, Saudi, Taguchi teknikleri bunlardan bazılarıdır. Carmey 1979 yılında Ortotopik mesaneyi tanımlamıştır ve ürolojide yeni bir çığır açmıştır. Aslında bu diversiyonları yaşam kalitesi açısından seksüel fonksiyonlar, üriner inkontinans ve beden imaji açısından karşılaştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ancak bu hastalarda tümör evresinin, fonksiyonel ve sosyoekonomik durumların ve primer cerrahi ile arasındaki sürenin de değerlendirildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. (156)

**Cerrahi Hazırlık**

Diğer abdominal ve major pelvik cerrahiler için gerekli olan bağırsak hazırlığı sistektomi içinde geçerlidir. Eğer üriner konstrüksiyonda herhangi bir bağırsak segmentinin kullanılması düşünülüyorsa, her bağırsak segmentinin farklı patofizyolojik özellikleri olduğu unutulmamalıdır. Bağırsak segmentinin ayrılması ve yeniden anastomozuna rağmen özel bir bağırsak hazırlığı gerekmemektedir.(157) Bununla birlikte, erken mobilizasyon, erken oral alım, metkloropropamid ve sakız çiğnenmesi, baüırsak hareketlerinin dönüşünü hızlandırabilmektedir.(158)

Kontinan üriner diversiyon kararı verilen hastalar, preopereatif işlem hakkında bilgi ve beceri sahibi olmalıdır. Kontinan üriner diversiyon kontrendikasyonları aşağıda sıralanmıştır.

1. Debilizan nörolojik ve psikiyatrik hastalık
2. Sınırlı yaşam beklentisi
3. Bozulmuş karaciğer ve böbrek fonksiyonları
4. Üretra veya diğer cerrahi sınırlarda pozitif cerrahi sınır.
5. Preoperatif yüksek doz radyoterapi,ortotopik üriner diversiyon için rölatif kontrendikasyon sayılabilir.

Radikal sistektomi ve üriner diversiyon bir operasyonun iki ayrı basamağıdır. Literatürde genelde, uniform olarak bahsedilmektedir. Ancak komplikasyonların çoğu, diversiyon bağımlıdır. Yaş tek başına kontinan üriner diversiyon için kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Kardiyolojik ve pulmoner fonksiyonlar ile diğer komorbiteler iyi değerlendirilmelidir. Aynı zamanda kognitif fonksiyonların değerlendirilmeside önemli yer tutmaktadır.

### Üreterokutanostomi

Kutanöz diversiyonun basit bir şekli ureteral diversiyon; üreterlerin abdomen duvarına açılmasıdır. Bu yaklaşımın güvenli olduğu düşünülebilr. Bu cerrahi seçenek; daha çok yaşlı, kısa yaşam beklentisi olan ve ek komorbitesi fazla olan hastalara uygulanmaktadır (159). Ancak gösterilmiştir ki, dikkatli seçilerek yaşlı hastalarda ortotopik diversiyon dahil olmak üzere, diğer diversiyon tipleri de uygulanabilmektedir (160). Teknik olarak, distal kısımda bir üreterin diğer üretere anastomozu ve bu üreterin cilde anastamozu şeklinde olabileceği gibi her iki üreterinde cilde anastomozu şeklinde de olabilir.Elimizdeki sınırlı klinik dataya rağmen, üreterokutanostomi sonrası stoma stenozu, interstinal anastomozlara göre daha sık görülmektedir (161). Yeni yapılan, 16 ay gibi kısa ortalama takip süresi olan, retrospektif bir çalışmada, diversiyona bağlı komplikasyonlar kıyaslandığında, üreterokutanstomi diğer diversiyonlardan daha düşük komplikasyon oranına sahip olduğu izlenmiştir. Elimizde kısıtlı ve eski dataya rağmen, cilt anastamozunda stenoz riski ve daha sık assendan enfeksiyon, üreterokutanostomi uygulanan hastalarda ileal ya da kolonik konduite göre daha sık görülmektedir. Çeşitli intestinal diversiyonların karşılaştırıldığı retrospektif veride ise, ileal konduit grubunda ortotopik neobladder ya da kontinan poş grubuna göre daha az geç komplikasyona rastlandığı bildirilmiştir (162).

### İleal Konduit

İleal konduit şu anki diversiyon seçenekleri arasında sonuçları en iyi bilinen, en oturmuş tedavi biçimidir. Ancak %48 kadar hastada üriner trakt enfeksiyonu, pyelonefrit, üreteroileal kaçak ve stenoz gibi erken komplikasyonlar görülebilir. Uzun dönemde görülen ana komplikasyon ise %24 oranında stoma komplikasyonları ve %30 oranında üst üriner sistemde görülen foknksiyonel-morfolojik değişiklikler olarak vurgulanabilir(162). Hastaların uzamış takiplerinde komplikasyon görülme ihtimali artmaktadır. Bern klinikte ortalama takibin 98 ay, minumum takibin 5 yıl olduğu seride; 5 yılda kopmplikasyon

görülme oranı %45, 15. Yılda ise %94 olduğu izlenmiştir. Bunlardan %50'si üst üsriner sistem değişiklikleri, %38'inde ürollithiazis izlenmiştir.

### Kontinan Kutanöz Üriner Diversiyon

Kontinan kutanöz diversiyon için, düşük basınçlı detübülarize ileal segment kulanılabilir. Hasta kendini kateterize ederek, idrarı boşaltabilir. İleal segment dışında gastrik, ileoçekal ve sigomoid poşta bildilrmiştir (163-164). Farklı antireflü teknikleri kullanılabilmektedir. İyi fonksiyone bir rezervuarda gece ve gündüz kuruluk oranı %93 dolayındadır. 800'den fazla hastanın değerlendirldiği retrospektif bir çalışmada, stoma için appendiks kullanıldıı vakalarda %23,5 , ileal segment kullanılanlarda ise %15 civarında stomal stenoz bildirilmiştir. Poş işinde taş oluşumu %10 civarındadır.(165) Daha önce radyoterapi almış kadın hastaları sunan küçükseride, inkontinans ve stomal stenoz ihtimali %18 olarak bildilrmiştir(8/44 hasta) (166). Kock ve İndiana operasyonları bu operasyon tipine örnek olarak verilebilir.

### Üreterokolonik Diversiyonlar

Eski dönemde sık kullanılan ancak günümüzde uzaklaşılan bir yöntemdir. Üretelerin reflülü veya antireflü tekniği ile rektosigmoide implantasoynunu içerir (üreterosigmoidostomi) (167). Yüksek oranda sık tekrarlayan üst üriner sistem enfeksiyonu görülmesi ve uzun dönemde kolon kanseri gelişme riskini arttırması, bu yöntemden uzaklaşma sebeplerinden başlıcalarıdır(168). Dışkılama sıklığı ve sıkışma tipi idrar kaçırma bu yöntemin diğer yan etkilerindendir. Ancak üreter ile rektosigmoid bölge arasına ileal segment getirilmesi idrarın feçesle direkt etkileşimini engelleyebileceği gibi, daha büyük kapasite elde edilmesinede sebep olabilir. (169)

**Orototopik Mesane**

Günümüzde ortotopik mesanenin üretraya anastamozu, kadın ve erkeklerde oldukça sık olarak uygulanmaktadır. Güncel literatürde uzun dönem sonuçlarının güvenli olduğu ve uygulanabilir olduğu vurgulanmaktadır. Çeşitli merkezlerde, ortotopik mesane en çok uygulanan diversiyon biçimi olmaya başlamıştır. Yaşlı hastalarda bile (> 80 yaş) uygulayan tecrübeli merkezler bulunmaktadır (170). Ortotopik mesanede en sık kullanılan segment ileal segmenttir. Bunun dışında inen kolon, çekum ve sigmoid de kullanılmaktadır. Rezervuarın boşalması, abdominal basınç, intestinal persitaltizm ve sfinkter persitaltizmi ile gerçekleşmektedir. Hastalarda erken ve geç morbidite %22 dolayında görülmektedir (171). Gündüz (%8-10) ve gece inkontinansı (%20-30), üreterointestinal stenoz (%3-18), üriner retansiyon (%4-12) kadın ve erkeklerde bildirilmektedir. Metabolik hastalık ve B12 eksikliği 1300 hastanın 1054'ünde izlenmiştir(183). Yeni yayınlanan bir çalışmada, Ortotopik mesane ile ileal loop uygulamasını kanser spesifik sağkalım açısından karşılaştırıldığı çalışmada, her iki grup arasında benzer patolojik evreler karşılaştırıldığında fark olmadığı saptanmıştır. Ortotopik mesane yapılan hastalarda üretral rekürrens oldukça nadir (%1,5-7) görülmektedir (172). Bu da ortotopik diversiyonun onkolojik kontrolden ödün vermediğinin göstergesidir. Ortotopik mesanenin, ileal konduit diversiyondan yaşam kalitesi bakımından yüksek olması tartışmalıdır (173,174). Üst üriner sisteme reflüyü engellemek için, basit izoperistaltik tünel, sübserozal ya da submukuzoal tünel gibi yaklaşımlar tanımlanmıştır.

Sonuç olarak, erkek hastalarda radikal sistemktomi; mesane, prostat, semianl vezikül, distal üreterler, bilateral lenf nodu disseksiyonun içerir. Üriner diversiyon tipi için kesin olarak önerilen bir model yoktur. Ancak yüksek potansiyelli merkezlerde daha çok ortotopik mesane tercih edilirken, daha az operasyon sayısına sahip merkezlerde ise ileal konduit tercih eilmektedir. Seçilmiş hastalarda üreterokutanstomi daha az riske sahip bir diversiyon çeşididir (175).

## ADJUVAN KEMOTERAPİ

Radikal sistektomi sonrası kemoterapi; evre pT3/4 lenf nodu pozitif hastlarda, klinik gösterilebilir metastaz yokluğunda adjuvan kemoterapi verilmesi tartışma konusudur.

Adjuvan kemoterapinin avantajları şöyle sıralanabilir:

1. Kesin patolojik evreleme sonrası kemoterapinin verilmesi.
2. Düşük mikrometastaz riski olan hastalarda gereksiz, fazladan tedaviden kaçınmak
3. Definitif tedavinim gecikmesinin engellenmesi.

Adjuvan kemoterapinin dezavantajları ise şöyle sıralanabilir:

1. Tümörün invivo olarak kemosensitivitesini belirlemek, mümkün olmamaktadır.
2. Postoperatif morbiditeye bağlı olarak, kemoterapi intolerabilitesi ya da tedavide gecikme.

Günümüzde rutin adjuvan kemoterapi kullanımı ile alakalı yeterli kanıt yoktur (176). Günümüze kadar mesane tümörlerinde, adjuvant kemoterapi hakkında yapılmış sadece beş randomize prospektif çalışma (177) ve bir metaanaliz vardır(178). Ayrıca bu çalışmalar suboptimaldir ve çeşitli eksiklikler içermektedir. Düşük hasta sayısı, standart olmayan tedavi rejimleri, hastaya bağlı olarak kemoterapinin erken kesilmesi, istatiksel analiz ve dizaynda çeşitli problemler, alakasız sonuçlar ve metastaz ya da nüks hakkında önerilerin eksiklikleri bunlardan bazılarıdır.

Henüz günümüzde postoperatiftüm hastalara adjuvant kemoterapi verilmesi ile sadece relaps anında kemoterapi verilmesini karşılaştıran yeterli çalışma yoktur. Son zamanlarda yapılan bir kaç çalışmada, sisplatin bazlı kemoterapi alan, performans durumu iyi, sadece lenf nodu tutulumu olan hastalarda, hastalıksız sağkalımı uzattığına dair veriler mevcuttur (179).

Sistektomi sonrası ekstravezikal hastalığı olan/veya lenf pozitifliği olan hastalarda sistektomi takiben kemoterapi verilmesini değerlendiren çalışmalarda mevcuttur. Kemoterapi ile ilgili çalışmaların coğu sisplatin bazlı çalışmalardır. CMV(sisplatin,

metotreksat, vinblastin), CISCA(sisplatin, siklofosfamid, adriamisin), MVAC(metotreksat, vinblastine, adriamisin, sisplatin), CM(sisplatin, metotreksat). Karboplatin bazlı ya da başka modern kemoterapi rejimlerinin üstünlüğüne dair başka bir çalışma yoktur. Sisplatin alamayacak hastalar, adjuvan kemoterapi almamalıdır.

### Kasa İnvaze Hastalıkta Adjuvan Ve Neoadjuvan Radyoterapi

Cerrahi öncesi radyoterapi ile alakalı literatürde oldukça kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur ve olan çalışmaların nerdeyse tamamı non-ürotelyal kanserler ile alakalıdır (180). Aynı zamanda geç gastrointestinal problemler nedeniyle, postoperatif radyoterapi yine sık görülen bir seçenek değildir. Gelecek dönemde, hedefe yönelik tedavi ile çevre dokulara verilen zararın azalması ile bilrlikte radyoterapi daha çok düşünülen ve uygulanan yöntem olacaktır (181).

### Preoperatif Radyoterapi

Preoperatif radyoterapi ilk kez 1970'lerin başlarında gündeme gelmiştir. Preoperatif radyoterapi mantığı, evrede gerilemeye yol açarak, intraoperatif tümör yayılımını geriletmek, aynı zamanda cerrahi sınır pozitifliklerini azaltmaktır. Whitmore ve Batata sistektomi öncesi preoperative radyoterapi alan hastalarda almanyalara göre daha uzun yaşam (%42-33) ve daha düşük pelvik rekürrens bildirmişlerdir(%20-37).Klinik evre T3 hastalarda Parson ve Million %15-20'lik sağkalım avantajı bildirmişlerdir. Ancak preoperative radyoterapinin etkinliği ile ilgili yapılmış olan prospektif altı çalışma bulunmaktadır. Neodjuvan tedavi ile ilgili en büyük seride(n=234) kas invaziv hastalığı olanlarda, pelvik kanser rekkürensini azalttığı (%9-%34) görülmüştür. Ancak 5 yıllık sağkalımda herhangi bir avantaj izlenmemiştir (33-45%). Ancak postoperatif kemoterapi almayan hastalarda sağkalım avantajı izlenmiştir (25-52%). Çalışmanın sınırlayıcı faktörleri arasında hastalarin nerdeyse 50%'si planlanan tedaviyi alabilmiştir. SWOG çalışmasına (n = 124) alınan hastalarda yaşam süresinde istatiksel olarak yükselme izlenmemiştir (182,183). Mısır çalısmasında ise şistozomaya sekonder olarak squmaoz

hücreli mesane kanseri sayısı oranı oldukça yüksekti. Bu hastalarda T3 tümörlerde istatiksel olarak yaşam süresinde uzama izlendi. Ancak tüm grup ele alındığında sağkalım avanajı istatiksel olarak anlamlı olarak bulunmadı . Bunların dışındaki çalışmalar ufak hasta sayısına sahip çalışmalardır, bu çalışmarlarda radyoterapinin sağkalım avantajı gösterilememiştir. Retrospektif dizayn edilmiş bir çalışmada, neoadjuvan radyoterapi alan hastalarda (70/124, %56), almayanlara göre (7/113, %6,1) nihai patolojide T0 gelme oranı anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak çalışmanın retrospektif dizayn edilmesi ve sınırlı hasta grubu negatif özelliklerindendir. (184-186)

**Metastatik Olmayan Kasa Lokalize Hastalıkta Mesane Koruyucu Yaklaşım**

Transüretral rezeksiyon: Re-TUR radikal sistektomi kararı verilemeyen hastalarda, hastalıksız sağkalımı belirlemede önemli yer tutar (187). Solsana ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif çalışmada kas tabakasında yüzeyel invazyonu olan hastalar, Re-TUR'da eğer tümör saptanmazsa kontrol sistoskopiler ve biyopsilerle takip edildi(n=133). İkinci grupta ise T2-T3a evre olan kontrol grubuna sistektomi yapıldı. Hastalar minimum 5 yıl takip edildi ve 5-10 yıllık hastalığa bağlı sağkalım analizleri yapıldı. Her iki grup arasında hastalığa bağlı sağkalımda istatiksel fark izlenmemiştir. Bununla birlikte yazıda takip edilen hastalarda karsinoma insitu bulunmadığı, ayrıca intravezikal BCG tedavisi aldığı vurgulanmıştır (188). Avrupa Üroloji Derneğinin (EAU) 2013 kılavuzunda, kas invaze hastalıkta sadece TUR ile takibin; sadece sistektomi ve multimodal tedaviye uygun olmayan ya da bu tedavileri istemeyen hastalarda düşünülebileceği belirtilmiştir

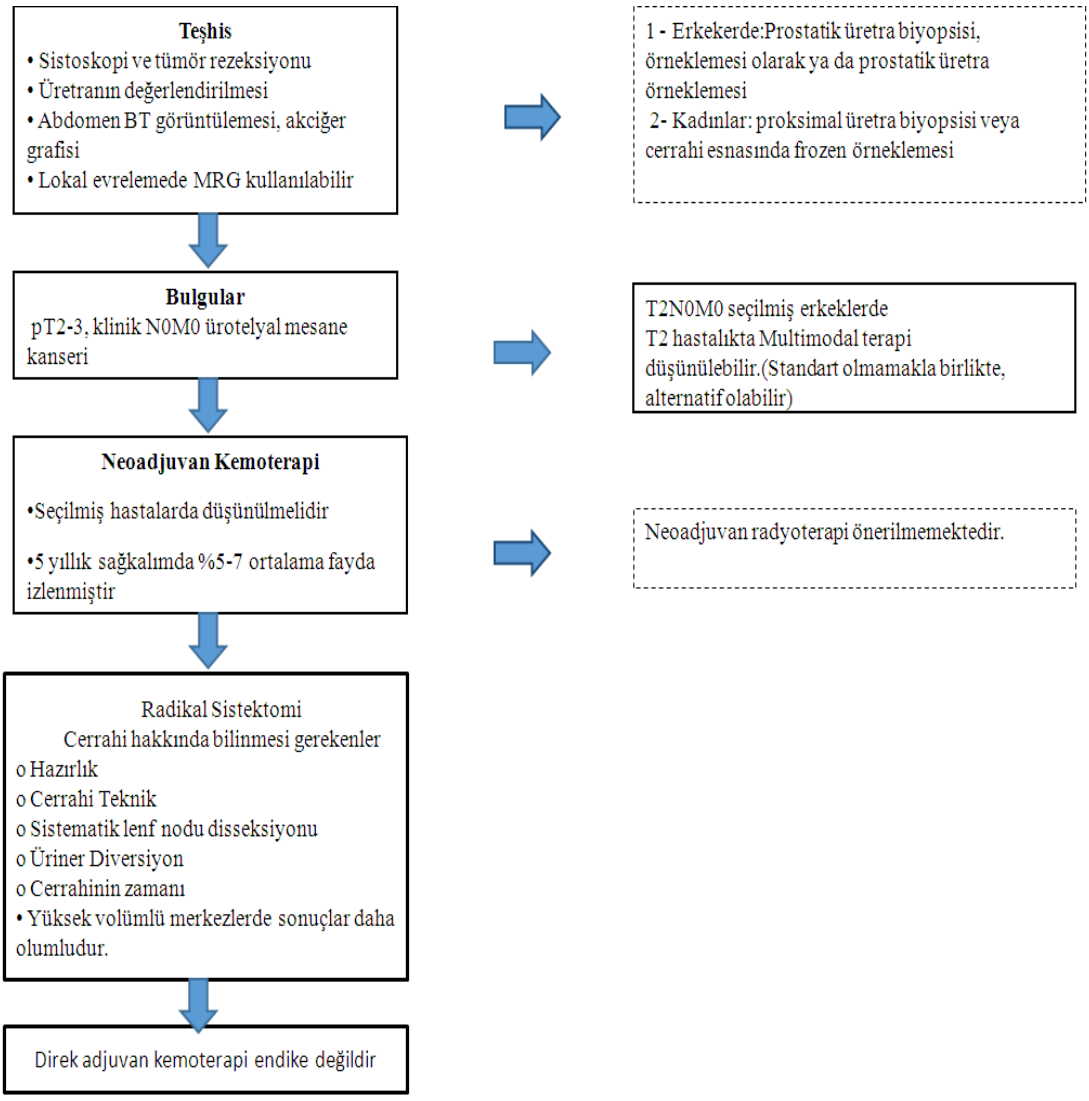
**Multimodal Mesane Koruyucu Tedavi**

Son dönemdeki organ koruyucu tedavi stratejisi, TURM, kemoterapi ve radyasyon tedavisinin kombinasyonudur (189). Radyoterapi ve TURM kanserin lokal kontrolünde etkiliyken, kemoterapi ise olası mikrometastazlara etkilidir. TURM ve takiben sisplatin bazlı kemoterapi ile radyoterapi kombinasyonu ile tam cevap oranı %60-80 arasında değişmektedir.

Yeni yayınlanan bir çalışmada, TURM+ radyo-kemoterapi (n=331) alan hastalarla, TURM+ radyoterapi(n=142) alan hastalar karşılaştırılmıştır.(190)Tüm hastalarda komplet kanser remisyon oranı %70,4 olarak bulunmuştur. Ancak radyo-kemoterapi grubunda ortalama yaşam (70 ay),sadece radyoterapi grubuna göre oldukça yüksek bulunmuştur(28,5ay). Ayrıca tedavilerin başarısı evre, lenfatik invazyon varlığı ve rezidü tümör varlığına bağlı olarak bulunmuştur.

Hastalar multimodal tedaviye tam cevap gösterseler dahil, mesanede hastalığın tekrar etme potansiyeli her zaman mevcuttur. Hastaların %50'si kendi nativ mesanesi ile yaşamını devam ettirme ihtimali mevcuttur. TURM kemo-radyoterapiyi takiben yapılan re-TUR da T0 olması önemli bir prognostik faktördür. Hastalar progresyon ve rekürrrens açısından dikatli izlenmelidir. Mesane koruyucu protokol ile izlenen hastalarda, takiplerinde radikal sistektomi gerekebilir. Ancak bu hastalarda lenf nodu metastazı riski (%26) artmıştır. Bu sebeple tedavide gecikme riski artmıştır. (191)

EAU 2013 KILAVUZUNDA T2-T4N0M0 MESANE KANSERİ TEDAVİ ŞEMASI



# 3. MATERYAL METOD

Kliniğimizde Ocak 1990 ve Haziran 2013 yılları arasında mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi operasyonu yapılan 369 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi operasyonu geçiren kas invaziv hastalığı olan( ≥T2), ya da sık nüks eden yüksek gradeli T1 BCG refrakter hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Eksik verileri olan, kan parametrelerinde değişikliğe yol açabilecek hematolojik hastalığı bulunan veya bu değişikliğe yol açabilecek ilaç kullanım öyküsü bulunan (lityum, klozapin, steroid) hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Masif hematüri nedeniyle kan replasmanı yapılan hastalar, aktif (akut ya da kronik) enfeksiyon geçiren hastalar da çalışma bırakılmıştır. Dahil edilme kriterlerine uyan 286 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların operasyon öncesi tam kan sayımları değerlendirilmiş olup, beyaz küre sayıları, nötrofil ve lenfosit sayıları kayıt edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet patolojik evreleri, lenf nodu tutulumu, preoperatif hidronefroz varlığı, karsinoma insitu (CIS) varlığı, neoadjuvan kemoterapi alıp almaması, cinsiyet, histolojik subtip(ürotelyal karsinom-ürotelyal karsinom dışı), cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler invazyon bulunması kayıt edilmiştir. Radikal sistektomi operasyonu geçiren hastaların hiçbirinde, operasyon öncesi uzak metastaz saptanmamıştır. Bu veriler doğrultusunda hastalığa bağlı sağkalım için tek değişkenli analizler yapılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman-Rank korelasyon testi uygulanmıştır. Hastalığa bağlı tahmini sağkalımı değerlendirilmesi Kaplan-Meier analizleri kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca çok değişkenli analizde Cox- Regresyon analizi kullanılmıştır. Istatiksel analizerde SPSS 15. Program kullanılmıştır. Çok değişkenli analizde olası prognostik faktörler dahil edilmiştir. (Hasta yaşı, tümör evresi, hidronefroz varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı, lökositoz varlığı, lenfosit ve nötrofil sayıları).

**Lökositoz, nötrofili ve lenfopenin tanımı**

Çalışmadaki tüm hastalara preoperatif tam kan sayımı yapılmıştır. Kan sayımı referans aralıklar dışında olan hastalarda test ikinci kez tekrarlanmıştır. Normal beyaz küre (BK) aralığı 4.500-11.000 $mm^3$, nötrofil sayısı 1800-7700 $mm^3$, lenfosit sayısı 1500-4000

$mm^3$ arasında kabul edilmiştir. Lökositoz tam kan sayımında, lökosit sayısının persistan olarak 11.000 $mm^3$ üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Nötrofili milimetreküpte 7.700 den fazla nötrofil bulunması, lenfopeni lenfosit sayısının milimetreküp'te 1500'den az olması olarak tanımlanmıştır. Çalışma da sınır değer olarak bu değerler benimsenmiştir (14). Nötrofil lenfosit oranı için($\geq$2,5) değeri önceki çalışmalar baz alınarak belirlenmiştir.

# 4. BULGULAR

Toplam 363 hasta retrospektif olarak taranmıştır. Bilgi ve verilerinde eksiklik bulunan kırk beş hasta çalışmadan dışlanmıştır. Preoperatif kanama sebebiyle kan transfüzyonu yapılan on üç, tam idrar tetkiki ve kültürlerinde enfeksiyon bulgusu saptanan on altı, tam kan sayımında değişikliğe yol açacak ilaç kullanım öyküsü ve/veya hastalığı olan dokuz hasta çalışmadan dışlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen kişilerden 256'sı erkek, 30 tanesi kadın hastadır. Hastaların ortalama yaşı 60,70 ± 9,416 yıl olarak izlenmiştir. Ortalama takip süresi 39,5 ± 13,5 ay olarak izlendi. Hastaların genel demografik bilgileri Tablo 3'de verilmiştir. Çalışmada lökositoz (Beyaz küre sayısı>11.000 $mm^3$) olan 34(%11,9) hasta izlenmiştir. Ayrıca hastalar nötrofil sayısı 7.700 $mm^3$ üzerinde 58(%22,6), lenfosit sayısı 1500 $mm^3$ altında olan107 (%37,4) hasta saptanmıştır. Nötrofil sayısı/lenfosit sayısına oranı ≥2.5 değerine sahip 145 hasta izlenmiştir. Ortalama hastalığa özgü 5 yıllık sağkalım %51.6, genel sağkalım %47,9 olarak saptanmıştır. Hastalara ait genel demografik özellikleri Tablo 3'de verilmiştir. Hastalar beyaz küre sayılarına göre sınıflandırıldığında (≤11.000 $mm^3$->11.000 $mm^3$); gruplar arasında yaş, cinsiyet, lenf nodu tutulumu, neoadjuvan kemoterapi alımı, histolojik alt tip, cerrahi sınır pozitifliği bakımından istatiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak lökositozu olan hastalarda, olmayanlara göre daha yüksek gradeli hastalık ve daha fazla oranda lenfovasküler invazyon, daha ileri evre hastalık tesbit edilmiştir. Yapılan tek değişkenli analizde evre, lenf nodu tutulumu varlığı, histolojik tip, cerrahi sınır pozitifliği, grade, lenfovasküler invazyon varlığı, hidronefroz varlığı hastalığa bağlı sağkalımda prognostik öneme sahip bulunmuştur. Bunun yanında nötrofili, lökositoz ve NLO hastalığa bağlı sağkalımda olumsuz prediktörler olarak saptanmıştır. Lenfositopeni varlığının hastalığa bağlı sağkalımda istatiksel etkisi gösterilememiştir (Tablo 4). Lökositoz, nötrofili, lenfopeni ve NLO'nın hastalığa bağlı sağkalıma etkisi şekil 2'de gösterilmiştir. Bu dört faktör açısından hastalığa bağlı tahmini bir, üç ve beş yıllık yaşam oranları Tablo 5' de belirtilmiştir.

Çok değişkenli analizde evre, lenf nodu tutulumu varlığı, histolojik tür, grade, yaş ve lökositoz varlığı, hastalığa özgü sağkalımda bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır. (Tablo 6)

**Table 3.** Radikal Sistektomi Uygulanan 286 Hastanın Demografik Verileri * ($p<0.05$ istatiksel olarak anlamlı)

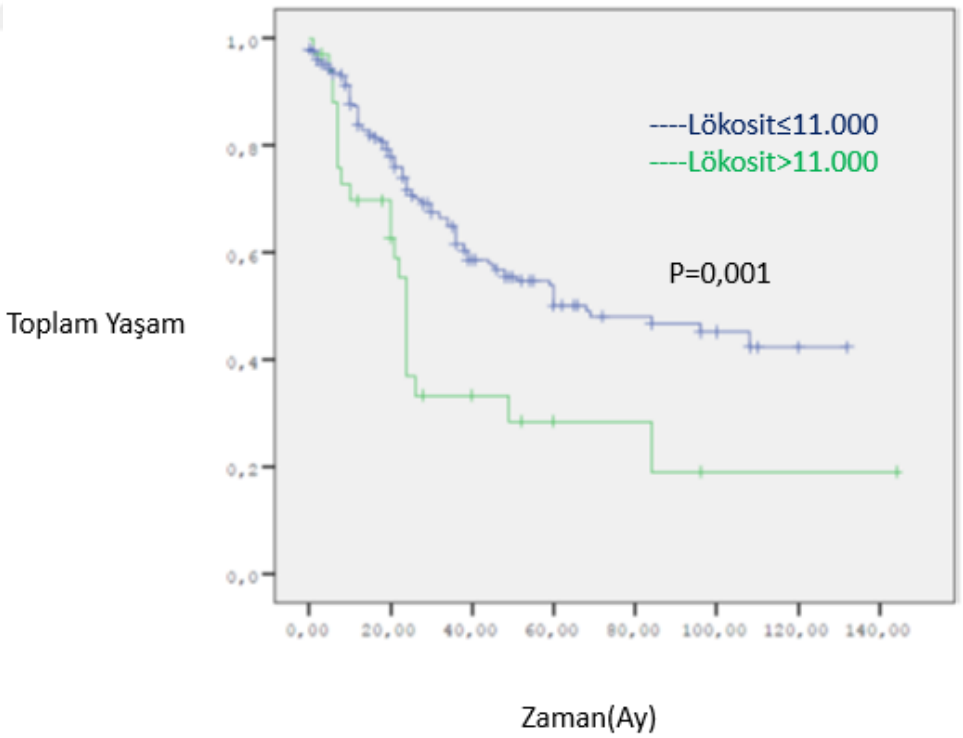
| Parametreler | Toplam | Beyaz Küre ≤11.000 | Beyaz Küre >11.000 | p values* |
|---|---|---|---|---|
| N | 286 | 252 | 34 | |
| Yaş<br><70<br>≥70 | <br>240 (84,8%)<br>46 (15,2%) | <br>212(84,1%)<br>40(15,9%) | <br>28(%82,4)<br>6(%17,6) | <br>0,476 |
| Cinsiyet<br>Erkek<br>Kadın | <br>256(89,6%)<br>30(10,4%) | <br>225(%89,3)<br>27(10,7%) | <br>31(%91,2)<br>3(%8,8) | <br>0,736 |
| Lenf Nodu Tutulumu<br>Negatif<br>Pozitif | <br>244(85,3%)<br>42(14,7%) | <br>215(85,3%)<br>37(14,7%) | <br>29(%85,3%)<br>5(%14,7) | <br>1,000 |
| Tümör Evresi<br>T0<br>T1<br>T2<br>T3<br>T4 | <br>32(11,2%)<br>49(17,1%)<br>81(24,5%)<br>73(26,6%)<br>51(18,6%) | <br>32(%12,7)<br>44(%17,5)<br>70(%27,8)<br>66(%26,2)<br>40(%15,8) | <br>0(0%)<br>5(%14,6)<br>11(%32,4)<br>7(%20,6)<br>11(%32,4) | <br>0,048* |
| Neoadjuvan Kemoterapi<br>Alan<br>Almayan | <br>55(18,3%)<br>231(81,7%) | <br>49(%19,5)<br>203(%80,5) | <br>6(%17,7)<br>28(%82,3) | <br><br>0,502 |
| Histolojik Alt Tip<br>TCC<br>TCC dışı | <br>236(%82,5)<br>50(%17,5) | <br>209(%82,9)<br>43(%17,1) | <br>27(%79,4)<br>7(%20,6) | <br>0,612 |
| Cerrahi Sınır Pozitifliği<br>Pozitif<br>Negatif | <br>18(6.3%)<br>268(93,7%) | <br>14(%5,6)<br>238(%94,4) | <br>4(9,4%)<br>30(90,6%) | <br>0,127 |
| Grade<br>Yüksek<br>Düşük | <br>190(%66,4)<br>96(%33,6) | <br>160(%63,4)<br>92(%36,6) | <br>30(%83,3)<br>4(%6,7) | <br>0,004* |
| Lenfovasküler İnvazyon<br>Pozitif<br>Negatif | <br>51(17,8%)<br>235(82,2%) | <br>39(85,5%)<br>213(14,5%) | <br>12(81,7%)<br>22(18,3%) | <br>0,008* |
| Karsinoma in-Situ<br>Var<br>Yok | <br>19(%6,7)<br>267(%93,4) | <br>17(%94,1)<br>235(%93,3) | <br>2(%5,9)<br>32(%6,7) | <br>0,850 |
| Preoperatif hidronefroz<br>Var<br>Yok | <br>66(%23,1)<br>220(%76,9) | <br>56(%22,2)<br>196(%77,8) | <br>10(%29,4)<br>24(%70,6) | <br>0,351 |

**Tablo 4.** Radikal sistektomi uygulanan 286 hastada, hastalığa bağlı sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları (*İstatiksel olarak anlamlı P<0,05)

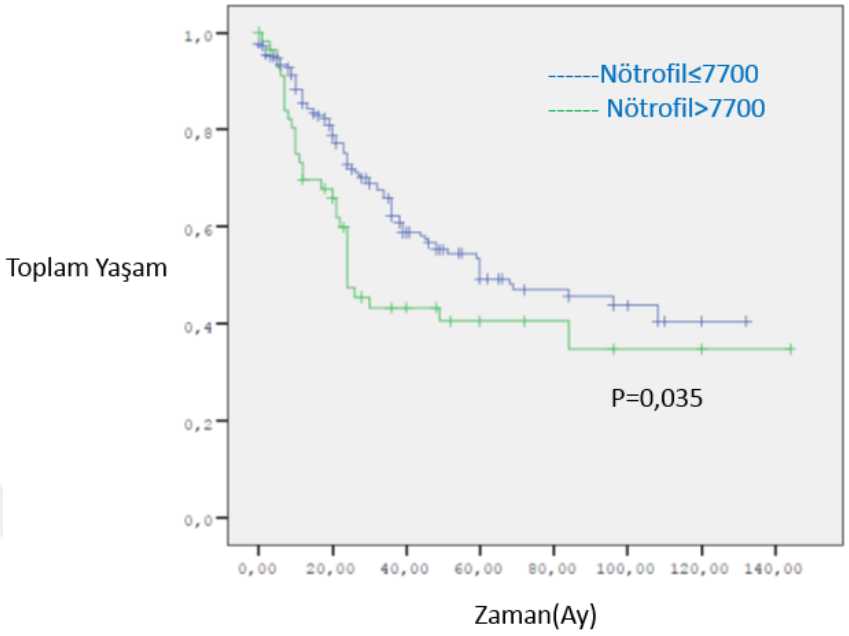
| Parametreler | Toplam | p değerleri* |
|---|---|---|
| N | 286 | |
| Yaş | | |
| <70 | 240 | 0,028 |
| ≥70 | 46 | |
| Cinsiyet | | |
| Erkek | 256 | 0,736 |
| Kadın | 30 | |
| Lenf Nodu Tutulumu | | |
| Negatif | 244 | <0,001* |
| Pozitif | 42 | |
| Tümör Evresi | | |
| T2≤ | 162 | <0,001* |
| T2> | 124 | |
| Neoadjuvan Kemoterapi | | |
| Alan | 55 | |
| Almayan | 231 | 0,900 |
| Histolojik Alt Tip | | |
| TCC | 236 | <0,001* |
| TCC dışı | 50 | |
| Cerrahi Sınır Pozitifliği | | |
| Pozitif | 18 | 0,026* |
| Negatif | 268 | |
| Grade | | |
| Yüksek | 190 | <0,001* |
| Düşük | 96 | |
| Lenfovasküler İnvazyon | | |
| Pozitif | 51 | <0,001* |
| Negatif | 235 | |
| Karsinoma in-Situ | | |
| Var | 19 | 0,125 |
| Yok | 267 | |
| Preoperatif hidronefroz | | |
| Var | 66 | <0,001* |
| Yok | 220 | |
| Lökosit≤11.000 | 252 | 0,001* |
| Lökosit>11000 | 34 | |
| Nötrofil≤7700 | 228 | 0,035* |
| Nötrofil>7700 | 58 | |
| Lenfosit>1.500 | 179 | 0,691 |
| Lenfosit≤1.500 | 107 | |
| NLO <2,5 | 141 | |
| NLO ≥2,5 | 145 | 0,001* |

**Tablo 5.** Hastaların lökosit, nötrofil, lenfosit ve NLO göre hastalığa bağlı yaşam beklentisi

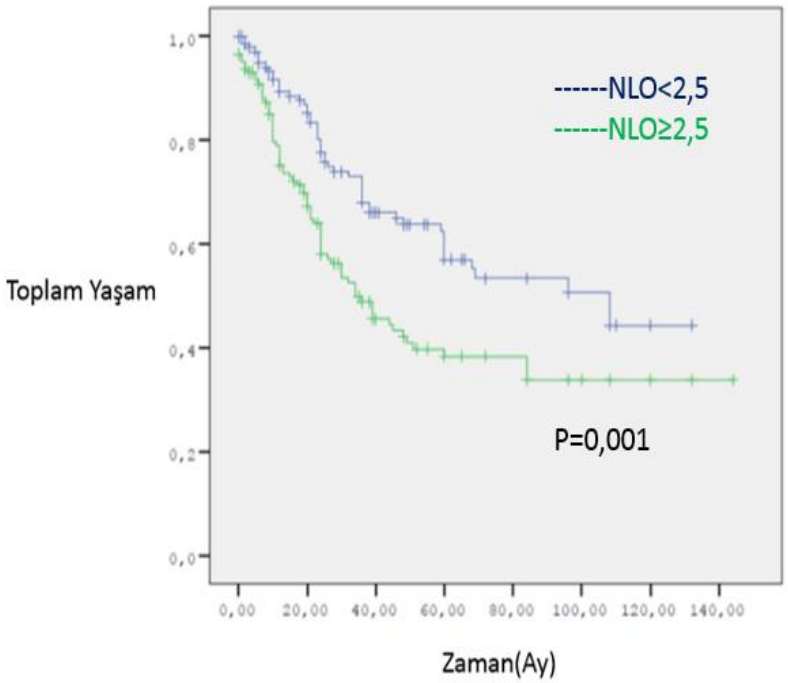
| Parametreler | 1 yıllık yaşam beklentisi(%) | 3 yıllık yaşam beklentisi(%) | 5 yıllık yaşam beklentisi(%) |
|---|---|---|---|
| Lökosit≤11.000<br>Lökosit>11000 | %87,3<br>%69,8 | %64,9<br>%36,9 | %53,9<br>%28,5 |
| Nötrofil≤7700<br>Nötrofil>7700 | % 88,4<br>% 73,3 | % 65,9<br>% 43,3 | % 53,6<br>% 40,6 |
| Lenfosit>1.500<br>Lenfosit≤1.500 | %86,3<br>%83,4 | %64,8<br>%55,3 | %55,1<br>%44,2 |
| NLO <2,5<br>NLO ≥2,5 | %91,7<br>%79 | %73<br>%49,8 | %62,4<br>%39,7 |



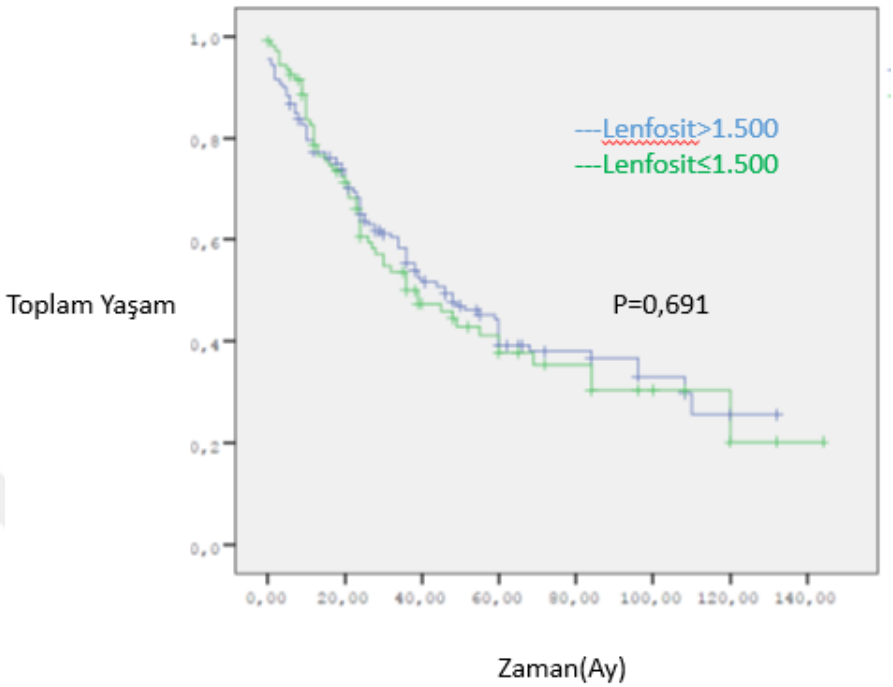

**Şekil2a.** Lökosit sayısına göre Kaplan-Meier eğrisi




**Şekil2b.** Nötrofil sayısına göre-Kaplan Meier eğrisi




**Şekil2c.** Nötrofil/Lenfosit oranına göre-Kaplan Meier eğrisi



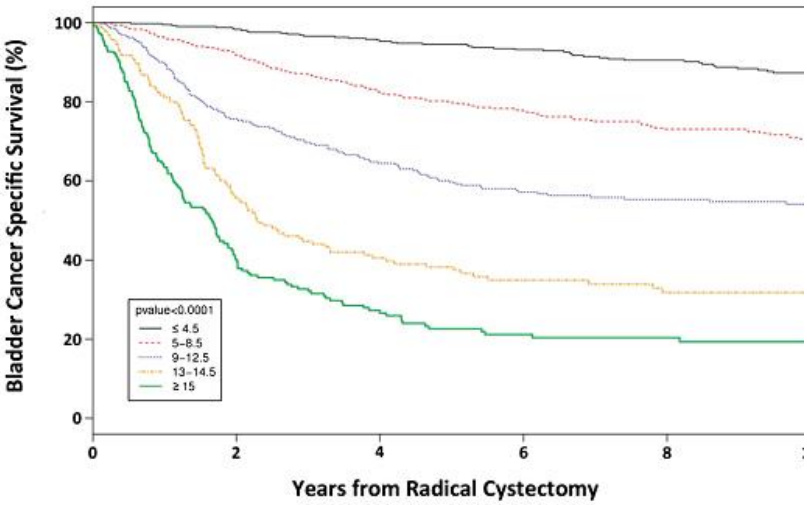

**Şekil2d.** Lenfosit sayısına göre Kaplan Meier eğrisi

**Tablo 6.** Tablo 4. Radikal sistektomi uygulanan 286 hastada, hastalığa bağlı sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları (*İstatiksel olarak anlamlı P<**0,05)**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Parametreler | HR | %95 CI | p değerleri* |
| N | | | |
| Yaş<br><70<br>≥70 | <br>1<br>1,630 | <br><br>1,09-2,608 | <br><br>0,042* |
| Cinsiyet<br>Kadın<br>Erkek | <br>1<br>0,794 | <br><br>0,420-1,498 | <br>0,476 |
| Lenf Nodu Tutulumu<br>Negatif<br>Pozitif | <br>1<br>1,517 | <br><br>1,097-2,370 | <br><br><0,030* |
| Tümör Evresi<br>T2≤<br>T2> | <br>1<br>5,463 | <br><br>3,469-8,606 | <br><br><0,001* |
| Neoadjuvan Kemoterapi<br><br>Alan<br>Almayan | <br><br>1<br>0,556-1,269 | <br><br><br>0,556-1,269 | <br><br><br>0,423 |
| Histolojik Alt Tip<br>TCC<br>TCC dışı | <br>1<br>1,533 | <br><br>1,020-2,305 | <br><br>0,040* |
| Cerrahi Sınır Pozitifliği<br>Negatif<br>Pozitif | <br>1<br>1,012 | <br><br>0,297-1,971 | <br><br>0,063 |
| Grade<br>Düşük<br>Yüksek | <br>1<br>3,337 | <br><br>1,993-5,587 | <br><br><0,001* |
| Lenfovasküler<br>İnvazyon<br><br>Negatif<br>Pozitif | <br><br><br>1<br>1,498 | <br><br><br><br>0,987-2,867 | <br><br><br><br>0,058 |
| Karsinoma in-Situ<br>Yok<br>Var | <br>1<br>0,964 | <br><br>0,356-2,945 | <br><br>0,968 |
| Preoperatif hidronefroz<br>Yok<br>Var | <br>1<br>1,040 | <br>0,678-1,594 | <br>0,858 |
| Lökosit≤11.000<br>Lökosit>11000 | 1<br>1,773 | <br>1,096-2,687 | 0,020* |
| Nötrofil≤7700<br>Nötrofil>7700 | 1<br>0,929 | <br>0,483-1,787 | 0,908 |
| Lenfosit>1.500<br>Lenfosit≤1.500 | 1<br>1,186 | <br>0,809-1,740 | 0,382 |

## 5. TARTIŞMA

Radikal sistektomi sonrası yaşam süresini predikte eden faktörleri değerlendirmek için yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Bunun için preoperatif ve postoperatif farklı belirteçler kullanılmıştır. Ancak bunların çoğunun hasta sayısı yetersizdir ve retrospektif olarak planlanmıştır. Geniş serilerde yapılan analizlerde evre ve lenf nodu tutulumu hastalığın prognozu açısından en önemli parametrelerdendir(4). Eisenberg ve arkadaşları neoadjuvan kemoterapi almayan 2.043 hastayı, prognoza etki eden faktörler açısından değerlendirmiştir. Patolojik evre, lenf nodu tutulumu, multifokalite, preoperatif hidronefroz olması, performans durumunun düşük olması, sigara kullanımına devam edilmesi yaşam süresine etki eden önemli faktörler olarak bulunmuştur (192).Bu prognostik değerlendirmenin ardından, hastalarda sağkalımı önceden kestirebilmek için SPARC prediktif skorlama sistemi geliştirilmiştir (Şekil 3). Çalışmanın kısıtlayıcı yönleri retrospektif ve randomize olmaması sayılabilir.




| | | | Bladder cancer specific survival (number at risk) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Risk Group | SPARC Score | No. Pts | 2 years | 5 years | 8 years | 10 years |
| I | ≤4.5 | 414 | 98% (400) | 95% (358) | 91% (274) | 87% (214) |
| II | 5 – 8.5 | 590 | 92% (501) | 80% (378) | 73% (253) | 71% (184) |
| III | 9 – 12.5 | 357 | 76% (239) | 60% (153) | 55% (107) | 54% (80) |
| IV | 13 – 14.5 | 191 | 56% (88) | 38% (49) | 32% (30) | 32% (22) |
| V | ≥15 | 224 | 40% (70) | 23% (31) | 20% (20) | 19% (14) |

**Şekil 3.** SPARC tahmini yaşam indeksi

Shariat ve Karakiewicz sistektomi sonrası sağkalımı öngörmek için benzer özelliklere sahip nomogramı önermişlerdir. Nomogramlar ile hasta bilgilendirilmesi daha net yapılabilir, adjuvant tedavi gereksinimi daha erken kestirilebilir. Bu nedenle diğer onkolojik hastalıklar gibi hastalığın prognozunu önceden kestirebilmek ve yerinde ek tedavileri belirlemek için farklı prognostik belirteçler araştırılmıştır (11). Bu çalışmaların dışında postoperatif dönemde yaşam süresini, gerekli ek tedavi gereksinimini ve rekürrens ihtimalini öngörmek için çeşitli nomogramlar da geliştirilmiştir.

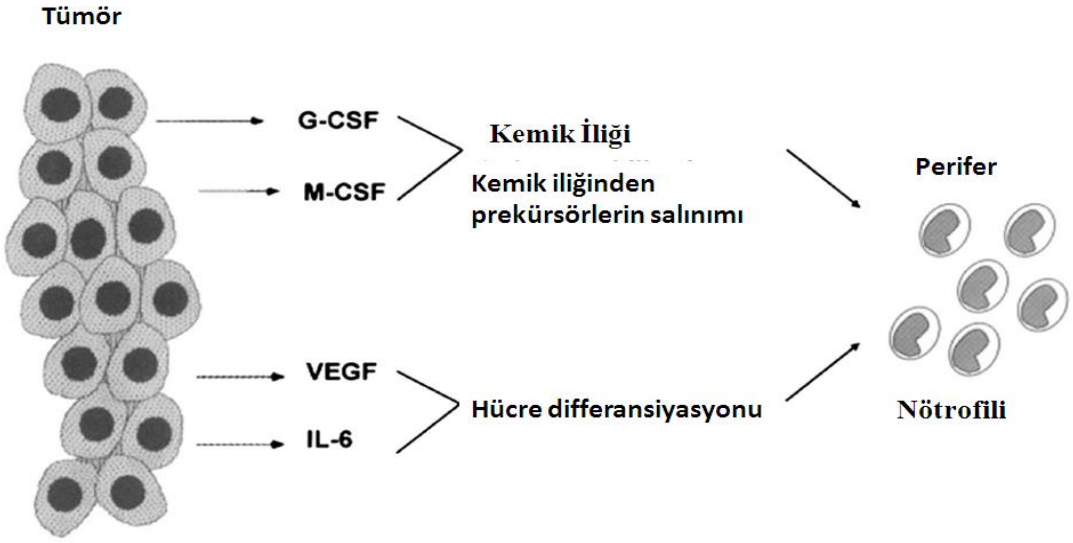
Çalışmamızda prognoza etki edecek faktörler olarak düşündüğümüz lökositoz, nötrofili, lenfopeni ve NLO gibi çeşitli parametrelerin prognoza etkisini incelemeyi amaçladık. Tümör bağımlı lökositoz oranı, hematolojik olmayan kanserlerde %1-10 arasında değişmektedir. (19,20) Kanser hastaların da lökositoz ve diğer paraneoplastik hematolojik değişiklikler kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (21). Literatürde radikal sistektomi yapılan mesane kanserli hastalarda preoperatif lökositozun sağkalıma etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

İnflamatuar hücreler tümörün büyümesi ve yayılmasında rol oynarlar. Tümörün mikroyayılımı ile, salınan çeşitli kemokinler lökosit migrasyonu ve kan hücrelerinde çeşitli fonksiyonel değişikliklere sebep olabilir. Tümör hücrelerinin otokrin kemokin ajan üretimi ile nötrofil ve monosit gibi hücrelerin proliferasyon, disseminasyon ve yaşam süresinde artış izlenmektedir (193). Tümöre bağlı inflamatuar komponent; nötrofil, dendritik hücreler, makrofajlar, eozinofiller, mast hücreleri ve lenfosit gibi farklı immün hücreleri etkileyebilir (194). Ancak, makrofaj ve lenfositler tümöral sıvı ve stromada en fazla bulunan ve infiltre olan hücrelerdir (195,196).

Vücutta malign tümöre karşı tek cevap, tümör çevresinde değildir. Aynı zamanda sistemik değişikliklerde olmaktadır. Tümörün inflamatuar yanıtı ise bir paradoks oluşturmaktadır. İnflamatuar süreçler birçok tümor gelişiminde etken faktörlerdendir. Bununla birlikte tümör gelişimi ve progresyonun da bazı anti-inflamatuar hücresel etkenler sorumlu tutulmaktadır. Antiinflamatuar ve inflamatuar değişiklikler kandaki çeşitli hücresel elemanların fonksiyonları ile gerçekleşmektedir. Tümör çeşitli kemokinler üreterek yeni lökosit üretimi ve bölgeye göçüne sebep olabilir. Bu durumun ise tümörsüz çevre dokularda inflamatuar cevabının zayıf olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir

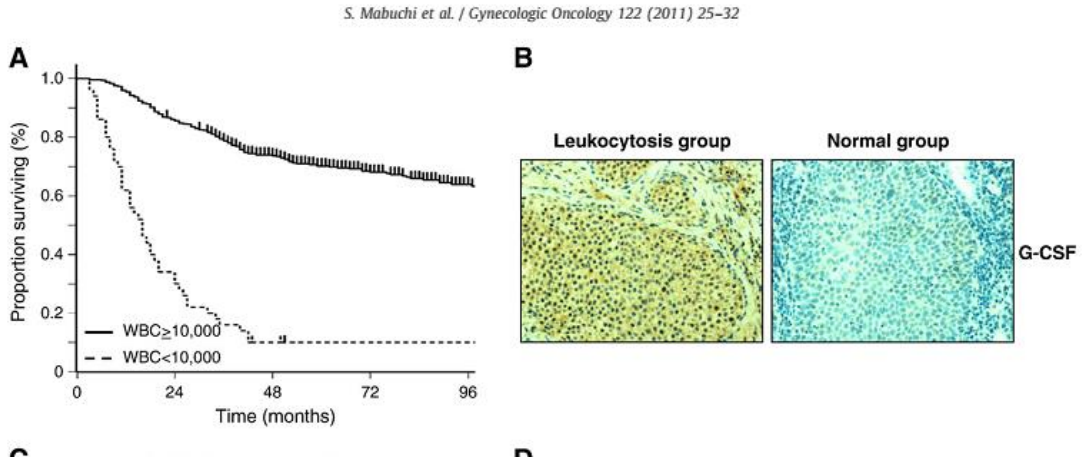
(197-199). Ayrıca dolaşımdaki kemokinler, lökosit migrasyonunu desensitize edebilir veya tümör buna karşılık anti-inflamatuar yanıtta bulunabilir.

1989 yılında Minako ve arkadaşları tarafından yayınlanan makalede, farelere tümör enjeksiyonu sonrası, kan parametrelerinde değişiklik izlemiştir. İn-vitro yapılan kültürlerde bu artıştan G-CSF gibi çeşitli koloni stimüle edici faktörlerin artışını göstermişlerdir. Tümör inokulasyonu ile lökositoz arasındaki ilişkiyi temellendiren çalışmalardan birisi bu çalışmadır (199). Tümör hücrelerine karşı lökositik göç, temel inflamatuar cevaptır. Belirli sitokinlerin fazla salgılanması ile, tümör bölgesine lökosit migrasyonu ve aktivasyonu izlenmektedir. Tümöre karşı lökositik cevap, nötrofilleri, dendritik hücreleri, makrofajları, eozinofilleri, mast hücrelerini ve lenfositleri içerebilir. Bununla birlikte makrofajlar ve lenfositler, stroma ve lenfositik alana göç ederek primer cevapta rol oynarlar. Malign solid tümörü olan hastalarda en sık rastlanan sistemik değişiklikler nötrofili ve lökositozdur. Bu hematolojik değişiklikler; ileri hastalık ve sonuç olarak prognoz ile ilişkili olabilir. Daha sonra yapılan çeşitli araştırmalarda G-CSF, GM-CSF, IL-1, IL-6 ve TNF-alfa gibi mediatörlerin yüksek seviyeleri ile tümör bağımlı lökositoz çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (19,199,200).




Lökositoz ve kansere bağlı yaşam süresini araştıran farklı çalışmalar mevcuttur. Lökosit migrasyonu, inflamatuar yanıtta önemli bir anahtar role sahiptir. İmmün yanıtta

lökositlerden salgılanan çeşitrli litik enzimler fagositoz ve antimikrobiyal etkinlikte önemlidir.(200) Mabuchi ve arkadaşları serviks kanseri nedeniyle histerektomi yapılanlarda operasyon öncesi lökositozun önemini araştırmıştır (201). Çalışmaya 536 hasta dahil edilmiş olup, bunların 50'sinde (%9,4) lökositoz izlenmiştir. Çalışmanın tanımında lökositoz için sınır değer 10.000 $mm^3$olarak kabul edilmiştir. Lökositoz bulunması tek değişkenli (p=0.0001) ve çok değişkenli analizde sağkalım açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (p=0.0001). Lökositoz olan hastalarda daha fazla tedavi başarısızlığı izlenmiştir. Ayrıca çalışmada ever ve tümör büyüklüğü prognostik öneme sahip faktörler olarak değerlendirilmiştir. Çalışamanın prospektif ayağında ise patoloji preparatları, GM-CSF antikorları ile boyanmıştır. Tümör bulunan sahalarda GM-CSF ekspresyonunun arttığı izlenmiştir. Makalede, yazarlar başarılı tedavisi sonrası, rekürrens görülmeyen hastalarda lökositozun düzeldiğini belirtmişlerdir. Lökositoz, Uluslararası Jinekoloji Derneği Kılavuzlarına göre olumsuz prognostik faktörlerdendir. Tachibana ve arkadaşları mesane kanserinde artmış G-CSF ve artmış G-CSF reseptör düzeylerini göstermiştir. Malign progresyonda bu faktörlerin rolü olabileceğini bildirmişlerdir (202).Prostat, over, meme, serviks kanseri gibi durumlarda artmış makrofaj sayısı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Tümöre bağlı lökosit ve makrofaj infiltrasyonu neticesinde ortaya çıkarn vasküler büyüme faktörleri, IL-8 ve matrix metalloproteinleri tümörün invazyonundan sorumlu tutulmaktadır (203).




Akciğer kanserinde nedeni açıklanamayan lökositozun hastalığın prognozuna etkisini Kasuga ve arkadaşları araştırmıştır (204). Toplam 227 hastanın, 33(%14,5)

tanesinde lökositoz izlenmiştir. Lökositoz olan hastaların, serumları -80 derecede dondurulduktan sonra çeşitli sitokinler açısından tekrar değerlendirilmiştir. G-CSF, GM-CSF ve IL-6 olmak üzere üç sitokin değerlendirilmiştir. Hastaların sadece dört tanesinde bu sitokinlerden herhangi birinde yükseklik saptanmamıştır. Kalan yirmi dokuz hastada ise en az bir sitokinde yükseklik saptanmıştır. Lökositoz olan hastalardan bir tanesi küçük hücreli akciğer kanseri, kalanları ise çoğunluğu büyük hücreli kanser olmak üzere küçük hücreli akciğer kanseri dışı hastalığa sahiptir. Prognoz açısından değerlendirildiğinde lökositoz sağ kalım açısından kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır ($P$<0.001). Qiu ve arkadaşları solid tumor şüphesi ile opera edilen 3,180 hastayı retrospektif olarak taramışlardır. Bu hastalardan 285 tanesinin sonuç patolojisi benign olarak gelmiştir. Benign patolojilerde lökositoz oranı %4, malign patolojilerde ise %25,6 olarak saptanmıştır. Ayrıca lökositozu bulunan hastalarda hastalığa bağlı sağkalım diğer hasta grubuna göre daha düşük saptanmıştır (205).

Lenfosit sayısının azalması ve/veya fonksiyonlarının baskılanması hücresel immünite de ciddi problemler doğurur. Bu olay kanser progresyonuna yol açabilir. Tümör hücresinden salınan çeşitli immünsupresif ajanlar yardımcı T lenfositlerinde azalma ile sonuçlanır. Tümör hücreleri bu etkilerini kısmen immatür dentridik hücreleri kullanarak ortaya çıkartır. IL-10, NO, TGF- beta gibi mediatörler immünsupresif etkileri ile bu döngüye katkıda bulunur. T hücrelerinin sistemik anti-tümör etkisinden yararlanmak için çeşitli aşılar kullanılmaktadır. Bu aşılar; timüs de bulunan sitotoksik T lenfositlerin uyarılması ile anti-tümör etkinlik göstermektedir. Günümüzde kanser tedavilerinde klasik kemoterapotik ajanlar dışında immün modülasyon metodları ile tedavilere ilgi fazladır ve bu konu ile ilgili araştırmalar artmaktadır (206). Bu yöntemlerin temelinde ise lenfositik aktivasyona bağlı, tümör hücresine sitotoksik etkiden faydalanılması hedeflenmiştir (207). Ancak bu etkin klinik pratikte sınırlı durumlarda kullanılmaktadır.Yeni yayınlanan bir makalede, T lenfosit transferi ile gerçekleşen immünoterapide, kanser kontrolüne büyük fayda gösterilmiştir. T hücrelerinin anti-tümör rolleri IFN gama ve TNF-alfa aracalığı ile gerçekleşmektedir (208). T hücreleri bu aktiviteyi major doku uyumluluğu antijenleri (MHC) gerekmeden yapmaktadır. Bu durum kanser progresyonunu engellemede önemli bir avantaj sağlamaktadır. Ayrıca T hücreleri oldukça fazla sayıda,

natural killer (NK) hücreleri için reseptörler taşımaktadır. Bu sayede T hücreleri/NK hücreleri kombinasyonu ile daha etkin hücresel aktivite gerçekleşebilir (209). T lenfositlerin süpresyonu ile tümör gelişimine zemin hazırlanmaktadır. Bu etki ile bazı papillomların, karsinojenik formata dönüşümü gerçekleşebilir.(210) Daha agresif ve ileri evre prostat kanseri gelişiminde de T lenfositlerin baskılanmasının etken olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (208). Bu etkilerden T lenfositlerin, stress maruziyeti sonucu çeşitli Toll like reseptör gibi reseptör regülasyon bozuklukları nedeniyle meydana geldiği bilinmektedir.

Smita ve arkadaşları invivo şartlarda T hücre aktivasyonu ile tümörde küçülme izlemişlerdir (203). Foca ve arkadaşları ileri evre kolorektal kanserlerde azalmış, lenfositik aktiviteyi in-vitro olarak göstermişlerdir.(211)Mesane kanseri tedavisinde de, intravezikal BCG tedavisi ile lokal immün cevaba bağlı progresyon ve rekürrenste azalma hedeflenmektedir.Sitotoksik T lenfosit gen polimorfizmi ile mesane kanseri arasında ilişki gösterilmiştir (212). Araştırmamızda lenfosit sayılarınının prognoza etkisini araştırdık. Sonuç olarak tek değişkenli ve çok değişkenli analizde lenfosit sayısının prognoza etkisini saptayamadık.

Gondo ve arkadaşları radikal sistektomi operasyonu geçiren 189 hastanın verilerini retrospektif olarak değerlendirmiştir (213). 2012 yılında yayınlanan çalışmada pT evre, hidronefroz ve eşzamanlı görülen karsinoma in-situ varlığının hastalığa bağlı sağkalımda bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte CRP, lenfosit ve nötrofil sayıları ile nötrofil lenfosit oranı (NLO), hastalığa bağlı sağkalımda,bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır.Bu çalışma da nötrofil değeri için sınır değer olarak 6.500 milimetreküp, lökositoz için sınır değer 10.000 milimetreküp alınmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde nötrofil/lenosit oranı için sınır değer 2.5 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda tek değişkenli analizde nötrofil /lenfosit oranı sağkalımda istatiksel olarak anlamlı (P=0.001) bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizde istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Daha önce mide, karaciğer, böbrek, over ve akciğerin küçük hücreli kanserleri ile yapılan çalışmalarda NLO oranı yüksekliği kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.Can ve arkadaşları çalışmasında mesane kanseri sebebiyle sistektomi operasyonu geçiren

hastalarda NLO oranının invazyonu predikte eden faktörlerden biri olup olmadığını araştırmıştır (214). Bunun için 182 hasta rektospektif olarak incelenmıstir. Patolojik incelemede 102 hastada ivaziv mesane kanseri, 80 hastada ıse noninvaziv mesane kanseri izlenmistir. İnvaziv patoloji gelen hastalarda tümör sayısı, tümör büyüklüğü, ek hastalıklar, kötü yaşam koşulları, NLO oranı, trombosit sayısı, yaş ve cinsiyet invaziv mesane kanseri için prediktör faktörler olarak bulunmuştur. Demirtaş ve arkadaşlarının çalışmasında ise radikal sistektomi uygulanan hastalarda nötrofil sayısı($P$ = 0.805), lenfosit sayısı ($P$ = 0.311) ve NLO'nın hastalığa bağlı sağkalıma etkisi incelenmiştir (215). Yapılan istatiksel analizlerde NLO'nın sağkalıma etkisi izlenmemiştir. Ayrıca NLO ile lenf nodu dansitesi ilişkisi incelenmiş olup istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($P$ = 0.336). Hastalar≤T1 ve ≥T2 olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışmada evre ile hastalığa bağlı sağ kalım arasında yakın ilişki saptanmıştır ($P$ = 0.004). Ayrıca evre ile NLO arasındaki ilişki araştırılmıştır, herhangi istatiksel anlam buluamamıştır.($P$ = 0,533)Bizim istatiksel değelendirmemizde ise hastalar ekstavezikal hastalığı olmayan ≤T2 ve olanlar≥T3 olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışmamızda; tek değişkenli ve çok değişkenli analizde evre prognozu etkileyen bağımsız riski faktörü olarak bulunmuştur. Ayrıca lökositoz bulunan hastalar, daha yüksek evre ile tanı almıştır (P=0,048). NLO ile evre arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildiğinde istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur(P=0,032).

Radikal sistektomi ile tedavi edilen mesane tümörlerinde primer tümörün evresi ve lenf nodu metastazı varlığı, prognozla yakından ilişkilidir. Stein ve arkadaşları radikal sistektomi ile birlikte lenfadenektominin, seçilmiş vakalarda lenf nodu metastazı varlığında dahi küratif olabileceğini bildirmiştir (4). Bazı vakalarda tutulan lenf nodunun kapsülünde de tümör bulunabilir. Bu ekstra nodal uzanım olarak tanımlanmaktadır. Lenf nodu metastazı bulunan hastalarda ekstra nodal uzanımın olmasını bazı yazarlar kötü prognostik faktör olarak değerlendirmiştir ( 216). Harun Fajkovic ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında 748 lenf nodu metastazı bulunan ve neoadjuvan kemoterapi almamış hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir (217). 375 hastada (%50,1) ekstranodal yayılım izlenmiştir. Ekstra nodal uzanım; genel (P=<0.001) ve kanser spesifik sağkalımda (P=<0.001) önemli bir prognostik faktör olarak saptanmıştır (218).Bazı

yazarlar ise ekstranodal yayılımın etkisini gösterememiştir (219). Çalışmamızda ekstranodal yayılım ile ilgili herhangi verimiz yoktur. Ancak çalışmamızda lenf nodu tutulumu olması tek değişkenli(P<0,001) ve çok değişkenli(P= <0,030) analizde prognoz açısından bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. Lökositoz ile lenf nodu tutulumu arasında istatiksel ilişki izlenmemiştir (P=1,000).

Mesane kanserlerinde histolojik tipin prognoza etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Squmoz hücreli mesane kanseri, şistozama enfeksiyonu veya kronik irritasyona sebep olan mesane taşı, spinal kord hasarı, kronik sonda kullanımı gibi sebeplere bağlı gelişebilir. Mesanenin saf squamoz karsinomu, saf ürotelyal karsinoma göre daha kötü prognozludur ve sıklıkla lokal nüks ile karakterlidir (220). Skuamoz hücreli karsinom sıklıkla ileri evre hastalık ile karakterizedir (221). Adenokarsinom, küçük hücreli, sarkomatoid tip mesane karsinomları ürotelyal karsinomlara göre daha kötü prognozludur. Ayrıca ürotelyal karsinomların farklı differansiyasyona sahip varyant türleri mevcuttur. Bu tiplerde sıklıkla kötü prognoz ile karakterizedir.(222)Çalışmamızda hastalar ürotelyal karsinom ve ürotelyal karsinom dışı hastalık olarak iki gruba ayrılmıştır. Yapılan tek değişkenli (P<0,001) ve çok değişkenli analizde (P=0,040) ürotelyal karsinom dışı histolojik tipe sahip hastalarda prognoz daha kötü izlenmiştir. Histolojik tipin lökositoz ile ilişkisi gösterilememiştir (P=0,612).

İnvaziv mesane kanseri genellikle yüksek gradeli tümörlerle birliktedir (4). Hasta grubumuzda da yüksek gradeli tümör oranı (%66,4-%33,6) daha yüksektir. Lökositozu bulunanlarda, yüksek gradeli tümör saptanma olasılığı daha yüksek bulunmuştur(P=0.004). Lenfovasküler invazyon bulunması, radikal sistektomide kötü prognoz ile ilişkilidir (4,13). Çalışmamızda lökositoz ile lenfovasküler invazyon arasında ilişki gösterilmiştir.(P=0,008)

## SONUÇ

Radikal sistektomi üroonkolojik cerrahinin önemli ameliyatlarından biridir. Mesane kanseri hastalarında, sistektomi öncesi yapılan preoperatif değerlendirmede lökositoz bulunması hastalığa bağlı sağkalımda bağımsız prediktif faktörlerden birisidir. Preoperatif lökositoz mesane kanserinde prognostik faktör olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızın negatif yönü retrospektif olmasıdır. Bu sebeple prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

# ÖZET

## RADİKAL SİSTEKTOMİ UYGULANAN MESANE TÜMÖRÜ HASTALARINDA PREOPERATİF LÖKOSİTOZ İLE NÖTROFİL VE LENFOSİT SAYISININ PROGNOZA ETKİSİ

**Amaç**

Mesane tümörü tanısı ile radikal sistektomi yapılan hastalarda preoperatif lökositoz, nötrofili, lenfopeni ve nötrofil/lenfosit oranı (NLO) gibi hematolojik parametrelerin prognoza etkisini incelemeyi amaçladık.

**Materyal-Metod**

Kliniğimizde Ocak 1990 ve Haziran 2013 yılları arasında mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi operasyonu yapılan 369 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Dahil edilme kriterlerine uyan 286 hasta çalışma kapsamına alınmıştır.

Hastalarda yaş, cinsiyet, patolojik evre, lenf nodu tutulumu, preoperatif hidronefroz varlığı, histolojik subtip (ürotelyal karsinom-ürotelyal karsinom dışı), cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler invazyon bulunması kayıt edilmiştir. Lökositoz, nötrofili, lenfopeni ve nötrofil/lenfosit oranının hastalığa bağlı sağkalım üzerindeki etkisi tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapılarak değerlendirilmiştir. Bunun yanında, lökositoz ile diğer faktörler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

**Bulgular**

Yapılan tek değişkenli analizde preoperatif lökositoz, nötrofili ve NLO hastalığa bağlı sağkalımda olumsuz prediktörler olarak saptanmıştır. Lenfopeni ile prognoz

açısından ilişki saptanmamıştır. Çok değişkenli analizde lökositoz, evre, lenf nodu tutulumu varlığı, histolojik tür, grade ve yaş hastalığa özgü sağkalımda bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır. Yapılan istatiksel analizde lökositozu olan hastalarda, olmayanlara göre ileri evre hastalık, yüksek gradeli hastalık ve lenfovasküler invazyon oranı daha yüksek tesbit edilmiştir.

**Sonuç**

Lökositoz mesane kanseri tanısıyla radikal sistektomi yapılan hastalarda prognoza etki eden bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır.

## SUMMARY

THE PROGNOSTIC AFFECT OF PREOPERATIVE LEUCOCYTOSIS, NEUTROPHIL AND LYMPHOCYTE COUNT IN PATIENTS WHO UNDERWENT RADICAL CYSTECTOMY WITH DIAGNOSIS BLADDER CANCER

**PURPOSE**

The aim of our study was to evaluate the prognostic effects of hematologic parameters like preoperative leukocytosis, neutrophilia, lymhopenia and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in patients who underwent radical cystectomy with diagnosis of bladder cancer.

**Material-Metods**

The medical records of 369 patients who underwent radical cystectomy with diagnosis of bladder cancer, between January 1990 and June 2013, were reviewed retrospectively. 286 patients were included into the study who fullfilled the inclusion criteria. Age, gender, pathologic stage, lymph node involvement, preoperative hydronephrosis, histologic subtype, surgical margin status and lymphovascular invasion were recorded for every patient. Univariate and multivariete analysis were performed to determine the prognostic affect of preoperative leukocytosis, neutrophilia, lymhopenia and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) on disease specific survival. Additionally, the correlation between leukocytosis and other factors were evaluated.

**Results**

According to the univariate analysis preoperative leukocytosis, neutrophilia and NLR were detected as negative prognostic factors on disease specific survival. There was no correlation for lymphopenia regarding prognosis. Preoperative leukocytosis, stage, lymph node involvement, histologic subtype, grade and age were determined as independent prognostic factors for disease specific survival, on multivariete analysis. The patients with leukocytosis had higher stage, grade and lymphovascular invasion.

**Conclusion**

Preoperative leukocytosis was detected as an independent prognostic factor in bladder cancer patients who underwent radical cystectomy.

## KAYNAKLAR


1. Jemal, R. Siegel, J. Xu, and E.Ward, "Cancer statistics, 2010," *CA Cancer Journal for Clinicians*, vol. 60, no. 5, pp. 277–300, 2010.
2. F.Kaçar,E.Selek,c.Yeniyol,S.Çiçek.Transisyonel hücreli mesane karsinomlarında skuamöz differansiyasyonun ,evre, derece,DNA içeriği ve prognozla ilişkisi .ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi;2001 ;2(1) :17-20
3. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Bladder and Male Urethra.St.Louis Mosby ,2004,9th ed.pp 1317-1359.
4. J. P. Stein, G. Lieskovsky, R. Cote et al., "Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 19, no. 3, pp. 666–675, 2001.
5. Margulis V, Lotan Y, Montorsi F, Shariat SF. Predicting survival after radical cystectomy for bladder cancer. BJU Int 2008;102:15–22.
6. Pollack A, Zagars G, Cole C ve ark. The relationship of local control to distant metastases in muscle invasive bladder cancer. J Urol. 1995; 154: 2059.
7. Wijkstrom H, Norming U, Lagerkvist M ve ark. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladdercarcinoma: a longterm follow-up of 276consecutive patients. Br J Urol. 1998; 81: 686.
8. Ghoneim M, Abdel-Latif M, El-Mekresh M ve ark: Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 yearslater. J Urol. 2008; 180:121.
9. Chatterjee SJ, Datar R, Youssefzadeh D ve ark. Combined effects of p53, p21, and pRb expression in the progression of bladder transitional cell carcinoma. J Clin Oncol.2004; 22: 1007.

10. Bochner B, Kattan M and Vora K: Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy forbladder cancer. J Clin Oncol. 2006; 24: 3967.

11. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, ve ark. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 2006;176:1354–62.

12. Shariat SF, Karakiewicz PI, Ashfaq T ve ark. Multiple biomarkers improve prediction of bladder cancer recurrence and mortality in patients undergoing cystectomy. Cancer. 2008; 112: 315.

13. Bassi P, Sacco E, DeMarco V ve ark. Prognostic accuracy of an artificial neural network in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer:a comparison with logistic regression analysis. BJU Int. 2007; 99: 1007.

14. El-Mekresh M, Akl A, Mosbah A ve ark. Ghoneim Prediction of Survival After Radical Cystectomy for Invasive Bladder Carcinoma: Risk Group Stratification, Nomograms or Artificial Neural Networks? J Urol. 2009; 82:

15. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th. Edition. Bölüm 11. Syf. 647.

16. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002;420:860Y867.

17. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet. 2001;357:539Y545.

18. Fernandes PC Jr, Garcia CB, Micheli DC, et al. Circulating neutrophils may play a role in the host response in cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2007;17:1068Y1074.

19. Granger JM, Kontoyiannis DP. Etiology and outcome of extreme leukocytosis in 758 non-hematologic cancer patients: a retrospective, single-institution study. Cancer 2009;115:3919–23.

20. Sakka V, Tsiodras S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Giamarellou H. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. Eur J Intern Med 2006;17:394–8.

21. Ruka W, Rutkowski P, Kaminska J, et al. Alterations of routine blood tests in adult patients with soft tissue sarcomas: relationships to cytokine serum levels and prognostic significance. Ann Oncol. 2001;12:1423Y1432.

22. MY Lee, K Kaushansky, SA Judkins ve ark. ‘’Colony-stimulating factors and their synergistic actions Mechanisms of tumor-induced neutrophilia: constitutive production of colony-stimulating factors and their synergistic actions.’’ Blood, 1989 74: 115-122

23. Sternberg S.S. Sternberg’s Diagnostic Surgical Pathology 4th ed. Vol 3.Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 2004;2035-2081.

24. B.Young ,J.W.Heath .Wheather’s Functional Histology 2001 4th ed.286-30

25. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Globocan 2008: Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010

26. Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2008 Sep;(218):12-20

27. Howe HL, Alo CJ, Lumpkin JR, Qualls RY, ve ark‘’Cancer incidence and age at northern migration of African Americans in Illinois, 1986-1991.Ethn Health. 1997 Aug;2(3):209-21.

28. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, et al. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? J Urol 2001 Jan;165(1):47-50.

29. Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WU. Bladder carcinoma as a systemic disease. Cancer 1979 Jun;43(6):2532-9

30. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011 Aug 17;306(7):737-45.

31. 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.

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

33. Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, et al. Tobacco smoke and bladder cancer-in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer 2006 Nov;119(10):2412-6.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894557

34. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, ve ark. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. Cancer Pract 2002 Nov-Dec;10(6):311 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12406054. Karsionejenik

35. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, ve ark. Bladder Cancer among hairdressers: a meta-analysis. Occup Environ Med 2010 May;67(5):351-8

36. Weistenhofer W, Blaszkewicz M, Bolt HM, ve ark. 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

37. Kogevinas M, t'Mannetje A, Cordier S, ve ark. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. Cancer Causes and Control 2003 Dec;14(10):907-14. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14750529

38. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, ve ark. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. J Urol 2006 Jul;174(1):107-10.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947588

39. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. J Urol 2008 Nov;180(5):2005-9; discussion 2009-10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801517

40. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, ve ark. 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

41. Steinmaus CM, Nuñez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. Am J Epidemiol 2000 Apr;151(7):693-702.

42. Hu J, La Vecchia C, de Groh M, et al; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Dietary transfatty acids and cancer risk. Eur J Cancer Prev 2011 Nov;20(6):530-8.

43. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June, 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.

44. Felix AS, Soliman AS, Khaled H, ve ark. The changing patterns of bladder cancer in Egypt over the past 26 years. Cancer Causes Control 2008 May;19(4):421-9 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18188671

45. Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, ve ark. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. J Egypt Natl Canc Inst 2007 Jun;19(2):158-62.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19034337

46. Salem HK, Mahfouz S. Changing Patterns (Age, Incidence, and Pathologic Types) of Schistosomaassociated Bladder Cancer in Egypt in the Past Decade. Urology 2012 Feb;79(2):379-83.

47. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, ve ark. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. Nat Clin Pract Urol 2006 Jun;3(6):327-40.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/167636

48. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? Scand J Urol Nephrol Suppl 2008 Sep;(218):79-84

49. Locke JR, Hill DE, Walzer Y. Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage. J Urol 1985 Jun;133(6):1034-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3999203

50. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, ve ark. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. Int J Cancer 1995 Sept 27;63(1):1-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7558434

51. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, ve ark. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst 1995 Apr;87(7):524-30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707439

52. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. Arthritis Rheum 2010 Jan;62(1):9-21.

53. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, ve ark. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. J Urol 2005 Sep;174(3):859- 61;discussion 861.

54. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, ve ark. EAU Guidelines on TaT1 (Non-muscle-invasive Bladder Cancer). In: EAU Guidelines. Edition presented at the 24th EAU Congress, Stockholm, Sweden, 2012. ISBN-978-90-79754-09-0. http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/

55. Tran W, Serio AM, Raj GV, ve ark. Longitudinal risk of upper tract recurrence following radical cystectomy for urothelial cancer and the potential implications for long-term surveillance. J Urol 2008 Jan;179(1):96-100. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997449

56. Volkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R, ve ark. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer--who is at risk? J Urol 2009 Dec;182(6):2632-7

57. Azémar MD, Comperat E, Richard F, ve ark. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. Urol Oncol 2011 Mar- Apr;29(2):130-6

58. McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancerin women. Am J Epidemiol 2006 Feb;163(3):236-44.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319290

59. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, ve ark. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. Cancer 2009 Jan;115(1):68-74.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19072984

60. 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.

61. Du XL, Lin CC, Johnson NJ, ve ark. Effects of individual-level socioeconomic factors on racial disparities in cancer treatment and survival: Findings from the National Longitudinal Mortality Study, 1979-2003. Cancer 2011 Jul;117(14):3242-51. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264829

62. Wolpert BJ, Amr S, Ezzat S, ve ark. Estrogen exposure and bladder cancer risk in Egyptian women. Maturitas 2010 Dec;67(4):353-7.

63. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, ve ark. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998 Dec;22(12):1435-48.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850170

64. Sauter G, Algaba F, Amin M, ve ark. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias.In: Eble JN, Sauter G, Epstein Jl, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classify

65. Varinot J, Camparo P, Roupret M, ve ark. Full analysis of the prostatic urethra at the time of radical cystoprostatectomy for bladder cancer: impact on final disease

stage. Virchows Arch. 2009 Nov;455(5):449-53. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841937

66. Hansel DE, Amin MB, Comperat E, ve ark. A Contemporary Update on Pathology Standards for Bladder Cancer: Transurethral Resection and Radical Cystectomy Specimens. Eur Urol. 2013 Feb;63(2):321- 32.

67. Baltaci S, Adsan O, Ugurlu O, et al. Reliability of frozen section examination of obturator lymph nodes and impact on lymph node dissection borders during radical cystectomy: results of a prospective multicentre study by the Turkish Society of Urooncology. BJU Int 2011 Feb;107(4):547-53.

68. Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, et al. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression free survival. Am J Surg Pathol 2000 Jul;24(7):980-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895820

69. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, et al. Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder.J Clin Pathol 1989;42:250 –3

70. Honma I, Masumori N, Sato E, et al. Local recurrence after radical cystectomy for invasive bladder cancer: An analysis of predictive factors. Urology 2004;64:744–8

71. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: An update. J Clin Oncol 1988;6:1590 – 6.

72. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. Cancer Res 1988;48:3853–5

73. Leissner J, Koeppen C, Wolf HK. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. J Urol 2003 Mar;169:955-60. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576821

74. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, Knüchel R, Montorsi F, Stief CG et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. Eur Urol. 2009;55(4):826-835.

75. Parkash V, Bifulco C, Feinn R, et al.To count and how to count, that is the question: interobserver and intraobserver variability among pathologists in lymph node counting. Am J Clin Pathol 2010 Jul;134(1):42-9.

76. Wijkström H, Norming U, Lagerkvist M, et al. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. Br J Urol 1998 May;81(5):686-91

77. Ploeg M, Kiemeney LA, Smits GA, et al . Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. Urol Oncol 2012 May-Jun;30(3):247-51)

78. Fossa SD, Ous S, Berner A. Clinical significance of the 'palpable mass' in patients with muscle infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. Br J Urol 1991 Jan;67(1):54-60.

79. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, et al. FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. Eur Urol 2002 Mar;41(3):284-9.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180229

80. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. Urology 2005 Dec;66 (6 Suppl1):35-63.

81. Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast Th. Urine Markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. Eur Urol 2005 Jun;47(6):736-48.

82. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with non-muscle invasive bladder cancer. J Urol 2010 Nov;184(5):1907-13http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850152

83. Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D,Eur Urol. 2010 Apr;57(4):607-14. doi: 10.1016/j.eururo.2010.01.025. Epub 2010 Jan 22. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations

84. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. J Urol 2006 May;175(5):1641-4

85. Grimm MO, Steinhoff Ch, Simon X, ve ark. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. J Urol 2003 Aug;170(2 Pt 1):433-7.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853793

86. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, ve ark. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? Urology 2002 Feb;59(2):220-3.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834389

87. Jewett HJ. Proceedings: Cancer of the bladder. Diagnosis and Staging. Cancer 1973 Nov;32(5): 1072-4.

88. Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, ve ark. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MR imaging and a comparison with CT. Eur Radiol 1996;6(2):129-33.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797968

89. Barentsz JO, Jager GJ, van Vierzen PB, ve ark. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology 1996 Oct;201(1):185-93.

90. 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. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12646453

91. Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JA, ve ark. MR imaging of the male pelvis. Eur Radiol 1999;9(9):1722-36. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10602944

92. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, et al. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. Radiology 1991 Aug;180(2):319-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2068292

93. Soria F, Gurioli A, ve ark. ''Innovations in the endoscopic management of bladder cancer: is the era of white light cystoscopy over.'' 2013 May 27;0(0):0. doi: 10.5301/RU.2013.11151. [Epub ahead of print]

94. Swinnen G, Maes A, Pottel H, et al. FDG-PET/CT for the Preoperative Lymph Node Staging of Invasive Bladder Cancer. Eur Urol 2010 Apr;57(4):641-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477579

95. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. J Clin Oncol 2009 Sep 10;27(26):4314-20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652070

96. Cowan NC. CT urography for hematuria. Nat Rev Urol 2012 Mar;9(4):218-26. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410682

97. Chow LC, Kwan SW, Olcott EW, et al. Split-bolus MDCT urography with synchronous nephrographic and excretory phase enhancement. AJR Am J Roentgenol 2007 Aug;189(2):314-22.

98. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. BJU Int 2007 Jun;99(6):1363-70.

99. 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. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653315

100. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, ve ark. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. Radiology 2004 Oct;233(1):139-48. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15317952

101. Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF, ve ark. Whole-body MR imaging of bone marrow. Eur J Radiol2005 Jul;55(1):33-40.

102. Yang Z, Cheng J, Pan L, ve ark. Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additionalpelvic images (oral hydration-voiding-refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer. Ann Nucl Med 2012 Aug; 26(7):571-7

103. Yoshida S, Koga F, Kobayashi S, ve ark. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting sensitivity to chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 May 1;83(1):e21 7.

104. Van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. Eur Urol 2011 Sep;60(3):493-500. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2166404128

105. (Duchek) Duchek M, Johansson R, Jahnson S, ve ark. Members of the Urothelial Cancer Group of the Nordic Association of Urology. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon alpha 2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. Eur Urol 2010 Jan;57(1):25-31. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819617

106. Van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. Eur Urol 2011 Sep;60(3):493-500. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2166404128

107. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Non-muscleinvasive bladder cancer. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). Edn. presented at the EAU Annual Congress 2013. ISBN 978-90-79754-71-7. Arnhem, The Netherlands. http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/

108. Pansadoro V, Emiliozzi P, de Paula F, ve ark. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guérin: 18-year experience. Urology 2002 Feb;59(2):227-31.

109. Margel D, Tal R, Golan S, ve ark. Long-term follow-up of patients with Stage T1 high-grade transitionalcell carcinoma managed by Bacille Calmette-Guérin immunotherapy. Urology 2007 Jan;69(1):78-82

110. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, ve ark.. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. Cancer 1995 Sep;76(5):833-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625187

111. Stöckle M, Alken P, Engelmann U, ve ark. Radical cystectomy-often too late? Eur Urol 1987;13(6):361-7.

112. Serretta V. T1HG bladder tumours: so many papers, do we need them? Yes, we do! Eur Urol 2009;56:911–3.

113. Merz VW, Marth D, Kraft R, ve ark. Analysis of early failures after intravesical instillation therapy with bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. Br J Urol 1995 Feb;75(2):180-4.

114. Solsona E, Iborra I, Rubio J, ve ark. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. BJU Int 2004 Dec;94(9):1258-62.

115. Huguet J, Crego M, Sabaté S, et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. Eur Urol 2005 Jul;48(1):53-9.

116. Brake M, Loertzer H, Horsch R, et al. Recurrence and progression of stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder following intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin. J Urol 2000 Jun;163(6):1697-701. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799163

117. Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, et al. Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: Long-term results. J Urol 1995 Dec;154(6):2054-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500457

118. Malmström PU, Wijkström H, Lundholm C, et al. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. J Urol 1999 Apr;161(4):1124-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081852

119. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J Urol 2001 Oct;166(4):1296-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547061

120. Jakse G, Hall R, Bono A, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. Eur Urol 2001 Aug;40(2):144-50.

121. Losa A, Hurle R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. J Urol 2000 Jan;163(1):68-71

122. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003 Aug;349(9):859-66. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571

.

123. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomizedSouthwest Oncology Group Study. J Urol 2000 Apr;163(4):1124-9.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737480.

124. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening

and death in patients with high risk non muscle invasive bladder cancer. Urol Oncol 2009 Mar-Apr;27(2):155-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367117

125. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. World J Urol 2006 Aug;24(3):296-304. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16518661

126. Advanced Bladder Cancer (ABC) Metaanalysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Eur Urol. 2005;48: 202-205

127. Winquist E, Kirchner TS, ve ark; Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidencebased Care Practice Guidelines Initiative Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. J Urol. 2004 Feb;171(2 Pt 1):561-569

128. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, ve ark. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003 Aug;349(9):859-66.

129. Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. Eur Urol 2012 Jun;61(6):1229-38

130. Letocha H, Ahlström H, Malmström PU, et al. Positron emission tomography with L-methyl-11Cmethionine in the monitoring of therapy response in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Br J Urol 1994 Dec;74(6):767-74.

131. Nishimura K, Fujiyama C, Nakashima K, et al. The effects of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiation therapy on MRI staging in invasive bladder cancer: comparative study based on the pathological examination of whole layer bladder wall. Int Urol Nephrol 2009 Dec;41(4):869-75

132. Krajewski KM, Fougeray R, Bellmunt J, et al. Optimisation of the size variation threshold for imaging evaluation of response in patients with platinum-refractory advanced transitional cell carcinoma of the urothelium treated with vinflunine. Eur J Cancer 2012 Jul;48(10):1495-502.

133. World Health Organization (WHO) Consensus Conference in Bladder Cancer, Hautmann RE, AbolEnein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG. Urinary diversion. Urology 2007 Jan;69(1 Suppl):17-49.

134. Miller DC, Taub DA, Dunn RL, ve ark. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. J Urol 2003 Jan;169(1):105-9.

135. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, ve ark. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol 1998 Apr;16(4):1582-7.

136. Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. Cancer 1998 Jul;83(1):141-7.

137. Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision making. NIH Consens Statement Online 1987 Oct Online 19-21 [cited 2013 Feb, 6th];6(13):1-21

138. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, ve ark. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. J Urol 2003 Oct;170(4 Pt 1):1085-7.

139. Hautmann RE, Paiss T. Does the option of the ileal neobladder stimulate patient and physician decision toward earlier cystectomy? J Urol 1998 Jun;159(6):1845-50.

140. Sánchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, ve ark. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. J Urol 2003 Jan;169(1):110-5; discussion 115.

141. Rochon PA, Katz JN, Morrow LA, et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices. Med Care 1996 Nov;34(11):1093-101

142. Novara G, De Marco V, Aragona M, ve ark. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. J Urol 2009 Sep;182(3):914-21

143. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. Eur Urol 2010 Jun;57(6):983-1001

144. Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS. Organ-conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy. Ann Med 2000 Feb;32(1):34-42.

145. Lughezzani G, Sun M, Shariat SF, et al. A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. Cancer 2011 Jan 1;117(1):103-9.

146. Froehner M, Brausi MA, Herr HW, et al. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. Eur Urol 2009 Sep;56(3):443-447

147. Davies JD, Simons CM, Ruhotina N, et al Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. Urology 2013 Feb;81(2):358-63.

148. Parkash V, Bifulco C, Feinn R, et al.To count and how to count, that is the question: interobserverand intraobserver variability among pathologists in lymph node counting. Am J Clin Pathol 2010 Jul;134(1):42-9

149. Jensen JB, Ulhøi BP, Jensen KM. Lymph node mapping in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy and lymph node dissection to the level of the inferior mesenteric artery. BJU Int 2010 Jul;106(2):199-205.

150. Vazina A, Dugi D, Shariat SF, et al. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. J Urol 2004 May;171(5):1830-4.

151. Studer UE, Collette L. Morbidity from pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical prostatectomy. Eur Urol 2006 Nov;50(5):887-9; discussion 889-92

152. Chade DC, Laudone VP, Bochner BH, et al. Oncological outcomes after radical cystectomy for bladder cancer: open versus minimally invasive approaches. J Urol 2010 Mar;183(3):862-69.

153. Kasraeian A, Barret E, Cathelineau X, et al. Robot-assisted laparoscopic cystoprostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy, extracorporeal enterocystoplasty, and intracorporeal enterourethral anastomosis: Initial Montsouris experience. J Endourol 2010 Mar;24(3):409-13

154. Hautmann RE. The oncologic results of laparoscopic radical cystectomy are not (yet) equivalent to open cystectomy. Curr Opin Urol 2009 Sep;19(5):522-6

155. Cookson MS, Chang SS, Wells N, et al. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. J Urol 2003 Jun;169(1):101-4.

156. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. J Urol 2003 Mar;169(3):985-90.

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

158. Pruthi RS, Nielsen M, Smith A, ve ark. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. J Am Coll Surg 2010 Jan;210(1):93-9.

159. 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. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158012

160. Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, ve ark. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. Cancer 1998 Jul;83(1):141-7.

161. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, et al. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? Urology 2005 Aug;66(2):299-304

162. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. Eur Urol 2008 Apr;53: 834-42; discussion 842-4.

163. 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;290(6483):1695-7.

164. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. Urol Clin North Am 1999 Feb;26(1):125-47, ix.

165. Gerharz EW, Köhl UN, Melekos MD, eve ark. Ten years' experience with the submucosally embedded in situ appendix in continent cutaneous diversion. Eur Urol 2001 Dec;40(6):625-31.

166. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, ve ark Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. World J Urol 2006 Aug;24(3):315-8.

167. Leissner J, Black P, Fisch M, ve ark Colon pouch (Mainz pouch III) for continent urinary diversion after pelvic irradiation. Urology 2000 Nov;56(5):798-802

168. Simon J. Ectopia Vesicae (Absence of the anterior walls of the Bladder and the pubic abdominal parietes) Operation for directing the orifices of the ureteres into the rectum, temporary success. JAMA 1911;56:398.

169. Azimuddin K, Khubchandani IT, Stasik JJ, ve ark.; Neoplasia after reterosigmoidostomy. Dis Colon Rectum 1999 Dec;42(12):1632-8

170. Kälble T, Busse K, Amelung F, ve ark.; Tumor induction and prophylaxis following different forms of intestinal urinary diversion in a rat model. Urol Res 1995;23(6):365-70.

171. Stein JP, Dunn MD, Quek ML, ve ark. The orthotopic T pouch ileal neobladder: experience with 209 patients. J Urol 2004 Aug;172(2):584-7.

172. Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. BJU Int 2003 Jul;92(1):12-7.

173. Stein JP, Clark P, Miranda G, ve ark. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. J Urol 2005 Apr;173(4):1163-8.

174. Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, ve ark. Life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. Semin Urol Oncol 2001 Feb;19(1):18-23.

175. Porter MP, Penson DF. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. J Urol 2005 Apr;173(4): 1318-22.

176. Stenzl A, Sherif H, Kuczyk M. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. Int Braz J Urol 2010 Sep-Oct;36(5):537-47

177. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, et al. Invasive bladder cancer: treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 Nov;39(4):937-43.

178. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, et al. Radiotherapy for bladder cancer. Urology 2007 Jan;69(1 Suppl):80-92.

179. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 2005 Jul;23(21):4602-8.

180. Gospodarowicz MK, Blandy JP. Radiation therapy for organ-conservation for invasive bladder carcinoma. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, eds. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Lippincott: Williams and Wilkins, 2000; pp. 487-496.

181. Gospodarowicz MK, Blandy JP. Radiation therapy for organ-conservation for invasive bladder carcinoma. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, eds. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Lippincott: Williams and Wilkins, 2000; pp. 487-496.

182. Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. J Urol 1989 Dec;142(6):1448-53; discussion 1453-4.

183. Ghoneim MA, Ashamallah AK, Awaad HK, et al. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. J Urol 1985 Aug;134(2):266-8.

184. Zaghloul MS, Awwad HK, Akoush HH, Omar S, et al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23(3):511-7.

185. Zaghloul MS. The need to revisit adjuvant and neoadjuvant radiotherapy in bladder cancer. Expert Rev Anticaner Ther 2010 Oct;10(10):895-901.

186. Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, ve ark. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. Urol Oncol 2007 Jul-Aug;25(4):303-9.

187. El-Monim HA, El-Baradie MM, Younis A, ve ark. A prospective randomized trial for postoperative vs. preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol 2011 Feb 24

188. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, ve ark. Radiochemotherapy after transurethral resection for highrisk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? J Clin Oncol 2006 May;24(15):2318-24.

189. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, et al. Feasibility of transurethral resection for muscle infiltratingcarcinoma of the bladder: long-term follow-up of a prospective study. J Urol 1998 Jan;159(1):95-8; discussion 98-9.

190. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 2002 Jul;20(14):3061-71.

191. Hara T, Nishijima J, Miyachika Y, et al. Primary cT2 bladder cancer: a good candidate for radiotherapy combined with cisplatin for bladder preservation. Jpn J Clin Oncol 2011 Jul;41(7):902-7.

192. Zapatero A, Martin de Vidales C, Arellano R, et al. Updated results of bladder-sparing trimodality approach for invasive bladder cancer. Urol Oncol 2010 Jul-Aug;28(4):368-74.

193. Manuel S. Eisenberg, Stephen A. Boorjian, John C The SPARC Score: A Multifactorial Outcome Prediction Model for Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder CancerJ Urol. 2013 Sep 12. pii: S0022-5347(13)05368-8. doi: 10.1016/j.juro.2013.09.011.

194. Sato K, Fujii Y, Ono M, Nomura H, Shizume K. Production of interleukin 1 alphalike factor and colony-simulating factor by a squamous cell carcinoma of the thyroid (T3M-5) derived from a patient with a hypercalcemia and leukocytosis. Cancer Res 1987;47:6474–80.

195. Wahl LM, Kleinman HK. Tumor-associated macrophages as targets for cancer therapy. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1583-4

196. Mantovani G, Macciò A, Pisano M, et al. Tumor-associated lympho-monocytes from neoplastic effusions are immunologically defective in comparison with patient autologus PBMCs but are capable of releasing high amounts of various cytokines. Int J Cancer 1997; 71: 724-31.

197. Tavares-Murta BM, Cunha FQ, Miranda R, Adad S, Murta EFC. Differential tumor microenvironment in human ovarian cystic tumors. Tumori 2004; 90: 491-7

198. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002;420:860Y867.

199. Minako BY. Lee, ve ark. '' Mechanism of Tumor Induced Neutrophilia: Constitutive Production of Colony Stimulating Factors and Their Synergictic Actions''Blood Vol 74, No 1(July) 1989; 115-122

200. Mantovani G, Macciò A, Pisano M, ve ark. Tumor-associated lympho-monocytes from neoplastic effusions are immunologically defective in comparison with patient autologus PBMCs but are capable of releasing high amounts of various cytokines. Int J Cancer 1997; 71: 724-31.

201. Seiji Mabuchi, Yuri Matsumoto, Fumiaki Isohashi ve ark. ''Pretreatment leukocytosis is an indicator of poor prognosis in patients with cervical cancer''. Gynecologic Oncology 122 (2011) 25–32

202. Tachibana M, Miyakawa A, Tazaki H, ve ark. Autocrine growth oftransitional cell carcinoma of the bladder induced by granulocytecolony stimulating factor. *Cancer Res*. 1995;55:3438-3443

203. Smita K. Nair, PhD, Michael Morse, MD, [...], and H. Kim Lyerly, MD''Induction of Tumor-Specific Cytotoxic T Lymphocytes in Cancer Patients by Autologous Tumor RNA-Transfected Dendritic Cells''

204. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, ve ark. Cancer.Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. 2001 Nov 1;92(9):2399-405.

205. Miao-zhen Qiu Incidence of anemia, leukocytosis, and thrombocytosis in patients with solid tumors in China Tumor Biol. (2010) 31:633–641

206. Hayday, A. C. 2009. Gammadelta T cells and the lymphoid stress-surveillance response. Immunity 31: 184–196.

207. Nicholas P. Restifo, Mark E. Dudley & Steven A. Rosenberg. ‘’Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response’’*Nature Reviews Immunology* 12, 269-281 (April 2012) | doi:10.1038/nri3191

208. Correia, D. V., A. Lopes, and B. Silva-Santos. 2013. Tumor cell recognition by gd T lymphocytes: T-cell receptor vs. NK-cell receptors. OncoImmunology 2:e22892

209. Strid, J., Roberts, S.J., Filler, R.B., Lewis, J.M., Kwong, B.Y., Schpero, W., Kaplan, D.H., Hayday, A.C., and Girardi, M. (2008). Acute upregulation of an NKG2D ligand promotes rapid reorganization of a local immune compartment with pleiotropic effects on carcinogenesis. Nat. Immunol.9, 146–154

210. Peng, G., Wang, H.Y., Peng, W., Kiniwa, Y., Seo, K.H., and Wang, R.F. (2007). Tumor-infiltrating gamma delta T cells suppress T and dendritic cell function via mechanisms controlled by a unique toll-like receptor signaling pathway. Immunity 27, 334–348.

211. Nicole Suciu-Foca, Joseph Buda, James McManus, ve ark.’’Impaired Responsiveness of Lymphocytes and Serum-inhibitory Factors in Patients with Cancer’’CANCER RESEARCH 33, 2373-2377, October 1973

212. Jaiswal PK, Singh V, Mittal RD ‘’Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA4) gene polymorphism with bladder cancer risk in North Indian population’’Mol Biol Rep. 2014 Jan 4.

213. T. Gondo, J. Nakashima, Y. Ohno ve ark., “Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratificationmodel in bladder cancer patientstreated with radical cystectomy,” *Urology*, vol. 79, no. 5, pp.1085–1091, 2012.

214. C. Can, B. Baseskioglu, M. Yilmaz, E. Colak, A. Ozen, and A. Yenilmez, "Pretreatment parameters obtained from peripheral blood sample predicts invasiveness of bladder carcinoma," Urologia Internationalis,vol.89,no.4,pp.468–472,2012.

215. Abdullah Demirtas, Volkan Sabur, Emre Can Akinsal ve ark.; Can Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Lymph Node Density Be Used as Prognostic Factors in Patients Undergoing Radical Cystectomy? Hindawi Publishing Corporation The ScientificWorld JournalVolume 2013, Article ID 703579, 5 pages

216. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. J ClinOncol 2005;23:2358–65.

217. Harun Fajkovic, Eugene K. Cha, Claudio Jeldresve ark. Extranodal Extension Is a Powerful Prognostic Factor in Bladder Cancer Patients with Lymph Node Metastasis

218. Kassouf W, Leibovici D, Luongo T, et al. Relevance of extracapsularextension of pelvic lymph node metastasis in patients with bladder cancer treated in the contemporary era. Cancer 2006;107:1491–5.

219. M.A. Jones, H. J. G. Bloom ve ark. The Management of Squamous Cell Carcinoma of thue Bladder. Volume 52, Issue 6, pages 511–514, December 1980

220. Lagwinski N, Thomas A, Stephenson AJ ve ark. Squamous cell carcinoma of the bladder: a clinicopathologic analysis of 45 cases.Am J Surg Pathol. 2007 Dec;31(12):1777-87.

221. Pons F, Orsola A, Morote J, Bellmunt J.Variant forms of bladder cancer: basic considerations on treatment approaches.Curr Oncol Rep. 2011 Jun;13(3):216-21. doi: 10.1007/s11912-011-0161-4.

222. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M. et al .Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines: European Association of Urology (EAU). Eur Urol. 2011 Jun;59(6):1009-18