T. C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Muhammet Bekir HACIOĞLU

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MESANE KANSERİ HASTALARINDA PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS VE İNFLAMATUAR MARKERLARIN YANIT İLE İLİŞKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Gizem ELÇİN

EDİRNE-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel katkı ve mesleki tecrübesini esirgemeyen, destek ve ilgisini her zaman hissettiğim çok değerli tez hocam sayın Doç.Dr. Muhammet Bekir Hacıoğlu'na;

İç hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde bilgi ve deneyimleriyle büyük katkıda bulunan ve her ihtiyaç duyduğumuzda yanımızda olan yol göstericimiz, Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof.Dr. Sedat Üstündağ'a;

Akademik yaklaşımları ve mesleki tecrübeleri ile aynı çatı altında çalışmaktan dolayı kendimi onurlu ve şanslı gördüğüm çok değerli iç hastalıkları hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ailesindeki tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve personellere,

Beni sonsuz sevgileriyle yetiştiren, her zaman destekleyen biricik annem Sevim Suna Aybar'a, babam Fikret Aybar'a, ablam Gözde Aybar Işık'a,

Destek ve sabrını esirgemeyen, sevgisini her daim hissettiğim, her an yanımda olan eşim Bahadır Elçin'e, kayınvalidem Müzeyyen Elçin'e ve varlığı ile hayatıma neşe katan canım kızım Defne Elçin'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

- **EPİDEMİYOLOJİ** **3**
- **PATOFİZYOLOJİ** **3**
- **ETYOLOJİ** **4**
- **HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA** **4**
- **KLİNİK VE SEMPTOMLAR** **6**
- **TANI** **6**
- **EVRELEME** **7**
- **TEDAVİ** **9**

GEREÇ VE YÖNTEMLER **18**

BULGULAR **20**

TARTIŞMA **37**

SONUÇ VE ÖNERİLER **47**

ÖZET **48**

SUMMARY **50**

KAYNAKLAR **52**

SİMGE VE KISALTMALAR

CİS : Karsinoma in situ

EBRT : Eksternal radyoterapi

GSK : Genel sağ kalım

KİMK : Kas invaziv mesane kanseri

KT : Kemoterapi

LMO : Lenfosit-monosit oranı

LN : Lenf nodu

MKKTY : Mesane koruyucu kombine tedavi yöntemi

NAK : Neoadjuvan kemoterapi

NLO : Nötrofil-lenfosit oranı

PLND : Pelvik lenf nodu diseksiyonu

PN : Prognostik nutrisyonel indeks

PSK : Progresyonsuz sağ kalım

Pty : Patolojik tam yanıt

RS : Radikal sistektomi

SII : Sistemik immün indeks

SİY : Sistemik inflamatuar yanıt

TLO : Trombosit-lenfosit oranı

TNM : Tümör, lenf nodu, metastaz sınıflaması

TUR : Transüretral rezeksiyon

GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri (MK), üriner sistemde en sık görülen kanser türüdür (1). Dünyada tüm kanserler içerisinde en sık teşhis edilen onuncu kanser türüdür (2). Etiyolojisinde en sık sigara maruziyeti, kronik üriner sistem enfeksiyonu, kimyasal maruziyeti gibi nedenler rol oynamaktadır (3). Özellikle orta ve ileri yaşlı bireylerde görülmek ile birlikte yaş ile tanı insidansı artar (1). Hastaların yaklaşık %20'si kas-invaziv MK (KİMK) ile başvurur (4). Güncel kılavuzlara göre, lokalize KİMK (L-KİMK) olan hastalar için standart tedavi, radikal sistektomi (RS) ve pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) öncesinde uygulanan neoadjuvan kemoterapidir (NAK) (5). Ancak, NAK uygulanan hastaların önemli bir bölümü klinik açıdan belirgin bir iyileşme göstermemektedir. Beş yıllık genel sağkalımdaki (GSK) artış oranı sadece %5-8 civarındadır. Bu durum, aşırı tedavi riskini ve gereksiz yan etkilere maruz kalma olasılığını artırmaktadır. NAK'den en fazla fayda sağlama olasılığı olan hastaların doğru şekilde belirlenebilmesi için yeterli katkı sağlayan, ucuz, kolay temin edilebilen ve güvenilir biyobelirteçlerin tanımlanması şu anda karşılanmamış olan bir klinik gereksinimdir (6-10).

Sistemik inflamatuar yanıt (SİY) belirteçleri ve prognostik nutrisyonel indeks (PNI), MK'nde tümör evresini, non-KİMK'inde RS sonrası relapsız sağkalımı (RSK) ve KİMK'nde RS sonrası GSK ve RSK'yı, metastatik MK'nde GSK ve PSK'yı ön görmede bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Ancak bunların KİMK'de NAK yanıtını öngörmedeki rolleri henüz belirlenmemiştir (11-17).

SİY biyobelirteçlerinden NLO'nun, L-KİMK'de NAK yanıtı ve onkolojik sonuçlarla ilişkisini araştıran pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen, elde edilen sonuçlar tutarsızdır.

Bildiğimiz kadarı ile şu ana kadar, bu popülasyonda NAK yanıtını öngörmek amacıyla PNI'i değerlendiren bir araştırma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı, SİY biyobelirteçlerinin ve PNI'in L-KİMK'nde NAK'nin yanıtı ve onkolojik sonuçlarını öngörmeye yardımcı olup olamayacağını belirlemektir. Bu çalışma, gelecekteki araştırmalara yol gösterebilir.

GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ

Mesane kanseri, üroepitelyal kaynaklı bir malignitedir ve genel popülasyonda en sık görülen onuncu kanser türüdür (18). Erkeklerde ise bu sıralamada yedincidir (19). Erkeklerde kadınlara kıyasla üç kat daha fazla görülmesine rağmen, kadınlarda mortalite oranı daha yüksektir. Özellikle nulliparite durumundaki kadınlarda mesane kanseri riski artmaktadır. Dünya genelinde, 2020 yılında mesane kanseri 573.000 yeni vaka ve 213.000 ölüme neden olmuştur (2).

Mesane kanserinin insidansı yaşla birlikte artar ve çoğu vakada 65 yaşın üzerinde görülür (2, 20). Bu kanserin en düşük insidansının gözlendiği bölgeler arasında, gelişmişlik düzeyi düşük olan orta ve batı Afrika ile orta Amerika gibi coğrafyalar yer almaktadır. Bu bölgelerdeki düşük insidansın temel nedeni, sınırlı kimyasal maruziyet ve azalmış tütün tüketimidir (2).

PATOFİZYOLOJİ

Mesane kanseri ürotelyal tabakadan köken alır. Evre migrasyonu submukoza, lamina propria, muscularis propria ve serozaya doğrudan invazyon yoluyla gözlenir. Ürotelyumu ya da lamina propriayı invaze edenlere kasa invaze olmayan mesane kanseri, muscularis propriayı invaze edenlere kasa invaze mesane kanseri denir. Hastaların %70-85'i kasa invaze olmayan mesane kanseridir.(21, 22) Mesane kanseri prostat, üretra, vajina, endometriyum ve kolon başta olmak üzere komşu pelvik dokulara doğrudan yayılma yeteneğine sahiptir. Lenfatik yayılım obturatuar, presakral, iliak, paraaortik lenf düğümlerine yayılarak gözlenir. Hematojen yayılım akciğer, karaciğer, kemik ve adrenal beze metastaz yaparak görülür (23).

ETYOLOJİ

Sigara, mesane kanserinin en yaygın risk faktörlerinden biridir ve sigara içenlerde, içmeyenlere göre MK gelişme riski dört kat artar (24). Sigaranın içinde bulunan kanserojen maddeler, genitoüriner sistemle temas ettiklerinde, özellikle ürotelyum tabakasında birikir ve uzun süreli maruziyet sonucu ürotelyal kanserlerin oluşumuna katkıda bulunabilir (25, 26). Bununla birlikte, saç boyaları, pioglitazon gibi ilaçlar, radyasyon, mesleki maruziyet, enfeksiyonlar ve kemoterapötik ajanlar da mesane kanserinin ortaya çıkmasına neden olabilir (27, 28). Bu faktörlerin hepsi, mesane hücrelerindeki DNA hasarına yol açabilir ve sonuç olarak kanser gelişimine katkıda bulunabilir.

Mesleki maruziyet, mesane kanserinin etiyolojisinde önemli bir rol oynar ve olguların yaklaşık %20'sinden sorumludur. Özellikle tekstil boyası ve kauçuk lastik endüstrilerinde çalışan işçiler, mesane kanseri gelişmesi açısından risk altındadır. Bu endüstrilerde çalışanlar, β-naftilamin, 4-aminobifenil (ABP) ve benzidine gibi kimyasallara maruz kalabilirler (29-31). Bu kimyasalların mesane kanseri patofizyolojisi üzerindeki etkileri, genellikle mesane dokusunda DNA hasarına yol açarak başlar.

Kronik idrar yolu enfeksiyonu, özellikle invazif skuamöz hücreli karsinomun gelişmesiyle sıkı bir ilişki içindedir. Bu tür kanser, genellikle ürotelyal tabakadan ziyade skuamöz epitel hücrelerinden kaynaklanır ve sık sık kronik irritasyon veya inflamasyon sonucu oluşur. Özellikle Schistosoma haematobium adlı parazitin endemik olduğu bölgelerde, mesane kanserinin en sık nedenlerinden biridir (32-34). Bu parazit, mesane duvarına yerleşerek kronik inflamasyona ve fibrozise neden olur, bu da kanser gelişimi için bir ortam sağlar.

Siklofosfamid, alkilleyici bir ajan olarak lenfoproliferatif ve miyeloproliferatif malignitelerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, mesane mukozası için akut toksik etkilere sahiptir ve mesane kanseri riskini artırabilir. Bu etki, özellikle siklofosfamidin akrolein metaboliti aracılığıyla meydana gelir (34). Akrolein, mesane hücrelerinde DNA hasarına yol açarak kanser gelişimine katkıda bulunabilir.

Genetik değişikliler özellikle 60 yaşın altındaki hastalarda sık görülür. Özellikle mesane kanseri ile ilişkili mutasyonlar HRAS, FGFR-3, TP53, CDKN2A, PIK3CA ve RB1'dir (35). TP53 VE CDKN2A yüksek dereceli ürotelyal mesane kanseri ile ilişkilidir (36).

HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA

Primer mesane kanserlerinin büyük çoğunluğu (%90-95), ürotelyal (transizyonel) hücreli kanserlerden oluşur. Bununla birlikte, nadiren skuamöz hücreli karsinom ve adenokanserler de görülebilir. Hematolojik maligniteler ve primer sarkomlar gibi diğer kanser

türlerinde de metastaz görülebilir (37). DSÖ, 2016 yılında ürogenital kanserler için patoloji sınıflandırmasını güncellemiştir ve bu sınıflama Tablo-1'de özetlenmiştir (38).

Tablo 1. DSÖ 2016 Mesane kanseri histopatolojik sınıflaması (38)

Ürotelyal kanserler o **İnfiltratif ürotelyal karsinom** • Nested • Mikrokistik • Mikropapiller • Lenfoepitelyum benzeri • Plazmositoid • Sarkomatoid • Dev hücreli • Andiferansiye • Lipidden zengin • Berrak hücreli o **Non invaziv ürotelyal karsinom** • Ürotelyal karsinoma insitu • Non invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek derece • Non invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük derece • Non invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük maligniteli potansiyeli • Ürotelyal papillom • İnverted ürotelyal papilloma • Maligniteli potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon • Ürotelyal displazi **Skuamöz neoplaziler** o Pür skuamöz hücreli karsinom o Verrüköz karsinom o Skuamöz hücreli papilloma **Glandüler neoplaziler** o Adenokarsinom • Enterik • Müsinöz • Karışık o Villöz adenom	**Mezenkimal tümörler** o Rabdomyosarkom o Leiyomyosarkom o Anjiosarkom o İnflamatuar myofibroblastik o Perivasküler epiteloid hücreler • Benign • Malign o Soliter fibröz o Leiyomyom o Granüler hücreli o Nörofibrom **Urakal karsinom mülleryan tip tümörler** o Berrak hücreli karsinom o Endometroid karsinom **Nöroendokrin tümörler** o Küçük hücreli karsinom o Büyük hücreli karsinom o İyi diferansiye o Paraganglioma **Hematopoetik ve lenfoid tümörler değişik tümörler** o Skene, cowper ve littre bezleri karsinom o Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları o Üst üriner sistemin epitelyal tümörleri o Mesane divertikülünden kaynaklanan tümörler o Üretranın ürotelyal tümörleri **Melanositik tümörler** o Malign tümörler o Nevüs o Melanozis

KLİNİK VE SEMPTOMLAR

Mesane kanserinin en yaygın semptomu, hastaların %85'inde görülen ağrısız hematüridir. Makroskobik hematüri, hastaların yaklaşık %20'sinde gözlemlenir ve genellikle malignite ile daha sık ilişkilendirilir. Bununla birlikte, mikroskopik hematüri, kanserle olan ilişkisi %0,4 ile %6,5 arasında değişmektedir (39).

Mesane kanseri ilerledikçe, tümörün mesane boynuna ve üretraya yakın yerleşimi nedeniyle idrar yollarında tıkanıklığa bağlı semptomlar ortaya çıkabilir. Bu semptomlar arasında az az, sık sık idrara çıkma ve tam idrar yapamama bulunabilir. Metastazlara bağlı olarak ise suprapubik ağrı, anoreksi, kaşeksi, kemik ağrısı, pelvik ağrı, renal yetmezlik ve pretibial ödem gibi belirtiler gözlenebilir (40).

TANI

Mesane kanseri tanısı, genellikle invaziv prosedürler olan sistoskopi, cold-cup biyopsi veya transüretral rezeksiyon (TUR) ile alınan örneklerin patolojik incelenmesiyle konulur. İdrar sitolojisi, özellikle karsinoma in situ veya yüksek dereceli karsinom gibi durumlarda tanıya katkı sağlayabilir (41). Bu non-invaziv test, idrarda kanser hücrelerinin varlığını tespit ederek tanı sürecine destek olur. Radyolojik görüntüleme teknikleri, tümörün lokalizasyonunu, metastaz varlığını ve hastalığın evresini belirlemek için kullanılır (41). Hematürisi olan hastalarda ise ilk aşamada renal ve mesane ultrasonu, tümörlerin ve komplikasyonların tespiti için önemli bir araçtır (42). Ultrasonografi, hidronefroz gibi durumların saptanmasına ve mesanedeki kitlelerin görüntülenmesine yardımcı olur. Mesane kanseri tanısı ve takibinde en sık tercih edilen yöntem, bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesidir. Metastazların tespiti için genellikle tüm batını içeren bir görüntüleme yapılması önerilir. Ancak, BT ile T2a, T2b, T3 evrelerinin görüntülenmesi zor olabilir (43, 44).

Bilgisayarlı tomografi ürografi de intravenöz pyelografi (IVP) gibi kontrast vererek üriner sistemi görüntüleme yöntemidir. IVP'ye göre renal parankimin ve üreterlerin daha iyi değerlendirilmesini sağlar. Lokal ileri evre hastalık ve lenf nodu metastazı saptanmasında IVP'ye göre üstündür. Bilgisayarlı tomografi ürografiyle dolum defektleri, hidronefroz ve çevre dokulardaki metastatik lenf nodları saptanabilir (45, 46).

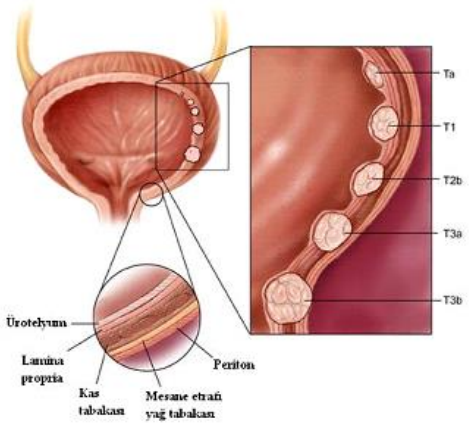
Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), mesane kanserinin T2 ve T3 evrelerinin değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografiye (BT) kıyasla tercih edilen bir yöntemdir (47). Renal yetmezliği veya kontrast madde alerjisi olan hastalarda da MRG, alternatif bir seçenek olarak değerlendirilebilir (48, 49). MRG, mesane duvarında düşük sinyal gösteren T1 ve T2 sekanslarında organ invazyonunu daha hassas bir şekilde belirleyebilir. Bu nedenle, lokal

evreleme için MRG'nin üstünlüğü daha belirgindir. T1 sekansı ayrıca lenf nodlarını görüntülemek için de kullanılabilir, ancak BT gibi düşük spesifikliğe sahiptir. Pelvik bölgedeki lenf nodları için >8 mm, abdominal bölgedeki lenf nodları için ise >10 mm boyutlarının anlamlı kabul edildiği unutulmamalıdır. T2 sekansı, mesane duvarındaki tümör filtrasyonunun derinliğini belirlemek ve diğer organlara (prostat, uterus veya vajina) invazyonunu değerlendirmek için tercih edilirken, T1 sekansı kemik iliği metastazlarını doğrulamak için kullanılır (50-52).

Sistoskopi, mesane kanserinin tanısında altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir (53). Kesin tanı, sistoskopik muayene ve TUR-M (transüretral rezeksiyon) ile endoskopik olarak tespit edilen kitlenin rezeke edilmesi ve dokunun histopatolojik incelenmesiyle konulur. Sistoskopi sırasında mesanede görülen tüm şüpheli lezyonlar transüretral yolla rezeke edilmelidir. TUR öncesi ve sonrasında bimanuel muayene ile mesanedeki kitlenin invazyon ve fiksasyon derecesi belirlenebilir. Rezeksiyon sonrası hala fikse ve palpe edilen bir kitle varsa, bu durum kitlenin kasa invaze ileri evre bir kanser olma olasılığını artırır. TUR işlemi, doku tanısı sağlarken aynı zamanda lokal evrelemeyi de sağlar. Patolojik evrelemenin doğru yapılabilmesi için rezeke edilen dokunun detrüsör kas dokusunu da içermesi gerekmektedir (54, 55).

EVRELEME

Evrelemede TNM (tümör-lenf nodu-metastaz) sınıflaması kullanılmaktadır. TNM evreleme sistemi Şekil 1 ile Tablo 2'de gösterilmiştir (18, 56, 57). Mesane kanserinin prognostik sınıflaması Tablo 3'de özetlenmistir.(58)



Şekil 1. Mesane kanseri evreleme (56, 57)

Tablo 2. Mesane kanseri için TNM evreleme sistemi, AJCC 8. Edisyon (18)

Primer tümör
Tx primer tümör değerlendirilemiyor
T0 Primer tümöre dair kanıt yok
Ta Nonivaziv papiller karsinom
Tis Karsinoma in situ
T1 Tümör lamina propriaya yayılmış
T2 Tümör muscularis propria mesane duvarına yayılmış
T2a Tümör yüzeyel kaslara yayılmış
T2b Tümör derin kaslara yayılmış
T3 Tümör perivezikal dokuya yayılmış
T3a Mikroskopik olarak
T3b Makroskobik olarak
T4 prostat, rahim, vajina, pelvik ve peritona invazyonu
T4a Tümör prostat, uterus veya vajinaya yayılmış
T4b Tümör pelvise veya peritona yayılmış
Lenf nodu metastazı
Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 Tek bölgesel lenf nodu metastazı
N2 Çoklu bölgesel lenf nodu metastazı
N3 Yaygın iliak lenf nodu metastazı
Uzak organ
Mx uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz
M1a Common iliak lenf nodlarının ötesindeki lenf nodlarıyla sınırlı uzak metastaz
M1b Lenf nodu dışı uzak metastaz mevcut

Tablo 3. Mesane kanseri prognostik sınıflama (58)

Grup	T	N	M
Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2a T2b	N0 N0	M0 M0
Evre IIIa	T3a T3b T4a T1-T4a	N0 N0 N0 N1	M0 M0 M0 M0
EvreIIIb	T1-T4a	N2, N3	M0
Evre IVa	T4b Ta-4b	N0 N0-3	M0 M1a
Evre IVb	Ta-4b	N0-3	M1b

Tanı sonrasında mesane kanseri hastalarının 5 yıllık sağkalımı %36,9 (%95 GA: 34,6, 39,1) civarındadır. Evre I hastalığı olan hastalar en yüksek beş yıllık sağ kalıma sahiptir (%67,6,

%95 GA: 62,0, 73,3). Sağkalımlar evre II (%34,3, %95 GA: 27,9, 40,8), evre III (%25,7, %95 GA: 18,7, 32,6) ve evre IV (%12,2, %95 GA: 8,1, 16,3) için belirgin şekilde kötüleşmiştir (59).

TEDAVİ

Tedavi evreye göre belirlenmektedir.

Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinde Tedavi

Kasa invaze olmayan mesane kanseri mukozaya sınırlı Ta veya karsinoma in situ ve submukozaya geçmiş T1 evreleri kapsamaktadır. Bu hastalarda tedavinin amacı hastalığın tekrarlamasını ve kasa invaze evreye progresyonunu önlemektir. Tablo 4'te belirtildiği gibi düşük risk, orta risk ve yüksek risk olarak gruplara ayrılır ve gruplar arasında da tedavi yönetimi değişmektedir (60). Hastalığın tedavisinde ilk basamakta patolojik tanı da konulmasını sağlayan TUR-M uygulanır. Diğer kullanılan tedavi seçenekleri; lazer ablasyon, fotodinamik tanı ve tedavi, intravezikal tedavi ve radikal sistektomidir. TUR-M tek başına Ta ve T1 kanserleri tamamen eradike etse de sıklıkla rekkürens gelişebilir ve kas invazyonuna ilerleyebilir. Bu nedenle intravezikal kemoterapi verilir. Topoizomeraz inhibitörü; valrubisin, nükleozid analogları;gemsitabin, sisplatin, mitomisin c, tübülin inhibitörleri; dosetaksel, kabazitaksel, paklitaksel,nab-paklitaksel, mtor inhibitörü; everolimus kullanılabilir (60).

Tablo 4. Kasa invaze olmayan mesane kanseri Risk grupları (60)

Risk grubu	Tümör özellikleri
Düşük	Tek TaG1, çapı≤ 3 cm
Orta	Ta-1 G1-2, multifokal, çapı>3 cm
Yüksek	T1G3, multifokal veya sık nüks eden CIS

CIS: Karsinoma in situ; KİOMK: kasa invaze olmayan mesane kanseri

Düşük riskli tümörlerde postoperatif tek doz intravezikal kemoterapi uygulaması önerilmektedir. Orta ve yüksek riskli tümörlerde en az bir yıl intravezikal kemoterapi ve immunoterapi verilebilir.

Orta riskli tümörlerde 1 yıl tam doz Bacille Calmette- Guerin (BCG) tedavisi (3,6,12. aylarda 3 haftalık instilasyon) veya en fazla 1 yıl olacak şekilde idame kemoterapisi önerilmektedir. Tedavi seçimi hastanın rekkürens ve progresyon riskine göre şekillendirilir.

Yüksek riskli tümörlerde 1-3 yıl (3,6,12, 18,24, 30, 36. aylarda 3 haftalık instilasyon) tam doz intravezikal BCG uygulanmalıdır.

Kasa İnvaze Olan Mesane Kanserinde Tedavi

Kas invazif mesane kanseri: Muskularis propria invazyonu olan tümörler (evre II-IIIA-IIIB ve IVA) kasa invaze mesane kanseri olarak adlandırılır. KİMK, mesane kanseri vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturur (4). RS ve PLND rağmen, hastaların yaklaşık %50'si sonunda dissemine mikrometastazlardan dolayı uzak bölgelerde hastalık geliştirir (61). Bu nedenle, lokal tedavi ile birlikte sistemik tedavi, nüks oranlarını azaltmada önemli bir rol oynar (62-64).

Neoadjuvan kemoterapi günümüzde standart tedavidir**.** Mesane kanserinde prognoz, patolojik evre ve nod tutulumuna bağlıdır. Cerrahi beceriler ve kemoterapideki ilerlemelere rağmen tüm mesane kanserlerinde 5 yıllık sağkalım %77 iken, bölgesel ve uzak metastaz varlığında bu oran %33 ve %5,4'e düşmektedir (65). Bu nedenle sistemik tedavi, lokal tedaviyle beraber önemli rol oynar (65, 66). Radikal sistektomiyi kabul eden hastalarda neoadjuvan kemoterapinin hayatta kalım süresini uzattığını gösteren randomize çalışmalar mevcuttur ve bu standart tedavi yaklaşımı olarak benimsenmiştir. Ürotelyal mesane kanseri, genellikle sisplatin bazlı kombine kemoterapilere duyarlıdır. Hastalar için performans durumlarına ve komorbiditelerine göre uygun neoadjuvan kemoterapi rejimi seçilmelidir. Sisplatin bazlı NAK, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) ve Avrupa Üroloji Birliği (EAU) tarafından KİMK'li (cT2-4a veya pozitif lenf nodları) ve sisplatin tedavisine uygun hastalar için önerilen tedavidir (47, 67). RS tek başına kıyasla, sisplatin bazlı NAK'ın GSK'ı arttırdığı ve nüks riskini azalttığı gözlemlenmiştir. KİMK'de NAK'ın klinik faydaları, birkaç randomize faz III çalışması tarafından vurgulanmış olmasına rağmen, henüz ideal NAK rejimi belirlenmemiştir (63, 64).

Sisplatin'in perioperatif kullanımının temelleri, 1970'ler ve 1980'lerde metastatik MK üzerinde yapılan öncü çalışmalara dayanmaktadır (68, 69). Neoadjuvan sisplatin esaslı kemoterapi, KİMK için potansiyel bir tedavi stratejisi olarak ilk kez 1980'lerde test edilmiştir. Scher ve ekibi tarafından KİMK'li 50 hasta metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin (MVAC) içeren kemoterapi ile, 1 ile 5 döngü tedavi edilmiş, ardından 30 hasta radikal sistektomi geçirmiştir. Radikal sistektomi geçiren hastaların %33'ünde patolojik tam yanıt (pTY) elde edilmiş, ek olarak %17'sinde hastalık pT2 sınıfından daha düşük bir dereceye indirgenmiş ve lenf nodu negatif olarak belirlenmiştir (<pT2N0) (62).

BA06 30894 çalışması, bugüne kadar tamamlanan en büyük NAK çalışmasıdır ve 976 hasta içermektedir. Bu çift kör randomize çalışmada, bir grup NAK (sisplatin, metotreksat ve vinblastin [CMV]) alırken, diğer gruba sadece RS uygulanmıştır. 8 yıllık takip süresi sonunda, neoadjuvan CMV kullanımı 10 yıllık sağkalım oranını %30'dan %36'ya yükseltmiştir (tehlike oranı [HR], 0.84; %95 CI, 0.72-0.99; P = .037). KİMK'de NAK'ın klinik faydalarını

değerlendiren daha ileri meta-analizler, genel sağkalımda %5'lik bir iyileşmeyi ve ölüm riskinde %14'lük azalmayı doğrulamıştır (70, 71). Bu nedenle neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapinin kullanımı uygun durumdaki hastaların bakımında standart haline gelmiştir.

Güneybatı Onkoloji Grubu (SWOG/ intergrup 8710) çalışmasında, MVAC bazlı NAC, cT2-4aN0M0 MK'li 317 hastada tek başına cerrahiye karşı test edilmiştir. NAK grubunda medyan GSK 77 ay iken, yalnızca cerrahi grubunda 46 aydı, 5 yıllık sağkalım oranı ise sırasıyla %57 ve %43 görülmüştür (HR, 0.75; %95 CI, 0.57-1.00; P =.06.) (72, 73). Standart doz MVAC'a ek olarak diğer bir tedavi yöntemi de aynı tedaviyi doz yoğun (ddMVAC) şeklinde uygulamaktır. ddMVAC, metotreksat (gün 1'de 30 mg/m2), vinblastin (gün 2'de 3 mg/m2), doksorubisin (gün 2'de 30 mg/m2) ve sisplatin (gün 2'de 70 mg/m2) olarak uygulanır ve GCSF (granülosit koloni sitümüle edici faktör) desteği ile her 14 günde bir dört ile altı döngü boyunca devam eder.

2014 yılında, KİMK'li hastalarda granülosit-koloni uyaran faktör desteği ile ddMVAC NAK'ını araştıran iki tek kollu prospektif klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Choueiri ve ekibi, 39 hastada 4 döngü ddMVAC içeren bir faz 2 çalışma yapmış ve sırasıyla <pT2N0 ve pTY oranlarını %49 ve %26 olarak raporlamıştır (74). Hastaların %10'unda derece 3 veya daha yüksek tedaviye bağlı toksisiteler göstermiştir. Plimack ve ekibi (75) ise, 40 hasta üzerinde 3 döngü ddMVAC içeren bir faz 2 çalışma gerçekleştirmiş ve sırasıyla <pT2N0 ve pTY oranlarını %53 ve %38 olarak bildirmiştir. Hastaların çoğunda (%82) yalnızca 1-2. derece tedaviye bağlı toksisiteler yaşanmıştır. Zamanla, ddMVAC, klasik MVAC'a tercih edilen dozlama stratejisi haline gelmiştir.

Son zamanlarda, ddMVAC ile standart doz GC [gemsitabinin (1. ve 8. günlerde 1000 mg/m2) ve sisplatinin (1. günde 70 mg/m2) her 21 günde bir dört döngüye kadar maksimum olarak uygulanır] arasında karşılaştırmalı randomize çalışmalar rapor edilmiştir. Bu karşılaştırmayı ilk kez, cT2-cT4N0M0 ÜK'ye sahip 167 hastada rapor eden SWOG-1314 çalışması (Randomize Faz II Çalışması) olmuştur. ddMVAC için pT0 oranları %32 iken, GC için %35'tir. ≤pT1 oranları ise sırasıyla %55 ve %49'dur. Bu çalışma, NAK alan hastalarda pTY tahmininde gen ifadesi temelli biyobelirteçlerin kullanımını araştırmak amacıyla tasarlanmıştır ve bu iki rejimi doğrudan karşılaştırmamıştır (76). Daha sonraki bir raporda, Ürojenital Grup/Fransız Üroloji Derneği V05 VESPER araştırmacıları, cT2-cT4N0M0 MK'li hastalarını ddMVAC veya GC alacak şekilde rastgele ayırmıştır. Ön veriler, ddMVAC alan hastalarda GC alanlara kıyasla patolojik tam yanıt (pTY) oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (sırasıyla %42'ye karşı %36; P = .02). ddMVAC alan grup ile GC alan grup arasında aşağıdaki grade ≥3 toksisiteler ddMVAC alan grupta, GC alan gruba kıyasla daha

yaygındı: anemi (%22'ye karşı %8; P = .00002), ateşli nötropeni (%7'ye karşı %2; P = .05), mide bulantısı/kusma (%10'a karşı %3; P = .03) ve asteni (%14'e karşı %4; P = .0002) (77). Tedavi seçiminde, hasta özellikleri ve tedavinin yan etkileri gibi faktörler önemlidir. Örneğin, genç ve sağlıklı bireyler için her iki rejim de uygun olabilirken, yaşlı veya başka sağlık sorunları olan hastalar için gemsitabin ve sisplatin kombinasyonu daha uygun olabilir. Çünkü doz yoğun MVAC önemli ölçüde tedaviye bağlı toksisiteye neden olabilir ve bu nedenle bu popülasyonda iyi tolere edilemeyebilir.

Sisplatin uygun olmayan hastaların sayısının fazla olması göz önünde bulundurulduğunda geçtiğimiz birkaç yılda çalışmalar neoadjuvan immün kontrol noktası inhibitörlerinin (İKİ'ler) kullanımına odaklanmıştır. Tek kollu faz II PURE-01 çalışmasında, sisplatin için uygun olan ve olmayan KİMK ve eGFR≥20 ml/dk olan hastalarda neoadjuvan pembrolizumab değerlendirilmiştir (78). ABACUS çalışması sisplatin tedavisine uygun olmayan KİMK ve CrCl ≥20 ml olan hastalarda neoadjuvan atezolizumabı değerlendirmiştir (79). Bu çalışmalarda pTY oranları cesaret vericiydi; PURE-01'de %37 ve ABACUS çalışmasında %31 (78, 79). NABUCCO, KİMK'li hastalarda kombinasyon İKİ tedavisini (nivolumab ve ipilimumab) değerlendiren ve %46'lık bir pTY oranı bildiren tek kolu bir faz Ib çalışmasıdır (80). Ancak neoadjuvan İKİ'lerin yeni bir bakım standardı olarak benimsenebilmesi için geniş çaplı prospektif karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Adjuvan kemoterapi alması planlanan ancak sisplatin tedavisi alamayan veya neoadjuvan tedavi olarak sisplatin bazlı kemoterapi almış ancak persistan kas invaziv/nod pozitif hastalığı olan kişilerde adjuvan nivolumab tedavisi önerilir. Adjuvan nivolumab tedavisinin etkinliği, 709 hastanın dahil edildiği CheckMate 274 çalışmasında gösterilmiştir (81). Çalışmada, nivolumab ve plasebo kollarında sırasıyla 353 ve 356 hasta bulunmaktadır. Nivolumab alan grupta hastalıksız sağkalım süresi ortalama 20.8 ay iken, plasebo alanlarda bu süre 10.8 aydır. Nivolumab grubunda hastaların %74.9'u 6 ay boyunca hastalıksız ve hayatta kalırken, plasebo grubunda bu oran %60.3'tür. PD-L1 ekspresyonu %1 veya daha fazla olan hastalarda nivolumab alanlarda %74.5, plasebo alanlarda ise %55.7'lik bir oran gözlenmiştir (P<0.001).

Mesane Koruyucu Üçlü Tedavi Yöntemi

Kas invaziv mesane kanseri (KİMK), agresif bir kanser türüdür ve farklı tedavi seçenekleri vardır. KİMK'de RS ve PLND altın standart tedavi yöntemidir. Bu yaklaşım lokal

tümör kontrolünü sağlayarak, lokal nüksleri önlemeyi hedefler. Ancak, RS %31–51 komplikasyon oranı ve %1.5–2.7 arasında değişen 30 günlük postoperatif mortalite oranı önemli bir sorundur (82, 83). Son yıllarda mesane koruyucu tedavi yaklaşımları önem kazanmıştır.

KİMK hastalarının büyük çoğunluğunu ileri yaşlı ve komorbiditeleri olan hastalar oluşturmaktadır. Bu nedenle cerrahi yapılan hastalar minimal günlük aktiviteleri bile yapamayabilirler. EAU kılavuzlarına göre optimal adayların organa sınırlı, klinik olarak nod negatif, yaygın olmayan in situ karsinom veya soliter cT2 tümörlü, çapı 5 cm'den küçük olan ve eşlik eden karsinomu olmayan, bunun yanı sıra iyi mesane fonksiyonuna sahip, tam transüretral rezeksiyon yapılmış ve görünür tümör kalmayan, hidronefroz bulunmayan, neoadjuvan kemoterapi ve cerrahiye uygun olmayan hastalarda da mesane koruyucu kombine tedavi önerilebilir (5, 84).

Mesane koruyucu kombine tedavi yönteminde (MKKTY) kullanılan radyoterapiyi duyarlılaştırıcı kemoterapi rejimleri Tablo 5'te gösterilmiştir (85).

Tablo 5. Radyoterapi Duyarlılaştırıcı Kemoterapi Rejimleri (85)

Tercih edilen rejimler • Sadece Sisplatin • Düşük dozda gemcitabin • 5-FU ve mitomisin
Diğer önerilen rejim • Sisplatin ve 5-FU • Sisplatin ve paklitaksel

Neoadjuvan kemoterapi ve cerrahiye uygun olmayan veya RS'i kabul etmeyen hastalar için mesane koruyucu kombine tedavi yöntemleri (MKKTY) önerilebilir. Bu hastalar için maksimal TUR-M sonrasında kemoterapi uygunluğu değerlendirilir. Tercih edilen kemoduyarlaştırıcı ajan sisplatindir, ancak sisplatine uygun olmayan hastalarda düşük doz gemsitabin veya 5-FU ve mitomisin-C ile birlikte konvansiyonel eksternal radyoterapi (EBRT) rejimi uygulanır (86).

Yanıt değerlendirmede önerilen yöntemler, primer lezyonun TUR veya sistoskopi ile, lenf nodlarının ise abdominopelvik BT ile değerlendirilmesidir. Tedaviye yanıt vermeyen veya kasa invaziv nüks gelişen, operasyona uygun hastalara kurtarma sistektomisi önerilir (86).

TUR-M sonrası kemoterapiye uygun olmayan hastalara yalnızca EBRT veya EBRT ile birlikte immünuterapi (atezolizumab, pembrolizumab ve nivolumabın yanı sıra nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu) verilebilir. Bu rejim sonrası yanıt görülmezse operasyona uygun olanlarda kurtarma sistektomisi tercih edilir (86).

MKKTY'den sonra tam yanıt (TY), çoğu seride "sistoskopide görünür tümör olmaması, negatif tümör yeri biyopsisi ve negatif idrar sitolojisi" olarak tanımlanmıştır. MKKTY sonrası genel medyan tam yanıt oranı %77 (55-93) iken, MKKTY ile kurtarma sistektomi oranı ortalama %17 olduğu görülmüştür (8-30). MKKTY için, 5 yıllık kanser spesifik sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %42-82 ve %32-74 arasında değişmektedir. Şu anda mesane koruyucu yaklaşımlarda neoadjuvan veya adjuvan kemoterapiyi destekleyen veriler ortaya çıkmaktadır, ancak sağlam kesin sonuçlar henüz yoktur (87).

Fahmy ve ark.'nın yaptığı son sistemik derleme ve meta-analiz, NAK ile birlikte MKKTY'yi ve tek başına MKKTY'yi karşılaştırdığında benzer sonuçlar bildirmiştir. Her iki grup arasında pTY (%76.2'ye karşı %73, P=0.33), 5 yıllık kansersiz sağ kalım (%72.4'e karşı %62.2, P=0.13) ve 5 yıllık genel sağ kalım (%53.8'e karşı %50.4, P=0.078) açısından anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Ancak, istatistik anlamlılığa ulaşmamış olsa bile NAK ile MKKTY'nin lehine %10'luk bir 5 yıllık kansersiz sağ kalım farkı klinik önem taşıyabilir, (88-90).

Günümüzde, maksimum TUR-M'yi takiben eşzamanlı kemoradyoterapiyi içeren üçlü yaklaşım (MKKTY), yayınlanan verilerle desteklenen en güçlü stratejilerden biridir. RS ve MKKTY'yi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir, fakat seçilmiş hastalarda cerrahiye benzer uzun dönem sonuçları olması nedeniyle MKKTY uygulanabilir.

Metastatik Mesane Kanserinde Tedavi

Rezeke edilemeyen lokal ileri veya metastatik mesane kanserinde çok sayıda ve farklı sistemik tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Sistemik tedavi seçenekleri arasında antikor ilaç konjugatları, kemoterapi, immün kontrol noktası inhibitörleri ve hedefe yönelik tedaviler bulunmaktadır ve bu tedaviler tek ajan veya kombinasyon halinde kullanılabilir. Tedavinin hedefi genel sağ kalıma ve hastalıksız sağ kalıma katkı sağlamaktır.

Rezeke edilemeyen lokal ileri veya metastatik mesane kanseri tedavisinde önce sisplatin uygun olup olmamasına bakılır.

Sisplatin tedavisine uygunluk kriterleri:

-ECOG performans durumu <2 veya Karnofsky performans durumu >%70

-Kreatinin klerensi ≥60 mL/dak, Önemli işitme kaybı olmaması (2 bitişik frekansta 25 dB odyometride ölçülmüştür)

-Derece <2 periferik nöropati (yani, karıncalanma dahil, ancak günlük yaşam aktivitelerini etkilemeyen duyusal değişiklik veya parestezi)

-New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf III veya daha büyük kalp yetmezliğine dair klinik kanıt yok)

Enfortumab-vedotin ile pembrolizumab kombinasyonu sisplatin uygun olup olmamasından bağımsız olarak birinci basamak tedavide önerilen tedavi seçeneğidir. (91, 92).

Sisplatin uygun olanlarda önerilebilecek diğer birinci basamak tedaviler, 4 kür sisplatin+gemsitabin veya büyüme faktörü desteği ile ddMVAC kombinasyonu ve tedaviye yanıtlı hastalık saptanması durumunda ardından avelumab idame tedavisi veya sisplatin, gemsitabin, nivolumab kombinasyonu ardından nivolumab idame tedavisidir (91, 93-99).

Sisplatin içerikli kemoterapi almaya uygun olmayanlarda diğer önerilebilecek birinci basamak tedavi rejimi ise karboplatin+gemsitabin kombinasyonu ardından avelumab idame tedavisidir (98, 100)

Herhangi bir platin içeren kemoterapiye uygun olmayanlarda birinci basamak tedavide atezolizumab veya pembrolizumab tercih edilebilecek tedavi seçenekleridir (101, 102)

Birinci basamak tedavide platin içerikli kemoterapi alan (sisplatin+gemsitabin veya karboplatin+gemsitabin) hastalarda, tedavi sonrası progresyon saptanması durumunda ikinci basamak tedavide tercih edilen pembrolizumab tedavisidir. Alternatif olarak önerilen rejimler nivolumab, avelumab, erdafitinib, enfortumab-vedotin tedavileri arasından seçilebilir (103-109).

Birinci basamak tedavide platin içerikli kemoterapi alan ve idame tedavi olarak avelumab verilen hastalara, 2. basamak tedavide tercih edilen rejim enfortumab-vedotin veya erdafitinib rejimidir (107, 108).

Birinci basamak tedavide enfortumab-vedotin ve pembrolizumab kombinasyon tedavisi verilen hastalarda, ikinci basamak tedavi olarak sisplatin uygun olanlarda sisplatin+gemsitabin kombinasyonu uygun olmayanlarda tercih edilen rejim gemsitabin-karboplatin kombine tedavisidir. Alternatif olarak erdafitinib kullanılabilir (107).

Platin içerikli kemoterapi almaya uygun olmayan, birinci basamak tedavide atezolizumab veya pembrolizumab verilen hastalarda, 2.basamak tedavide tercih edilen rejim enfortumab-vedotin tedavisidir. Alternatif olarak erdafitinib verilebilir (107, 108, 110, 111).

Prognostik Nütrisyonel İndeks

Kanser hastaları, tedavi sırasında kullanılan ilaçlar ve hastalığın kendisinden kaynaklanan artan kalori ihtiyacı nedeniyle katabolik durum ve kaşeksi açısından risk altındadır. Kanser tedavisinde kullanılan tedavi yöntemleri ve cerrahi müdahale kararı, hastaların performans durumu ve kilo kaybı gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir.

Kilo kaybı çok olan ve düşük performans durumuna sahip kanser hastalarının prognozları, tümör evresi, kemoterapi ve radyoterapi tedavilerinden bağımsız olarak, performansı iyi olan ve kilo kaybı olmayanlara kıyasla genellikle daha olumsuz bir seyir gösterebilir.

Son zamanlarda, hastaların immünonutrisyonel değerlendirilmesinin prognoz tahmini için kullanılabileceği ve birçok yeni prognostik biyobelirteç üzerinde çalışmaların yapıldığı görülmektedir.

Enflamasyon, tümör oluşumunda temel bir role sahiptir. Sistemik enflamasyon, tümör proliferasyonunu, invazyonu ve anjiyogenezi uyarırken, apoptozu inhibe eder. Nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayıları ile bu hücre tipleri arasındaki etkileşimler, sistemik enflamasyonun belirtileri olarak kullanılır. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), lenfosit-monosit oranı (LMO), trombosit-lenfosit oranı (TLO) ve albümin, sistemik inflamatuar yanıtın önemli göstergeleri olarak kabul edilmektedir (112).

Prognostik nutrisyonel indeks (PNI), serum albumin konsantrasyonu ve periferik kan lenfosit sayısına dayanan bir ölçüttür ve başlangıçta yetersiz beslenen gastrointestinal kanserlerde mortalite ve perioperatif komplikasyonları, perioperatif immünonutrisyonel durumu, cerrahi riski, postoperatif komplikasyonları tahmin etmek amacıyla kullanılan basitlik ve kullanım kolaylığına ek olarak yüksek etkinliğe sahip bir indekstir. Daha sonraki araştırmalarda PNI'nin birçok kanser hastasında tedaviye yanıt ve uzun vadeli prognoz ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (113-116). İlk olarak, Buzby ve ekibi tarafından cerrahi risk tahmininde kullanılmıştır (116). Onodera ve ekibi tarafından perioperatif immünonutrisyonel durumunu, hastanın performans durumunu, cerrahi riskini ve postoperatif komplikasyonlarını hastalığın erken evrelerinde değerlendirmek amacıyla tanımlanmıştır (15, 114).

Şimdiye kadar, çeşitli malignitelerde ve perioperatif komplikasyon riskinde prognostik önemini değerlendirmek amacıyla birçok çalışma yapılmış ve hala devam etmektedir.

$$PNI = 10 \times \text{Albumin (g/dl)} + 0.005 \times \text{Lenfosit } (/\text{mm}^3)$$

PNI skoru, serum albümin ve lenfosit değerleri ile hesaplanan, ucuz, kolay ulaşılan, tekrarlanabilen bir biyobelirteçtir (115, 117). Lenfositler, özellikle T lenfositleri tümör hücrelerinin çoğalmasını ve metastazı önler lenfosit sayıları düştüğünde tümör hücrelerinin metastazı hızlanabilir (118, 119).

Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), sistemik inflamatuar yanıtın (SİY) göstergesi olan bir biyobelirteçtir ve periferik kandan elde edilen trombosit, nötrofil ve lenfosit sayıları kullanılarak ortaya çıkan bir parametredir. Trombosit sayısı ile nötrofil sayısı çarpımının sonucunun lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanır. Formülü şu şekildedir:

$$SII = \frac{\text{Trombosit Sayısı} \times \text{Nötrofil Sayısı}}{\text{Lenfosit Sayısı}}$$

Esas olarak birçok kanser çeşidinin prognozunun tayin edilmesinde birçok çalışmada önemli bir belirteç olduğu kanıtlanmıştır (118, 119).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda 01.01.2012 ile 01.06.2023 yılları arasında Trakya Üniversitesi Medikal Onkoloji kliniğinde neoadjuvan tedavi uygulanan mesane kanseri ile takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm verilerine ulaşılan hastalar değerlendirilmeye alındı. Serum lenfosit değerlerinde artışa ve albümin değerinde düşüşe neden olabilecek enfeksiyon, hematolojik hastalık, romatolojik hastalık, hipotiroidi, hepatit, siroz, malnutrisyon gibi ek hastalıkları olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların tanı anındaki lenfosit ve albumin değerleri tespit edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, operasyon tarihi, metastaz durumu, patolojik bulgular, aldığı tedavi, tedaviye yanıt, nüks/progresyon tarihi kaydedildi. Tüm verilerine ulaşılan 30 hasta çalışmaya dahil edildi.

Öncelikle çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (TÜTF- GOBAEK) 09.10.2023 tarihli karar ve 15/32 karar no ile etik kurul onayı alındı. Etik kurul onay belgesi Ek-1'de sunulmuştur.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. cT2-4a veya pozitif lenf nodları
2. Neoadjuvan tedavi alan mesane kanseri hastaları
3. Dosya verileri tam olan vakalar
4. 18 yaş üstü olan vakalar
5. Biyopsi ile patolojik tanısı mesane kanseri olarak teyit edilmiş olan vakalar
6. Tanı anında ek ikincil malignitesi bulunmayan hastalar

Çalışmada Dışlama Kriterleri

1. Verileri yetersiz olan vakalar
2. İkincil malignitesi olan vakalar
3. 18 yaşın altındaki hastalar
4. Serum lenfosit değerlerinde artışa ve albümin değerinde düşüşe neden olabilecek eşlik eden enfeksiyonu, hematolojik hastalığı, romatolojik hastalığı, hipotiroidi, hepatit, siroz, malnutrisyon olan hastalar

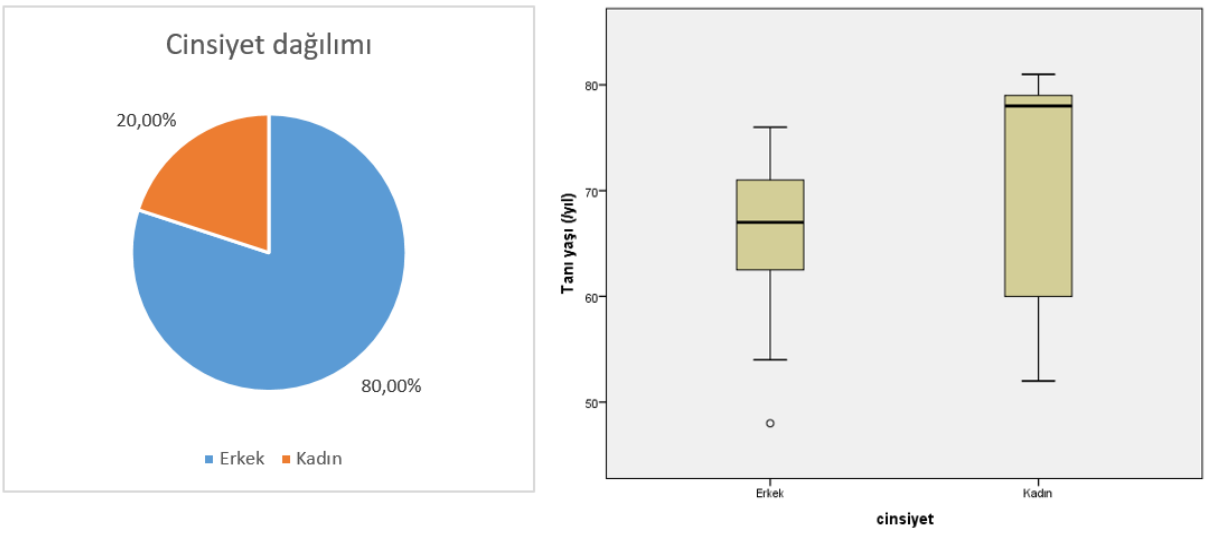
İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Versiyon 22.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı yardımıyla değerlendirildi. Sürekli değişkenler için normal dağılım varsayımı Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Kategorik veriler sayı(n) ve yüzde(%) ile normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama±standart sapma(SS) ile normal dağılım göstermeyen veriler medyan (25.-75. Persantiller) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler arası ilişkiler için Ki-Kare ve Fisher'in kesin testi kullanıldı. Prognostik Nutrisyonel İndeks için neoadjuvan kemoterapi sonrası evre değişikliği olup olmamasına göre ayırtediciliğinin belirlenmesi amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi kullanıldı. Kestirim değerinin bulunması amacıyla Youden indeksi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin sağkalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla Kaplan Meier Sağkalım analizi yapılarak sağkalım eğrileri oluşturuldu. Sağkalım verileri medyan (%95 güven aralığı) olarak sunuldu. Değişken grupları arasında sağkalım farklarının saptanması amacıyla istatistiksel anlamlılık için Log-Rank testi kullanıldı. Tüm olası bağımsız değişkenlerin yordayıcı gücü tek değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli regresyon analizinde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,1$ olarak alınarak anlamlılık tespit edilen değişkenler çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edildi. Yapılan diğer analizlerde p değeri 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dâhil edilen 30 hastanın 24'ü (%80,0) erkekti. Hastaların ortalama tanı yaşı 66,97±8,38 olup yaş ortalaması erkeklerde 65,88±7,08 kadınlarda ise 71,33±12,19 olarak hesaplanmıştır. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları Şekil 2'de sunulmuştur.



Şekil 2. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı. A: Cinsiyetlerin dağılımı, B: Yaşların cinsiyetlere göre dağılımı

Hastaların alışkanlıkları açısından sigara ve alkol kullanımı sorgulanmış olup dağılımlar Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların sigara ve alkol kullanım durumlarının dağılımı

		n(%)
Alkol kullanımı		
	Yok	25 (%83,3)
	Var	5 (%16,7)
Sigara kullanımı		
	Yok	7 (%23,3)
	Var	23 (%76,7)
Sigara sıklığı (paket/yıl)		35,0±12,85

Hastalarda tanı anında ECOG durumları, klinik evreleri, tedavi durumları ve neoadjuvan kemoterapide kullanılan ajanların dağılımı Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Hastaların tanı anında çeşitli parametrelerinin dağılımı

		n(%)
ECOG	*0*	17 (%56,7)
	1	13 (%43,3)
Klinik evre	*Evre 2*	12 (%40,0)
	Evre 3A	12 (%40,0)
	Evre 3B	6 (%20,0)
Tedavi	*Neoadjuvan KT + KRT*	9 (%30,0)
	Neoadjuvan KT + RS	21 (%70,0)
Neoadjuvan KT ajan	*Sisplatin + Gemsitabin*	18 (%60,0)
	Karboplatin + Gemsitabin	9 (%30,0)
	Sisplatin	3 (%10,0)

KT: Kemoterapi; **RT:** Radyoterapi; **KRT:** Kemoradyoterapi**; RS:** Radikal sistektomi

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ÖNCESİ LABORATUVAR

Neoadjuvan kemoterapi öncesinde hastaların çeşitli laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. Neoadjuvan kemoterapi öncesi hastaların laboratuvar parametrelerinin dağılımı

	Neoadjuvan Kemoterapi Öncesi
Albumin (g/dL)	3,87±0,65
Lenfosit	2201,33±536,74
Trombosit (/µL)	261000(227000-346000)
Nötrofil (/µL)	5065,0(4190,0-6060,0)
Trombosit Lenfosit Oranı (TLO)	122,45(96,40-168,23)
Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)	2,37(1,53-3,22)
Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNİ)	49,77±7,79
Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII)	636,96(404,21-958,94)

*Eşleştirilmiş gruplarda T testi; ** Wilcoxon işaretli sıralar testi.

Neoadjuvan kemoterapi sonrasında yapılan radyolojik görüntülemeler ve patolojik incelemeler sonucunda yanıt değerlendirmeleri Tablo 9'de sunulmuştur.

Tablo 9. Neoadjuvan kemoterapi sonrası hastalarda yanıt değerlendirmeleri

		n(%)
Radyolojik yanıt	*Yok*	2 (%6,7)
	Var	28 (%93,3)
Patolojik yanıt*	*Yok*	13 (%43,3)
	Var	17 (%56,7)

*Patolojik yanıtların hepsi tam yanıttır.

PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS KATEGORİZASYONU

Çalışma popülasyonu Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNİ) değerlerinde medyan değer dikkate alınarak düşük PNİ (n:15) ve yüksek PNİ (n:15) olmak üzere ikili kategorize edilmiştir. Bu iki grup arasında neoadjuvan kemoterapi sonrası yanıt değerlendirmeleri karşılaştırılmış olup Tablo 10'da sunulmuştur.

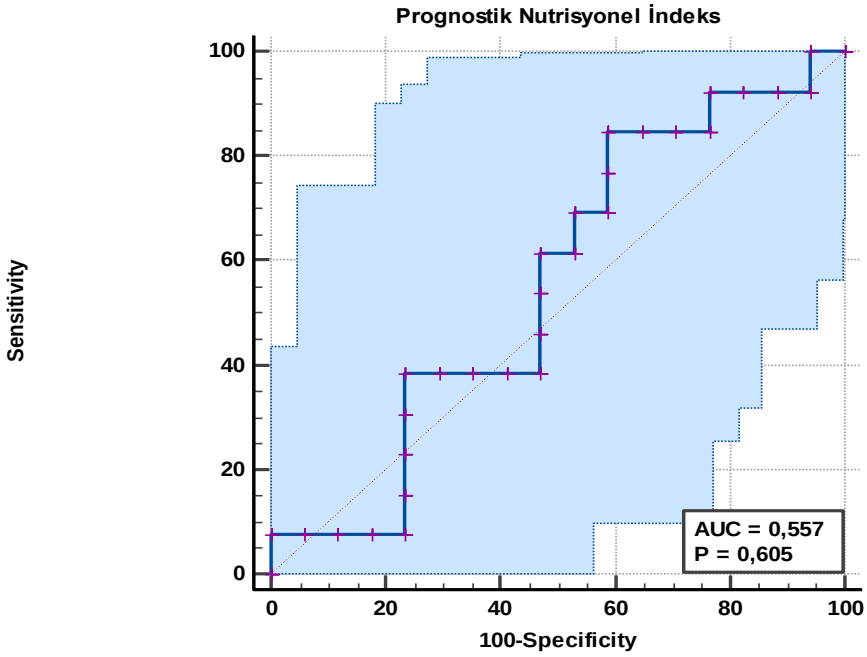
Medyan değere göre hesaplanan düşük PNİ ve yüksek PNİ grupları arasında radyolojik yanıt, patolojik yanıt ve neoadjuvan kemoterapi sonrası evre açısından istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 10. Medyan değere göre hesaplanan PNİ gruplarında neoadjuvan kemoterapi yanıt karşılaştırması

		Prognostik Nutrisyonel İndeks (medyan değere göre)		P
		Düşük	**Yüksek**	
Radyolojik yanıt				
	Yok	2 (%13,3)	-	0,483**
	Var	13 (%86,7)	15 (%100,0)	
Patolojik yanıt*				
	Yok	7 (%46,7)	6 (%40,0)	0,713***
	Var	8 (%53,3)	9 (%60,)	

*Patolojik yanıtların hepsi tam yanıttır; **Fisher'in Kesin testi; ***Ki-Kare testi

Prognostik Nutrisyonel İndeks neoadjuvan sonrası evre değişikliği olup olmamasına göre ayırt edicilik açısından ROC analizine dahil edilmiş olup analiz sonucu Şekil 3'te sunulmuştur.



Şekil 3. Prognostik Nutrisyonel İndeks için ROC analiz

Neoadjuvan sonrası tam yanıt ve rezidü tümör varlığına göre PNİ için bakılan ROC analizinde istatistiksel olarak anlamlı eğri altı alan tespit edilememiştir. ROC analizi bir sayısal değişken için sensitivite ve spesifite değerlerine göre kestirim noktası hesaplama aracıdır. Her kestirim değerinin ayrı ayrı sensitivite ve spesifitesini verir. Buların içinde en güçlü olanı ise Youden denilen indeks ile bulunur. Youden indeksi kullanılarak hesaplanan 54,55 kestirim değeri kullanılarak alternatif bir kategorizasyon oluşturulmuştur. Bu kategorizasyona göre ≤54,55 PNİ değeri altına düşük PNİ grup (n=21), üzerine ise yüksek PNİ grup (n=9) olarak isimlendirilerek neoadjuvan kemoterapi sonrası radyolojik ve patolojik yanıt karşılaştırması Tablo 11'de sunulmuştur.

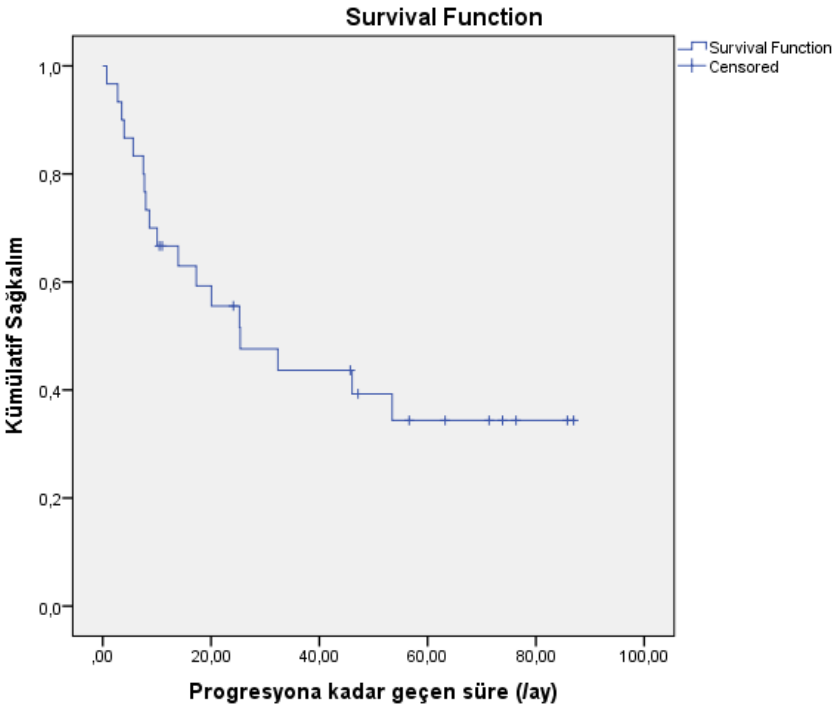
Tablo 11. Youden indeksine göre hesaplanan PNİ gruplarında neoadjuvan kemoterapi yanıt karşılaştırması

		Prognostik Nutrisyonel İndeks (≤54,55 kestirim değerine göre)		**P**
		Düşük (n:21)	**Yüksek (n:9)**	
Radyolojik yanıt				
	Yok	2 (%9,5)	-	1,000**
	Var	19 (%90,5)	9 (%100,0)	
Patolojik yanıt*				
	Yok	11 (%52,4)	2 (%22,2)	0,229**
	Var	10 (%47,6)	7 (%77,8)	

*Patolojik yanıtların hepsi tam yanıttır, **Fisher'in Kesin testi

PROGRESYONSUZ SAĞKALIM DURUMU

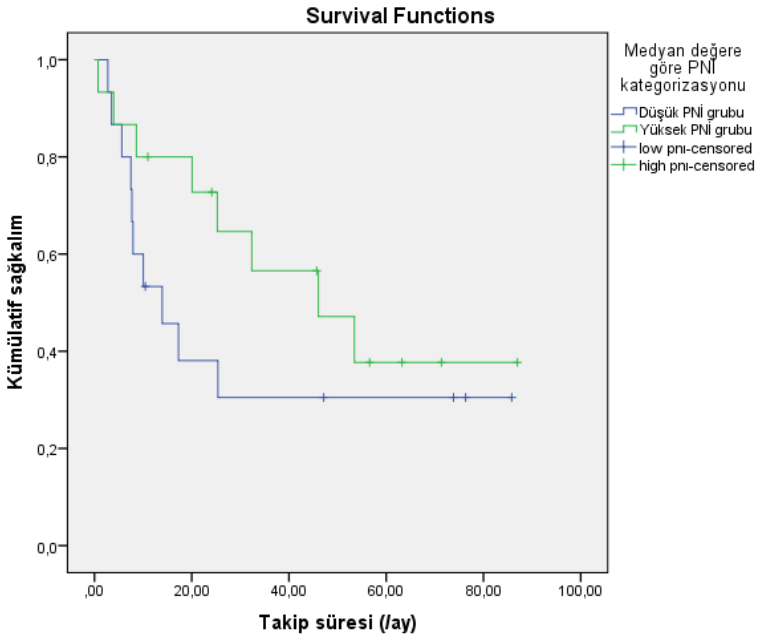
Toplam 30 hastanın medyan takip süresi 47,36 (24,66-79,10) ay olarak hesaplanmıştır. Takip süresi içerisinde 18 (%60,0) hastada progresyon tespit edilmişken, 12 (%40,0) hastada progresyon saptanmamıştır. Hastaların medyan progresyonsuz sağkalım süresi 25,40 (%95GA 6,19-44,61) ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların 1 yıllık kümülatif progresyonsuz sağkalım oranı %55 (SH:0,09), 2 yıllık kümülatif progresyonsuz sağkalım oranı %43 (SH:0,09); 5 yıllık kümülatif progresyonsuz sağkalım oranı %34 (SH:0,09) olarak bulunmuştur. Progresyonsuz sağkalım eğrisi Şekil 4'de gösterilmiştir.



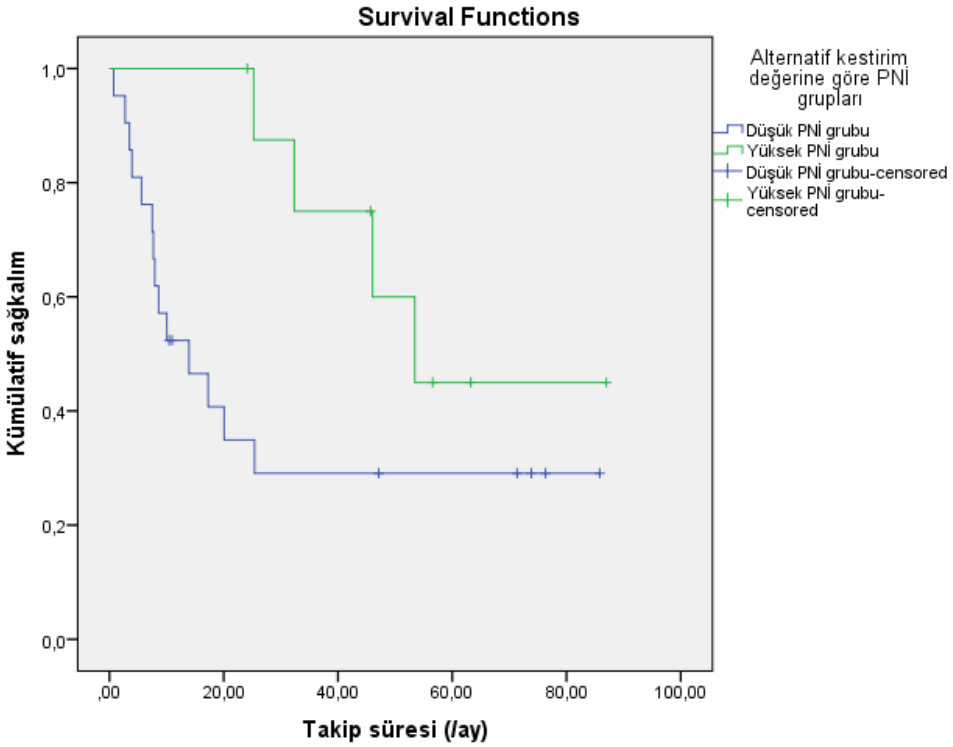
Şekil 4. Progresyonsuz sağkalım eğrisi

Öncelikle medyan PNİ değerine göre kategorize edilen gruplar arasındaki progresyonsuz sağkalım analizi incelenmiş olup sağkalım eğrisi Şekil 5'te sunulmuştur. Düşük PNİ grubunda medyan progresyonsuz sağkalım 13,93 (2,98-24,87) ay; yüksek PNİ grubunda ise 46,06 (14,90-77,23) ay olarak hesaplanmış olup iki grup arasında sağkalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,251).

Hesaplanmış olan 54,55 kestirim değerine göre oluşturulan gruplar arasında progresyonsuz sağkalım analizi incelenmiş olup sağkalım eğrisi Şekil 6'da sunulmuştur. Düşük PNİ grubunda medyan sağkalım 13,93 (2,45-25,42) ay; yüksek PNİ grubunda ise 53,47 (35,26-71,67) ay olarak hesaplanmış olup iki grup arasında sağkalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,061).



Şekil 5. Medyan değere göre PNİ grupları arasında progresyonsuz sağkalım eğrisi



Şekil 6. Youden indeksine göre PNİ grupları arasında progresyonsuz sağkalım eğrisi

Progresyonsuz sağkalımın çeşitli parametrelere göre dağılım ve fark analizleri Tablo 12'da sunulmuştur.

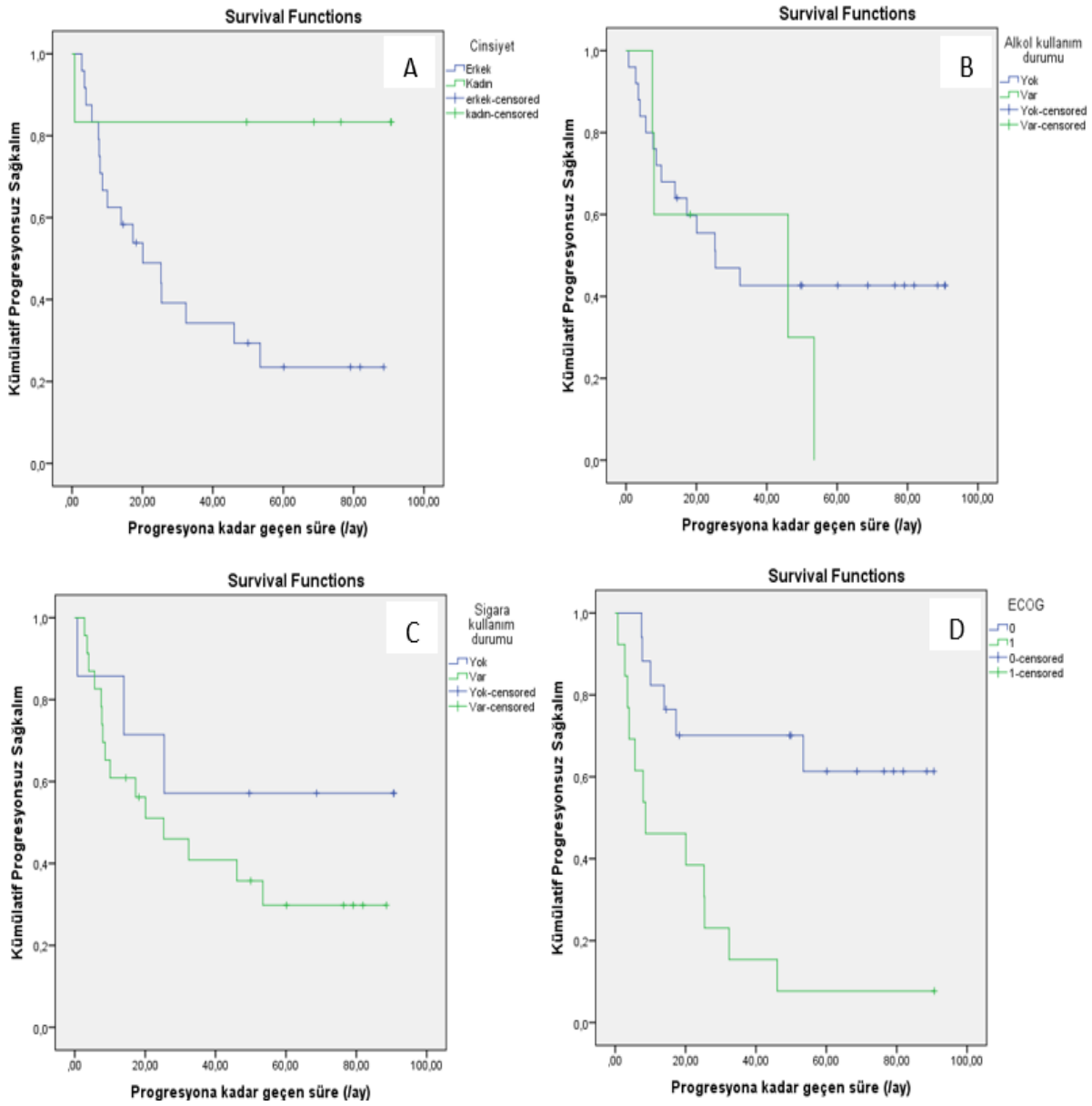
Tablo 12. Progresyonsuz sağkalım sürelerinin çeşitli parametrelere göre dağılımı

		Progresyonsuz Sağkalım (/ay)		p*
		Medyan	**%95 GA**	
Cinsiyet				
	Erkek	20,07	3,86-36,27	**0,029**
	Kadın	67,30	47,13-85,80	
Alkol kullanımı				
	Yok	25,40	6,29-44,51	0,463
	Var	46,07	0,0-105,55	
Sigara kullanımı				
	Yok	47,13	19,67-74,52	0,296
	Var	25,26	4,53-46,01	
ECOG				
	0	45,70	10,97-63,23	**0,001**
	1	8,63	0,0-25,58	
Klinik evre				
	Evre 2	46,42	17,93-68,53	**0,048**
	Evre 3A	13,93	0,0-28,34	
	Evre 3B	10,07	0,00-23,79	
Tedavi				
	Neoadjuvan KT + KRT	25,40	25,01-25,79	0,629
	Neoadjuvan KT + RS	53,47	0,0-120,37	
Neoadjuvan KT ajan				
	Sisplatin + Gemsitabin	46,07	0,0-93,39	0,098
	Karboplatin + Gemsitabin	32,37	12,01-52,72	
	Sisplatin	7,50	1,09-13,90	

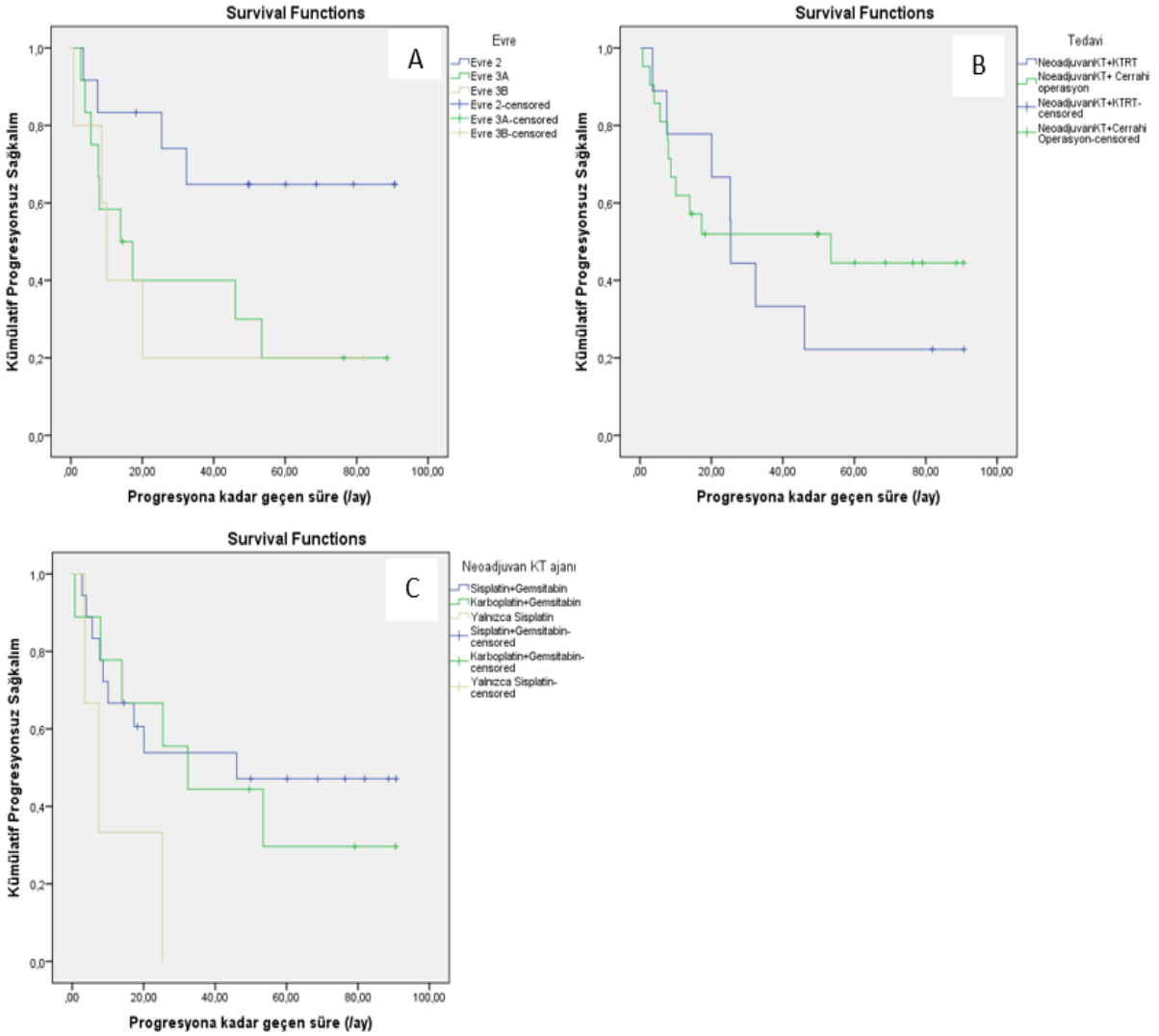
***Log-Rank testi**

Buna göre kadınlarda izlenen progresyonsuz sağkalım süresi erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. ECOG-0 olan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi ECOG-1 olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Alkol ve sigara kullanım durumları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Klinik evre arttıkça medyan progresyonsuz sağkalım süresi kısalmış olup gruplar arası fark anlamlı olarak izlenmiştir. Yapılan ikili grup analizlerine göre evre 3A ve evre 3B hastalar arasında

progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark tespit edilemezken (p:0,962) evre 2 hastalar evre 3A ve evre 3B hastalara göre progresyonsuz sağkalımı anlamlı olarak daha uzundur (sırasıyla p: 0,030; p: 0,027). Neoadjuvan kemoterapi olarak sisplatin + gemsitabin tedavisi alan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım süresi diğer iki tedavi rejimine göre uzun olsa da gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememiştir. Yapılan karşılaştırmalı analizlere ait progresyonsuz sağkalım eğrileri Şekil 7 ve 8'de sunulmuştur.



Şekil 7. Çeşitli parametrelere göre progresyonsuz sağkalım eğrileri. A: Cinsiyet, B: Alkol kullanım durumu, C: Sigara kullanım durumu, D: ECOG



Şekil 8. Çeşitli parametrelere göre progresyonsuz sağkalım eğrileri. A: Evre, B: Tedavi, C: Neoadjuvan KT ajanı

Progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucu Tablo 13'de sunulmuştur. Tek değişkenli cox regresyon analizinde p<0,1'in altında anlamlılığa sahip değişkenler çoklu analize dahil edilmiştir. Tek değişkenli analizlerde cinsiyet, ECOG drurumu, evre, neoadjuvan kt ajanı, başlangıçtaki albümin düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilerek bu değişkenler çoklu analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli regresyon analizine göre ECOG-0 olan hastalarda PSK, ECOG-1 olan hastalara göre anlamlı olarak uzun saptanmıştır. Albumin düzeyi ile PSK arasında ilişki tespit edilmiştir. Diğer parametreler ile PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemiştir.

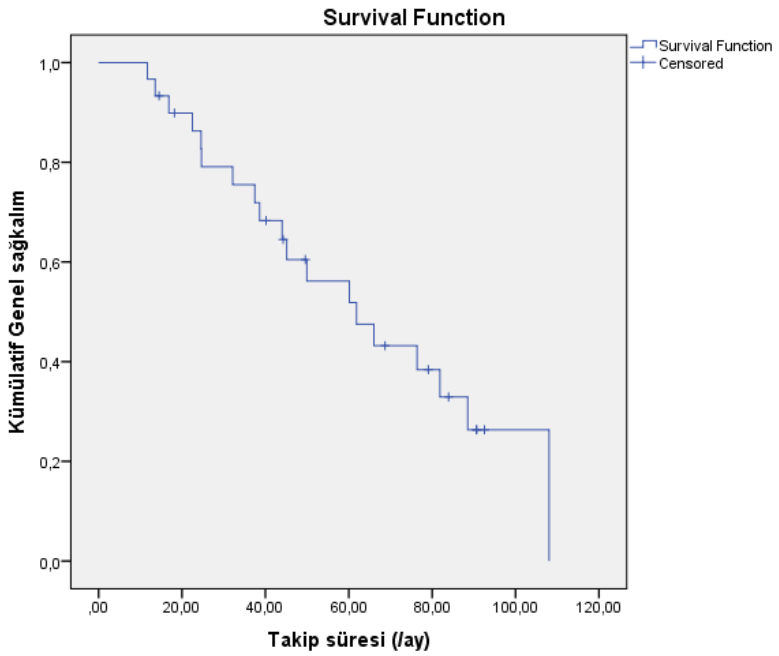
Tablo 13. Progresyonsuz sağkalıma etki eden parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi

		Tek değişkenli			Çok değişkenli		
		HR	**%95 GA**	**p**	**HR**	**%95GA**	**P**
Cinsiyet	*Erkek*	7,129	0,933-54,503	**0,058**	5,063	0,513-49,977	0,165
	Kadın		Referans			Referans	
ECOG	*0*		Referans			Referans	
	1	4,337	1,599-11,764	**0,004**	8,498	2,404-30,036	**0,001**
Klinik evre	*Evre 2*		Referans			Referans	
	Evre 3A	3,666	1,112-12,084	**0,033**	3,471	0,779-15,470	0,103
	Evre 3B	3,962	1,044-15,039	**0,043**	1,581	0,236-10,570	0,637
Neoadjuvan KT ajan	*S+ G*		Referans			Referans	
	K+G	1,121	0,397-3,162	0,829	1,769	0,457-6,840	0,409
	S	3,893	1,011-14,989	**0,048**	3,017	0,565-16,118	0,197
Albumin		0,492	0,239-1,013	**0,054**	0,222	0,090-0,548	**0,001**
PNİ		0,956	0,903-1,013	0,127			
Alkol kullanımı	*Yok*		Referans				
	Var	1,518	0,498-4,632	0,463			
Sigara kullanımı	*Yok*		Referans				
	Var	2,057	0,591-7,162	0,257			
Tedavi	*eoKT + KRT*		Referans				
	NeoKT + RS	0,791	0,305-2,052	0,630			
Yaş (/yıl)		1,026	0,974-1,081	0,337			
Trombosit		1,000	1,000-1,000	0,312			
Lenfosit		1,000	0,999-1,001	0,982			
Nötrofil		1,000	0,999-1,000	0,245			
SII		1,000	0,999-1,001	0,973			
PLO		1,004	0,994-1,014	0,442			
NLO		0,831	0,522-1,324	0,436			

HR: Hazard Ratio; **%95 GA:** Hazard Ratio için %95 Güven Aralığı; **NeoKT**: Neoadjuvan Kemoterapi; **KRT:** Kemoterapi+ Radyoterapi; **RS**: Radikal sistektomi; **S:** Sisplatin; **G:** Gemsitabin**; K:** Karboplatin;

GENEL SAĞKALIM DURUM

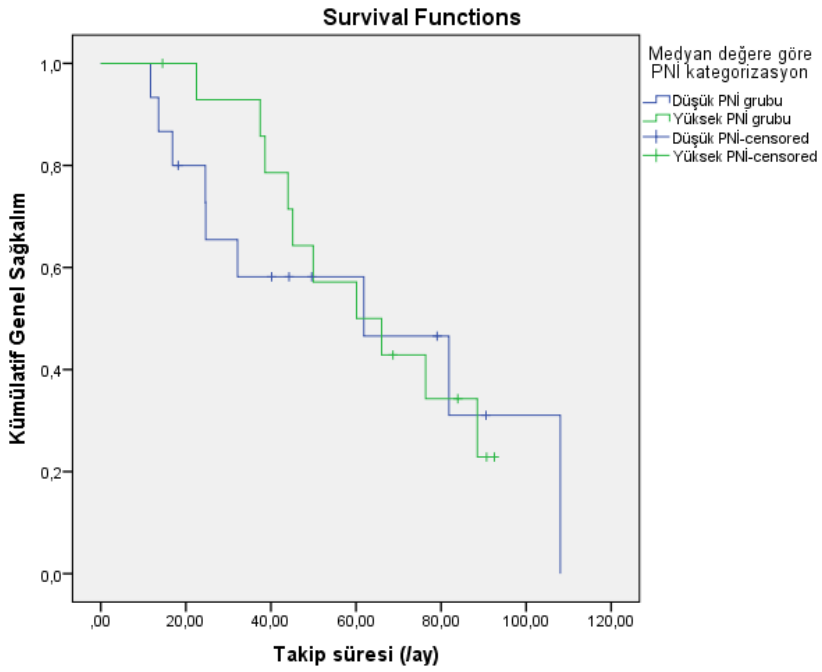
Takip süresi sonunda 11 (%36,7) hasta sağ iken, 19 (%63,3) hasta ölmüştür. Hastaların medyan genel sağkalım süresi 61,87 (%95GA 37,83-85,91) ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların 1 yıllık kümülatif genel sağkalım oranı %86 (SH:0,06), 2 yıllık kümülatif genel sağkalım oranı %76 (SH:0,08); 5 yıllık kümülatif genel sağkalım oranı %60 (SH:0,10) olarak bulunmuştur. Genel sağkalım eğrisi Şekil 9'da gösterilmiştir.



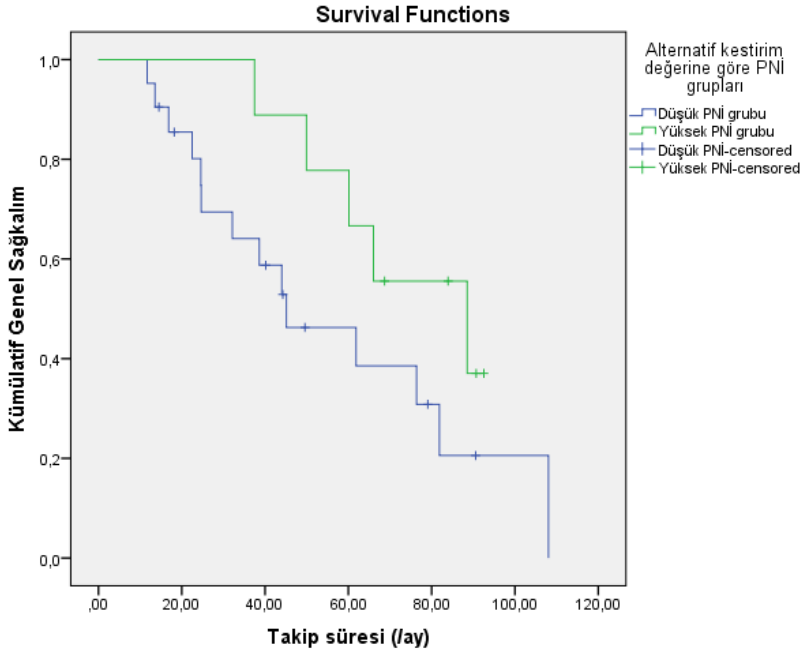
Şekil 9. Genel sağkalım eğrisi

Öncelikle medyan PNİ değerine göre kategorize edilen gruplar arasındaki genel sağkalım analizi incelenmiş olup sağkalım eğrisi Şekil 10'da sunulmuştur. Düşük PNİ grubunda medyan sağkalım 61,87 (8,82-114,91) ay; yüksek PNİ grubunda ise 60,13 (30,67-89,59) ay olarak hesaplanmış olup iki grup arasında genel sağkalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,828).

Youden indeksi ile hesaplanmış olan 54,55 kestirim değerine göre oluşturulan gruplar arasında genel sağkalım analizi incelenmiş olup sağkalım eğrisi Şekil 11'de sunulmuştur. Düşük PNİ grubunda (n=21) medyan sağkalım 45,13 (18,40-71,87) ay; yüksek PNİ grubunda (n=9) ise 88,53 (43,95-133,12) ay olarak hesaplanmış olup iki grup arasında genel sağkalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,145).



Şekil 10. Medyan değere göre PNİ grupları arasında genel sağkalım eğrisi



Şekil 11. Youden indeksine göre PNİ grupları arasında genel sağkalım eğrisi

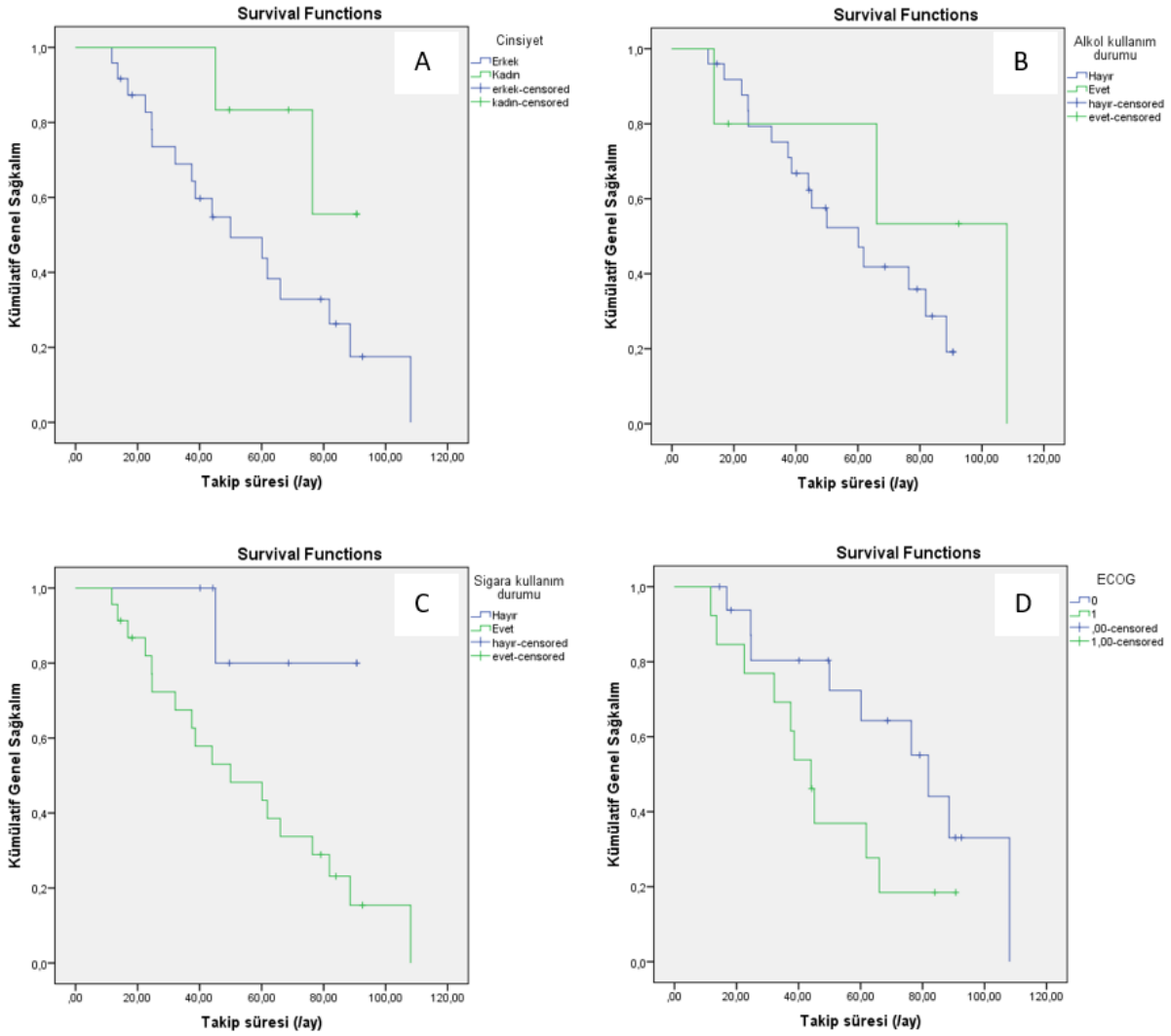
Genel sağkalımın çeşitli parametrelere göre dağılım ve fark analizleri Tablo 14'de sunulmuştur.

Tablo 14. Genel sağkalım sürelerinin çeşitli parametrelere göre dağılımı

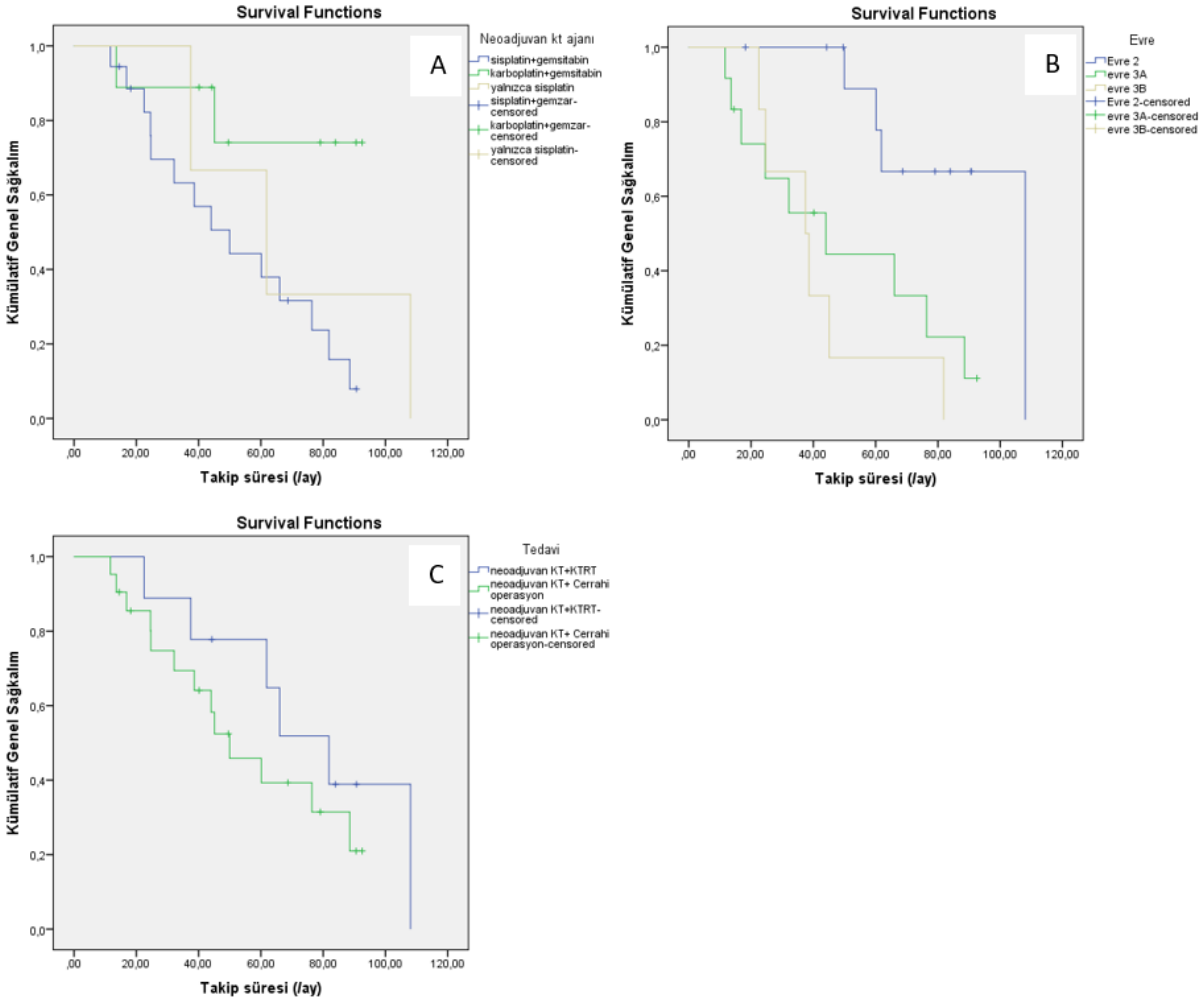
		Genel Sağkalım (/ay)		p*
		Medyan	**%95 GA**	
Cinsiyet				
	Erkek	49,96	21,06-78,87	0,089
	Kadın	72,53	49,60-90,56	
Alkol kullanımı				
	Yok	60,13	37,68-82,58	0,358
	Var	77,94	37,01-118,88	
Sigara kullanımı				
	Yok	81,58	65,61-97,56	**0,030**
	Var	49,96	18,17-81,76	
ECOG				
	0	81,87	67,25-96,48	0,076
	1	44,03	35,59-52,47	
Klinik evre				
	Evre 2	108,03	72,95-109,30	**0,004**
	Evre 3A	44,03	11,42-76,65	
	Evre 3B	37,47	20,70-54,23	
Tedavi				
	Neoadjuvan KT + KRT	81,87	55,67-108,06	0,306
	Neoadjuvan KT + RS	49,97	30,15-69,78	
Neoadjuvan KT ajan				
	Sisplatin + Gemsitabin	49,96	28,13-71,80	0,065
	Karboplatin + Gemsitabin	76,74	57,48-95,99	
	Sisplatin	61,86	22,81-100,91	

***Log-Rank testi; Medyan**

Buna göre sigara kullanımı olmayan hastalarda genel sağkalım süresi sigara kullanımı olan hastalara göre anlamlı olarak uzundur. Hastaların klinik evresi arttıkça genel sağkalım süresinin kısaldığı saptanmıştır. Yapılan diğer karşılaştırmalı analizlerde gruplar arasında genel sağkalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Karşılaştırmalı analizlere ait genel sağkalım eğrileri Şekil 12 ve 13'te sunulmuştur.



Şekil 12. Çeşitli parametrelere göre Genel sağkalım eğrileri. A: Cinsiyet, B: Alkol kullanım durumu, C: Sigara kullanım durumu, D: ECOG, E: Tedavi, F: Neoadjuvan KT ajanı.



Şekil 13. Çeşitli parametrelere göre genel sağkalım eğrileri. A: Neoadjuvan KT ajanı, B: Evre, C: Tedavi

Genel sağkalıma etki eden faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucu Tablo 15'de sunulmuştur. Tek değişkenli cox regresyon analizinde $p < 0,1$'in altında anlamlılığa sahip değişkenler çoklu analize dahil edilmiştir. Tek değişkenli analizlerde ECOG durumu, klinik evre durumu, neoadjuvan KT ajanı ve sigara içme durumu ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilerek bu değişkenler çoklu analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli regresyon analizine göre ECOG-0 olan hastalarda genel sağkalım ECOG-1 olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. ECOG durumu tek başına genel sağkalımı etkileyen bağımsız yordayıcı olarak izlenmiştir.

Tablo 15. Genel sağkalıma etki eden parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi

		Tek değişkenli			Çok değişkenli		
		HR	**%95 GA**	**p**	**HR**	**%95GA**	**P**
Cinsiyet	*Erkek*	3,344	0,765-14,619	0,109			
	Kadın		Referans				
ECOG	*0*		Referans			Referans	
	1	2,301	0,895-5,919	**0,084**	3,008	1,036-8,740	**0,043**
Klinik evre	*Evre 2*		Referans			Referans	
	Evre 3A	5,053	1,362-18,742	**0,015**	2,877	0,557-14,870	0,207
	Evre 3B	7,875	1,913-32,409	**0,004**	4,762	0,939-24,148	0,060
Neoadjuvan KT ajan	*S + G*		Referans			Referans	
	K + G	0,206	0,047-0,908	**0,037**	0,406	0,083-1,981	0,265
	S	0,568	0,128-2,516	0,568	0,694	0,120-3,999	0,683
Albumin		0,749	0,375-1,493	0,411			
PNİ		0,981	0,926-1,039	0,512			
Alkol kullanımı	*Yok*		Referans				
	Var	0,505	0,114-2,230	0,367			
Sigara kullanımı	*Yok*		Referans			Referans	
	Var	6,875	0,912-51,823	**0,061**	3,966	0,389-40,409	0,245
Tedavi	*NeoKT + KRT*		Referans				
	NeoKT + RS	1,712	0,605-4,847	0,311			
Yaş (/yıl)		0,972	0,925-1,022	0,265			
Trombosit		1,000	1,000-1,000	0,135			
Lenfosit		1,000	0,999-1,001	0,953			
Nötrofil		1,000	1,000-1,000	0,232			
SII		0,999	0,998-1,001	0,354			
PLO		0,993	0,982-1,004	0,229			
NLO		0,818	0,500-1,338	0,424			

HR: Hazard Ratio; **%95 GA:** Hazard Ratio için %95 Güven Aralığı; **NeoKT**: Neoadjuvan Kemoterapi; **KTRT:** Kemoterapi + Radyoterapi; **RS**: Radikal Sistektomi; **S:** Sisplatin; **G:** Gemsitabin**; K:** Karboplatin;

TARTIŞMA

Mesane kanseri dünya üzerindeki en yaygın 10.kanser türü olup erkekler arasında ise en yaygın 6.kanser türüdür (1). Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte olup bizim çalışmamızda da vakaların %80'i erkek cinsiyettedir. Horstmann ve ark yaptığı bir çalışmada kas invaziv tümör gelişme oranı erkeklerde kadınlardan daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada primer tümörler erkeklerde daha agresif bulunmuş ve rekürren tümörlerin invaziv olma ihtimali erkeklerde daha fazla saptanmıştır. Cinsiyetler arasında sağkalım açısından fark izlenmemiş, ancak kas invaziv mesane tümörlerinde sağkalım oranları kadınlarda daha düşük bulunmuştur (120). Mungan ve ark. (121) yaptığı bir çalışmada kadın hastaların prognozunun daha kötü olduğu, bunun en olası nedeninin de tanı anında daha ileri evre tümör bulunması olarak gösterilmiştir . Kruck ve ark. (122) yaptığı bir çalışmada 604 mesane tümörlü hasta incelenmiş; kadın hastalarda ilk başvuru anında invaziv tümör ve CİS saptanma oranı erkeklere oranla daha yüksek bulunmuştur . Manoharan ve ark. (123) yaptığı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım erkeklerde %43.3 iken kadınlarda %38.8 olarak bulunmuştur . Bizim çalışmamızda Manoharan ve ark.'larının yaptığı çalışmadan farklı olarak, PSK sürelerinin kadınlarda erkeklere göre 67 aya karşı 20 ay olarak daha uzun olduğu ve istatiksel açıdan da anlamlı olduğu görülmüştür (P:0,02) . GSK sürelerinin ise kadınlarda erkeklere göre 72 aya karşı 49 ay olarak daha uzun olduğu görülmüştür (P:0,08) . PSK ve GSK süreleri, kadınlarda literatürden farklı olarak daha uzun olarak bulunmuştur, ancak tek değişkenli analizlerde her ne kadar cinsiyetler arası sağ kalım farkı saptanmış olsa da, yapılan çok değişkenli analizlerde cinsiyetler arası istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Burger ve ark. (124) mesane kanseri epidemiyolojisi üzerine yaptığı bir çalışmada mesane kanserinin yaş ile birlikte görülme sıklığı artmakta olup hastaların %73'ünün 65 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamıza

alınan vakaların da ortalama tanı yaşı 66,97±8,38 yıl olarak saptanmıştır. Mesane kanseri için pek çok genetik ve çevresel risk faktörü bildirilmiş olup etiyolojisinde en sık sigara maruziyeti rol oynamaktadır (125). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastaların büyük bir kısmının sigara öyküsü olup %76,7'sinin daha önce sigara kullanmış olduğu saptandı.

Pek çok çalışmada ECOG performans durumun GSK'a etkisine bakılmıştır. Daha önce bahsedilen Bellmunt ve ark., Sonpavde ve ark. ve Jessen ve ark. tarafından yapılmış çalışmalarda, ECOG performans durumunun GSK üzerinde etkili olduğu görülmüştür (126-128). İlk 2 çalışmada ECOG ≥1, üçüncü çalışmada ise ECOG≥2 olan hastalarda GSK istatiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, ECOG-0 olan hastalarda PSK, ECOG-1 olan hastalara göre anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır. (p:0,01). GSK süreleri de aynı şekilde ECOG-0 olan hastalarda, ECOG-1 olan hastalara göre istatiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmasa da daha uzun olduğu görülmüştür. (p:0,07).

Yeni tanı mesane kanseri hastalarının %20'si KİMK ile başvurur (4). Bizim çalışmamızda da bu gruptaki hastalar incelenmiştir. Güncel kılavuzlara göre, lokalize KİMK (L-KİMK) olan hastalar için standart tedavi, radikal sistektomi (RS) ve pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) öncesinde uygulanan neoadjuvan kemoterapidir (NAK) (5). Neoadjuvan kemoterapi, etkinliğini gösteren ikna edici düzey 1 kanıtlara dayanarak KİMK'nin tedavisi için kabul edilmiş olmasına rağmen, günümüze ait çalışmalar, bu yaklaşımın yetersiz kullanımını göstermektedir. David ve ark. (129) yapmış oldukları çalışmada 1998-2003 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde neoadjuvan kemoterapi uygulama oranını %1,2 ve adjuvan kemoterapi uygulama oranının %10,4 gibi oldukça düşük düzeylerde olduğu raporlanmıştır. Raj ve ark. (130) yapmış oldukları çalışmada ise RS yapılan 238 hastanın 145'ine preoperatif klinik evre ≥ cT2 olarak tanı konulmuş ve sadece %17'sine (145 hastanın 25'ine) sisplatin temelli neoadjuvan kemoterapi uygulanmıştır.

Birçok randomize çalışma neoadjuvan kemoterapiyi sağkalımı arttırma ve patolojik cevap oranları yönünden değerlendirmiştir. Yapılan bu çalışmalar Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16. Neoadjuvan kemoterapi ile alınan patolojik cevap oranları ve sağkalıma etkileri

	Neoadjuvan KT	Hasta Sayısı	Kemoterapiye Patolojik Cevap	Kemoterapiye Patolojik Cevap Alınanlarda Sağkalım Artışı
Martinez-Pineiro ve ark. (131)	Sisplatin	121	%19,6 komplet cevap %14,3 parsiyel cevap	KT'ye cevap verenlerde sağkalım daha iyi (43 aya karşı 30 ay) p:0,01
Nordic trial 2 (132)	Sisplatin + Metotreksat	317	KT grubunda %32,5 T0 nonKT grubunda %11 T0	KT alan grupta 5 yıllık GSK %53, KT almayan grupta %46 p:belirtilmemiş
MRC-EORTC (63)	Sisplatin + Metotreksat+ Vinblastin	976	KT grubunda %32,5 T0 nonKT grubunda %12,3 T0	KT alan grupta 10 yıllık GSK %36, KT almayan grupta %30 (p:0,037), 10 yıllık PSK KT alan grupta, KT almayan gruba göre anlamlı üstündür (HR:0,77)
SWOG 8710 (64)	Metotreksat+ Vinblastin+Doksorubisin+ Sisplatin	298	KT grubunda %38 T0 nonKT grubunda %15 T0 $a^2 + b^2 = c^2$:0,001	Sağkalımda belirgin artış izlenmiş 77vs46 ay, HR: 0.75; %95 CL, 0.57-1.00; p = 0,06
Winquist ve ark. (metaanaliz) (126)		3315	KT grubunda %14-38 T0 nonKT grubunda %0-12 T0	KT alan grupta GSK %56,5, KT almayan grupta %50, HR:0,87 (95%CL,0,78-0,96,), p:0,006
GETUG-AFU V05 VESPER (77)	ddMVAC ile GC	493	ddMVAC grubunda %42, GC grubunda %36 pTY	3 yıllık PSK oranı:%64 vs %56, HR:0,77(95%CL,57-1,02), p:0,06
BA06 30894 (63)	Sisplatin + Metotreksat+ Vinblastin	976	Belirtilmemiş	5 yıllık GSK KT alanlarda %49, almayanlarda %43, HR: 0.84 (%95CL, 0.72-0.99), p=0.03
Niedersüs Beke ve ark. (133)	Sisplatin + Gemsitabin	87	GC tolere edenlerde hastalarda patolojik tam yanıt (%22,5), %33,7 patolojik kısmi yanıt	5 yıllık GSK %61,8 (95%CL,67,6-bilinmeyen)
Coleman J.A. ve ark. (134)	Sisplatin + Gemsitabin	57	GC'i tolere edenlerde pTY %19	5 yıllık PSK %72 (95%CL,59-87) 5 yıllık GSK %79 (95%CL,67-94)

Radikal sistektomiyi kabul eden hastalarda neoadjuvan kemoterapinin hayatta kalım süresini uzattığını gösteren randomize çalışmalar mevcuttur. Örneğin Scher ve ekibi tarafından KİMK'li 50 hasta metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin (MVAC) içeren kemoterapi ile, 1 ile 5 döngü tedavi edilmiş, ardından 30 hasta radikal sistektomi geçirmiştir. Radikal sistektomi geçiren hastaların %33'ünde patolojik tam yanıt (pTY) elde edilmiş, ek olarak

%17'sinde hastalık pT2 sınıfından daha düşük bir dereceye indirgenmiş ve lenf nodu negatif olarak belirlenmiştir (<pT2N0) (62).

BA06 30894 denemesi, bugüne kadar tamamlanan en büyük NAK çalışmasıdır ve 976 hasta içermektedir. Bu çift kör randomize çalışmada, bir grup NAK (sisplatin, metotreksat ve vinblastin [CMV]) alırken, diğer grup sadece RS geçirmiştir. 8 yıllık takip süresi sonunda, neoadjuvan CMV kullanımı 10 yıllık sağkalımı %30'dan %36'ya yükseltmiştir (HR, 0.84; %95 CI, 0.72-0.99; P = .037). Meta-analizler, NAK'nin genel sağkalımda %5 iyileşme ve ölüm riskinde %14 azalma sağladığını doğrulamıştır. (70, 71). Bu nedenle, uygun hastalarda neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapi standart hale gelmiştir. Güneybatı Onkoloji Grubu (SWOG/Intergroup 8710) çalışmasında, MVAC bazlı NAK, cT2-4aN0M0 mesane kanseri olan 317 hastada yalnızca cerrahiye karşı test edilmiştir. NAK grubunda medyan genel sağkalım 77 ay, cerrahi grubunda 46 ay olarak bulunmuştur; 5 yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %57 ve %43'tür (HR, 0.75; %95 CI, 0.57-1.00; P = .06) (64). Coleman J.A ve ekibi (134) tarafından yapılan çalışma, yüksek riskli ürotelyal karsinom için cerrahi öncesi NAK'ın rolünü değerlendiren bir faz II tek kollu prospektif çalışmadır. Bu çalışmada hastalar önce neoadjuvan bölünmüş doz gemsitabin ve sisplatin rejimi ile tedavi edilmiş, ardından RS yapılmış. Değerlendirilen 57 hasta arasında 36 hastada (%63) patolojik yanıt,11 hastada (%19) tam patolojik yanıt kaydedilmiş, 5 yıllık PSK %72 (95% CL, 59-87), 5 yıllık GSK %79 (95% CL,67-94) olduğu görülmüştür. Bu çalışma sayesinde bölünmüş doz GC'nin NAK için uygun bir seçenek olduğu görülmüştür. GETUG-AFU V05 VESPER çalışması, ddMVAC ile GC olmak üzere iki farklı rejimi, neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi olarak uygulanmasının etkinliği ve yan etkilerini karşılaştıran iki kollu faz III çalışmasıdır. Çalışma toplamda 493 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu hastalardan 437'si neoadjuvan kemoterapi almıştır. Patolojik tam yanıt oranları ddMVAC alan grupta 84 (%42), GC alan grupta 71 (%36) bulunmuştur. NAK olarak ddMVAC alan grupta 3 yıllık PSK oranı %66, GC alan grupta %56 saptanmıştır. Niedersüss-Beke ve ark.'larının yaptığı çalışmada lokal ileri ürotelyal mesane kanseri olan hastalarda NAK tedavi rejimlerinden MVAC'a kıyasla GC'nin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmiştir. 83 hasta üzerinde yapılan çalışmada patolojik tam yanıt %22,5, patolojik kısmi yanıt %33,7, ≤ pT2 olan hastalarda 1 yıllık PSK oranı %79,5 iken; patolojik tam yanıt veya patolojik kısmi yanıt elde edilen hastalarda %100'dür (p:0,041). 5 yıllık GSK %61,8 (95%CI,67,6-bilinmeyen). Winquist ve ark.'larının 2004 yılında gerçekleştirdikleri neoadjuvan çalışmalarını değerlendirdikleri bir meta-analizde toplam 16 randomize çalışmadan genel sağkalım bilgileri bulunan ve sisplatin içeren kemoterapi kombinasyonlarının kullanıldığı 8 çalışmayı değerlendirmişler ve genel sağkalım oranlarının neoadjuvan kemoterapi ile %50`den

%56`ya uzadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda, neoadjuvan kemoterapi kullananların 28'inde (%43,3'ünde) radyolojik yanıt, 17'sinde (%56,7'sinde) patolojik tam yanıt görülmüştür. 5 yıllık kümülatif progresyonsuz sağkalım oranı %34 (SH:0,09) olarak bulunmuştur. 5 yıllık kümülatif genel sağkalım oranı %60 (SH:0,10) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hastalara NAK tedavisi olarak sisplatin+gemsitabin, karboplatin+gemsitabin kombinasyonları veya tek başına sisplatin kemoterapi rejimleri uygulanmıştır. Çalışmamızda Winquist ve ark. ile Niedersüss-Beke ve ark.'larının çalışmalarına benzer oranda GSK değerleri bulunmuştur. Coleman ve ark. ile GETUG-AFU V05 VESPER çalışmalarına göre daha düşük oranda PSK değerleri saptanmıştır. Niedersüss-Beke ve ark., Coleman J.A ve ark. ile SWOG 8710 çalışmalarına göre ise daha yüksek oranda patolojik tam yanıt değerleri bulunmuştur. Literatüre göre çalışmamızdaki hastaların PSK sürelerinin daha kısa bulunması, hastalarımızın NAK tedavisi aldıktan sonra RS operasyonu olma oranlarının düşük olması ile açıklanabilir.

Fukui ve ark. (135) yaptığı çalışma, NAK öncesi ve sonrası radyolojik yanıt oranının, KİMK hastalarında patolojik yanıt ve sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. 59 hasta üzerinde yapılan çalışmada, radyolojik tam yanıt 9 hasta (%15), pTY 15 hasta (%25,4) olarak bulunmuştur. Daha yüksek radyolojik yanıt oranı ve pTY, daha uzun süreli GSK ve PSK ile ilişkili olduğu ve istatiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Choueiri ve ark. (136) yaptığı çalışmada, KİMK'li 39 hastaya NAK tedavisi olarak ddMVAC rejimi verilmiş ve bu rejimin etkinliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek için radyolojik tam yanıt ve pTY oranlarının prediktif etkileri incelenmiştir. 39 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada 24 hastada (%62) radyolojik tam yanıt, 10 hastada (%26) pTY görülmüştür. pTY görülen hastalarda, pTY görülmeyen hastalara göre 1 yıllık hastalıksız sağ kalım %89'a karşı %67 olduğu görülmüştür (HR:2,6, %95GA, 0,8-81, P:0,08). Radyolojik tam yanıt görülen hastalarda, radyolojik tam yanıt görülmeyen hastalara göre 1 yıllık hastalıksız sağ kalım %86'ya karşı %62 olarak bulunmuştur (HR:4,1, %95GA, 1,3-12,5, P:0,009). Bizim çalışmamızda da NAK tedavisi sonrası radyolojik yanıt oranı %93,3, pTY %56,7 olarak görülmüştür. Çalışmamızda, Choueiri ve ark.'larının yaptığı çalışmaya benzer şekilde pTY'a göre daha yüksek oranda radyolojik yanıt bulunmuştur. Literatürdeki bir başka çalışma olan Fukui ve ark.'larının yaptığı çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak pTY, radyolojik yanıt oranına göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamız ile birlikte diğer çalışmalara da bakıldığında, radyolojik yanıt ile patolojik yanıtın birbiri ile her zaman korele olmadığı görülmüştür.

Literatürdeki çalışmalarda görüldüğü gibi ddMVAC ile GC alan hastalarda benzer sağkalım oranları görülmüştür (76, 77). Benzer etkinlikleri olması ve GC'nin daha az toksik

olması nedeniyle kliniğimizde neoadjuvan olarak standart GC kombinasyonu tercih edilmektedir.

Çalışmamızda sisplatin+gemsitabin alanlar, karboplatin+gemsitabin ve tek başına sisplatin alanlara kıyasla PSK süreleri sırasıyla 46,07'ye karşı 32,3 ve 7,50 ay olduğu görülmüştür. Sisplatin+gemsitabin alanlarda, karboplatin+gemsitabin alanlara göre PSK süreleri açısından sayısal fark olsa da istatiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir, ancak tek başına sisplatin alanlara göre istatiksel anlamlı fark görülmüştür (HR:3,8, %95 GA, 1,011-14,989), (P:0,048). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre kemoterapi rejimleri arasında tek değişkenli analizlerde her ne kadar sağ kalım farkı saptanmış olsa da, yapılan çok değişkenli analizlerde kemoterapi rejimleri arasında istatiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

GSK süreleri açısından bakıldığında, sisplatin+gemsitabin alanlarda, karboplatin+ gemsitabin ve tek başına sisplatin alanlara kıyasla GSK sürelerinin sırasıyla 49,96 aya karşı, 76,74 ve 61,86 ay olarak daha kısa olduğu görülmüştür. Karboplatin+gemsitabin alanlarda GSK süreleri, sisplatin+gemsitabin alanlara göre daha uzun olduğu ve istatiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (HR:0,206, %95GA, 0,047-0,908), (P:0,037). Einerhand ve ark. (137) yaptığı çalışmada 1865 hasta değerlendirilmiş, 747 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 747 hastadan 600'ü (%80,3) sisplatin+gemsitabin, 147'si (%19,7) karboplatin+gemsitabin almıştır. Yapılan bu çalışmada neoadjuvan veya indüksiyon sisplatin+gemsitabin ile karboplatin+gemsitabin sonrası KİMK için RS yapılan hastalardaki klinik sonuçları karşılaştırılmış ve sisplatin kullanamayan hastalar için karboplatin+gemsitabin rejiminin alternatif bir NAK rejimi olarak etkinliği değerlendirilmiştir. Sisplatin+gemsitabin alanlarda, karboplatin+gemsitabin alanlara göre pTY oranları sırayla %22,1'e karşı %20,7 bulunmuştur (p:0,727). Sisplatin+gemsitabin alanlarda, karboplatin+gemsitabin alanlara göre GSK süreleri 45,1 aya karşı 28,6 aydır (p:0,18). Her iki kemoterapi rejimi arasında pTY ve GSK süreleri açısından istatiksel anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p:0,727, p:0,18). Einerhand ve ark.'larının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde sisplatin+gemsitabin ile karboplatin+gemsitabin arasında sağ kalım açısından istatiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

NAK'den en çok fayda görecek hastaların belirlenmesinde, bu hastaların sağkalımını tahmin etmek için geliştirilen inflamatuar markerlar üzerinde çalışmalar artmıştır.

Günümüzde, kanser ve inflamasyon arasındaki ilişki ile bu ilişkinin sağkalım ve progresyon üzerindeki rolü birçok çalışma ile incelenmektedir (138). Kronik inflamasyon, pek çok kanser türü için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Makrofaj ve lenfositlerin tümör hücrelerine karşı koruyucu etkisi bilinmektedir. Sistemik inflamatuar cevapta rölatif lenfopeni

görülebilir; bu durum, immün yetmezliğin bir parçası olarak hastanın immün sisteminin tümörün ilerlemesine karşı koyamayacağını gösterebilir (139).

Kanser ilişkili inflamasyon daha iyi anlaşıldıkça sistemik inflamatuar cevabı gösteren biyomarkerlar ile kanser prognozu ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Kanser hastaları hem hastalığın kendisi hem de tedavide kullanılan kematöropatik ajanlar nedeni ile katabolik durum ve kaşeksi açısından risk altındadırlar. Hastanın nutrisyonel durumunun kötü olması kötü prognoz ile ilişkili olabileceğinden son yıllarda hastanın nutrisyonel durumu ile prognozunu değerlendirebilecek yeni biyomarkerlar üzerinde çalışmalar artmıştır. Daha önce düşük albumin globulin oranı (AGO) lokalize ya da lokal ileri berrak hücreli renal hücreli karsinom hastalarında düşük GSK ve kanser spesifik sağkalım ile ilişkili değerlendirilmiştir (140).

Serum albümin düzeyi hastanın nutrisyonel durumunu göstermede kullanılabilir. Çeşitli malignitelerde serum albümin seviyesinin prognostik önemini değerlendirmek amaçlı çalışmalar yapılmıştır (141, 142). Sejima ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prostat kanseri hastalarında tedavi öncesi düşük serum albümin seviyeleri ile lenf nodu metastazı ve biyokimyasal rekürrens riskinin arttığı görülmüştür (143). Bizim yaptığımız çalışmada başlangıçtaki albümin düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p:0,001). Sejima ve ark.'larının yaptğı çalışmaya benzer şekilde başlangıç albumin seviyeleri düşük olan hastalarda, progresyonsuz sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür.

Lenfositler, özellikle T-lenfositler, anti-tümör immün aktivitede anahtar rol oynayan regülatörlerdir (144). Sitotoksik hücre ölümününe neden olarak malign proliferasyon ve kısıtlayabilirler. Daha önce yapılan bir çalışmada HPV pozitif orofaringeal kanser tanısı alan hastalarda yüksek periferik lenfosit sayısına sahip hastalarda daha uzun sağ kalım bildirilmiştir (145). Nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı gibi lenfosit oranı ile hesaplanılan çeşitli belirteçlerin pek çok malignite türü için prognostik değeri olduğu daha önce yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (146-149).

PNI skoru serum albümin ve lenfosit değerleri ile hesaplanan, ucuz, kolay ulaşılan, tekrarlanabilen bir biyomarkerdır. Onodera ve ark. (150) tarafından perioperatif immunonutrisyonel durumu ve postoperatif komplikasyon riskini değerlendirmek amaçlı tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda, kas invaziv mesane kanseri hastalarında PNI skorunun neoadjuvan tedavi verilen hastalarda patolojik tam yanıt üzerindeki prediktif etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Literatürden farklı olarak serum albumin, lenfosit, trombosit değerlerinin ve NLO, TLO, SII oranlarının normal olması, hastalarımızın büyük kısmını evre 2 ve evre 3A hastaların oluşturmasına (sırasıyla %40, %40), metastatik mesane kanserli hastaların

çalışma grubumuzda incelenmemiş olmasına ve hasta sayımızın yetersiz olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Literatürü incelediğimizde PNI skorunun prognostik değerinin pek çok malignite çeşidinde çalışıldığı görülmektedir. Hofbauer ve ark. (151) renal hücreli karsinom tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada düşük PNI skoru daha kısa hastalıksız sağ kalım ve kanser spesifik sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. Nogueiro ve ark. (152) tarafından 396 küratif cerrahi öncesi mide kanseri vaka üzerinde yapılan bir çalışmada da postoperatif dönemde yüksek PNI değeri daha uzun ortalama sağ kalım süresi ile ilişkili değerlendirilmiştir.

Hepatoselüler kanser tanılı 202 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada da PNI skorunun hem progresyonsuz sağkalım (HR = 0.11; 95% CI = 0.03–0.39; P = 0.001) hem de genel sağkalım için (HR = 0.43; 95% CI = 0.19–1.00; P = 0.049) anlamlı bir prognostik belirteç olduğu görülmüştür (153). Başka bir çalışmada ise neoadjuvan kemoterapi alan opere meme kanseri hastalarında preoperatif PNI değeri Cox regresyon analizlerinde hastalıksız sağkalım ve genel sağ kalım için bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır (154).

Kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarının prognozu ile PNI değeri arasındaki ilişki üzerine yapılan 7 çalışmanın metaanalizinde metastatik ve metastatik olmayan hastalarda, hastalığın evresi, aldığı tedavi ve PNI kesim değerinden bağımsız, düşük PNI değeri kısa GSK süresi ile ilişkili değerlendirilmiştir (metastatik olmayan hastalar için: HR: 1.70; 95% CI: 1.08–2.68; p < 0.021; I 2 : 69.8%; p = 0.019, metastatik hastalar için: HR: 2.90; 95% CI: 1.81–4.63; p < 0.001; I 2 : 0.0%; p = 0.448). Yine aynı metaanalizde düşük PNI değeri, hastalık evresinden bağımsız, kısa PSK süresi ile de ilişkili bulunmuştur (metastatik olmayan hastalar için: HR: 1.77; 95% CI: 1.40–2.23; p < 0.001; I 2 : 10.1; p = 0.349, metastatik hastalar için: (HR: 3.43; 95% CI: 2.60–5.71; p < 0.001; I 2 = 35.3; p = 0.213) (155).

Skuamöz hücreli özefagus kanser tanılı 375 hastanın dahil edildiği bir çalışmada PNI skoru tümör boyutu (p=0.007), invazyon derecesi (p= 0.001) ve lenf nodu metastazı (p<0.001) ile ilişkili değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada 5 yıllık kanser spesifik sağkalım PNI<42 olan hastalarda %11, PNI:42-52 arasında olan hastalarda %39,1, PNI>52 olan hastalarda %55,2 olarak hesaplanmıştır (p<0.001) (156).

Bi ve ark. (157) yaptığı KİOMK'li 387 hastayı içeren çalışmasında, PNI ve SII'nin GSK ve kanser spesifik sağkalım üzerindeki prediktif etkileri araştırılmıştır. Düşük PNI (<50,17) ve yüksek PNI (≥ 50,17) ile düşük SII (<467,76) ve yüksek SII (≥467,76) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Düşük PNI (<50,17) olan grupta 5 yıllık GSK oranı %16,80, 5 yıllık kanser spesifik sağkalım oranı %11,78 bulunmuştur. Yüksek PNI (≥ 50,17) ile düşük SII (<467,76) değerlerine sahip hastalar daha uzun süreli 5 yıllık GSK ve 5 yıllık kanser spesifik sağkalım oranlarına

sahip olduğu ve istatiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (sırasıyla HR:0,412, %95CL, 0,272-0,626, P<0,001; HR: 2,11, %95CL, 1,391-3,202, P<0,001).

Bizim çalışmamızda medyan değere göre hesaplanan düşük PNİ (n:15) ve yüksek PNİ (n:15) grupları arasında neoadjuvan kemoterapi sonrası radyolojik yanıt, patolojik tam yanıt açısından istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Neoadjuvan tedavi sonrası tam yanıt ve rezidü tümör varlığına göre PNİ için bakılan ROC analizinde istatistiksel olarak anlamlı eğri altı alan tespit edilememiştir. ROC analizinde en uygun kestirim noktasının bulunması için kullanılan en güçlü indeks Youden indeksidir. Youden indeksi kullanılarak hesaplanan 54,55 kestirim değeri kullanılarak alternatif bir kategorizasyon oluşturulmuştur. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde düşük PNI (PNI≤54,55) grubunda medyan PSK 13,93 (2,45-25,42) ay; yüksek PNI (PNI>54,55) grubunda ise 53,47 (35,26-71,67) ay olarak saptanmıştır ve sayısal olarak oldukça büyük bir fark vardır fakat bu fark yukarıda bahsettiğimiz çalışmaların aksine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,061). GSK analizi incelendiğinde düşük PNI (PNI≤54,55) grubunda medyan GSK 45,13 (18,40-71,87) ay; yüksek PNI (PNI>54,55) grubunda ise 88,53 (43,95-133,12) ay olarak hesaplanmış olup PSK'da olduğu gibi iki grup arasında GSK süresi bakımından istatiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,145). Jinchen Wang ve ark.'larının KİMK'li hastalarda yaptığı çalışmada, postoperatif dönemde PNI ve NLR oranlarının sağ kalım üzerindeki prognostik etkileri incelenmiş; PNI düşük (PNI<47,46) ve yüksek NLR (NLR>1,94) oranları, kısa GSK süreleri ile ilişkilendirilmiştir (15). Jinchen Wang ve ark.'larının yaptığı çalışmada PNI'nin düşük ve yüksek olduğu gruplar arasında hem sayısal hem de bizim çalışmamızdan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p:0,002).

Sonuç olarak PNI skoru, periferik kanda bakılan serum albumin ve lenfosit düzeylerinin bilinmesi ile kolay ulaşılabilen, tekrarlanabilen, ucuz bir biyobelirteçtir. Çalışmamızda kas invaziv (evre 2,3) mesane kanseri hastalarında PNI değerinin hem GSK hem PSK süreleri ile arasında sayısal farklılık olduğu, ancak istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı görülmüştür. Literatürde çeşitli malignite tipleri için PNI'nin prognostik öneminin sorgulanmış olduğunu ve pek çok çalışmada prognostik açıdan anlamlı saptandığını görmekteyiz.

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı faktörü hasta sayımızın yetersiz olmasıdır. Hasta sayımızın yetersiz olmasının nedeni, tanı alan hastaların NAK tedavisini veya NAK tedavisi alıp ardından RS'yi kabul etmemeleri sonucu metastatik aşamada kliniğimize başvurmalarına bağlanmıştır. Bu nedenle kas invaziv mesane kanseri hastalarında PNI skorunun prognostik öneminin daha iyi ortaya konulabilmesi için daha geniş serili, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Bahsettiğimiz sınırlamalar dikkate alınarak, daha fazla

doğrulama gerekli olmasına rağmen, sonuçlarımız tedavi öncesi hesaplanan PNI değerinin mesane kanseri hastalarında bağımsız bir prognostik faktörü temsil edebileceğinin ipuçlarını vermektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Mesane kanseri, önemli derecede mortalite oranına sahip bir kanser türüdür. Hastalığın evresi, en önemli prognostik faktördür. Son yıllarda kanserle ilişkili inflamasyonun daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, sistemik inflamatuar yanıt ve kanser prognozu arasındaki ilişki daha detaylı bir şekilde incelenmiş ve bu amaçla birçok biyomarker üzerinde araştırmalar yapılmıştır. PNI, hastanın inflamatuar ve beslenme durumunu gösteren bir biyomarker olup, birçok malignite tipinde prognoz ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Bizim çalışmamızda da kas invaziv mesane kanseri hastalarında PNI'nın prognostik önemi araştırılmış ve belirlenen kestirim değerine (≤54,55 PNİ değeri altına düşük PNİ grup üzerine ise yüksek PNİ grup) göre PNI değeri ile PSK ve GSK arasında olumlu yönde sayısal farklılık olduğu ancak istatiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (sırasıyla p=0,061 ve p=0,145).

Çalışmamızın kısıtlamaları, hasta sayısının azlığıdır. Çalışma sonuçlarımız, PNI skorunun mesane kanseri hastalarının prognozunun öngörülmesinde etkili olabileceğini sayısal farklılık olarak gösterse de, bu kısıtlayıcı faktörler nedeniyle PNI skorunun prognostik öneminin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş kapsamlı, prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

ÖZET

Mesane kanseri dünya çapında yüksek oranda mortaliteye yol açan üriner sistemin en sık görülen malignitelerindendir. Bu çalışmada ulaşılabilir, tekrarlanabilir, hesaplanması oldukça kolay ve ucuz olan PNI skoru ve diğer inflamatuar markerların mesane kanseri prognozundaki öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 01.01.2012 ile 01.06.2023 yılları arasında Trakya Üniversitesi Medikal Onkoloji kliniğinde neoadjuvan tedavi uygulanan kas invaziv mesane kanseri ile takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm medikal kayıtlarına ulaşılan hastalar değerlendirilmeye alındı. Serum lenfosit değerlerinde artışa ve albümin değerinde düşüşe neden olabilecek enfeksiyon, hematolojik hastalık, romatolojik hastalık hipotiroidi, hepatit, siroz, malnutrisyon gibi ek hastalıkları olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların tanı anındaki lenfosit ve albumin değerleri tespit edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, operasyon tarihi, metastaz durumu, patolojik bulgular, aldığı tedavi, tedaviye yanıt, nüks/progresyon tarihi kaydedildi. Tüm verilerine ulaşılan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Prognostik nutrisyonel indeksin (PNI), neoadjuvan tedavi alan hastalarda radyolojik ve patolojik tam yanıt ile sağkalıma etkisinin ve prognostik faktör olarak kullanılıp kullanılmayacağının değerlendirilmesi planlandı. Prognostik Nutrisyonel İndeks için neoadjuvan kemoterapi sonrası evre değişikliği olup olmamasına göre ayırt ediciliğinin belirlenmesi amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi kullanıldı. Youden indeksi kullanılarak hesaplanan 54,55 kestirim değeri kullanılarak alternatif bir kategorizasyon oluşturulmuştur. Bu kategorizasyona göre ≤54,55 PNİ değeri altına düşük PNİ grup, üzerine ise yüksek PNİ grup olarak isimlendirilerek neoadjuvan kemoterapi sonrası radyolojik ve patolojik yanıt karşılaştırması yapıldı.

Çalışmamızda mesane kanseri tanısı ile takip edilen 30 hasta incelendi. Bu hastaların 24'ü (%80,0) erkekti. Hastaların ortalama tanı yaşı 66,97±8,38 olup yaş ortalaması erkeklerde 65,88±7,08 kadınlarda ise 71,33±12,19 olarak hesaplanmıştır. Hastaların büyük kısmının sigara maruziyeti olup 23'ünün (%76,7) sigara öyküsü vardı. Tanı anında hastaların 12'si (%40,0) evre 2, 12'si (%40,0) evre 3A, 6'sı (%20,0) evre 3B olarak değerlendirildi. Hastaların 21'i (%70,0) neoadjuvan kemoterapi (NAK) sonrası radikal sistektomi (RS), 9'u (%30,0) NAK sonrası RS kabul etmeyip kemoradyoterapi (KRT) tedavisi almıştır. Hastaların medyan progresyonsuz sağkalım süresi 25,40 (%95GA 6,19-44,61) ay, medyan genel sağkalım süresi 61,87 (%95GA 37,83-85,91) ay olarak bulundu. Sağkalımı PNI skoruna göre tahmin edebilmek için ROC analizi uygulandı ve Youden indeksi kullanılarak belirlenen kesim değerine (≤54,55 PNİ değeri altına düşük PNİ grup üzerine ise yüksek PNİ grup) göre PNI değeri ile PSK ve GSK arasında olumlu yönde sayısal farklılık olduğu ancak istatiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (sırasıyla p=0,061 ve p=0,145).

PNI ucuz, kolay hesaplanan, tekrarlanabilen, noninvaziv bir biyobelirteç olup hastaların inflamatuar ve nutrisyonel durumunun değerlendirilmesi amaçlı oluşturulmuştur. Çalışmamızın kısıtlamaları göz önünde bulundurulduğunda tarafımızca daha geniş çaplı çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmekte olsa da sonuçlarımız tedavi öncesi bakılan PNI düzeylerinin, kas invaziv mesane kanseri hastalarında prognostik açıdan yol gösterici olarak kullanılabiliceğinin ipuçlarını vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, PNI, Prognostik Nutrisyonel İndeks, Kas invaziv mesane kanseri, Radikal sistektomi, Neoadjuvan kemoterapi, Genel sağkalım, Progresyonsuz sağkalım

RELATIONSHIP BETWEEN PROGNOSTIC NUTRITIONAL INDEX AND INFLAMMATORY MARKERS AND RESPONSE IN BLADDER CANCER PATIENTS RECEIVING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

SUMMARY

Bladder cancer is one of the most common malignancies of the urinary system leading to high mortality rates worldwide. The aim of this study is to investigate the importance of PNI, which is accessible, reproducible, easy to calculate, and affordable, as well as other inflammatory markers in the prognosis of bladder cancer.

In this study, patients with muscle-invasive bladder cancer who underwent neoadjuvant treatment at Trakya University Medical Oncology Clinic between January 1, 2012, and June 1, 2023, were retrospectively evaluated. All patients whose medical records were available were included in the evaluation. Patients with comorbidities such as infection, hematological disease, rheumatological disease, hypothyroidism, hepatitis, cirrhosis, or malnutrition, which may cause an increase in serum lymphocyte values and a decrease in albumin value, were excluded from the study. Lymphocyte and albumin values of all patients at the time of diagnosis were recorded. Age, gender, date of operation, metastasis status, pathological findings, treatment, response to treatment, and recurrence/progression date were recorded. 30 patients for whom all data were available were included in the study. It was planned to evaluate the effect of prognostic nutritional index (PNI) on radiological and pathological complete response and survival in patients receiving neoadjuvant treatment and whether it can be used as a prognostic factor.

Receiver Operating Characteristics (ROC) analysis was used to determine the discrimination of the Prognostic Nutritional Index according to the stage change after neoadjuvant chemotherapy. An alternative categorisation was created using a predictive value of 54.55 calculated using the Youden index. According to this categorisation, low PNI group was defined as below ≤54.55 PNI value and high PNI group was defined as above 54.55 PNI value and radiological and pathological responses after neoadjuvant chemotherapy were compared.

In our study, 30 patients with bladder cancer were analysed. Of these patients, 24 (80.0%) were male. The mean age at diagnosis was 66.97±8.38 years and the mean age was 65.88±7.08 years for males and 71.33±12.19 years for females. Most of the patients were exposed to cigarettes and 23 (76.7%) of them had a history of smoking. At the time of diagnosis, 12 (40.0%) patients were stage 2, 12 (40.0%) were stage 3A, and 6 (20.0%) were stage 3B. Twenty-one (70.0%) of the patients underwent radical cystectomy (RC) after neoadjuvant chemotherapy (NAC) and 9 (30.0%) patients did not accept RC and received chemoradiotherapy (CRT). The median progression-free survival was 25.40 (95% CI 6.19-44.61) months and median overall survival was 61.87 (95% CI 37.83-85.91) months. ROC analysis was performed to predict survival according to PNI score and according to the cut-off value determined using the Youden index (low PNI group below PNI value ≤54.55 and high PNI group above PNI value 54.55), there was a positive numerical difference between PNI value and PFS and OS, but no statistically significant difference (p=0.061 and p=0.145, respectively).

PNI is an affordable, easily calculated, reproducible, noninvasive biomarker and has been established to evaluate the inflammatory and nutritional status of patients. Considering the limitations of our study, we believe that larger studies should be conducted, but our results suggest that PNI levels measured before treatment can be used as a prognostic guide in muscle-invasive bladder cancer patients.

Keywords: Bladder cancer, PNI, Prognostic Nutritional Index, Muscle invasive bladder cancer, Radical cystectomy, Neoadjuvant chemotherapy, Overall survival, Progression-free survival

KAYNAKLAR

1. Li J, Kuang X, Zhang Y, Hu D, Liu K. Global burden of gastric cancer in adolescents and young adults: estimates from GLOBOCAN 2020. Public Health 2022;210:58-64.

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394-424.

3. Kogevinas M, Mannetje At, Cordier S, Ranft U, González CA, Vineis P, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. Cancer Causes Control 2003;14:907-14.

4. Joensen UN, Maibom SL, Poulsen AM. Surgical Management of Muscle Invasive Bladder Cancer: A Review of Current Recommendations. Semin Oncol Nurs 2021;37(1):151104.

5. Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort(†): Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. Eur Urol 2020;77(2):223-50.

6. Shariat SF, Lotan Y, Vickers A, Karakiewicz PI, Schmitz-Dräger BJ, Goebell PJ, et al. Statistical consideration for clinical biomarker research in bladder cancer. Urol Oncol 2010;28(4):389-400.

7. Shariat SF, Chade DC, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Isbarn H, Fradet Y, et al. Combination of multiple molecular markers can improve prognostication in patients with locally advanced and lymph node positive bladder cancer. J Urol 2010;183(1):68-75.

8. Soria F, Krabbe LM, Todenhöfer T, Dobruch J, Mitra AP, Inman BA, et al. Molecular markers in bladder cancer. World J Urol 2019;37(1):31-40.

9. Rink M, Chun FK, Dahlem R, Soave A, Minner S, Hansen J, et al. Prognostic role and HER2 expression of circulating tumor cells in peripheral blood of patients prior to radical cystectomy: a prospective study. Eur Urol 2012;61(4):810-7.

10. Schuettfort VM, Pradere B, D'Andrea D, Grossmann NC, Quhal F, Mostafaei H, et al. Prognostic Impact of Preoperative Plasma Levels of Urokinase Plasminogen Activator Proteins on Disease Outcomes after Radical Cystectomy. J Urol 2021;206(5):1122-31.

11. Karsiyakali N, Karabay E, Yucetas U. Predictive value of prognostic nutritional index on tumor stage in patients with primary bladder cancer. Arch Esp Urol 2020;73(2):132-9.

12. Cui J, Chen S, Bo Q, Wang S, Zhang N, Yu M, et al. Preoperative prognostic nutritional index and nomogram predicting recurrence-free survival in patients with primary non-muscle-invasive bladder cancer without carcinoma in situ. Onco Targets Ther 2017;10:5541-50.

13. Chen H, Wu X, Wen Z, Zhu Y, Liao L, Yang J. The Clinicopathological and Prognostic Value of NLR, PLR and MLR in Non-Muscular Invasive Bladder Cancer. Arch Esp Urol 2022;75(5):467-71.

14. Peng D, Gong YQ, Hao H, He ZS, Li XS, Zhang CJ, et al. Preoperative Prognostic Nutritional Index is a Significant Predictor of Survival with Bladder Cancer after Radical Cystectomy: a retrospective study. BMC Cancer 2017;17(1):391.

15. Wang J, Shi H, Fan Z, Yang J, Zheng Y, Zeng D, et al. Prognostic nutritional index combined with NLR to construct a survival prediction model and decision analysis of patients with muscle-invasive bladder cancer after surgery. Cancer Med 2023;12(13):14207-24.

16. Hsieh MC, Rau KM, Chiang PH, Sung MT, Lan J, Luo HL, et al. Impact of Prognostic Nutritional Index on Overall Survival for Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma. J Cancer 2018;9(14):2466-71.

17. Su YL, Hsieh MC, Chiang PH, Sung MT, Lan J, Luo HL, et al. Novel Inflammation-Based Prognostic Score for Predicting Survival in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma. PLoS One 2017;12(1):e0169657.

18. Mushtaq J, Thurairaja R, Nair R. Bladder cancer. Surgery (Oxford) 2019;37(9):529-37.

19. Moreno-Cortés JC, Herranz-Amo F, Bataller-Monfort V, Esteban-Labrador L, Quintana-Álvarez R, Subirá-Rios D, et al. Development of an immune-nutritional prognostic index in patients with muscle-infiltrating bladder cancer candidates for radical cystectomy. Actas Urol Esp (Engl Ed) 2023;47(1):34-40.

20. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. Eur Urol 2017;71(1):96-108.

21. Jones JS, Campbell S. Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and CIS). Campbell-Walsh Urology 2007;3:9.

22. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin 2017;67(2):93-9.

23. Pang KH, Catto JW. Bladder cancer. Surgery (Oxford) 2013;31(10):523-9.

24. Griffiths TR. Current perspectives in bladder cancer management. Int J Clin Pract 2013;67(5):435-48.

25. Turner B, Drudge-Coates L. Bladder cancer: risk factors, diagnosis and treatment. Cancer Nurs Pract 2012;11(7):30-6.

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

27. Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan JM, Yu MC, Ross RK. Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. Int J Cancer 2001;91(4):575-9.

28. Cariou B, Charbonnel B, Staels B. Thiazolidinediones and PPARγ agonists: time for a reassessment. Trends Endocrinol Metab 2012;23(5):205-15.

29. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology 2005;66(6):4-34.

30. Vineis P, Simonato L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach. Arch Environ Health 1991;46(1):6-15.

31. Markowitz SB, Levin K. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. J Occup Environ Med 2004;46(2):154-60.

32. Pearce EJ, MacDonald AS. The immunobiology of schistosomiasis. Nat Rev Immunol 2002;2(7):499-511.

33. Olfert SM, Felknor SA, Delclos GL. An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. South Med J 2006;99(11):1256-63.

34. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst 1995;87(7):524-30.

35. Wu X-R. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. Nat Rev Cancer 2005;5(9):713-25.

36. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2017;18(11):1483-92.

37. Vakar-López F, Abrams J. Basaloid squamous cell carcinoma occurring in the urinary bladder. Arch Pathol Lab Med 2000;124(3):455-9.

38. Compérat E. Pathological and molecular aspects of urothelial carcinomas. Diagnostic Histopathology 2020;26(7):330-6.

39. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. J Urol 2007;178(6):2314-30.

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

41. Anastasiadis A, de Reijke TM. Best practice in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. Ther Adv Urol 2012;4(1):13-32.

42. Hilton S, Jones LP. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. Surg Oncol Clin N Am. 2014;23(4):863-910.

43. Kong C, Zhang S, Lei Q, Wu S. State-of-the-Art Advances of Nanomedicine for Diagnosis and Treatment of Bladder Cancer. Biosensors (Basel) 2022;12(10):796.

44. Herr HW. Routine CT scan in cystectomy patients: does it change management? Urology 1996;47(3):324-5.

45. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Johansson SL. Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. J Urol 1998;160(1):45-8.

46. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. Eur Radiol 2006;16(12):2670-86.

47. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. Bladder cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. JNCCN 2020;18(3):329-54.

48. Li Z, Wang Z. Aging Kidney and Aging-Related Disease. Adv Exp Med Biol 2018;1086:169-87.

49. Li C, Gu Z, Ni P, Zhang W, Yang F, Li W, et al. The value of contrast-enhanced ultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of bladder cancer. J Cancer Res Ther 2021;17(5):1179-85.

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

51. Zhang J, Gerst S, Lefkowitz RA, Bach A. Imaging of bladder cancer. Radiol Clin North Am 2007;45(1):183-205.

52. Browne RF, Meehan CP, Colville J, Power R, Torreggiani WC. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: spectrum of imaging findings. Radiographics 2005;25(6):1609-27.

53. Carando R, Ludovico GM, Zazzara M, Zamboni S, Afferi L, Simeone C, et al. Precision medicine in localized bladder cancer: Personalizing therapies to improve outcomes. Arch Esp Urol 2020;73(10):1016-22.

54. Brausi M. [Transurethral resection of bladder cancer: a simple and diffusely-performed technique but with controversial outcomes]. Urologia 2013;80(2):127-9.

55. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25 (3):40-8.

56. Magers MJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, Williamson SR, Kaimakliotis HZ, Cheng L. Staging of bladder cancer. Histopathology 2019;74(1):112-34.

57. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. Bladder cancer. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17022.

58. Ploeg M, Aben KK, Kiemeney LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol 2009;27(3):289-93.

59. Nik Ab Kadir MN, Mohd Hairon S, Yaacob NM, Ab Manan A, Ali N. Survival and Characteristics of Bladder Cancer: Analysis of the Malaysian National Cancer Registry. Int J EnvironRes Public Health. 2021;18(10):5237.

60. Claps F, Pavan N, Ongaro L, Tierno D, Grassi G, Trombetta C, et al. BCG-Unresponsive Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Current Treatment Landscape and Novel Emerging Molecular Targets. Int J Mol Sci 2023;24(16):12596.

61. Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, Fradet Y, Izawa J, Estey E, et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. BJU Int 2011;108(4):539-45.

62. Scher HI, Yagoda A, Herr HW, Sternberg CN, Bosl G, Morse MJ, et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. J Urol 1988;139(3):470-4.

63. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol 2011;29(16):2171-7.

64. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003;349(9):859-66.

65. Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. CA Cancer J Clin 2020;70(5):404-23.

66. Malmström PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellström P, Hellsten S, Hannisdal E. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. J Urol 1996;155(6):1903-6.

67. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. Eur Urol 2021;79(1):82-104.

68. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, Palmer JM, Shortliffe LD, Hannigan JF, et al. Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group study. J Clin Oncol 1985;3(11):1463-70.

69. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol 1985;133(3):403-7.

70. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol 2005;48(2):202-5.

71. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003;361(9373):1927-34.

72. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. Cancer 2006;107(3):506-13.

73. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, Mertens LS, Dinney CP, Mir MC, et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2015;67(2):241-9.

74. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, Qu A, Appleman LJ, Tretter C, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. J Clin Oncol 2014;32(18):1889-94.

75. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, Trabulsi EJ, Ross EA, Greenberg RE, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. J Clin Oncol 2014;32(18):1895-901.

76. Flaig TW, Tangen CM, Daneshmand S, Alva A, Lerner SP, Lucia MS, et al. A Randomized Phase II Study of Coexpression Extrapolation (COXEN) with Neoadjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer (SWOG S1314; NCT02177695). Clin Cancer Res 2021;27(9):2435-41.

77. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Soulié M, Guy L, Laguerre B, et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. Eur Urol 2021;79(2):214-21.

78. Necchi A, Raggi D, Gallina A, Madison R, Colecchia M, Luciano R, et al. Updated results of PURE-01 with preliminary activity of neoadjuvant pembrolizumab in patients with muscle-invasive bladder carcinoma with variant histologies. Eur Urol 2020;77(4):439-46.

79. Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, Duran I, Crabb SJ, Van Der Heijden MS, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. Nature Med 2019;25(11):1706-14.

80. van Dijk N, Gil-Jimenez A, Silina K, Hendricksen K, Smit LA, de Feijter JM, et al. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial. Nature Med 2020;26(12):1839-44.

81. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384(22):2102-14.

82. Gandaglia G, Varda B, Sood A, Pucheril D, Konijeti R, Sammon JD, et al. Short-term perioperative outcomes of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer included in the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) database. CUAJ 2014;8(9-10):E681.

83. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. Eur Urol 2009;55(1):164-76.

84. Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, Bhindi B, Satkunasivam R, Athanasopoulos P, et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. J Clin Oncol 2017;35(20):2299-305.

85. Network NCC. NCCN Guidelines Version 4.2024 Bladder Cancer: NCCN; 2024 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.

86. de Angelis M, Basile G, Scornajenghi CM, Asero V, Del Giudice F, Moschini M. Bladder-sparing strategies in patients with clinically localized muscle-invasive bladder cancer. Curr Opin Urol 2023;33(5):354-9.

87. Polo-Alonso E, Kuk C, Guruli G, Paul AK, Thalmann G, Kamat A, et al. Trimodal therapy in muscle invasive bladder cancer management. Minerva Urol Nefrol 2020;72(6):650-62.

88. Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, Lee CT, Wu C-L, Parker W, et al. Bladder preservation with twice-a-day radiation plus fluorouracil/cisplatin or once daily radiation plus gemcitabine for muscle-invasive bladder cancer: NRG/RTOG 0712—a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2019;37(1):44.

89. Zapatero A, De Vidales CM, Arellano R, Ibañez Y, Bocardo G, Perez M, et al. Long-term results of two prospective bladder-sparing trimodality approaches for invasive bladder cancer: neoadjuvant chemotherapy and concurrent radio-chemotherapy. Urology 2012;80(5):1056-62.

90. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Malek R, Kübler H, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol 2018;36(2):43-53.

91. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med 2024;390(10):875-88.

92. Hoimes CJ, Flaig TW, Milowsky MI, Friedlander TW, Bilen MA, Gupta S, et al. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Cancer. J Clin Oncol 2023;41(1):22-31.

93. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2020;383(13):1218-30.

94. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2023;389(19):1778-89.

95. Sternberg CN, De Mulder P, Schornagel J, Théodore C, Fossa S, Van Oosterom A, et al. Randomized phase III trial of high–dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. J Clin Oncol 2001;19(10):2638-46.

96. von der Maase H, Hansen S, Roberts J, Dogliotti L, Oliver T, Moore M, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18(17):3068-77.

97. Sternberg C, De Mulder P, Schornagel J, Theodore C, Fossa S, Van Oosterom A, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer 2006;42(1):50-4.

98. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020;383(13):1218-30.

99. Van Der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus gemcitabine–cisplatin in advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2023;389(19):1778-89.

100. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/ carboplatin/ vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 2012;30(2):191-9.

101. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2017;389(10064):67-76.

102. Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SY, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021;22(7):931-45.

103. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017;376(11):1015-26.

104. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18(3):312-22.

105. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, Patel MR, Wang D, Kelly K, et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. J Clin Oncol 2017;35(19):2117-24.

106. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, Agrawal M, Gordon M, Aljumaily R, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 2018;19(1):51-64.

107. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2019;381(4):338-48.

108. Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, Lee JL, van der Heijden MS, Loriot Y, et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021;22(6):872-82.

109. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2019;381(4):338-48.

110. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, McGregor BA, Heath EI, Yu EY, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. J Clin Oncol 2019;37(29):2592-600.

111. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021;384(12):1125-35.

112. Yılmaz A, Tekin SB, Bilici M, Yılmaz H. Clinical significance of inflammatory indexes in patients with epithelial ovarian cancer. Acta Oncol Tur 2020;53(3):402-9.

113. Zhang L, Ma W, Qiu Z, Kuang T, Wang K, Hu B, et al. Prognostic nutritional index as a prognostic biomarker for gastrointestinal cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. Front Immunol 2023;14:1219929.

114. Okada S, Shimada J, Kato D, Tsunezuka H, Teramukai S, Inoue M. Clinical Significance of Prognostic Nutritional Index After Surgical Treatment in Lung Cancer. Ann Thorac Surg 2017;104(1):296-302.

115. Evans DC, Corkins MR, Malone A, Miller S, Mogensen KM, Guenter P, et al. The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. Nutr Clin Pract 2021;36(1):22-8.

116. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. Am J Surg 1980;139(1):160-7.

117. Coffelt SB, de Visser KE. Cancer: Inflammation lights the way to metastasis. Nature 2014;507(7490):48-9.

118. Qiu Y, Zhang Z, Chen Y. Prognostic Value of Pretreatment Systemic Immune-Inflammation Index in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. Front Oncol 2021;11:537140.

119. Zhou Y, Dai M, Zhang Z. Prognostic Significance of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) in Patients With Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Front Oncol 2022;12:814727.

120. Horstmann M, Witthuhn R, Falk M, Stenzl A. Gender-specific differences in bladder cancer: a retrospective analysis. Gender Med 2008;5(4):385-94.

121. Mungan NA, Aben KK, Schoenberg MP, Visser O, Coebergh J-WW, Witjes JA, et al. Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival. Urology 2000;55(6):876-80.

122. Kruck S, Burger M, Denzinger S, Hennenlotter J, Otto W, Hartmann A, et al. 1174 Carcinoma in situ (cis) and muscle invasive bladder cancer are more common in women: the analysis of 600 primary cases at initial presentation. J Urol 2010;183(4S):e455-e.

123. Manoharan M. Preoperative management is not associated with gender-related differences in survival after radical cystectomy: AUA; 2011 [Available from: https://university.auanet.org/abstract_detail.cfm?id=1839&meetingID=11WAS.

124. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol 2013;63(2):234-41.

125. Teoh JY-C, Huang J, Ko WY-K, Lok V, Choi P, Ng C-F, et al. Global trends of bladder cancer incidence and mortality, and their associations with tobacco use and gross domestic product per capita. Eur Urol 2020;78(6):893-906.

126. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, Schutz FA, Salhi Y, Winquist E, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. J Clin Oncol 2010;28(11):1850-5.

127. Sonpavde G, Pond GR, Rosenberg JE, Bajorin DF, Choueiri TK, Necchi A, et al. Improved 5-factor prognostic classification of patients receiving salvage systemic therapy for advanced urothelial carcinoma. J Urol 2016;195(2):277-82.

128. Jessen C, Agerbaek M, Maase HVD. Predictive factors for response and prognostic factors for long-term survival in consecutive, single institution patients with locally advanced and/or metastatic transitional cell carcinoma following cisplatin-based chemotherapy. Acta Oncol 2009;48(3):411-7.

129. David KA, Milowsky MI, Ritchey J, Carroll PR, Nanus DM. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. J Urol 2007;178(2):451-4.

130. Raj GV, Karavadia S, Schlomer B, Arriaga Y, Lotan Y, Sagalowsky A, et al. Contemporary use of perioperative cisplatin-based chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. Cancer 2011;117(2):276-82.

131. Martinez-Piñeiro JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portillo JA, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. J Urol 1995;153(3 Pt 2):964-73.

132. Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer -- Nordic cystectomy trial 2. Scand J Urol Nephrol 2002;36(6):419-25.

133. Niedersüss-Beke D, Puntus T, Kunit T, Grünberger B, Lamche M, Loidl W, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin in patients with locally advanced bladder cancer. Oncology 2017;93(1):36-42.

134. Coleman JA, Yip W, Wong NC, Sjoberg DD, Bochner BH, Dalbagni G, et al. Multicenter phase II clinical trial of gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for patients with high-grade upper tract urothelial carcinoma. J Clin Oncol 2023;41(8):1618-25.

135. Fukui T, Matsui Y, Umeoka S, Inoue T, Kamba T, Togashi K, et al. Predictive value of radiological response rate for pathological response to neoadjuvant chemotherapy and post-cystectomy survival of bladder urothelial cancer. JPN J Clin Oncol 2016;46(6):560-7.

136. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, Qu A, Appleman LJ, Tretter C, et al. Neoadjuvant Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin With Pegfilgrastim Support in Muscle-Invasive Urothelial Cancer: Pathologic, Radiologic, and Biomarker Correlates. J Clin Oncol 2014;32(18):1889-94.

137. Einerhand SM, Black AJ, Zargar H, Fairey AS, Dinney CP, Mir MC, et al. Multicenter evaluation of neoadjuvant and induction gemcitabine–carboplatin versus gemcitabine–cisplatin followed by radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. World J Urol 2022;40(11):2707-15.

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

139. Ménétrier-Caux C, Ray-Coquard I, Blay J-Y, Caux C. Lymphopenia in cancer patients and its effects on response to immunotherapy: an opportunity for combination with cytokines? JITC 2019;7:1-15.

140. Chen Z, Shao Y, Yao H, Zhuang Q, Wang K, Xing Z, et al. Preoperative albumin to globulin ratio predicts survival in clear cell renal cell carcinoma patients. Oncotarget 2017;8(29):48291.

141. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. Nutr J 2010;9:1-16.

142. Liu X, Meng QH, Ye Y, Hildebrandt MA, Gu J, Wu X. Prognostic significance of pretreatment serum levels of albumin, LDH and total bilirubin in patients with non-metastatic breast cancer. Carcinogenesis 2015;36(2):243-8.

143. Sejima T, Iwamoto H, Masago T, Morizane S, Yao A, Isoyama T, et al. Low pre–operative levels of serum albumin predict lymph node metastases and ultimately correlate with a biochemical recurrence of prostate cancer in radical prostatectomy patients. Cent European J Urol. 2013;66(2):126.

144. Grisaru-Tal S, Dulberg S, Beck L, Zhang C, Itan M, Hediyeh-Zadeh S, et al. Metastasis-entrained eosinophils enhance lymphocyte-mediated antitumor immunity. Cancer Res 2021;81(21):5555-71.

145. Huang SH, Waldron JN, Milosevic M, Shen X, Ringash J, Su J, et al. Prognostic value of pretreatment circulating neutrophils, monocytes, and lymphocytes in oropharyngeal cancer stratified by human papillomavirus status. Cancer 2015;121(4):545-55.

146. Gorgel SN, Ozer K, Kose O, Dindar AS. Can preoperative neutrophil lymphocyte ratio predict malignancy in patients undergoing partial nephrectomy because of renal mass? International Braz J Urol 2018;44:461-6.

147. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. JGO 2012;23(4):265.

148. Ozyalvacli G, Yesil C, Kargi E, Kizildag B, Kilitci A, Yilmaz F. Diagnostic and prognostic importance of the neutrophil lymphocyte ratio in breast cancer. APJCP 2015;15(23):10363-6.

149. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. Clin Trans Oncol 2011;13:499-503.

150. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. Nihon Geka Gakkai Zasshi 1984;85(9):1001-5.

151. Hofbauer SL, Pantuck AJ, de Martino M, Lucca I, Haitel A, Shariat SF, et al. The preoperative prognostic nutritional index is an independent predictor of survival in patients with renal cell carcinoma. Urol Oncol 2015;33(2):68.e1-7.

152. Nogueiro J, Santos-Sousa H, Pereira A, Devezas V, Fernandes C, Sousa F, et al. The impact of the prognostic nutritional index (PNI) in gastric cancer. Langenbeck's Arch Surg 2022;407(7):2703-14.

153. Wang D, Hu X, Xiao L, Long G, Yao L, Wang Z, et al. Prognostic nutritional index and systemic immune-inflammation index predict the prognosis of patients with HCC. JOGS 2021;25(2):421-7.

154. Chen L, Bai P, Kong X, Huang S, Wang Z, Wang X, et al. Prognostic nutritional index (PNI) in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy as a useful prognostic indicator. Front Cell Dev Biol Title 2021;9:656741.

155. Zheng Y, Wang K, Ou Y, Hu X, Wang Z, Wang D, et al. Prognostic value of a baseline prognostic nutritional index for patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis 2023:1-10.

156. Feng JF, Chen QX. Significance of the prognostic nutritional index in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Ther Clin Risk Manag 2014;10:1-7.

157. Bi H, Shang Z, Jia C, Wu J, Cui B, Wang Q, et al. Predictive Values of Preoperative Prognostic Nutritional Index and Systemic Immune-Inflammation Index for Long-Term

Survival in High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients: A Single-Centre Retrospective Study. Cancer Manag Res 2020;12(null):9471-83.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2023/382	
	PROTOKOL ADI	Tıbbi Onkoloji Kliniğinde Neoadjuvan Kemoterapi Alan Mesane Kanseri Hastalarında Prognostik Nutrisyonel İndeks(PNİ) ve İnflamatuar Markerların Yanıt ile İlişkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Muhammed Bekir HACIOĞLU	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:15/32** **Tarih:09.10.2023**
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Muhammed Bekir HACIOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş.Gör. Dr. Gizem ELÇİN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Ayşegül KURT Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma