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

# ÜROTELYAL MESANE KANSERİ NEDENİYLE RADİKAL SİSTEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA VARYANT HİSTOLOJİ VARLIĞININ ONKOLOJİK SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ARİF HUSEYNLİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. ÖĞR. ÜYESİ MURAT YAVUZ KOPARAL**

**ANKARA**

**NİSAN 2023**

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

# ÜROTELYAL MESANE KANSERİ NEDENİYLE RADİKAL SİSTEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA VARYANT HİSTOLOJİ VARLIĞININ ONKOLOJİK SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ARİF HUSEYNLİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. ÖĞR. ÜYESİ MURAT YAVUZ KOPARAL**

**ANKARA**

**NİSAN 2023**

**TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübesini paylaşarak yetişmemde büyük emeği olan, tezin her aşamasında koşulsuz destek veren ağabeyim, hocam, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Murat Yavuz KOPARAL'a ve bu tez çalışmasının ana fikrinin ortaya çıkmasına yardımcı olan, üroonkolojiyi bizlere sevdiren değerli hocam Prof. Dr. Tevfik Sinan SÖZEN'e**,**

Başta ana bilim dalı başkanı Prof. Dr. Rafet Turgut ALKİBAY olmak üzere, ürolog olarak yetişmemde her biri birbirinden değerli katkılar sunmuş olan saygıdeğer hocalarıma**,**

Her konuda, her zaman yardım ve desteklerini hissettiğim, eğitimime katkılarından dolayı haklarını ödeyemeyeceğim, ağabeylerim Dr. Öğr. Üyesi Serhat ÇETİN, Dr. Öğr. Üyesi Ender Cem BULUT'a**,**

Başta eş kıdemlim Dr. Çağrı COŞKUN olmak üzere, tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutlu olduğum tüm asistan abi ve kardeşlerime, asistanlık günlerimizi neşelendiren kliniğimizin hemşirelerine, sekreterlerine ve emektar personellerine**,**

Uzmanlık bitirme tezi yazdığım bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olanlar; sevgili annem Afat HUSEYNOVA'ya ve babam Arzuman HUSEYNOV'a

Hayatımın, doktorluk ve uzmanlık maceramın en iyi yol arkadaşı sevgili eşim Tamara HUSEYNLİ ve dünyada bir benzeri olmayan canım kızım Mehram HUSEYNLİ'ye

TEŞEKKÜR EDERİM !

**İÇİNDEKİLER**

*TEŞEKKÜR ..... i*

*İÇİNDEKİLER ..... ii*

*KISALTMALAR ..... iii*

*TABLO LİSTESİ ..... vi*

*ŞEKİL LİSTESİ ..... vii*

*1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1*

*2. GENEL BİLGİLER. ..... 3*

**2.1. Mesane Kanseri ..... 3**

**2.1.1. Epidemiyoloji ..... 3**

**2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri ..... 3**

**2.1.3. Histopatolojik Sınıflama ..... 6**

**2.1.4. Evreleme ..... 15**

**2.1.5. Tanı ..... 18**

**2.1.6. Hastalık Yönetimi ..... 21**

**2.1.7. Prognostik Belirteçler ..... 24**

*3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 26*

**3.1. Etik Kurul Onayı ..... 26**

**3.2. Hastalar ve Veriler ..... 26**

**3.3. İstatistiksel analiz ..... 28**

*4. BULGULAR ..... 29*

*5. TARTIŞMA ..... 46*

**5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkarı ..... 57**

*7. SONUÇ ..... 58*

*8. KAYNAK ..... 59*

*9. ÖZET ..... 66*

*10. SUMMARY ..... 68*

*11. ÖZGEÇMİŞ ..... 70*

**KISALTMALAR**

**MK:** Mesane kanseri

**KİMK:** Kasa invaziv mesane kanseri

**ÜK:** Ürotelyal kanser

**SÜK:** Saf ürotelyal kanser

**VH:** Varyant histoloji

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**EAU:** European Association of Urology (Avrupa Üroloji Birliği)

**RS:** Radikal sistektomi

**HS:** Hastalıksız sağkalım

**KSS:** Kanser spesifik sağkalım

**NS:** Nükssüz sağkalım

**GS:** Genel sağkalım

**EPİC:** European Prospective İnvestigation into Cancer and Nutrition (Kanser ve Beslenme konusunda Avrupa Prospektif Araştırması)

**ISUP**: Uluslararası Üropatoloji Uzmanları Birliği (International Society of Urological Pathology)

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

**SCC:** Skuamöz hücreli karsinom

**CİS:** Karsinoma İn-situ

**YD:** Yüksek dereceli

**DD:** Düşük dereceli

**TUR:** Transüretral rezeksiyon

**TERT:** Telomerase reverse transcriptase

**βHCG**: Beta-insan koryonik gonadotropin

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme

**FDG:** 18F-florodeoksiglukoz

**PET:** Pozitron emisyon tomografisi

**KİOMK:** Kasa invaze olmayan mesane kanseri

**BCG:** Bacillus calmette guerin

**LN:** Lenf nodu

**KT:** Kemoterapi

**LVİ:** Lenfovasküler invazyon

**HBYS:** Hastane bilgi yönetim sistemi

**LAP:** Lenfoadenopati

**MS:** Metastazsız sağkalım

**ÇAG:** Çeyrekler arası genişlik

**pHN:** Preoperatif hidronefroz

**PNİ:** Perinöral invazyon

**CS:** Cerrahi sınır

**KM:** Kaplan-Meier

**ASA:** American Society of Anaesthesiologists (Amerikan Anesteziologlar Derneği)

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1.** Dünya Sağlık Örgütü 2016 mesane kanseri sınıflaması.

**Tablo 2.** Dünya Sağlık Örgütü 2004/2016 mesane kanseri derecelendirme sistemi

**Tablo 3.** Mesane kanserinin 2017 TNM sınıflaması

**Tablo 4.** Çalışmaya dahil olma kriterleri

**Tablo 5.** Çalışmadan çıkarılma kriterleri.

**Tablo 6**. TUR ve RS patolojilerinde VH oranlarının karşılaştırılması.

**Tablo 7**. Olguların demografik ve RS öncesi klinikopatolojik özellikleri

**Tablo 8**. Olguların RS sonrası klinikopatolojik özellikleri

**Tablo-9.** Varyant histoloji alt tipleri

**Tablo 10**. Nükssüz sağkalım, tekdeğişkenli ve çokdeğişkenli Cox regresyon analizi

**Tablo 11**. Metastazsız sağkalım, tekdeğişkenli ve çokdeğişkenli Cox regresyon analizi

**Tablo 12**. Genel sağkalım, tekdeğişkenli ve çokdeğişkenli Cox regresyon analizi

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1**. Mesane diyagramı

**Şekil 2**. Genel sağkalım için varyant histoloji varlığına göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

**Şekil 3**. Genel sağkalım için preoperatif hidronefroz varlığına göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

**Şekil 4**. Genel sağkalım için lenfovasküler invazyon pozitifliğine göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

**Şekil 5**. Genel sağkalım için perinöral invazyon pozitifliğine göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

**Şekil 6.** Genel sağkalım için cerrahi sınır pozitifliğine göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

**Şekil 7.** Genel sağkalım için patolojik lenf nodu pozitifliğine göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

**Şekil 8.** Genel sağkalım için patolojik T evresine göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

**Şekil 9.** Nükssüz sağkalım için lenfovasküler invazyon varlığına göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri (MK) tüm dünyada 2020 yılında erkek ve kadınlar arasında en sık rastlanan 10. kanserdir. Sadece erkekler ele alındığında 7. sırada yer alır. MK'nin yaşla birlikte görülme insidansı artmaktadır. Dünya çapında yaşa göre yıllık insidans hızı erkeklerde 100.000'de 9.5, kadınlarda ise 2.4'tür. Tüm dünyada kansere bağlı ölüm nedenleri içinde 13. sırada yer alır. Türkiye genelinde yıllık yaklaşık 3.700 ölüm ile en çok ölüme neden olan 10. kanserdir(1). Tanı anında, MK'li hastaların yaklaşık %75'i mukoza ve submukozaya sınırlıdır. Geri kalan %25 hastada kasa invaziv mesane kanseri (KİMK) saptanır. KİMK'li hastalar, sistemik veya radikal cerrahi tedavilere rağmen genellikle kötü prognozludur(2).

Mesane kanserlerinin %90'ı ürotelyal kanserlerden (ÜK) oluşmaktadır. ÜK'lerin en yaygın rastlanan histolojik alt tipi saf ürotelyal kanserlerdir (SÜK). Geri kalan dörtte birlik ÜK'li hastalarda, varyant histolojili (VH) alt tipler görülmektedir (3). En yaygın rastlanan VH alt tipleri skuamöz, glandüler, trofoblastik ve küçük hücreli farklılaşmaya sahip olanlardır. Son zamanlarda VH insidansı giderek artmaktadır. Buna neden olarak, 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, VH alt tiplerinin tanımlanmasından sonra, bu konuda farkındalığın artması ve birçok çalışmanın ana konusu olması gösterilebilir. Son araştırmalar VH varlığında, MK'nin daha agresif klinik gidişli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle güncel Avrupa Üroloji Birliği (European Association of Urology - EAU) kılavuzlarında, VH içeren ÜK olguları çok yüksek riskli grupta kategorize edilmektedir (4).

Son yıllarda VH varlığının MK'li hastaların onkolojik sonuçlar üzerine etkisi birçok araştırmanın ana konusu olmuştur. Radikal sistektomi (RS) ile tedavi edilen MK'li hastalar üzerine yapılan çalışmalarda, VH varlığının agresif klinik seyirli olduğuna dair fikir birliği olsada, onkolojik sonuçlar üzerine etkisi tartışmalıdır. Örneğin, Koguchi ve ark. RS yapılan hastaların, RS patolojilerinde VH varlığının hem hastalıksız sağkalım (HS), hem de kanser spesifik sağkalım (KSS) için bağımsız kötü prognostik faktör olduğunu raporlamışlardı (5). Naspro ve ark. daha geniş hasta sayılı serilerinde ise, VH varlığının RS sonrası nükssüz sağkalım (NS) ve genel sağkalım (GS) üzerine bağımsız bir etkisinin olmadığı bildirmişlerdir (6).

Çalışmamızda RS yapılan MK'li hastaların, RS patolojilerinde VH varlığının, bu hastaların onkolojik sonuçları üzerine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

# 2. GENEL BİLGİLER.

## 2.1. Mesane Kanseri

### 2.1.1. Epidemiyoloji

Mesane kanseri tüm dünyada 2020 yılında erkekler arasında en sık rastlanan 7. kanser olup, her iki cinsiyet göz önüne alındığında 10. sırada yer almaktadır. Dünya çapında yaşa göre yıllık insidans hızı erkeklerde 100.000'de 9,5; kadınlarda 2,4'tür (1). Mesane kanseri gelişme riski yaşla birlikte artış gösterir. Amerikan verilerine göre erkeklerde ortalama tanı yaşı 73 olup, hastaların %90'ı tanı anında 55 yaş üstündedir.

Erkek ve kadınlar arasında kansere bağlı ölüm nedenleri içinde 13. sıradadır. Türkiye genelinde yıllık yaklaşık 3.700 ölüm ile en çok ölüme neden olan kanserler arasında 10. sıradadır (1).

Mesane kanserli hastaların yaklaşık dörtte üçü tanı anında mukoza ve submukozaya sınırlıdır. MK, bu hastalarda lokal tedavilere rağmen yüksek oranda nüks ve progresyon oranına sahiptir. Geri kalan dörtte birlik kısımdaki hastalarda tanı anında KİMK görülmektedir. Kas invaziv mesane kanseri radikal cerrahi veya sistemik tedavilere rağmen genellikle kötü prognozludur (2).

### 2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Tütün içimi MK için en iyi bilinen risk faktörü olup, erkek hastaların %50-65 ve kadın hastaların %30'undan sorumludur (7). MK ile en çok ilişkilendirilen tütün ürünü sigara olsa da, pipo ve puro gibi tütün ürünlerinin içiciliğinin de MK riskini arttırdığı gösterilmiştir (8). Sigara içmenin, hiç sigara içmemeye göre MK

riskini 3 kat artırdığı bilinmektedir (7). Sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı MK insidansı ile doğru orantılıdır (9). Sigara içmenin bırakılması ile birlikte MK insidansı ani olarak düştüğü bilinse de, sigara bırakılması üzerinden 25 sene geçmesine rağmen rölatif riskin hiç içmeyenlere göre daha fazla olduğu görülmüştür (9). Kişinin kendisi sigara içmese bile sigara içilen ortamda bulunması MK riskinde %22'lik artışa neden olur (10).

Son zamanlarda kullanımı artmakta olan elektronik sigara ve MK ilişkisi net olarak bilinmemekle beraber, elektronik sigara kullananlarda mesane için karsinojenik olduğu bilinen bazı maddelerin idrarda daha fazla miktarda bulunduğu gösterilmiştir (11).

Mesane kanseri için bilinen ikinci önemli risk faktörü mesleki maruziyetdir. Tütün işçileri, boya işçileri, baca süpürenler, hemşireler, kauçuk işçileri, garsonlar, aliminyum işçileri, kuaförler, tesisatçıların MK açısından yüksek riskli meslek grupları olduğu gösterilmiştir. Aromatik aminlere maruz kalan işçiler en yüksek insidansa sahipken, polisiklik aromatik hidrokarbonlara ve ağır metallere maruz kalan işçiler en yüksek mortaliteye sahiptir (12). Kadınlara kıyasla erkeklerin mesleki maruziyet riski daha fazla olup, erkek hastaların %7,1'inde MK nedeninin mesleki maruziyet olduğu gösterilmiştir (13).

Komşu pelvik organ maligniteleri nedeniyle yapılan radyoterapinin uzun dönemde sekonder MK riskini artırdığı düşünülmekle beraber, literatürde yeterli düzeyde kanıtlar mevcut değildir (14, 15).

Çeşitli diyet faktörlerinin MK ile ilişkisi öne sürülsede, halen bu konu tartışmalıdır (4). Kanser ve Beslenme konusunda Avrupa Prospektif Araştırması (EPİC - European Prospective İnvestigation into Cancer and Nutrition) çalışmasına göre, MK ile sıvı alımı, kırmızı et, sebze ve meyve tüketimi arasında herhangi ilişki bulunamamıştır. Ancak son zamanlarda flavonoidlerin ve lignanların diyet ile alımının agresif MK gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (16).

Metobolik bozuklukların, bir çok kanser türlerinde olduğu gibi MK oluşumu için risk faktörü olması çoğu araştırmanın ana konusu olmuştur. Erkekler ve kadınlar arasında farklılıklar olmasına rağmen hipertansiyonun, diyabetin, hipertrigliserideminin MK için pozitif risk faktörü olduğu gösterilmiştir (17). Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz sonucuna göre artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ile MK arasında ilişki bulunamamıştır (18).

Skuamöz hücreli karsinomaya (SCC) neden olduğu bilinen mesane şistozomiyazisi ile mesanenin ÜK'si arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(4). Diğer yandan kronik idrar yolu enfeksiyonlarının MK insidansını yaklaşık 2 kat artırdığı bilinmektedir (19).

Erkeklerde MK insidansı kadınlara göre daha yüksek olduğu bilinmekle beraber, RS ile tedavi edilen MK'li kadın hastaların, erkeklere kıyasla daha kötü sağkalıma sahip olduğu düşünülmektedir (20).

Özellikle birinci ve ikinci derece yakınlarında olmak şartı ile MK gelişiminin genetik geçiş riskinin olduğu bilinmektedir (21).

### 2.1.3. Histopatolojik Sınıflama

Mesane Kanserlerinin %90'ı ÜK'lerdan oluşmaktadır. Geriye kalan %10'un %5'ini SCC, %2'sini adenokanserler, %3'ünü küçük hücreli kanserler, mezenkimal kanserler, metastazlar ve diğerleri oluşturmaktadır. DSÖ tarafından 2016 yılında kabul edilmiş MK sınıflaması aşağıda gösterilmiştir (Tablo 1).

Ürotelyal kanserin histolojik derecelendirmesi Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) ve Uluslararası Üropatoloji Uzmanları Birliği'nin (International Society of Urological Pathology -ISUP) ilk olarak 1973 yılında yaptıkları, daha sonra 2004 ve 2016 yıllarında yenilenen sınıflandırma sistemine göre yapılmaktadır. Güncel 2016 sınıflama sistemi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. (Tablo 2)

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü 2016 mesane kanseri sınıflaması.

| **Ürotelyal Tümörler** | **Nöroendokrin tümörler** |
|---|---|
| *İnfiltratif ürotelyal karsinom*<br>Nested<br>Mikrokistik<br>Mikropapiller<br>Lenfoepitelyom benzeri<br>Plazmositoid<br>Sarkomatoid<br>Dev hücreli<br>Andiferansiye<br>Lipidden zengin<br>Berrak hücreli | Küçük hücreli karsinom<br>Büyük hücreli karsinom<br>Paraganglioma |
| *Non-invaziv ürotelyal karsinom* | **MelanositikTümörle**r |
| Ürotelyal karsinoma in-situ<br>Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom yüksek derece<br>Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük derece<br>Non-invaziv papiller ürotelyal neoplazi, düşük malignite potansiyelli<br>Ürotelyal papillom<br>İnverted ürotelyal papilloma | Malign Melanom<br>Nevüs<br>Melanozis |
| **Skuamöz Neoplaziler** | **Mezenkimal Tümörler** |
| Saf skuamöz hücreli<br>Verrüköz karsinom<br>Skuamöz hücreli papillom | Rabdomyosarkom<br>Leiyomyosarkom<br>Anjiosarkom<br>İnflamatuar myofibroblastik<br>Perivasküler epiteloid hücreli tümör<br>Soliter fibröz<br>Granüler hücreli<br>Leiyomyom<br>Nörofibrom |
| **Glandüler Neoplaziler** | **Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler** |
| *Adenokarsinom*<br>Enterik<br>Müsinöz<br>Karışık<br>Villöz adenom | Skene, Cowper ve Littre bezleri karsinomu<br>Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları<br>Üst üriner sistemin epitelyal tümörleri<br>Mesane divertikülünden kaynaklanan tümörler<br>Üretranın ürotelyal tümörleri |

The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours (22).

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü 2004/2016 mesane kanseri derecelendirme sistemi

WHO: World Health Organization

| **2004/2016 WHO sınıflandırma sistemi** |
|---|
| Düşük malignite potansiyeline sahip ürotelyal neoplazm (PUNLMP) |
| Düşük dereceli (DD) papiller ürotelyal kanser |
| Yüksek Dereceli (YD) papiller ürotelyal kanser |

2.1.3.1. Karsinoma İn-situ

Karsinoma İn-situ (CİS) papiller olmayan, yüksek dereceli (YD) non invaziv ÜK'dir. Sistoskopi sırasında yanlışlıkla inflamatuar lezyonlarla karışabilir ve biyopsi alınmazsa atlanabilir. CİS sıklıkla multifokaldir ve en sık mesanede görülmekle birlikte üst üriner yollarda, prostatik kanallarda ve prostatik üretrada da görülebilir (4). Klinik açıdan primer, sekonder ve eş zamanlı olarak sınıflandırılır.

2.1.3.2. Ürotelyal kanserlerin varyant histolojili alt tipleri.

Dünya sağlık örgütü 2016 yılında kabul edilmiş MK sınıflamasına göre ÜK'nin aşağıdaki VH'li alt tipleri mevcuttur (22).

1. Ürotelyal kanser

2. Kısmi skuamöz ve / veya glandüler veya trofoblastik farklılaşmalı ürotelyal kanserler

3. Mikropapiller ürotelyal kanser

4. Nested varyant (büyük iç içe varyant dahil) ve mikrokistik ürotelyal kanser

5. Plazmositoid, dev hücre, taşlı yüzük, dağınık, farklılaşmamış

6. Lenfoepitelyoma benzeri

7. Küçük hücreli kanserler

8. Sarkomatoid ürotelyal kanser

9. Diğer nadir varyantı olan bazı üretelyal kanserler

Saf ürotelyal kanserler ürotelyal MK'nin en yaygın histolojik alt tipidir. Ancak ürotelyal VH'lar hastaların yaklaşık %25'inde rastalanır (3). VH'li alt tiplerin ortak ürotelyal kök hücreden anormal farklılaşma veya metaplazi yolu ile geliştiği düşünülmektedir (23).

Ürotelyal kanserin en yaygın VH'li alt tipleri skuamöz, glandüler, trofoblastik ve küçük hücreli tiplerdir.

Skuamöz farklılaşmalı ÜK en yaygın histolojik varyanttır ve hücreler arası köprülerin ve/veya keratinizasyonun varlığı ile tanımlanır (24). Bu VH'nin varlığı sıklıkla yüksek dereceli ve evreli tümörlerle, aynı zamanda yüksek nüks, daha düşük HS ve daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (25). Mesanenin saf SCC'si ve diğer pelvik organlardan kaynaklı SCC invazyonu ile karışabildiğinden dolayı, transüretral rezeksiyon (TUR) ve mesane biyopsi örneklerinde tanımlanması kolay değildir. Patolojik olarak hem SCC'de, hem de skuamöz farklılaşmalı ÜK'de, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ve p63 dahil olmak üzere benzer bazal

belirteçler mevcuttur. Diğer yandan ayrıcı patolojik belirteç olarak üroplakin-3, GATA3, S100P ve CK20 kullanılmaktadır (24).

Tümör içinde gerçek glandüler boşlukların olması ile karakterize olan glandüler farklılaşmalı ÜK'ler, skuamöz VH'lerden daha az sıklıkta rastlanmaktadır. ÜK'lerin yaklaşık %6-18'inde mevcut olabilir (26). Glandüler farklılaşmalı ÜK'ler mesanenin primer adenokarsinomları ve sekonder olarak metastatik kolonik adenokarsinomlar ile karışabilir. Glandüler bileşenler kolon adenokarsinomunda, taşlı yüzük karsinomda veya müsinöz / kolloid karsinomda (bir müsin havuzunda yüzen tümör hücreleri) olduğu gibi musin salgılayan tübüler veya enterik bezlerden oluşabilir. Diğer yandan SÜK'de çok sayıda bulunan sitoplazmik musin içeren psödoglandüler boşlukların varlığı, glandüler farklılaşmayı veya mesane adenokarsinomunu göstermez. Ayrıcı tanı için sağlam immunohistokimyasal belirteçlerin eksik olmasına rağmen, MUC5AC-apomusin ekspresyonunun faydalı olabileceği gösterilmiştir (27). Son zamanlarda primer mesane adenokarsinomlarında negatif olan, glandüler farklılaşmalı ÜK'lerin yaklaşık %70'inde pozitif olan telomerase reverse transcriptase (TERT) mutasyonları tanımlanmıştır(28). Glandüler farklılaşmalı ÜK'ler SÜK'lere kıyasla daha yüksek evreli hastalıkla ilişkili olsa da, aynı evreli hastalar göz önünde bulundurulduğunda sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (29).

Sinsityotrofoblastik dev hücreler ile karakterize olan ve önemli miktarda beta-insan koryonik gonadotropin (βHCG) üreten Trofoblastik farklılaşma gösteren ÜK'ler, ÜK'li hastaların %28-35'inde rastlanabilir (26). Ayrıcı tanıda oldukça

nadir görülen mesanenin primer koryokorsinomundan ayırt edilmesi gerekmektedir. Bunun için ekstragonadal germ hücreli kanser teşhisinde kullanılan floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile izokromozom 12p'nin gösterilmesi gereklidir (30). βHCG-immunreaktif hücrelerin sayısı, daha yüksek kanser derecesi ve evresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca serumda yükselmiş βHCG miktarının radyasyon ve kemoterapi (KT) tedavilerine düşük yanıt ile korele olduğu düşünülmektedir (31, 32).

Mikropapiller ÜK, histolojik olarak, yumurtalığın papiller seröz karsinomuna benzeyen, ortalama tanı yaşı 66 olan, en sık erkeklerde rastlanan, daha yaygın lenf nodu (LN) metastazı yapan, kötü prognozlu ve düşük sağkalım oranları ile karakterize olan ÜK varyantıdır (26, 33). Bu VH tüm ÜK'li hastaların %0.6-2.2'sinde rastlanmaktadır (34). Mikropapiller varyant, patolojik olarak tanınabilir iki morfolojik model gösterir. Daha yaygın olan, çevresinde lenfatik boşlukları taklit eden laküner boşluklar olan, mikropapiller yapı görünümünde yüksek nükleer dereceli atipik hücre kümeleri ile karakterize invaziv modeldir. İkinci model, ince, narin, filiform çıkıntılardan oluşan invaziv olmayan modeldir. Bu varyantın prognozunun mikropapiller bileşenin oranına bağlı olup olmadığı net olarak bilinmesede, patoloji raporunda mikropapiller varyant miktarının <%10'un altında olsa bile belirtilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir (35). Konvansiyonel ÜK'lerden farklı olarak mikropapiller ÜK, MUC1 (musin1) , CA-125 (Cancer Antigen 125) immünoreaktivitesi, FOXA1(Forkhead box protein A1) gibi olağan dışı belirteçler eksprese ederler (34). Ayrıca hedefli tedavi için olanak sağlayan

ERBB2 (HER2) amplifikasyonu, mikropapiller ÜK'de konvansiyonel ÜK'den daha sık görülür (36).

İlk tanımlandığında iyi huylu tümör olarak bilinen nested varyant, aldatıcı bir şekilde iyi huylu sitoloji, Von Brunn adaları, nefrojenik adenom ve paraganglia dahil ÜK' lerin iyi huylu taklitçilerine yüzeysel benzerliği ile karakterize edilir (26). Bu varyantta, genel olarak minimal sitolojik atipi ile ürotelyal hücrelerin ayrı ayrı veya birleşik şekilde küçük yuvalar halinde düzensiz çoğalma görülür. Endofitik büyüme paterni gösteren, orta veya büyük yuvalar oluşturan, değişken sitolojik atipi gösteren büyük nested varyant DSÖ 2016 sınıflamasında nested varyant kategorisine dahil edildi (22). Büyük nested varyantda, konvansiyonel ÜK'den ayırt edilmesi zor olabilen büyük yumuşak tümör hücrelerinin düzensiz bir şekilde infiltrasyonu görülür (37). Bu varyantın ayrıcı tanısında, tümör hücreleri içinde TERT promoter mutasyonunun varlığının gösterilmesi iyi huylu benzerlerinden ayırt etmek için kullanılabilir (28). Genellikle tanı anında yüksek evreli ve LN tutulumu ile bağlantılı olsa da, aynı evreli hastalık bazında konvansiyonel ÜK'lerle kıyaslandığında düşük sağkalımla ilişkilendirilmemiştir (38).

Mikrokistik ÜK, mikroskopik çaptan 2 mm çapa kadar değişen kistler ile mikrokistler, makrokistler veya tübüler yapılar gösteren aldatıcı bir şekilde iyi huylu bir görünüme sahip bir ÜK varyantıdır (26). Nested varyantta olduğu gibi iyi huylu sitolojik özelliklere sahiptir. Ayrıcı tanıda sistitis sistika ve sistitis glandularis gibi iyi huylu benzerlerinden ayırt edilmelidir. Geleneksel ÜK belirteçleri ile benzer immunohistokimyasal özellikleri mevcuttur. Benign patolojilerden TERT mutasyonu varlığı ile ayırt edilebilir (28). Tanı anında yüksek evre ile ilişkili olarak

kötü prognostik varyant gibi görünse de, aynı evreli SÜK'ler ile kıyaslandığında kötü sağkalım ile ilişkisi gösterilememiştir (39).

Plazma hücrelerine benzeyen hücrelerin varlığı ile karakterize olan plazmositoid varyant, nadir görülür ve agresif klinik seyir gösterir (40). İnvaziv ÜK'lerin yaklaşık %1-3'ünde rastlanmaktadır (41). Sistoskopik incelemede papiller olmayan sapsız nodüler lezyonlar veya solid tümör olmadan mukozal endurasyonlar şeklinde ortaya çıkabilir. Bu varyantda morfolojik olarak lobüler meme kanseri ve gastrik taşlı yüzük kanserine benzeyen, eksantrik yerleşmiş çekirdeklere ve bol miktarda sitoplazmaya sahip diskoziv tümör hücreleri mevcuttur (42). Bu tümör hücrelerinde taşlı yüzük adenokarsinomundan farklı olarak hücre dışı musin yoktur. Tümör hücrelerinin üretelyal kökenli olmasını doğrulamak için CK7, CK20, p63, GATA3 ve üroplakin 3 gibi üretelyal belirteçler kullanılabilir. GATA3, ÜK'nin plazmasitoid varyantında pozitif, midenin yaygın adenokarsinomunda negatiftir (26). Plasmositoid varyantta konvansiyonel ÜK'lerde saptanmayan, e-kadherin proteini kaybına neden olan %87 oranında CDH1 mutasyonu saptanmıştır (43). Hastalık tipik olarak ileri evre, yüksek relaps, yüksek mortalite oranı ve aynı zamanda sık peritoneal karsinomatozis ile karakterizedir. Bu VH'li kanserler yüksek oranda pozitif üreteral ve perivezikal cerrahi sınır (CS) ile düşük sağkalım sonuçları göstermektedir (41).

Lenfoepitelyoma benzeri ÜK'ler, morfolojik olarak özellikle nazofarinks lenfoepitelyomalarına benzeyen tümörlerdir. Nazofarinks tümörlerinden farklı olarak Epstein-Barr virüsü veya insan papilloma virus enfeksiyonu ile ilişkili değildir (44). Tümörler, glandüler, skuamöz farklılaşma gösteren ÜK'ler ile karışık

veya saf halde olabilir. Lenfoepitelyoma benzeri MK'nin, konvansiyonel ÜK'lere benzer bir prognoza, kemosensitiviteye ve immünoterapiye sahip olduğu bulunmuştur (3).

Mesanenin küçük hücreli nöroendokrin karsinomu ÜK'ler ile bir arada bulunabilir. Bunun için geleneksel ÜK ile bir arada herhangi küçük hücreli nöroendorkin karsinom patolojik olarak gösterilmelidir. Bu tümörler artık nöroendokrin mesane karsinomları kategorisinde gösterilmektedir ve en yaygın muadilleri olan akciğerde bulunan küçük hücreli nöroendokrin karsinomlar şeklinde yönetilmelidir (22).

Sarkomatoid ÜK, sıklıkla ilerlemiş hastalık olarak ortaya çıkar ve kötü bir sonuca sahiptir (26). 'Sarkomatoid karsinom' terimi, malign bir neoplazmda hem epitelyal hem de mezenkimal farklılaşmanın morfolojik veya immünohistokimyasal kanıtlarını göstermesi durumunda kullanılır. En sık gözlenen mezenkimal bileşen, farklılaşmamış yüksek dereceli iğsi hücre sarkomudur. Ağırlıklı olarak yaşlı erkeklerde ortaya çıkan bu VH'li kanserlerin, daha önceden radyasyon ve siklofosfomid maruziyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). Literatürde neoadjuvan KT'nin sarkomatoid ÜK'lerde tedavi sonuçlarını iyi yönde değiştirmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu veriler göz önüne alındığında, tanı ve kesin tedavi arasındaki süreyi kısaltarak, erken RS, tek geçerli tedavi seçeneği olarak gösterilmiştir (46).

Diğer nadir varyant histolojiler

Dev hücreli ÜK, atipik dev hücrelerle karakterize, nadir görülen agresif bir tümördür. Bu VH'ye sahip olan hastalar genellikle ileri evrededir ve kötü prognozludurlar (47).

Lipidden zengin ÜK, sitoplazmasında bol vakuoller olan, tümör hücreleri lipoplastlara benzeyen, liposarkomlarla karıştırılabilen, oldukça nadir saptanan ÜK varyantıdır (48). Literatürde sınırlı sayıda vaka bildirimi nedeniyle sağkalım verileri kısıtlıdır. Ancak mevcut veriler hastaların ileri evreye ve kötü prognoza sahip olduğunu göstermektedir (26).

Berrak hücreli (glikojenden zengin) ÜK, içerisinde bol miktarda bulunun glikojen nedeniyle berrak görünümlü sitoplazmaya sahip hücreler ile karakterize olan nadir görülen bir varyanttır. Kısıtlı veriler ışığında, bu VH'li kanserlerin agresif klinik seyir, hızlı kas invazyonu, hızlı metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49).

Kötü diferansiye ÜK'ler, küçük hücreli karsinom, sarkomatoid karsinom, dev hücreli karsinom, başka türlü tanımlanamayan farklılaşmamış karsinom ve osteoklasttan zengin farklılaşmamış karsinom gibi karışık morfolojilere sahip tümörleri içeren bir grup olarak DSÖ 2016 sınıflandırılmasına dahil edilmiştir. Az sayıda literatür bilgisi mevcut olsa da, bu gruptaki hastaların genel olarak kötü prognozlu olduğu düşünülmektedir (26).

### 2.1.4. Evreleme

Evrelemede Birleşik Uluslararası Kanser Karşıtı Birliği (Union for International Cancer Control - UICC) tarafından 2009 yılında onaylanmış, 2017

yılında güncellenmiş TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflama sistemi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Mesane kanserinin 2017 TNM sınıflaması

| | | |
|---|---|---|
| **T - Primer Tümör** | | |
| TX | Primer tümör değerlendirilemiyor | |
| T0 | Primer tümöre dair kanıt yok | |
| Ta | İnvaziv olmayan papiller karsinom | |
| Tis | Karsinoma in situ | |
| T1 | Subepitelyal bağ dokuya invaze tümör | |
| T2 | Kasa invaze tümör | |
| | T2a | Tümör yüzeysel kasları invaze etmiş (iç yarısını) |
| | T2b | Tümör derin kasları invaze etmiş (dış yarısını) |
| T3 | Tümör perivezikal dokuyu invaze etmiş | |
| | T3a | Mikroskopik olarak |
| | T3b | Makroskopik olarak (mesane dışı kitle) |
| T4 | Prostatik stroma, seminal vezikül, uterus, vajen, pelvik duvar veya abdominal duvar invazyonu | |
| | T4a | Tümör Prostat stroması, Vesiküla Seminalis, Uterus veya Vajinayı işgal ettiyse |
| | T4b | Tümör Pelvik duvarı veya Abdominal duvarı invaze ettiyse |
| **N - Bölgesel Lenf Nodları** | | |
| Nx | Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi | |
| N0 | Bölgesel lenf nodu metastazı yok | |
| N1 | Gerçek pelvis içinde tek bir lenf noduna metastaz saptandı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral) | |
| N2 | Gerçek pelvis içinde birden fazla lenf noduna metastaz saptandı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral) | |
| N3 | Kommon iliak lenf nodlarına bir veya birden fazla metastaz | |
| **M- Uzak metastaz** | | |
| M0 | Uzak metastaz yok | |
| M1a | Bölgesel olmayan lenf nodlarına | |
| M1b | Diğer uzak metastazlar | |

### 2.1.5. Tanı

Mesane kanserinde en sık rastlanan başvuru şikayeti ağrısız makroskopik hematüridir. Mikroskopik hematüri neredeyse tüm hastalarda saptanır. Alt üriner sistem semptomları, özellikle irritatif işeme bulguları olan hastalarda CIS bulunabilir. Büyümüş tümör etkisine bağlı oluşan obstrüktif işeme semptomları ve pelvik ağrı ileri evre hastalık şikayetlerindendir.

Fizik muayenede erken evrede spesifik bir bulgu saptanmazken, rektal ve vajinal bimanuel palpasyon yapılarak lokal ilerlemiş hastalıktaki pelvik kitle palpe edilebilir.

#### 2.1.5.1. Görüntüleme

Ultrason, günümüzde kolay ulaşılabilir olması ve mesane içinde intralüminal kitlenin, hidronefrozun, çeşitli üriner anormalliklerin tespitinde yararlı olması nedeniyle sık olarak kullanılmaktadır. Ancak ultrason hematürinin potansiyel sebeplerinin tümünü ortaya koyamamaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan ürografi, üriner sistemde dolum defektine veya hidronefroza sebep olmuş papiller tümörleri saptamada kullanışlıdır. Özellikle, BT konvansiyonel ürografiye göre KİMK'de eş zamanlı üst üriner sistem tümörlerinin saptama, LN durumu ve komşu organ invazyonu açısından daha faydalı bilgiler vermektedir (50). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda multiparametrik manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) MK'nin standardize edilmiş MRG raporlama sistemi (Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS)) ile kullanımının MK'li hastaların lokal evrelemesinde yararlı olduğu öne sürülmüştür (51). Ayrıca MRG ürografi, radyasyon veya iyotlu kontrast madde verilmesinin kontraendike olması

nedeniyle BT ürografi çekilemeyen hastalarda kullanılır (52). Akciğer ve karaciğer gibi uzak organ metastazlarının görüntülemesinde BT ve MRG kullanılır. Metastatik MK'li hastaların evrelemesinde 18F-florodeoksiglukoz (FDG)-pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT'nin kullanılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir (53).

#### 2.1.5.2. İdrar sitolojisi

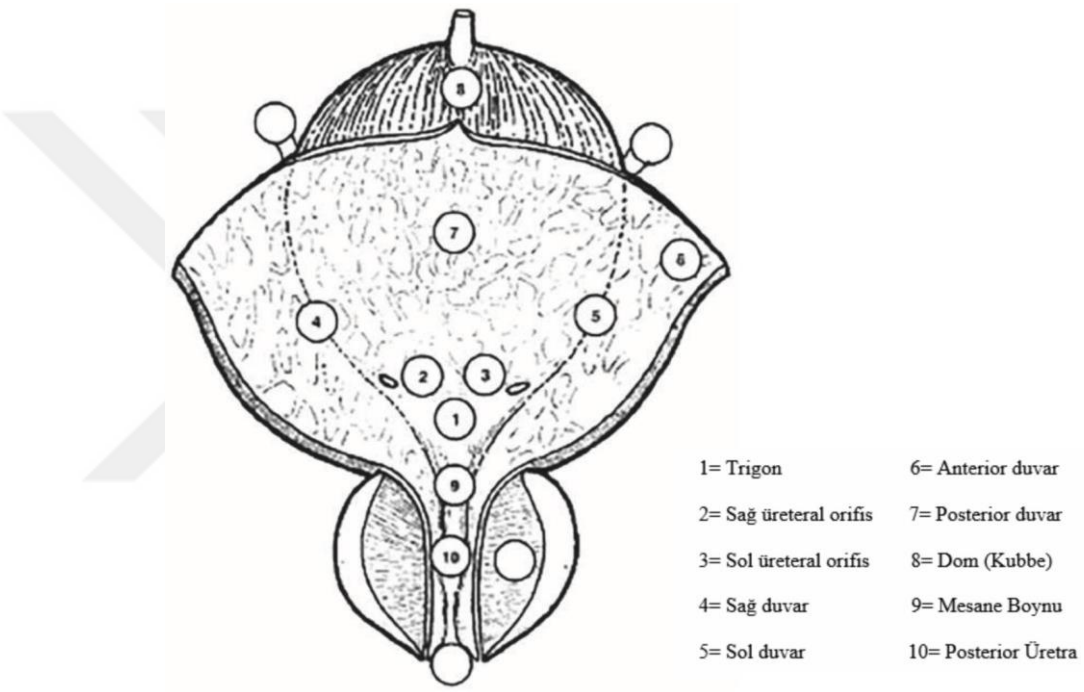
İşeme ile elde edilen idrarda veya mesane yıkama sıvısında lümene dökülmüş kanser hücrelerini araştırmada yapılan sitolojik incelemedir. Yüksek dereceli (YD) kanserlerde yüksek sensitiviteye (%83) sahip olup, düşük dereceli (DD) kanserlerde düşük sensitivite (%16) gösterir.(37) CİS tanısında sensitivitesi (%28-100) değişkendir (54). İdrar yolu enfeksiyonu, taş ve intravezikal tedaviler spesifiteyi azaltsa bile, tecrübeli ellerde %90'ın üstündedir (4). Patolojik raporlamada genellikle Paris Sistemi Çalışma Grubu'nun 2016'da yayınladığı raporlama sistemi kullanılır. İdrar sitolojisinin özellikle DD tümörlerde düşük sensitiviteye sahip olması nedeniyle birçok moleküler biyobelirteç testleri geliştirilmesine rağmen halen rutin tanı ve takip için kullanıma girememiştir (4).

#### 2.1.5.3. Sistoskopi

MK tanısı sistoskopi sırasında biyopsi veya TUR ile elde edilen dokunun histopatolojik incelenmesi ile konulur. Sistoskopi ofis şartlarında, ayaktan, günübirlik olarak yapılabilir. Lokal sistoskopi yapılacaksa fleksible aletlerin kullanımı rijit aletlere kıyasla daha kolay tolere edilir. Sistoskopi sırasında tümör görülmesi halinde, bu tümörlerin görünümü (papiller/solid/flat), yerleşim yeri,

sayısı, boyutu ve herhangi anormal mukoza varlığı rapor edilmelidir (55). Ayrıca, mesane diyagramı kullanımı önerilir. (Şekil 1)

Şekil 1. Mesane diyagramı




2.1.5.4. Transüretral rezeksiyon

Transüretral rezeksiyon histopatolojik tanı için doku örneği alınması, lokal evreleme yapılması ve mevcut tümörün tamamının rezeksiyonu ile tedavi amaçlı olarak yapılmaktadır. Bimanuel muayene ile başlanması önerilen TUR, tümör boyutu, konumu ve cerrahın deneyimine bağlı olarak en-blok rezeksiyon veya parça parça rezeksiyon şekilinde yapılır. KİMK'ten şüphe edilmesi durumunda, tümörün egzofitik kısmı, tümör tabanı ve tümör kenarları ayrı ayrı rezeke edilmelidir. Daha doğru sonuçların elde edilmesi için alınan örneklerin tek tek kodlanarak, ayrı

kaplarda patoloğa gönderilmesi şarttır. Rezeksiyon materyalinde destrusor kası varlığı TUR kalitesi göstergesi olup, olmamasının yüksek rezidüel hastalık, erken nüks ve yetersiz evreleme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55).

Standart TUR sırasında kullanılan beyaz ışıkta görülmeyebilen, mukozal enflamasyondan ayırt edilmesi zor olan ve kadifemsi lezyonlar olarak bilinen CIS atlanabilir. Bu nedenle yüksek riskli tümörlerde ve pozitif sitoloji varlığında mesane haritalama biyopsileri önerilir. Buna ilave olarak fotodinamik tanı (aminolevulinik sistoskopi), dar bant görüntüleme kullanılması CIS tanısı koyulmasına yardımcı olabilir (56, 57).

Erkek hastalarda özellikle tümörün mesane boynu ve trigon yerleşimli olması, multiple olması, eşlik eden CIS olması prostatik üretrada tümör riskini artırdığından prostatik üretra biyopsileri yapılması önerilir (58).

İlk TUR sonrası rezidü tümör riski ve düşük evreleme nedeniyle, patolojisi pT1, yüksek dereceli veya CİS olarak raporlanan hastalara 2-6 hafta içinde Re-TUR yapılması önerilmektedir (4).

### 2.1.6. Hastalık Yönetimi

#### 2.1.6.1. Kasa invaze olmayan mesane kanserinde radikal sistektomi

Kasa invaze olmayan mesane kanserli (KİOMK) hastalar, tekrarlayan TUR, intravezikal KT ve bacillus calmette guerin (BCG) ile tedavi edilir. Ancak bu hastalar yoğun tedavi protokolleri ile yakın takip edilmelerine rağmen, yüksek oranda nüks ve progresyon oranlarına sahipler. 2022 EAU risk sınıflamasına göre, yüksek riskli KİOMK'li hastaların ortalama olarak %16'sı ilk yıl, %40'ı 5 yıl,

%53'ü 10 yıl içinde progresyon göstermektedir(59). Ayrıca TUR ile T1 tümörlerin evreleme doğruluğu düşüktür ve bu hastalara yapılan RS sonrası patolojilerde %27-51 oranında kasa invazyon rastlanabilir (60). Diğer yandan kasa invaziv hastalığa progrese olan hastaların prognozu, primer KİMK'li hastalara kıyasla kötüdür (61). Güncel EAU kılavuzlarında BCG yanıtsız tümörlere erken RS yapılması güçlü öneri düzeyiyle önerilmektedir. Tek başına TUR ile rezeke edilerek kontrol altına alınamayan yaygın KİOMK varlığında da RS önerilir. Bu veriler ışığında KİOMK'li hastaların bir kısımda tedavi seçeneklerinden biri RS'dir. Kasa invazyon yapmadan RS ile tedavi edilen KİOMK'li hastaların sağkalım sonuçları oldukça iyidir (62).

2.1.6.2. Kasa invaziv mesane kanserinde tedavi

2.1.6.2.1 Neoadjuvan kemoterapi

Kasa invaziv mesane kanserli hastaların standart tedavisi RS olmasına rağmen, RS ile tedavi edilen hastaların yalnızca %50'si 5 yıllık sağkalıma sahiptir (4). Bu sonuçları iyileştirmek amacıyla 1980'lerden beri sisplatin bazlı neoadjuvan KT'ler kullanılmaktadır. Güncel tedavi kılavuzları RS öncesi uygun hastalarda neoadjuvan sisplatin bazlı KT verilmesini önermektedir. Yapılan meta-analiz ve randomize kontrollü çalışmalarda, bu tedavinin hastalarda 5 yıllık sağkalımı %8 oranında iyileştirdiği gösterilmiştir (63). Neoadjuvan KT, mikropapiller, plazmasitoid, sarkomatoid ve mikst varyantları olan ve özellikle nöroendokrin tümörleri olan hastalarda faydalı olabileceği gösterilmiştir. Bunun yanında VH'ye sahip olan hastalarda bu tedavinin faydası tam olarak belli değildir (64).

#### 2.1.6.2.2 Radikal Sistektomi ve Lenf Nodu diseksiyonu

Lokalize KİMK'li hastalarda standart tedavi, RS, genişletilmiş LN diseksiyonu ve üriner diversiyondan oluşur (65). Mevcut literatür bilgileri, RS planlanan hastalara operasyonun 3 ay içinde yapılmasını önermektedir. RS erkeklerde; mesane, prostat, seminal veziküller, distal üreterler ve bölgesel LN'lerin çıkarılmasını içerir. Kadınlarda standart RS; mesanenin, tüm üretranın ve komşu vajinanın, uterusun, distal üreterlerin ve bölgesel LN'lerin çıkarılmasından oluşur. MK hastalarında LND, medial sınırı üreter, kranyal sınırı aortik bifurkasyon, lateral sınırı genitofemoral sinir ve kaudal sınırı Cloquet LN olacak şekilde, common iliak, internal iliak, presakral, obturator fossa ve eksternal iliak LN'lerin çıkarılmasını içerir. RS; açık, laporoskopik ve robot yardımlı laporoskopik tekniklerle yapılabilir. Radikal sistektominin ikinci adımı olarak sayılabilen üriner diversiyon, üreterokütanostomi, ileal-konduit, ortotopik yapay mesane gibi çeşitli yöntemlerle yapılır. Radikal sistektominin sağkalım sonuçlarını etkiyelen birçok faktör olmasına rağmen, SEER veri tabanına göre, RS mesane kanserli hastaların 5 yıllık sağkalımını önemli ölçüde iyileştirir (66).

#### 2.1.6.2.3 Perioperatif Radyoterapi

Mevcut tedavi yönergelerinde lokal ileri MK'li (pT3b-4 veya LN pozitif) hastalarda post-operatif radyoterapinin tedaviye eklenmesinin, RS sonrası lokal NS'yi önemli ölçüde iyileştirdiği bilinmektedir (4). Pre-operatif radyoterapinin yararını gösteren kanıtlar olmadığından, mevcut durumda rutin tedavide yeri yoktur.

#### 2.1.6.2.4 Adjuvan Kemoterapi

Klinik olarak uzak metastazı olmayan pT3-4 veya LN pozitif hastalar için RS sonrası adjuvan KT hala tartışılır olsa da, cerrahi tedavide gecikme yapmaması ve doğru patolojik evreleme sonrası yapılması gibi avantajlara sahiptir. EAU kılavuzlarına göre yukarda bahsi geçen hasta grupları neoadjuvan KT almamış ise, RS sonrası sisplatin bazlı adjuvan KT rutin olarak önerilmektedir. Yakın zamanda yapılan, geniş hasta sayısı içeren bir çalışmada adjuvan KT'nin sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilse de, VH'ye sahip hastalarda bu fayda görülmemiştir (67).

### 2.1.7. Prognostik Belirteçler

İleri yaş, özellikle 70 yaş üstü olmak, RS yapılan hastalarda kanser evresinden bağımsız olarak düşük sağkalımla ilişkilidir (68, 69). Literatürde kesin sonuçlar olmamakla beraber, RS yapılan kadın hastalar erkek hastalara kıyasla daha düşük sağkalım göstermektedir (20). Vücut kitle indeksinin RS ile tedavi edilen hastalarda onkolojik sonuçlar üzerine etkisi halen tartışmalıdır (70, 71). Radikal sistektomi ile tedavi edilen hastaların ek komorbitide durumu, bu hastaların sağkalımı üzerine etkilidir (72, 73). Sigara içmenin MK'ye neden olması bilindiği gibi, RS ile tedavi edilen hastalarda düşük sağkalımla ilişkili olduğu düşünülmektedir (74). Radikal sistektomi yapılan hastalarda preoperatif hidronefroz (pHN) sık rastlanmaktadır ve düşük sağkalımla ilişkilidir (75). Radikal sistektomi sonrası en önemli prognostik belirteçler; tümör evresi ve LN durumudur(76). Radikal sistektomi patolojilerinde VH varlığının genel olarak agresif klinik seyir ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinsede, sağkalım üzerine etkileri tartışmalıdır (77-79). Lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığının, perioperatif

KT'den bağımsız olarak hastalık nüksü ve kötü sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (80). RS patolojilerinde CİS varlığı, kanserin üreter tutulum riskini artırır ve organa sınırlı hastalığı olanlarda düşük sağkalım ile ilişkilidir (77). RS patolojilerinin yaklaşık üçte birinde ÜK'ler prostatik üretra tutulumu yapar ve bu kötü prognoz göstergesidir (81). Neoadjuvan KT'nin MK'li hastalarda sağkalımı iyileştirdiği bilinsede, VH'li hastalar üzerinde etkisi net olarak belli değildir (63, 64). Adjuvan KT'nin sağkalım üzerine olumlu sonuçları gösterilse de, VH'li hastalar üzerine faydası tam olarak belli değildir (67).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 06.03.2023 tarihli toplantısında 201 no'lu karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

## 3.2. Hastalar ve Veriler

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında Ocak 2010-Ekim 2022 tarihleri arasında RS yapılmış 200 hasta, hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden tarandı. Kliniğimizde takipli onkolojik hastalar için mevcut olan izlem dosyaları ve HBYS kullanılarak bu hastaların verileri retrospektif olarak incelendi.

Mevcut hastalardan ürotelyal olmayan kanser (4 primer SCC, 2 primer adenokanser, 5 sekonder adenokanser-komşu organ tutulumu) nedeniyle opere olan 11 hasta, takiplerinde perioperatif mortalite izlenen 5 hasta, eş seanslı üst üriner sistemde ÜK saptanan 4 hasta, tanı anında metastatik olup palyatif sistektomi yapılan 4 hasta, verilerine ulaşılamayan veya 6 aydan kısa takip verisine sahip olan 40 hasta ve neoadjuvan KT alan 10 hasta çalışma dışı bırakılarak, toplam 126 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme ve çıkarılma kriterleri Tablo 4 ve 5'te gösterilmiştir. Hastaların demografik, klinik ve patolojik verileri kaydedildi.

Tablo 4. Çalışmaya dahil olma kriterleri

| |
|---|
| Ocak 2010-Ekim 2022 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı kliniğinde ÜK nedeniyle RS yapılması |
| MK dışında onkolojik hastalığın olmaması |
| RS sonrası en az 6 aylık takip süresi olması |
| Verilerine ulaşılabilen hastalar |

ÜK: Ürotelyal kanser, RS: Radikal sistektomi, MK: Mesane kanseri

Tablo 5. Çalışmadan çıkarılma kriterleri.

| |
|---|
| Ürotelyal olmayan MK nedeniyle RS yapılmış olması |
| Tanı anında eş seanslı üst üriner sistem ÜK mevcut olan hastalar |
| Ek onkolojik hastalığı olan hastalar |
| Palyatif sistektomi yapılan metastatik hastalar |
| RS sonrası perioperatif komplikasyonlar nedeniyle ölen hastalar |
| RS sonrası 6 aydan daha kısa takip verilerine sahip olan hastalar |
| Neoadjuvan KT almış olması |

MK: Mesane kanseri, RS radikal sistektomi, KT: Kemoterapi

Hastaların tama yakınında RS öncesinde yapılan TUR bilgileri mevcuttu. RS öncesi hastalar evreleme açısından çoğunlukla tüm vücut BT olmakla birlikte MRG, kemik sintigrafisi veya 18F-FDG PET/BT ile değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde RS öncesi uzak metastaz veya eş zamanlı üst üriner sistem ÜK mevcut değildi. Tüm hastalara açık RS ve genişletilmiş pelvik LND uygulandı. Evrelendirme 2017 TNM sistemine göre yapıldı. Patolojik sınıflama DSÖ 2016 yılı MK sınıflamasına göre yapıldı. Hastalar SÜK ve VH olarak 2 grupta toplandı.

Tüm hastalar ilk iki yılda en az 3-4 ayda bir, 2 yıldan sonra en geç yıllık olarak fizik muayene, laboratuvar testleri ve sistemik görüntüleme yöntemleri (genellikle torako-abdominal BT, MRG veya gereklilik halinde 18F-FDG PET/BT ) ile takip edildi.

Operasyon lojunda nüks kitle ve rejyonel lenfadenopati (LAP) gelişmesi lokal nüks, non-rejyonel LAP ve uzak metastazlar sistemik nüks olarak tanımlandı.

### 3.3. İstatistiksel analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için R Studio (R versiyon 4.2.3) kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı bulgularda, kategorik değişkenler sayılarla (yüzde), sürekli değişkenler normal olmayan dağılımlar için ortanca (çeyrekler arası genişlik) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki istatistiksel farklılık ki-kare testi kullanılarak belirlenmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki istatistikler fark Mann-Whitney U testi kullanılarak belirlenmiştir. Lokal NS, metastazsız sağkalım (MS) ve GS'yi etkileyen prognostik faktörleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri yapılmıştır. Lokal NS, MS ve GS oranları Kaplan-Meier (KM) yöntemi kullanılarak belirlenmiş ve istatistiksel farklılık log-rank testi kullanılarak hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

# 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 126 hastanın 115'nin (91.3%) erkek, 11'nin (8.7%) kadın olduğu görüldü. Bu hastaların ortanca (çeyrekler arası genişlik-ÇAG) yaşı 63 (58-70) idi. Hastaların ortanca takip (ÇAG) süresi 71 ay idi (26.8 -160.7 ay). Bu hastaların RS patolojisinde 44 (%34.9) hastada VH, 82 (%65.1) hastada SÜK mevcut idi. Bu veriler ışığında hastalar iki gruba (VH ve SÜK) ayrıldı.

Çalışmada dahil edilen 126 hastanın 116'sında TUR patolojileri mevcut olup, bu hastaların 32'sinde VH, 84'ünde SÜK olduğu görüldü. Transüretral rezeksiyonda SÜK tanısı alan 21 hastada RS patolojilerinde VH olduğu görüldü. Transüretral rezeksiyonda VH tanısı alan hastaların 19'unda ise RS patolojilerinde VH'ye rastlanmadı. (Tablo 6).

Tablo 6. TUR ve RS patolojilerinde VH oranlarının karşılaştırılması.

| | **TUR SÜK (N=84)** | **TUR VH (N=32)** | **Toplam (N=116)** | **p değeri** |
|---|---|---|---|---|
| **RS SÜK** | 63 (75.0%) | 13 (40.6%) | 76 (65.5%) | < 0.001 |
| **RS VH** | 21 (25.0%) | 19 (59.4%) | 40 (34.5%) | |

TUR: Transüretral rezeksiyon, RS: Radikal sistektomi, VH: Varyant histoloji, SÜK: Saf ürotelyal kanser

Hastaların demografik ve RS öncesi klinikopatolojik özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir. Preoperatif veriler arasında yaş, cinsiyet, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru, pHN ile RS öncesi TUR'da tümör

boyutu, sayısı ve görünümü yer aldı. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.810 ve 0.916). Hastaların ECOG skorlarının iki grup arasında dağılımı benzerdi (p=0.475). Preoperatif görüntülemelerde hastaların %39,7'sinde pHN mevcut idi. Varyant histoloji grubunda SÜK grubuna kıyasla pHN (sırasıyla %52,3; %32,9) istatistiksel anlamlı olarak daha fazla görüldü (p=0.034). Radikal sistektomi öncesi TUR'da tümör boyutu, sayısı ve görünümü iki grup arasında istatistiksel olarak benzer idi (p= 0.078, 0.864, 0.057).

Tablo 7. Olguların demografik ve RS öncesi klinikopatolojik özellikleri

| | SÜK (N=82) | VH (N=44) | TOPLAM (N=126) | P DEĞERİ |
|---|---|---|---|---|
| **Cinsiyet** | | | | |
| Erkek | 75 (91.5%) | 40 (90.9%) | 115 (91.3%) | 0.916 |
| Kadın | 7 (8.5%) | 4 (9.1%) | 11 (8.7%) | |
| **Yaş** | | | | |
| Ortanca | 63.0 | 63.0 | 63.0 | 0.810 |
| ÇAG | 58.0, 70.0 | 58.7, 69.0 | 58, 70.0 | |
| **ECOG skoru** | | | | |
| 0 | 26 (57.8%) | 11 (44.0%) | 37 (52.9%) | |
| 1 | 15 (33.3%) | 12 (48.0%) | 27 (38.6%) | 0.475 |
| 2 | 4 (8.9%) | 2 (8.0%) | 6 (8.6%) | |
| **Preoperatif hidronefroz** | | | | |
| Var | 27 (32.9%) | 23 (52.3%) | 50 (39.7%) | 0.034 |
| Yok | 55 (67.1%) | 21 (47.7%) | 76 (60.3%) | |
| **TUR tümör boyutu** | | | | |
| <3cm | 12 (16.0%) | 12 (30.0%) | 24 (20.9%) | 0.078 |
| ≥3cm | 63 (84.0%) | 28 (70.0%) | 91 (79.1%) | |
| **TUR tümör sayısı** | | | | |
| Soliter | 40 (53.3%) | 22 (55.0%) | 62 (53.9%) | 0.864 |
| Multiple | 35 (46.7%) | 18 (45.0%) | 53 (46.1%) | |
| **TUR tümör görünümü** | | | | |
| Papiller | 65 (79.3%) | 28 (63.6%) | 93 (73.8%) | 0.057 |
| Solid | 17 (20.7%) | 16 (36.4%) | 33 (26.2%) | |

RS: Radikal sistektomi, ÇAG: Çeyrekler arası genişlik, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, TUR: Transüretral rezeksiyon, VH: Varyant histoloji, SÜK: Saf ürotelyal kanser

Radikal sistektomi sonrası patolojik veriler olarak, tümör derecesi, patolojik T evresi, patolojik lenf nodu tutulumu, prostat tutulumu, eş zamanlı CİS, LVİ ve perinöral invazyon (PNİ) varlığı ile, CS pozitifliği durumu kaydedildi (Tablo 8).

Hastaların %46'sında patolojik olarak tümör evresi pT2 ve altında (pTis,Ta,T1-2) idi. Geri kalan %54 hastanın pT3-4 evresinde olduğu görüldü. Varyant histoloji grubundaki hastalar SÜK grupuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha ileri evrede (pT3-4) idi (p=0.019). Hastaların %83.3'ünde YD tümör mevcut iken, VH grubunda YD tümör oranı (%97.7) istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi (p=0.001). Patolojik LN, prostat tutulumu, eş zamanlı CİS oranı açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla p= 0.129, 0.189, 0.142). LVİ ve PNİ varlığı, VH grubundaki hastalarda (sırasıyla %88.9, %79.4) SÜK grubundaki hastalara (sırasıyla %43.9, %35.1) kıyasla istatistiksel anlamlı daha fazla saptandı (her ikisinde p <0.001). Cerrahi sınır pozitifliği VH grubunda daha fazla görünmesine rağmen, iki grup arasında (VH- %22.7, SÜK-%15.9) istatistiksel anlamlı fark yoktu (p= 0.341).

Tablo 8. Olguların RS sonrası klinikopatolojik özellikleri

| | SÜK (N=82) | VH (N=44) | Toplam (N=126) | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| **RS patolojik tümör derecesi** | | | | |
| Düşük Dereceli | 20 (24.4%) | 1 (2.3%) | 21 (16.7%) | 0.001 |
| Yüksek Dereceli | 62 (75.6%) | 43 (97.7%) | 105 (83.3%) | |
| **RS patolojik T evresi** | | | | |
| Ta,Tis,T1-2 | 44 (53.7%) | 14 (31.8%) | 58 (46.0%) | 0.019 |
| T3-4 | 38 (46.3%) | 30 (68.2%) | 68 (54.0%) | |
| **Patolojik lenf nodu tutulumu** | | | | |
| N0 | 61 (74.4%) | 27 (61.4%) | 88 (69.8%) | 0.129 |
| N+ | 21 (25.6%) | 17 (38.6%) | 38 (30.2%) | |
| **RS prostat tutulumu** | | | | |
| Var | 16 (21.3%) | 13 (32.5%) | 29 (25.2%) | 0.189 |
| Yok | 59 (78.7%) | 27 (67.5%) | 86 (74.8%) | |
| **Eş zamanlı karsinoma in-situ** | | | | |
| Var | 23 (28.0%) | 18 (40.9%) | 41 (32.5%) | 0.142 |
| Yok | 59 (72.0%) | 26 (59.1%) | 85 (67.5%) | |
| **Lenfovasküler invazyon** | | | | |
| Var | 29 (43.9%) | 32 (88.9%) | 61 (59.8%) | < 0.001 |
| Yok | 37 (56.1%) | 4 (11.1%) | 41 (40.2%) | |
| **Perinöral invazyon** | | | | |
| Var | 20 (35.1%) | 27 (79.4%) | 47 (51.6%) | < 0.001 |
| Yok | 37 (64.9%) | 7 (20.6%) | 44 (48.4%) | |
| **Cerrahi sınır pozitifliği** | | | | |
| Var | 13 (15.9%) | 10 (22.7%) | 23 (17.0%) | 0.341 |
| Yok | 69 (84.1%) | 34 (77.3%) | 103 (83.0%) | |
| **Adjuvan Kemoterapi** | | | | |
| Var | 27 (32.9%) | 21 (47.7%) | 48 (38.1%) | 0.103 |
| Yok | 55 (67.1%) | 23 (52.3%) | 78 (61.9%) | |
| **Lokal nüks** | | | | |
| Var | 20 (24.4%) | 17 (38.6%) | 37 (29.4%) | 0.094 |
| Yok | 62 (75.6%) | 27 (61.4%) | 89 (70.6%) | |
| **Metastaz** | | | | |
| Var | 30 (36.6%) | 21 (47.7%) | 51 (40.5%) | 0.224 |
| Yok | 52 (63.4%) | 23 (52.3%) | 75 (59.5%) | |
| **Ölüm** | | | | |
| Var | 42 (51.2%) | 14 (31.8%) | 56 (44.4%) | 0.037 |
| Yok | 40 (48.8%) | 30 (68.2%) | 70 (55.6%) | |

RS: Radikal sistektomi, VH: Varyant histoloji, SÜK: Saf ürotelyal kanser

Ameliyat sonrası verilerde, adjuvan KT uygulama durumu ile lokal nüks, metastaz ve ölüm verileri değerlendirildi (Tablo 8). İleri evre veya LN metastazı olan, postop ilk 6 aylık sürede KT alabilen 48 (%38.1) hastaya standart platin bazlı

adjuvan KT uygulanmıştı. Adjuvan KT uygulaması açısından VH (%47,7) ve SÜK (%32.9) grubundaki hastalarda istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.103). Ameliyat sonraki takip görüntülemelerinde operasyon lojunda gelişen kitlesel lezyonlar lokal nüks , pelvis dışı LN veya uzak organ metastazları sistemik metastaz olarak değerlendirildi. Toplam hastaların %29.4'ünde lokal nüks tespit edildi. VH grubundaki hastaların lokal nüks oranı (%38.8) diğer gruba ( %24.4) göre matematiksel olarak daha fazla görülse de, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştı (p=0.094). Sistemik metastaz, toplam hastaların %40.5'de gelişti ve iki grup arasında (VH-%47.7, SÜK- %36.6) istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.224).

VH grubundaki toplam 44 hastanın 17'sinde (%38.6) skuamöz farklılaşma görüldü ve bu en sık rastlanan varyant alt grubu idi. İkinci olarak, 6 (%13.6) hastada Yuvalanma-Nested varyant saptandı. Geri kalan hastaların 3'ünde (%6.8) Glandüler, 2'sinde (%4.6) Trofoblastik, 4'ünde (%9.1) Mikropapiller, 3'ünde (%6.8) Plazmositoid, 3'ünde (%6.8) Küçük Hücreli, 3'ünde (%6.8) karışık, 3'ünde (%6.8) diğer nadir varyantlı histolojiye rastlandı. Karışık varyantlı hastalar skuamöz+mikropapiller, skuamöz+nested ve skuamöz+plazmositoid+mikropapiller+azdiferansiye farklılaşmalarından oluşuyordu. Diğer nadir saptanan varyantlar içinde 2 hastada azdiferansiye, bir hastada şeffaf hücreli VH mevcuttu (Tablo 9).

Tablo 9. Varyant histoloji alt tipleri

| Varyant histoloji alt tipleri (N=44) | |
|---|---|
| Skuamöz Ürotelyal Kanser | 17 (38.6%) |
| Glandüler Ürotelyal Kanser | 3 (6.8%) |
| Trofoblastik Ürotelyal Kanser | 2 (4.6%) |
| Mikropapiller Ürotelyal Kanser | 4 (9.1%) |
| Yuvalanma-Nested Ürotelyal Kanser | 6 (13.6%) |
| Plazmositoid Ürotelyal Kanser | 3 (6.8%) |
| Küçük Hücreli Ürotelyal Kanser | 3 (6.8%) |
| Karışık varyantlı Ürotelyal Kanser | 3 (6.8%) |
| Diğer nadir varyantlı Ürotelyal Kanser | 3 (6.8%) |

Sağkalım analizleri için lokal NS, MS ve GS sonlanım noktaları olarak belirlendi. Takiben belirlenen sağkalımları etkileyebilecek faktörlerle ilk olarak tek değişken kullanılarak Cox regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli Cox regresyon analizi sonrasında, sadece LVİ varlığında, lokal NS'nin istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı [HR(CI 95%)=0.48(0.3-0.78), p=0.003] (Tablo 10). Çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldığında da, LVİ varlığı, lokal NS'yi öngörmede bağımsız prognostik faktör olarak saptandı [HR(CI 95%)=0.54,(0.32-0.9), p=0.019]. Metastazsız sağkalım öngörme açısından yapılan Cox regresyon analizinde tek değişkenli modelde herhangi istatistiksel anlamlı bir öngörücü saptanmadı (Tablo 11). Genel sağkalım açısından yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizi sonrasında pHN varlığında, VH varlığında, pT3-T4 evre

varlığında, patolojik LN varlığında ,LVİ varlığında , PNİ varlığında ve CS pozitifliğinde istatistiksel anlamlı olarak daha düşük GS saptandı (sırasıyla [HR(CI 95%)=0.5,(0.31-0.8), p=0.004], [HR(CI 95%)=1.8,(1.1-2.9), p=0.015], [HR(CI 95%)=2.6,(1.5-4.2), p<0.001], [HR(CI 95%)=2.2,(1.3-3.6), p=0.002], [HR(CI 95%)=0.23,(0.12-0.44), p<0.001], [HR(CI 95%)=0.33,(0.18-0.61), p<0.001], [HR(CI 95%)=0.32,(0.19-0.54), p<0.001] ). Bu parametreleri içeren çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise LVİ ve CS, GS'yi öngörmede bağımsız prognostik faktörler olarak saptandı (sırasıyla [HR(CI 95%)=0.25,(0.084-0.77), p=0.016], [HR(CI 95%)=0.34,(0.162-0.72), p=0.005] ) (Tablo 12).

Tablo 10. Nükssüz sağkalım, tekdeğişkenli ve çokdeğişkenli Cox regresyon analizi

| | **Tek değişkenli analiz** | | | **Çok değişkenli analiz** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | CI 95% | HR | P değeri | CI 95% | HR | P değeri |
| Yaş | 1-1.1 | 1 | 0.058 | | | |
| Cinsiyet<br>Erkek /Kadın | 0.47-2.5 | Erkek(ref)/1.1 | 0.829 | | | |
| Ecog skoru;<br>0<br>1<br>2 | <br><br>0.97-3.2<br>0.47-5.7 | <br>0(ref)<br>1.78<br>1.65 | <br><br>0.06<br>0.42 | | | |
| pHN<br>Var / Yok | 0.57-1.4 | Var (ref)/ 0.89 | 0.608 | | | |
| Tur tm boyut<br>Tm <3cm/Tm ≥3cm | 0.56-1.6 | Tm<3cm(ref) /0.95 | 0.841 | | | |
| Tur tm sayı<br>Soliter/Multiple | 0.68-1.7 | Soliter(ref) /1.1 | 0.783 | | | |
| Tm görünümü<br>Papiller/Solid | 0.6-1.5 | Papiller(ref) /0.96 | 0.860 | | | |
| VH<br>Var/Yok | 0.8-2 | Yok(ref)/1.3 | 0.334 | | | |
| RS Tm Grade<br>DD/YD | 0.74-2.3 | DD(ref)/1.3 | 0.338 | | | |
| pT evresi<br>Ta,Tis,T1-2/ T3-4 | 0.96-2.2 | Ta,Tis,T1-2(ref) / 1.5 | 0.081 | | | |
| pLN<br>N0 / N+ | 1-2.6 | N0 (ref)/1.6 | 0.057 | | | |
| CİS<br>Var/Yok | 0.57-1.4 | Var (ref)/0.91 | 0.680 | | | |
| LVİ<br>Var/Yok | 0.3-0.78 | Var (ref)/0.48 | 0.003 | 0.32-0.9 | Var(ref) /0.54 | 0.019 |
| PNİ<br>Var/Yok | 0.39-1.1 | Var (ref)/0.64 | 0.083 | | | |
| CS pozitifliği<br>Var/Yok | 0.48-1.9 | Var (ref)/0.97 | 0.932 | | | |
| Adjuvan KT<br>Var/Yok | 0.7-1.7 | Var (ref)/1.1 | 0.702 | | | |

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, pHN: Preoperatif hidronefroz, VH: Varyant histoloji, RS: Radikal sistektomi, DD: Düşük dereceli, YD: Yüksek dereceli, pLN: Patolojik lenf nodu, CİS: karsinoma in-situ, LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, CS: Cerrahi sınır, KT: Kemoterapi, Tm: Tümör

Tablo 11. Metastazsız sağkalım, tekdeğişkenli ve çokdeğişkenli Cox regresyon analizi

| | **Tek değişkenli analiz** | | | **Çok değişkenli analiz** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | CI 95% | HR | P değeri | CI 95% | HR | P değeri |
| Yaş | 1-1.1 | 1 | 0.059 | | | |
| Cinsiyet<br>Erkek /Kadın | 0.56-3.1 | Erkek(ref)/1.3 | 0.538 | | | |
| Ecog skoru;<br>0<br>1<br>2 | <br><br>0.86-2.4<br>0.98-3.98 | <br>0(ref)<br>2.07<br>0.71 | <br><br>0.68<br>0.74 | | | |
| pHN<br>Var / Yok | 0.59-1.6 | Var (ref)/<br>0.97 | 0.909 | | | |
| Tur tm boyut<br>Tm <3cm/Tm ≥3cm | 0.6-2 | Tm<3cm(ref)<br>/1.1 | 0.770 | | | |
| Tur tm sayı<br>Soliter/Multiple | 0.67-1.8 | Soliter(ref)<br>/1.1 | 0.709 | | | |
| Tm görünümü<br>Papiller/Solid | 0.61-1.7 | Papiller(ref)<br>/1 | 0.915 | | | |
| VH<br>Var/Yok | 0.79-2.1 | Yok(ref)/1.3 | 0.310 | | | |
| RS Tm Grade<br>DD/YD | 0.56-1.8 | DD(ref)/1 | 0.951 | | | |
| pT evresi<br>Ta,Tis,T1-2/ T3-4 | 0.69-1.8 | Ta,Tis,T1-<br>2(ref) / 1.1 | 0.671 | | | |
| pLN<br>N0 / N+ | 0.68-2.1 | N0 (ref)/1.2 | 0.555 | | | |
| CİS<br>Var/Yok | 0.61-1.7 | Var (ref)/1 | 0.904 | | | |
| LVİ<br>Var/Yok | 0.4-1.1 | Var (ref)/0.66 | 0.117 | | | |
| PNİ<br>Var/Yok | 0.42-1.2 | Var (ref)/0.71 | 0.208 | | | |
| CS pozitifliği<br>Var/Yok | 0.68-5.2 | Var (ref)/1.9 | 0.178 | | | |
| Adjuvan KT<br>Var/Yok | 0.78-2.1 | Var (ref)/1.3 | 0.320 | | | |

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, pHN: Preoperatif hidronefroz, VH: Varyant histoloji, RS: Radikal sistektomi, DD: Düşük dereceli, YD: Yüksek dereceli, pLN: Patolojik lenf nodu, CİS: karsinoma in-situ, LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, CS: Cerrahi sınır, KT: Kemoterapi, Tm: Tümör

Tablo 12. Genel sağkalım, tekdeğişkenli ve çokdeğişkenli Cox regresyon analizi

| | Tek değişkenli analiz | | | Çok değişkenli analiz | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | CI 95% | HR | P değeri | CI 95% | HR | P değeri |
| Yaş | 0.98-1 | 1 | 0.403 | | | |
| Cinsiyet<br>Erkek /Kadın | 0.32-2 | Erkek(ref)/0.8 | 0.625 | | | |
| Ecog skoru;<br>0<br>1<br>2 | <br><br>0.6-3.1<br>0.4-6.0 | <br>0(ref)<br>1.38<br>1.70 | <br><br>0.44<br>0.40 | | | |
| pHN<br>Var / Yok | 0.31-0.8 | Var (ref)/ 0.5 | 0.004 | 0.333-1.26 | Var (ref)/ 0.65 | 0.203 |
| Tur tm boyut<br>Tm <3cm/Tm ≥3cm | 0.52-1.7 | Tm<3cm(ref) /0.94 | 0.841 | | | |
| Tur tm sayı<br>Soliter/Multiple | 0.74-2 | Soliter(ref) /1.2 | 0.444 | | | |
| Tm görünümü<br>Papiller/Solid | 0.47-1.4 | Papiller(ref) /0.82 | 0.476 | | | |
| VH<br>Var/Yok | 1.1-2.9 | Yok(ref)/1.8 | 0.015 | 0.483-1.99 | Yok(ref) /1.8 | 0.957 |
| RS Tm Grade<br>DD/YD | 0.88-3.6 | DD(ref)/1.8 | 0.082 | | | |
| pT evresi<br>Ta,Tis,T1-2 / T3-4 | 1.5-4.2 | Ta,Tis,T1-2(ref) / 2.6 | <0.001 | 0.374-1.89 | Ta,Tis,T1-2(ref)/ 0.84 | 0.675 |
| pLN<br>N0 / N+ | 1.3-3.6 | N0 (ref)/2.2 | 0.002 | 0.629-2.52 | N0(ref)/1.26 | 0.514 |
| CİS<br>Var/Yok | 0.46-1.2 | Var (ref)/0.75 | 0.265 | | | |
| LVİ<br>Var/Yok | 0.12-0.44 | Var (ref)/0.23 | <0.001 | 0.084-0.77 | Var(ref)/0.25 | 0.016 |
| PNİ<br>Var/Yok | 0.18-0.61 | Var (ref)/0.33 | <0.001 | 0.488-3.02 | Var(ref)/1.21 | 0.677 |
| CS pozitifliği<br>Var/Yok | 0.19-0.54 | Var (ref)/0.32 | <0.001 | 0.162-0.72 | Var(ref)/0.34 | 0.005 |
| Adjuvan KT<br>Var/Yok | 0.5-1.3 | Var (ref)/0.8 | 0.359 | | | |

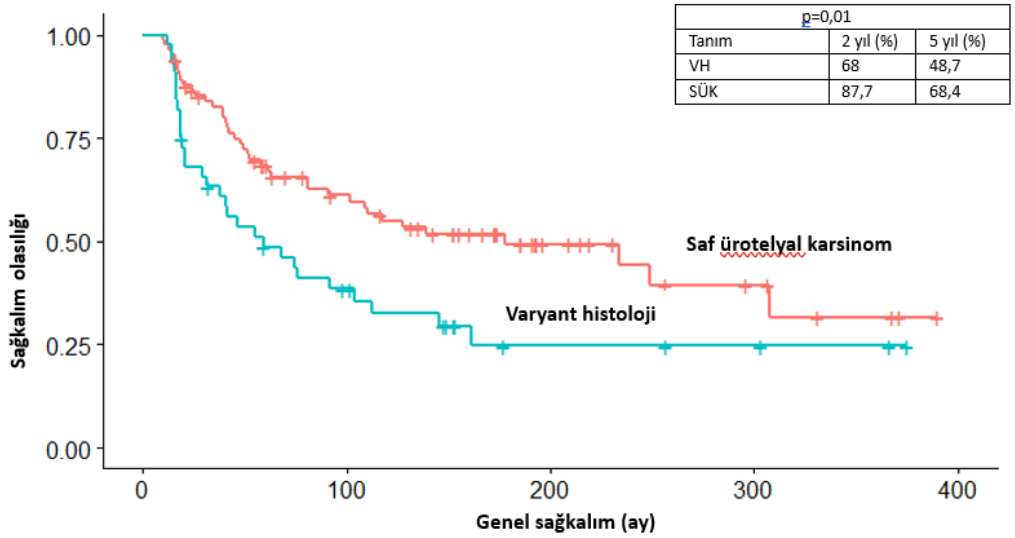
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, pHN: Preoperatif hidronefroz, VH: Varyant histoloji, RS: Radikal sistektomi, DD: Düşük dereceli, YD: Yüksek dereceli, pLN: Patolojik lenf nodu, CİS: karsinoma in-situ, LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, CS: Cerrahi sınır, KT: Kemoterapi TM: Tümör

Tek değişkenli Cox regresyon analizi sonrasında lokal nükksüz sağkalım ve GS'yi öngörmede istatistiksel anlamlılık saptanan parametreler üzerinde KM sağkalım analizi yapılıp sağkalım eğrileri oluşturuldu (Şekil 2-8). Ortanca sağkalım süreleri hesaplanıp, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları raporlandı. Genel sağkalım için yapılan analizlere pHN ,VH, LVİ, PNİ, CS pozitifliği, patolojik LN, pT evresi parametreleri dahil edildi. VH varlığında ortanca GS 59 ay iken, VH yokluğundan ortanca GS 177.4 ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.01). VH varlığında 2 yıllık ve 5 yıllık GS'ler sırasıyla %68 ve %48.7 idi. SÜK grubunda 2 yıllık ve 5 yıllık GS'ler ise sırasıyla %87.7 ve %68.4 idi. Perioperatif hidronefroz saptanan hastaların ortanca GS'si 74.2 ay iken, pHN olmayan hastalarda 248.5 ay olarak istatistiksel anlamlı fazla olduğu görüldü (p=0.003). Ayrıca pHN saptanan hastaların 2 yıllık ve 5 yıllık GS'leri sırasıyla %71.8 ve %59.2 ay idi. Preoperatif hidronefroz olmayan hastalarda 2 yıllık ve 5 yıllık GS'lerin sırasıyla %86.8 ve %63 olduğu görüldü. Patolojik evresi pT2 ve altında olan hastaların ortanca GS'leri 177.4 ay iken, pT3-4 olan hastalarda 62.7 ay olup, istatistiksel anlamlı olarak daha az idi (p<0.001). Düşük evreli gruptaki hastaların 2 yıllık ve 5 yıllık GS'leri sırasıyla %89.5 ve 73% olarak saptandı. pT3-4 gruptaki hastaların 2 yıllık ve 5 yıllık GS oranları ise %73.5 ve %51.8 olduğu görüldü. Patolojik LN saptanmayan hastaların ortanca GS süresi 177.4 ay olarak, LN pozitif olan hastaların ortanca GS'lerine (44.9 ay) kıyasla istatistiksel anlamlı yüksek idi (p<0.001). 2 yıllık ve 5 yıllık GS oranlarına bakıldığında patolojik LN olmayan hastalarda sırasıyla %86.2, %68.2 , patolojik LN pozitif olan hastalarda ise sırasıyla %68.4, %45.8 olduğu saptandı. Radikal sistektomi patolojilerinde LVİ

pozitif olan hastaların ortanca GS'si 51.1 ay, LVİ olmayan hastaların ise 307.5 ay olduğu görüldü. İki grup arasında bu fark istatistiksel anlamlı idi ($p<0.001$). Ayrıca LVİ pozitif olan hastaların 2 yıllık ve 5 yıllık GS oranları sırasıyla %72.1 ve %47.6 idi. Lenfovasküler invazyon olmayan hastalarda ise bu sağkalım oranları sırasıyla %97.5 ve %84.1 idi. Lenfovasküler invazyona benzer olarak, patoloji raporlarında PNİ pozitif olan hastaların ortanca GS'si (49.1 ay) da, PNİ olmayanlara (233.3 ay) göre istatistiksel anlamlı az idi ($p<0.001$). Perinöral invazyon pozitif olan grupta 2 yıllık ve 5 yıllık GS oranlarının sırasıyla %65.8 ve %44.9 olduğu saptandı. Perinöral invazyon negatif olan grupta bu oranlar sırasıyla %95.4, %83.1 olarak yüksek idi. Genel sağkalımda son olarak CS pozitifliğine bakıldı. Cerrahi sınır pozitif olan hastaların ortanca GS süresi 29.1 ay olup, CS negatif olan grubun ortanca sağkalım süresine (161 ay) kıyasla istatistiksel anlamlı düşük olduğu görüldü ($p<0.001$). Cerrahi sınır pozitif olan hastaların yaklaşık yarısı (%56.5'i) 2 yıllık GS'ye sahiplerdi. Bu hastalar, 5 yıllık sağkalım oranına bakıldığında en düşük GS oranı olan grup idi (%38.2). Cerrahi sınır negatif olan hastaların 2 ve 5 yıllık GS oranları sırasıyla %86.3 ve %66.7 idi.

Lokal NS için, tek değişkenli Cox regresyon analizi sonrasında anlamlı olduğu saptanan LVİ parametresi üzerine KM sağkalım analizi yapıldı (Şekil 9). LVİ varlığı olan hastaların ortanca lokal NS süresi 62.6 ay ile, LVİ olmayan hastalara (155.5 ay) kıyasla istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.003$). LVİ pozitif olan hastaların 2 yıllık ve 5 yıllık lokal NS oranları sırasıyla %75.1 ve %52.8 idi. Bu oranların LVİ olmayan hastalarda sırasıyla %89.7 ve %81.3 olduğu saptandı.

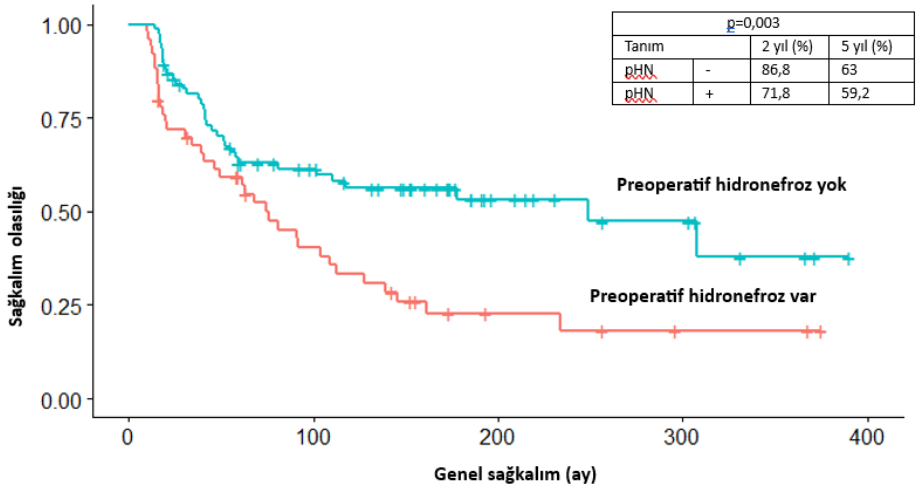
**Şekil 2. Genel sağkalım için varyant histoloji varlığına göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrisi**




**Not:** Eğrinin içindeki tabloda 2 ve 5 yıllık sağkalım verileri yer almaktadır.

**Kısaltmalar:** VH: Varyant hitoloji, SÜK: Saf ürotelyal kanser

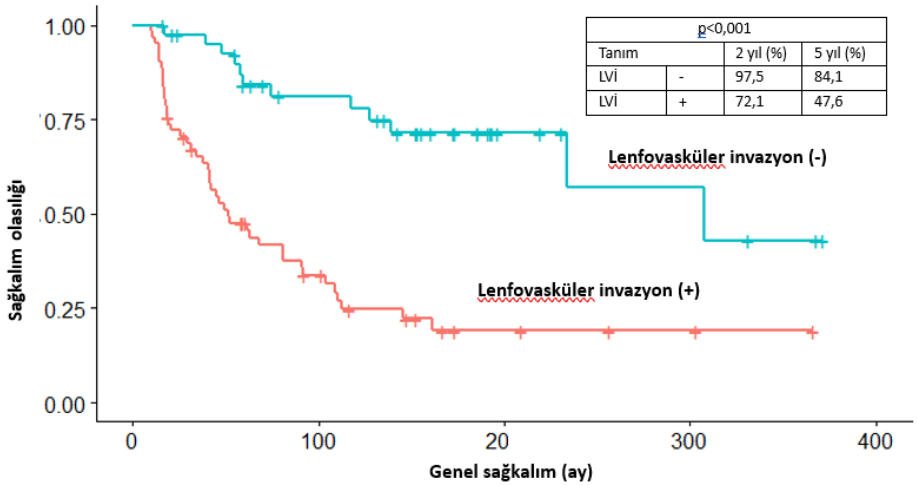
**Şekil 3. Genel sağkalım için preoperatif hidronefroz varlığına göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrisi**




**Not:** Eğrinin içindeki tabloda 2 ve 5 yıllık sağkalım verileri yer almaktadır.

**Kısaltmalar:** pHN: Preoperatif hidronefroz

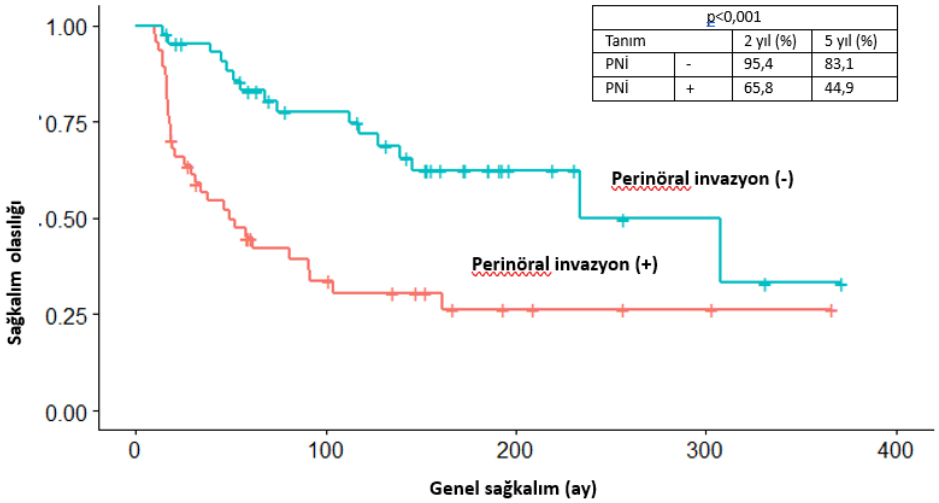
**Şekil 4. Genel sağkalım için lenfovasküler invazyon pozitifliğine göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrisi**




**Not:** Eğrinin içindeki tabloda 2 ve 5 yıllık sağkalım verileri yer almaktadır.

**Kısaltmalar:** LVİ: Lenfovasküler invazyon

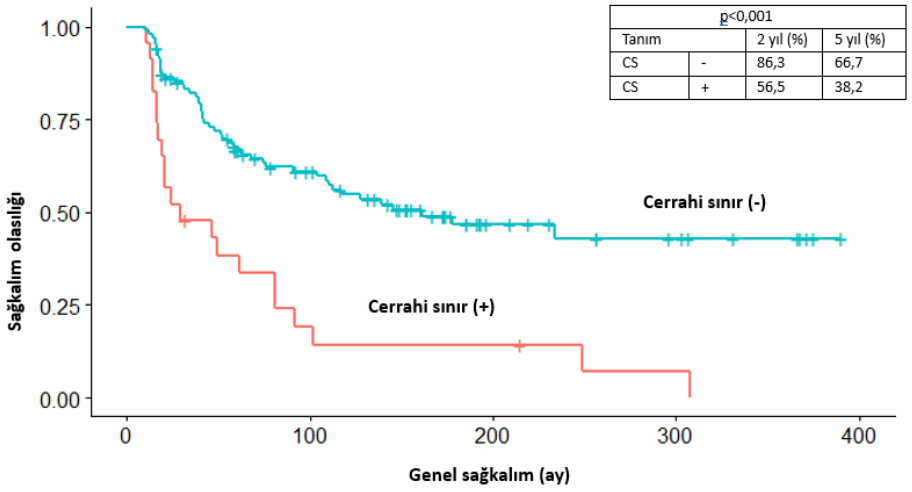
**Şekil 5. Genel sağkalım için perinöral invazyon pozitifliğine göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrisi**




**Not:** Eğrinin içindeki tabloda 2 ve 5 yıllık sağkalım verileri yer almaktadır.

**Kısaltmalar:** PNI: Perinöral invazyon

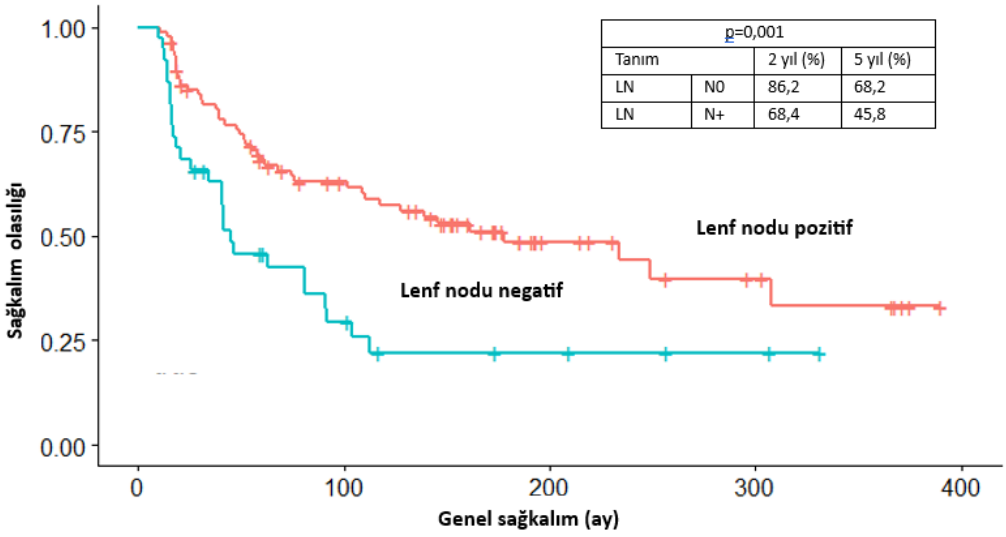
**Şekil 6. Genel sağkalım için cerrahi sınır pozitifliğine göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrisi**




**Not:** Eğrinin içindeki tabloda 2 ve 5 yıllık sağkalım verileri yer almaktadır.

**Kısaltmalar:** CS: cerrahi sınır

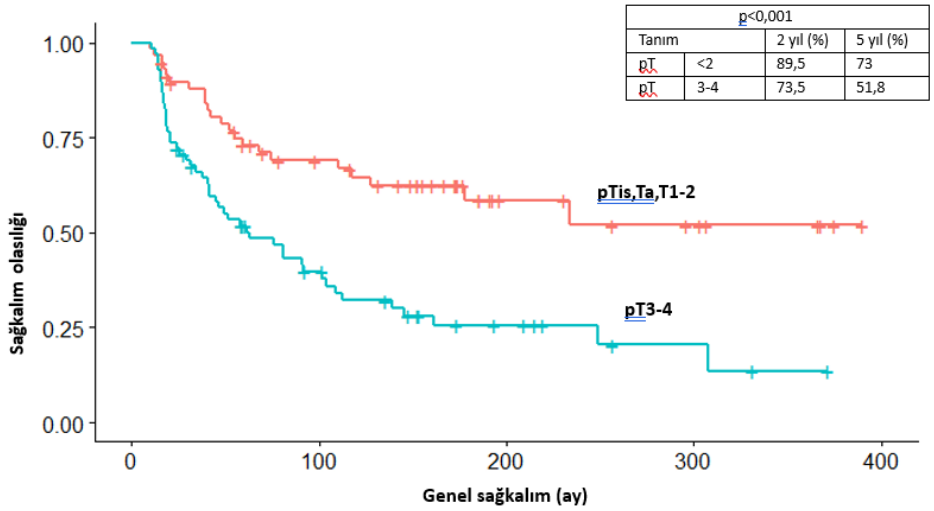
**Şekil 7. Genel sağkalım için patolojik lenf nodu pozitifliğine göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrisi**




**Not:** Eğrinin içindeki tabloda 2 ve 5 yıllık sağkalım verileri yer almaktadır.

**Kısaltmalar:** LN: lenf nodu

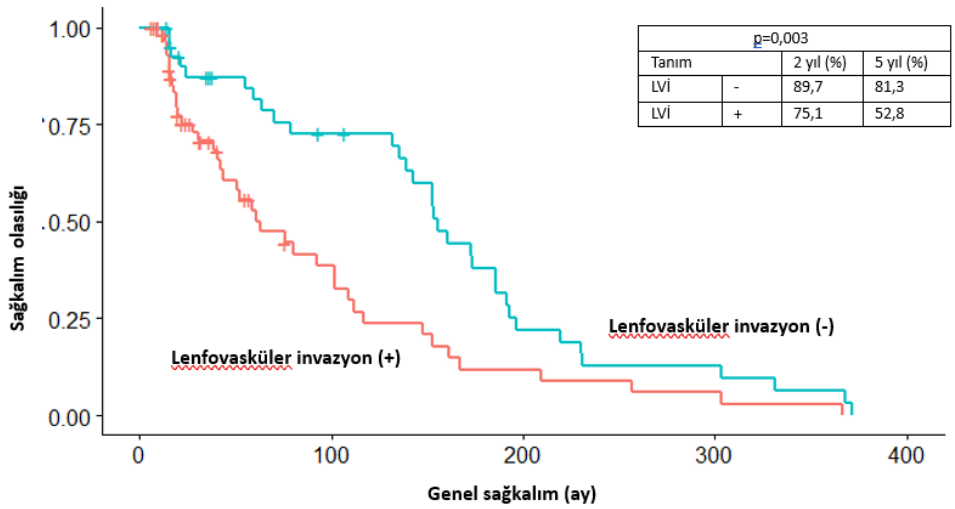
**Şekil 8. Genel sağkalım için patolojik T evresine göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrisi**




**Not:** Eğrinin içindeki tabloda 2 ve 5 yıllık sağkalım verileri yer almaktadır.

**Kısaltmalar:** pT: Patolojik T evresi

**Şekil 9. Nükssüz sağkalım için lenfovasküler invazyon varlığına göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrisi**




**Not:** Eğrinin içindeki tabloda 2 ve 5 yıllık sağkalım verileri yer almaktadır.

**Kısaltmalar:** LVİ: Lenfovasküler invazyon

# 5. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada VH grubunda pHN, pT evresi, LVİ, PNİ, CS pozitifliği, patolojik LN parametrelerinin SÜK grubuna kıyasla anlamlı olarak farklı olduğu izlendi. Metastazsız sağkalım öngörmede herhangi anlamlı parametre saptanmadı. Lokal NS öngörmede LVİ tek başına bağımsız prognostik faktör olarak saptandı. Genel sağkalım öngörmede LVİ ve CS tek başlarına bağımsız prognostik faktör olarak saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 126 RS ile tedavi edilen hastanın, RS patolojileri değerlendirildiğinde, 82 SÜK (%65.1) ve 44 (%34.9) VH patolojisine rastlandı. Çalışmamızda bulunan VH oranı, 2016 DSÖ MK sınıflamasında gösterilen, RS patolojilerinin VH prevelansına (%33) yakındı (22). Diğer yandan, mevcut literatür bilgilerine göre, TUR ve RS patolojierinde VH prevalansının farklılık gösterdiği düşünülmektedir. Daha önce Lonati ve ark. öncesinde TUR yapılan ve sonrasında RS yapılan 1881 hastanın TUR ile RS patolojilerini karşılaştırmıştı (82). Bu çalışmada TUR patolojilerinde %14.6, RS patolojilerinde ise %21.1 oranında VH tanısı konulmuştu. Cai ve ark. 4110 RS yapılan hasta üzerinde yaptıkları çok merkezli diğer bir çalışmada, VH açısından TUR (%6.4) ve RS (%14.1) patolojilerinin az uyumlu olduğunu göstermişler (83). Bizim yaptığımız SÜK açısında %65.5, VH açısından ise %34.5 olarak uyumlu olduğu çalışmada da, bu çalışma sonuçlarını destekler nitlelikte sonuçlar bulundu. Bu sonuçlara bakıldığında, biz de çalışmamızda, TUR patolojileri ile RS patolojilerinin uyumlu olmadığını gösterdik.

27.912 hastanın incelendiği bir meta-analiz sonucuna göre, RS yapılan hastalarda, kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre %20 oranında daha düşük sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmişti (20). Ayrıca, VH ile cinsiyet ilişkisi açısından literatürde çelişkili sonuçları olan çalışmalar mevcuttur. 2015 yılında, Soave ve ark. yaptığı çalışmada RS yapılan hastalarda VH kadın cinsiyet ile ilişkilendirilmişti (84). 1984 hastanın RS patolojilerini inceleyen diğer bir çalışmada, VH prevalansının erkek hastalarda istatistiksel anlamlı daha fazla olduğu gösterilmişti (3). Yapılan bir çok çalışma da ise, VH prevalansının cinsiyet ile istatistiksel anlamlı ilişkili olmadığı görülmüştü (29, 79, 85, 86). Bizim yaptığımız çalışmaya dahil edilen 126 hastanın %8.7'si (11) kadın ve %91.3'ü (115) erkek idi. Erkek ve kadın oranına iki grup arasında bakıldığında, SÜK (sırasıyla, %95.5-%8.5 ) ve VH (sırasıyla %90.9-%9.1) grupları benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.916). Ayrıca, yaptığımız tek değişkenli Cox regresyon analizinde kadın cinsiyetin NS ve GS üzerine istatistiksel anlamlı etkisinin olmadığı görüldü (sırasıyla [HR(CI 95%)=1.1,(0.47-2.5), p=0.625], [HR(CI 95%)=0.8,(0.32-2), p=0.625]). Sonuç olarak bizim çalışmamızda cinsiyetin sağkalım ve VH prevalansı üzerine herhangi bir etkisi yoktu.

Yüksek komorbidite durumunun, RS sonrası hastaların sağkalımı üzerine etkili olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle sağkalım analizi yapılacak çalışmalarda komorbidite durumuna bakılması önerilmiştir (87). Komorbidite durumunu değerlendirmek için çeşitli komorbidite indeksleri kullanılabilir. Boorjian ve ark. 891 RS'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada, Amerikan Anesteziologlar Derneği (American Society of Anaesthesiologists - ASA) skorunun, Charlson komorbidite

indeksinin, Elixhauser indeksinin, ECOG performans durumu skorunun 5 yıllık GS üzerine istatistiksel anlamlı etkili olduğunu göstermişti (sırasıyla p=0.007,<0.001, <0.001, <0.001) (73). Ali Hajiran ve ark. Radikal sistektomi yapılan hastalarda VH varlığının onkolojik sonuçlara etkisini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, Elixhauser indeksine bakarak ve VH ile SÜK grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını göstermişti (p=0.64) (88). Moschini ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada, Charlson komorbidite indeksine bakılmıştı ve VH ile diğer grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemişti (p=0.2) (86). Biz de çalışmamızdaki hastalarda ECOG performans durumu skoruna baktık. Her iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0.475).

Preoperatif hidronefroz RS yapılan hastalarda sık rastlanan klinik bulgudur. Zho ve ark. 4820 hasta üzerinde yapılan, 13 çalışmanı kapsayan bir meta-analiz sonucunda, hastaların %27.4'ünde pHN varlığını ve pHN'li hastaların daha düşük GS ile ilişkili olduğunu göstermişti [HR(CI 95%)=1.36,(1.20-1.55), p<0.001] (75). Ayrıca yazarlar, pHN'nin NS üzerine bağımsız prognostik faktör olmadığını belirtmişlerdi [HR(CI 95%)=1.27,(0.96-1.96), p=0.098]. Jong Jin Oh ve ark. yaptığı diğer bir meta-analizde de, hastaların %29.8'inde var olan pHN'nin GS için bağımsız negatif prognostik faktör olduğu gösterilmişti [HR(CI 95%)=1.51,(1.30-1.75), p<0.001] (89). Ancak, çalışmamıza benzer olarak, RS yapılan hastalarda VH'nin onkolojik sonuçlarını değerlendiren çoğu araştırmada, pHN ie VH ilişkisi değerlendirilmemişti (5, 6, 79, 85, 86, 90-92). Bu anlamda literatür taramamızda, sadece Sefik ve ark. yaptığı çalışmada VH ile pHN ilişkisini değerlendiren verilere rastlandı (93). Ülkemizde, 2018 yılında, 146 hasta ile yapılan bu çalışmada, VH ve

SÜK grupları arasında pHN açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı gösterilmişti (p=0.158). Çalışmamızdaki hastaların preoperatif görüntülemelerine bakıldığında, 50 (%39.7) hastada pHN saptandı. Bu hastaların 27'si SÜK, 23'ü VH grubunda idi. Başka bir değişle, VH grubunda pHN SÜK'lu hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi (p=0.034). Bu VH'e sahip olan hastaların daha agresif klinik seyirli olduğunu gösteren özelliklerden biri olabilir. Diğer yandan tek değişkenli Cox regresyon analizinde, pHN'nin NS üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olmasa da, GS üzerine istatistiksel anlamlı olarak etkili olduğu görüldü (sırasıyla [HR(CI 95%)=0.89,(0.57-1.4), p=0.608], [HR(CI 95%)=0.5,(0.31-0.8), p=0.004]). Fakat, çok değişkenli parametrelerle yapılan Cox regresyon analizinde pHN varlığı GS üzerine istatistiksel anlamlı etki etmedi [HR(CI 95%)=0.65,(0.33-1.26), p=0.203].

Patolojik T evresi ve LN durumu, EAU kılavuzuna göre RS sonrası en önemli prognostik belirteçlerdir(4). Daha önce yapılan birçok çalışmada VH varlığının, RS sonrası yüksek T evresi ve pozitif LN ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5, 6, 91, 93). Komina ve ark. 185 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, VH ile SÜK arasında pT evresi ve LN tutulumu açısından istatistiksel anlamlı fark görmemişler (sırasıyla p=0.45, 0.18) (79). Ayrıca bu çalışmada çok değişkenli parametrelerle yapılan sağkalım analizlerinde, pT ve LN durumu GS veya NS üzerine istatistiksel anlamlı etki etmemişti. Koguchi ve ark. 286 hasta ile yaptıkları diğer bir çalışmada, pT evresinin ve LN tutulum oranının VH'li hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdi (sırasıyla p=0.002, 0.028) (5). Ayrıca, yazarlar bu çalışmada, çok değişkenli parametrelerle yapılan Cox regresyon analizi sonucuna

göre, pT evresi ve LN durumunun KSS'nin bağımsız prognostik faktörlerinden biri olduğunu göstermişti (sırasıyla [HR(CI 95%)=2.42,(1.21-4.82), p=0.012], [HR(CI 95%)=2.41,(1.36-4.28), p=0.003]). Bizim yaptığımız çalışmada, SÜK grubunda %46.3 hasta, VH grubunda %68.2 hasta pT3-T4 evresinde olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel anlamlı idi (p= 0.019). VH'e sahip olan hastaların daha yüksek pT evresinde yer alması, bu kanserlerin kötü onkolojik özellikli göstergelerinden biri idi. Ancak çalışmamızda, patolojik LN tutulumu açısından VH ve SÜK grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (p=0.129). Öte yandan, tek değişkenli Cox regresyon analizinde pT evresi ve LN pozitifliği GS üzerine etki eden faktörlerden idi (sırasıyla [HR(CI 95%)=2.6,(1.5-4.2), p<0.001], [HR(CI 95%)=2.2,(1.3-3.6), p=0.002]). Lakin , çoklu değişkenler analize katıldığında bu etkiler istatistiksel anlamsız hale geldi (sırasıyla [HR(CI 95%)=0.84,(0.374-1.89), p=0.675], [HR(CI 95%)=1.26,(0.629-2.52), p=0.514]). Bunun çalışmamıza dahil olan hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Radikal sistektomi yapılan hastalarda ÜK'lerin prostatik üretra ve prostat tutulumu yapması kötü onkolojik sonuçlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Moschini ve ark. 995 RS erkek hasta patolojilerinin yaklaşık üçte birinde prostat tutulumu ve bu hastaların düşük GS sonuçları olduğunu gösterdi (81). Literatürde çalışmamıza benzer olarak yapılan çoğu çalışmada, VH ve SÜK hastaları prostat tutulumu açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirilmemişti (5, 6, 78, 79, 85, 86, 90, 92). Bu anlamda değerlendirme yapılan tek çalışma, Sefik ve ark. yaptığı çalışma idi (93). Yazarlar bu çalışmada, VH'nin prostat tutulumu açısından SÜK'lü hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı farkı olmadığını göstermişlerdi (p=0.606).

Çalışmamızda yer alan 115 erkek hastanın 29'unda prostat tutulumu mevcut idi. VH grubunda SÜK grubuna kıyasla oransal olarak daha fazla prostat tutulumu görülse de (sırasıyla %32.5, %21.3), bu fark istatistiksel anlamlı değildi (p=0.189). Lakin bu, çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. VH grubunun agresif klinik seyiri göz önüne alındığında, VH'nin daha fazla prostat tutulumu ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

Naspro ve ark. 410 RS yapılan hasta üzerinde yaptıkları araştırmada, eşlik eden CİS'in SÜK hastalarına kıyasla (%35.4), VH grubunda (%50.9) istatistiksel olarak daha fazla (p <0.001) görüldüğünü göstermişti (94). Ayrıca yazarlar, organa sınırlı kanseri olan hastalarda eşlik eden CİS varlığının hastalık nüksü ile direk bağlantılı olduğunu gösterdiler. Claps ve ark. 1082 RS'li hasta ile yaptıkları diğer bir çalışmada, SÜK ve VH'li hastalar arasında CİS açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmemişti (p=0.05) (85). Bu çalışmaya benzer olarak, Dai Koguchi ve ark. 286 hasta ile yaptıkları çalışmada, VH ve SÜK grubunda, eşlik eden CİS'in istatistiksel anlamlı farklılık göstermediği görülmüştü (p=0.942). Bizim çalışmamızda VH grubunda %40.9, SÜK grubunda %28 hastada eşlik eden CİS vardı. Bu fark oransal olarak farklı olsada, istatistiksel anlamlı değildi (p=0.142).

Radikal sistektomi patolojilerinde LVİ varlığının, kötü prognozun güçlü bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (95). Claps ve ark. RS ile tadavi edilen 1082 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada VH'nin LVİ ile istatistiksel anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdi (p=0.02) (85). Ayrıca bu çalışmada, LVİ varlığı GS için bağımsız negatif prognostik faktör olarak bulunmuştu [HR(CI 95%)=1.4,(1.14-1.72), p=0.001]. Benzer olarak, 286 hasta ile yapılan diğer bir çalışmada da, VH

grubunda LVİ oranı (%63.3), SÜK grubuna (% 42.9) kıyasla istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştu (p=0.008) (5). Komina ve ark. yaptığı çalışmada ise VH ile SÜK hastaları arasında, LVİ oranı açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı gösterilmişti (p=0.07) (79). Ayrıca yazarlar, yaptıkları çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucuna göre, LVİ varlığının hem NS, hem de GS için bağımsız prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir (sırasıyla [HR(CI 95%)=1.8,(1.0-3.36), p=0.0049], [HR(CI 95%)=1.8,(1.0-3.26), p=0.025]). Moschini ve ark. 1067 hastalık, başka bir çalışma da, LVİ'nin SÜK grubu ile diğer VH gruplarına kıyasla anlamlı farkı gösterilmemişti (p=0.4) (86). Diğer yandan yazarlar, çok değişkenli Cox regresyon analizinde, LVİ'nin NS üzerine bağımsız prognostik etkili olduğunu, GS üzerine ise istatistiksel anlamlı etkili olmadığını vurgulamıştı (sırasıyla [HR(CI 95%)=1.4,(1.06-1.85), p=0.02], [HR(CI 95%)=1.29,(0.91-1.84), p=0.1]). Bizim çalışmamızda, LVİ oranı VH gurubunda (%88.9), SÜK grubuna (%43.9) kıyasla istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001). Bu VH'li hastaların kötü klinikopatolojik özelliklere sahip olduğunu gösteren faktörlerden biri idi. Öte yandan çalışmamızda, LVİ varlığı, hem NS, hem de GS üzerine bağımsız prognostik etkiye sahipti (sırasıyla [HR(CI 95%)=0.54,(0.32-0.9), p=0.019], [HR(CI 95%)=0.25,(0.084-0.77), p=0.016]).

Literatürde, RS yapılan hastalarda PNİ varlığının onkolojik sonuçlar üzerine etkisini net ortaya koyacak bilgi eksikliği mevcuttur. Muppa ve ark. 1504 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada RS patolojilerinde PNİ varlığının istatistiksel anlamlı olmasa da, KSS ile oransal ilişkili olduğunu göstermişlerdi (96). Literatürde bizim çalışmamıza benzer olan çalışmaların çoğunluğunda, PNİ varlığına

bakılmamıştı (5, 78, 79, 85, 86, 90, 92). Ancak, Ertugrul ve ark. yaptığı çalışmada PNİ varlığını değerlendirilmişti ve VH'li hastalarda anlamlı farklılık görülmemişti (p=0.864) (93). Lakin, bu çalışmada PNİ varlığının sağkalımla ilişkisi belirtilmemişti. Bizim çalışmada, çalışmaya dahil olan 126 hastanın 91'i PNİ açısından patolojik olarak değerlendirilmişti. Bu hastaların %51.6'sında PNİ varlığı raporlanmıştı. Ancak, sadece VH grubunda olan hastalara bakıldığında bu oran çok daha yüksek idi (%79.4) ve bu fark iki grup arasında istatistiksel anlamlı idi (p=<0.001). Bu durum çalışmamızdaki VH'lı hastaların diğer bir kötü patolojik özelliği idi. Diğer yandan, PNİ'nin GS üzerine yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizine göre, istatistiksel anlamlı etkili olduğu görüldü [HR(CI 95%)=0.33,(0.18-0.61), p<0.001]. Lakin çok değişkenli parametreler ele alındığında bu etki istatistiksel anlamlı değildi [HR(CI 95%)=1.21,(0.48-3.02), p=0.67].

Hong ve ark. 38.384 RS'li hastanın dahil edilerek yaptığı bir meta-analiz sonucuna göre, pozitif CS varlığının düşük sağkalım sonuçlarına neden olduğunu göstermişler (97). Ayrıca bazı yazarlar, RS yapılan hastalarda VH'nin daha fazla CS pozitifliği ile beraber olduğunu belirtmişti. Örneğin, Naspro ve ark. 525 hastanın dahil edilerek yaptığı bir çalışmada, VH olan hastaların, SÜK'lü hastalara kıyasla daha fazla pozitif CS oranı ile bağlantılı olduğunu göstermişti (sırasıyla %17.6, %10.7, p=0.002) (6). Ayrıca, bu çalışmada pozitif CS varlığının GS üzerine bağımsız prognostik etkisi olduğu bulunmuştu [HR(CI 95%)=1.8,(1.3-2.56), p<0.001]. Claps ve ark. da, çalışmalarında, VH'nın pozitif CS ile ilişkili olduğunu buldular (p=0.04) (85). Aynı şekilde Xylinas ve ark. 1984 hastalık geniş bir seride,

VH ve SÜK arasında, pozitif CS oranının istatistiksel anlamlı farklı olduğunu bildirmişlerdi (sırasıyla %11.3 ,%3.9, p<0.001) (3). Ancak bazı çalışmalar, VH ile pozitif CS arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığını göstermişti. Örneğin, Minato ve ark., Catarino ve ark. yaptıkları çalışmalarda VH ile SÜK arasında pozitif CS açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığını göstermişlerdi (sırasıyla p=0.287, 0.144) (91, 98). Bizim yaptığımız çalışmada VH ve SÜK grubundaki hastalar arasında, CS pozitifliği oranları açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla %22.7 ve %15.9, p=0.341). Diğer yandan çalışmamızda, pozitif CS, GS öngörmede bağımsız prognostik 2 faktörden biri idi [HR(CI 95%)=0.34,(0.162-0.72), p=0.005].

Daha önceden yapılan bir çok çalışmada, VH'nin en sık rastlanan alt tipinin skuamöz farkılılaşma olduğu gösterilmişti. Claps ve ark. çalışmasında hastaların %15.3'ünde bu farklılaşma görülmüştü (85). Yazarlar bu çalışmada HS için yaptıkları KM testinde , skuamöz farklılaşmalı hastaların, 2 ve 4 yıllık sağkalım oranlarının %52 ve %32 olduğunu göstermişti. Bu oranlar SÜK grubundaki hastaların oranları ile benzerdi (sırasıyla %56,%34). Soave ve ark. çalışmalarında %12.6 oranında skuamöz farklılaşmalı hasta rapor etmişti (84). Bu çalışmada, skuamöz VH ile diğer VH'lı grup arasında, hem NS hemde kanser spesifik sağkalım (KSS) için KM testi yapılmıştı. NS için skuamöz VH ve diğer VH grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemişti (p=0.053). KSS için, bu iki grubun istatistiksel anlamlı farklı olduğu belirtilmişti (p=0.045). Marco Moschini ve ark. kendi serilerinde %10.2 oranında skuamöz farklılaşma olduğunu göstermişti (86). Bu hastaların KM sağkalım analizlerinde, hem NS hem de KSS üzerine istatistiksel

anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştü (sırasıyla p=0.3, 0.1). Bizim çalışmamızda da, literatür bilgilerine uygun olarak, en sık rastlanan VH alt grubunun skuamöz farkılılaşma olduğunu bulduk (toplam VH hastalarının %38'6sı). Ayrıca, skuamöz VH'lı hastalar ile diğer VH'lı hastalar, sağkalım açısından KM testi ile değerlendirildi. Hem NS hem de, GS için iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Naspro ve ark. 525 hasta ile yapılan ve 31 aylık ortanca takip süresi olan çalışmalarında, sağkalım analizi için gerçekleştrilen KM testine göre, VH varlığının hem NS, hemde GS üzerine istatistiksel anlamlı etkili olduğunu göstermişlerdi (her ikisi p<0.001) (6). Lakin yazarlar, çok değişkenli ÇOX regresyon analizinde VH varlığının ne NS, ne de GS üzerine istatistiksel anlamlı etki etmediğini belirtmişlerdi (sırasıyla [HR(CI 95%)=0.98,(0.68-1.4), p=0.9], [HR(CI 95%)=0.9,(0.63-1.23), p=0.5]). Soave ve ark. 485 hastalık, 45 aylık ortanca takip süreli serilerinde, tek değişkenli Cox regresyon analizinde, VH varlığının NS üzerine istatistiksel anlamsız, kanser spesifik sağkalım (KSS) üzerine ise istatistiksel anlamlı etkili olduğunu göstermişti (sırasıyla [HR(CI 95%)=1.4,(0.99-2.0), p=0.054], [HR(CI 95%)=1.55,(1.06-2.26), p=0.022]) (84). Ayrıca yazarlar, çok değişkenli parametreler göze alındığında, VH'nin NS ve KSS açısından bağımsız prognostik faktör olmadığını belirtmişlerdi (sırasıyla [HR(CI 95%)=1.18,(0.79-1.77), p=0.4], [HR(CI 95%)=1.2,(0.8-1.8), p=0.3]). Diğer yandan, çalışmadaki toplam hastaların KM eğrilerine göre 2 ve 5 yıllık NS oranı (sırasıyla %62 ve %57), KSS oranı (sırasıyla %68 ve %58) gösterilse de, VH ve SÜK grupları arasındaki oranlar ayrı ayrı belirtilmemişti. Ancak, genel KM

grafiğine bakıldığında VH varlığının NS üzerine istatistiksel anlamlı etkili olmadığı görülmüştü (p=0.051). Koguchi ve ark. 2019 yılında yayınlanan, 286 hastalık bir serisinde, VH varlığının hem HS, hem den KSS için yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizine göre bağımsız prognostik faktör olduğu olduğu gösterilmişti (sırasıyla [HR(CI 95%)=1.84,(1.13-3.05), p=0.017], [HR(CI 95%)=1.98,(1.17-3.37), p=0.011]) (5). Ayrıca bu çalışmada, KM eğrisine bakıldığında, VH'nın hem HS, hemde KSS için istatistiksel anlamlı etkin olduğu görülmüştü (sırasıyla p=0.009, 0.003). Komina ve ark. 28.9 aylık ortanca takip süreli, 185 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, VH'nin tek değişkenli Cox regresyon analizinde hem NS, hem de GS için istatistiksel anlamlı etkili olmadığını göstermişlerdi (sırasıyla [HR(CI 95%)=1.46,(0.76-2.80), p=0.25], [HR(CI 95%)=1.2,(0.71-2.33), p=0.39]) (79). Çoğu çalışmadan farklı olarak bu çalışmada, KM eğrilerine bakıldığında, VH'nın NS ve GS üzerine istatiksel anlamlı etkili olmadığı belirtilmişti (sırasıyla p=0.69 ve 0.41). Minato ve ark. 103 hastalık, 45 ay ortanca takip süreli çalışmalarında, 3 yıllık KM sağkalım analizine bakıldığında, VH grubunda %41.9, SÜK grubunda %65.6 oranında nüks gelişmişti ve iki grup arasındakı bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.018). Aynı zamanda, hastaların GS için 3yıllık verileri değerlendirildiğinde, VH grubunda %49.1, SÜK grubunda %74.9 oranında GS olduğu görülmüştü (p=0.012)(91).

Bizim çalışmamız sağkalım parametreleri açısından, genel olarak mevcut literatür bilgilerini desteklese de, bazı farklı sonuçlar gösterdi. Çalışmamızdaki hastaların ortanca takip süresi 71 ay olup, çoğu çalışmadan üstündü. Çalışmamızda tek değişkenli Cox regresyon analizinde VH varlığı, ne NS ne de MS üzerine etkili

değildi (sırasıyla [HR(CI 95%)=1.3,(0.8-2.0), p=0.334], [HR(CI 95%)=1.3,(0.79-2.1), p=0.31]). Genel sağkalım için yapılan KM analizinde, VH varlığının GS üzerine istatistiksel anlamlı etkili olduğu görüldü. 2 ve 5 yıllık sağkalımlara bakıldığında, VH (%68ve%48.7), SÜK (%87.7 ve%68.4) GS oranları açısından istatistiksel anlamlı olarak farklı bulundu (p=0,01). Aynı zamanda, tek değişkenli Cox regresyon analizinde VH'nin GS üzerine istatistiksel anlamlı etkili olduğunu bulduk [HR(CI 95%)=1.8,(1.1-2.9), p=0.015]. Ancak bu analiz çok değişkenli parametrelerle yapıldığında, VH GS için bağımsız prognostik faktör değildi [HR(CI 95%)=0.98,(0.48-1.99), p=0.95].

## 5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkarı

Çalışmanın retrospektif olması, hasta sayısının azlığı ve bazı hastaların güncel takip verilerine ulaşılamaması çalışmanın en önemli kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Patoloji preperatları tekrardan varyant histolojiler açısından değerlendirmeye tabi tutulmadı. Patolojik olarak varyant histolojilerin tümörün ne kadarını kapsadığının raporlanmaması güncel pratikle uyumlu değildir. Varyant histoloji alt tiplerindeki hastaların tek başına az sayıda olmaları nedeniyle subgrup sağkalım analizleri yapılamadı , tüm patoloijler varyant adı altında tek bir başlıkta analize dahil edildi. Güncel pratikte neoadjuvan KT uygulaması kılavuzlarda standardize hala gelmesine rağmen, veritabanımızdaki az sayıda az hastaya uygulandığından bu hastalar analizlere dahil edilemedi.

## 7. SONUÇ

Mesane kanseri nedeniyle 126 RS yapılan hasta üzerinde yaptığımız, ortanca takip süresi 71 ay olan çalışmamızda, RS patolojilerinde %34.9 oranında VH görüldü. En sık rastlanan VH alt grubunun skuamöz farklılaşma olduğu görüldü. VH'lı hastaların pHN, pT evresi, LVİ, PNİ, CS pozitifliği, patolojik LN pozitiflik oranlarının, SÜK'lü hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

Varyant histoloji varlığı, tekdeğişkenli Cox regresyon analizi sonucuna göre lokal NS ve MS üzerine istatistiksel anlamlı etki etmedi. Bu analizde VH varlığı, GS üzerine istatistiksel anlamlı etkili bulundu. Ancak, çokdeğişkenli parametreler ile yaptığımız Cox regresyon analizinde VH varlığının, GS üzerine bağımsız prognostik etkisi görülmedi.

Genel sağkalım için, yapılan KM sağkalım eğrisine göre, VH varlığında hastaların 2 ve 5 yıllık sağkalım oranlarının istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü.

Metastazsız sağkalım öngörmede herhangi anlamlı parametre saptanmadı. Lokal NS öngörmede LVİ tek başına bağımsız prognostik faktör olarak saptandı. Genel sağkalım öngörmede LVİ ve CS tek başlarına bağımsız prognostik faktör olarak saptandı.

## 8. KAYNAK


1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer. 2021.
2. 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.
3. Xylinas E, Rink M, Robinson BD, Lotan Y, Babjuk M, Brisuda A, et al. Impact of histological variants on oncological outcomes of patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. Eur J Cancer. 2013;49(8):1889-97.
4. 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.
5. Koguchi D, Matsumoto K, Ikeda M, Taoka Y, Hirayama T, Murakami Y, et al. Histologic variants associated with biological aggressiveness and poor prognosis in patients treated with radical cystectomy. Jpn J Clin Oncol. 2019;49(4):373-8.
6. Naspro R, Finati M, Roscigno M, Pellucchi F, La Croce G, Sodano M, et al. The impact of histological variants on outcomes after open radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer: results from a single tertiary referral centre. World J Urol. 2021;39(6):1917-26.
7. 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.
8. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. Eur Urol. 2016;70(3):458-66.
9. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. Int J Cancer. 2000;86(2):289-94.
10. Yan H, Ying Y, Xie H, Li J, Wang X, He L, et al. Secondhand smoking increases bladder cancer risk in nonsmoking population: a meta-analysis. Cancer Manag Res. 2018;10:3781-91.
11. McDonough SR, Rahman I, Sundar IK. Recent updates on biomarkers of exposure and systemic toxicity in e-cigarette users and EVALI. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2021;320(5):L661-l79.
12. Cumberbatch MG, Cox A, Teare D, Catto JW. Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2015;1(9):1282-90.
13. Rushton L, Bagga S, Bevan R, Brown TP, Cherrie JW, Holmes P, et al. Occupation and cancer in Britain. Br J Cancer. 2010;102(9):1428-37.
14. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. J Urol. 2005;174(1):107-10; discussion 10-1.
15. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, Alicikus Z, Magsanoc JM, Dauer LT, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(3):953-9.
16. Zamora-Ros R, Sacerdote C, Ricceri F, Weiderpass E, Roswall N, Buckland G, et al. Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European

Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Br J Cancer. 2014;111(9):1870-80.
17. Teleka S, Häggström C, Nagel G, Bjørge T, Manjer J, Ulmer H, et al. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. Int J Cancer. 2018;143(12):3071-82.
18. Ahmadinezhad M, Arshadi M, Hesari E, Sharafoddin M, Azizi H, Khodamoradi F. The relationship between metabolic syndrome and its components with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Epidemiol Health. 2022;44:e2022050.
19. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. Nat Clin Pract Urol. 2006;3(6):327-40.
20. Liu S, Yang T, Na R, Hu M, Zhang L, Fu Y, et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. Int Urol Nephrol. 2015;47(6):951-8.
21. Martin C, Leiser CL, O'Neil B, Gupta S, Lowrance WT, Kohlmann W, et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. J Natl Cancer Inst. 2018;110(5):527-33.
22. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol. 2016;70(1):106-19.
23. Willis DL, Porten SP, Kamat AM. Should histologic variants alter definitive treatment of bladder cancer? Curr Opin Urol. 2013;23(5):435-43.
24. Gellert LL, Warrick J, Al-Ahmadie HA. Urothelial carcinoma with squamous differentiation--the pathologists′ perspective. Urol Oncol. 2015;33(10):437-43.
25. Lin X, Deng T, Wu S, Lin SX, Wang D, Wu CL. The clinicopathological characteristics and prognostic value of squamous differentiation in patients with bladder urothelial carcinoma: a meta-analysis. World J Urol. 2020;38(2):323-33.
26. Lopez-Beltran A, Henriques V, Montironi R, Cimadamore A, Raspollini MR, Cheng L. Variants and new entities of bladder cancer. Histopathology. 2019;74(1):77-96.
27. Kunze E, Francksen B, Schulz H. Expression of MUC5AC apomucin in transitional cell carcinomas of the urinary bladder and its possible role in the development of mucus-secreting adenocarcinomas. Virchows Arch. 2001;439(5):609-15.
28. Vail E, Zheng X, Zhou M, Yang X, Fallon JT, Epstein JI, et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in glandular lesions of the urinary bladder. Ann Diagn Pathol. 2015;19(5):301-5.
29. Kim SP, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Weight CJ, Thapa P, et al. The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. J Urol. 2012;188(2):405-9.
30. Monn MF, Jaqua KR, Bihrle R, Cheng L. Primary Choriocarcinoma of the Bladder: A Case Report and Review of Literature. Clin Genitourin Cancer. 2017;15(2):188-91.
31. Douglas J, Sharp A, Chau C, Head J, Drake T, Wheater M, et al. Serum total hCGβ level is an independent prognostic factor in transitional cell carcinoma of the urothelial tract. Br J Cancer. 2014;110(7):1759-66.
32. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, Oliver RT, Baithun SI. Human chorionic gonadotrophin expression and histological findings as predictors of response to radiotherapy in carcinoma of the bladder. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1989;414(3):273-7.

33. Wang JK, Boorjian SA, Cheville JC, Kim SP, Tarrell RF, Thapa P, et al. Outcomes following radical cystectomy for micropapillary bladder cancer versus pure urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. World J Urol. 2012;30(6):801-6.
34. Kumar D, Adeniran AJ. Clinicopathological Review of Micropapillary Urothelial Carcinoma. Curr Oncol Rep. 2022;24(5):603-10.
35. Compérat E, Roupret M, Yaxley J, Reynolds J, Varinot J, Ouzaïd I, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. Pathology. 2010;42(7):650-4.
36. Ching CB, Amin MB, Tubbs RR, Elson P, Platt E, Dreicer R, et al. HER2 gene amplification occurs frequently in the micropapillary variant of urothelial carcinoma: analysis by dual-color in situ hybridization. Mod Pathol. 2011;24(8):1111-9.
37. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. Urol Oncol. 2015;33(2):66.e25-31.
38. Linder BJ, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Thapa P, Tarrell RF, et al. Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. J Urol. 2013;189(5):1670-5.
39. Lopez Beltran A, Montironi R, Cheng L. Microcystic urothelial carcinoma: morphology, immunohistochemistry and clinical behaviour. Histopathology. 2014;64(6):872-9.
40. Keck B, Stoehr R, Wach S, Rogler A, Hofstaedter F, Lehmann J, et al. The plasmacytoid carcinoma of the bladder—rare variant of aggressive urothelial carcinoma. International journal of cancer. 2011;129(2):346-54.
41. Kim DK, Kim JW, Ro JY, Lee HS, Park JY, Ahn HK, et al. Plasmacytoid Variant Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinicopathological Features and Survival Outcomes. J Urol. 2020;204(2):215-23.
42. Fox MD, Xiao L, Zhang M, Kamat AM, Siefker-Radtke A, Zhang L, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 49 cases. American journal of clinical pathology. 2017;147(5):500-6.
43. Al-Ahmadie HA, Iyer G, Lee BH, Scott SN, Mehra R, Bagrodia A, et al. Frequent somatic CDH1 loss-of-function mutations in plasmacytoid variant bladder cancer. Nat Genet. 2016;48(4):356-8.
44. Gulley ML, Amin MB, Nicholls JM, Banks PM, Ayala AG, Srigley JR, et al. Epstein-Barr virus is detected in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma but not in lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. Hum Pathol. 1995;26(11):1207-14.
45. Cheng L, Zhang S, Alexander R, MacLennan GT, Hodges KB, Harrison BT, et al. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: the final common pathway of urothelial carcinoma dedifferentiation. The American journal of surgical pathology. 2011;35(5):e34-e46.
46. Diamantopoulos LN, Korentzelos D, Alevizakos M, Wright JL, Grivas P, Appleman LJ. Sarcomatoid Urothelial Carcinoma: A Population-Based Study of Clinicopathologic Characteristics and Survival Outcomes. Clinical Genitourinary Cancer. 2022;20(2):139-47.
47. Lopez-Beltran A, Blanca A, Montironi R, Cheng L, Regueiro JC. Pleomorphic giant cell carcinoma of the urinary bladder. Human pathology. 2009;40(10):1461-6.
48. Lopez-Beltran A, Amin MB, Oliveira PS, Montironi R, Algaba F, McKenney JK, et al. Urothelial carcinoma of the bladder, lipid cell variant: clinicopathologic findings and LOH analysis. Am J Surg Pathol. 2010;34(3):371-6.

49. Mai KT, Bateman J, Djordjevic B, Flood TA, Belanger EC. Clear Cell Urothelial Carcinoma. Int J Surg Pathol. 2017;25(1):18-25.
50. Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, Sahni VA, Geller NL, Silverman SG. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. Abdom Radiol (NY). 2018;43(3):663-71.
51. Cornelissen SWE, Veenboer PW, Wessels FJ, Meijer RP. Diagnostic Accuracy of Multiparametric MRI for Local Staging of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Urology. 2020;145:22-9.
52. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, King BF, Leibovich BC, Stanley DW, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. J Urol. 2010;183(4):1330-65.
53. Vind-Kezunovic S, Bouchelouche K, Ipsen P, Høyer S, Bell C, Bjerggaard Jensen J. Detection of Lymph Node Metastasis in Patients with Bladder Cancer using Maximum Standardised Uptake Value and (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: Results from a High-volume Centre Including Long-term Follow-up. Eur Urol Focus. 2019;5(1):90-6.
54. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. Mod Pathol. 2009;22 Suppl 2:S53-9.
55. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. Eur Urol. 2010;57(5):843-9.
56. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. Int J Technol Assess Health Care. 2011;27(1):3-10.
57. Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2012;110(11 Pt B):E680-7.
58. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2005;48(5):760-3.
59. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Escrig JLD, et al. European Association of Urology guidelines on non–muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and carcinoma in situ). European urology. 2022;81(1):75-94.
60. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. Eur Urol. 2010;57(2):300-9.
61. Moschini M, Sharma V, Dell'oglio P, Cucchiara V, Gandaglia G, Cantiello F, et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. BJU Int. 2016;117(4):604-10.
62. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol. 2012;61(5):1039-47.
63. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. Oncologist. 2016;21(6):708-15.
64. Veskimäe E, Espinos EL, Bruins HM, Yuan Y, Sylvester R, Kamat AM, et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of

Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol Oncol. 2019;2(6):625-42.
65. Lenis AT, Lec PM, Chamie K. Urinary Diversion. Jama. 2020;324(21):2222.
66. Abdollah F, Gandaglia G, Thuret R, Schmitges J, Tian Z, Jeldres C, et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. Cancer Epidemiol. 2013;37(3):219-25.
67. Berg S, D'Andrea D, Vetterlein MW, Cole AP, Fletcher SA, Krimphove MJ, et al. Impact of adjuvant chemotherapy in patients with adverse features and variant histology at radical cystectomy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: Does histologic subtype matter? Cancer. 2019;125(9):1449-58.
68. Moschini M, Martini A, Zamboni S, Mattei A, Baumeister P, Di Bona C, et al. Evaluation of Cause of Death After Radical Cystectomy for Patients With Bladder Cancer: The Impact of Age at the Time of Surgery. Clin Genitourin Cancer. 2019;17(3):e541-e8.
69. Maffezzini M, Fontana V, Pacchetti A, Dotta F, Cerasuolo M, Chiappori D, et al. Age above 70 years and Charlson Comorbidity Index higher than 3 are associated with reduced survival probabilities after radical cystectomy for bladder cancer. Data from a contemporary series of 334 consecutive patients. Archivio Italiano di Urologia e Andrologia. 2021;93(1):15-20.
70. Huang X, Jin S, Liu S, Geng J. Extreme body mass index is associated with poor survival outcomes after radical cystectomy: a retrospective cohort study in a Chinese population. Transl Androl Urol. 2021;10(10):3852-61.
71. Izol V, Deger M, Baltaci S, Akgul M, Selvi İ, Ozden E, et al. The effect of body mass index on oncological and surgical outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: A multicentre study of the association of urooncology, Turkey. Int J Clin Pract. 2021;75(3):e13750.
72. Evers PD, Logan JE, Sills V, Chin AI. Karnofsky performance status predicts overall survival, cancer-specific survival, and progression-free survival following radical cystectomy for urothelial carcinoma. World J Urol. 2014;32(2):385-91.
73. Boorjian SA, Kim SP, Tollefson MK, Carrasco A, Cheville JC, Thompson RH, et al. Comparative performance of comorbidity indices for estimating perioperative and 5-year all cause mortality following radical cystectomy for bladder cancer. J Urol. 2013;190(1):55-60.
74. Mori K, Mostafaei H, Abufaraj M, Yang L, Egawa S, Shariat SF. Smoking and bladder cancer: review of the recent literature. Curr Opin Urol. 2020;30(5):720-5.
75. Zhu Z, Zhao J, Li Y, Pang C, Zhu Z, Zhang X. Prognostic value of preoperative hydronephrosis in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: A meta-analysis. PLoS One. 2019;14(9):e0222223.
76. Dutta R, Abdelhalim A, Martin JW, Vernez SL, Faltas B, Lotan Y, et al. Effect of tumor location on survival in urinary bladder adenocarcinoma: A population-based analysis. Urol Oncol. 2016;34(12):531.e1-.e6.
77. Kimura S, Mari A, Foerster B, Abufaraj M, Vartolomei MD, Stangl-Kremser J, et al. Prognostic Value of Concomitant Carcinoma In Situ in the Radical Cystectomy Specimen: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2019;201(1):46-53.
78. Pereira JN, Reis JD, Braga I, Freitas R, Moreira da Silva V, Magalhães S, et al. Variant histologies of urothelial carcinoma: Does it change the survival outcomes in patients managed with radical cystectomy? Arch Ital Urol Androl. 2022;94(2):138-43.
79. Komina S, Petrusevska G, Janevska V, Jovanovic R, Zdravkovski P, Saidi S, et al. Effect of bladder cancer variant histology on survival outcome in patients treated with radical cystectomy: A single-centre experience. Urol Ann. 2021;13(3):288-95.

80. Mathieu R, Lucca I, Rouprêt M, Briganti A, Shariat SF. The prognostic role of lymphovascular invasion in urothelial carcinoma of the bladder. Nat Rev Urol. 2016;13(8):471-9.
81. Moschini M, Soria F, Susani M, Korn S, Briganti A, Roupret M, et al. Impact of the Level of Urothelial Carcinoma Involvement of the Prostate on Survival after Radical Cystectomy. Bladder Cancer. 2017;3(3):161-9.
82. Lonati C, Baumeister P, Ornaghi PI, Di Trapani E, De Cobelli O, Rink M, et al. Accuracy of Transurethral Resection of the Bladder in Detecting Variant Histology of Bladder Cancer Compared with Radical Cystectomy. European Urology Focus. 2022;8(2):457-64.
83. Cai T, Tiscione D, Verze P, Pomara G, Racioppi M, Nesi G, et al. Concordance and Clinical Significance of Uncommon Variants of Bladder Urothelial Carcinoma in Transurethral Resection and Radical Cystectomy Specimens. Urology. 2014;84(5):1141-6.
84. Soave A, Schmidt S, Dahlem R, Minner S, Engel O, Kluth LA, et al. Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2015;33(1):21.e1-.e9.
85. Claps F, van de Kamp MW, Mayr R, Bostrom PJ, Shariat SF, Hippe K, et al. Prognostic impact of variant histologies in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. BJU Int. 2023.
86. Moschini M, Dell'Oglio P, Luciano' R, Gandaglia G, Soria F, Mattei A, et al. Incidence and effect of variant histology on oncological outcomes in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2017;35(6):335-41.
87. Fairey AS, Jacobsen NE, Chetner MP, Mador DR, Metcalfe JB, Moore RB, et al. Associations between comorbidity, and overall survival and bladder cancer specific survival after radical cystectomy: results from the Alberta Urology Institute Radical Cystectomy database. J Urol. 2009;182(1):85-92; discussion 3.
88. Hajiran A, Azizi M, Aydin AM, Zemp L, Peyton CC, Dhillon J, et al. Pathological and Survival Outcomes Associated with Variant Histology Bladder Cancers Managed by Cystectomy with or without Neoadjuvant Chemotherapy. J Urol. 2021;205(1):100-8.
89. Oh JJ, Byun S-S, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Association between preoperative hydronephrosis and prognosis after radical cystectomy among patients with bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. Frontiers in Oncology. 2019;9:158.
90. Stroman L, Nair R, Russell B, Malik N, Desai A, Chandra A, et al. The impact of non-urothelial variant histology on oncological outcomes following radical cystectomy. BJU Int. 2019;124(3):418-23.
91. Minato A, Noguchi H, Moriya R, Higashijima K, Yamasaki G, Kimuro R, et al. Evaluation of the Extent of Variant Histology in Urothelial Carcinoma as a Predictive Marker of Clinical Outcomes After Radical Cystectomy. Cancer Diagn Progn. 2021;1(4):345-51.
92. Takemoto K, Teishima J, Kohada Y, Ikeda K, Nagamatsu H, Goriki A, et al. The Impact of Histological Variant on Oncological Outcomes in Patients With Urothelial Carcinoma of the Bladder Treated With Radical Cystectomy. Anticancer Res. 2020;40(8):4787-93.
93. Sefik E, Celik S, Basmaci I, Yarımoglu S, Bozkurt IH, Yonguc T, et al. Effect of variant histology presence and squamous differentiation on oncological results and patient's survival after radical cystectomy. Arch Ital Urol Androl. 2018;90(3):172-5.

94. Naspro R, La Croce G, Finati M, Roscigno M, Pellucchi F, Sodano M, et al. Oncological outcomes of concomitant carcinoma in situ at radical cystectomy in pure urothelial bladder cancer and in histological variants. Urol Oncol. 2022;40(2):61.e9-.e19.
95. Mari A, Kimura S, Foerster B, Abufaraj M, D'Andrea D, Gust KM, et al. A systematic review and meta-analysis of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. Urol Oncol. 2018;36(6):293-305.
96. Muppa P, Gupta S, Frank I, Boorjian SA, Karnes RJ, Thompson RH, et al. Prognostic significance of lymphatic, vascular and perineural invasion for bladder cancer patients treated by radical cystectomy. Pathology. 2017;49(3):259-66.
97. Hong X, Li T, Ling F, Yang D, Hou L, Li F, et al. Impact of surgical margin status on the outcome of bladder cancer treated by radical cystectomy: a meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(10):17258-69.
98. Catarino R, Alves L, Pereira D, Costa G, Pereira J, Cardoso A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: does variant histology matter? Int Urol Nephrol. 2022;54(12):3163-9.

## 9. ÖZET

**Ürotelyal mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılan hastalarda varyant histoloji varlığının onkolojik sonuçlar üzerine etkisi**

**Amaç:** Mesane ürotelyal kanseri nedeniyle radikal sistektomi (RS) yapılan hastalarda varyant (VH) histoloji varlığının onkolojik sonuçlar üzerine etkisini araştırmak.

**Gereç ve Yöntem.** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında Ocak 2010-Ekim 2022 tarihleri arasında RS yapılmış 200 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan 126 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik ve patolojik verileri kaydedildi. Radikal sistektomi patolojilerinde VH varlığına göre hastalar, saf ürotelyal kanser (SÜK) ve VH olarak iki gruba ayrıldı. Lokal nükssüz sağkalım (NS), metastazsız sağkalım (MS) ve genel sağkalımı (GS) etkileyen prognostik faktörleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri yapıldı. Lokal NS, MS ve GS oranları Kaplan-Meier (KM) yöntemi kullanılarak belirlendi ve istatistiksel farklılık log-rank testi kullanılarak hesaplandı.

**Bulgular:** Çalışmamızda hastaların %34.9'unda VH görüldü. En sık rastlanan VH alt grubunun skuamöz farklılaşma idi. Hastaların ortanca takip süresi 71 aydı. Varyant histolojili hastalarda preoperatif hidronefroz, patolojikT evresi, LVİ, PNİ, CS pozitifliği, patolojik LN pozitiflik oranlarının daha yüksek olduğu görüldü. Varyant histolojili hastalar, GS için yapılan Kaplan-Meier analizinin 2 ve 5 yıllık

sağkalım eğrilerine göre, SÜK'lü hastalara kıyasla daha düşük sağkalım gösterdi. Yapılan tekdeğişkenli Cox regresyon analizinde, VH GS üzerine istatistiksel anlamlı etkili bulundu. Ancak, çok değişkenli analiz sonucunda VH GS için bağımsız prognostik faktör değildi. Metastazsız sağkalım öngörmede herhangi anlamlı parametre saptanmadı. Lokal NS öngörmede LVİ tek başına bağımsız prognostik faktör olarak saptandı. Genel sağkalım öngörmede LVİ ve CS tek başlarına bağımsız prognostik faktör olarak saptandı.

**Sonuç:** Yaptığımız çalışmada, RS patolojilerinde VH varlığının daha agresif klinik faktörlerle ilişkili olduğu gösterildi. Varyant histoloji varlığı düşük GS ile ilişkili olsa da, GS için bağımsız prognostik faktör değildi. Sağkalımı öngörmede prognostik rolünün ortaya konması adına çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Mesane Kanseri, Radikal sistektomi, Varyant Histoloji, Sağkalım

## 10. SUMMARY

**Title:** The effect of variant histology presence on oncological outcomes in patients undergoing radical cystectomy due to urothelial bladder cancer

**Objective:** To investigate the effect of variant histology (VH) presence on oncological outcomes in patients undergoing radical cystectomy (RC) due to urothelial bladder cancer.

**Materials and Methods**: The records of 200 patients who underwent RC between January 2010 and October 2022 at the Department of Urology, Gazi University Faculty of Medicine were retrospectively reviewed. A total of 126 patients who met the inclusion and exclusion criteria were included in the study. Clinical and pathological data of the patients were recorded. Patients were divided into two groups based on the presence of VH in radical cystectomy pathology: pure urothelial carcinoma (PUC) and VH. Univariate and multivariate Cox regression analyses were performed to determine prognostic factors affecting local recurrence-free survival (RFS), metastasis-free survival (MFS), and overall survival (OS). Local RFS, MFS, and OS rates were determined using the Kaplan-Meier (KM) method and statistical differences were calculated using the log-rank test.

**Results**: VH was observed in 34.9% of patients in our study. The most common VH subtype was squamous differentiation. The median follow-up period of the patients was 71 months. Preoperative hydronephrosis, pathological T stage, lymphovascular invasion (LVI), perineural invasion (PNI), and positive surgical margin rates were higher in patients with VH. According to Kaplan-Meier analysis

of OS for 2- and 5-year survival curves, patients with VH showed lower survival compared to PUC patients. Univariate Cox regression analysis found VH to have a statistically significant effect on OS. However, in the multivariate analysis, VH was not an independent prognostic factor for OS. No significant parameters were found to predict MFS. For local RFS, LVI alone was identified as an independent prognostic factor. For OS, LVI and positive surgical margin were identified as independent prognostic factors.

**Conclusion**: Our study showed that the presence of VH in RC pathology was associated with more aggressive clinical factors. Although the presence of variant histology was associated with lower OS, it was not an independent prognostic factor for OS. Multicenter, prospective studies are needed to determine its prognostic role in survival prediction.

**Keywords**: Bladder Cancer, Radical cystectomy, Variant Histology, Survival.

## 11. ÖZGEÇMİŞ

**Adı:** Arif

**Soyadı:** Huseynli

**Doğum Yeri ve Tarihi:**

**Eğitimi:** 2010-2016 Azerbaycan Tıp Üniversitesi

**Yabancı Dili:** İngilizce