

The effect of gender on oncological outcomes in patients who have undergone radical cystectomy due to bladder cancer

Mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılan hastalarda cinsiyetin onkolojik sonuçlara etkisi

Ertuğrul Şefik¹, Sacit Nuri Görgel¹, Uğur Balcı¹, Mehmet Cengiz Girgin¹, Çetin Dinçel²

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of gender on oncologic results in patients who have undergone radical cystectomy due to bladder cancer.

Materials and methods: We retrospectively reviewed data from 460 patients who had radical cystectomy due to bladder cancer in our clinic. A total of 420 of the patients were men, and 40 patients were women. We evaluated the tumor type, tumor stage, tumor grade, lymph node involvement status, complications and survival rates of the females. These parameters were compared to male cystectomy data.

Results: The median age of male and female patients was 60.59±8.966 and 63.2±7.816, respectively (p=0.076). In total, 79.4% of the males and 70.3% of females had transitional cell cancer (p=0.192). The detection frequencies for pT1, pT2, pT3 vs. pT4 stage tumors in males and females was 18%, 34.2%, 33.4% vs. 14% and 2.8%, 33.3%, 41.7%, 22.2%, respectively. The percentage of the lymph node involvement in female and male patients was 48.5% and 23.9% (p=0.02). The grade 3 tumor involvement in female and male patients was 80.6% and 72.7% (p=0.621). In females, the bladder-confined tumor percentage was 22.2% and males rate was 48.3% (p=0.04). In terms of overall complications, no significant differences were found between males and females. Disease-specific survival (DSS) was 115±42.2 months in males and 18±2.14 months in females. Three-year DSS was 61.4% in males and 15.3% in females (p=0.013). Median overall survival was 47±11.789 months in males and 18±1.581 months in females. Three-year overall survival was 53.2% for males and 11.4% for females. A significant difference was found between males and females (p=0.013).

Conclusion: In this study, we found that females present worse disease specific and overall survival rates than males due to poor prognostic factors such as lymph node involvement and the higher prevalence of extravesical disease in female patients.

Key words: Bladder cancer; gender; radical cystectomy.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi yapılan hastalarda cinsiyetin onkolojik sonuçlara etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Kliniğimizde mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi uygulanan 460 hastanın ve rileri retrospektif olarak incelendi. 420 erkek ve 40 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Kadın sistektomi olgularının tümör tipi, tümör evreleri, tümör derecesi, lenf nodu tutulum oranları, komplikasyonlar ve sağ kalım verileri değerlendirildi. Bu parametreler açısından erkek sistektomi olgularıyla karşılaştırıldı.

Bulgular: Erkek hastaların yaş ortalaması 60.59±8.966, kadın hastaların yaş ortalaması ise 63.2±7.816 idi (p=0.076). Erkek hastaların %79.4'ü transizyonel hücreli kanser iken kadın hastalarda bu oran %70.3 idi (p=0.192). Kadın hastalarda pT1, pT2, pT3 ve pT4 evrelerinde tümör saptanma sıklığı sırasıyla %2.8, %33.3, %41.7, %22.2 iken erkeklerde bu oranlar sırasıyla %18, %34.2, %33.4 ve %14 idi. Lenf nodu tutulumu açısından olgular değerlendirildiğinde kadın hastalarda lenf nodu tutulma oranı %48.5 iken erkek hastalarda bu oran %23.9 idi (p=0.002). Kadınlarda Grade 3 tümör saptanma oranı %80.6 iken erkeklerde ise %72.7 idi (p=0.335). Kadınlarda mesane sınırlı hastalık bulunma oranı %22.2 iken erkeklerde bu oran %48.3 idi (p=0.04). Kadın ve erkek hastalarda tüm komplikasyonlar değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.319).

¹Department of Urology, İzmir Atatürk Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

²Department of Urology, İzmir Katip Çelebi University, İzmir, Turkey

Submitted:
15.02.2012

Accepted:
06.04.2012

Correspondence:
Ertuğrul Şefik
Department of Urology,
Ardahan State Hospital, 75000
Ardahan, Turkey
Phone: 0506 358 40 30
E-mail: sefikanamur@yahoo.com

©Copyright 2012 by Turkish
Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

Erkeklerde median hastalığa özgü sağkalım (HÖS) 115 ± 42.2 ay, kadınlarda ise $18 (\pm 2.14)$ aydı. 3 yıllık hastalığa özgü sağkalım verileri değerlendirildiğinde erkeklerde %61.4, kadınlarda %15.3 olup aralarında istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir ($p=0.013$). Erkeklerde median genel sağkalım (GS) 47 ay (± 11.789), kadınlarda ise 18 ay (± 1.581) idi. Üç yıllık GS verileri değerlendirildiğinde erkeklerde %53.2, kadınlarda ise %11.4 bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir ($p=0.013$).

Sonuç: Çalışmamızda sistektomi yapılan kadın hastalarda hastalığa özgü sağkalım, genel sağkalım erkeklere oranla daha kötü bulunmuştur. Bu durumun nedeni çalışmamızda lenf nodu tutulumunun ve mesane dışı hastalık gibi kötü prognostik faktörlerin kadın hastalarda daha fazla olması olarak görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Cinsiyet; mesane kanseri; radikal sistektomi.

Giriş

Mesane kanseri tüm kanserler içinde ABD’de erkeklerde 4. kadınlarda ise 8. sıklıkta görülmektedir.^[1] Genitoüriner sistemin 2. en sık malignitesi olan mesane kanserinde erkek:kadın oranı 3.8:1’dir.^[2,3] Ancak kadınlarda insidansı giderek artmaktadır. Mesane kanserlerinin %90 gibi çok büyük bir bölümünü ürotelyal kanser (ÜK) oluştururken, skuamöz hücreli ve adenokanserler kalan %10’luk kısmı oluştururlar.^[4] ÜK dışı kanserler literatürde kadınlarda ve siyah ırkta daha fazla rapor edilmiştir.^[2] Mesane tümörlü hastaların yaklaşık %80’i başvuru anında yüzeyeldir. Geri kalan %20 hasta ilk başvuru anında veya ilerleyen zamanda invaziv tümör geliştirir. Yaklaşık %10 hastada tanı anında metastatik hastalık mevcuttur. Mesane tümörlü bir hasta tedavi edilmediği takdirde %85 oranında hastalıktan kaybedilir.^[5]

Yüzeyel tümörlerin tanı ve evrelemesinde altın standart transüretal rezeksiyondur (TUR). Ancak mesanenin kas tabakasını tutan invaziv tümörlerde tek başına TUR yetersiz olmaktadır. Günümüzde hem kadın hem erkek hastalarda kasa invaze ve rekürren yüksek dereceli mesane tümörlerinde radikal sistektomi standart tedavidir.

Mesane tümörleri kadın hastalarda erkeklere oranla daha az görülmesine rağmen, prognoz genel olarak daha kötü seyreder.^[6]

İlk uygulandığı günden bu yana sürekli değişim ve gelişim gösteren radikal sistektomi ve bunun bir parçası olarak üriner diversiyon operasyonunda son dönemde büyük aşama kaydedilmiş ve hastalar için daha konforlu ve morbiditesi daha düşük olan yöntemler tercih edilmeye başlanmıştır. Son dönemde kadınlarda da ortotopik diversiyonlar ön planda uygulanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde 1991 ile 2010 yılları arasında yapılan 40’ı kadın, 460 radikal sistektomi hastasının incelenmesi ve cinsiyete bağlı onkolojik sonuçların karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem

Kliniğimizde 1991 ile 2010 yılları arasında mesane tümörü nedeniyle sistektomi yapılan 420 erkek ve 40 kadın hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Kadın sistektomi olgularının tümör

tipi, tümör evreleri, tümör derecesi, lenf nodu tutulum oranları, komplikasyonlar ve sağ kalım verileri değerlendirildi. Bu parametreler açısından erkek sistektomi olgularıyla karşılaştırıldı.

Tüm istatistiksel değerlendirmeler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 11.0 paket programı kullanıldı. Değişkenlere ait betimleyici istatistik olarak; frekans dağılımları, yüzdelere, ortalama ve standart hata değerleri hesaplandı. Univariate analizler; nitel değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare, nicel değişkenlerin karşılaştırılması t-testi ve Kaplan Meier sağkalım analizi yapılarak gerçekleştirildi. Multivariate analizlerde ise cox regresyon modeli kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların 420 tanesi erkek, 40 tanesi kadındı. Erkek hastaların yaş ortalaması 61 ± 9 , kadın hastaların yaş ortalaması ise $64 (\pm 7)$ idi. Erkek ve kadın hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.07$). Tümör patolojisi açısından 418 erkek ve 37 kadın hastanın verilerine ulaşıldı. Histopatolojik incelemede erkek hastaların %79’u ÜK iken kadın hastalarda bu oran %71 idi ($p=0.1$).

Hastaların patolojik değerlendirilmesinde kadın hastalarda pT1, pT2, pT3 ve pT4 evrelerinde tümör saptanma sıklığı sırasıyla % 3, %33, %41, %22 iken erkeklerde bu oranlar sırasıyla %18, %34, %33 ve %14 idi.

Kadın hastalarda lenf nodu tutulma oranı %49 iken erkek hastalarda bu oran %23 idi ve lenf nodu tutulumu açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0.002$).

Tümör dereceleri açısından değerlendirildiğinde kadınlarda Grade 3 tümör saptanma oranı %81 iken erkeklerde ise %72 idi. Her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.335$).

Kadınlarda mesane sınırlı hastalık bulunma oranı %22 iken erkeklerde bu oran %48 idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.04$) (Tablo 1). Kadın ve erkek hastalarda ürotelyal kanser olgularında ortalama sağ kalım süreleri sırasıyla 25 ± 3 ay ve 78 ± 5 ay ($p=0.280$), ÜK dışı tümörlerdeki sağkalım süreleri 15 ± 2 ay ve 64 ± 10 aydı ($p=0.062$). Kadın ve

erkek hastalarda tüm komplikasyonlar değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0.319$). Hastalığa özgü sağkalım (HÖS) verileri değerlendirildiğinde erkeklerde median HÖS 115 ± 42 ay, kadınlarda ise 18 ± 2 aydı. Üç yıllık hastalığa özgü sağkalım verileri değerlendirildiğinde erkeklerde %61, kadınlarda %15 olup aralarında istatistiksel anlamlı fark izlendi ($p=0.013$) (Tablo 2).

Genel sağkalım (GS) verilerine bakıldığında zaman erkeklerde medyan GS 47 ± 11 ay, kadınlarda ise 18 ± 2 ay idi. Üç yıllık GS verileri değerlendirildiğinde erkeklerde %53, kadınlarda ise %11 bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir ($p=0.013$) (Tablo 3) (Şekil 1).

Kadın hastaların %67.5'ine Bricker tip üriner diversiyon, %15'ine üreterokutanostomi yapılmış olup diğer diversiyon tipleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Erkek hastaların %48'ine Bricker tip üriner diversiyon, %30'üne neobladder uygulanmıştır (Tablo 4).

Tartışma

Mesane tümörleri gelişmiş ülkelerde erkeklerde dördüncü sırada görülen tümörlerdir. Kadınlarda daha az sıklıkta görülmekte olup Amerikada tüm kanserler arasında 8. sırada görülmektedir.^[7] Yaştan bağımsız olarak tüm dünyada erkeklerde kadınlardan daha sık görülür.^[8] Literatüre bakıldığında, Amerikada 3:1, İspanya'da 7:1 gibi farklı erkek: kadın oranları verilmektedir.^[9,10]

Tablo 1. Kadın ve erkek hastalardaki mesane sınırlı hastalık durumu

	Kadın	Erkek	p
Mesane sınırlı	%22	%48	0.04
Mesane dışı	%78	%52	0.04

Mesane kanserleri değişken doğal seyir gösteren heterojen bir tümör türüdür. Spektrumun bir ucunda düşük dereceli düşük progresyon oranları gösteren tümörler varken diğer uca yüksek

Tablo 2. Erkek ve kadınlarda 3 yıllık HÖS verileri

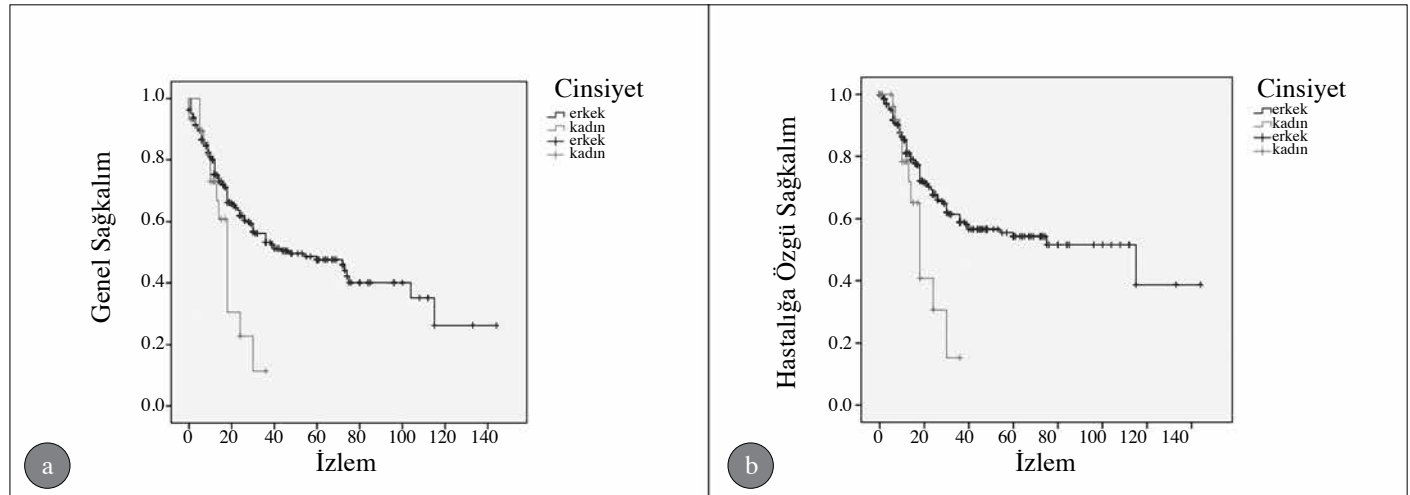
	Medyan	Std. Hta	Sağkalım % 36. ay	Log-rank p
Erkek	115,000	42,290	61.400	0.013
Kadın	18,000	2,149	15.300	0.013
Toplam	75,000	17,240		

Tablo 3. Erkek ve kadınlarda genel sağkalım verileri

	Medyan	Std. Hta	Sağkalım % 36. ay	Log-rank p
Erkek	47,00	11.78	53.20	0.013
Kadın	18,00	1.58	11.40	0.013
Toplam	40,00	10.34		

Tablo 4. Sistektomi yapılan hastalarda diversiyon tipleri

Diversiyon tipi	Kadın Hasta sayısı	(%)	Erkek Hasta sayısı	(%)
Üreterokutaneostomi	6	15	48	11
Bricker	27	67.5	202	48
Hemicoch poş	-	-	12	3
Neobladder	4	10	127	30
Mainz 2 poş	2	5	29	7
Islak poş	1	2.5	2	1
Toplam	40	100	420	100



Şekil 1. Kadın ve erkeklerde genel sağkalım (a) ve hastalığa özgü sağkalım (b) verilerine ait Kaplan Meier eğrileri

dereceli, yüksek progresyon oranlarına ve yüksek malignite potansiyeline sahip tümörler yer alır. İlk teşhiste mesane tümörlerinin %70'i yüzeysel tümörlerdir. Yüzeysel olarak tespit edilenlerin %70'i Ta, %20'si T1, %10'u karsinoma in situ'dur (CIS).^[11] Üriner sistemde değişik tiplerde kanserler görülebilse de en sık karşılaşılan kanser türü ürotelium kaynaklı olanlardır.^[12] Mesane kanserinin %5'ten azı squamoz hücreli kanserler olup, adenokanserler daha da az görülür.^[13] Şistozomiasisin endemik olarak görüldüğü alanlarda squamoz hücreli kanserler daha sık görülmektedir.^[14] Erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da sigara içimi mesane tümörü için en önemli etyolojik faktörlerdendir.^[15]

Günümüzde invaziv mesane tümörlerinin tedavisinde radikal sistektomi hala altın standart olarak yerini korumaktadır. Mesane kanseri olgularının ilk başvuru anında %20-40'ında invaziv hastalık vardır ya da yüzeysel hastalığın ilerlemesiyle invaziv hastalık gelişmektedir. Bu da mesane tümörlerinin kabaca 1/3'ünün radikal sistektomi adayı olduklarını göstermektedir.^[16] İnvaziv mesane tümörü ölümcül bir hastalıktır ve tedavi edilmediği takdirde olguların %85'i 2 yıl içerisinde hastalık nedeniyle ölmektedir.^[17] Buna karşın son yıllarda yayınlanan serilerde radikal sistektomi operasyonu ile invaziv mesane kanserinin bu ölümcül doğal seyrinin değiştirildiği ve sistektomi sonrası 10 yıllık sağ kalım oranlarının %50 ile %66 arasında değiştiği bildirilmektedir.^[18]

İnvazyon ve diferansiasyon derecesi mesane kanserinin prognozunu belirleyen önemli faktörlerdir. Birçok çalışmada mesane tümörünün kadınlarda daha ileri evrede tanı aldığı ortaya konulmuştur.^[19] Ayrıca kadınlarda daha az görülmesi sebebiyle hekimlerin ilk vizitte kadınlara mesane tümörü tanısı koyma oranlarının düşük olduğu ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda daha sık idrar yolu enfeksiyonu geçirmesi sebebiyle hematüri semptomunun atlanmasının bunda payı bulunabilir.

Yapılan bir çalışmada ilk tanı anında kadınların erkeklerden daha yaşlı olduğu görülmüştür.^[20] Bizim çalışmamızda da invaziv mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi yapılan erkek hastaların yaş ortalaması 61±9 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması ise 63±7 yıl idi. İlk tanı anında ürotelyal kanser dışı tümörlerin kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Aynı çalışmada kadınlarda Ta tümör, multiple tümör, multisentrik tümör ve daha büyük boyutta tümör görülme oranının daha yüksek olduğu görülmüştür.^[21] Bizim çalışmamızda non-UK oranı erkeklerde %21 iken kadınlarda %30 idi. Aynı şekilde bir başka çalışmada da ilk tanı anında kadınlarda CIS ve invaziv tümör saptanma oranının erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır.^[22]

Horstmann ve arkadaşları,^[23] yaptığı bir çalışmada kas invaziv tümör bulma oranı erkeklerde kadınlardan daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada primer tümörler erkeklerde daha agresif

bulunmuş ve rekürren tümörlerin invaziv olma ihtimali erkeklerde daha fazla saptanmıştır. Cinsiyetler arasında sağkalım açısından fark izlenmemiş, ancak kas invaziv mesane tümörlerinde sağkalım kadınlarda daha düşük bulunmuştur.

Yapılan başka bir çalışmada ürotelyal kanser dışı tümörlerin kadınlarda daha yüksek evre ve derecede saptandığı gösterilmiştir.^[20] Mungan ve arkadaşları,^[24] yaptığı bir çalışmada kadın hastaların prognozunu daha kötü olduğu, bunun en olası nedeni de tanı anında daha ileri evre tümör bulunması olarak gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda radikal sistektomi yapılan erkek hastaların %79'u ürotelyal kanser iken kadın hastalarda bu oran %70 idi. Non-ÜK hastaların oranı kadınlarda %29 erkeklerde %22 idi. Tümör tipi açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p=0.192).

Hickey ve arkadaşları,^[25] yaptığı bir çalışmada 74 erkek ve 27 kadın hastaya sistektomi uygulanmış. Sistektomi patolojilerinde ÜK oranı erkeklerde %87 kadınlarda %60 oranında saptanmış. Skuamöz hücreli kanser oranı ise kadınlarda %30 iken erkeklerde %6 bulunmuş. Kadınlarda mesane dışı tümör saptanma oranı %59 iken erkeklerde %18 idi. Bir başka çalışmada ise 67 erkek ve 17 kadın sistektomi hastası değerlendirilmiş. Kadınlarda erkeklere oranla ÜK dışı kanserler daha sık saptanmış, ancak kadın hastalarda erkeklere oranla daha düşük evreli tümörler izlenmiş, evre ve sağkalımda ise anlamlı fark izlenmemiştir.^[26]

Kruck ve arkadaşları,^[22] yaptığı bir çalışmada 604 mesane tümürlü hasta incelenmiş; kadın hastalarda ilk başvuru anında invaziv tümör ve CIS saptanma oranı erkeklere oranla daha yüksek bulunmuştur.

Kadınlarda bu bahsedilen faktörlerden dolayı sistektomi materyallerinde mesane dışı hastalık bulunma oranı daha yüksek olmaktadır. Yapılan bir çalışmada kadınlarda T3 ve T4 hastalık bulunma oranı erkekler oranla daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerde bu oran %18 iken kadınlarda %59 bulunmuştur.^[25] Bizim çalışmamızda kadınlarda T3 ve T4 tümör saptanma oranı %78 iken bu oran erkeklerde %48 olarak bulunmuş olup, literatürle uyumludur. Günümüzde kas invaziv mesane tümörünün tedavisinde radikal sistektominin vazgeçilmez parçası lenf nodu diseksiyonudur. Radikal sistektomi uygulanmış hastalarda lenf nodu metastazı yaklaşık %25 olarak saptanmaktadır. Tümör derinliği arttıkça lenf nodu pozitifliği de artmaktadır.^[27,28] Lenfadenektominin genişliği ve çıkarılan lenf nodu sayısı sistektomi uygulanan hastalarda prognostik bir öneme sahiptir. Hong ve ark.,^[29] daha çok lenf nodu çıkarıldığında, lenf nodu tutulumu pozitif ve negatif olan hastalarda sistektomi sonrası sağkalımın olumlu yönde etkilendiğini rapor etmiştir. Bizim çalışmamızda erkeklerde %24

lenf nodu pozitifliği varken kadınlarda %48.5 lenf nodu pozitifliği mevcuttu. Lenf nodu tutulumu açısından kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi ($p=0.002$).

Bizim çalışmamızda 3 yıllık hastalığa özgü sağkalım erkeklerde %61 iken kadınlarda %15 bulunmuştur. Jeldres ve arkadaşları^[30] da radikal sistektomi yapılan mesane tümörlü hastalarda yaptığı çalışmada 2 ve 5 yıllık kanser spesifik sağkalım erkeklerde %78 ve %67 iken kadınlarda bu oranlar %71 ve %61 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada multivariete analizde kadınların erkeklere oranla 1.8 kat fazla kanser spesifik mortalite bulunmuştur ($p=0.002$). May ve arkadaşlarının^[31] yaptığı bir çalışmada ise mesane dışı hastalık bulunan hastalarda kadın cinsiyet hastaliksız sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım erkeklerde %35 iken kadınlarda %15 olup ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ise 3 yıllık genel sağkalım sonuçları değerlendirildiğinde kadınlarda %11 iken erkeklerde %53 olarak bulunmuştur. Acosta ve arkadaşları^[32] yaptığı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım erkeklerde %43 iken kadınlarda %39 olarak bulunmuştur.

Hastalığa özgü sağkalım ve genel sağkalım oranlarının kadınlarda literatüre oranla daha düşük bulunması hasta sayımızın az olmasından ve kadınlarda mesane tümörü tanısında gecikme nedeniyle daha ileri evrede saptanmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak, invaziv mesane tümörlerinde ve rekürren yüzeysel mesane tümörlerinde altın standart tedavi radikal sistektomi+bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonudur. Çalışmamızda sistektomi yapılan kadın hastalarda hastalığa özgü sağkalım, genel sağkalım erkeklere oranla daha kötü bulunmuştur. Bu durumun nedeni çalışmamızda lenf nodu tutulumunun ve mesane dışı hastalık gibi kötü prognostik faktörlerin kadın hastalarda daha fazla olması olarak görülmektedir. Mesane tümörünün erkeklerde daha fazla görülmesi nedeniyle kadın sistektomi serileri literatürde sınırlı sayıdadır ancak yapılacak prospektif randomize geniş serili çalışmalar kadınlarda sistektominin onkolojik sonuçlarının değerlendirilmesine katkıda bulunacaktır.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30. [\[CrossRef\]](#)
2. Rogers CG, Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Lotan Y, et al. Clinical outcomes following radical cystectomy for primary nontransitional cell carcinoma of the bladder compared to transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006;175:2048-53. [\[CrossRef\]](#)
3. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009;27:289-93. [\[CrossRef\]](#)
4. Manunta A, Vincendeau S, Kiriakou G, Lobel B, Guille F. Non-transitional cell bladder carcinomas. *BJU Int* 2005;95:497-502. [\[CrossRef\]](#)
5. Ahmed HU, Arya M, Patel HR. Bladder carcinoma: understanding advanced and metastatic disease with potential molecular therapeutic targets. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5:1011-22. [\[CrossRef\]](#)
6. van der Poel HG, Mungan NA, Witjes JA. Bladder cancer in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10:207-12. [\[CrossRef\]](#)
7. Silverman D, Morrison A, Devesa S, Bladder cancer. In: Scottenfeld D, Fraumeni J, editors. *Cancer epidemiology and prevention*, second ed. New york: Oxford university press inc., 1996. p. 1156-79.
8. Hartge P, Harvey EB, Linehan WM, Silverman DT, Sullivan JW, Hoover RN, et al. Unexplained excess risk of bladder cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1636-40. [\[CrossRef\]](#)
9. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-41. [\[CrossRef\]](#)
10. Ruiz Cerdá JL, Alfonso Gil R, Domenech Ferrando E, Pascual Bueno J, Vera Donoso CD, Martínez Jabaloyas J, et al. The evolution over time (1960-1990) of mortality and the ratio of males in bladder cancer in Spain. *Actas Urol Esp* 1995;19:196-202.
11. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66(6 Suppl 1):4-34. [\[CrossRef\]](#)
12. Murphy WM, Farrow GM, Beckwith B. Renal and Bladder Tumors. AFIP Fascicle Series. Washington DC: American Registry of Pathology, 1994
13. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1988;48:3853-5.
14. El Sabai I. Cancer of the bladder in Egypt. *Proc 11th Symp Bilharziasis (Cairo)* 1996;1:709-23.
15. van der Poel HG, Mungan NA, Witjes JA. Bladder cancer in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10:207-12. [\[CrossRef\]](#)
16. Dinçel Ç. Üroonkoloji, 1.Baskı. İzmir, Meta Basım Matbaacılık, 2007, s 399-400.
17. Prout G, Marshall VF. The prognosis with untreated bladder tumors. *Cancer* 1956;9: 551-8. [\[CrossRef\]](#)
18. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006;176:486-92. [\[CrossRef\]](#)
19. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today-a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:690-6. [\[CrossRef\]](#)
20. Mungan NA, Kiemeny LA, van Dijk JA, van der Poel HG, Witjes JA. Gender differences in stage distribution of bladder cancer. *Urology* 2000;55:368-71. [\[CrossRef\]](#)

21. Puente D, Malats N, Cecchini L, Tardón A, García-Closas R, Serra C, et al. Gender-related differences in clinical and pathological characteristics and therapy of bladder cancer. *Eur Urol* 2003;43:53-62. [\[CrossRef\]](#)
22. Kruck S, Burger M, Denzinger S, Hennenlotter J, Otto W, Hartmann A, et al. Carcinoma in situ (CIS) and muscle invasive bladder cancer are more common in women: the analysis of 600 primary cases at initial presentation. *J Urol* 2010;183 Suppl 1: e455. [\[CrossRef\]](#)
23. Horstmann M, Witthuhn R, Falk M, Stenzl A. Gender-specific differences in bladder cancer: a retrospective analysis. *Gend Med* 2008;5:385-94. [\[CrossRef\]](#)
24. Mungan NA, Aben KK, Schoenberg MP, Visser O, Coebergh JW, Witjes JA, et al. Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival. *Urology* 2000;55:876-80. [\[CrossRef\]](#)
25. Hickey D, Soloway MS. Does invasive bladder cancer differ between women and men? *Urology* 1988;32:183-5. [\[CrossRef\]](#)
26. Romero JA, Alvarez-Vijande R, Gutiérrez R, Vendrell R, Gil-Vernet JM Jr, Carretero P. Invasive bladder cancer in women. *Arch Esp Urol* 1992;45:837-9.
27. Scosyrev E, Yao J, Messing E. Urothelial carcinoma versus squamous cell carcinoma of bladder: is survival different with stage adjustment? *Urology* 2009;73:822-7. [\[CrossRef\]](#)
28. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999;161:1494-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Hong SK, Kwak C, Jeon HG, Lee E, Lee SE. Do vascular, lymphatic, and perineural invasion have prognostic implications for bladder cancer after radical cystectomy? *Urology* 2005;65: 697-702. [\[CrossRef\]](#)
30. Jeldres C, Isbarn H, Capitanio U, Baillargeon-Gagne S, Bhojani N, Shariat S, et al. Gender is an important predictor of cancer-specific survival in patients with urothelial carcinoma after radical cystectomy. *J Urol* 2009;181:635. [\[CrossRef\]](#)
31. May M, Bastian PJ, Brookman-May S, Fritzsche HM, Tilki D, Otto W, et al. Gender-specific differences in cancer-specific survival after radical cystectomy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder in pathologic tumor stage T4a. *Urol Oncol* 2011 Nov 4 [Epub ahead of print] [\[CrossRef\]](#)
32. Acosta K, Arianayagam M, Iremashvili V, Rosenberg D, Soloway M, Manoharan M. Preoperative management is not associated with gender-related differences in survival after radical cystectomy. *J Urol* 2011;185:e737-e8. [\[CrossRef\]](#)