



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SUBMUKOZAL İNVAZYONU OLAN YÜKSEK
DERECELİ MESANE TÜMÖRÜ OLAN HASTALARDA
KLİNİK ve PATOLOJİK VERİLERİN PROGNOZA
ETKİSİ**

Dr. İsmail Önder YILMAZ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Volkan İZOL**

**ADANA
2018**



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SUBMUKOZAL İNVAZYONU OLAN YÜKSEK
DERECELİ MESANE TÜMÖRÜ OLAN HASTALARDA
KLİNİK ve PATOLOJİK VERİLERİN PROGNOZA
ETKİSİ**

Dr. İsmail Önder YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Volkan İZOL**

**ADANA
2018**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince başta tez danışmanım sayın Doç. Dr. VOLKAN İZOL olmak üzere, tecrübelerinden faydalandığım desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. UĞUR ERKEN, Prof. Dr. ŞABAN DORAN, Prof. Dr. M. ZÜHTÜ TANSUĞ, Prof. Dr. NİHAT SATAR, Prof. Dr. YILDIRIM BAYAZIT, Prof. Dr. İ. ATILLA ARIDOĞAN, Prof. Dr. ERKAN DEMİR ve Öğr. Gör. Dr. MUTLU DEĞER'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmasında büyük emekleri bulunan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. ŞEYDA ERDOĞAN ve Arş. Gör. Dr. MERVE İNCEMAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecimde desteklerini esirgemeyen üroloji ailesinin saygıdeğer asistan, hemşire, personel, teknisyen ve sekreterlerine teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemi sağlayan babam BÜNYAMİN YILMAZ, annem AYŞE YILMAZ, abim ÖZGÜR YILMAZ'a ve moral kaynağım olan sevgili ailemin tüm üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Varlıkları ile hayatımı anlamlandıran sevgili eşim GÖZDE YILMAZ ve sevgili oğlum ÇINAR YILMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Mesanenin Normal Yapısı ve Gelişimi.....	4
2.1.1. Mesane Embriyolojisi	4
2.1.2. Mesane Anatomisi	5
2.1.3. Mesane Histolojisi	6
2.2. Mesane Kanseri.....	8
2.2.1. Mesane Kanseri Epidemiyolojisi	8
2.2.2. Mesane Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	9
2.2.3. Mesane Kanseri Tanısı.....	11
2.2.3.1. Klinik Bulgular ve Fizik Muayene	11
2.2.3.2. Görüntüleme	12
2.2.3.3. Sistoskopi.....	14
2.2.4. Histopatolojik İnceleme	15
2.2.4.1. Mesane Kanseri Patolojisi	15
2.2.4.2. Mesane Ürotelyal Karsinomu Histolojik Varyantlar	19
2.2.4.3. Mesane Ürotelyal Karsinomu Evreleme.....	21
2.2.4.4. Mesane Ürotelyal Karsinomu Derecelendirme.....	23
2.2.5. Mesane Ürotelyal Karsinomu Prognoz.....	24
2.2.5.1. Risk Grupları.....	24
2.2.5.2. Rekürrens ve Progresyon	24
2.2.5.3. Mesane Ürotelyal Karsinomu Lokal Yayılım ve Metastaz	26

2.2.6. KİOMK Tedavisi	27
2.2.6.1. İntravezikal Tedavi	27
2.2.6.2. Cihazla Yapılan Tedaviler	29
2.2.6.3. Re-TURMT	30
2.2.6.4. Erken Radikal Sistektomi	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	66
7. KAYNAKLAR	67
8. EKLER.....	79
9. ÖZGEÇMİŞ	80

TABLO LİSTESİ

Tablo no	Sayfa no
Tablo 1. Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması	18
Tablo 2. Mesane tümörlerinde WHO 2004 sınıflama sistemi.....	21
Tablo 3. Mesane kanserinde 2017 TNM sınıflaması	22
Tablo 4. Anatomik evre ve prognostik gruplar	22
Tablo 5. AJCC kanser Evreleme Sistemi 8 th Edition değişiklikler	23
Tablo 6. 1973 WHO ve 2004/2016 WHO/ISUP derecelendirme sistemleri	23
Tablo 7. 1973 WHO ve 2004/2016 WHO/ISUP Derecelendirme sistemleri karşılaştırılması	23
Tablo 8. Mesane ürotelyal karsinomu risk grupları	24
Tablo 9. EORTC nomogramı rekürrens ve progresyon skorlarının hesaplanmasında kullanılan parametreler	25
Tablo 10. Skora göre hastalık rekürrens ve progresyon olasılıkları.....	25
Tablo 11. Genel veriler	35
Tablo 12. Genel sağkalım verileri	35
Tablo 13. Demografik veriler	36
Tablo 14. Klinik veriler	36
Tablo 15. Yeniden evreleme sonrası patolojik veriler.....	37
Tablo 16. Erken sistektomi nedenleri.....	37
Tablo 17. Erken sistektomi yapılan hastaların patolojik verileri dağılımı.....	37
Tablo 18. Erken sistektomi yapılan hastaların demografik ve klinik verilerinin dağılımı	38
Tablo 19. Submukozal invazyon derinliğinin nüks ve progresyon ile ilişkisi	38
Tablo 20. NLR'nin nüks ve progresyon ile ilişkisi	39
Tablo 21. Cinsiyetin nüks ve progresyon ile ilişkisi	39
Tablo 22. Yaşın nüks ve progresyon ile ilişkisi	40
Tablo 23. Varyant histoloji varlığının nüks ve progresyonla ilişkisi	40
Tablo 24. Tümör boyutunun nüks ve progresyon ile ilişkisi	41
Tablo 25. Tümör sayısının nüks ve progresyon ile ilişkisi	42
Tablo 26. Eş zamanlı CİS varlığının nüks ve progresyon ile ilişkisi.....	43
Tablo 27. Eş zamanlı LVİ varlığının nüks ve progresyonla ilişkisi	43
Tablo 28. Gruplara göre nüks ve progresyona kadar geçen zaman ile ilgili veriler	44
Tablo 29. Nükse kadar geçen süre istatistiki analiz	45
Tablo 30. Progresyona kadar geçen süre istatistiki analiz.....	46
Tablo 31. Submukozal invazyon derinliği sağkalım analizi	47

Tablo 32. NLR sağkalım analizi.....	48
Tablo 33. Cinsiyet sağkalım analizi	49
Tablo 34. Yaş sağkalım analizi.....	50
Tablo 35. Varyant histoloji varlığı sağkalım analizi	51
Tablo 36. Tümör boyutu sağkalım analizi	52
Tablo 37. Tümör sayısı sağkalım analizi	53
Tablo 38. Eş zamanlı CİS varlığı sağkalım analizi	54
Tablo 39. Eş zamanlı LVİ varlığı sağkalım analizi.	55
Tablo 40. Parametrelerin istatistiki analiz özeti. (p<0,05 anlamlı)	56



ŞEKİL LİSTESİ

Tablo no	Sayfa no
Şekil 1. Ürogenital sinus kısımları embriyolojik gelişimi	5
Şekil 2. Mesaneye komşu yapılar	7
Şekil 3. Normal ürotelyal mukoza	8
Şekil 4. Mesane tümörü kontrastlı BT görünümü	14
Şekil 5. Mesane tümörü sistoskopik görünümü	15
Şekil 6. Genel sağkalım grafiği	35
Şekil 7. Submukozal invazyon derinliği sağkalım grafiği	47
Şekil 8. NLR sağkalım grafiği.....	48
Şekil 9. Cinsiyet sağkalım grafiği	49
Şekil 10. Yaş sağkalım grafiği.....	50
Şekil 11. Varyant histoloji varlığı sağkalım grafiği	51
Şekil 12. Tümör boyutu sağkalım grafiği	52
Şekil 13. Tümör sayısı sağkalım grafiği.....	53
Şekil 14. Eş zamanlı CİS varlığı sağkalım grafiği.....	54
Şekil 15. Eş zamanlı LVİ varlığı sağkalım grafiği	55

KISALTMA LİSTESİ

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BCG	: Basillus Calmette Guerin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CİS	: Karsinoma İn Situ
CUETO	: Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico
EAU	: European Urology Assosiation
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G3	: Yüksek Gradeli Mesane Tümörü
GUGG	: Genito-Urinary Cancer Group
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu
IVP	: İntravenöz Pyelografi
KİOMK	: Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri
LVİ	: Lenfovasküler İnvazyon
MM	: Muskularis Mukoza
MMC	: Mitomisin C
MRG	: Manyetik Rezonanslı Görüntüleme
NLR	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
PET	: Pozitron Emisyonlu Tomografi
Re-TURMT	: Tekrardan Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu Yapılması
SWOG	: South West Oncology Group
Ta	: Mukazada Sınırlı Mesane Tümörü
TaG1	: Mukozada Sınırlı Düşük Gradeli Mesane Tümörü
TURMT	: Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu
TKT	: Termokemoterapi
T1	: Submukozaya İnvaze Mesane Tümörü
T1e	: T1-yaygın invaziv
T1G3	: Submukozaya İnvaze Yüksek Gradeli Mesane Tümörü
T1m	: T1-mikroinvaziv
T2	: Kasa invaze Mesane Tümörü

T2b	: Derin Kas Dokusu İnvazyonu Gösteren Mesane Kanseri
T3	: Ekstra Vezikal Yayılım Gösteren Mesane Kanseri
USG	: Ultrasonografi
VP	: Vasküler Pleksus
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



ÖZET

Submukozal İnvazyonu Olan Yüksek Dereceli Mesane Tümörü Olan Hastalarda Klinik ve Patolojik Verilerin Prognoza Etkisi

Amaç: Mesane ürotelyal karsinomu tanısı koyulan hastaların %75'i tanı anında KİOMK'dir. KİOMK'lerinin zamanla %70'den fazlasında nüks, %10'dan fazlasında ise T2 progresyonu görülmektedir. Biz de çalışmamızda KİOMK'lerinde çeşitli demografik, klinik ve patolojik verilerin prognoz üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç Yöntem: Hastanemizde 2006-2018 yılları arasındaki patolojik değerlendirmesi T1G3 mesane ürotelyal karsinomu olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri; yaş ve cinsiyet, klinik verileri; tümör boyutu, tümör sayısı ve NLR, patolojik verileri ise; submukozal invazyon derinliği, eş zamanlı CİS varlığı, eş zamanlı LVİ varlığı ve varyant histoloji varlığıydı. Bu verilerin KİOMK'lerindeki çeşitli prognostik faktörler ile ilişkisi istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Patolojik tanısı T1G3 olan 157 hastadan 63 tanesi kriterlere uymadığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 61 hasta primer, 33 hasta sekonderdi. Medyan takip süresi 36,50 (2-150) aydı. Hastaların 80'i (85,1%) erkek, 14'ü (14,9%) kadındı ($p < 0,05$). Yaş ortalaması erkeklerin $64,6 \pm 9,4$ kadınların $68,1 \pm 12,3$ idi ($p > 0,05$). Genel yaş ortalaması $65,19 \pm 9,9$ 'du. Hastaların 47'sinde (50%) nüks, 27'sinde (28,7%) progresyon görüldü. Nükse kadar geçen süre ortalama 9 ± 4 (1-83), progresyona kadar geçen süre ortalama $17,1 \pm 2$ (2-70) aydı. Genel sağkalım ortalama $92,2 \pm 8,0$ ay idi. Nüks ihtimali ve progresyon ihtimali açısından tümör boyutu ($p = 0,039$), tümör sayısı ($p = 0,022$), NLR ($p = 0,048$) ve eş zamanlı LVİ varlığı ($p = 0,011$) anlamlı bulundu. Nükse ve progresyona kadar geçen süre ile hiçbir parametre arasında korelasyon bulunmadı ($p > 0,05$). Genel sağkalım ile sadece NLR arasında korelasyon bulundu ($p = 0,048$).

Sonuç: Bu bulgulara göre tümör boyutu, tümör sayısı, NLR ve LVİ'nin KİOMK'lerinde prognostik öneminin olduğu görülmüştür. Diğer parametreler ile prognostik faktörler arasında korelasyon bulunmaması, çalışmanın retrospektif olmasına, hasta sayısının az olmasına, hasta gruplarının dağılımında heterojenite olmasına ve erken sistektomi yapılan hasta grubunun çalışmamızda yer almasına bağlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, nüks, progresyon.

ABSTRACT

The Effect of Clinical and Pathological Parameters on Prognosis for High Grade Bladder Tumor Patients with Submucosal Invasion

Purpose: Patients diagnosed with bladder urethelial carcinoma are NMIBC with %75 rate at the beginning. It is observed that more than %70 of NMIBC patients have recurrence in time and more than %10 will have T2 progression. In this study, we aimed at investigating the effect of demographic, clinical and pathological parameters on prognosis in NMIBC.

Method and materials: Patients with bladder T1G3 urethelial carcinoma pathology are assessed retrospectively, who have been treated in our hospital in between 2006-2018. The data spectrum of the patients according to key aspects are; demography: age, sex; clinical: tumor size, number of tumors and NLR; pathology: submucosal invasion depth, existence of concurrent CIS, existence of concurrent LVI and existence of variant histology. The statistical correlation between these variations and a number of prognostic factors in NMIBC is analyzed.

Findings: 63 out of 153 patients with T1G3 pathological diagnosis did not meet the pre-determined criteria, hence excluded. Out of the patients included in the study, 61 were primary and 33 secondary. Median length of follow-up was 36.5 (2-150) months. We had 80 male (85.1%) and 14 female (14.9%) patients ($p < 0.05$). Average age was 64.6 ± 9.4 for male and 68.1 ± 12.3 for female ($p > 0.05$) with an overall average age of 65.2 ± 9.9 . 47 patients (50%) had recurrence and 27 (28.7%) had progression. Average period of time until recurrence and progression was 9 ± 4 (1-83) and 17.1 ± 2 (2-70) months respectively. Overall survival period was 92.2 ± 8.0 months. In terms of recurrence and progression probability, the effects of tumor size ($p = 0.039$), number of tumors ($p = 0.022$), NLR ($p = 0.048$) and existence of concurrent LVI ($p = 0.011$) were statistically significant. Period of time until recurrence or progression was not correlated with any of the parameters in the study ($p > 0.05$). Overall survival was only correlated with NLR ($p = 0.048$).

Result: It has been found out that, tumor size, number of tumors, NLR and LVI has prognostic consequences in NMIBC patients. The lack of correlation between other parameters and prognostic factors might be due to the retrospective nature of the study, low number of patients, heterogeneity in patient groups and finally the existence of early cystectomy patients in our sample set.

Keywords: Bladder cancer, recurrence, progression.

1. GİRİŞ

Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen malignensisi olmakla birlikte erkeklerde tüm kanserlerin %6-8'ini, kadınlarda %2-3'ünü oluşturur. Sıklıkla 6. ve 7. dekatlarda görülür.^{1,2,3} Mesane kanserinin %90-95'ini ürotelyal karsinomlar oluşturur. KİOMK'lerinin yaklaşık %70'i Ta, %20'si T1 ve %10 u CİS'tir.⁴

Ta ve T1 mesane kanserleri önceleri 'Yüzeyel Mesane Kanseri' olarak bilinmekteydi ancak zamanla bu grup içerisinde önemli oranda progresyon görüldüğü için 'Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri' olarak tanımlanmıştır. Mesane kanserlerinin yaklaşık %75'i ilk tanı anında mesanenin mukozasında ya da lamina propriada sınırlıdır. Bunların bir kısmı ilerleyerek kasa invaze olabilmektedir.⁵

KİOMK'leri TURMT ve/veya intravezikal kemoterapi veya immünoterapi kombinasyonu ile etkin bir şekilde tedavi edilebilmektedir. KİOMK'lerinin ilk TURMT işleminden sonra %10'undan fazlasında progresyon, %70'inden fazlasında ise rekürrens görülmektedir. Bu durum hastaların dikkatli takibini gerekli hale getirmiştir.⁶

Geçtiğimiz yıllarda EORTC ve CUETO adlı iki büyük Avrupa Araştırma Konsorsiyumu'ndan elde edilmiş verilere göre iki adet skorelama sistemi ortaya konulmuştur. Bu skorelama sistemleri KİOMK'lerinin TURMT sonrası progresyon ve rekürrens risklerini öngörmeye yardımcı olmaktadır. Skorelama sistemlerini yaş, cinsiyet, eş zamanlı CİS varlığı, tümör boyutu, tümör sayısı, evre, rekürrensler, tümör derecesi gibi parametreler oluşturmaktadır.^{7,8}

Bugün için yüzeyel mesane tümör tedavisinde; düşük risk grubunda tek doz kemoterapötik ajan instilasyonu, orta risk grubunda uzun dönem kemoterapötik ajan uygulaması, yüksek risk grubunda ise idame BCG tedavisi uygulanmaktadır.⁹ İdame BCG tedavisi EORTC nomogramının oluşturulduğu zamanda, henüz ürologlar tarafından yaygın bir şekilde uygulanmamaktaydı. Meta analizlerde idame BCG tedavisinin progresyonu ve rekürrensi önlemede faydalı olduğu gösterilmiştir.^{10,11} İdame BCG tedavisi almış yüksek riskli hastaların, progresyon ve rekürrens ihtimallerinin EORTC nomogramına göre hesaplandığında olduğundan daha fazla çıkabildiği farkedilmiştir. EORTC çalışmasında yer alan yazarlar bu çelişkili durumdan kendi yazılarında bahsetmişlerdir.⁸

CUETO çalışmasında idame BCG tedavisi almış hastaların progresyon ve rekürrens verilerinin EORTC verilerine göre daha düşük çıktığı görülmüştür.¹² EAU 2014 kılavuzları BCG tedavisi almış hastaların progresyon ve rekürrens risklerini hesaplamak için CUETO tablolarını kullanmayı önermiştir.¹³ KİOMK'lerinde yüksek riskli grupta %30 oranında T2'ye progresyon gelişebileceği bilinmekle birlikte T2'ye progresyon kansere bağlı sağkalımı etkilemektedir.¹⁴

EAU 2014 klavuzunda KİOMK çok yüksek riskli alt grubu tanımlanmıştır: Bunlar T1G3 tümör ile birlikte prostatik üretrada CİS bulunması, T1G3 tümör ile birlikte mesanede CİS bulunması, nadir görülen ürotelyal karsinom histolojik alt tipi (özellikle mikro-papiller varyant) görülmesi, aynı anda birden fazla ve/veya 3 cm'den büyük T1G3 tümör olması ve/veya tekrarlayan T1G3 tümör varlığı ve LVİ görülmesi.¹⁵

EORTC çalışmasındaki hastalar değerlendirilirken T1 tümörlerde submukozaya invazyon derinliği yani bir nevi alt evreleme yapılmamıştır ve bu durum, EORTC çalışmasında yer alan yazarlarca irdelenmiştir.⁸ Van Rhijn ve ark.'nın yaptığı çalışmada, hastaların T1m ve T1e olarak alt evrelemesi yapılmış, çalışma sonunda alt evreleme yapılmasının hastalığa özgü sağkalımı ve progresyonu belirlemede anlamlı olduğu bulunmuştur.¹⁶ Yapılan bir çalışmada histopatolojik incelemede T1 tümörlerde 3 mm'den daha derin invazyon görüldüğünde ve/veya invazif odak çapı 6 mm'den geniş olduğunda %100 progresyon geliştiği görülmüştür.¹⁷

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada ilk TURMT operasyonundan sonra önemli oranda rezidü tümör dokusunun kaldığı (T1 tümörlerde %33-78, Ta tümörlerde %6) ve rezidü tümör dokusu varlığının erken nüks ve progresyonu artırdığı bilinmektedir. Çalışmalarda ilk TURMT'de farklı oranlarda yanlış evreleme yapıldığı da gösterilmiştir. Daha düşük evreleme oranı genel olarak %9-49'dur. Re-TURMT yapılan hastalarda hastalıksız sağkalımın uzadığını ifade eden çalışmalar vardır. Grimm ve ark. yaptıkları çalışmada Re-TURMT yapılanlarda %63, yapılmayanlarda %40 oranlarında 5 yıllık hastalıksız sağ kalım olduğunu bildirmişlerdir. Herr ve ark. tarafından Re-TURMT'nin, T1 mesane kanseri olan hastalarda erken sistektomi gerekebilecek olanları öngörmek için kullanılabileceği söylenmiştir.^{18,19} Re-TURMT'nin tümörün erken progresyonunu azalttığı ve BCG'ye cevap oranını artırdığı bildirilmiştir.²⁰

T1G3 mesane kanseri olan hastalarda preoperatif NLR'nin, progresyona gidişi öngörmedeki değerini araştırmak için yapılan bir çalışmada, preoperatif NLR $\geq$ 3 olması

daha yüksek nüks ve progresyon oranı ve daha düşük kanser spesifik sağkalım ile ilişkili bulunmuş.²¹

Çalışmamızda T1G3 mesane tümörü olan hastalarda yaş, cinsiyet, tümör sayısı, tümör boyutu, preoperatif NLR, eş zamanlı LVI varlığı, eş zamanlı CIS varlığı, varyant histoloji varlığı ve submukozal invazyon derinliği gibi demografik, klinik ve patolojik verilerin nüks, progresyon ve genel sağkalım üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesanenin Normal Yapısı ve Gelişimi

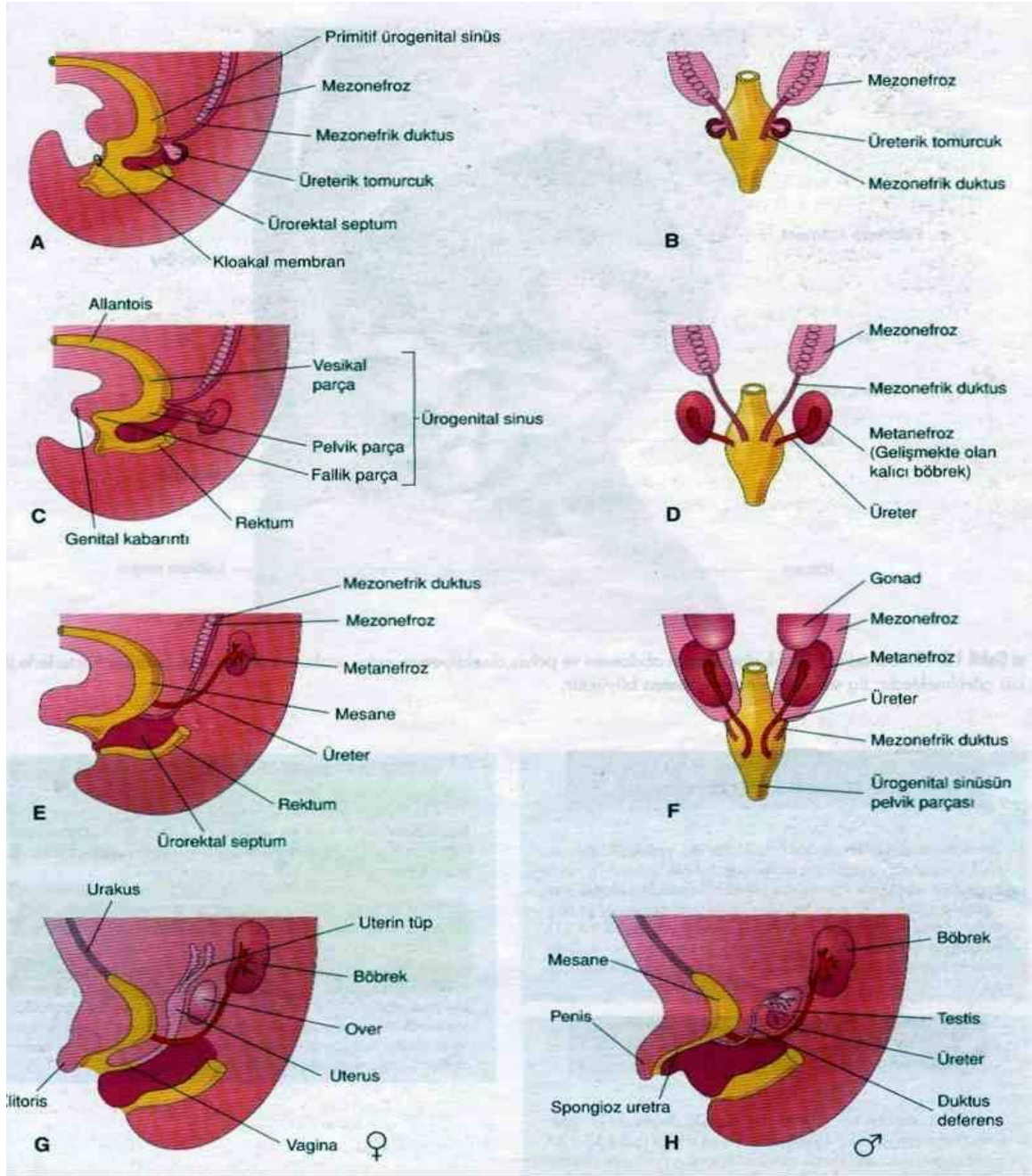
2.1.1. Mesane Embriyolojisi

İntrauterin yaşam 4.ve 7. haftaları arasında ürorektal septum tarafından, kloaka olarak ifade edilen embriyonun kaudal ucu, anteriorda pirimitif urogenital sinus, posteriorda anorektal kanal olmak üzere ikiye ayrılır.^{22,23} Ürorektal septum, primitif anal kanalla, urogenital sinus arasında yer alan mezodermal bir dokudur. Ürorektal septumun en uç kısmı perineal bölgeyi oluşturur. Pirimitif urogenital sinus kranial, orta ve kaudal olmak üzere üç kısımdan oluşur.^{24,25} (Şekil 1)

Kranial kısma vezikal parça da denir. Mesane kranial kısımdan gelişir. Mesane başlangıçta allantois ile devam eder. Allantois oblitere olduktan sonar urakus adını alır. Urakus mesanenin kubbesini göbeğe bağlayan fibröz bir kordondur.Erişkinde median umblikal ligaman adını alır.^{24,25}

Orta kısma pelvik parça da denir. Pelvik parçadan erkekte prostatik ve membranöz üretragelişir. Kadında ise üretra, üretral ve paraüretral bezler gelişir. Ürogenital sinüsün penil kısmından erkekte penil üretra kadınlarda ise vestibulum vajina gelişir.^{24,25}

Trigon mukozası başlarda mezoderm kökenli iken daha sonra endodermal epitelyum kökenlidir. Mezonefrik kanalların distal uçları ejakulatuvar kanallara dönüşürler. Daha sonra üretranın prostatik parçasına girerler. Kadınlarda ise mezonefrik kanalın kaudal sonları regrese olmaktadır.^{24,25}



Şekil 1. Ürogenital sinus kısımları embriyolojik gelişimi

2.1.2. Mesane Anatomisi

Mesane pelviste yer alan işlevi idrarı depolamak ve boşaltmak olan, içi boş bir organdır. Mesane dolu olduğunda yaklaşık 500 cc kapasitesi vardır. Mesane boşken; superior yüzey (urakusla ilişkili ve peritonla örtülü olan), iki adet inferolateral yüzey ve en altta mesane boynu ile ilişkili posteroinferior yüzey olmak üzere 4 yüzeyi vardır.²⁶

Doğumda karın ön duvarının alt kesimlerinde ekstraperitoneal yerleşimlidir, beş

altı yaş civarında yavaş yavaş minör pelvise iner ve buraya tamamen yerleşmesi pubertede tamamlanır.²⁷ Antero-inferiorda ve lateralde mesaneyi mesane çevresi yağ ve gevşek bağ dokusu pelvik yan duvardan ayırır. Bu alana retzius boşluğu adı verilir.²⁸

Mesane kubbesi de denilen süperior yüzey pelvik pariyetal peritonla örtülüdür. Posterior yüzey mesane tabanı olarak da adlandırılır. Mesane posterior yüzeyi kadınlarda uterus serviksi ve vajina üst kısmı ile komşudur. Erkeklerde rektumla mesane arasında vas deferensin ampullaları ve vezika seminalisler bulunur.^{29,30} Kadında superior yüzeyde periton uterus üzerine doğru refleksiyon gösterir ve böylece uterovezikal alanı, uterusun posterioruna doğru ilerleyerek de rektouterin alanı oluşturmaktadır.²⁷ (Şekil 2)

Mesane, arteria iliaka internanın a. vezikalis superior ve inferior dalları ile kanlanırken; venleri vena iliaka internaya dökülür. Lenfatik drenaj ise internal ve eksternal iliak lenf düğümleri yolu ile olur.^{27,31}

Mesane sempatik ve parasempatik sinirlerden uyarı alır. Detrüsör endoderm orijinlidir ve motor siniri primer olarak parasempatik pleksustan kaynaklanır. Trigon mesoderm orijinlidir ve üreterin distal uç motor siniri sempatik pleksustan kaynaklanır. Sempatik lifler torakal 11.ve 12. ve lomber 1. ve 2. segmentlerden gelir ve sinir sonlanmaları alfa veya beta adrenerjiktir. Üretrada ve mesane tabanında alfa adrenerjik reseptörler daha fazladır. Parasempatik lifler sakral 2. ve 4. segmentlerden çıkar. Parasempatik sinirler afferent ve efferent olmak üzere motor ve duyu liflerini içerirler. Ağrı, dokunma, ısı hissi sempatik sinirlerle iletilirken; gerilme ve dolgunluk hissi parasempatik liflerle iletilir.²⁸

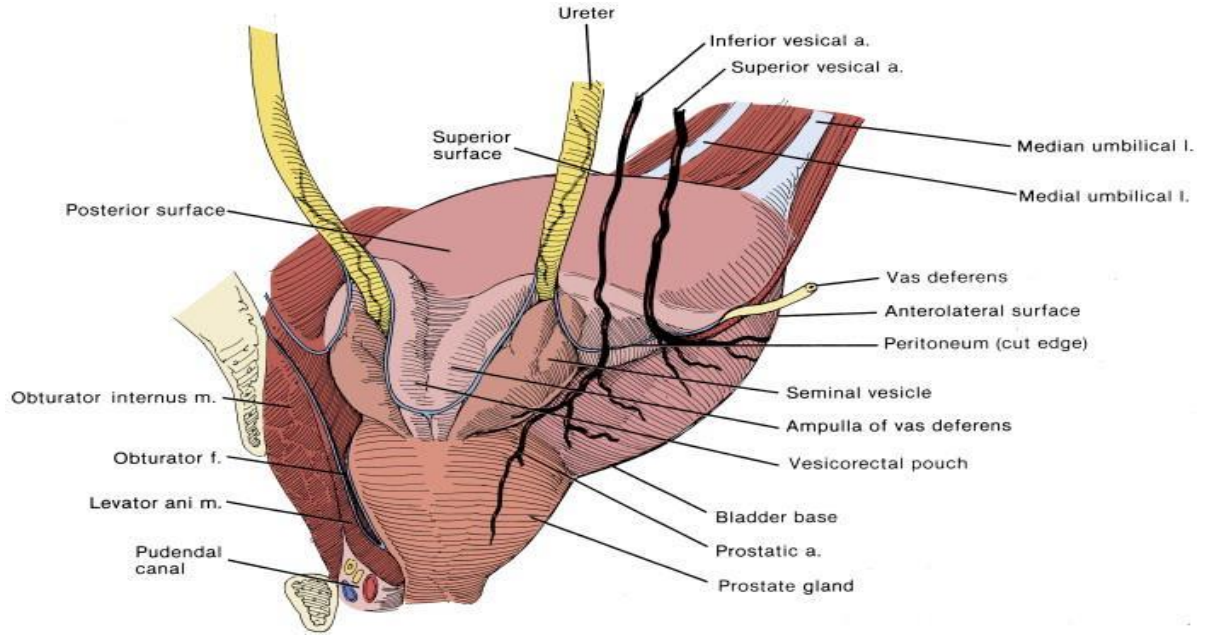
2.1.3. Mesane Histolojisi

Mesane duvarı içten dışa doğru epitel (ürotelyum), lamina propria, muskularis propria, seroza (adventisya) adlı tabakalardan oluşur. Mesane, üreterler ve renal pelvis transizyonel epitel ile döşelidir.³²

1998 yılı WHO/ISUP toplantısında ‘Ürotelyal Hücre’ teriminin kullanılması kabul edilmiştir. “Transizyonel Hücre” teriminin de sinonim olarak kullanılabileceği kabul edilmiştir.³³

Ürotelyumun kalınlığı değişkendir. Kasılmış mesanede 6-7 sıralı iken dolu mesanede 3 sıralı olabilir. Ürotelyum 3 tabakadan oluşmuştur; süperfisial hücreler

(üriner boşlukla ilişkili), intermediyer hücreler, bazal membran üzerine uzanmış bazal hücreler.³³ Süperfisyal hücreler, eliptik eozinofilik sitoplazmalı olup şemsiye hücresi olarak ta bilinirler. Üriner yüzeyi örterler. Normal mesane epiteli göstergesi olmakla birlikte ürotelyal karsinomun yüzeyinde de görülebilirler. Olup olamaması malignensi hakkında bir fikir vermez.³⁴



Şekil 2. Mesaneye komşu yapılar

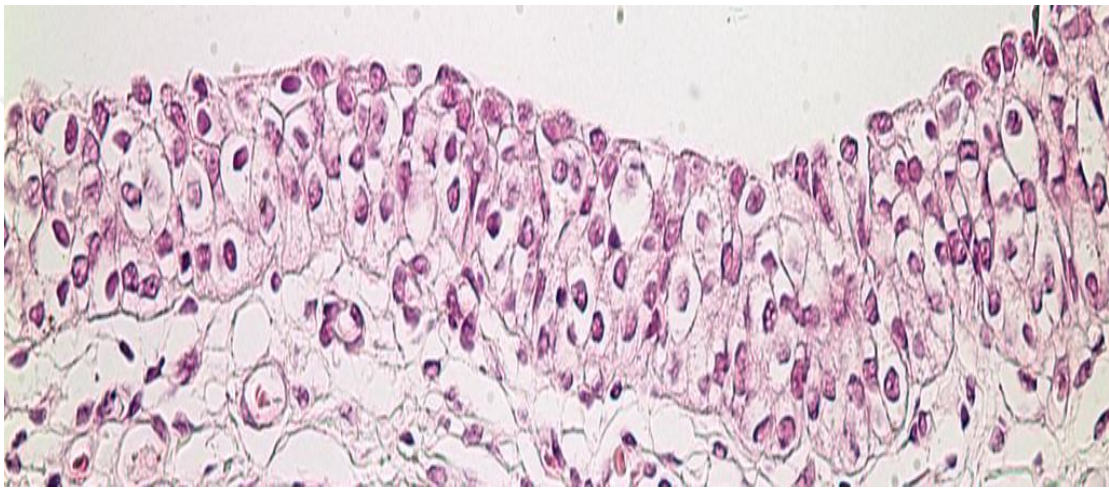
İntermedier hücreler, sitoplazmaları bol vakuollü, nükleusları ince oval kromatinli, nükleolü olmayan ya da küçük birbirlerine desmozomlarla bağlı hücrelerdir. Kontrakte mesanede beş hücre kalınlığında olabilirler. Mesane dolu olduğunda intermedier hücreler belirsiz olabilirler ya da tek sıralı görülebilir.³²

Bazal hücre tabakası sadece kontrakte mesanede belirgindir ve tek sıralı kübik hücrelerden oluşur. Lamina propria; bazal membran ile muskularis propria arasında yer almaktadır.³² (Şekil 3)

Lamina propria zengin bir vasküler ağa sahip, lenfatik kanallar, sinir sonlanmaları ve elastik fiberler içeren bağ dokudan oluşur. Lamina propriada yağ dokusuna rastlanabilir.³⁴ Lamina propriadaki orta çaplı arterler ve venlerle birlikte muskularis mukoza olarak bilinen ince düz kas demetleri seyretmektedir. Bu düz kas demetleri muskularis propria ile devamlılık göstermemektedir. Bazen bu kas demetleri lamina

propriada devamlılık gösterip, patologlar tarafından transizyonel hücreli karsinomda kas invazyonunun yanlış değerlendirilmesine sebep olabilir.³²

Muskularis propria, içte longitudinal, ortada sirküler, dışta longitudinal olmak üzere üç tabakadan oluşur.³² Mesane kanseri evrelemesinde yüzeysel ve derin olmak üzere iki tabaka halindedir. Yüzeysel ve derin tabakanın ayrımında herhangi bir anatomik belirteç yoktur.³² Mesanenin sadece üst kısmı paryetal periton ile temas halindedir ve bundan dolayı bir serozaya sahiptir.³²



Şekil 3. Normal ürotelyal mukoza

2.2. Mesane Kanseri

2.2.1. Mesane Kanseri Epidemiyolojisi

Mesane kanseri dünyada dokuzuncu en sık tanı konulan kanserdir. Her yıl yaklaşık 350.000 yeni tanı olmakta ve 150.000 ölüm görülmektedir. En yüksek insidans gelişmiş ülkelerdedir. Coğrafi bölgeler arasında insidansda değişiklik göstermektedir.³⁵ Erkeklerde sıklığına göre dördüncü (prostat kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanserden sonra) (6,6%), kadınlarda dokuzuncu (2%) sırada en sık görülen kanserdir.³⁶ Erkeklerde mesane kanseri kadınlardan 3-4 kat daha fazla görülür. Bu durum sigara bağımlılığının erkeklerde daha sık görülmesine ve çevresel maruziyetlerinin daha fazla olmasına bağlanmaktadır.³⁷ ABD’de mesane kanseri gelişme olasılığı yaşam boyu, erkeklerde %3,4 iken kadınlarda %1,1 olarak bulunmuştur.³⁸

Mesane tümörlerinin yaklaşık %90'ı ürotelyal karsinomlardır. Ürotelyal karsinomların tanı anında %75'i kasa invaze değilken, %20'si kasa invaze olup, %5'i tanı anında hali hazırda metastatiktir. Skuamöz hücreli karsinom mesane kanserlerinin yaklaşık %5-7'lik kısmını oluşturur. Schistosomiasis parazitinin endemik olarak görüldüğü Orta Doğu ve Afrika'da sıklıkla görülür.²⁷ Mesane skuamöz hücreli karsinomu kadın ve erkekte yaklaşık eşit oranda görülürken adenokarsinomunda kadın: erkek oranı 1: 2,7'dir.⁴⁰ Otuzbir-kırk yaş arasındaki bireylerin prognozunun daha yaşlı bireylere göre farklı olmadığı düşünülmektedir. Otuz yaşından küçük olanların prognozu daha iyidir.⁴¹

2.2.2. Mesane Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Sigara

Mesane kanseri için sigara ve aromatik amin maruziyeti bilinen çok sayıda risk faktörü arasında en iyi bilinenleridir.⁴² Sigaranın erkeklerde görülen mesane kanserlerinde %50-66, kadınlarda görülen mesane kanserlerinde %25 etken olduğuna inanılmaktadır.²⁸ Riski genel popülasyona göre 2-4 kat artırmaktadır.^{29,43} Risk yirmi yıl sonunda yaklaşık 2 kat, 40 yıl sonunda ise 5 kat artar.⁴⁴ Sigara kullanım süresi ve mesane kanseri gelişme riski arasında korelasyon vardır.⁴⁴ Sigarayı bırakıldıktan sonra göreceli kanser riski zaman geçtikçe azalır. Ancak risk hiçbir zaman hiç sigara içmeyenler düzeyine inmez.⁴⁵ Tütünün içindeki hangi maddenin mesane kanserine yol açtığı kesin olarak bilinmez. En büyük şüpheliler nitrozamin, 2-naftilamin ve triptofan metabolitleridir.³⁴

Genetik

Mesane kanserli hastaların birinci derece yakınlarında iki kat yüksek mesane kanseri geliştirme riski bulunmaktadır. Genetik komponent daha erken kanser gelişimi ile ilişkilidir.^{46,47} RB1 ve CD91L1 ürotelyal karsinom ile ilgili en çok bilinen iki gendir.^{46,47} Yavaş NAT-2 polimorfizmi olanlarda hızlı polimorfizm olanlara göre daha sık mesane kanseri görülür.^{46,47} Glutasyon S-transferaz reaktif kimyasalların konjuge edilmesini sağlar. Null glutasyon S-transferaz olan durumlarda daha sık mesane kanseri görülür.^{46,47}

Mesleki Maruziyet Ve Çevresel Karsinojenler

Mesleki aromatik amin maruziyeti ile mesane kanseri gelişimi arasında ilişki vardır. Rehn 1895 yılında anilin boya sanayisinde çalışan erkeklerde mesane kanser sıklığının daha yüksek olduğunu ilk defa raporlamıştır.⁴⁸ Daha sonra yapılan çalışmalarda boya sanayindeki aromatik aminlerden benzidin ve 2-naftilamin ile muhtemelen 1-naftilaminin ve bifenilinin karsinojen olduğu raporlanmıştır.⁴⁹ Basım işinde çalışanlar, boya, lastik, kağıt, tekstil, deri sanayisinde çalışanlar bu kimyasallara maruz kalmaktadır.³⁴ İçme sularının arsenikle veya klorla kontamine olmasının mesane kanseri için risk faktörü olduğu düşünülmektedir.⁴²

Diyet

Mesane karsinogenezinde önemli olan faktörlerden biri de diyetdir. Sakkarin içeren suni tatlandırıcılar, kafein veya kahvenin karsinojen olduklarına dair kesin kanıtlar yoktur. Ancak kahve içenlerin mesane kanseri oranının kahve içmeyenlere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir.⁴² Yağdan zengin diyet risk faktörüdür.³⁴ Sebze ve meyvelerin zengin antioksidan içerikleri nedeni ile mesane kanserini azalttıkları düşünülmektedir.⁴³ Bol sıvı tüketimi miksiyon sıklığını artırır ve mesane epiteli ile karsinojen maddelerin temas ihtimalini azaltır ve mesane kanseri riskini azaltır.⁴³

İlaç Kullanımı

Analjeziklerden fenasetin içerenlerin uzun süreli kullanımı renal pelviste, üreterde ve mesanede ürotelyal karsinom gelişme riskini 2,4-6 arasında artırır.^{34,42} Siklofosamid kemoterapötiklerden alkileyici bir ajandır.İnsanda mesane tümörlerine yol açtığı tespit edilmiştir.⁵⁰

Kronik Enfeksiyonlar,Taş Hastalığı, Kateterizasyon ve Anatomik Anomaliler

Uzun süreli üriner kateter kullanımı, refrakter üriner sistem enfeksiyonları, üriner sistem tekrarlayan taş hastalığı epitelde skuamöz metaplaziye, glandular metaplaziye ve malakoplakiye neden olarak adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom gelişimine zemin hazırlarlar.^{51,52} Ekstrofi vezikale, ve mesane divertikülü gibidurumlarda mesane kanseri gelişebilmektedir. Çeşitli bakteriler, virüsler ve parazitlerde mesane kanserinden sorumlu tutulmaktadırlar.^{51,52} Bakterilerden proteuslar ve E.coli'nin mesane kanseri oluşumunda rol aldığı düşünülmekte iken, genitoüriner tüberkülozda mesane kanser

riskinin arttığı bildirilmiştir. Human Papilloma Virüs'ün mesane kanserindeki etiyolojisinde yer alıp almadığı ile ilgili yapılan çalışmalarda ortaya çelişkili sonuçlar çıkmıştır.^{51,52}

Radyoterapi

Pelvik bölgeye uygulanan radyoterapi mesane kanseri gelişim riskimi 2-4 kat artırmakla birlikte, bu etki süre ve doz bağımlıdır.⁵³ Radyoterapi'ye bağlı gelişen mesane kanserlerinin histopatolojik olarak yüksek dereceli ve tanı anında lokal invaze oldukları bildirilmiştir.⁵⁴

Şistozomiazis

Şistozomiazisin endemik olarak görüldüğü bölgelerde mesane kanseri en sık görülen solid kanserdir.⁵⁵ Şistozomiazise bağlı gelişen mesane kanserlerinde sıklıkla p53 ve siklin-bağımlı kinaz inhibitör -2 tümör baskılayıcı gen mutasyonları görülür.⁵⁶

2.2.3. Mesane Kanseri Tanısı

2.2.3.1. Klinik Bulgular ve Fizik Muayene

Mesane tümörlerinde en sık gözlenen semptom hematüri olmakla birlikte hastaların yaklaşık %85'inde gözlenir.⁵⁷ Makroskopik hematüri ile başvuran hastalar içerisinde mesane kanseri insidansı %10-20 'dir. Mikroskopik hematüri ile başvuran hastaların içerisinde ise mesane kanseri insidansı %2-5'tir.^{58,59} Hematürinin derecesi tümörün invaziv olması ile korele değildir.⁵⁷ Suprapubik palpasyonla çok büyük invaziv tümörler ele gelebilirler. Rektal muayene şüpheli durumlarda mutlaka fizik muayenenin bir parçası olmalıdır.⁶⁰

Mesane kanserli hastalar %20 oranında sıkışma hissi, dizüri ve artmış idrar sıklığı gibi şikayetlerle başvurabilirler. İnatçı alt üriner sistem semptomları olan hastalarda, özellikle bakteriyel kültürün negatifliği durumunda, Cis gibi mesane kanserinin varlığı da akılda tutulmalıdır.⁵⁷ Üriner sistem enfeksiyonları tedavi edildikten sonra semptomlar (disüri, pollaküri, v.s) kaybolmuyorsa mesane kanseri akla gelmeli ve konfirme edilmelidir.⁶¹

Mesane kanserine bağlı üreter invazyonu olan hastalarda üreteral obstruksiyona

bağlı şiddetli yan ağrısı veya akut pyelonefrit gelişmesine bağlı olarak üşüme ve titreme görülebilir. Pelvik kitle ve lenfatik obstruksiyon gelişmesine bağlı alt ekstremitte ödemi görülebilir. İlerlemiş veya yayılmış mesane kanseri olan hastalarda iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, karın ağrısı ve kemik ağrısı gibi bulgular da görülebilir.⁵⁷

2.2.3.2. Görüntüleme

Mesane tümörleri tanısında radyolojik görüntüleme teknolojilerle birlikte evrelemede ve takipte önemli rol alır hale gelmiştir.

İntravenöz Pyelografi (IVP)

Eskiden ağrısız makroskopik hematürisi olan olgularda değerlendirmede IVP ilk olarak kullanılırdı. IVP'nin yoğun olarak kullanıldığı dönemlerde yapılan çeşitli çalışmalarda mesane kanserinin tespitinde doğruluk oranının %26-86 arasında bulunmuştur.^{62,63} BT (Bilgisayarlı Tomografi) ürografinin klinik kullanıma girmesi ile üst toplayıcı sistem, üreterlerde kanser araştırmasında IVP yerini BT ürografiye bırakmaya başlamıştır.⁶⁴ IVP'de üreter alt uçta dilatasyon görülmesi tümörün detrusor kasınainfiltrate olduğu fikrini uyandırır.⁵

USG

Genel olarak USG ile mesane kanserlerinin %82- 96'sı tespit edilebilir. Evrelemede ve derecelendirmede dopler incelemenin ek katkısı bulunmaz.⁶⁵ USG'nin uygulanması kolay, ucuz, tekrar edilebilir olması ve invaziv olmaması avantajlarıdır.^{66,67}

USG'nin başarısı uygulayıcının deneyimi, tümöral kitlenin yeri ve büyüklüğü ile koreledir. Yarım cm'den küçük kubbe ve mesane boynundaki lezyonlar kolaylıkla gözden kaçabilir.^{68,69} Transüretral USG ile yapılmış bir çalışmada, transüretral USG kullanılarak patolojik evreyi belirlemede, yüzeysel mesane tümörlerinde %100 başarı elde edilmişken , invaziv tümörlerde %96–98 oranında başarı elde edilmiştir.⁷⁰

BT

BT'de mesane tümörü, duvarda kalınlaşma şeklinde görülür. Kontrastsız BT'de kitle mesane dokusu ile aynı dansitede izlenirken kontrastlı BT'de kitle artmış dansitede

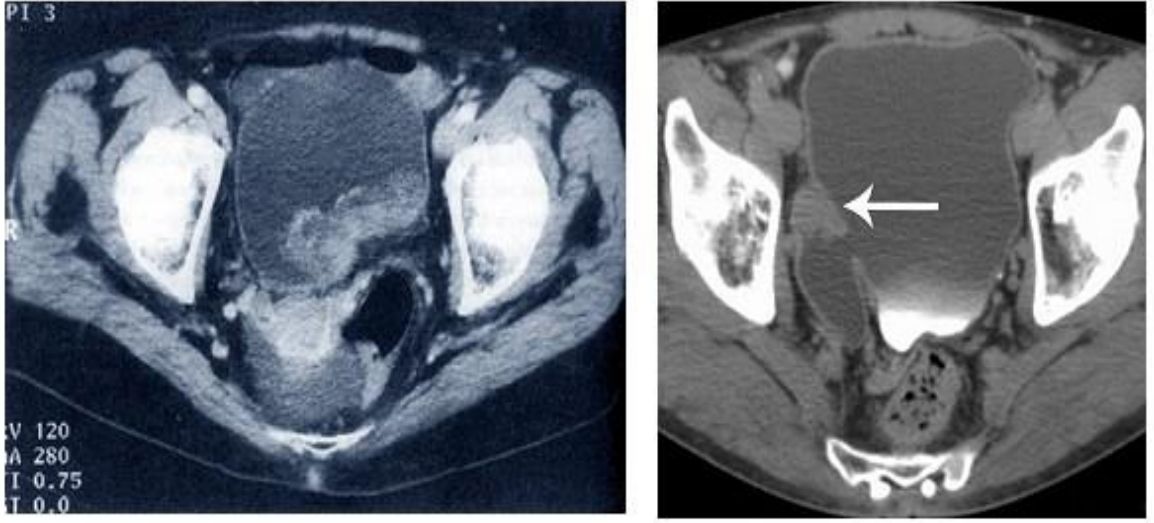
izlenir.⁷¹ BT'nin mesane tümörleri lokal evrelemesindeki değeri ile ilgili çelişkili açıklamalar vardır. Bazı çalışmalarda T2b ve T3 ayrımında BT'nin çok değerli olduğu vurgulanırken, bazı çalışmalarda BT'nin lokal evrelemede yetersiz kaldığı vurgulanmıştır.^{72,73} Uzak metastaz veya lenf nodundaki büyümler BT ile tespit edilebilir. Ancak lenf nodlarındaki büyümenin mesane kanserine bağlı tutulum mu yoksa reaksiyoner bir büyüme mi olduğunun ayrımının BT ile etkin bir şekilde yapılabileceğini gösteren çalışmalar yoktur.⁷⁴ TURMT sonrası BT incelemenin en erken 7 gün sonra yapılması önerilmektedir.⁷⁵

MRG

MRG mesane tümörü tanısında değilde daha çok tümör varlığı ispatlanmış durumlarda uygulanır.⁷⁶ MRG ile CİS, submukozal invazyon varlığı veya yokluğu ve yüzeysel kas invazyonu ayrımı net olarak yapılamamaktadır.⁷⁷ MRG'nin evreleme doğruluk oranı literatürde %50-%90 arasında bildirilmiştir.⁷⁸⁻⁷⁹ Bir çalışmada endorektal koil kullanılarak CİS, submukozaya invaze ve kasa invaze tümörlerin ayrılabilirdiği söylenmiştir.⁸⁰ Bir çalışmada ise dinamik kontrastlı MRG'nin kas invazyonu olup olmadığı ayrımında doğruluk oranı %85 bulunurken, perivezikal invazyon olup olmadığının ayrımında doğruluk oranı %82 olarak bulunmuştur.⁸¹ MRG aynı zamanda kemoterapi ve radyoterapiye cevabın değerlendirilmesinde kullanılabilir.^{82,83}

PET

PET radyoterapi veya cerrahi sonrası fibrozis veya nekrozun ayrımında faydalı olabilmekle birlikte cerrahi sonrası pelvik bölgedeki rekürren tümör veya tümörün lokal yayılımında da faydalıdır.⁸⁴ Florodeoksiglukoz'un üriner sisteme yoğun bir şekilde atılması nedeni ile mesane yüzeyinde görüntü artefaktları oluşmaktadır. Bu artefaktlara bağlı olarak ilk tanıda PET'in yararı sınırlıdır.⁸⁵



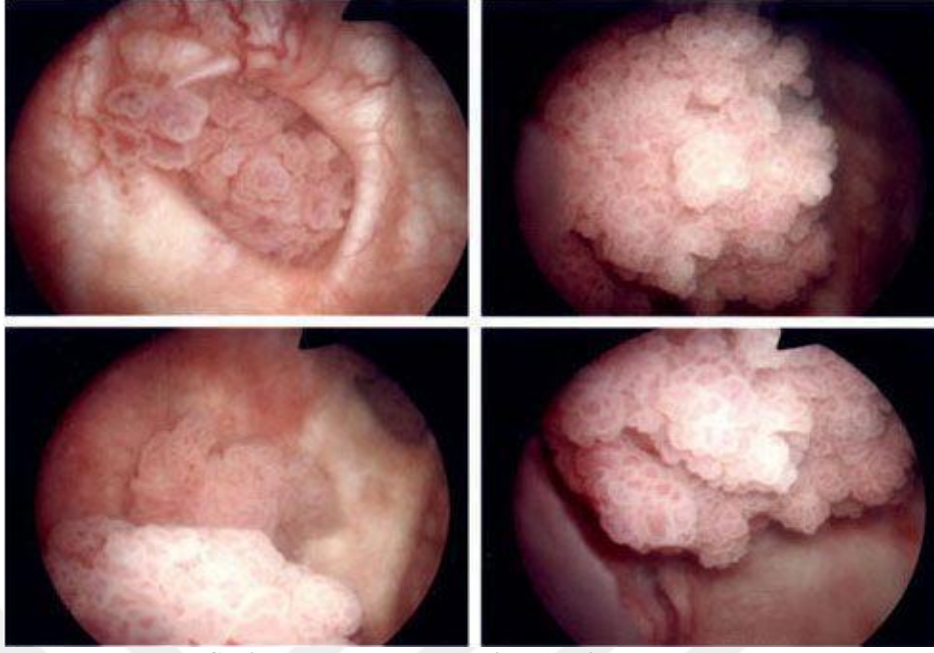
Şekil 4. Mesane tümörü kontrastlı BT görünümü

2.2.3.3. Sistoskopi

Mesane tümörü şüphesinde görüntülemeden hemen sonra mesane tümörü tanısı, şüpheli alanların biyopsisi, görülen tümörlerin rezeksiyonu ve sonrasında tümörün evrelendirmesi için en kesin yöntemdir. Tümör boyutunun büyük olması ve tümör taban genişliği ile yüksek grade arasında korelasyon vardır. CİS düz ve eritematöz alanlar olarak görülür.⁴² Transüretral rezeksiyon öncesinde üst üriner sistem taramasında anormallik olması durumunda üreteroskopi veya retrograd pyelografi ile tümör araştırması yapılmalıdır.⁸⁶

İdrar sitolojisi işlem öncesi alınmalı idrar sitolojisi pozitif çıkarsa mesanede random punch biyopsi yapılmalıdır. Aminolevulinik asit kullanılarak yapılan floresan sistoskopi standart beyaz ışıkla yapılan sistoskopiye göre CİS'i saptamada daha etkindir.⁴⁶

Tümörün yakınındaki normal görünümlü dokudan rastgele biyopsi alınması tartışmalıdır. Bu biyopsi numunelerinin düşük riskli hastalarda %1,5, yüksek riskli hastalarda ise %3,5 oranında tümör olabildiği bazı çalışmalarda belirtilmiştir.⁸⁷



Şekil 5. Mesane tümörü sistoskopik görünümü

2.2.4. Histopatolojik İnceleme

2.2.4.1. Mesane Kanseri Patolojisi

Üriner sistemin en sık görülen kanseri mesane kanseridir.¹ Mesane kanserinin %90-95'ini ürotelyal karsinomlar, %5'i skuamöz hücreli karsinom ve %2'den azı adenokarsinom veya diğer varyantlardır.⁴

Skuamöz Hücreli Karsinom

Şistozomiazis zemininde gelişen skuamöz hücreli mesane kanserlerinde neoadjuvan kemoterapinin etkinliği düşüktür. Standart tedavi radikal sistektomi ve üriner diversiyondur.⁸⁸ Şistozomiazisten bağımsız olarak gelişen skuamöz hücreli mesane karsinomu olan olgulara genellikle ileri evrede tanı konulmakla birlikte hastaların prognozları kötüdür. Mortalite genellikle metastaza bağlı değilde lokal hastalığa bağlı olarak gelişir. Literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışmalara istinaden tedavide radikal sistektomi önerilir.⁸⁹

Leiomyom

Leiomyom kadın ve erkekte eşit oranda görülen, 22-78 yaşları arasında bildirilmiş, çoğunlukla insidental olarak saptanan, büyüdüklerinde alt üriner sistem semptomlarına yol açabilen, tüm mesane tümörlerinin %0,43'ünü oluşturan mesanenin en sık görülen mezenkimal tümörüdür.^{90,91}

Adenokarsinom

Mesane adenokarsinomu saf glandüler morfolojide olmakla birlikte %1-2 oranında görülür ve primer adenokarsinom ile urakal karsinomu içerir. Mesane ekstrofisi olgularındaki mesane kanserlerinin büyük çoğunluğunu adenokarsinom oluşturur. Mesanede görülen adenokarsinomlarda mesanede ki tümörün, primer odağın metastatik yayılımı ya da lokal yayılımı olup olmadığı sorgulanmalı ve dışlanmalıdır. Bu ayrımında immünohistokimyasal değerlendirme faydalıdır.⁹²

Küçük Hücreli Karsinom

Mesanenin küçük hücreli karsinomu en sık mesane yan duvarında izlenen oldukça agresif, tanı anında çoğunlukla (95%) invaze, nadir görülen tüm mesane kanserlerinin %0,5'inden azını oluşturan, 20-91 yaş aralığında görülen bir tümördür. E/K oranı 3-5/1 olarak bildirilmiştir. Sigara ile ilişkilidir (65%).^{93,94}

Karsinoid

Mesanede primer karsinoid çok nadir olarak gözlenen, genellikle benign seyirli ancak metastaz oranları %30 oranında bir tümördür.⁹⁵

Ürotelyal Karsinom

Mesane ürotelyal kanserlerinin yaklaşık %75'i ilk tanı anında Ta ya da T1'dir. Bunların bir kısmı ilerleyerek kasa invaze olabilmektedir.⁵ Mesane kanseri WHO tarafından 2004 yılında kabul edilmiş sınıflaması Tablo 1'de yer almaktadır.⁴² WHO mesanenin ürotelyal neoplazileri için ISUP tarafından önerilen histopatolojik sınıflamayı revise etmiş ve kullanılmasını önermektedir.^{42,96} (Tablo 2)

Ürotelyal Hiperplazi

Ürotelyal hiperplazi kromozom 9'daki parça kaybı sonucu gelişebilen, nükleer veya yapısal anomaliyi içermeksizin hücre sayısındaki artıştır. Kendi başına preneoplastik değildir ancak mesane tümörü öyküsü olan olgularda görülmesi nüksün habercisi olabilir.⁹⁷

Reaktif Atipi

Reaktif atipi zararlı dış uyaranlara (radyoterapi, üriner kateterizasyon, kronik enfeksiyon..vs) cevaben gelişen, nükleustaki irileşme gibi değişiklikleri içeren, mitotik aktiviteye sahip olabilen bir değişikliktir.⁹⁸

Displazi

Displazi preneoplastik bir lezyon olmakla birlikte CİS demek için yetersiz anormal değişiklikleri içeren, nüks veya progresyonun habercisi olan, kromozom 9'da allelik kayıp ve TP53 anormalliklerini içeren bir değişikliktir.⁹⁹

CİS

CİS malign bir lezyondur. İnvaziv mesane kanserlerinin öncüsüdür. CİS hücrelerinin birbirlerine tutunabilme özellikleri azaldığı için CİS'te idrar sitolojisi genellikle %80-90 pozitif görülür. Sistoskopide genellikle tanınamasa da kadifemsi, eritemli lezyon olarak görülür. Sadece %10'u primer olarak gözlenebilir. %90'ı yüksek gradeli kanserlerle birliktelik gösterir. CİS doğal seyri net olmamakla birlikte varlığının kötü prognoz göstergesi olduğu bilinmektedir.^{100,101}

Papillom

Papillomlar benign karakterde, ekzofitik, papiller yapıda küçük ve tek lezyonlardır. Ürotelyum kalınlığı ve görünümü normal olup atipi içermemektedir.¹⁰² İnverted ürotelyal papillomlar benign lezyonlar olmakla birlikte, ürotelyal karsinomlar ile birlikte görülebilirler veya sonrasında ürotelyal karsinom ortaya çıkabilir ve tamamen rezeke edildiklerinde nüks oranı çok düşüktür.¹⁰³

Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Neoplazi

Düşük dereceli papiller ürotelyal neoplazi atipi içermez ya da düşük oranda içerir. Tanısının patoloğlar arasında subjektivitesi yüksek olduğundan dolayı düşük dereceli karsinom olarak değerlendirilmeleri önerilmektedir.⁴²

Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom ürotelyumda atipi, tek hücre nekrozu, dizilim bozukluğu, nükleer polarite şekil ve boyut farklılıkları izlenir. Mitoz hücre katmanlarının herhangi bir yerinde izlenebilsede genellikle bazal tabakada izlenir.^{42,104}

Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom küçük büyütmede bile kolayca görülebilen belirgin yapısal ve sitolojik düzensizlik içeren görüntüyle karakterize tümörlerdir.¹⁰⁵

Tablo 1. Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması

Normal.
Hiperplazi.
Düz ("flat")
Papiller.
Atipili düz lezyonlar.
Reaktif (enflamatuar atipi)
Anlamı bilinmeyen atipi.
Displazi (Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi)
Karsinoma in situ (Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi)
Papiller neoplaziler.
Papillom
İnverted papilloma.
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi.
Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom
İnvaziv neoplaziler.
Lamina propria invazyonu
Muskularis propria invazyonu

2.2.4.2. Mesane Ürotelyal Karsinomu Histolojik Varyantlar

Skumöz Diferansiyasyon Gösteren Varyant

Ürotelyal karsinomlarda en sık görülen diferansiasyondur. Kötü prognostik faktördür. Mesane ürotelyal karsinomlarının %21'inde görülür. Hücreler arası keratinizasyon veya köprüler ile tanısı koyulur.⁴²

Glandüler Diferansiyasyon Gösteren Varyant

Mesane ürotelyal karsinomlarında %6 oranında görülür. Tümör içinde nekroz veya artefakta bağlı olmayan glandüler boşlukların varlığı ile tanı koyulur. Glandüler diferansiasyonun klinik önemi belirsizdir.⁴²

Nested Varyant

Agresif seyir ile ilişkili 50'den az vaka bildirilmiş, erkeklerde daha sık gözlenen, sıklıkla kas invazyonu içeren submukozayı infiltre etmiş Brunn Adaları'na benzeyen bir varyanttır.⁴²

Mikrokistik Varyant

Nadir görülür. Mesane ürotelyal karsinomu mikroskopik boyuttan 1-2mm'ye ulaşır.⁴²

Mikropapiller Varyant

Overin seröz papiller karsinomu ile benzerlik gösteren, erkeklerde daha sık görülen ve görülme yaşı 66 olan, yüksek derece ve evrede, çoğu vakada lenfatik ve vasküler invazyon içeren, literatürde 60 kadar vaka bildirilmiş olan, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir varyanttır.⁴²

Lenfoma Benzeri Ve Plazmositoid Varyant

Literatürde 10'dan az vaka bildirilmiş. Histopatolojik olarak malign lenfoma veya plazmositoma benzer.⁴²

Lenfoepitelyoma Benzeri Varyant

Literatürde 40'tan az vaka bildirilmiştir. Erkeklerde sık olmak üzere ortalama

görölme yaşı 69'dur. Tanı anında genellikle evre T2 veya T3'tür. Histolojik olarak yuvalanmalar, tabakalar ve kordonlar yapan, belirgin nükleollü, büyük nükleuslu indiferansiye hücrelerden oluşur.⁴²

Sarkomatoid Varyant

Çok nadir görülen bir varyanttır ancak mesanenin primer sarkomundan daha sık görülür. Mezenkimal ve epitelyal komponenti vardır. Siklofosfamid maruziyeti veya radyoterapi ile ilişkilidir.¹⁰⁶

Trofoblastik Diferansiasyon Gösteren Varyant

İmmünohistokimyasal düzeyde human koryonik gonadotropin ve plasental laktojenler salgılayabilen, oldukça nadir görülen, yine çok nadir olarak koryokarsinomatöz diferansiasyon bildirilen bir varyanttır.⁴²

Berrak Hücreli Varyant

Mesane berrak hücreli adenokarsinomu veya böbreğin ve prostatın berrak hücreli metastatik karsinomu ile karışabilen, glikojenden zengin stoplazmalı berrak hücre paternine sahip olan bir varyanttır.⁴²

Lipid Hücreli Varyant

Ayırıcı tanısında taşlı yüzük hücreli karsinom ve liposarkom bulunan, lipidle şişmiş hücreler içeren bir varyanttır.⁴²

Dev Hücreler İçeren Varyant

Dev hücreli epitelyal tümör içerir. Oldukça nadir görülür. Akciğerin dev hücreli karsinomuna benzer görünümde olabilir.⁴²

Tablo 2. Mesane tümörlerinde WHO 2004 sınıflama sistemi

Ürotelyal Tümörler -İnfiltratif ürotelyal karsinom -Skumöz differansiyasyonlu -Glandüler differansiyasyonlu -Trobloblastik differansiyasyonlu -Nested -Mikrokistik -Mikropapiller -Lenfoepitelyoma benzeri -Lenfoma benzeri -Plazmositoid -Sarkomatoid -Dev hücreli -Andifferansiye Non-invaziv ürotelyal karsinom -Ürotelyal karsinoma in-situ -Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek derece -Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük derece -Non-invaziv papiller ürotelyal neoplazi, düşük malignite potansiyelli -Ürotelyal papillom -İnverted ürotelyal papillom Skumöz Neoplaziler -Skumöz hücreli karsinom -Verrüköz karsinom -Skumöz hücreli papillom	Glandüler Neoplaziler -Adenokarsinom -Enterik -Müsinöz -Taşlı yüzük hücreli -Berrak hücreli -Villöz adenom Nöroendokrin Tümörler -Küçük hücreli karsinom -Karsinoid -Paraganglioma Melanositik Tümörler -Malign Melanom -Nevüs Mezenkimal Tümörler -Rabdomyosarkom -Leiomyosarkom Anjiosarkom -Osteosarkom -Malign fibröz histiositom -Leiomyom -Hemanjiom -Diğerleri Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler -Lenfoma -Plazmositom Değişik tümörler -Skene, Cowper ve Littre bezleri karsinomu -Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları
---	---

2.2.4.3. Mesane Ürotelyal Karsinomu Evreleme

Mesane kanseri evrelemesinde TNM sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 3,4).

Tablo 3. Mesane kanserinde 2017 TNM sınıflaması

T – Primer Tümör		
TX	Primer tümör tespit edilemeyen	
T0	Primer tümör varlığına ait kanıt yok	
Ta	Non-invaziv papiller karsinom	
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> : ‘flat tümör’	
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş	
T2	Tümör kası invaze etmiş	
	T2a	Tümör süperfisyal kas dokusunu invaze etmiş
	T2b	Tümör derin kası invaze etmiş
T3	Tümör perivezikal yağlı dokuyu invaze etmiş	
	T3a	Mikroskopik
	T3b	Makroskopik(ekstravezikal kitle)
T4	Tümör bunlardan birini invaze etmiş: prostatik stroma, seminal veziküller, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar	
	T4a	Tümör prostatik stroma, seminal veziküller, uterus veya vajinayı invaze etmiş
	T4b	Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı invaze etmiş
N – Bölgesel lenf nodları		
NX	Bölgesel lenf nodları tespit edilemiyor	
N0	Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok	
N1	Gerçek pelvis içinde bir lenf noduna metastaz var (hipogastrik, obturator, eksternal ilyak veya presakral)	
N2	Gerçek pelvis içinde birden çok lenf noduna metastaz var (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)	
N3	Komon ilyak lenf nodu veya nodlarına metastaz	
M – Uzak metastaz		
M0		
	M1a	Bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz
	M1b	Başka uzak metastaz

Tablo 4. Anatomik evre ve prognostik gruplar

Stage	T	N	M
Stage 0a	Ta	N0	M0
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Stage IIIA	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
Stage IIIB	T1-T4a	N2,N3	M0
Stage IVA	T4b	Any N	M0
	Any T	Any N	M1a
Stage IVB	Any T	Any N	M1b

AJCC son güncellemesinde mesane kanseri evrelemesinde birtakım değişiklikleri vurguladı değişikliklerin detayları (Tablo 4)’de yer almaktadır.¹⁰⁷

Tablo 5. AJCC kanser Evreleme Sistemi 8th Edition değişiklikler

Kategori	
T1	TURMT sonrası alt evreleme önerildi
T2	Divertiküler kanserlerin evrelemesinde T2 yoktur
T4	Prostatik stromal invazyonun, mesaneden transmural olması gerektiği açığa kavuşturuldu; subepitelyal stromal invazyon T2 (üretal) olarak belirlendi
N1	Perivezikal lenf nodları eklendi
M1	Sadece bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz (M1a), diğer uzak metastazlar (M1b) olarak ayrıldı
Prognostik Evre 3	Lenf nodu tutulum durumuna göre 3a ve 3b olarak ayrılmıştır
Prognostik Evre 4	M1a ve M1b ayrımına göre 4a ve 4b olarak ayrılmıştır
LN : Lenf Nodu TURMT : Transüretal Rezeksiyon Mesane Tümörü	

2.2.4.4. Mesane Ürotelyal Karsinomu Derecelendirme

2004 yılına kadar 1973 yılında WHO tarafından yayınlanmış derecelendirme sistemi kullanılmaktayken, 2004 yılında WHO ve ISUP tarafından yeni derecelendirme sistemi yayınlanmış ve 2016 yılında güncellenmiştir.

Tablo 6. 1973 WHO ve 2004/2016 WHO/ISUP derecelendirme sistemleri

1973 WHO derecelendirme sistemi:
Ürotelyal papilloma
Grade 1: İyi differansiye
Grade 2: Orta differansiye
Grade 3: Kötü differansiye
2004-2016 WHO/ISUP derecelendirme sistemi:
Ürotelyal papilloma
Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
Düşük gradeli karsinom
Yüksek gradeli karsinom

Tablo 7. 1973 WHO ve 2004/2016 WHO/ISUP Derecelendirme sistemleri karşılaştırılması

PUNLMP	Low grade	High grade	2004 WHO
Grade 1	Grade 2	Grade 3	1973 WHO

2.2.5. Mesane Ürotelyal Karsinomu Prognoz

2.2.5.1. Risk Grupları

Tablo 8. Mesane ürotelyal karsinomu risk grupları

Risk Grup Sınıflaması	Özellikler
Düşük riskli tümörler	Primer, soliter, TaG1 (PUNLMP), (düşük gradeli), < 3 cm, CIS olmayan.
Orta riskli tümörler	İki gruba dahil edilemeyen tüm tümörler (düşük ve yüksek risk arasındakiler).
Yüksek riskli tümörler	Aşağıdakilerden herhangi biri: • T1 tümör • G3 tümör • CIS • Multipl, tekrarlayan ve büyük (> 3 cm) TaG1G2 /düşük gradeli tümörler (tüm özellikler bulunmalı).
	En yüksek riskli tümör subgrupları:
	Eş zamanlı olarak CIS ile ilişkili T1G3/high grade tümörler, multipl ve/veya büyük T1G3 ve/veya tekrarlayan T1G3, prostatik üretrada CIS bulunan T1G3 tümörler, değişik histolojik tipe sahip bazı ürotelyal karsinom çeşitleri, LVİ.

2.2.5.2. Rekürrens ve Progresyon

KİOMK'lerinde bazı hastalar nüks ve progresyon açısından yüksek risk barındırırken, bazı hastalar sadece nüks açısından yüksek risk barındırmaktadır. KİOMK'lerinde nüks ve progresyon olasılıklarını tahmin edebilmek için, klinik ve patolojik parametreler ışığında, EORTC ve GUCG en anlamlı 6 klinik ve patolojik parametreye dayanan skorum sistemi ve risk tabloları geliştirmiştir.⁸

Skorum sistemi oluşturulurken tümör sayısı, boyutu, önceki rekürrens oranı, T evresi, eşlik eden CIS varlığı ve tümör derecesi gibi klinik ve patolojik parametreler esas alınmış ve toplam puanlar rekürrens ve progresyon için ayrı ayrı hesaplanmıştır.⁸ (Tablo 9) Skorumlara göre 1 yıllık ve 5 yıllık rekürrens ve progresyon oranları 4 farklı kategoriye ayrılarak hesaplanmıştır. (Tablo 10)

Tablo 9. EORTC nomogramı rekürrens ve progresyon skorlarının hesaplanmasında kullanılan parametreler

	Rekürrens	Progresyon
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör çapı		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Önceki rekürrens oranı		
Primer tümör	0	0
≤1 rekürrens/yıl	2	2
>1 rekürrens/yıl	4	2
Evre		
Ta	0	0
T1	1	4
Eşzamanlı karsinoma in situ (KİS)		
Yok	0	0
Var	1	6
Grade (WHO 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam skor	0-17	0-23

Tablo 10. Skora göre hastalık rekürrens ve progresyon olasılıkları

Rekürrens Skoru	1. Yılda Rekürrens Olasılığı		5. Yılda Rekürrens Olasılığı	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	28	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)
Progresyon Skoru	1. Yılda Progresyon Olasılığı		5. Yılda Progresyon Olasılığı	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)
2-6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

Rekürrensi belirleyen en önemli prognostik faktörler tümörün boyutu, sayısı ve önceki rekürrens oranı iken, progresyonu belirleyen en önemli prognostik faktörler T evresi, tümör derecesi ve CİS olarak bildirilmiştir.⁸ Yapılmış bir çalışmada KİOMK tanısı konulup sonrasında progrese olan hastaların prognozları tanı anında kasa invaze olanlardan daha kötü bulunmuştur.¹⁰⁸

Günümüzde EORTC-GUGG risk sınıflamasının ihtiyaçları tam olarak karşıladığı söylenemez. Bunun nedeni bu çalışmada yer alan 171 hastaya başlangıç BCG tedavisi

uygulanmış olup hastalara idame BCG tedavisi uygulanmamasıdır.⁸

Buradan yola çıkarak CUETO çalışmasına farklı intravezikal BCG rejimleri almış hastalar dahil edilerek T evresi, tümör derecesi, CİS varlığı, yaş, cinsiyet, tümör sayısı, önceki rekürrens durumu gibi parametreleri içeren bir skorelama sistemi oluşturulmuş. Bu skorelama ile kısa ve uzun dönem BCG tedavisi almış hastaların progresyon ve rekürrensi tahmin edilmeye çalışılmış. CUETO skorlamasına göre idame BCG tedavisi almış hastaların progresyon ve rekürrens verileri EORTC verilerine göre daha düşük çıkmıştır.¹²

EAU 2014 kılavuzları BCG tedavisi almış hastaların progresyon ve rekürrens risklerini hesaplamak için CUETO tablolarını kullanmayı önermektedir.¹²

2.2.5.3. Mesane Ürotelyal Karsinomu Lokal Yayılım ve Metastaz

Mesane kanserlerinin yayılımı lokal, metastatik ve implantasyon yollarıyla olmaktadır. En sık yayılım paterni lokal yayılımdır.

Lokal Yayılım

Kanser hücrelerince üretilen enzimlerin bazal membranda dejenerasyona yol açması ve kanser hücrelerinin, bazal membranı aşırp müsküler doku ve serozaya ulaşması ile gerçekleşir.¹⁰⁹ Tümör hücreleri lokal olarak orifislere, trigona, mesane dışında üretere ve üretraya, ayrıca mesaneye komşu organlara (uterus, vajina, prostat ve rektum) ve karın duvarına yayılabilir.¹¹⁰

Metastatik Yayılım

KİOMK’de yaklaşık %5 oranında lenfatik veya vasküler metastaz görülebilmekle birlikte, tümörün müsküler tabakaya ulaşması ile lenfatik ve hematojen metastaz artan sıklıkta görülmektedir. Hematojen metastaz olmaksızın erken lenfatik metastazda görülebilmektedir. Metastatik olgularda en sık metastatik bölge pelvik lenf nodlarıdır (78%). En sık hematojen metastaz alanları %38 oranında karaciğer, %36 oranında akciğer, %27 oranında kemik (sıklıkla vertebra), %21 oranında adrenal bez ve %13 oranında barsaklardır.^{111,112}

İmplantasyon

Mesane tümörleri implantasyon yolu ile abdominal duvara ve travmatize ürotelyum dokusuna (rezeke edilmiş prostatik loj, travmatize üretra) yayılabilir.¹¹¹

2.2.6. KİOMK Tedavisi

KİOMK tedavisi risk temelli yapılmaktadır. (Tablo 8) Düşük risk grubundaki hastalara tek doz intrakaviter tedavi, orta risk grubuna ise 6 kür intravezikal kemoterapi veya BCG önerilmektedir. Yüksek riskli grupta ise BCG'nin altı haftalık indüksiyon tedavisinden sonra 1-3 yıllık idame tedavisi gerekmektedir.⁹ Çok yüksek riskli alt grupta ise erken radikal sistektomi önerilmektedir.

2.2.6.1. İntravezikal Tedavi

Erken Profilaktik İntravezikal Kemoterapi

TURMT işlemi sonrası nüksü azaltmak için tek doz erken instilasyon yapılmaktadır. Amacı TURMT sonrası tümör hücre implantasyonunu engellemektir. Bu konu ile ilgili yapılmış ilk çalışmalardan birinde TURMT sonrası ilk 6 saatte epirubisin verilmiş ve placebo koluna göre nüks oranı anlamlı düşük bulunmuştur.¹¹³ Erken profilaktik intravezikal tedavide MMC, doksorubisin ve tiotepada kullanılabilir. Aralarında belirgin bir fark yoktur ancak genel olarak en sık MMC kullanılır.^{114,115} Risk sınıflamasına göre düşük riskli hastalarda tek doz intravezikal tedavi yeterlidir.⁹

Terapötik İntravezikal Kemoterapi

İntravezikal kemoterapi, ilk kez gümüş nitratın tedavi edici ajan olarak kullanımı ile 1900'lü yıllarda Herring tarafından tanımlanmıştır. İntravezikal ajan olarak Thiotepa ilk olarak 1960'lı yıllarda kullanılmıştır. Orta riskli hastalarda öncelikli olarak önerilmektedir. MMC ve epirubicin ile çeşitli dozlarda ve rejimlerde çalışmalar yapılmış olup, her ne kadar %5-15 gibi düşük oranda yan etkiler ve ilacı bırakma gibi durumlar görülsede güvenli ve iyi tolere edilebilir oldukları belirtilmiştir.¹¹⁶

Tek başına TURMT ile TURMT + adjuvant MMC ve TURMT + adjuvant BCG'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada adjuvan MMC ve adjuvan BCG ile nüks

oranının anlamlı bir şekilde düştüğü ve nüks oranları arasında MMC kolu ile BCG kolu arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirtilmiştir.¹¹⁷

Günümüzde intravezikal kemoterapi için en çok kullanılan ajanlar MMC, doksorubisin, epirubisin, thiotepa, valrubisin, etoglusiddir. Kısa dönem takiplerde nüks riskini azalttığı için terapötik intravezikal tedavi orta riskli mesane kanserlerinde önerilmektedir. Ancak progresyon üzerine etkileri bulunmamaktadır.¹¹⁸

İntravezikal BCG Uygulanması ve İdame Tedavisi

1976 yılında Morales ve arkadaşları tarafından mesane tümörü tedavisi için kullanılan BCG, immün cevabı artırıcı etkisi olan bir Mikobakter Bovis suşudur. BCG'nin etkili bir tedavi yöntemi olduğu bilinmekle birlikte, BCG'nin yüksek toksisite riski nedeniyle, her KİOMK olgusuna BCG verilmemelidir. Tedavi nüks ve progresyon ihtimali temelli planlanmalıdır. Düşük risk grubundaki hastalarda BCG kullanımı hastalığın doğal gidişini değiştirmemekle birlikte fazladan tedavi olarak düşünülebilir. Orta riskli tümörlerin tedavisi daha tartışmalıdır. Tedavi komplet bir TURMT'yi takiben intravezikal kemoterapi veya intravezikal BCG'den oluşur. Yüksek riskli KİOMK'lerinde mesane koruyucu tedavi seçeneği intravezikal BCG uygulanmasıdır.^{119,120}

EORTC tarafından yapılmış metaanalizde 4863 hastanın progresyon bilgisini içeren takip verilerinin olduğu 24 randomize çalışma değerlendirilmiştir. Toplam 3967 (81,6%) hastada sadece papiller tümör varken, 896 (18,4%) hastada primer veya eşlik eden CIS varmış. Farklı BCG suşları ve farklı idame rejimleri kullanılmış olup 4 çalışmada ise sadece 6 haftalık indüksiyon tedavisi kullanılmış. İki buçuk yıllık ortalama ve 15 yıllık maksimum takip sürelerine göre, 2568 hastanın 260'ında (9,8%) BCG tedavisine rağmen progresyon saptanırken, kontrol grubunda ki (sadece TUR, TUR + intravezikal kemoterapi, TUR+diğer immunoterapi) 2205 hastanın 304'ünde (13,8%) progresyon saptanmış. Bu sonuç BCG ile progresyon riskinde %27'lik ($p=0.0001$) bir azalmayı göstermektedir. Ta, T1 papiller tümörlülerde ve CIS'li hastalarda azalma büyüklüğü benzerdir.¹²¹

İntravezikal BCG tedavisi ilk kullanıma girdiğinde 6 haftalık olarak tanımlanmış ve uzun yıllar bu şekilde kullanılmış. Ancak yapılan bir çok çalışmada idame BCG tedavi şemasının etkinliği gösterilmiştir. SWOG prospektif randomize çalışmasında

Lamm ve ark.'ları bu hasta grubunda idame şemayı ilk 6 haftalık tedaviyi takiben 3. ve 6. aylarda 3'er haftalık instillasyonlar ve ardından da 3 yıl süresince yılda iki defa 3'er haftalık instillasyonlar şeklinde belirlemişler, nüksüz sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları idame tedavisi alan grupta sadece 6 hafta tedavi alan gruba göre belirgin olarak daha iyi olarak tespit ettiklerini yayınlamışlardır.¹²²

Öncelikle BCG tedavisi sonrası geç başarısızlık tanımının doğru yapılması gerekmektedir. İlk TUR sonrası altı haftalık BCG'ye yanıt vermeyen hastalara BCG refrakter ve BCG sonrası ilk altı ayda rekürrens gelişen hastalara erken BCG başarısızlığı denir ve bu durumların tedavi yönetimi nettir. Bu hastalara radikal sistektomi önerilir. Ancak, BCG tedavisi sonrası ilk altı ay nüks gelişmeyen ancak sonradan nüks gelişen hastalara geç BCG başarısızlığı tanısı konulur ve bu hastaların tedavisi üzerinde karşıt görüşler vardır. Bazı ürologlar bu durumda direkt radikal sistektomi önerirken bazıları da kurtarma tedavisi olarak 2. BCG kürünü önermektedirler. Bugün için üzerinde görüş birliğine varılmış tedavi yönetimi eğer nüks Ta veya CIS ise ikinci kür BCG ve eğer nüks T1G3 ise radikal sistektomidir.¹²³

2.2.6.2. Cihazla Yapılan Tedaviler

Elektromotiv İlaç Uygulamaları

Elektromotif ilaç uygulaması denilen ve uygulanan intravezikal tedavinin ürotelyal epiteli daha rahat geçip daha derine ilerlemesini sağlayan cihazla intravezikal tedavi seçeneği umut vericidir. BCG ve MMC cihazla uygulanmış ve çalışmanın ilk sonuçları olumlu çıkmıştır. Ancak daha çok hasta ile uzun dönemli onkolojik sonuçları içeren çalışmalar yapmaya gerek vardır.¹²⁴

TKT

Cihaz yardımcı bir tedavidir. Elektrot yerleştirilmiş bir üreter kateteri ve bilgisayar ünitesi ile mesanede lokal ısı artışı ve bu sayede ürotelyum hücre duvarında geçirgenlik artışı ve kemoterapötiklerin daha fazla tümörlü dokuya geçişi elde edilir. TKT ile ilgili ilk çalışmalardan biri olan ve yönteminde tanımlandığı çalışma Colombo ve ark.nın çalışmasıdır.¹²⁵

Gofrit ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada G3 tümörü olan 24 hastaya prosedür

uygulanmış ve 15'inde (62,5%) 35,3 aylık takipte rekürrens gelişmemiştir.¹²⁶

Van der Heijden ve ark.nın yapmış olduğu 90 hastayı içeren çalışmalarında TKT uygulaması ardından 1. yıl rekürrens oranı %14,3 iken, 2. yıl %24,6'ya yükseldiği ve BCG tedavisinin başarısız olduğu 41 hastalık grupta da rekürrens oranlarının %23 ve %41 olduğunu bildirilmişlerdir.¹²⁷

Witjes ve ark. 2009'da 45 hastalık bir grupta MMC'yi TKT yöntemi ile uygulamışlar ve 2 yılın sonunda total rekürrens oranının %49 (22/45 hasta) olduğunu belirtmişlerdir.¹²⁸

Bu tedavi şeklinin diğer kemoterapötikler ile de etkili olup olmayacağı bilinmemektedir. Ancak MMC ile birlikte uygulandığında oldukça yüz güldürücüdür.

Fotodinamik Tedavi

Konvansiyonel 'beyaz ışık'la sistoskopi yapıldığında özellikle CIS ve ufak papiller tümörler olmak üzere %20'den fazla olguda tümörlerin atlanabildiği bildirilmiştir. Bunu önlemek için geliştirilen fotodinamik tedavide, selektif olarak tümöre bağlanan fotosensitizatör (ışığa hassaslaştırıcı) ajanlar verilmekte, sonrasında da mesane içerisindeki kuvvetli ışık kaynağı ile tümör hücrelerinin harabiyeti hedeflenmektedir.¹²⁹

Amerika Birleşik Devletleri'nde bu yöntem onay almamışsa da Avrupa'da çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalar bu yeni teknoloji ile yıllar sonra bile nüks oranlarının azalmış olduğunu göstermiştir. Ancak bu yöntem tekrarlayan tümörlerde daha az etkilidir. Zira daha önceki cerrahi ve intravezikal tedavi nonspesifik inflamasyona yol açarak hatalı pozitif sonuçlara (inflamasyonu tümör olarak değerlendirme) yol açar.^{130,131,132}

2.2.6.3. Re-TURMT

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada ilk TURMT operasyonundan sonra önemli oranda rezidü tümör dokusunun kaldığı (T1tümörlerde %33-78, Ta tümörlerde %6). Rezidü tümör dokusu varlığının erken nüks ve progresyonu artırdığı bilinmektedir. Çalışmalarda ilk TURMT'de farklı oranlarda yanlış evreleme yapıldığı da gösterilmiştir. Daha düşük evreleme oranı genel olarak %9-49'dur. Re-TURMT yapılan hastalarda hastalıksız sağkalımın uzadığını ifade eden çalışmalar vardır. Grimm ve ark.

yaptıkları çalışmada Re-TURMT yapılanlarda %63 yapılmayanlarda %40 oranlarında 5 yıllık hastalıksız sağ kalım olduğunu bildirmişlerdir. Herr ve ark. tarafından Re-TURMT'nin, T1 mesane kanseri olan hastalarda erken sistektomi gerekebilecek olanları öngörmek için kullanılabileceği söylenmiştir.¹⁸⁻¹⁹

Re-TURMT'nin tümörün erken progresyonunu azalttığı ve BCG'ye cevap oranını artırdığı bildirilmiştir.²⁰

2.2.6.4. Erken Radikal Sistektomi

KİOMK'lerinde progresyonu kaçınılmaz olan grubu tanımlayıp erken sistektomi yapmak küratif bir seçenek gibi görünmektedir. Ancak bu yüksek riskli grupları tanımlayıp erken sistektomi seçeneğini aydınlatmak adına yapılan çalışmalar heterojen ve tartışmalıdır. Bu konudaki güncel bir çalışma, Martin-Doyle ve ark.nın yaptığı T1G3 mesane kanserinde erken sistektomi kriterlerini ortaya koymak için 15215 hastalık (56 çalışma) meta-analizdir. Bu çalışmada 5 yıllık, nüks oranı %42, progresyon oranı %21 ve kansere özgü sağkalım oranı %87 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, erken sistektomi açısından en önemli prognostik risk faktörü submukozal invazyon derinliği olarak belirtilmiştir. Ayrıca; LVİ varlığı, CİS ilişkisi, BCG tedavisi, tümör çapının 3 cm'den büyük olması ve yaşlı hasta olması gibi diğer faktörlerin de prognostik önemi olduğu belirtilmiştir.¹³³

3. GEREÇ ve YÖNTEM

2006-2018 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda patolojik değerlendirmesi T1G3 mesane ürotelyal karsinomu olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların verileri oluşturulurken otomasyon sistemindeki bilgiler, ameliyat notları ve kliniğimizce 2011 yılından bu yana tutulan TURMT datası kullanıldı.

Aşağıdaki kriterlerin herhangi birine sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı:

-TURMT öncesinde üst üriner sistem ürotelyal karsinomu öyküsü bulunan hastalar

-Tümör yükünden dolayı inkomplet TURMT yapıp sonrasında erken sistektomi ve/veya kemoterapi ve/veya radyoterapi kullanılan hastalar

-Herhangi bir klinik, patolojik veya prognostik verisinde belirsizlik olan hastalar.

-Rekürren T1G3 mesane tümörü olanlardan, çalışmaya dahil edilen spesimenleri ilk T1G3 spesimenleri olmayan hastalar

-TURMT'de kas pozitifliği öyküsü bulunan hastalar

-TURMT sırasında veya öncesinde klinik T3 veya T4 hastalığı olanlar

Tanı ve tedavisinin bir bölümü dış merkezde yapılmış olan ve çalışma dışlama kriterlerinden herhangi birini içermeyen hastalar da çalışmaya dahil edildi.

Primer, sekonder mesane tümörü farketmeksizin çalışma dışlama kriterlerinden herhangi birini içermeyen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik, klinik, patolojik ve hastalık takip süreci (nüks, progresyon, sağkalım.. vs) bilgilerini içeren yeni bir data oluşturuldu. Hastaların çalışmaya dahil edilen demografik verileri yaş ve cinsiyet, klinik verileri ise tümör sayısı, tümör boyutu ve nötrofil/lenfosit oranı idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların patoloji materyalleri patoloji bölümünce tekrardan incelenerek; submukozal invazyon derinliği, eş zamanlı LVİ varlığı, eş zamanlı CİS varlığı ve varyant histoloji varlığı tekrardan ortaya kondu ve patolojik olarak bu dört parametre çalışmaya dahil edildi.

Submukozal invazyon derinliği MM ve VP invazyonuna göre belirlendi. MM-VP invaze olmayan hastalar submukozaya fokal invaze, MM-VP invaze olan hastalar

yaygın invaze olarak kabul edildi.

Nüks TURMT işleminden sonra herhangi bir zamanda tümör görülmesi, progresyon ise TURMT işleminden sonra yapılan TURMT’de kas tabakasına invazyon gelişmesi veya klinik T3,4 ve/veya klinik N1,2 ve/veya klinik M1 hastalık gelişmesi olarak kabul edildi.

Yaş, cinsiyet, tümör boyutu, tümör sayısı, NLR, eş zamanlı CİS varlığı, eş zamanlı LVİ varlığı, varyant histoloji varlığı ve submukozal invazyon derinliği olacak şekilde toplam 9 adet parametreye göre ayrılan hasta alt grupları; nüks, nükse kadar geçen süre, progresyon, progresyona kadar geçen süre ve genel sağkalım açısından incelendi ve birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Verilerin analizi için SPSS v.25 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ile ortanca, minimum-maksimum, kategorik değişkenlerde ise frekans ve (%) şeklinde gösterildi. Değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleriyle sınıandı.

Analizler sonucu “Demografik Veriler (Cinsiyet, yaş vb)” için; sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ile ortanca, minimum-maksimum, kategorik değişkenlerde ise frekans ve (%) şeklinde gösterildi. Normal dağılıma uygunsuzluğu tespit edilen kategorik değişkenler ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında ise iki alt gruba sahip olan değişkenlerde nonparametrik testlerden Mann Whitney U testi, iki alt gruptan fazla alt gruba sahip olan değişkenlerde ise Kruskal Wallis H test (Nonparametrik ANOVA) kullanıldı. Buna ek olarak kategorik değişkenlerle kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında ise Pearson Ki-Kare Analizi gerçekleştirildi. Sağkalım analizlerinde ise Kaplan – Meier (Log Rang) Testi Sağkalım analizi testleri uygulanarak sonuçlar grafik ve tablo halinde verildi ve gerekli analizler tamamlandı. İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

2006-2018 yılları arasında patolojik değerlendirmesi T1G3 olan 157 mesane kanserli hasta mevcuttu. Altmış üç hasta çalışma dışlama kriterlerinden bir veya birden fazlasını içerdiği için çalışma dışı bırakıldı.

Dokuz hasta sadece patolojik incelemesi ÇÜTF Patoloji Ana Bilim Dalı'na yapılmış olup mesane kanseri takip verilerine ulaşılamaması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

On hastaya yüksek tümör yükü nedeniyle inkomplet rezeksiyon yapılmış olup çalışma dışı bırakıldı. Bunların 3'üne erken sistektomi yapılmış olup, 7'si ise kemoterapi ve/veya radyoterapi almak üzere Dahiliye Onkoloji Kliniği'ne konsülte edilmiş.

Yedi hasta tanı anında TNM sınıflamasına göre ileri evre hastalık olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Bunlardan 1 tanesinin önceden T2 hastalık öyküsü mevcuttu. İki tanesi klinik T3 hastalık, 2 tanesi klinik T4 hastalık, 1 tanesi klinik N2 hastalık ve bir tanesi ise M1b hastalık idi.

Üç hasta; 1 tanesi TURMT operasyonu ile eş zamanlı, 2 tanesi ise TURMT operasyonu öncesinde üst üriner sistem ürotelyal karsinomu öyküsü olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

Otuz dört hasta klinik, patolojik veya prognostik herhangi bir verisinde belirsizlik olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

Altmış bir hasta primer, 33 hasta sekonderdi. Medyan takip süresi 36.50 (2-150) aydı. Hastaların 80'i erkek 14'ü kadındı ($p= 0,013$). Medyan yaş değeri 65.50 (35-85) yılı. 94 hastanın 47'sinde (50%) nüks 27'sinde (28,7%) progresyon görüldü. Nükse kadar geçen süre medyan değeri 6 (1-83) ay iken, progresyona kadar geçen süre medyan değeri 11 (2-70) aydı (Tablo 11). Çalışmaya katılan tüm hastalar üzerinde yapılan genel sağkalım analizinde, tüm grupta genel ortalama sağkalım 92,209 ($\pm 8,009$) ay (GA 76.51 – 107.90), tüm grupta genel medyan sağkalım 96,000 ($\pm 27,294$) ay (GA 42.50 – 149.49) şeklinde bulunmuştur. (Tablo 12)

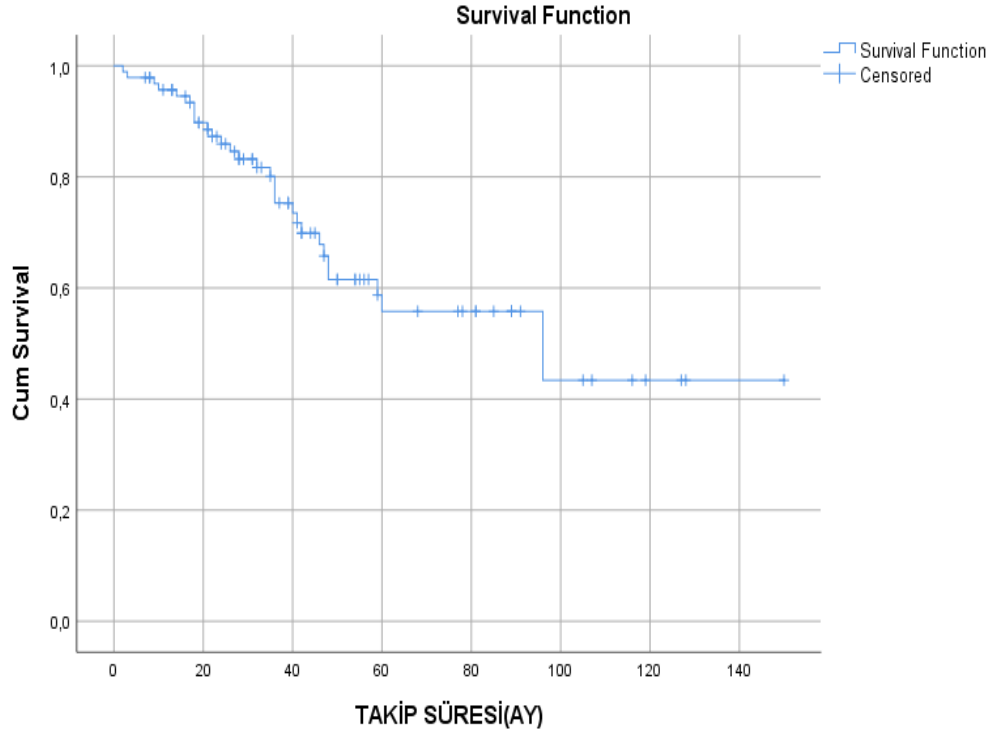
Tablo 11. Genel veriler

TÜM GRUP				
	Takip Süresi	Yaş	İlk Nüks Süresi	Progresyon Süresi
<i>SAYI</i>	94	94	47	27
<i>ORT.</i>	44,57	65,1	9,13	17,11
<i>MED.</i>	36,50	65,5	6,00	11,00
<i>SS.</i>	31,877	9,9	4	2
<i>MİN.</i>	2	35	1	2
<i>MAX.</i>	150	85	83	70

Tablo 12. Genel sağkalım verileri

DEĞİŞKEN	ORT. SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	95% GA (ay)	MEDYAN SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	95% GA (ay)
Genel grup (Tüm hastalar)	92,209	8,009	76.51 – 107.90	96,000	27,294	42.50 – 149.49

Hastalara T1G3 mesane tümörü tanısı sonrası ReTURMT yapılmış olup, hastalar indüksiyon ve 1-3 yıl idame BCG tedavisi almışlardır.



Şekil 6. Genel sağkalım grafiği

Hastaların demografik verilerinden yaş ve cinsiyet çalışmaya dahil edildi. Hastalar yaşlara göre, CUETO nomogramındaki cut off değerler baz alınarak gruplara ayrıldı.¹² Demografik verilerin detayları Tablo 13'te yer almaktadır.

Tablo 13. Demografik veriler

Demografik Veriler	Sayı		Toplam
Yaş	< 60 Yaş	23	94
	60-70 Yaş	39	
	> 70 yaş	32	
Cinsiyet	Erkek	80	94
	Kadın	14	

Klinik verilerden tümör boyutu, tümör sayısı ve NLR çalışmaya dahil edildi. Tümör boyutu ve tümör sayısında EORTC risk nomogramındaki cut off değerler baz alınarak gruplama yapıldı.⁸ NLR'de ise 2018 yılında yapılmış bir metaanalizdeki cut of değer baz alınarak gruplama yapıldı.²¹ Klinik verilerin detayları Tablo 14'te yer almaktadır.

Tablo 14. Klinik veriler

Klinik Veriler Hasta Dağılımı	Sayı		Toplam
Tümör Boyutu	< 3 cm	50	94
	≥ 3 cm	44	
Tümör Sayısı	1	35	94
	2-7	43	
	≥8	16	
NLR	<3	63	94
	≥3	31	

Patolojik verilerden submukozal invazyon derinliği, eş zamanlı CİS varlığı, eş zamanlı LVİ varlığı ve varyant histoloji varlığı çalışmaya dahil edildi. Patoloji yeniden evreleme yapmadan önce invazyon derinliği, eş zamanlı CİS varlığı, eş zamanlı LVİ varlığı ve varyant histoloji varlığı ile ilgili raporlarda yorum yapılmış hasta sayıları sırası ile 15, 1, 0 ve 5 olup, bu hastaların verilerinde yeniden evreleme sonrası değişiklik olmadı. Altı hasta submukozaya fokal invaze iken, 9 hasta yaygın invazeydi. Bir hastada eş zamanlı CİS mevcuttu. Hiçbir hastada eş zamanlı LVİ var ya da yok şeklinde yorum yapılmamıştı. On üç hastada varyant histoloji mevcuttu. Yeniden evreleme

sonrası patolojik verilerin detayları Tablo 15’te yer almaktadır.

Tablo 15. Yeniden evreleme sonrası patolojik veriler

Yeniden Evreleme Sonrası Patolojik Veriler	Sayı		Toplam
Submukozal İnvazyon Derinliği	Fokal	34	94
	Yaygın	60	
Eş Zamanlı CİS	Var	50	94
	Yok	44	
Eş zamanlı LVİ	Var	15	94
	Yok	79	
Varyant Histoloji	Var	13	94
	Yok	81	

On sekiz hastaya çeşitli sebeplerden bir veya birkaçını içermeleri nedeniyle erken sistektomi yapılmıştı. Erken sistektomi sebepleri Tablo 16’da yer almaktadır.

Tablo 16. Erken sistektomi nedenleri

Erken Sistektomi Nedeni	Sayı	Yüzde (Erken Sistektomiler İçerisinde)
Erken veya geç BCG başarısızlığı	10	55,5%
Yaygın Cis	1	5,5%
Varyant histoloji	5	27,7%
Klinik T3 veya T4	4	22,2%
Yaygın Tümör	6	33,3%

Erken sistektomi yapılan hastaların patolojik bulgularının dağılımı Tablo 17’de yer almaktadır.

Tablo 17. Erken sistektomi yapılan hastaların patolojik verileri dağılımı

Erken Sistektomi Yapılan Hastaların Patolojik Verileri	Sayı		Yüzde (Erken Sistektomiler İçerisinde)
Submukozal İnvazyon Derinliği	Fokal	3	16,6%
	Yaygın	15	83,4%
CİS	Var	12	66,6%
	Yok	6	33,4%
LVİ	Var	7	38,8%
	Yok	11	61,2%
Varyant Histoloji	Var	5	27,7%
	Yok	13	72,3%

Erken sistektomi yapılan hastaların demografik ve klinik bulgularının dağılımı Tablo 18’de yer almaktadır.

Tablo 18. Erken sistektomi yapılan hastaların demografik ve klinik verileri dağılımı

Erken Sistektomi Yapılan Hastaların Demografik ve Klinik verileri	Sayı		Yüzde (Erken Sistektomiler İçerisinde)
Yaş	< 60 Yaş	8	44,4%
	60-70 Yaş	7	38,9%
	>70 Yaş	3	16,7%
Cinsiyet	Erkek	3	16,7%
	Kadın	15	83,3%
Tümör Boyutu	< 3 cm	7	38,9%
	≥3 cm	11	61,1%
Tümör Sayısı	1	0	0%
	2-7	13	72,2%
	≥8	5	27,8%
NLR	<3	14	77,8%
	≥3	4	22,2%

Tablo 19. Submukozal invazyon derinliğinin nüks ve progresyon ile ilişkisi

			Nüks				Progresyon			
			Var	Yok	Toplam	p	Var	Yok	Toplam	p
SUBMUKOZAL İNVAZYON DERİNLİĞİ	Fokal	n	15	19	34	0,391	6	28	34	0,074
		%	44,1%	55,9%	100,0%		17,6%	82,4%	100,0%	
	Yaygın	n	32	28	60		21	39	60	
		%	53,3%	46,7%	100,0%		35,0%	65,0%	100,0%	
	Toplam	n	47	47	94		27	67	94	
		%	50,0%	50,0%	100,0%		28,7%	71,3%	100,0%	

Çalışmaya katılan katılımcılarda, submukozal invazyon derinliği ve nüks var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 19) Analiz sonucuna göre submukozal invazyon derinliği ve nüks var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p=0.391).

Çalışmaya katılan katılımcılarda, submukozal invazyon derinliği ve progresyon var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 19) Analiz sonucuna göre submukozal invazyon derinliği ve progresyon var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p=0.074).

Tablo 20. NLR'nin nüks ve progresyon ile ilişkisi

			<i>Nüks</i>				<i>Progresyon</i>			
			Var	Yok	Toplam	p	Var	Yok	Toplam	p
NLR	< 3	n	27	36	63	0,048	11	52	63	0,001
		%	42,9%	57,1%	100,0%		17,5%	82,5%	100,0%	
	≥ 3	n	20	11	31		16	15	31	
		%	64,5%	35,5%	100,0%		51,6%	48,4%	100,0%	
	Toplam	n	47	47	94		27	67	94	
		%	50,0%	50,0%	100,0%		28,7%	71,3%	100,0%	

Çalışmaya katılan katılımcılarda, NLR ve nüks var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 20) Analiz sonucuna göre NLR ve nüks var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**p=0.048**). Bu sonuca göre $NLR \geq 3$ olan grupta, $NLR < 3$ olan gruba oranla nüks olma ihtimali istatistiki açıdan anlamlı biçimde daha yüksektir denilebilmektedir.

Çalışmaya katılan katılımcılarda, NLR ve progresyon var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 20) Analiz sonucuna göre NLR ve progresyon var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**p=0.001**). Bu sonuca göre $NLR \geq 3$ olan grupta, $NLR < 3$ olan gruba oranla progresyon olma ihtimali istatistiki açıdan anlamlı biçimde daha yüksektir denilebilmektedir.

Tablo 21. Cinsiyetin nüks ve progresyon ile ilişkisi

			<i>Nüks</i>				<i>Progresyon</i>			
			Var	Yok	Toplam	p	Var	Yok	Toplam	p
CİNSİYET	Erkek	n	37	43	80	0,082	22	58	80	0,531
		%	46,3%	53,8%	100,0%		27,5%	72,5%	100,0%	
	Kadın	n	10	4	14		5	9	14	
		%	71,4%	28,6%	100,0%		35,7%	64,3%	100,0%	
	Toplam	n	47	47	94		27	67	94	
		%	50,0%	50,0%	100,0%		28,7%	71,3%	100,0%	

Çalışmaya katılan katılımcılarda, cinsiyet ve nüks var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 21) Analiz sonucuna göre cinsiyet ve nüks var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (**p=0.082**).

Çalışmaya katılan katılımcılarda, cinsiyet ve progresyon var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 21) Analiz sonucuna göre cinsiyet ve progresyon var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p=0.531$).

Tablo 22. Yaşın nüks ve progresyon ile ilişkisi

			Nüks				Progresyon			
			Var	Yok	Toplam	p	Var	Yok	Toplam	p
YAŞ	< 60	n	12	11	23	0,819	9	14	23	0,272
		%	52,2%	47,8%	100,0%		39,1%	60,9%	100,0%	
	60-70	n	18	21	39		8	31	39	
		%	46,2%	53,8%	100,0%		20,5%	79,5%	100,0%	
	> 70	n	17	15	32		10	22	32	
		%	53.1%	46.9%	100.0%		31.3%	68.8%	100.0%	
	Toplam	n	47	47	94		27	67	94	
		%	50.0%	50.0%	100.0%		28.7%	71.3%	100.0%	

Çalışmaya katılan katılımcılarda, yaş ve nüks var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 22) Analiz sonucuna göre yaş ve nüks var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p=0.819$).

Çalışmaya katılan katılımcılarda, yaş ve progresyon var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 22) Analiz sonucuna göre yaş ve progresyon var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p=0.272$).

Tablo 23. Varyant histoloji varlığının nüks ve progresyonla ilişkisi

			Nüks				Progresyon			
			Var	Yok	Toplam	p	Var	Yok	Toplam	p
VARYANT HİSTOLOJİ	Var	n	7	6	13	0.765	4	9	13	0.861
		%	53.8%	46.2%	100.0%		30.8%	69.2%	100.0%	
	Yok	n	40	41	81		23	58	81	
		%	49.4%	50.6%	100.0%		28.4%	71.6%	100.0%	
	Toplam	n	47	47	94		27	67	94	
		%	50.0%	50.0%	100.0%		28.7%	71.3%	100.0%	

Çalışmaya katılan katılımcılarda, varyant histoloji var olup olmama durumu ve nüks var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 23) Analiz sonucuna göre varyant histoloji var olup olmama durumu ve nüks var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p=0.765$).

Çalışmaya katılan katılımcılarda, varyant histoloji var olup olmama durumu ve progresyon var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 23) Analiz sonucuna göre varyant histoloji var olup olmama durumu ve progresyon var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p=0.861$).

Tablo 24. Tümör boyutunun nüks ve progresyon ile ilişkisi

			Nüks				Progresyon			
			Var	Yok	Toplam	p	Var	Yok	Toplam	p
TÜMÖR BOYUTU	< 3 cm	n	20	30	50	0.039	8	42	50	0.004
		%	40.0%	60.0%	100.0%		16.0%	84.0%	100.0%	
	≥ 3 cm	n	27	17	44		19	25	44	
		%	61.4%	38.6%	100.0%		43.2%	56.8%	100.0%	
	Toplam	n	47	47	94		27	67	94	
		%	50.0%	50.0%	100.0%		28.7%	71.3%	100.0%	

Çalışmaya katılan katılımcılarda, tümör boyutu ve nüks var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 24) Analiz sonucuna göre tümör boyutu ve nüks var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.039$). Bu sonuca göre tümör boyutu ≥ 3 olan grupta, tümör boyutu < 3 olan gruba oranla nüks olma ihtimali istatistiki açıdan anlamlı biçimde daha yüksektir denilebilmektedir.

Çalışmaya katılan katılımcılarda, tümör boyutu ve progresyon var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 24) Analiz sonucuna göre tümör boyutu ve progresyon var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.004$). Bu sonuca göre tümör boyutu ≥ 3 olan grupta, tümör boyutu < 3 olan gruba oranla progresyon olma ihtimali istatistiki açıdan anlamlı biçimde daha yüksektir denilebilmektedir.

Tablo 25. Tümör sayısının nüks ve progresyon ile ilişkisi

			<i>Nüks</i>				<i>Progresyon</i>			
			Var	Yok	Toplam	p	Var	Yok	Toplam	p
TÜMÖR SAYISI	1	n	16	19	35	0.022	8	27	35	0.005
		%	45.7%	54.3%	100.0%		22.9%	77.1%	100.0%	
	2-7	n	18	25	43		9	34	43	
		%	41.9%	58.1%	100.0%		20.9%	79.1%	100.0%	
	≥8	n	13	3	16		10	6	16	
		%	81.3%	18.8%	100.0%		62.5%	37.5%	100.0%	
	Toplam	n	47	47	94		27	67	94	
		%	50.0%	50.0%	100.0%		28.7%	71.3%	100.0%	

Çalışmaya katılan katılımcılarda, tümör sayısı ve nüks var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 25) Analiz sonucuna göre tümör sayısı ve nüks var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**p=0.022**). Bu aşamadan sonra farkın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığını saptayabilmek için gruplar analize ikişerli olarak dahil edilmek üzere analizler tekrarlanmıştır. Yapılan ikişerli analiz sonuçlarına göre 1–2-7 grubu kıyaslanmasında $p=0.733$, 1 – ≥ 8 grubu kıyaslamasında **p=0.017**, 2-7 – ≥ 8 grubu kıyaslamasında **p=0.007** olarak saptanmıştır. Kıyaslamalardan da görüleceği üzere farktan sorumlu grup ≥ 8 grubudur. Yani sonuç olarak tümör sayısı ≥ 8 olan gruptaki hastalarda nüks gelişme ihtimali diğer gruplara oranla istatistiki açıdan anlamlı biçimde yüksektir denilebilmektedir.

Çalışmaya katılan katılımcılarda, tümör sayısı ve progresyon var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 25) Analiz sonucuna göre tümör sayısı ve progresyon var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**p=0.005**). Bu aşamadan sonra farkın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığını saptayabilmek için gruplar analize ikişerli olarak dahil edilmek üzere analizler tekrarlanmıştır. Yapılan ikişerli analiz sonuçlarına göre 1 – 2-7 grubu kıyaslanmasında $p=0.838$, 1 – ≥ 8 grubu kıyaslamasında **p=0.006**, 2-7 – ≥ 8 grubu kıyaslamasında **p=0.002** olarak saptanmıştır. Kıyaslamalardan da görüleceği üzere farktan sorumlu grup ≥ 8 grubudur. Yani sonuç olarak tümör sayısı ≥ 8 olan gruptaki hastalarda progresyon gelişme ihtimali diğer gruplara oranla istatistiki açıdan anlamlı biçimde yüksektir denilebilmektedir.

Tablo 26. Eş zamanlı CİS varlığının nüks ve progresyon ile ilişkisi

			<i>Nüks</i>				<i>Progresyon</i>			
			Var	Yok	Toplam	p	Var	Yok	Toplam	p
CİS	Var	n	25	25	50	1.000	18	32	50	0.096
		%	50.0%	50.0%	100.0%		36.0%	64.0%	100.0%	
	Yok	n	22	22	44		9	35	44	
		%	50.0%	50.0%	100.0%		20.5%	79.5%	100.0%	
	Toplam	n	47	47	94		27	67	94	
		%	50.0%	50.0%	100.0%		28.7%	71.3%	100.0%	

Çalışmaya katılan katılımcılarda, eşzamanlı CİS var olup olmama durumu ve nüks var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 26) Analiz sonucuna göre eş zamanlı CİS var olup olmama durumu ve nüks var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p=1.000$).

Çalışmaya katılan katılımcılarda, eşzamanlı CİS var olup olmama durumu ve progresyon var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 26) Analiz sonucuna göre eş zamanlı CİS var olup olmama durumu ve progresyon var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p=0.096$).

Tablo 27. Eş zamanlı LVİ varlığının nüks ve progresyonla ilişkisi

			<i>Nüks</i>				<i>Progresyon</i>			
			Var	Yok	Toplam	p	Var	Yok	Toplam	p
LVİ	Var	n	12	3	15	0.011	10	5	15	<0.001
		%	80.0%	20.0%	100.0%		66.7%	33.3%	100.0%	
	Yok	n	35	44	79		17	62	79	
		%	44.3%	55.7%	100.0%		21.5%	78.5%	100.0%	
	Toplam	n	47	47	94		27	67	94	
		%	50.0%	50.0%	100.0%		28.7%	71.3%	100.0%	

Çalışmaya katılan katılımcılarda, eş zamanlı LVİ var olup olmama durumu ve nüks var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 27) Analiz sonucuna göre eş zamanlı LVİ var olup olmama durumu ve nüks var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.011$). Bu sonuca göre LVİ bulunan grupta, LVİ bulunmayan gruba oranla nüks olma ihtimali istatistiki açıdan anlamlı biçimde daha yüksektir denilebilmektedir.

Çalışmaya katılan katılımcılarda, eş zamanlı LVİ var olup olmama durumu ve progresyon var olup olmama durumu arasında yapılan kıyaslamalarda Pearson Ki-Kare testi kullanılmış, sonuçlar ise çapraz tablo halinde gösterilmiştir. (Tablo 27) Analiz sonucuna göre LVİ var olup olmama durumu ve progresyon var olup olmama durumu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Bu sonuca göre LVİ bulunan grupta, LVİ bulunmayan gruba oranla progresyon olma ihtimali istatistiki açıdan anlamlı biçimde daha yüksektir denilebilmektedir.

Tablo 28. Gruplara göre nüks ve progresyona kadar geçen zaman ile ilgili veriler

NÜKSE KADAR GEÇEN SÜRE											
	Submukozal İnvazyon Derinliği		NLR		Cinsiyet		Yaş				
	Fokal	Yaygın	< 3	≥ 3	Erkek	Kadın	< 60	60-70	> 70		
<i>SAYI</i>	15	32	27	20	37	10	12	18	17		
<i>ORT.</i>	14.33	6.69	7.67	11.10	10.32	4.70	10.08	10.50	7.00		
<i>MED.</i>	6.00	5.00	6.00	5.50	6.00	5.00	8.00	4.50	5.00		
<i>SS.</i>	20.541	5.894	6.433	18.310	14.260	1.160	6.067	19.312	6.680		
<i>MİN.</i>	4	1	1	1	1	3	3	1	1		
<i>MAX.</i>	84	28	28	84	84	6	21	84	28		
PROGRESYONA KADAR GEÇEN SÜRE											
<i>SAYI</i>	6	21	11	16	22	5	9	8	10		
<i>ORT.</i>	15.00	17.71	17.36	16.94	16.36	20.40	18.11	18.13	15.40		
<i>MED.</i>	17.00	11.00	11.00	13.00	10.50	17.00	17.00	11.00	9.00		
<i>SS.</i>	7.127	18.175	19.526	14.332	17.087	13.202	13.752	22.925	13.566		
<i>MİN.</i>	5	2	2	2	2	5	2	2	2		
<i>MAX.</i>	24	72	72	45	72	36	45	72	40		
NÜKSE KADAR GEÇEN SÜRE											
	Varyant Histoloji		Tümör Boyutu		Tümör Sayısı			CİS		LVİ	
	Var	Yok	< 3 cm	≥ 3 cm	1	2-7	≥8	Var	Yok	Var	Yok
<i>SAYI</i>	7	40	20	27	16	18	13	25	22	12	35
<i>ORT.</i>	6.86	9.53	6.95	10.74	8.88	11.44	6.23	6.16	12.50	5.08	10.51
<i>MED.</i>	3.00	6.00	5.50	6.00	5.50	6.00	5.00	5.00	6.00	5.00	6.00
<i>SS.</i>	6.440	13.672	4.454	16.454	7.482	19.193	4.764	3.693	17.973	2.906	14.577
<i>MİN.</i>	1	1	3	1	3	1	1	1	1	1	1
<i>MAX.</i>	17	84	18	84	28	84	16	17	84	11	84
PROGRESYONA KADAR GEÇEN SÜRE											
<i>SAYI</i>	4	23	8	19	8	9	10	18	9	10	17
<i>ORT.</i>	18.25	16.91	15.88	17.63	18.88	20.89	12.30	16.22	18.89	10.30	21.12
<i>MED.</i>	11.50	11.00	11.50	11.00	17.00	10.00	9.50	11.00	17.00	9.00	17.00
<i>SS.</i>	18.644	16.301	13.378	17.677	12.620	23.683	10.045	17.183	15.136	8.744	18.489
<i>MİN.</i>	5	2	5	2	5	2	2	2	2	2	2
<i>MAX.</i>	45	72	45	72	45	72	32	72	45	32	72

Çalışmaya katılan hastaların submukozal invazyon derinliği, nötrofil/lenfosit oranı, cinsiyet, yaş aralığı, varyant histoloji varlığı, tümör çapı, tümör sayısı, eşzamanlı CİS varlığı ve eş zamanlı LVİ varlığı değişkenlerine ait alt gruplara göre, nükse ve progresyona kadar geçen süre dağılımları Tablo 28’de belirtilmiştir.

Tablo 29. Nükse kadar geçen süre istatistiki analiz

NÜKSE KADAR GEÇEN SÜRE									
Değişkenler	Gruplar	N	Sıra ortalaması	Sıra Toplamı	Kuartiller			U	p
					25	50	75		
Submukozal invazyon derinliği	Fokal	15	28.97	434.50	4.00	6.00	9.00	165.500	0.088
	Yaygın	32	21.67	693.50					
NLR	< 3	27	24.09	650.50	4.00	6.00	9.00	267.500	0.957
	≥ 3	20	23.88	477.50					
Cinsiyet	Erkek	37	25.41	940.00	4.00	6.00	9.00	133.000	0.184
	Kadın	10	18.80	188.00					
Varyant Histoloji	Var	7	19.64	137.50	4.00	6.00	9.00	109.500	0.370
	Yok	40	24.76	990.50					
Tümör Boyutu	< 3 cm	20	24.15	483.00	4.00	6.00	9.00	267.000	0.948
	≥ 3 cm	27	23.89	645.00					
CİS	Var	25	22.56	564.00	4.00	6.00	9.00	239.000	0.441
	Yok	22	25.64	564.00					
LVİ	Var	12	19.83	238.00	4.00	6.00	9.00	160.000	0.221
	Yok	35	25.43	890.00					

Çalışmaya katılan hastaların submukozal invazyon derinliği, NLR, cinsiyet, varyant histoloji varlığı, tümör sayısı, eş zamanlı CİS varlığı ve eş zamanlı LVİ varlığı değişkenlerine ait alt gruplar arası nükse kadar geçen süre açısından istatistiki olarak fark olup olmadığını anlamak için veriler normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi ile test edilmiştir. Test sonuçlarına göre bahsi geçen değişkenlerin alt grupları arasında nükse kadar geçen süre açısından istatistiki derecede anlamlı herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

Tablo 30. Progresyona kadar geçen süre istatistiki analiz

PROGRESYONA KADAR GEÇEN SÜRE									
Değişkenler	Gruplar	N	Sıra ortalaması	Sıra Toplamı	Kuartiller			U	p
					25	50	75		
Submukozal invazyon	Fokal	6	15.33	92.00	5.00	11.0	24.0	55.000	0.640
	Yaygın	21	13.62	286.00					
NLR	< 3	11	14.00	154.00	5.00	11.0	24.0	88.000	1.000
	≥ 3	16	14.00	224.00					
Cinsiyet	Erkek	22	13.30	292.50	5.00	11.0	24.0	39.500	0.344
	Kadın	5	17.10	85.50					
Varyant Histoloji	Var	4	14.38	57.50	5.00	11.0	24.0	44.500	0.921
	Yok	23	13.93	320.50					
Tümör Boyutu	< 3 cm	8	14.50	116.00	5.00	11.0	24.0	72.000	0.831
	≥ 3 cm	19	13.79	262.00					
CİS	Var	18	13.25	238.50	5.00	11.0	24.0	67.500	0.487
	Yok	9	15.50	139.50					
LVİ	Var	10	10.65	106.50	5.00	11.0	24.0	51.500	0.092
	Yok	17	15.97	271.50					

Çalışmaya katılan hastaların submukozal invazyon derinliği, NLR, cinsiyet, varyant histoloji varlığı, tümör sayısı, eş zamanlı CİS varlığı ve eş zamanlı LVİ varlığı değişkenlerine ait alt gruplar arası progresyona kadar geçen süre açısından istatistiki olarak fark olup olmadığını anlamak için veriler, normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi ile test edilmiştir. Test sonuçlarına göre bahsi geçen değişkenlerin alt grupları arasında progresyona kadar geçen süre açısından istatistiki derecede anlamlı herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

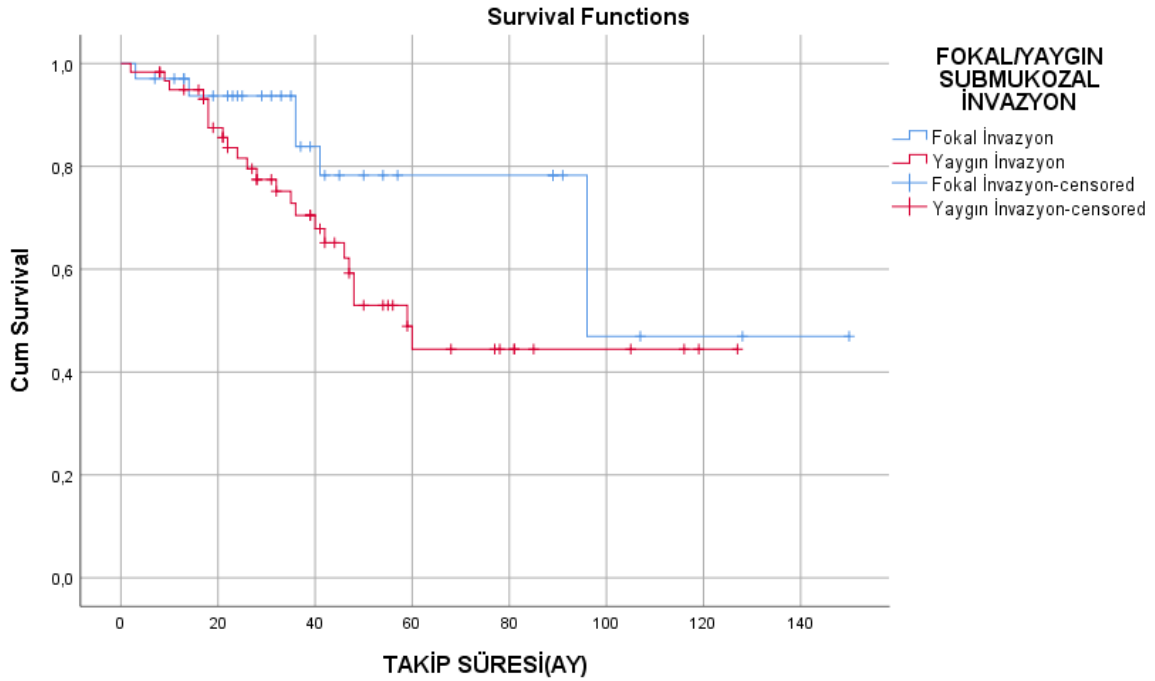
Buna ek olarak yaş ve tümör sayısı değişkenleri ile nükse kadar geçen süre ve progresyona kadar geçen süre arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki olup olmadığı Kruskal Wallis H-Testi ile sınanmıştır. Test sonucunda göre yaş değişkeni ile nükse kadar geçen süre arasında ($p=0.164$) ve progresyona kadar geçen süre ($p=0.798$) arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Tümör sayısı değişkeni ile nükse kadar geçen süre arasında ($p=0.725$) ve progresyona kadar geçen süre ($p=0.434$) arasında da istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Tablo 31. Submukozal invazyon derinliği sağkalım analizi

DEĞİŞKEN	Gruplar	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	95% GA (ay)	<i>p</i>
Submukozal İnvazyon Derinliği	Fokal	106,883	±12,686	82,01 – 131,74	0.083
	Yaygın	75,983	±7,609	61,06 - 90,89	

Fokal ve yaygın submukozal invazyon olan gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, fokal invazyon gösteren grupta ortalama sağkalım 106.88 ay (± 12.686) (GA 82.01 – 131.74), yaygın invazyon gösteren grupta ortalama sağkalım 75.98 ay (± 7.609) (GA 61.06 - 90.89), olarak görülmektedir. Fokal invazyon gösteren grup ile yaygın invazyon gösteren gruplar arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.083$). Yani çalışmaya dahil edilen bu iki grup hasta arasında sağkalım açısından istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur denilebilmektedir. (Tablo 31)

Araştırma kapsamındaki fokal ve yaygın submukozal invazyon gösteren 94 olgunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

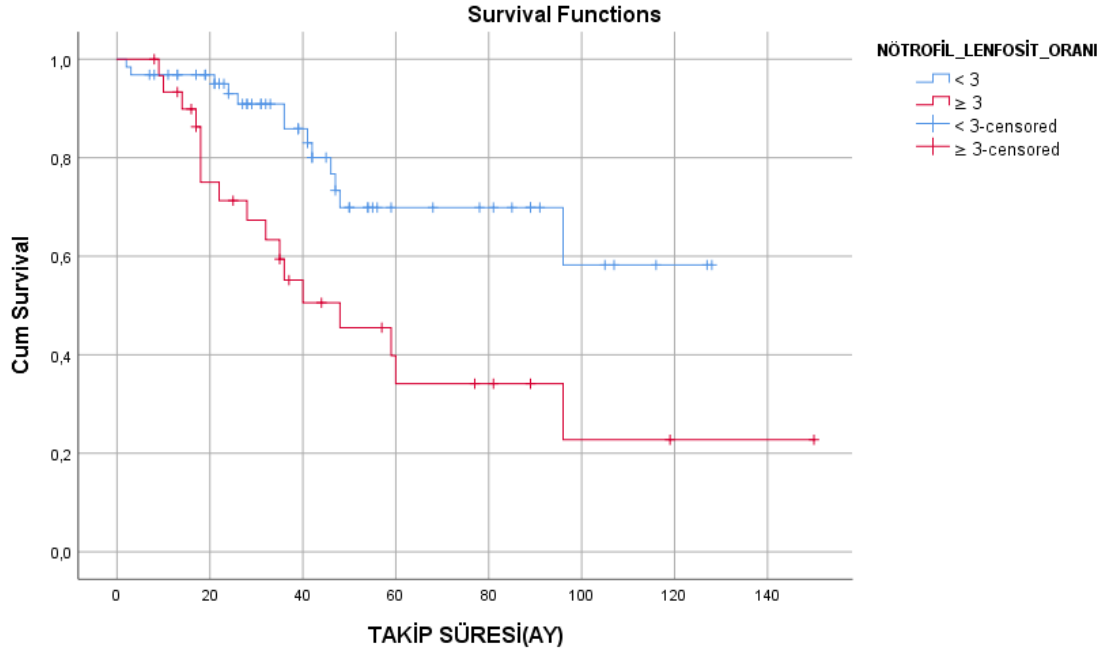
**Şekil 7. Submukozal invazyon derinliği sağkalım grafiği**

Tablo 32. NLR sağkalım analizi

DEĞİŞKEN	Gruplar	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	95% GA (ay)	p
NLR	< 3	96.209	7.406	81.692 – 110.725	0.002*
	≥ 3	65.949	11.398	43.609 – 88.289	

NLR< 3 ve NLR≥ 3 olan gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, NLR< 3 olan grupta ortalama sağkalım 96.209 ay (± 7.406) (GA 81.692 – 110.725), NLR≥ 3 olan grupta ortalama sağkalım 65.949 (± 11.398) (GA 43.609 – 88.289), olarak görülmektedir. NLR< 3 ve NLR ≥ 3 olan gruplar arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0.002**). Yani çalışmaya dahil edilen bu iki grup hasta arasından NLR< 3 olan gruptaki hastaların ortalama tahmini sağkalım süresi, NLR≥ 3 olan gruptaki hastalara oranla istatistiki açıdan anlamlı biçimde daha yüksektir denilebilmektedir. (Tablo 32)

Araştırma kapsamındaki NLR< 3 ve NLR≥ 3 olan gruplardaki 94 olgunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

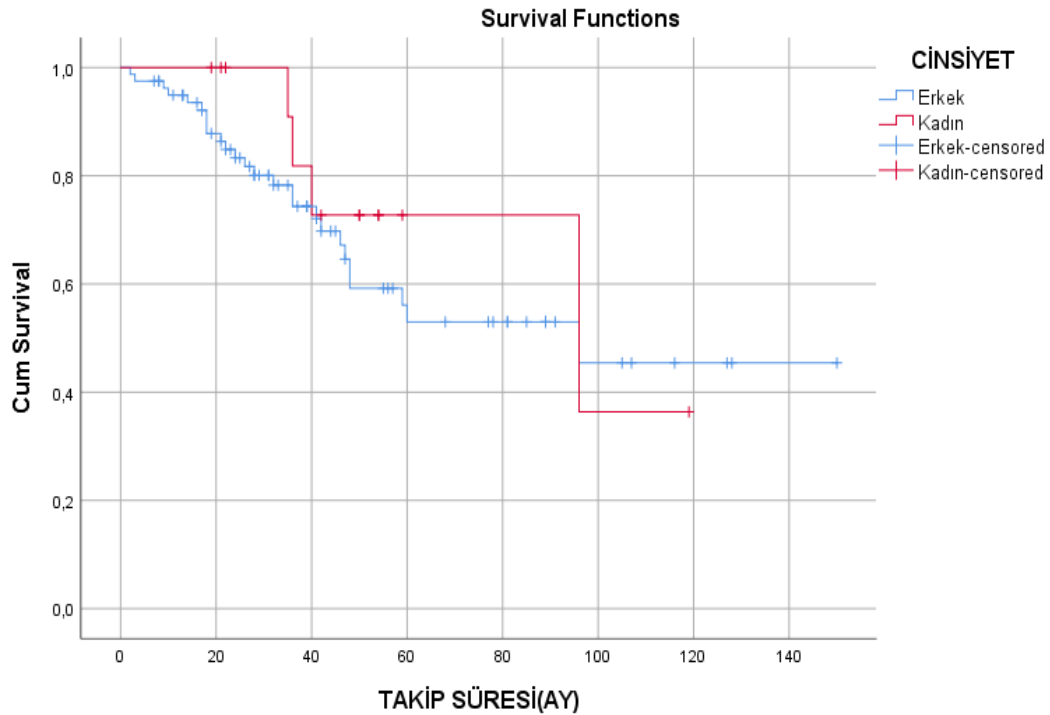
**Şekil 8. NLR sağkalım grafiği**

Tablo 33. Cinsiyet sağkalım analizi

DEĞİŞKEN	Gruplar	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	95% GA (ay)	p
Cinsiyet	Erkek	91.370	8.743	74.234 – 108.506	0.462
	Kadın	88.273	11.167	66.384 – 110.161	

Erkek ve kadın grupları arası yapılan sağkalım analizinde, erkek grubunda ortalama sağkalım 91.370 ay (± 8.743) (GA 74.234 – 108.506), kadın grubunda ortalama sağkalım 88.273 ay (± 11.167) (GA 66.384 – 110.161) olarak görülmektedir. Erkek ile kadın grupları arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.462$). Yani çalışmaya dahil edilen bu iki grup hasta arasında sağkalım açısından istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur denilebilmektedir. (Tablo 33)

Araştırma kapsamındaki erkek ve kadın gruplarından oluşan 94 olgunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

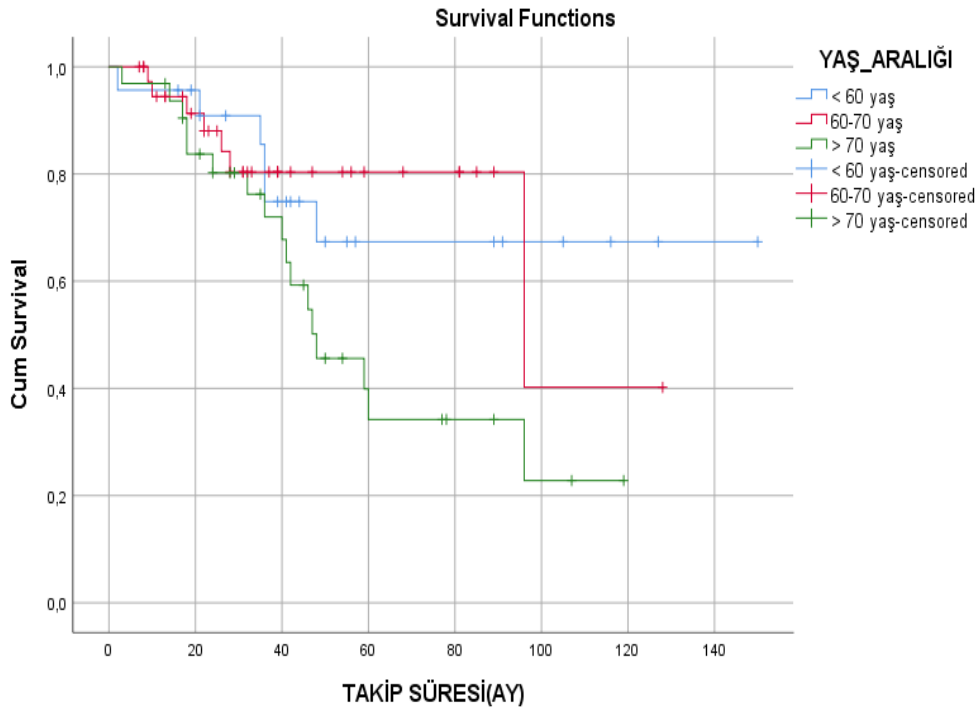
**Şekil 9. Cinsiyet sağkalım grafiği**

Tablo 34. Yaş sağkalım analizi

DEĞİŞKEN	Gruplar	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	95% GA (ay)	<i>p</i>
Yaş	< 60	111.428	13.212	85.532 – 137.324	0.055
	60-70	93.905	11.286	71.784 – 116.026	
	> 70	62.444	7.962	46.839 – 48.839	

< 60 yaş, 60-70 yaş ve > 70 yaş grupları arası yapılan sağkalım analizinde, < 60 yaş grubunda ortalama sağkalım 111.428 ay (± 13.212) (GA 85.532 – 137.324), 60-70 yaş grubunda ortalama sağkalım 93.905 ay (± 11.286) (GA 71.784 – 116.026) ve > 70 yaş grubunda ortalama sağkalım 62.444 ay (± 7.962) (GA 46.839 – 48.839) olarak görülmektedir. Bu üç yaş grubu arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.055$). Yani çalışmaya dahil edilen bu üç grup hasta arasında sağkalım açısından istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur denilebilmektedir. (Tablo 34)

Araştırma kapsamındaki yaş gruplarından oluşan 94 olgunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

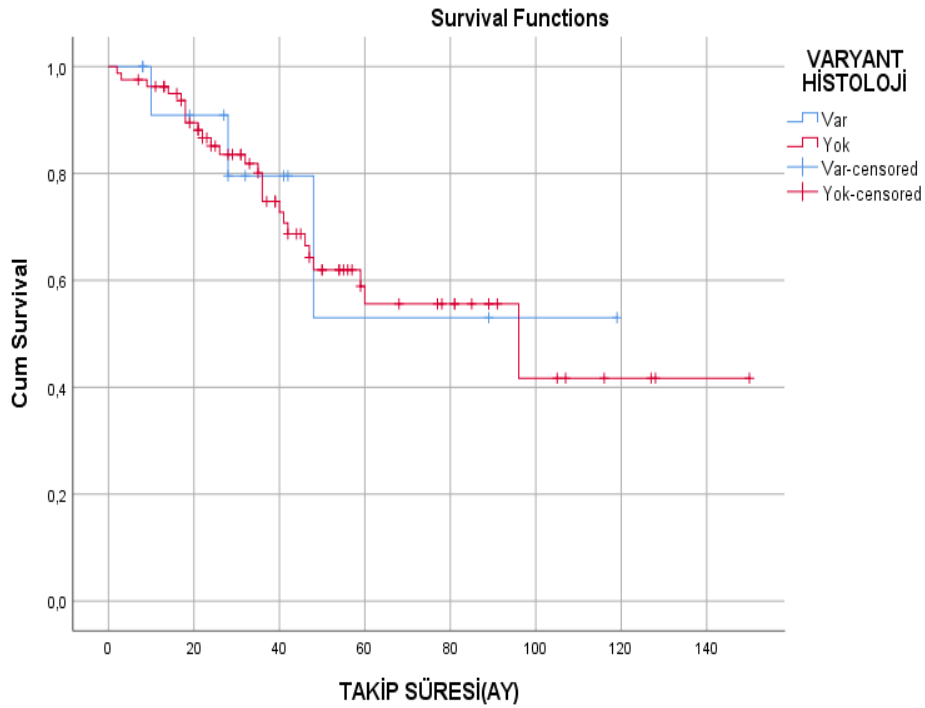
**Şekil 10. Yaş sağkalım grafiği**

Tablo 35. Varyant histoloji varlığı sağkalım analizi

DEĞİŞKEN	Gruplar	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	95% GA (ay)	<i>p</i>
Varyant Histoloji	Var	79.924	18.219	44.214 – 115.634	0.794
	Yok	91.137	8.482	74.512 – 107.762	

Varyant histoloji olan ve varyant histoloji olmayan grupları arası yapılan sağkalım analizinde, varyant histoloji olan grupta ortalama sağkalım 79.924 ay (± 18.219) (GA 44.214 – 115.634), varyant histoloji olmayan grupta ortalama sağkalım 91.137 ay (± 8.482) (GA 74.512 – 107.762) olarak görülmektedir. Varyant histoloji olan ile varyant histoloji olmayan gruplar arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.794$). Yani çalışmaya dahil edilen bu iki grup hasta arasında sağkalım açısından istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur denilebilmektedir. (Tablo 35)

Araştırma kapsamındaki varyant histoloji olan ve varyant histoloji olmayan gruplarından oluşan 94 olgunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

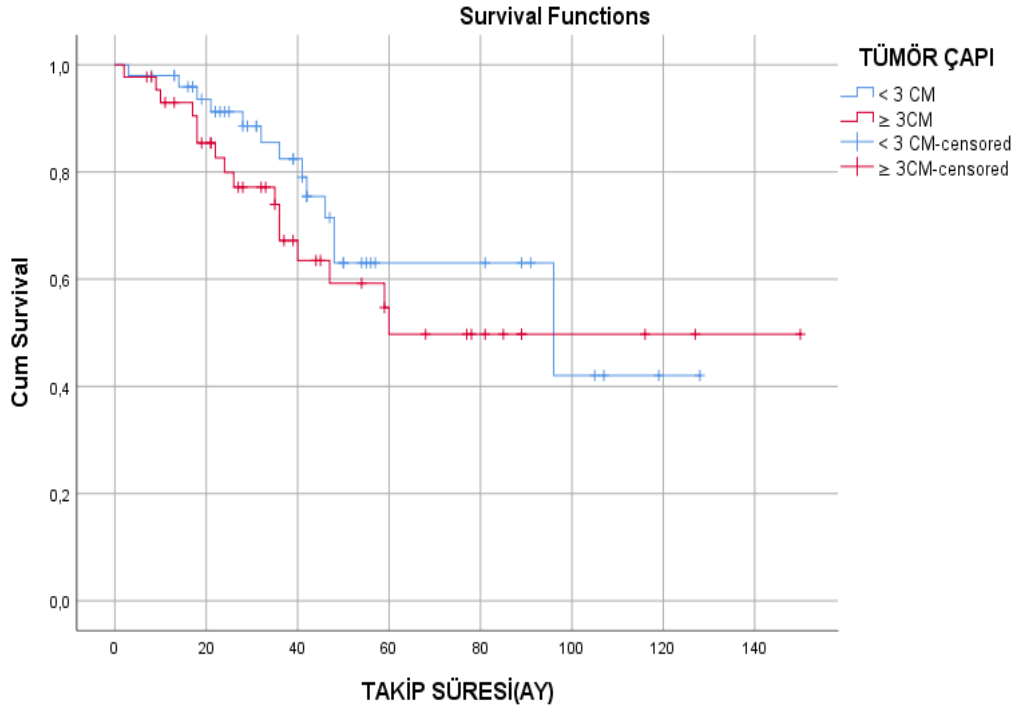
**Şekil 11. Varyant histoloji varlığı sağkalım grafiği**

Tablo 36. Tümör boyutu sağkalım analizi

DEĞİŞKEN	Gruplar	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	95% GA (ay)	p
Tümör Boyutu	< 3 cm	86.848	8.205	70.766 - 102.929	0.358
	≥ 3 cm	91.098	10.942	69.652 - 112.544	

Tümör boyutu < 3 cm olan ve tümör boyutu ≥ 3 cm olan gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, tümör boyutu < 3 cm olan grupta ortalama sağkalım 86.848 ay (± 8.205) (GA 70.766 - 102.929), tümör boyutu ≥ 3 cm olan grupta ortalama sağkalım 91.098 ay (± 10.942) (GA 69.652 - 112.544) olarak görülmektedir. Tümör boyutu < 3 cm ve tümör boyutu ≥ 3 cm olan gruplar arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0.358$). Yani çalışmaya dahil edilen bu iki grup hasta arasında sağkalım açısından istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur denilebilmektedir. (Tablo 36)

Araştırma kapsamındaki tümör boyutu < 3 cm ve tümör boyutu ≥ 3 cm olan gruplardaki 94 olgunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

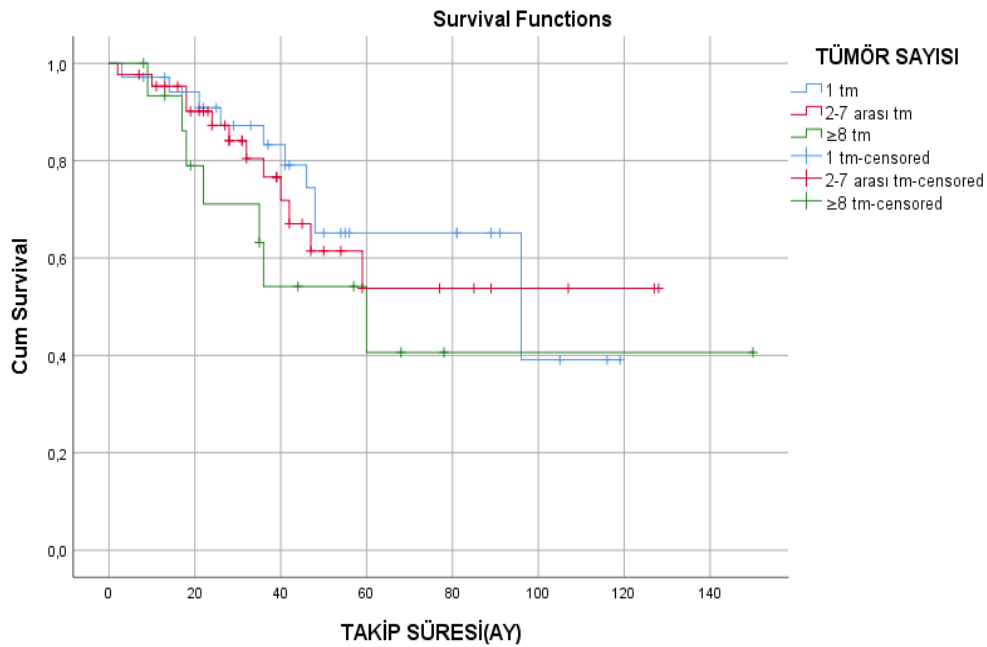
**Şekil 12. Tümör boyutu sağkalım grafiği**

Tablo 37. Tümör sayısı sağkalım analizi

DEĞİŞKEN	Gruplar	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	95% GA (ay)	<i>p</i>
Tümör Sayısı	1	83.403	7.968	67.786 – 99.021	0.442
	2-7	85.257	9.819	66.012 - 104.501	
	≥8	79.910	17.984	44.661 - 115.159	

Bir tümörü olan, 2-7 tümörü olan ve ≥ 8 tümörü olan gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, 1 tümörü olan grupta ortalama sağkalım 83.403 ay (± 7.968) (GA 67.786 – 99.021), 2-7 tümörü olan grupta ortalama sağkalım 85.257 ay (± 9.819) (GA 66.012 - 104.501) ve ≥ 8 tümörü olan grupta ortalama sağkalım 79.910 ay (± 17.984) (GA 44.661 - 115.159) olarak görülmektedir. Bu üç tümör sayısı grubu arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.442$). Yani çalışmaya dahil edilen bu üç grup hasta arasında sağkalım açısından istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur denilebilmektedir. (Tablo 37)

Araştırma kapsamındaki tümör sayısı gruplarından oluşan 94 olgunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

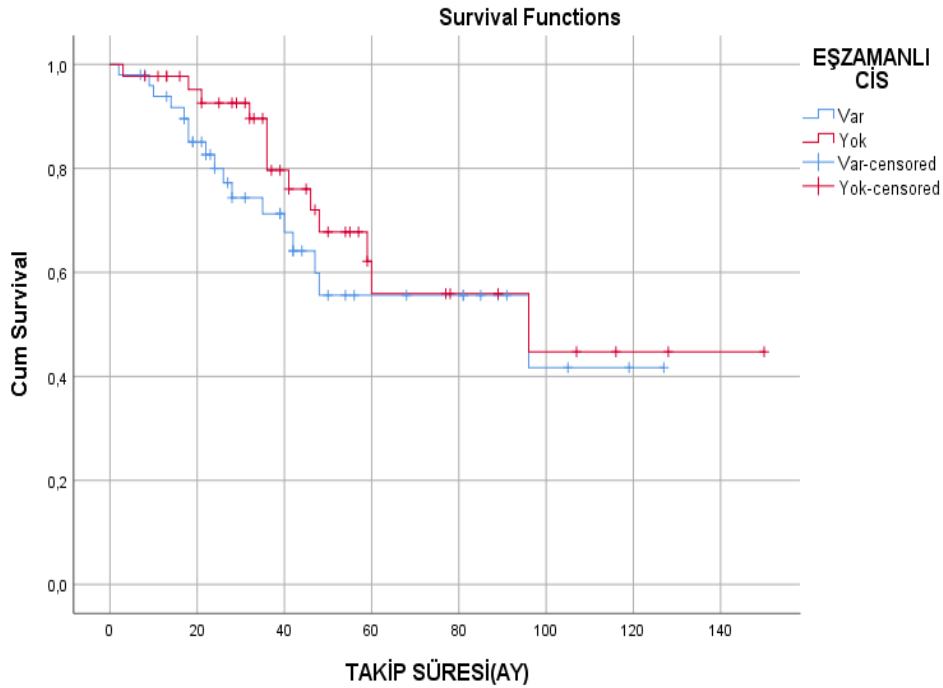
**Şekil 13. Tümör sayısı sağkalım grafiği**

Tablo 38. Eş zamanlı CİS varlığı sağkalım analizi

DEĞİŞKEN	Gruplar	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	95% GA (ay)	<i>p</i>
CİS	Var	78.959	8.709	61.890 - 99.028	0.341
	Yok	95.873	11.282	73.760 – 117.987	

Eş zamanlı CİS olan ve eş zamanlı CİS olmayan grupları arası yapılan sağkalım analizinde, eş zamanlı CİS olan grupta ortalama sağkalım 78.959 ay (± 8.709) (GA 61.890 - 99.028), eş zamanlı CİS olmayan grupta ortalama sağkalım 95.873 ay (± 11.282) (GA 73.760 – 117.987) olarak görülmektedir. Eş zamanlı CİS olan ile eş zamanlı CİS olmayan grupları arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.341$). Yani çalışmaya dahil edilen bu iki grup hasta arasında sağkalım açısından istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur denilebilmektedir. (Tablo 38)

Araştırma kapsamındaki eş zamanlı CİS olan ve eş zamanlı CİS olmayan gruplarından oluşan 94 olgunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

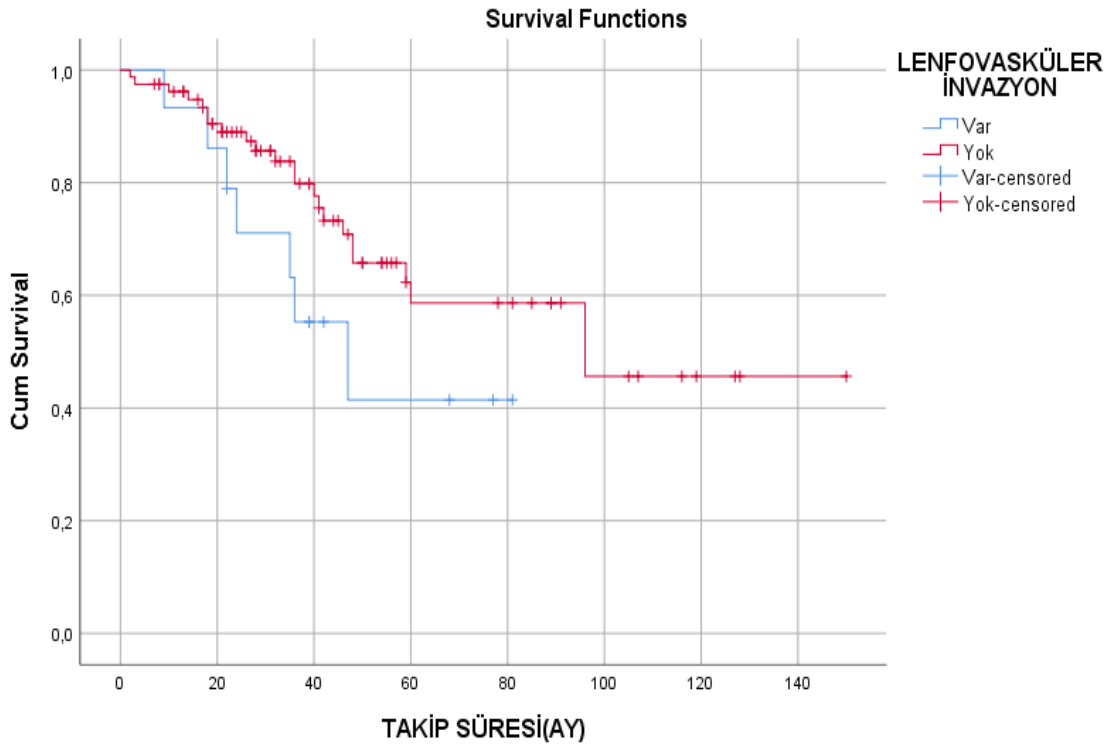
**Şekil 14. Eş zamanlı CİS varlığı sağkalım grafiği**

Tablo 39. Eş zamanlı LVİ varlığı sağkalım analizi.

DEĞİŞKEN	Gruplar	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	95% GA (ay)	p
LVİ	Var	51.054	7.845	35.677 – 66.430	0.131
	Yok	95.793	8.661	78.817 – 112.770	

LVİ olan ve LVİ olmayan gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, LVİ olan grupta ortalama sağkalım 51.054 ay (± 7.845) (GA 35.677 – 66.430), LVİ olmayan grupta ortalama sağkalım 95.793 ay (± 8.661) (GA 78.817 – 112.770) olarak görülmektedir. LVİ olan ile LVİ olmayan gruplar arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.131$). Yani çalışmaya dahil edilen bu iki grup hasta arasında sağkalım açısından istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur denilebilmektedir. (Tablo 39)

Araştırma kapsamındaki LVİ olan ve LVİ olmayan gruplardan oluşan 94 olgunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;



Şekil 15. Eş zamanlı LVİ varlığı sağkalım grafiği

Çalışmaya dahil edilen parametrelerin nüks ihtimali, nükse kadar geçen süre, progresyon ihtimali, progresyona kadar geçen süre ve genel sağkalım üzerine etkilerinin p değerleri özet halinde Tablo 40'ta verilmiştir.

Tablo 40. Parametrelerin istatistiki analiz özeti. (p<0,05 anlamlı)

	Nüks	Nükse Kadar Geçen Süre	Progresyon	Progresyona Kadar Geçen Süre	Genel Sağkalım
Submukozal İnvazyon Derinliği	p= 0,391	p= 0,088	p= 0,074	p= 0,640	p= 0,083
CİS	p= 1,000	p= 0,441	p= 0,096	p= 0,487	p= 0,341
LVI	p= 0,011	p= 0,221	p= <0,001	p= 0,092	p= 0,131
Varyant Histoloji	p= 0,765	p= 0,370	p= 0,861	p= 0,921	p= 0,794
Yaş	p= 0,819	p= 0,164	p= 0,272	p= 0,725	p= 0,055
Cinsiyet	p= 0,082	p= 0,184	p= 0,531	p= 0,344	p= 0,462
Tümör Boyutu	p= 0,039	p= 0,948	p= 0,004	p= 0,831	p= 0,358
Tümör Sayısı	p= 0,022	p= 0,798	p= 0,005	p= 0,434	p= 0,442
NLR	p= 0,048	p= 0,957	p= 0,001	p= 1,000	p= 0,002

5. TARTIŞMA

T1G3 mesane kanseri olan hastalarda nüks ve progresyon için tanımlanmış çeşitli risk faktörleri ve nomogramlar olsa da hangi hasta grubunun progrese olacağı sorusuna halen tam olarak cevap verilememektedir. Hastaya erken sistektomi yapılması yönünde uyarıcı olan ve hastayı risk sınıflamasında çok yüksek riskli hastalık kategorisine sokan çeşitli durumlar tanımlanmış ve kılavuzlara girmişse de kimlere erken sistektomi yapılması gerektiği de halen net olarak cevaplanamamaktadır.

Biz de tez çalışmamızda çeşitli demografik, klinik ve patolojik verilerin T1G3 mesane kanserli hastalarda nüks ihtimali, nükse kadar geçen süre, progresyon ihtimali, progresyona kadar geçen süre ve genel sağkalım üzerine olan etkilerini inceledik.

Cinsiyet

Cinsiyetin nüks ihtimali ve progresyon ihtimali üzerine etkisi ile ilgili literatürde farklı veriler bulunmaktadır. 2006 yılında yapılan EORTC çalışması subgrup analizinde T1G3, T1G3 + CİS olan gruplarda 1 ve 5 yıllık nüks ve progresyon ihtimalinde cinsiyetin etkisinin bulunmadığı görülmüştür.⁸ 2009 yılında yapılan CUETO çalışması subgrup analizinde T1G3, T1G3 + CİS olan gruplarda cinsiyetin nüks açısından anlamlı bir parametre olduğu ve kadın cinsiyetin nüks açısından bir risk faktörü olduğu ancak cinsiyetin progresyon üzerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür.¹² 2015 yılında 15215 hastayı içeren ve hastaların %75'ten fazlasının T1G3 olduğu bir metaanalizde kadın cinsiyetin progresyon açısından bir risk faktörü olduğu, ancak nüks ve kanser spesifik sağkalım açısından risk faktörü olmadığı görülmüştür.¹³³ 2016 yılında 1-3 yıl idame BCG tedavisi almış 1812 Ta – T1 mesane tümörlü hastayı içeren bir metaanalizde genel sağkalım ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.¹³⁵ 2018 yılında adjuvan BCG tedavisi almış 1289 T1G3 mesane kanserli hastayı içeren bir çalışmada ise cinsiyetin progresyon üzerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür.¹³⁴

Bizim çalışmamızda cinsiyet ile nüks arasında anlamlı bir ilişki bulunmasa da kadınlardaki nüks oranına bakacak olursak erkeklere göre yüksek olduğu görülmekte. İstatistiki olarak cinsiyet ve nüks arasında anlamlı bir sonuç çıkmaması kadın hasta sayısının az olmasına ve erken sistektomi yapılan 18 hastanın 15'inin (83.3%) kadın

olmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda cinsiyet ve progresyon arasında anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Bu durum erken sistektomi yapılan 18 hastanın 15'inin (83.3%) kadın olmasına ve progresyon gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının homojen olmayışına bağlı olabilir. Nükse kadar geçen süre kadınlarda, progresyona kadar geçen süre ise erkeklerde daha düşük bulunmuş olsa da bu durum istatistiki olarak 2006 yılı EORTC çalışmasına benzer olarak anlamsız bulunmuştur. Genel sağkalım açısından çalışmamızda, 2016 yılında yapılmış metaanaliz ile uyumlu olarak kadın ve erkek grubunda farklılık görülmemiştir.

Yaş

Yaş faktörünün nüks ihtimali ve progresyon ihtimali üzerine etkisi ile ilgili literatürde farklı veriler bulunmaktadır. 2006 yılında yapılan EORTC çalışması subgrup analizinde T1G3 ve T1G3 + CİS olan gruplarda 1 ve 5 yıllık nüks ve progresyon ihtimali üzerinde yaş faktörünün etkisinin olmadığı görülmüştür.⁸ 2009 yılında yapılan CUETO çalışması subgrup analizinde T1G3 ve T1G3 + CİS olan gruplarda 1 ve 5 yıllık nüks ve progresyon ihtimali üzerinde yaş faktörünün etkili olduğu görülmüştür.¹² 2015 yılında 15215 hastayı içeren ve hastaların %75'ten fazlasının T1G3 olduğu bir metaanalizde ileri yaştan progresyon ve kanser spesifik sağkalım açısından risk faktörü olduğu, ancak nüks açısından risk faktörü olmadığı görülmüştür.¹³³ 2016 yılında 1-3 yıl idame BCG tedavisi almış 1812 Ta – T1 mesane tümörlü hastayı içeren bir metaanalizde genel sağkalım ile grade ve yaş arasında korelasyon bulunmuş olup grade ve yaşa göre genel sağkalım tahmini için bir nomogram oluşturulmuştur.¹³⁵ 2018 yılında adjuvan BCG tedavisi almış 1289 T1G3 mesane kanserli hastayı içeren bir çalışmada ise yaştan progresyon üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür.¹³⁴

Bizim çalışmamızda yaş ile nüks ihtimali, nükse kadar geçen süre, progresyon ihtimali ve progresyona kadar geçen süre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Erken sistektomi yapılan 18 hastanın çalışmaya dahil edilmesinin 2009 yılı CUETO çalışmasından farklı sonuçlar çıkmasına bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Çünkü erken sistektomi yapılan 18 hastadan; 8 hasta <60 yaş, 7 hasta 60-70 yaş gruplarına dahil olup >70 yaş grubundan sadece 3 hastaya erken sistektomi yapılmıştır. Çalışmamızda yaş ile nüks ve progresyon arasında ilişki bulunmamasının hasta sayısının yetersiz olmasına ve progresyon gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının

heterojenitesine baēlı olabileceēi dūřunūlmektedir. Yař ve genel saēkalım arasında 2016 yılında yapılmış olan metaanalizden farklı olarak çalışmamızda anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu durum 2016 yılında yapılmış metaanaliz Ta tūmōrū olan hasta grubunda içermekteyken, bizim çalışmamızın sadece T1 hasta grubunu içermesine ve çalışmamızdaki hasta sayısının yetersiz olmasına baēlı olabilir.

Tūmōr Boyutu

Tūmōr boyutunun nūks ve progresyona etkisi ile ilgili literatūrde farklı veriler bulunmaktadır. 2006 yılında yapılan EORTC alıřması subgrup analizinde T1G3 ve T1G3 + CİS olan gruplarda 1 ve 5 yıllık nūks ve progresyon ihtimali ūzerinde tūmōr boyutunun etkili olduēu gōrūlmūřtır.⁸ 2009 yılında yapılan CUETO alıřması subgrup analizinde T1G3 ve T1G3 + CİS olan gruplarda 1 ve 5 yıllık nūks ve progresyon ūzerinde tūmōr boyutunun etkili olmadıēı gōrūlmūřtır.¹² 2015 yılında 15215 hastayı içeren ve hastaların %75'ten fazlasının T1G3 olduēu bir metaanalizde tūmōr boyutunun nūks, progresyon ve kanser spesifik saēkalım açısından risk faktōrū olduēu gōrūlmūřtır.¹³³ 2016 yılında 1-3 yıl idame BCG tedavisi almıř 1812 Ta – T1 mesane tūmōrlū hastayı içeren bir metaanalizde genel saēkalım ile tūmōr boyutu arasında korelasyon bulunmamıřtır.¹³⁵ 2018 yılında adjuvan BCG tedavisi almıř 1289 T1G3 mesane kanserli hastayı içeren bir çalıřmada ise tūmōr boyutunun progresyon ūzerinde etkili olduēu gōrūlmūřtır.¹³⁴

Bizim alıřmamızda ise 2009 yılı CUETO alıřması, 2015 yılındaki metaanaliz ve 2018 yılındaki metaanaliz ile uyumlu olarak tūmōr boyutunun nūks ve progresyon ihtimali ūzerinde etkili olduēu gōrūlmūřtır. Ancak nūkse ve progresyona kadar geçen sūre ūzerinde etkili olmadıēı gōrūlmūřtır. Erken sistektomi yapılan hastalardan 7'sinin (38.9%) tūmōr boyutu <3cm, 11'inin (61.1%) ise ≥3cm olup, çalıřmamızda nūkse ve progresyona kadar geçen sūre ile tūmōr boyutu arasında korelasyon bulunmaması bu duruma baēlı olabilir. Bir nedende hasta sayısının az olması ve progresyon geliřen ve geliřmeyen grupların heterojenitesi olabilir. Çalıřmamızda genel saēkalım ile tūmōr boyutu arasında 2016 yılında yapılmıř metaanaliz ile uyumlu olarak korelasyon bulunmamıřtır.

Tūmōr Sayısı

Tümör sayısının nüks ve progresyona etkisi ile ilgili literatürde farklı veriler bulunmaktadır. 2006 yılında yapılan EORTC çalışması subgrup analizinde T1G3 grubunda 1 ve 5 yıllık nüks ve progresyon ihtimali üzerinde tümör sayısının etkili olduğu görülmüştür. T1G3 + CİS grubunda ise tümör sayısının 1 ve 5 yıllık nüks ihtimali üzerinde etkili olduğu ancak progresyon üzerinde etkili olmadığı görülmüştür.⁸ 2009 yılında yapılan CUETO çalışması subgrup analizinde T1G3 grubunda tümör sayısının 1 ve 5 yıllık nüks ihtimali üzerine etkili olduğu görülmüşken, 1 ve 5 yıllık progresyon ihtimali üzerine etkili olmadığı görülmüştür. T1G3 + CİS grubunda tümör sayısının 1 ve 5 yıllık nüks ve progresyon ihtimali üzerinde etkili olduğu görülmüştür.¹² 2015 yılında 15215 hastayı içeren ve hastaların %75'ten fazlasının T1G3 olduğu bir metaanalizde tümör sayısının nüks üzerinde etkili olduğu ancak progresyon ve kanser spesifik sağkalım üzerinde etkili olmadığı görülmüştür.¹³³ 2016 yılında 1-3 yıl idame BCG tedavisi almış 1812 Ta – T1 mesane tümörlü hastayı içeren bir metaanalizde genel sağkalım ile tümör sayısı arasında korelasyon bulunmamıştır.¹³⁵ 2018 yılında adjuvan BCG tedavisi almış 1289 T1G3 mesane kanserli hastayı içeren bir çalışmada ise tümör sayısının progresyon üzerinde etkili olduğu görülmüştür.¹³⁴

Bizim çalışmamızda tümör sayısı ile nüks ihtimali arasında EORTC ve CUETO çalışması ile uyumlu olarak korelasyon bulunmuştur. Tümör sayısı ile progresyon arasında EORTC çalışmasında T1G3 + CİS grubunda, CUETO çalışmasında ise T1G3 grubunda korelasyon bulunmamış olup eş zamanlı CİS bulunan hastaları da içeren bizim çalışmamızda tümör sayısı ile progresyon arasında korelasyon bulunmuştur. Nükse ve progresyona kadar geçen süre arasında EORTC ve CUETO çalışmasından farklı olarak çalışmamızda korelasyon bulunmaması, erken sistektomi yapılan hastaların tamamının (100%) multiple tümörleri olmasına ayrıca progresyon içeren ve içermeyen grupların heterojenitesine bağlı olabilir. Genel sağkalım ile tümör sayısı arasında 2016 yılında yapılmış metaanaliz ile uyumlu olarak korelasyon bulunmamıştır.

NLR

2018 yılında yapılan, 1-3 yıl adjuvan BCG tedavisi almış 1046 T1G3 mesane tümörlü hastayı içeren metaanalizde preoperatif NLR<3 ve NLR≥3 olan hasta grupları karşılaştırdığında; preoperatif NLR'nin ≥3 olmasının nüks, progresyon, kanser spesifik sağkalım ve genel sağkalım açısından risk faktörü olduğu görülmüş.²¹

Bizim çalışmamızda da 2018 yılında yapılmış metaanalizle uyumlu olarak preoperatif NLR'nin ≥ 3 olmasının nüks, progresyon ve genel sağkalım açısından bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Çalışmamızda nükse ve progresyona kadar geçen süre ile preoperatif NLR arasında bir korelasyon bulunmaması NLR<3 ve NLR ≥ 3 hasta gruplarının ve progresyon gelişen, gelişmeyen hasta gruplarının heterojenitesine ve hasta sayısının yetersiz olmasına bağlı olabilir.

Submukozal İnvazyon Derinliği

2016 yılında Van Rhijn ve ark.'nın yapmış olduğu 134 T1 mesane tümörlü hastayı içeren çalışmada invazyon derinliği açısından hastalar T1-mikroinvaziv (m) T1-yaygın invaziv (e) ve muskularis mukoza-vasküler pleksus invazyonuna göre T1a,b,c şeklinde gruplara ayrılmış. T1m,e şeklinde subgruplama ile progresyon ve kanser spesifik sağkalım arasında korelasyon bulunmuş olup T1a,b,c subgrup analizi ile korelasyon bulunmamış.¹⁶ 2013 yılında Fadi Brimo ve ark.'larının yapmış olduğu 86 T1 mesane tümörlü hastanın yer aldığı çalışmada maksimum tümör derinliği nüks ve progresyonla ilişkili bulunmuş olup, maksimum tümör çapı nüksle ilişkisiz progresyonla ilişkili bulunmuş. Üç mm'den daha derin invazyon ve/veya invazif odak çapı 6 mm'den geniş olduğunda %100 progresyon görülmüş.¹⁷ 2012 yılında Morgan Reupret ve ark.'larının yapmış olduğu 587 T1 hastayı içeren bir metaanalizde submukozal invazyon derinliği muskularis mukoza (MM) vasküler pleksus (VP) invazyonuna göre belirlenmiş. MM-VP invaze olmayan hastalar T1a, MM-VP invaze olan hastalar T1b olarak kabul edilmiş. T1b hastalığın nüks, progresyon ve kanser spesifik sağkalım açısından bir risk faktörü olduğu görülmüş.¹³⁶ 2018 yılında Wolfgang Otto ve ark.'larının yapmış olduğu 322 T1G3 mesane tümörlü hastayı içeren çalışmada hastaların 139 tanesi mesaneye instilasyon tedavisi almamış olup, 183 tanesi mesaneye instilasyon tedavisi almış. Patolojik subgruplamada invazyon derinliğine göre hastalar <1 HPF (tahmini olarak 0.5mm) ve ≥ 1 HPF olarak gruplara ayrılmış. Mesaneye instilasyon tedavisi almış veya almamış olan hastalarda invazyon derinliği ile progresyon, kanser spesifik sağkalım ve genel sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamış.¹³⁷

Bizim çalışmamızda ise Morgan Reupret ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmadaki gibi submukozal invazyon derinliği muskularis mukoza (MM) vasküler pleksus (VP) invazyonuna göre belirlendi. MM-VP invaze olmayan hastalar

submukozaya fokal invaze, MM-VP invaze olan hastalar yaygın invaze olarak kabul edildi. Çalışmamızda Wolfgang Otto ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmaya benzer olarak ve Morgan Reupret ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmadan farklı olarak invazyon derinliği ile nüks arasında korelasyon bulunmadı. İnvazyon derinliği ile nüks ihtimali arasında korelasyon bulunmaması erken sistektomi yapılan 18 hastadan 15'inin (83,4%) submukozaya yaygın invaze olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda Wolfgang Otto ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmaya benzer olarak, Morgan Reupret ve ark.'larının, Van Rhijn ve ark.'nın, Fadi Brimo ve ark.'larının, yapmış olduğu çalışmalardan farklı olarak progresyon ile invazyon derinliği arasında korelasyon bulunmamıştır. İnvazyon derinliği ile progresyon ihtimali arasında korelasyon bulunmaması erken sistektomi yapılan 18 hastadan 15'inin (83,4%) submukozaya yaygın invaze olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda Wolfgang Otto ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmaya benzer olarak invazyon derinliği ile genel sağkalım arasında korelasyon bulunmamıştır.

Eş Zamanlı CİS Varlığı

2006 yılında yapılan EORTC çalışması subgrup analizinde T1G3 ve T1G3 + CİS olan gruplar karşılaştırıldığında CİS'in; 1 ve 5 yıllık nüks ihtimali üzerinde etkisinin olmadığı, ancak progresyon ihtimali üzerinde etkili olduğu görülmüştür.⁸ 2009 yılında yapılan CUETO çalışması subgrup analizinde T1G3 ve T1G3 + CİS olan gruplar karşılaştırıldığında 1 ve 5 yıllık nüks ve progresyon üzerinde CİS'in etkili olduğu görülmüştür.¹² 2015 yılında 15215 hastayı içeren ve hastaların %75'ten fazlasının T1G3 olduğu bir metaanalizde CİS'in nüks ve progresyon açısından risk faktörü olduğu olduğu ancak kanser spesifik sağkalım açısından risk faktörü olmadığı görülmüştür.¹³³ 2016 yılında 1-3 yıl idame BCG tedavisi almış 1812 Ta – T1 mesane tümörlü hastayı içeren bir metaanalizde genel sağkalım ile CİS arasında korelasyon bulunmamıştır.¹³⁵ 2018 yılında adjuvan BCG tedavisi almış 1289 T1G3 mesane kanserli hastayı içeren bir çalışmada ise CİS'in progresyon üzerine etkisinin olmadığı görülsede çalışmacılar tarafından bu durum CİS içeren hasta sayısının toplam hasta sayısının sadece %6,2'si olmasına bağlanmış.¹³⁴

Bizim çalışmamızda eş zamanlı CİS ile nüks arasında CUETO çalışması ve 2015 yılında yapılan metaanalizden farklı, EORTC çalışması ile uyumlu olarak ilişki

bulunmamıştır. Bu durum erken sistektomi yapılan 18 hastadan 12'sinin (66.6%) eş zamanlı CİS'inin olmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda eş zamanlı CİS ile progresyon arasında CUETO çalışması, EORTC çalışması ve 2015 yılında yapılan metaanalizden farklı, 2018 yılında yapılan metaanaliz ile uyumlu olarak ilişki bulunmadı. 2018 yılında yapılan metaanalizde progresyon ile CİS arasında ilişki bulunmaması CİS içeren hasta sayısının toplam hasta sayısına oranla %6,2 olmasına bağlansa da bizim çalışmamızda CİS içeren ve içermeyen hasta sayıları homojen olduğundan, CİS içeren ve içermeyen hasta sayıları dağılımının bizim sonuçlarımıza etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Ancak nükste olduğu gibi progresyonda da CİS ile korelasyon bulunmamasının nedeni erken sistektomi yapılan 18 hastadan 12'sinin (66,6%) eş zamanki CİS'inin olmasına bağlı olabilir. Bir neden de çalışmamızdaki progresyon olan ve olmayan hasta gruplarının homojen olmaması olabilir. Çalışmamızda nükse ve progresyona kadar geçen süre ile CİS arasında ilişki bulunmaması da erken sistektomi faktörüne ve progresyon gelişen ve gelişmeyen hasta sayılarının heterojenitesine bağlı olabilir. Çalışmamızda genel sağkalım ile CİS arasında 2016 yılında yapılmış metaanaliz ile uyumlu olarak korelasyon görülmemiştir.

Eş Zamanlı LVİ Varlığı

2014 yılında Hyung Suk Kim ve ark.'larının yapmış olduğu, TURMT yapılmış 3905 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde hastaların %18,6'sında eş zamanlı LVİ mevcutmuş. LVİ'nin nüks, progresyon ve kanser spesifik sağkalım açısından risk faktörü olduğu ancak genel sağkalıma bir etkisinin olmadığı görülmüş.¹³⁸ 2018 yılında adjuvan BCG tedavisi almış 1289 T1G3 mesane tümörlü hastayı içeren bir çalışmada ise eş zamanlı LVİ'nin progresyon üzerinde etkili olduğu görülmüştür.¹³⁴ 2013 yılında Julien Branchereau ve ark.'larının yapmış olduğu, 108 mesane tümörlü hastanın 89'u konservatif olarak takip edilmiş 19'una ise erken sistektomi yapılmış. Hastaların %36'sında eş zamanlı LVİ olup, LVİ sadece konservatif takip edilen grupta ve genel grupta genel sağkalım ile ilişkili bulunmuş. Nüks, progresyon ve kanser spesifik sağkalımla ilişkili bulunmamış.¹³⁹ 2011 yılında Gina M. Badalato ve ark.'larının yapmış olduğu, 349 T1G3 mesane tümörlü hastayı içeren çalışmada hastaların 113'üne erken radikal sistektomi yapılmış olup 236'sı konservatif olarak takip edilmiş. Eş zamanlı LVİ'nin varlığı nüks, progresyon ve kanser spesifik sağkalım açısından bir risk faktörü

olduğu görülmekle birlikte LVİ'nin erken radikal sistektomi açısından önemli bir uyaran olabileceği çalışmacılar tarafından vurgulanmış.¹⁴⁰

Bizim çalışmamızda eş zamanlı LVİ varlığının 2014 yılında yapılmış metaanaliz, 2018 yılında yapılmış retrospektif analiz ve 2011 yılında yapılmış retrospektif analiz ile uyumlu olarak nüks ve progresyon ihtimali açısından bir risk faktörü olduğu görüldü. Nüks ve progresyona kadar geçen sürede eş zamanlı LVİ olmasının bir etkisi görülmemiştir. Bu duruma erken sistektomi hastalarının çalışmaya dahil edilmesinin bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Çünkü erken sistektomi yapılan grupta LVİ olmayan hasta sayısı daha yüksektir. Nüks ve progresyona kadar geçen süreye eş zamanlı LVİ'nin etkisiz olması hasta sayısının yetersiz olmasına progresyon gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının homojen olmamasına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda 2014 yılında yapılmış metaanaliz ile uyumlu olarak eş zamanlı LVİ varlığı ile genel sağkalım arasında korelasyon görülmedi.

Varyant Histoloji Varlığı

2017 yılında 30 nested varyant ve kontrol grubunda 90 pür ürotelyal karsinom olmak üzere toplam 120 T1 mesane tümörlü hasta ile yapılmış retrospektif bir analizde, varyant histoloji varlığı ile metastazsız sağkalım ve kanser spesifik sağkalım arasında bir ilişki bulunmamış. Ancak erken sistektomi yapılan nested varyant ve pür ürotelyal karsinom grupları karşılaştırıldığında upstaging oranı varyant histoloji grubunda %54 (7/13) iken pür varyant grubunda %14 (2/14) olarak bulunmuş. Erken sistektomi yapılmaksızın konservatif olarak takip edilen 17 nested varyant ve 76 pür ürotelyal karsinomu olan hasta grupları karşılaştırıldığında progresyon açısından bir fark görülmemiş.¹⁴¹ 2018 yılında adjuvan BCG tedavisi almış 1289 T1G3 mesane kanserli hastayı içeren bir çalışmada ise varyant histoloji ve progresyon arasında ilişki görülmüş.¹³⁴ 2011 yılında 478 Ta (62.9%), 157 T1 (20.6%), 112 T2 (14.7%) mesane kanserli hastayı içeren her varyant histolojiye erken radikal sistektomi yapılmasının gerekip gerekmediğinin sorgulandığı retrospektif bir analizde, 79 hastada (10.4%) varyant histoloji mevcutmuş. BCG tedavisi almış 22 varyant histolojili hasta ile BCG tedavisi almış 144 pür ürotelyal karsinomlu hasta grupları karşılaştırıldığında nüks ihtimali, nükse kadar geçen süre ve kanser spesifik sağkalım arasında bir farklılık görülmemişken, progresyon ihtimali ve progresyona kadar geçen süre açısından varyant

histolojinin risk faktörü olduğu görülmüştür. Çalışmacılar sonuçları ışığında <4cm'den küçük, komplet rezeke edilebilen, BCG verilebilen; glandüler, skuamöz ve nested varyant histolojili hastaların konservatif takip edilebileceğini ancak mikropapiller varyant histolojili hastaları BCG tedavisine yanıt veremeyebileceğini vurgulamışlar.¹⁴²

Bizim çalışmamızda varyant histolojili hasta sayısı 13 (13.8%) olup 5'ine (38.4%) erken sistektomi yapılmıştı. Varyant histoloji varlığı ile nüks ihtimali ve nükse kadar geçen süre arasında 2011 yılında yapılan retrospektif analiz ile uyumlu olarak korelasyon bulunmadı. Çalışmamızda nüks ihtimali ve nükse kadar geçen süre arasında korelasyon bulunmaması varyant histoloji içeren hastaların %38,4'üne erken radikal sistektomi yapılması ve varyant histoloji içeren hasta sayısının yetersiz olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda 2011 ve 2018 yılındaki çalışmadan farklı ve 2017 yılında yapılan çalışma ile uyumlu olarak varyant histoloji varlığı ile progresyon ihtimali ve progresyona kadar geçen süre arasında korelasyon bulunmamıştır. Çalışmamızda progresyon ihtimali ve progresyona kadar geçen süre arasında korelasyon bulunmaması varyant histoloji içeren hastaların %38,4'üne erken radikal sistektomi yapılması ve varyant histoloji içeren hasta sayısının yetersiz olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleri; öncelikle retrospektif olması ve çalışmada farklı cerrahların opere ve takip ettiği hastaların yer almasıdır. Diğer faktörlerse; hasta sayısının yetersiz olması, hasta alt gruplarının heterojen olması ve konservatif yöntemlerle takip edilse progrese olma ihtimali yüksek olan bazı hastalara erken sistektomi yapılmış olmasıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda KİOMK'lerinde; tümör boyutu, tümör sayısı, preoperative NLR ve eş zamanlı LVI varlığının, prognostik öneminin olduğunu gördük. Yaş ve cinsiyet CUETO nomogramında, eş zamanlı CİS varlığı hem CUETO hem de EORTC nomogramında yer alsa da bizim çalışmamızda prognozla ilişkisiz bulunmuştur. Bu durum yaş ve cinsiyet gruplarının heterojenitesine bağlı olabilir. Submukozal invazyon derinliği ile progresyon arasında literatürde birçok çalışmada korelasyon bulunsa da bizim çalışmamızda ilişkisiz bulunmuştur. Bu durum erken sistektomi yapılan hastaların büyük çoğunluğunun submukozaya yaygın invaze olması ile ilişkili olabilir. Varyant histoloji varlığı ile progresyon arasında literatürdeki bazı çalışmalarda korelasyon bulunmuş olsa da bizim çalışmamızda korelasyon bulunmamıştır. Bu durum da varyant histolojili hastaların %38,4'üne erken sistektomi yapılmış olması ile ilişkili olabilir. KİOMK'lerindeki prognozu daha iyi tahmin edebilmek ve 'Hangi hastaya ne zaman sistektomi yapılmalı?' sorusuna net cevap verebilmek için prospektif, çok merkezli, randomize çalışmalara ve prognostik önemi gösterilmiş faktörlerin nomogramlar ile validasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Babjuk, M., et al., *EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016*. Eur Urol, 2017. 71(3): p. 447-461.
2. MacVicar AD. Bladder cancer staging. BJU Int 2000;86(Suppl 1):111-122.
3. Eriřim: <http://www.ism.gov.tr/kidem/Tdoc3.htm>
4. Hendricksen K, Witjes JA. Treatment of intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). Eur Urol, 2007 supp 6: 800-808.
5. Bedük Y. Mesane tümörleri, Ürogenital tümörler, 16.bölüm. Temel Üroloji 4. baskı. Editörler: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul, 2011:774-792.
6. Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. J Urol, 2000; 163:60-2.
7. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: Multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. Eur Urol 2008;53:992-1001.
8. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006;49:466-477.
9. Meijden A, Böhle A, Oosterlinck W, Lobel B, Rintala E, Solsona E et al. Non- muscle invasive bladder cancer. EAU Guidelines 2005. s.1-50. 0-4276, 2003.
10. Malmstro'm P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2009;56:247-256.
11. Witjes JA. Management of the first recurrence of T1G3 bladder cancer: does intravesical chemotherapy deserve a chance? Urol Oncol 2009;27:322-324.
12. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. J Urol 2009;182:2195-2203.

13. Babjuk M, Bohle A, Burger M, et al. EAU guidelines on Non- muscleinvasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). Edition presented at the EAU Annual Congress Stockholm 2014. ISBN:978-90-79754-65-66.
14. Thomas F, Rosario DJ, Rubin N, et al. The long-term outcome of treated high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer: time to change treatment paradigm? *Cancer* 2012;118:5525-34.
15. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non- muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64:639-653.
16. Van Rhijn BW, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 2012;61:378-384.
17. Brimo F, Wu C, Zeizafoun N, et al. Prognostic factors in T1 bladder urothelial carcinoma: the value of recording millimetric depth of invasion, diameter of invasive carcinoma, and muscularis mucosa invasion. *Hum Pathol* 2013;44:95-102.
18. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, et al: Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: A long-term observational study. *J Urol.* 170: 433-437, 2003.
19. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G: Can restaging trans- urethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol.* 177: 75-79, 2007
20. Herr HW: Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol.* 174: 2134-7, 2005.
21. Vartolomei MD, Ferro M, Cantiello F, Lucarelli G, Di Stasi S, Hurle R, Guazzoni G, Busetto GM, De Berardinis E, Damiano R, Perdoni S, Verze P, La Rocca R, Borghesi M, Schiavina R, Brunocilla E, Almeida GL, Bove P, Lima E, Grimaldi G, Autorino R, Crisan N, Abu Farhan AR, Battaglia M, Serretta V, Russo GI, Morgia G, Terracciano D, Musi G, de Cobelli O, Mirone V, Shariat SF. *Clin Genitourin Cancer.* 2018 Dec;16(6):445-452. doi: 10.1016/j.clgc.2018.07.003. Epub 2018 Jul 6. Validation of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in a Multi-institutional Cohort of Patients With T1G3 Non-muscle-invasive Bladder Cancer.
22. Başaklar A.C, Langman Medikal Embriyoloji, 9. Baskı, Bölüm 14, Palme Yayıncılık, Ankara, 2004: 325-326.
23. Atilla P, Kaymaz F, Müftüoğlu S, Embriyoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri, 7. Baskı, Bölüm13, Güneş Tıp kitabevi, Ankara, 2004: 168-173.
24. Tanagho EA. Embryology of the genitourinary system. In: E.A. Tanagho and J.A. McAninch, Editors, *Smith's General Urology* 17th Ed, 2008; 21.
25. 30. Skandalakis *Surgical Anatomy.* 2004 Chapter 24. Urinary Bladder. The McGraw-Hill Companies.

26. Kavoussi, L.R., et al., Alt Üriner Sistem ve Erkek Genital Sisteminin anatomisi, in Campbell-Walsh Üroloji, B.I. Chung, G. Sommer, and J.D. Brooks, Editors. 2014, Saunders/Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık: Philadelphia. p. 33-72.
27. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In PC Walsh et al. eds. Campbell's Urology, 9th Ed 2007; 1:41-80
28. K., A., A. N., and B. Y., Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı/ Mesane, in Temel Üroloji, B. M., Editor. 2011, Güneş Tıp Kitapevleri: Ankara. p. 7-11.
29. Reuter VE., Urinary Bladder,Ureter,and Renal Pelvis In: Stacey E.M., ed. Histology for Pathologists. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2007;909-921.
30. Arıncı K, Elhan A: Anatomi, 1.cilt, 2. Baskı Ankara: Güneş kitabevi, 1997;401-406.
31. Snell R.S. Clinical Anatomi. YILDIRIM C (ceviri editörü). Klinik anatomi. 5.baskı, Yuce yayımları, İstanbul. 312-315, 1998.
32. Reuter VE., Urinary Bladder,Ureter,and Renal Pelvis In: Stacey E.M., ed. Histology for Pathologists. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2007;909-922.
33. Ebstein JE, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, The World Health Organization / International Society of urological pathology consensus classification urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder conference committee. Am J Surg Pathol, 1998;22:1435-1448.
34. Reuter VE. The Urothelial Tract: Renal Pelvis, Ureter, Urinary Bladder, and Urethra In Mills SE ed. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology Fifth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2010: 1829-1870
35. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA: The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World journal of urology* 2009, 27(3):289-293.
36. A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ: Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians* 2009, 59(4):225-249.
37. Parkin, D.M., The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 2008(218): p. 12-20.
38. Ries LAG, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK: Cancer survival and incidence from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. *Oncologist* 2003, 8(6):541-552.

39. Reuter VE. The urotelial tract: Renal pelvis, Ureter, Urinary Bladder, and urethra In: Mills S, Carter D, Reuter V, Greenson J, Stoler M, Oberman H. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004;44:2035-2081.
40. Johansson SL, Cohen SM, Epidemiology and Etiology of Bladder Cancer. *Semin Surg Oncol*, 1997;13:291-298.
41. Pashos LC, Botteman MF, Laskin LB, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract*, 2002;10:311-22.
42. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds). WHO Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, Lyon: IARC Press, 2004: 88-158
43. Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev*, 2001;10:7-14.
44. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, et al. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*. 2000;89:630-9.
45. 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;86:289-94.
46. Kavoussi, L.R., et al., Mesanenin Ürotelyal Tümörleri, in Campbell-Walsh Üroloji, D.P. Wood, Editor. 2014, Saunders/Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık: Philadelphia. p. 2309-2334.
47. Garcia-Closas, M., et al., NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet*, 2005. 366(9486): p. 649-59.
48. Dietrich H, Dietrich B. Ludwig Rehn (1849-1930)--pioneering findings on the aetiology of bladder tumours. *World J Urol* 2001;19:151-3.
49. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Suppl* 1987;7:1-440.
50. Levine LA, Richie JP: Urological complications of cyclophosphamide. *J Urol* 1989; 141:1063.
51. Özen H TL: Üroonkoloji kitabı; 2007.
52. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA, European Association of U: [Update of the Clinical Guidelines of the European

Association of Urology on muscle- invasive and metastatic bladder carcinoma]. *Actas urologicas espanolas* 2010, 34(1):51-62.

53. Williams PL BL: Urinary System. In: *The Anatomical Basis of the Medicine and Surgery*. 38 edn; 1995: 1837-1845.
54. Walsh P C RAB, Vaughan E D, Wein A J. In: *Campell Üroloji*. 2005: 2732- 2773.
55. Bedwani R, Renganathan E, El Kwahsky F, et al. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer*. 1998 77(7):1186–1189.
56. Ross AG, Bartley PB, Sleight AC, et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med*. 2002;346:1212 -20.
57. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström P-U, Stöckle M, Sternberg C:EAU Guidelines Bladder Cancer Working Group. EAU Guidelines 2004.
58. Cohen, R. A. & Brown, R. S. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N. Engl. J. Med*. 348, 2330–2338 (2003).
59. Bruyninckx, R., Buntinx, F., Aertgeerts, B. & Van Casteren, V. The diagnostic value of macroscopic haematuria for the diagnosis of urological cancer in general practice. *Br. J. Gen. Pract*. 53, 31–35 (2003)
60. Anafarta Kadir, Bedük Yaşar, Arıdan Nihat, Temel Üroloji 3,bölüm1, Güneş Kitabevi, 2010: 7-14, 725-740, 680-682
61. Richards, K. A., Ham, S., Cohn, J. A. & Steinberg, G. D. Urinary tract infection-like symptom is associated with worse bladder cancer outcomes in the Medicare population: implications for sex disparities. *Int. J. Urol*. 23, 42–47 (2016).
62. Landman J, Chang Y, Kavalier E, Droller MJ, Liu BC: Sensitivity and specificity of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology* 1998, 52(3):398-402.
63. Lotan Y, Roehrborn CG: Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology* 2003, 61(1):109-118; discussion 118.
64. Corrigan NT, Crooks J, Shand J: Are dedicated bladder films necessary as part of intravenous urography for haematuria? *BJU international* 2000, 85(7):806-810.
65. McCarthy CL, Cowan NC: Multidetector CT urography (MD-CTU) for urothelial imaging. *Radiology* 2002, 225:237-237.

66. Amar AD, Das S: Pre-cystoscopic diagnosis of bladder tumour by modified intravenous urography. *British journal of urology* 1984, 56(4):381- 384.
67. Herranz-Amo F, Diez-Cordero JM, Verdu-Tartajo F, Bueno-Chomon G, Leal- Hernandez F, Bielsa-Carrillo A: Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder? *European urology* 1999, 36(3):221-224.
68. Lang EK, Macchia RJ, Thomas R, Ruiz-Deya G, Watson RA, Richter F, Irwin RR, Marberger M, Mydlo J, Lechner G *et al*: Computerized tomography tailored for the assessment of microscopic hematuria. *The Journal of urology* 2002, 167(2 Pt 1):547-554.
69. Mishra VC, Rowe E, Rao AR, Laniado ME, Motiwala HG, Hudd C, Karim OM: Role of i.v. urography in patients with haematuria. *Scandinavian journal of urology and nephrology* 2004, 38(3):236-239.
70. Yip SKH, Peh WCG, Tam PC, Li JHC, Lam CHC: Day case hematuria diagnostic service: Use of ultrasonography and flexible cystoscopy. *Urology* 1998, 52(5):762-766.
71. Karahan OI, Yikilmaz A, Ekmekcioglu O, Ozturk F, Sevinc H: Color Doppler ultrasonography findings of bladder tumors: correlation with stage and histopathologic grade. *Acta radiologica* 2004, 45(4):481-486.
72. Malone P.R. Transabdominal ultrasound surveillance for bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 1989. 16(4): p. 823-7.
73. Malone PR, Weston-Underwood J, Aron PM, et al. The use of transabdominal ultrasound in the detection of early bladder tumours. *Br J Urol*, 1986. 58(5): p. 520-2.
74. See WA, Fuller JR. Staging of advanced bladder cancer. Current concepts and pitfalls. *Urol Clin North Am*, 1992. 19(4): p. 663-83.
75. Horiuchi K, Tsuboi N, Shimizu H, et al. High-frequency endoluminal ultrasonography for staging transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*, 2000. 56(3): p. 404-7.
76. Amendola MA, Glazer GM, Grossman HB, et al. Staging of bladder carcinoma: MRI-CT-surgical correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 1986. 146(6): p. 1179-83.
77. Kon Kim j, Park SY, Ahn HJ. Bladder cancer: analysis of multi- detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology*, 2004. 231(3): p. 725-31.
78. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol*, 2000. 163(6): p. 1693-6.

79. Moon WK, Kim SH, Cho JM et al. Calcified bladder tumors. CT features. *Acta Radiol*, 1992. 33(5): p. 440-3.
80. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, et al. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three- dimensional TI-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol*, 1996. 167(6): p. 1503-7.
81. Barentsz JO, Ruijs SH, Strijk SP. The role of MR imaging in carcinoma of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol*, 1993. 160(5): p. 937-47.
82. Tachibana M, Baba S, Deguchi N, et al. Efficacy of gadolinium- diethylenetriaminepentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiation between superficial and muscle-invasive tumor of the bladder: a comparative study with computerized tomography and transurethral ultrasonography. *J Urol*, 1991. 145(6): p. 1169-73.
83. Neuerburg JM, Bohndorf K, Sohn M et al. Urinary bladder neoplasms: evaluation with contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*, 1989. 172(3): p. 739-43.
84. Barentsz JO, Berger-Hartog O, Witjes JA, Hulsbergen-van der Kaa C, Oosterhof GO, VanderLaak JA, Kondacki H, Ruijs SH: Evaluation of chemotherapy in advanced urinary bladder cancer with fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1998, 207(3):791-797.
85. Robinson P, Collins CD, Ryder WD, Carrington BM, Hutchinson CE, Bell D, Logue JP, Read G, Cowan RA: Relationship of MRI and clinical staging to outcome in invasive bladder cancer treated by radiotherapy. *Clinical radiology* 2000, 55(4):301-306.
86. Goessl, C., et al., Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol*, 1997. 157(2): p. 480-1.
87. Kazancı G, Genel Üroloji, 17. Baskı, Bölüm 20, 2009: 308-320
88. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A: Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *The Journal of urology* 1997, 158(2):393-399.
89. Abol-Enein H, Kava BR, Carmack AJ: Nonurothelial cancer of the bladder. *Urology* 2007, 69(1 Suppl):93-104.
90. El-Sebaie M, Zaghloul MS, Howard G, Mokhtar A: Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management. *International journal of clinical oncology* 2005, 10(1):20-25.

91. Zaghloul MS, Nouh A, Nazmy M, Ramzy S, Zaghloul AS, Sedira MA, Khalil E: Long-term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients. *Urologic oncology* 2006, 24(1):13-20.
92. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG: Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Cancer* 2000, 88(3):625-631.
93. Eble JN, Young RH: Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology. *Seminars in diagnostic pathology* 1997, 14(2):98-108.
94. Trias I, Algaba F, Condom E, Espanol I, Segui J, Orsola I, Villavicencio H, Garcia Del Muro X: Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *European urology* 2001, 39(1):85-90.
95. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Vicioso L, Anglada F, Requena MJ, Quintero A, Montironi R: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 13 cases. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 2001, 438(6):552-557.
96. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK: The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *The American journal of surgical pathology* 1998, 22(12):1435-1448.
97. Hartmann, A., et al., *Frequent genetic alterations in simple urothelial hyperplasias of the bladder in patients with papillary urothelial carcinoma*. *Am J Pathol*, 1999. 154(3): p. 721-7.
98. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians* 2005, 55(2):74-108.
99. Mengual L, Marin-Aguilera M, Ribal MJ, Burset M, Villavicencio H, Oliver A, Alcaraz A: Clinical utility of fluorescent in situ hybridization for the surveillance of bladder cancer patients treated with bacillus Calmette- Guerin therapy. *European urology* 2007, 52(3):752-759.
100. Tokuç RvY, A: Karsinoma İn Situ In: *Üroonkoloji* Edited by Özen HvT, L., vol. 1, 1 edn; 2007: 259-265.
101. McKenney JK, Gomez JA, Desai S, Lee MW, Amin MB: Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ: a detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion. *The American journal of surgical pathology* 2001, 25(3):356- 362.
102. Sinharib Çitgez AE, Kutsal Yörükoğlu: non-urothelial cell bladder carcinomas. *Bull Urooncol* 2007;;6:9-14.

103. Witjes JA, van Balken MR, van de Kaa CA: The prognostic value of a primary inverted papilloma of the urinary tract. *The Journal of urology* 1997, 158(4):1500-1505.
104. Jonathan I. E. The Lower Urinary Tract and Male Genital System in: Robins & Cotran; Patologic Basis of Disease: Vinay Kumar, Abul K Abbas, Nelson Faust Jon Aster; Chapter 21, 8 nd Ed, China 2010: 986-981
105. Seitz M, Zaak D, Knüchel-Clarke R, Stief C. Harnblasentumoren Die neu WHO- Klassifikation 2004. *Urology* 2005; 44: 1073-1086
106. Zhou M, Netto GJ, Epstein JI (eds). *Uropathology*, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 167-234
107. AJCC Cancer Staging System 8th Edition: Update
108. Van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, nonmuscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60:493-500.
109. Weldon TE, Soloway MS. Susceptibility of urothelium to neoplastic cellular implantation. *Urology*, 1975. 5(6): p. 824-7.
110. Smith JA Jr, Whitmore WF Jr. Regional lymph node metastasis from bladder cancer. *J Urol*, 1981. 126(5): p. 591-3.
111. Messing EM (çeviri: Baltacı S, Zümrütbaş AE, Akand M, Gülpınar Ö). Üriner traktın ürotelyal tümörleri. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Editörler). *Campbell Urology*. 8. Baskı. 4.Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. s.2732-65.
112. İnci O, Aydın S. Mesane tümörlerinde ender metastazlar. *Türk Üroloji Dergisi* 1990; 16(4):461-3.
113. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, et al: A prospective EORTC Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*. 149: 749-752, 1993.
114. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186-2190.
115. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, et al. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008;179:101-105.

116. O'Donnell MA: Practical applications of intravesical chemotherapy and immunotherapy in high-risk patients with superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 32: 121-131, 2005.
117. Kreges S, Giani G, Meyer R, et al: A randomized multi-center trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: Transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 156: 962-6, 1996.
118. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, et al: Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology.* 66: 4-34, 2005.
119. Huncharek, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence superficial transitional cell carcinoma of the bladder *Am J Clin Oncol* 2003;26:402-407
120. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salcedo-Bayyari J, Palou J, Vicente-Rodriguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;163:73-78.
121. Sylvester RJ, van der Meijden, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a combined analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964-1970
122. 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 randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-1129.
123. Soloway MS, Sofer M, Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002;167:1573-1583.
124. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:43-51.
125. Colombo R, Brausi M, Da Pozzo L, Salonia A, Montorsi F, Scattoni V, Roscigno M, Rigatti P. Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication. a pilot study on marker lesion. *Eur Urol.* 2001 Jan;39(1): 95-100.
126. Gofrit ON, Shapiro A, Pode D, Sidi A, Nativ O, Leib Z, Witjes JA, van der Heijden AG, Naspro R, Colombo R. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. *Urology.* 2004 Mar;63(3): 466-71.
127. van der Heijden AG, Kiemeny LA, Gofrit ON, Nativ O, Sidi A, Leib Z, Colombo R, Naspro R, Pavone M, Baniel J, Hasner F, Witjes JA. Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2004 Jul;46(1):65-71.

128. Hendricksen K. Developments in intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. 1 st ed. Nijmegen, the Netherlands, PrintPartners Ipskamp, 2009; 125-139.
129. Jocham D, Witjes F, Wagner S, et al: Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: A prospective, phase III multicenter study. J Urol 174: 862-866, 2005.
130. Riedl CR, Danilchenko D, Koenig F, et al: Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. J Urol. 165: 1121-1123, 2001.
131. Babjuk M, Soukup V, Petrik R, et al: 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. BJU Int. 96: 798-802, 2005.
132. Filbeck T, Roessler W, Knuechel R, et al: 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy applied at secondary transurethral resection after conventional resection of primary superficial bladder tumors. Urology. 53: 77-81, 1999.
133. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, et al. Improving Selection Criteria for Early Cystectomy in High-Grade T1 Bladder Cancer: A Meta-Analysis of 15,215 Patients. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2015 Feb 20;33(6):643-50.
134. David D'Andrea, M.D., Mohammad Abufaraj, M.D., Martin Susani, M.D., Robin Ristl, PhD., Beat Foerster, M.D., Shoji Kimura, M.D., Andrea Mari, M.D., Francesco Soria, M.D., Alberto Briganti, M.D., Pierre I. Karakiewicz, M.D., Killian M. Gust, M.D., Morgan Rouprêt, M.D., Shahrokh F. Shariat, MD. ; 'Accurate prediction of progression to muscle-invasive disease in patients with pT1G3 bladder cancer: A clinical decision-making tool.' Urologic Oncology 2018 May;36(5):239.e1-239.e7.
135. Samantha Cambier , Richard J. Sylvester , Laurence Collette , Paolo Gontero , Maurizio A. Brausi , George van Andel , Wim J. Kirkels , Fernando Calais Da Silva , Willem Oosterlinck , Stephen Prescott , Ziya Kirkali , Philip H. Powell , Theo M. de Reijke , Levent Turkeri , Sandra Collette , Jorg Oddens. 'EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin.' European Urology 2016 Jun;69(6):e123-4.
136. Morgan Rouprêt, Thomas Seisen, Eva Compérat, Stéphane Larré, Catherine Mazerolles, Françoise Gobet, Franck Fétissov, Gaëlle Fromont, Athmane Safsaf, Benjamin Faivre d'Arcier, Olivier Celhay, Pierre Validire, François Rozet, Jacques Irani, Michel Soulié and Christian Pfister on behalf of the Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie 'Prognostic Interest in Discriminating Muscularis Mucosa Invasion (T1a vs T1b) in Nonmuscle Invasive Bladder Carcinoma: French National Multicenter Study with Central Pathology Review.' The Journal Of Urology 2013;189:2069-2076.
137. Wolfgang Otto, Bas WG van Rhijn, Johannes Breyer, Simone Bertz, Markus Eckstein, Roman Mayr, Eva M Lausenmeyer, Stefan Denzinger, Maximilian Burger and Arndt Hartmann 'Infiltrative lamina propria invasion pattern as an independent predictor for cancer-specific and

overall survival of instillation treatment-naïve stage T1 high-grade urothelial bladder cancer.’ May;25(5):442-449. 2018

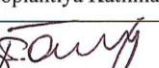
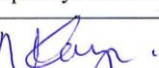
138. Hyung Suk Kim, M.D., Myong Kim, M.D., Chang Wook Jeong, M.D., Ph.D., Cheol Kwak, M.D., Ph.D., Hyeon Hoe Kim, M.D., Ph.D., Ja Hyeon Ku, M.D., Ph.D. Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: A systematic review and meta-analysis. Nov;32(8):1191-9 2014.
139. Julien Branchereau, Sebastien Larue, Bertrand Vayleux, Georges Karam, Olivier Bouchot, Jérôme Rigaud ‘Prognostic Value of the Lymphovascular Invasion in High-Grade Stage pT1 Bladder Cancer.’ Jun;11(2):182-8. 2013
140. Gina M. Badalato, Josep M. Gaya*, Gregory Hruby, Trushar Patel, Max Kates, Neda Sadeghi, Mitchell C. Benson and James M. McKiernan ‘Immediate radical cystectomy vs conservative management for high grade cT1 bladder cancer: is there a survival difference?’ Nov;110(10):1471-7. 2012
141. Abhijith D. Mally, MD, Amy L. Tin, MA, Justin K. Lee, MD, Prassannah Sathasivam, MD, Eugene K. Cha, MD, S. Machele Donat, MD, Harry W. Herr, MD, Bernard H. Bochner, MD, Daniel D. Sjoberg, MS, Guido Dalbagni, MD ‘Clinical outcomes of patients with T1 nested variant of urothelial carcinoma compared to pure urothelial carcinoma of the bladder.’ Genitourinary Cancer 2017 Jul 14. pii: S1558-7673(17)30199-4.
142. Nandakishore Kamalakhar Shapur, Ran Katz, Dov Pode, Amos Shapiro, Vladimir Yutkin, Galina Pizov, Liat Apelbaum, Kevin C. Zorn, Mordechai Duvdevani, Ezekiel H. Landau, Ofer N. Gofrit Is radical cystectomy mandatory in every patient with variant histology of bladder cancer? Rare Tumors 2011 Apr 4;3(2):e22.
143. Schmitz-Drager BJ, Goebell PJ, Ebert T, Fradet Y. p53 immunohistochemistry as a prognostic marker in bladder cancer: playground for urology scientists? Eur Urol 2000;38:691-700.
144. Rhijn BW, Vis AN, van der Kwast TH, et al. Molecular grading of urothelial cell carcinoma with fibroblast growth factor receptor 3 and MIB-1 is superior to pathologic grade for the prediction of clinical outcome. J Clin Oncol 2003;21:1912-1921.
145. Liukkonen T1, Rajala P, Raitanen M, et al. Prognostic value of MIB- 1 score, p53, EGFr, mitotic index and papillary status in primary superficial (Stage pTa/T1) bladder cancer: a prospective comparative study. The Finnbladder Group. Eur Urol. 1999;36:393-400.
146. Van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, et al. Molecular grade (FGFR3/ MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle- invasive bladder cancer. Eur Urol 2010;58:433-441.

8. EKLER

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
77	4 Mayıs 2018

KARAR NO 15- Üroloji Anabilim Dalı'nda, Doç. Dr. Volkan İzol yönetiminde, Prof. Dr. Şeyda Erdoğan'ın katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. İsmail Önder Yılmaz tarafından yürütülmesi öngörülen "Submukozal İnvazyonu Olan Yüksek Dereceli Mesane Tümörü Olan Hastalarda Klinik ve Patolojik Verilerin Prognosta Etkisi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İsmail Önder Yılmaz

Doğum Tarihi ve Yeri : 30/09/1987 ADANA

Medeni Durumu : Evli

Adres :Çukurova Üniversitesi Üroloji Anabilim
Dalı Yüreğir/ADANA

Telefon : 0322 338 60 60

E-mail : onderyilmaz8701@yahoo.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Karaisalı Devlet Hastanesi Acil (2013)
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği (2013-
2014)

Dernek Üyelikleri : Ürolojik Cerrahi Derneği

Yabancı Dil : İngilizce

Sertifikalar : Fellow Of The European Board Of Urology
(FEBU)