

**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

ANABİLİM DALI BAŞKANI: PROF.DR. ÇETİN DİNÇEL

**RADİKAL SİSTEKTOMİ OPERASYONUNUN YAŞLI HASTALARDA
UYGULANABİLİRLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. SACİT NURİ GÖRGEL**

**TEZ DANIŞMANI
OP.DR. KUTAN ÖZER**

2011- İZMİR

TEŞEKKÜR

Üroloji ihtisasım süresince bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım Sayın Hocam Prof. Dr. Çetin DİNÇEL'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Beş yıllık eğitimim süresince birlikte çalışma imkanı bulduğum ve eğitimime katkıları olan Op.Dr.Uğur BALCI'ya Op.Dr.Cengiz KARA'ya, Doç.Dr Cengiz GİRGIN'e, tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren ve yardımcı olan Op.Dr.Kutan ÖZER'e, asistanlığımın bir bölümünde birlikte çalışma imkanı bulduğum Op.Dr.Mahmoud MUSTAFA MUSTAFA'ya, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve yardımcı sağlık personeline, tezimin istatistiksel analizlerinin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Tolga CEVİZCİ'ye teşekkür ederim.

Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ailem ve eşim Hilal'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	2
İÇİNDEKİLER	3
1.GİRİŞ ve AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	5
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	50
7. ÖZET	51
8. ABSTRACT	53
9. KAYNAKLAR	55

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Teknolojik ve tıbbi olanaklardaki gelişmelere paralel olarak yaşam beklentisi gittikçe artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yenidoğan bir çocuk için ortalama ömür beklentisi neredeyse 80 yıldır. Bugün için gelişmiş batılı ülkelerde >65 yaş popülasyonunun toplam nüfusa oranı %15 civarındadır ve 2020 yılında %20'yi aşması beklenmektedir. İki bin yılında 34.7 milyon olan > 65 yaş nüfusun 2030 yılı itibariyle ikiye katlanarak 70 milyonu aşması hesaplanmaktadır. Yaşlı olarak nitelendirilen bu insanlar bugün eskiye göre daha uzun yaşam beklentisine sahiptir. Bu, ileri yaşlarda karşılaşılabilecek sağlık sorunları ile uzun süre mücadele etme zorunluluğu anlamına gelmektedir. ABD'de 65 yaşına ulaşmış bir kişinin ortalama 17 yıl daha yaşaması öngörülmektedir (1). Bu nedenle, bazı yazarlar yaşlılık sınırının artık daha yukarılara çekilmesi gerektiğini savunmaktadır (2). Amerikada 2030 yılında her beş kişiden birinin 65 veya daha büyük yaşta olacağı bu durumda yaşlı bireylerin medikal bakımının iyileştirilmesine ihtiyaç olacağı rapor edilmiştir (3). Avrupa'da 2006 yılında yaklaşık olarak 104.400 yeni mesane kanseri olgusu ve 36.500 kansere bağlı ölüm olduğu belirtilmiştir (4). Yaşlı popülasyonu, genel olarak 75 veya daha yaşlı popülasyon olarak tanımlanmakta olup mesane kanseri bu grupta en sık görülen 5.kanserdir ve olguların % 40'ı yeni tanı mesane kanseridir (5). Mesane kanseri insidansı yaşla birlikte belirgin şekilde artmakta olup en sık olarak 70 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (6). Radikal sistektomi lokalize kas invaziv mesane kanserinde standart tedavidir (7). Seçilmiş hasta grubunda yaşlı hastalarda da radikal sistektomi ve üriner diversiyon operasyonu sonuçlarının genç hastalarla karşılaştırılabilecek kadar iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (8-10). Birçok çalışma invaziv mesane tümörlü seçilmiş yaşlı hastalarda radikal sistektomi operasyonunu güvenli yapılabileceğini bildirmiştir (11-13). Yaşlı popülasyonunda radikal sistektominin tolere edilebilir bir cerrahi olduğu belirtilmiştir (14,15). Yaşlı hastalarda radikal sistektominin sağkalımı iyileştirdiğini gösteren çalışmalar olsada radikal sistektomi ile endoskopi rezeksiyon veya radyoterapi gibi daha konservatif tedavi seçenekleri ile direkt olarak karşılaştırma yapılmamıştır (16-18).

Bu çalışmada amacımız,izlenme sıklığı ileri yaşla birlikte artan mesane kanserinde, hasta yaşının tümör özellikleriyle olan ilişkisini araştırmak ve sistektomi sonrası onkolojik sonuçlara olan etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

1 - ANATOMİ

Mesane idrar depolama ve boşaltma görevi yapan, pelvik yerleşimli, içi boş musküler bir organdır. Boş mesane erişkinlerde simfizis pubisin arkasında yer alırken, yeni doğan ve çocuklarda desensus tamamlanmadığı için daha yukarı konumdadır. Mesanenin şekli ve konumu boş ve dolu oluşuna göre değişir. Mesanenin en üst noktasını oluşturan apeks, simfizis pubisin hemen yukarısında karın ön duvarına doğru uzanır ve embriyolojik dönemdeki urakus'un artığı olan fibröz bir bantla göbeğe bağlanır. Kadınlarda mesane tabanı, vajen ön duvarı ve uterus, erkeklerde rektumla komşudur, aralarında fasya rektovezikalis (Denonviller fasyası) bulunur. Erkeklerde mesanenin üst yüzeyi tamamen peritonla kaplı olup, sigmoid kolon ve ince bağırsaklarla, kadınlarda ise uterus ve ince bağırsaklarla komşudur. Mesanenin peritonla örtülü olmayan alt-yan yüzeyleri simfiz pubis, levator ani ve internal obturator kaslarla komşudur. Simfiz pubisle aralarında Retziüs aralığı denilen bir aralık vardır. Bu aralıkta gevşek yağ-bağ dokusu ve Santorini ven pleksusu bulunur. Mesanenin hareketsiz bölümünü oluşturan mesane boynu prostatın tabanına oturur ve içinde internal sfinkter yer alır.

Mesane mukozası, 4-8 katlı değişici epitelden oluşup kas tabakasına trigon dışında gevşek submukoza tabakasıyla bağlanmıştır. Submukoza tabakasında (lamina propria) her yöne uzanan elastik ve kollajen liflerden oluşan gevşek bağ dokusu ve kapiller damarlar yer alır. Kas yapısı (detrusör) belirli bir düzene bağlı olmaksızın her yöne uzanan düz kas liflerinden oluşmuştur. Düz kastan oluşan ve istemli olarak uyarılabilen tek organdır. Mesane boynunda belirgin iç ve dışta longitudinal, ortada sirküler üç tabaka oluşturur. En dış tabakasını örten seroza (adventisya), kollajen ve bir kaç elastik kas liflerinden oluşur ve içinde kan damarları, küçük sinirler ve çok küçük ganglionlar bulunur. Gerçek bir seroza yapısında değildir.

Mesane, büyük oranda superior ve inferior vezikal arter ile beslenir. Kanlanması iyi bir organ olup damarlar arasında zengin anastomozlar vardır. Çevresi ve adventisyası altında çok zengin ven pleksusları bulunur. Bunlardan bir kısmı arterlere paralel seyrederek, bazıları bağımsızdır. Bu pleksuslar, mesane ve prostatın ön, yan ve arka yüzlerini kuşatan geniş vezikal ve prostatik venöz pleksuslara, ön taraftan penisin dorsal venini de alıp v. iliaca interna'ya açılırlar.

Lenfatikleri, kas tabakaları arasında ve dışında olmak üzere iki pleksusta toplanır. Mesanenin üst kısmından çıkan lenf damarları eksternal iliak, alt kısımdan çıkanlar internal iliak, boynundan çıkanlar sakral veya kammon iliak lenf bezlerine açılırlar.

Sempatik lifler, torakal 11-12. ve lomber 1-2. segmentlerden gelir ve sonlanmaları alfa veya beta adrenerjiktir. Mesane tabanı ve proksimal üretrada alfa adrenerjik reseptörler, mesane kubbesi ve yan duvarlarda beta adrenerjik reseptörler daha yoğun olarak bulunur.

Parasempatik lifler sakral 2-4. segmentlerden gelir. Afferent ve efferent motor ve duyu liflerini taşırlar. Endoderm orijinli detrusör kasının motor siniri primer olarak pelvik parasempatik pleksustan kaynaklanırken, mezoderm orijinli trigon ve üreterin alt ucunun motor siniri sempatik orijinlidir. Mesanenin gerilme ve dolgunluk hissi parasempatik sinirlerle taşınırken ağrı, dokunma ve ısı hissi sempatik sinirlerle taşınır.

2 - HİSTOLOJİ

Mesane histolojik olarak mukoza ve submukoza, musküler tabaka, seroza olmak üzere üç tabakadan oluşur.

1)Mukoza ve submukoza: Mukoza transizyonel (değişici) epitel hücreleri ile döşenmiştir. Transizyonel epitel hücreleri mesane boş iken 4-8, dolu iken 2-3 kat hücreden oluşan tabakalar halinde dizilirler.

Yüzeyel tabakada, tek sıralı eozinofilik sitoplazmalı hegzagonal umbrella (şemsiye) hücreler bulunur. Bu tabaka sülfatlanmış polisakkaritler (glikozaminoglikan) ile kaplıdır.

Orta tabaka; alçak kolumnar, küboidal, oval geniş sitoplazmalı lizozim ve sitoplazmik veziküller içeren hücrelerden oluşur.

Bazal tabaka; düzenli bir bazal lamina üzerinde ve ona yapışık olarak bulunan tek sıralı küboidal hücrelerden oluşmaktadır.

Mesane boş iken oval ve kuboid yapıda olan hücreler, mesane dolunca basınç etkisiyle yassı epitele dönüşür.

Lamina propria zengin bir damar ağı içerir. Lenfatik damarlar, elastik liflerden oluşan gevşek bağ dokusu bulunur. Damar ağına yakın seyreden düzenli veya düzensiz şekilde düz kas demetleri bulunur. Bu kas demetleri muskularis mukozayı oluştururlar. Mesane tümör evrelemesinde bu bölgede görülen tümörler bazen kas invazyonu yapmış izlenimi vererek yanlış evrelemeye neden olabilir.

2) Musküler tabaka: İçte ve dışta longitudinal, ortada sirküler seyirli kas demetleri bulunur.

3) Seroza: Fibroelastik bir tabaka olup damarlar ve sinirler bulunur. Çok sayıda yağ hücresi mevcuttur.

3 - MESANE KANSERİ; İNSİDANS ve EPİDEMİYOLOJİ

Mesane kanseri insidansı sanayileşme ile birlikte tüm dünyada giderek artmaktadır. 2002 yılı itibari ile ABD'de tespit edilen yeni vaka sayısı 54 binin üzerindedir (41500 erkek, 12500 kadın). Mesane kanserine bağlı ölüm sayısı ise yıllık iki bin civarında seyretmektedir. Bindokuzyüzlü yıllardan beri özellikle son 20 yıl içerisinde mesane tümörü insidansı yılda %0.8 artmaktadır. İnsidanstaki bu artışa rağmen mortalitesi azalma eğilimindedir. Mortalitedeki azalma; yüzeysel mesane kanserlerinde intravezikal tedavi uygulanmasının yanında ilerlemiş ve metastaz yapmış mesane kanserinde kombine kemoterapinin yaygın olarak kullanılmasına bağlanmaktadır.

Mesane kanseri erkeklerde, kadınlara göre 2,5 katdan daha fazla görülmektedir. Erkeklerde prostat, akciğer, kolorektal kanserlerden sonra % 6,2 ile tüm kanserler içinde en sık görülen dördüncü kanserdir. Kadınlarda % 2,5 ile tüm kanser olgularında sekizinci sırada görülen kanserdir. Beyaz ırkta daha fazla görülür. Mesanenin transizyonel hücreli karsinoması genitoüriner sistemin prostat kanserinden sonra ikinci en sık ürolojik malignitesidir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre kanserler arasında üçüncü sırada rastlanmaktadır. Ortalama tanı yaşı erkekler için 69, kadınlarda ise 71'dir. Genitoüriner tümörler arasında ikinci en sık ölüm sebebidir. Mesane tümörlerin sıklığı bölgelere ve ülkelere göre değişmektedir. ABD ve İngiltere de mesane kanseri riski yüksek iken, Japonya ve Finlandiya'da bu risk düşüktür. Bu farklılıklar herediter ve çevresel faktörlerin yansımına bağlıdır (19).

4 - ETİYOLOJİ ve ETİYOPATOGENEZ

Mesane kanseri gelişimine ve progresyonuna sahip olduğu rapor edilen faktörler; mesleki kimyasallara maruz kalma, sigara, kahve, analjezik yada yapay tatlandırıcı kullanımı, parazitik, bakteriel, mantar, viral enfeksiyonlar, mesane taşları

ve genotoksik kemoterapötik ajanlar alınması olarak söylenebilir (19). Mesane kanseri Almanya'da anilin boyaları üreten boya fabrikası işçilerinde saptanmış olup endüstrileşme ile ilgisi gösterilen ilk kanserdir. İdrar için rezervuar oluşturması nedeni ile mesane konsantre kimyasal maddelere maruz kalır. Çoğu araştırmacı mesane tümörlerinin primer olarak çevresel faktörler nedeniyle oluştuğunu düşünmektedir (19). Mesane tümörünün oluşma mekanizmasında çevresel faktörlere aşırı maruz kalmanın yanısıra bağışıklık sisteminde defektlerin bulunması da önemlidir (19).

Sigara ürotelyal kanserlerin %45'i ile ilişkili bulunmuştur ve en iyi dökümanite edilmiş risk faktörüdür. Mesane kanseri sigara içenlerde içmeyenlerden 4 kat fazla görülmektedir. Sigara dumanının içerdiği karsinojenik madde tam olarak bilinmese de nitrozaminler suçlanmaktadır (19). Sigara içenlerin idrarları ile triptofan metabolitlerinin atıldığı da bilinmektedir (19). Diyetle mesane kanseri gelişmesi arasında zayıf bağlantı vardır. Bazı çalışmalarda kahve, yapay tatlandırıcılar ve hatta musluk suyu bile olası karsinojenler olarak suçlanmıştır (19).

Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında Rehn anilin boyalarının ürotelyal karsinojenler olduğunu bildirmiş, daha sonraları aktif karsinojenlerin anilin boyalarının metabolitleri olduğu anlaşılmıştır(19). İşyerinde beta naftilamin, boyalar, yağlar, benzin, çinko ve kromun da içinde bulunduğu çeşitli kimyasal maddelerle temas, olguların %18 ile %40'ında mesane kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Toz boya, deri işleme, metal mühendisliği ve organik kimyasallar ile uğraşan kimselerde riskin arttığı bilinmektedir (19).

Kahve içiminin de tümöre neden olduğu bir varsayımdan ibarettir. Ancak içimin çok yaygın olması; beraberinde sigara ve suni tatlandırıcının da kullanılması bu ilişkiye neden olabilir. Yüksek dozda alınan suni tatlandırıcının (sakarin ve siklamat içeren) kemirici hayvanlarda, mesane kanseri yaptığı gösterilmiştir (19). Analjeziklerden fenasetinin aşırı kullanımı pelvis renaliste değişici hücreli karsinom insidansını arttırmaktadır (19). Olguların çoğunluğunu kadınlar oluşturur. Fenasetinin kimyasal yapısı anilin boyalarına benzer. Siklofosfamid alan hastalarda 6-13 yıllık bir dönemde mesane kanserine yakalanma riski yaklaşık 9 kat artmaktadır (19).

Kronik mesane enfeksiyonlarının yassı hücreli mesane tümörlerine neden olduğu bilinmektedir. Schistosoma haematobium enfeksiyonu bulunan hastalarda yassı hücreli mesane tümörü insidansı belirgin olarak artmaktadır (19).

Mesane tümörlü hastaların büyük bir kısmının idrarlarında triptofan metabolitlerinin düzeyi yüksek bulunur. Triptofan metabolitlerinin düzeylerinin tümör rekürrens oranları ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pridoksin uygulanması ile bazı hastalarda bu atılım normale döner. Nitekim yüzeysel mesane tümörlerinde pridoksin uygulanması erken tümör rekürrensini belirgin olarak azaltmaktadır (19).

Şu ana kadarki veriler en azından bazı mesane kanserlerinin karsinojen bağımlı olduğunu göstermektedir. Karsinojenlerin genom değişimi ile malign transformasyonu başlattıkları düşünülmektedir. Kanser hücrelerinin en önemli özelliklerinden biri de gen ekspresyonunda ortaya çıkan büyük değişikliklerdir. Tanı konulduğunda, çoğu kez, aynı tümör içerisindeki hücrelerde çok değişik tiplerde genetik bozukluklar ve hücresel heterojenite görülebilir. Tümör hücrelerinde görülen bu heterojenite kanser dokusunun çok farklı biyolojik yeteneklere sahip olmasını, en önemlisi tedavi girişimlerine kolayca karşı koymasını sağlar (19). Sonuç olarak, multiselüler bir organizmada karsinogenez sonucu oluşan fenotipik özellikler, hücreler üzerinde tek tek kimyasal, fiziksel, biyolojik veya genetik hasarlar ile bunların kombinasyonları nedeniyle ortaya çıkar. Biyolojik, kimyasal ve fiziksel karsinojenler kronik olarak uygulandığında hücrelerde tek veya daha fazla sayıda mutasyona neden olabilirler.

Sonuç olarak, diğerleri gibi mesane kanseri de pek çok genetik değişikliğin bir arada ya da birbirini izleyen biçimde hücre siklusunda ortaya çıkmasıyla kendini gösteren ve kontrolsüz hücre çoğalması, invazyon ve nihayet metastaz ile karakterize bir süreç olarak gelişmektedir.

5 - HİSTOPATOLOJİ

Mesane tümörlerinin % 95'i epitelyal tümörler olup, bunların yaklaşık % 80-85'i değişici epitel hücreli karsinoma (Transizyonel hücreli karsinoma; TCC, DEHK)' dir. Geri kalan % 5-8'i skuamöz hücreli (yassı epitel) kanser 'dir. Genellikle kronik enfeksiyon, mesane taşı yada daimi kateter kullanımı ile birlikte dir. Schistosoma haematobium enfeksiyonunun yaygın olduğu Mısır, Afrika'nın bir bölümü ve Orta Doğu'da tüm mesane tümörlerinin % 60'ını yassı epitel hücreli karsinoma oluşturur. Tanı anında genellikle kas invazivdirler (19). Adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom mesane kanserlerinin % 2'den azını oluşturur. Primer adenokarsinomlar sıklıkla mesane tabanından köken alırken; diğer adenokarsinomlar kubbeye urakustan kaynaklanırlar (19). Her iki tümör tipi de tanı

anında genellikle mesaneye lokalize olmalarına rağmen sıklıkla kas invazyonu yapmışlardır. Agresif tedaviye rağmen 5 yıllık sağkalım oranı %40'dan azdır. Aynı hastadan birden fazla patolojinin bir arada bulunabileceği de göz ardı edilmemelidir. Mikst karsinoma tüm mesane tümörlerinin %2-4'ünü oluştururlar. Değişici, glandüler, yassı ve undiferansiye hücrelerden oluşurlar. Undiferansiye karsinoma, tüm mesane tümörlerinin % 2' sinden azını oluştururlar. Metastatik kanserler, prostat, serviks ve rektum kanserleri direkt yayılımla mesaneyi invaze edebilirler. Mesaneye metastaz yapan tümörler sırası ile melanom, lenfoma, mide, meme, böbrek ve akciğer tümörüdür (19).

Nadir neoplazmlar arasında; karsinosarkoma, karsinoid tümör, melanom, lenfoepitelyal karsinom, plazmasitoid karsinom, dev hücreli karsinom bulunmaktadır. Mesanede çok nadiren de olsa nonepitelyal tümörler (mezenkimal tümörler, feokromositoma, lenfoma, plazmasitoma, germ hücreli tümör) olabilmektedir (19).

Mesane tümöründe öncül lezyonlar:

a) Papiller neoplazilerin öncü lezyonları:

Bu grupta displazi, papiller hiperplazi ve inverted papillomlar yer almaktadır (19).

b) Displazik intraepitelyal neoplazi:

Atipi veya displazi terimi ürotelyumda anormalliklerin görülmesi yanısıra karsinoma insitu tanısını destekleyecek değişikliklerin olmaması durumunda kullanılır. Bu terimler düşük dereceli intraürotelyal neoplazi ile aynı anlamda kullanılmaktadır. Hemen tüm displazik lezyonlar, karsinomla birliktelik göstermektedir. Mesane karsinomlarının %20-86'sına displazik alanlar eşlik etmektedir (19).

c) Metaplazi:

Mesanede skuamöz, intestinal ve nefrojenik olmak üzere üç çeşit metaplazi görülür. Metaplazik değişiklikler zararlı uyarılara ürotelyumun cevabı olup neoplazi için oldukça düşük risk taşırlar (19).

Papillom: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) papillomayı ince bir fibrovasküler sap ile normal değişici hücreli epitelden kaynaklanmış bir papiller tümör olarak kabul etmiştir. Papillomalar tüm değişici hücrelerin %2'sini oluşturur. %16 oranında daha yüksek grade'li tümörlere progresyon gösterirler.

Karsinoma insitu (Tis): Düz, nonpapiller anaplastik epitel olarak tanımlanabilir. Ürotelyum normal hücresel polaritesini kaybeder ve hücreler genişleyerek ilkel çekirdekçiklere sahip hale gelirler. Tis ekzofitik bir lezyona uzak ya da yakın olarak

ortaya çıkabileceği gibi nadiren de olsa makroskopik tümör olmaksızın fokal yada diffüz bir lezyon olarak da görülebilir. Tis'in multiple tümörlerle birlikte olma insidansı daha yüksektir. Tis'in çeşitli davranış şekilleri olmasına rağmen çoğu invaziv hastalığa doğru progresyon gösterirler. Ayrıca Tis ile birlikte olan ekzofitik lezyonlar daha fazla tekrarlama ve invaziv olma eğilimindedirler (19).

Değişici hücreli karsinom (DHK): Mesane kanserinin yaklaşık % 90-95'i değişici hücreli karsinomlardır. Çoğunluğu papiller ekzofitik yapıda iken, daha az oranda sapsız ve ülsere olabilirler. Papiller olanlar yüzeysel karakterde iken sapsız olanlar daha çok invazivdir. DHK, histolojik derece bakımından farklı sınıflandırmalara göre 3, 4 veya 5 gruba ayrılmaktadır. Tablo-1'de bu farklı histolojik dereceleme sistemleri birbiriyle karşılaştırılmıştır. Ash klasifikasyonunda ise 4 grade tipi kullanılmaktadır. Buradaki kriterler hücre boyutu, pleomorfizm, nükleer polarizasyon ve mitoz sayısıdır.

Tablo-1. DHK "ların histolojik derecesinde kullanılan sistemler

Ash	Mostrofi/ WHO	Bergkvis t	Broders	Murphy
Grade I	Papillom	0	I	Papillom
II	I	I II	II	Düşük dereceli
III	II	III	III	Yüksek dereceli
IV	III	IV	IV	

Ash'a göre:
Grade I: İyi diferansiye
Grade II: Orta diferansiye Grade III:
Kötü diferansiye
Grade IV: İndiferansiye

6 - EVRELENDİRME

Jewett ve Strong tarafından 1946'da geliştirilen ilk evreleme sisteminde, yüzeysel hastalık ile kasları invaze eden hastalık arasında bir ayırım önerilmiştir. Marshall bu sistemi 1952 yılında modifiye ederek mukozaya sınırlı tümörleri Evre 0; lenf nodu metastazını D1 ve uzak metastazları da Evre D2 olarak ayırdı. Uluslararası Kanser Merkezleri Birliği (The Union International Cancer Center; UICC) evreleme sistemini primer tümör (T evresi); lenf nodları (N evresi) ve metastaz sahaları (M evresi) olarak gruplara ayırdı. UICC tarafından 1987'de yapılan klinik evreleme 2002 'de değiştirilerek son halini almıştır (Tablo 2) (20).

Mesane kanseri yaşamı tehdit etmeyen düşük grade'li yüzeysel papiller lezyonlardan, yüksek grade'li ve sıklıkla metastaz yapmış olan invaziv tümörlere kadar heterojen bir yelpaze oluşturur. Heterojen bir kanser grubu olan süperfisyel mesane tümörleri; mukozaya sınırlı ve papiller yapıda olan Ta, yüksek gradeli- yüzeysel ve epitele sınırlı olan Tis ve submukoza veya lamina propriayı invaze eden T1 tümörleri içerir.

Şu anki TNM sınıflandırması Ta tümörleri non-invaziv ve papiller tümörler olarak, Tis tümörleri yüzeysel karsinoma insitu olarak ve T1 tümörleri subepitelyal konnektif dokuya invazyon yapmış tümörler olarak tanımlamaktadır. Şu anki TNM sınıflandırmasında değinilmese de T1 tümörlerin alt gruplara evrelendirilmesi, submukozal invazyon derinliğinin prognostik faydası olduğunu göstermiştir. T1 alt evrelemesi T1a-b ve T1(a,b,c) olarak yapılmıştır. T1a tümörler muskularis mukozayı etkilememiştir. T1b-c tümörler muskularis mukozayı atake etmiştir. Alt sınıflandırmaya bakılmaksızın submukozal invazyonun derinliğine bakılarak prognozun farklılık gösterdiğini düşündüren bulgular vardır. Bu alt klasifikasyona karşı olanlar, transüretal rezeksiyon (TUR) cipslerinin doğru invazyon derinliği ve varlığı açısından değerlendirilmesinin zor olduğunu kabul etmektedirler.

Prostatı tutan mesane tümörlerinin doğru tanımlanması ve evrenmesi de başka bir tartışma konusudur. Şu anki TNM sınıflandırmasında, prostatı tutan tümörler T4a olarak kabul edilmektedir. Bununla beraber, prostatı tutmuş yüzeysel TCC' nin prognozunun prostat stromasını tutan tümörden daha iyi olduğu rapor edilmiştir.

7 - HASTALIĞIN DOĞAL SEYRİ

Yüzeysel mesane tümörlerinin doğal seyrini tahmin etmek tümör heterojenitesi nedeni ile mümkün değildir. Yüzeysel mesane kanserini karakterize eden iki özellik hastalığın rekürrensi ve progresyonudur. Rekürrens ve progresyon riskleri; histolojik grade, invazyon derinliği, multisentrisite, tümör çapı, vasküler ve lenfatik invazyonun varlığı veya yokluğu, Tis varlığı veya yokluğu gibi birçok histopatolojik faktöre bağlıdır. Her ne kadar bu konvansiyonel değerler bazı prognostik bilgiler verse de, her tümörün malignite potansiyelini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır.

Tablo-2. Mesane Kanseri 2002 TNM Sınıflandırması (28)

T - PRİMER TÜMÖR	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Ta	Non-invaziv papiller karsinom
Tis	Karsinoma in situ: flat tümör
T1	Tümör epitel altı dokuyu tutmuş
T2	Tümör kas dokusunu tutmuş
	T2a: Tümör yüzeysel kas dokusunu tutmuş (iç yarı) T2b: Tümör derin kas dokusunu tutmuş (dış yarı)
T3	Tümör perivezikal dokuyu tutmuş
	T3a: Mikroskopik olarak T3b: Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)
T4	Tümör; prostat, uterus, vajen, pelvik duvar, abdominal duvar gibi yapıları tutmuş
	T4a: Tümör prostat, uterus veya vajeni tutmuş T4b: Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutmuş
N - LENF NODLARI	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek bir lenf nodunda 2 cm veya daha küçük metastazlar
N2	Tek bir lenf nodunda 2 cm'den büyük, 5 cm'den küçük metastazlar, yada multipl lenf nodlarında 5 cm'den büyük olmayan metastazlar
N3	Bir lenf nodunda 5 cm'den büyük metastazlar
M - UZAK METASTAZLAR	
MX	Uzak metastazlar değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastazlar var

Tüm mesane tümörlerinin % 80'i tanı anında süperfisyeldir ve bunların da %70'i Ta'dır. Ta tümörler genel olarak düşük gradeli (G1) tümörlerdir. Süperfisyel tümörlerin %30'u T1 tümörlerdir. Bunların da %30'u yüksek grade'lidir (G3). Tis yüksek gradeli bir tümördür ve tüm mesane tümörlerinin %10'unu oluşturur (19). Yüzeysel mesane tümörlü hastalar eğer sadece TUR ile tedavi edilirlse %60- 90'ı rekürrens gösterir. Tis ile birlikte bulunan T1 tümörlerde rekürrens %80'den fazla bulunmuştur (19).

8 - TANI

Tanı ve Semptomlar

Mesane tümörlerinde erken semptom daha iyi bir prognozun işaretidir (21). En sık gözlenen semptom ağrısız hematüridir. Hematürinin derecesi tümörün yayılımı ile uyumlu değildir. Hematüri; hasta tarafından makroskopik olarak yada rutin bir idrar tahlilinde tespit edilebilir. Herhangi bir derecedeki hematüride; hematürinin diğer potansiyel sebeplerinden biri (böbrek taşı, bakteriyel sistit, v.b.) tespit edilmişse bile mesane kanseri açısından da değerlendirilmesi gereklidir.

Mesane kanserli hasta irritabl idrar yapma şikayeti ile de müracaat edebilir. Hastada sıkışma hissi, dizüri ve artmış idrar sıklığı gibi şikayetler olabilir. Bu semptomlar sıklıkla bakteriyel sistitin göstergesi olmasına rağmen; hematüri olsun yada olmasın, inatçı semptomlarda bakteriyel kültürün negatifliği, Tis gibi mesane kanserinin varlığı ihtimalini araştırmaya teşvik etmelidir (21).

Fizik Muayene

Parmakla rektal muayene ve bimanuel pelvik palpasyonu içeren fizik muayene hematüri vakalarında önerilmektedir. Ancak mesane kanserli hastaların %85'i ilk müracaat esnasında yüzeysel bir tümöre sahiptir. Lokal ileri tümörlerde pelvik kitle saptanabilir.

Görüntüleme

İntravenöz Pyelografi (IVP):

Büyük tümörler mesanede dolma defekti olarak görülebilirler veya invaziv tümörlerde mesane duvarının simetrik olarak genişleyemediği görülebilir. Aynı

zamanda intravenöz pyelografi (IVP); kalikslerde, renal pelvisde ve üreterlerde dolun defekti yapan bir tümörü ve üreter orifisindeki invaziv bir mesane tümörüne ya da üreteral tümöre bağı oluşan hidronefrozu saptamada da kullanılabilir (21). İlk tanıda IVP'nin rutin yapılması ihtiyacı, bu metodun uygulanması ile saptanan önemli bulguların insidansının az olması sebebi ile şimdilerde sorgulanır haldedir (21).

Ultrasonografi:

Ultrasonografinin üriner traktın ilk değerlendirilmesinde kullanım sıklığı artmaktadır. Bu, sadece yöntemin kontrast madde gerektirmemesi gibi avantajlarının yanında, üriner sistemi daha hassas değerlendirebilen problemlerin çıkması ile de açıklanabilir. Transabdominal ultrasonografi böbrekteki kitlenin, hidronefrozun ve mesane içindeki dolun defektinin görüntülenmesine olanak verir. Düz abdominal film ile kombine edilmesi sonucunda, hematürinin sebebinin açıklanmasında IVP kadar kesin sonuç verdiği saptanmış ve mesane tümörü saptamada daha uygun olduğu görülmüştür (21).

Bilgisayarlı Tomografi (BT):

Bilgisayarlı tomografi (BT) taramasının invaziv mesane tümörlerinin pelvik ve abdominal lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde yeri vardır. Lokal hastalığın yayılımını saptamada kullanılabilirliği, perivezikal dokulardaki artefaktlardan dolayı azalmıştır. Bu daha önce yapılan rezeksiyonun sonucunda oluşan inflamasyon nedeniyle oluşabilir ve yüksek evreleme'ye (overstaging) yol açabilir (21). BT taraması lenf nodu yayılımını değerlendirme olanağı sağlar ama mikroskopik bilgi vermez. Bu yüzden lenf nodu metastazını değerlendirmede sensitivitesi düşüktür. BT'nin en yaygın kullanımı büyümüş lenf nodlarını ve olası karaciğer metastazlarını saptamaktır (21).

Kemik Taraması:

Rutin kemik taramasının klinik önemi, infiltratif tümörü olan hastalarda total sistektomi öncesinde yükselmiş alkalin fosfataz ve kemik ağrısı yakınması olanlarda anlamlı olabilir (21).

İdrar sitolojisi

Yüksek grade'li malignite veya Tis varlığında idrarda veya mesane yıkantı suyunda dökülmüş kanser hücrelerinin değerlendirilmesi kısmen faydalıdır (20). Hasta hidrate edilerek kanser hücrelerinin daha iyi değerlendirilmesi sağlanabilir. Sitoloji için incelenecek idrar, sabahın ilk idrarı olmamalıdır. Üst üriner traktın veya mesanenin görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi negatif olsa bile idrar sitolojisinin pozitif olması üriner sistemin herhangi bir yerinde tümör olduğunu gösterir. Ayrıca, idrar sitolojisinin negatif olması da düşük grade'li bir tümörün varlığını ekarte ettirmez (20).

Sitolojik yorum problemlili olabilir; hücre sayısının az olması, atipi, dejeneratif değişiklikler ve terapötik değişiklikler bu zorluklara katkıda bulunur (20). Bunlar, ürotelyal malignitelerin araştırılması için idrarda daha değerli olabilecek çalışmaların yapılmasını teşvik etmiştir.

Yeni Testler

Son yıllarda, idrar belirteçlerinin değerlendirilmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. BTA (Bladder Tumor Antigen), NMP 22 (Nuclear Matrix Protein), fibrin-degradation products, Quanticyt and Immunocyt kullanılabilirler. Bunların birçoğunun mesane kanseri için daha yüksek sensitivitesi, daha düşük spesifitesi vardır. Bu nedenle yanlış pozitif testler gereksiz görüntülemeye ve mesane biopsilerine yol açar. Bu gibi testlerin, yüzeysel mesane kanserindeki karar verme sürecinde tedavi ve prognozda ilave bilgiler sağlayıp sağlamayacağı, konuyla ilgili çok-merkezli prospektif verilerin mevcut olmaması nedeniyle henüz bilinmemektedir (19)

Sistoskopi ve TUR

Sonuçta mesane kanserinin tanısı sistoskopi ve tümörün transüretal rezeksiyonu ile elde edilen materyalin patolojik değerlendirilmesi ile konur. Hasta mesane kanseri açısından değerlendirilirken, sistoskopi ilk başta anestezi uygulanmadan yapılabilir. Eğer yapılan tetkiklerde mesane kanseri saptanmış ise veya üriner sitoloji pozitif bulunmuş ise tanısal sistoskopi atlanır ve hasta anestezi altında sistoskopi ve biopsi veya tümör rezeksiyonu için hazırlanır.

Mesanede palpabl bir kitle olup olmadığını ve eğer tümör varsa, pelvik duvara fikse olup olmadığını değerlendirmek için anestezi altında hastaya bimanuel muayene yapılmalıdır.

Bimanuel muayene hem TUR'dan önce hem de sonra yapılabilir. Rezeksiyondan sonra palpabl kitle varlığı ekstrevezikal tümör varlığını gösterir. Sistektomi öncesi radyoterapi sonuçlarının takibinde dikkate değer katkısı olabilir (20). Mesane tümörünün rezeksiyonu, tümörün yapısı ve mesane duvar katmanlarındaki yayılımı daha iyi ortaya koyabilmek amacıyla, mümkün olduğunca derin yapılmalıdır. Tümörün mesane duvarındaki katmanlarda yayılımı evrelemede ve prognozu belirlemede kullanılır. Patolojik değerlendirme için rezekte edilen tümörün yüzeysel kısmı ve derin kısmı ayrı ayrı gönderilmelidir. Koterin yaygın kullanımı patolojik detayları bozabilir, bu yüzden koter artefaktından kaçınılmalıdır.

Tümörden ve şüpheli alanlardan biopsi, hastalığın yayılımını belirlemek için alınmalıdır. Histolojik yapı için soğuk biopsi ve hastalığın yayılımının tespiti için TUR biopsiler yapılmalıdır (20). Tümör yokluğunda sitoloji pozitifliği var ise veya herhangi bir papiller olmayan tümör varlığında normal mukozadan rastgele biopsilerin alınması gereklidir. Soliter papiller lezyonlarda rastgele biopsiler alınması kontrendikedir çünkü ilave bir bilgi sağlamaz ve mukozaya tümör ekilmesi gibi bir risk taşır(2). Prostatik üretraya yüksek sıklıkta yayılımından dolayı Tis şüphesi varlığında prostatik üretradan TUR biopsi alınmalıdır (20).

9 – TEDAVİ SEÇENEKLERİ

a - Yüzeysel Mesane Tümör Tedavisi

Ta - T1 lezyonların tedavisi

Ta-T1 lezyonlarının tedavi rejimleri planlanırken hastalığın rekürrens ve progresyon riski, yan etkileri ve maliyeti hesaba katılmalıdır. Bu grup hastalar için standart tedavi tümörün transüretal rezeksiyonu ve fulgurasyonudur. Özellikle düşük evre ve grade'li hastalarda etkinliği çok yüksektir. TUR yapılan hastaların ancak %10-15 inde ileri bir tedavi gerekebilir. Bunda da en etkili faktör tümörün klinik ve histopatolojik evresi ve biyolojik davranışdır. İnvaziv kansere progresyon riski vakaların çoğunda düşüktür, ancak vakaların %10'unu oluşturan yüksek grade T1G3 hastalarda oran %50'yi bulur (20). Hastalığın rekürrens ve progresyon riski, ilk TUR ve tanı çalışmaları ile elde edilen klinik ve patolojik veriler ile tahmin edilebilir. Bunlar yüzeysel mesane tümörlerinin prognostik faktörleri olarak bilinir.

Prognostik faktörler

Yüzeysel mesane tümörleri ile ilgili birçok büyük çalışma grupları, çeşitli prognostik faktörler ile ilgili tanımlamalarda bulunmuşlardır (22-26). Prognostik parametrelerin değerlendirilmesi kolay olmakla beraber hastalık rekürrensi için önemleri düşüktür. Bunlar aşağıda sıralanmıştır.

- 1-Tanı anındaki tümör odağı sayısı
- 2-Daha önceki rekürrens oranı (3.aydaki rekürrens)
- 3-Tümörün büyüklüğü: Daha büyük tümör, rekürrens için yüksek risk taşır.
- 4-Tümörün anaplastik grade'i

İnvaziv hastalığa dönüşümde en önemli faktörler anaplastik grade ve T kategorisidir. Prognostik faktörler baz alınarak, yüzeysel mesane tümörleri aşağıdaki gibi risk gruplarına ayrılabilir:

- a-Düşük riskli tümörler: Tek, Ta, G1, <3 cm büyüklük
- b-Yüksek riskli tümörler: T1, G3, multifokal veya yüksek rekürrensi, Tis
- c-Orta riskli tümörler: Tüm diğer tümörler, Ta-T1, G1-G2, multifokal, >3 cm büyüklük

Yüzeysel mesane kanserinde; tümör sayısı, tümör çapı, yıllık rekürrens sayısı, Ta/T1 hastalık durumu, grade'i CIS varlığı göz önünde bulundurularak rekürrens ve progresyon skoru tanımlanmıştır. Skorlama sistemine göre progresyon ve rekürrens için risk grupları oluşturulmuştur(27).(Tablo 3).

Tablo 3. Yüzeysel mesane tümörlerinde rekürrens ve progresyonda etkili faktörler

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumours		
Single	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Tumour diameter		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤ 1 recurrence/year	2	2
> 1 recurrence/year	4	2
Category		
Ta	0	0
T1	1	4
Concomitant CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade (1973 WHO)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total score	0-17	0-23

CIS = carcinoma *in situ*

Recurrence score	Probability of recurrence at 1 year		Probability of recurrence at 5 years		Recurrence risk group
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	15	(10-19)	31	(24-37)	Low risk
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)	Intermediate risk
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)	
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)	High risk
Progression score	Probability of progression at 1 year		Probability of progression at 5 years		Progression risk group
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)	Low risk
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)	Intermediate risk
7-13	5	(4-7%)	17	(14-20)	High risk
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)	

Yüzeysel mesane tümörlerinde TUR'dan hemen sonra tek doz erken kemoterapötik ajan uygulanması

TUR'dan sonraki 6 saat içinde tek doz intravezikal epirubisin veya mitomisin C uygulanması rekürrens oranını %50 azaltabilir ve bu yüzdendir ki mesane perforasyonu beklenmeyen tüm yüzeysel mesane tümörlü hastalarda uygulanmalıdır (20). BCG (Bacillus Calmette Guarin) kontrendikedir çünkü mesanedeki açık yaralara bağlı olarak sistemik yan etki tehlikesi vardır. Düşük riskli tümörlere, rekürrens ihtimali düşük olduğu için başka bir tedavi uygulamaya gerek yoktur. Nüks riski yüksek tümörler (rekürren multipl Ta-T1, G1-G2) 4-8 haftalık mesane instillasyonları ile tedavi edilmelidir. Ciddi mesane irritasyon bulgularının varlığında yakınmaları ağırlaştırmamak için ve daha sonra gelişecek mesane kontraksiyonunu önlemek üzere tedavi ertelenmeli veya durdurulmalıdır. Yan etkiler tedavi rejiminin yoğunluğuna bağlıdır (20).

İdame kemoterapi

Kemoterapötik ajanların instillasyonlarının tekrarlanmasının yararı net olarak tanımlanmamıştır. Ancak rekürrens ve progresyon olasılığı yüksek hastalarda ilk indüksiyon tedavisini takiben aylık intravezikal uygulamalara devam edilmesi önerilmektedir. TUR'dan sonra erken instillasyon uygulanmış orta riskli hastalarda idame kemoterapisinin 6 aydan daha uzun sürdürülmesinin, rekürrensleri ve/veya progresyonu önlemede bir yararı olduğu kanıtlanmamıştır (20). İntravezikal tedavi, tedaviden sonraki ilk fazda rekürrens şansını azaltmada etkili olabilir.

Rekürren Hastalığın Tedavisi

Rekürrens durumunda, ilk baştaki instillasyon programına dönülür. Yüksek riskli tümörlerde veya multipl rekürrenslerde, BCG'nin ispatlanmış faydasından dolayı BCG tedavisi önerilmektedir (28,29). T1 tümörler kasları infiltre ederek progrese olurlar ve buna göre tedavi edilmelidir.

İntravezikal uygulanan kemoterapötik ajanlar

En sık kullanılan ajanlar; MitomisinC, epirubisin ve doksorubisin'dir. Hiçbirinin diğerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Kemoterapötik ajanlar 30-50 ml izotonik solusyonu veya suda eritilerek mesanede 1-2 saat tutulur. Dozlar; Mitomisin C için 20-40 mg, epirubisin için 50-80 mg ve doksorubisin için 50 mg dır; ancak kürü sağlayan gerçek dozlarla ilgili bilgiler noksanıdır. Dilüsyondan kaçınmak için, instillasyon öncesinde hastanın sıvı almaması konusunda bilgilendirilmesi gerekir. Yan etkilerine bakacak olursak; kimyasal sistit tedavinin yoğunluğuna (konsantrasyon ve sıklık) bağlıdır ve kullanılan tüm ilaçlarda görülebilir. Tedavi sonlandırıldığında çoğu vakada kendiliğinden iyileşme olur. Ciddi kimyasal sistit gelişenlerde mesane kontraksiyonu gelişebilir. Mitomisin C ile ellerde ve genital bölgede alerjik deri reaksiyonları sıklıkla görülebilir. Bundan kaçınmak için eller ve genital bölge miksiyon sonrası yıkanmalıdır.

İmmün düzenleyici ajanlar

İntravezikal uygulanan BCG'den başka hastalığın rekürrensini önlemede kemoterapötik ajanlar kadar başarılı olduğu ispatlanan diğer immunmodülatuar ajanlar; interferon, interlökin ve KLM (Keyhole Limpet Hemocyanin)'dir (20).

Tis'in Tedavisi

Tis'in güncel tedavisi, 6 hafta süreyle verilen BCG instillasyonlarından oluşmaktadır. Komplet yanıt hastaların %70'inden fazlasında elde edilir. Eğer sitoloji ve biopsi pozitif olarak devam ederse, bir diğer siklus ilave edilerek %15 komplet düzelme sağlanabilir. 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36'ıncı aylardaki idame tedavi sikluslerinin, bu yüksek malignan hastalıkta rekürrensi önlediği savunulmaktadır. Eğer bu ikinci siklusden sonra kür sağlanamazsa veya erken hastalık rekürrensi varsa, ürektomi ile birlikte sistektomi endikedir (20).

T1 G3 mesane tümörlerinin tedavisi

T1G3 mesane tümörlerin progresyona yatkınlığı yüksektir ve bu yüzden bazı merkezler üstün sağkalım oranı için erken sistektomi uygulama eğilimindedir. Yine de kemoterapotik ajanların instillasyonları ve BCG tedavisi ile hastaların %50' sinin mesanelerinin korunduğu gösterilmiştir (28-31). Hangi T1G3 tümörlere gerçekten erken sistektomi yapılması gerektiği tanımlanamamıştır, ancak solid yada papiller tümör görünümü, yüksek rekürrens oranı, multipl olması ve eşlik eden Tis varlığı gibi faktörler karar vermede etkilidir.

Yüzeyel mesane tümörlerinde izlem

Yüzeyel mesane tümörleri %30 ile %80 arasında rekürrens gösterdikleri için yakın izlem gerektirmektedirler. Mesane tümörleri en sık olarak yine mesanede nüks etmektedirler ve bu nedenle mesanenin değerlendirilmesi izlemin temelini oluşturmaktadır. Geçmişte izlem; ilk bir yıl 3 aylık ve bir yıldan sonra 6 aylık aralarla idrar sitolojisi ve sistoskopi ile gerçekleştirilmekteydi. Yeni tümör belirleyicileri üzerindeki çalışmalara rağmen etkin bir tümör belirleyicisinin bulunmaması, izlemde idrar sitolojisi ve sistoskopinin altın standart olarak yerini korumasına yol açmıştır (32). En önemli unsur, TUR sonrası 3. ayda yapılan sistoskopidir. Parmar, 3. aydaki sistoskopi ve risk gruplarına göre izlem sıklığını belirlemiştir (33,34).

b - İnvaziv Mesane Tümörü Tedavisi

i-Radikal Sistektomi

Kas invaziv tümörlerin tedavisinde altın standart radikal sistektomidir (35). Son yıllarda yayınlanan geniş serilerde 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranları %50 ile %66 arasında değişmektedir (36-40). Radikal sistektomi mesane ve komşu organların (erkeklerde prostat ve seminal veziküller, kadınlarda uterus ve adneksler) çıkarılmasını içerir. Performans durumu ve yaş da tedavi seçimini etkilemekte ve sistektomi, eşlik eden hastalığı olmayan daha genç hastalarda tercih edilmektedir. Radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu sonrası sağkalım verileri, tümörün lokal invazyon derinliğine ve lenf nodu durumuna göre değişmektedir. Malkowitz ve ark. 155 hastalık serilerinde 5 yıllık sağkalım oranlarını pT0/pTa için %100, pT1 için %80, pT2 için %76, Tis için %85 olarak bildirmişlerdir (41). pT2 ve pT3 tümörler arasında belirgin sağkalım farkı gözlenmektedir. pT3a tümörler için 5 yıllık sağkalım oranı %67 iken pT3b tümörler için %22'dir (42). Yüksek grade'li ve T3-4 evreye sahip olan hastaların %50'sinde sistektomi esnasında lenf nodu pozitifliği mevcuttur. 5 yıllık sağkalım, N1 hasta grubunda %50 gibi yüksek olabileceği gibi, daha ileri nodal invazyon durumlarında %20 gibi düşük de olabilir. Sistektomi sonrası yaklaşık hastaların yarısı 2 yıl içerisinde metastatik hastalığa progrese olacaktır. Bunların üçte ikisi uzak metastaz, üçte biri pelviste relaps şeklindedir. Sistektomi, diğer alternatiflerle karşılaştırıldığında, kas invaziv hastalıkta daha iyi uzun dönem sağkalım şansı tanımaktadır. Üreterlerin distal kısımları da genellikle rezeke edilir ve hatta Tis varlığında cerrahi sınırın frozen incelemesi önerilmektedir (43,44).

Ürektomi, tümörün kadınlarda mesane boynunu tuttuğu durumlarda, erkeklerde anterior üretrada tümör varlığında veya prostatik üretraya ya da stromaya tümör invazyonunda sistektomiye dahil edilmelidir (39). Çalışmalar, bazı seçilmiş erkek hastalarda seksüel fonksiyonun korunduğu radikal sistektomi yapılabileceğini desteklemektedir (45).

Endikasyonlar:

Tümörün transüretal rezeksiyonu esnasındaki izlenime ve rezeke edilen materyalin patolojik incelemesine bağlı olarak muskularis propria'ya veya prostatik stromaya tümör invazyonu, yüksek grade'li ve Tis ile birlikte invaziv tümörler, intravezikal tedaviye dirençli Tis, tekrarlayan TUR'a (intravezikal tedavi ile birlikte veya değil) dirençli rekürren multifokal yüzeysel tümörler, konservatif yöntemlerle baş edilemeyecek kadar büyük yüzeysel tümörlerdir.

İlave olarak TCC dışı tümörlerde (kemoterapi ve radyoterapiye TCC'den daha zayıf yanıt verirler) de sistektomi endikedir. Mesane koruyucu tedavi sonrasında relaps olanlarda kurtarıcı sistektomi endikedir. Eşlik eden ciddi hastalıkları olanlarda ve cerrahi riski kabul etmeyenlerde sistektomi kontrendikedir.

Lenfadenektomi:

Pelvik lenfadenektomi iki sebepten dolayı invaziv mesane kanserli hastaların tedavisinde önemli bir kısım olarak durmaktadır. Pelvik lenfadenektomi, hastalığın lokal yayılımını anlamayı sağlar. Ek olarak çok sınırlı nodal tutulumu olan hastalar ek girişimlere gerek olmadan yüksek oranlarda uzun dönem sağ kalırlar (46-52). Pelvik lenf nodu invazyonu, radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu sonrası sağkalımı belirgin olarak etkilemektedir. 193 hastayı içeren bir çalışmada lenf nodu metastazı olan hastalarda 1,3,5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %67,%33,%25 ve %21 olarak bildirilmiştir (53). Pelvik lenf nodu metastazı riski tümörün evresiyle artar; evre T3 yada daha ileri evre hastalığı olan hastaların riski %30 ile %60 kadarken, evre T2 hastaların cerrahi sırasında pozitif lenf nodu riski %10-%30 kadardır (46,54). Radikal sistektomi uygulanan hastalarda en çok obturator ve external iliak lenf nodların tutulduğu gözlemlenmiş, ana iliak ve presakral nodların daha az sıklıkla tutulduğu saptanmıştır. Sınırlı lenfadenektomi sadece obturator fossayı dolduran dokunun eksizyonunu içerirken genişletilmiş lenfadenektomi obturator, internal,eksternal ve common iliak , presakral ve aortik bifürkasyondaki lenf nodlarının çıkarılmasını içermektedir. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunu savunan yazarlar, mesaneye sınırlı tümörü olan hastalarda sağkalımın arttığını belirtmişlerdir (55,56).

Komplikasyonlar:

Radikal sistektomide mortalite oranı %1-2'dir. Eş zamanlı yayınlanan serilerde tüm komplikasyonların oranı %25 kadardır. Cerrahiyle ilgili olanlar 3 kategoriye ayrılır:

- 1) Cerrahi öncesi mevcut komorbiditeyle ilgili olan komplikasyonlar
- 2) Mesane ve komşu dokuların çıkarılmasından kaynaklanan komplikasyonlar
- 3) Sistektomi sonrası üriner traktus rekonstrüksiyonu amacıyla gastrointestinal traktus segmentlerinin kullanılması ile oluşan komplikasyonlar.

Kardiyopulmoner hastalık invaziv mesane kanseri gelişen hastalarda nispeten sıktır. Perioperatif kardiyak arrest seyrek fakat cerrahi öncesi mutlaka irdelenmesi gerekir. Postoperatif pulmoner emboli nadirdir (%2). Erken mobilizasyon ve uygun antikoagülanların

kullanımı riski en aza indirir. Perioperatif kanama nadirdir, olduğu zaman kan transfüzyonları ile desteklenir. Sistoprostektomi yapılan hastaların %1'inden azında rektal yaralanma gelişir. Barsak obstrüksiyonu üriner diversiyon için barsak segmenti kullanıldığında gelişen potansiyel bir risktir, postoperatif % 4-10 arasında gözlenir. Bunların %10'undan azında problemi düzeltmek için cerrahi girişim gereklidir.

Alt üriner sistemin çıkarılmasından sonra yapılan rekonstrüksiyonun şekline göre metabolik bozukluklar, vitamin yetmezlikleri, kronik idrar yolu enfeksiyonları ve böbrek taşı hastalığı çeşitli nedenlerle meydana gelebilir (19).

Radikal Sistektomi Sonrası Üriner Diversiyon:

Sistektomi sonrası üriner diversiyon açısından dört tedavi seçeneği bulunmaktadır; ileal konduit, kontinan poş, mesane rekonstrüksiyonu, ureterosigmoidostomi. İlk üç seçenek en fazla tercih edilen yöntemlerdir ve bunlarla ilgili uzun dönem yaşam kalitesi çalışılmıştır (57,58,59). Üriner diversiyon çeşidinden bağımsız olarak hastaların büyük çoğunluğu iyi genel yaşam kalitesi belirtmişler, minimal emosyonel distres ve sosyal, fiziksel ve fonksiyonel problemler bildirmişlerdir. Diversiyon şekillerini karşılaştıran prospektif kontrollü randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Kontinan üriner diversiyon uygulanacak olan hastalar, self kataterizasyonu öğrenme motivasyon ve yetisinde olmalıdırlar. Ortotopik mesane substitüsyonu kontrendikasyonları; prostatik üretrada TCC varlığı, yaygın Tis varlığı, yüksek doz preoperatif radyoterapi, kompleks üretral darlık ve inkontinansa intoleransdır. İleal konduit, güvenilir ve etkin bir yöntemdir. Uzun dönem takiplerde hastaların %20'sinde stomal komplikasyonlar, %30'unda üst üriner sistemde dilatasyon gelişmektedir (60). İleal konduitin dezavantajı genellikle kozmetik problemlerdir.

Üreterosigmoidostomi, üst üriner sistemde enfeksiyon ve barsakta malignensi gelişme riski nedeniyle eskimiş bir yöntemdir. Barsak irritabilitesi ve urge inkontinans da genellikle gözlenir. Bu komplikasyonları azaltmak amacıyla yeni modifikasyonlar tanımlanmış ve bu haliyle prosedür bazı merkezlerde standart seçenek haline gelmiştir (61,62).

Kontinan poş operasyonu, son iki dekatta rutin prosedür olmuştur. Gelişiminde üç kriter etkili olmuştur;

- 1) Düşük basınçlı rezervuar oluşturmak amacıyla barsak detubularizasyonu prensibi
- 2) Antireflü ve kontinans mekanizması
- 3) Selfkataterizasyon kullanımı.

Çeşitli kontinan rezervuarlar mevcut olup çoğunluk ileal segment, ileoçekal segment veya sigmoid kolonu kullanmaktadır (63). Kontinan üriner diversiyonu takiben erken ve geç dönem komplikasyonlar hastaların %12-37'sinde bildirilmiştir (64). Geç komplikasyonlar üreteral darlık ve obstrüksiyon, inkontinans, kataterizasyonda zorlanma ve üriner taş oluşumudur. Metabolik komplikasyonlar genellikle mevcuttur, fakat olguların çoğunda ve doğru hasta seçimi ve eğitimiyle, problemler minimize edilebilir (65). Diğer dezavantaj ise stomanın varlığıdır.

Mesane rekonstrüksiyonu veya ortotopik mesane operasyonları bir dekattan fazladır uygulanmaktadır. Rezervuar üretraya anastomoze edilir ve en önemli avantajı, stomaya ihtiyaç duyulmamasıdır. Hastalar mesanelerini abdominal ıkınma ile veya aralıklı kataterizasyonla boşaltmaktadırlar. Dezavantaj olarak nokturnal idrar kaçağı ve işeme (aralıklı self kataterizasyon ihtiyacı) problemleri sayılabilir (66). Hastalar genellikle gündüz kontinansını kazanırlar fakat gece inkontinansı kalıcı bir problemdir. Yüksek post-miksiyonel rezidü idrar nadirdir fakat uzun dönem takiplerde hastaların yaklaşık yarısında mevcut olduğu rapor edilmiştir (67). Bu problem temiz aralıklı kataterizasyon ile giderilebilir.

Standart Cerrahi Tedaviye Ek Tedaviler:

Preoperatif radyoterapi:

Preoperatif radyoterapinin rolü birçok araştırmacı tarafından gözden geçirilmiştir (19). Mevcut randomize verilere göre lokal ileri evre hastalığı olanlar için preoperatif RT ile lokal kontrolün geliştirilebileceği ileri sürülmektedir fakat sağkalım kazancı elde etmek zordur (19). Randomize olmayan çalışmalar, preoperatif RT'nin hastalık spesifik sağkalımı iyileştirmediği kanısını desteklemektedir (19).

Neoadjuvan kemoterapi:

Bu yaklaşımın mantığı tümörün kemosensitivitesini göstermesine imkan vermesi ve başka türlü opere edilemeyen lezyonlarda potansiyel evre düşürmesidir. Bu yaklaşımın dezavantajları; patolojik tanıdan ziyade primer kliniğe güvenme ile oluşan hata ve kesin tedaviye geçişte gecikmedir.

Birçok merkez tarafından neoadjuvan kemoterapiyle ilgili randomize faz 3 çalışmaları gerçekleştirilmiştir (19). Sisplatin bazlı tedavi kullanan bu çalışmalardan biri hariç diğerleri benzer şekilde, bazı genç ve lezyonları T3'ten ileri olan hastalarda, artmış uzun dönem hastalık spesifik sağkalım göstermesine rağmen neoadjuvan kemoterapinin kesin tedavi edici faydasını göstermekte başarısız olmuştur.

Medical Research Council (MRC) ve European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC)'nin invaziv mesane tümörü tanılı olgularda radyoterapi veya sistektomi öncesinde sisplatin, metotreksat ve vinblastin'in etkisini araştıran çalışmasının sonucunda kemoterapi alan tüm hastalarda uzamış sağkalım saptanmıştır (68,69).

Raghavan ve ark., invaziv mesane kanseri için neoadjuvan kemoterapinin tüm tamamlanmış randomize değerlendirmelerini içeren bir metanalizi yayınladılar (70). 2688 hastalık analizde varılan sonuç; tek etkenli neoadjuvan kemoterapi efektif değildir ve kullanılmamalıdır, neoadjuvan kombinasyon rejimleri 5 yıllık sağkalımı %5 artırırlar ve ölüm riskini %13 oranında azaltırlar.

Adjuvan kemoterapi:

Adjuvan kemoterapideki mantık, metastatik hastalık kanıtları olan patolojik olarak evrelenmiş hastaların sistemik tedaviden fayda görebilmesi, bunun lokal nüks ve uzak metastaz çıkması ihtimalini azaltabilmesidir. Buradaki tek dezavantaj, primer tümör tedavi edilirken gizli metastaz için gereken sistemik tedavinin gecikmesidir. Bölgesel ve pelvik lenf nodu tutulumu olan hastalar için, uygun seçilmiş hastalarda sisplatin temelli adjuvan tedavinin sağkalım avantajı sağlayabileceği belirtilmiştir (19).

ii - Mesane Koruyucu Tedavi Yaklaşımları (MKY)

I - Mesane Koruyucu Monoterapi Yaklaşımları

a - Parsiyel Sistektomi

Günümüzde nadiren uygulanan bir yöntemdir. Lokal veya pelvik relaps riski yüksektir. Parsiyel sistektominin avantajları; normal mesane fonksiyonlarının ve seksüel fonksiyonların korunması, stoma, inkontinans veya self kataterizasyonun gerekli olmamasıdır. Radikal sistektomiye oranla daha az zarar vericidir, daha basit uygulanabilir. Sadece mesane

anterior duvarda soliter bir tümör için uygun olup daha önceki hikayede transizyonel hücreli karsinom ve karsinoma in situ olmaması, mesane kapasitesinin uygun olması, normal distandü olmayan mesanede 2 cm''lik marjin olması gerekmektedir. Sweeney ve ark. yaptığı çalışmada kas invaziv mesane kanserli hastaların sadece %5.8-%18.9'u parsiyel sistektomiye uygun olup lokal rekürrens oranları %38-%78' dir (71).

b - Transüretal Rezeksiyon (TUR)

Mesane anterior ve posterior duvarın yukarısında bulunan tümörlere, peritonun bu lokalizasyonlarda mesane yüzeyini sardığı için uygulanmaması şartı ile, tek başına TUR kas invaziv tümörlerde uygulanabilir bir tedavi yöntemidir (72,72). Barnes ve ark., sadece TUR''la tedavi edilen orta ve iyi diferansiye transizyonel hücreli karsinomlu hastaların 85''inde 5 yıllık sağkalım beklentisini %27 olarak belirttiler (74). O''Flynn ve ark., sadece TUR ile tedavi edilen 465 olguyu yayınladılar ve 5 yıllık sağkalımı T1 için %65, T2 için %59, T3 için %20 ve T4 için %0 olarak belirlediler (75). İyi ve orta derece diferansiye T2 TCC''lu hastaların tedavisinde sadece TUR önerilebilir (72). Kötü diferansiye T2 veya T3 tümörlü hastalarda bu tedavinin uygulanabilirliğini değerlendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır.

c - Radyoterapi

Son yıllarda en yaygın kullanılan mesane koruyucu tedavi metodudur. Genellikle komorbidite, ileri yaş, cerrahiye uygun olmayan lokal ileri hastalık ve cerrahiye kabul etmeyenler dikkate alınarak sistektomi yapılamayacak hastalarda düşünülmektedir. Mortalite oranları %0-9.5 ve 5 yıllık sağkalım oranları T2-T3 evreler için %15-52 olarak belirtilmiştir (76-82). Holmang ve ark. 74 mesane kanseri tanılı hastaya radyoterapi uygulamış ve %84'ünde persistan tümör, lokal rekürrens veya semptomatik kontrakte mesane olduğunu saptamışlardır (83). Miller 1977''de T3 mesane kanserli hastaların tedavisinde radyoterapi ile sistektomiye karşılaştırdı. Sistektomi kolunda bulunan 35 hastanın 5 yıllık sağkalım oranı %45 iken radyoterapi kolundaki 32 hastanın sağkalım oranı ise %22 olarak belirtildi (84). Bir çok araştırmacı, radyoterapinin kötü uzun dönem sağkalım, yüksek lokal rekürrens ve morbidite oranları nedeniyle mesane kanserinin primer tedavisinde kullanılmaması gerektiği konusunda hemfikirdir. Kullanımı, sadece tümörün lokal invazyonu veya genel performans statüsü nedeniyle cerrahiye uygun olmayan hastalarla sınırlı tutulmalıdır (85).

d - Sistemik Kemoterapi

İtalya'dan yapılan bir çalışmada 69 kas invaziv mesane tümörlü hastaya sisplatin, metotreksat ve vinblastin (CMV) kombinasyonu uygulanmış ve sadece 5 hastada (%8.5) komplet eradikasyon sağlanmıştır. Kemoterapi tek başına mesane tümörlerinin lokal kontrolünde kötü bir tedavi seçeneğidir (86). Kemoterapinin sadece metastatik mesane tümörlerinin tedavisinde başarılı olduğu gösterilmiştir. Tedavi edilmeyen hastalarda, metastatik mesane tümörü fulminan seyrederek ve ortalama sağkalım 3-6 aydır (87). MVAC (sisplatin, metotreksat, vinblastin ve doksorubisin) rejimi ile komplet cevap oranı %25, parsiyel cevap oranı %48 (88), ortalama sağkalım ise 12-13 ay (89,90) olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu rejim ile nötropenik sepsis ve toksik ölüm oranları %3-4'tür (79). Gemsitabin yeni ajan olarak mesane tümörlerinin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ortalama cevap oranları %23-29, komplet cevap oranları %4-13'dür (91-95). Ayrıca gemsitabin minimal myelosupresyonu içeren ılımlı toksisitesi ile iyi tolere edilir. Sisplatin ile sinerjistik etkisinden dolayı kombine edilmiş ve bu rejim ile ilgili yapılan faz II çalışmalarda komplet cevap oranları %18-%22, ortalama sağkalım ise 12.5, 14.3 ve 13.5 ay olarak verilmiştir (96-98). Gemsitabin-sisplatin (GC) ile MVAC rejimini karşılaştıran 405 hastayı içeren bir faz III çalışmada ortalama sağkalım GC kolunda 13.8 ay, MVAC kolunda 14.8 ay, parsiyel ve komplet cevap oranları sırasıyla GC kolunda %49.4 ve %12.2, MVAC kolunda %45.7 ve %11.9 ile benzer bulunmuştur. Ayrıca GC kolunda daha az nötropenik sepsis, infeksiyon, diyare ve alopesi gözlenmiştir (99). Gemsitabin-sisplatin kombinasyonu, metastatik mesane kanseri tedavisinde standart tedavi seçeneği olmuştur.

II - Mesane Koruyucu Kombine Tedaviler

Kas invaziv mesane tümörlerinde tek başına radyoterapinin etkinliği oldukça düşüktür ve büyük ölçüde terk edilmiştir (79,100-102). Barnes ve ark. sadece TUR- MT ile tedavi edilen T2 tümörlü 85 hastada 5 yıllık sağkalım oranını %24 olarak bildirdiler (74). Sweeney ve ark. kas invaziv mesane tümörlerinin sadece %19'unda parsiyel sistektomi yapılabildiğini ve bu hastalarda nüks oranını %38-%78 olarak bildirdiler (71). Hall ve Roberts lokalize invaziv mesane tümörlü 27 hastada tek başına sisplatin bazlı kemoterapi ile 3 yıl nüksüz sağkalımını %19 olarak saptadılar (103). Monoterapilerin lokal kontrol oranları, %90 lokal kontrol oranı olan radikal sistektomi ile karşılaştırıldığında oldukça yetersizdir.

Kuzey Amerika ve Avrupa'dan birçok merkezde invaziv mesane kanserinde multimodalite organ koruyucu yaklaşım, tedavi başarısızlığında erken sistektomi emniyeti ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Mesane koruyucu tedavi primer tümörü eradike etmeli, organ fonksiyonunu korumalı ve yaşam beklentisini kötüleştirmemelidir.

Çoğu multimodalite yaklaşımları tümörün komplet transüretal rezeksiyonu (TUR-MT) ile başlar. Daha sonra kemoterapi ve radyosensitizör ile birlikte verilen radyoterapiyi içeren indüksiyon tedavisi uygulanır. Radyoterapiyi kemoterapi ile kombine etmenin iki amacı vardır;

1- Bazı sitotoksik ajanların tümör hücrelerini radyasyona duyarlılaştırma potansiyelleri vardır ve radyoterapi süresince oluşabilecek repopülasyonları inhibe ederler

2- Kas invaziv mesane tümörlerinin %50'sinde gelişen okkült metastazları ortadan kaldırırlar.

Bundan sonra hastaya sistoskopi ve biopsi uygulanır. İndüksiyon tedavisine tam yanıt, sistoskopik olarak vizibl tümör olmaması, biopsi ve sitolojide tümör hücrelerinin görülmemesi olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda bazı merkezler sistoskopi ile takip uygularken, bazıları ise kemoradyoterapiyi içeren konsolidasyon tedavisi'ni uygulamaktadır. Sistoskopik kontrolde yüzeysel rezidü tümör varlığında TUR-MT ile birlikte intravezikal tedavi uygulanır, kas invaziv rezidü tümör varlığında ise kurtarıcı radikal sistektomi önerilir

Son iki dekatta sisplatinin transizyonel hücreli karsinoma karşı olan etkinliği tespit edilmiş ve radyoterapiyle birlikte eşzamanlı verildiğinde etkinliğinin arttığı saptanmıştır. 1981-1986 yılları arasında Ulusal Mesane Kanseri Grubu (National Bladder Cancer Group), ilk defa sistektomiye uygun olmayan 68 kas invaziv mesane tümörlü hastada sisplatin radyosensitizör olarak kullanmışlardır. Çok merkezli çalışmada bu yaklaşım güvenilir ve uygulanabilir bulunmuştur (104). Tek merkezli çalışmalar, tümörün komplet rezeksiyonunu takiben radyoterapi veya eşzamanlı kemoradyoterapi uygulamasının lokal kontrolü iyileştirdiğini göstermişlerdir (105,106).

Housset ve ark. 120 T2-T4a mesane kanserli hastayı yayınladılar. TUR-MT sonrası sisplatin ve 5-FU'ü eşzamanlı hipofraksiyone radyoterapi ile uyguladılar ve ortalama sağkalımı %63 olarak bildirdiler (107).

Erlangen Üniversitesi'nin yayınladığı geniş seride 1982-2000 yılları arasında tedavi alan 415 hasta çalışmaya katıldı (108). Tüm 415 hastanın komplet cevap oranı %72, 10 yıllık komplet cevap sonrası kas invaziv relaps olmadan lokal kontrol oranı ise %64 olarak bildirildi. 10 yıllık hastalık spesifik sağkalım %42 olup bu hastaların %80'den fazlasının mesaneleri korundu. Bu sonuçlar kuvvetle destekliyor ki, eşzamanlı verilen radyokemoterapi sadece radyoterapiye göre üstündür, sisplatinin radyosensitizör etkinliği karboplatinden fazladır ve 5-

FU ile sisplatin kombinasyonu sadece sisplatine oranla daha üstündür.

Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG)'nun yayınladığı randomize bir çalışmada T2-T4a mesane kanserli 123 hasta iki kola ayrıldı. Birinci kolda 61 hastaya indüksiyon tedavisi öncesi 2 kür CMV (Sisoplatin, metotreksat, vinblastin), ikinci koldaki 62 hastaya sadece indüksiyon tedavisi uygulandı. İndüksiyon tedavisi olarak 2 kür sisplatin ile eşzamanlı 39.6 Gy pelvik radyoterapi uygulandı. Hastalar indüksiyon tedavisi sonrası TUR ile kontrol edildi. Komplet yanıt alınanlara ek olarak 25.2 Gy radyoterapi ve 1 kür sisplatin uygulandı. İnkomples yanıt verenler sistektomi ile tedavi edildi. Yaşayan hastaların ortalama takip süreleri 60 aydı ve hastaların sadece %74'ü protokolü tamamlayabildi. Her iki grupta 5 yıllık sağkalım oranı %49, fonksiyone mesane ile 5 yıllık sağkalım ise %38 olarak bildirildi. Lokal rekürrens oranı %28 (20 hasta) idi ve 11'i TUR ve intravezikal tedaviye yanıt verdi, 9'una sistektomi uygulandı. İkinci koldaki hastalarla karşılaştırıldığında neoadjuvan CMV'nin komplet yanıt veya sağkalım oranları üzerine etkili olmadığı saptandı. CMV'ye bağlı ciddi komplikasyonlar mevcuttu (3 hastada ölümle sonuçlanan şiddetli lökopeni) (109).

Massachusetts General Hastanesi (MGH), klinik evresi T2-T4a olan 190 hastanın katıldığı prospektif çalışmaları yayınladı (110). Tüm hastalara TUR-MT, kemoterapi ve radyoterapi (40 Gy) uygulandı. Bu ilk tedavi sonrası komplet yanıt alınan hastalara mesane koruyucu yaklaşım protokolü uygulandı. Hastaların üçte ikisi ek kemoterapi ve radyoterapi (64-65 Gy) aldı. İlk tedavi sonrası rekürrens veya persistansı olanlara (İnkomples yanıt) ise radikal sistektomi önerildi. Tüm sağ kalanlarda ortalama takip süresi 6.7 yıl idi (81 hasta 5 yıl ve üzeri, 28 hasta 10 yıl ve üzeri takip edildi) (110). 5 ve 10 yıllık hastaliksız sağkalım süreleri %63 ve %59 idi. Sistektomi uygulanan 66 hastanın 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları ise %48 ve %41 olarak bildirildi.

Almanya'dan yapılan bir başka çalışmada Sauer ve ark. (111) 184 hastaya sadece TUR-MT ve indüksiyon tedavisi uyguladılar. İndüksiyon tedavisi 45-54 Gy radyoterapi ile eş zamanlı verilen platin bazlı kemoterapiden oluşmaktaydı. Hastalar kas invaziv mesane tümörü veya yüksek riskli T1 evre grubundaydı. Komplet cevap oranı %80 idi. Konsolidasyon tedavisi verilmeden yapılan bu çalışmada 5 yıllık ortalama sağkalım oranı %56 ve mesanesi intakt olarak sağkalım oranı ise %41 şeklinde bildirildi.

Hasta Seçimi

Dikkatli hasta seçimi, kemoradyoterapi kullanılarak başarılı bir mesane korumanın en önemli safhasıdır. Dikkate alınması gereken ve organ korumada etkili parametreler; evre,

histoloji, primer lezyonun uzanımı, hidronefroz veya palpe edilebilir bir kitlenin varlığı ve mesane dışında hastalık varlığıdır. Mesane koruyucu tedavi için en iyi adaylar; tümör volümleri 3 cm'den küçük, T2 evrede ve Tis'nun eşlik etmediği hastalardır. Fakat radikal sistektomi bu grup hastalarda %76 ile mükemmel bir 10 yıllık kanser spesifik sağkalım avantajı sağlamaktadır (112). Değişici epitel hücre dışındaki histolojik alt tipler genellikle kemoterapiye duyarlı değildir ve bunlar mesane koruyucu yaklaşım için düşünülmemelidirler. Ayrıca kanda lökosit sayısı <4000/mikroL, trombosit sayısı <100000/mikroL, serum kreatinin değeri >1.7 mg/dl, kreatinin klirensi <60 ml/sn, şiddetli irritatif mesane semptomları olanlarda ve mesanede diffüz karsinoma insitu varlığında mesane koruyucu yaklaşım uygun seçenek olmayacaktır (113).

Cevapsız ve Rekürren Hastalıkta Kurtarıcı Tedavi

Kurtarıcı tedavi tüm mesane koruyucu tedavi yaklaşımlarında önemli ve tamamlayıcı bir role sahiptir. Erlangen ve diğer bazı serilerde indüksiyon tedavisine cevap, 4-6 hafta sonra yapılan kontrol TUR-MT ile araştırılmıştır. MGH ve RTOG protokollerinde ise bu süreç daha kısa tutulmuştur. Buradaki amaç cevapsızları mümkün olduğunca erken saptamaktır. Çünkü, sistektominin haftalar sonraya geciktirilmesi potansiyel kütatif etkisini azaltacaktır.

TUR-MT+RT/ RT+KT uygulanan hastaların yaklaşık %20-30 kadarında kontrol TUR-MT'de rezidü tümör saptanacaktır. Komplet cevap alınanların ise korunan mesanelerinde %20-30 oranında de novo veya rekürren tümör gelişecektir. Persistan veya rekürren tümörlerin yaklaşık yarısı yüzeyleydir (Ta/Tis/T1). Bu tümörler TUR-MT ile veya ek olarak intravezikal kemoterapi/immünoterapi ile tedavi edilebilirler (114).

Kas invaziv persistan veya rekürren tümörler kurtarıcı sistektomi ile tedavi edilirler. Erlangen serisinde 415 hastanın 83'üne (%20) invaziv relaps veya rekürrens nedeniyle kurtarıcı sistektomi uygulandı. Bunlardan 41'i (%37) 110 cevapsız hastadan, 42'si (%15) 288 komplet cevap alınan hastalardandı. 5 ve 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %51 ve %45 olarak bildirildi (108). 190 hastanın dahil edildiği Boston serisinde ise kurtarıcı sistektomi uygulanan 66 hastanın 5 yıllık sağ kalım oranları evre T2 için %57, evre T3-T4a için %42 olarak saptandı (115). Mesane koruyucu yaklaşım protokolündeki hastaların yakın takibi, lokal kontrolün başarısızlığı durumunda kurtarıcı cerrahi uygulanabilmesi açısından önemlidir. Kurtarıcı sistektomi, primer sistektomi komplikasyonlarından belirgin fark olmayan komplikasyon riskiyle uygulanabilir. Ayrıca önceki pelvik radyasyon, kurtarıcı sistektomi sonrası yapılacak kontinanüriner diversiyona engel olmamaktadır (115).

Mesane Koruyucu Yaklaşımların Dezavantajları

Mesane koruyucu yaklaşımlarda kurtarıcı sistektomi, radyokemoterapiye yanıt alınamayan hastalarda uygulanmaktadır. Fakat sistektominin gecikmesi, önceki kemoterapi ve radyoterapi esnasında oluşabilecek tümör progresyonu riskini artırmaktadır (116,117). Hautmann ve ark (117), 210 hastaya hemen sistektomi, 88 hastaya ise çalışmanın herhangi bir döneminde sistektomi uyguladılar. Gecikmiş sistektomi grubunda cerrahi esnasında rejoner lenf nodlarında metastaz oranı %26 iken, diğer grupta bu oran %12 idi. İleri evre mesane kanseri hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı hemen sistektomi yapılanlarda %80 iken diğer grupta %56 olarak bildirildi.

Montie, MKY protokolüne alınan hastaların takip süresince yaklaşık %50'sinde yeni tümör saptanacağını, bu tümörlerin %50'sinin kas invaziv olacağını ve de novo tümör ile aynı lokal invazyon ve uzak metastaz riskine sahip olacağını savunmaktadır (118). Rekürren tümörlere bağlı metastaz gelişimi özellikle takipten çıkan hastalarda görülmektedir. Shipley ve ark (119) ile Kachnic ve ark (112), mesane koruyucu yaklaşım protokolüne alınan ve mesanesi intakt olarak 5 yıl yaşayan hastaları yayınladılar. Yüzeysel rekürrens hastaların %28'inde gözlemlendi. Kas invaziv progresyon ise hastaların %20'sinde mevcuttu. Bu veriler ışığında, primer tümör tanısı konduktan sonra 5 yılın üzerinde hastalısız sağ kalan hastalarda lokal rekürrens her an gözlenebilir ve bu nedenle çok yakın takip edilmeleri gerekmektedir (120).

Tam tersi, primer sistektomi sonrası 5 yıl içinde rekürrens gelişmeyenler, devamlı hastalısız kabul edilebilirler (121). Ayrıca dikkatli takip edilen hastalarda, klinik olarak tanınamayan rekürrensler tamamen dışlanamayabilmektedir. Scher ve ark (122), TUR-MT ve kemoterapi sonrası hastalısız kabul edilen hastaların %33'ünde kas invaziv mesane tümörü saptadılar. Lynch ve ark (123), mesane koruyucu tedavi boyunca dayanılmaz sıkışma hissi nedeniyle sistektomi uygulanmış 5 hastada klinik belirsiz rezidü mesane kanseri saptamışlardır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Üroloji Kliniğinde yürütülmüştür.

Çalışma Dizaynı:

Bu çalışma 1991 ile 2010 yılları arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Üroloji Kliniğinde mesane tümörü nedeniyle sistektomi yapılan 460 hastanın verileri retrospektif olarak incelenerek yapıldı.

Operasyon öncesi hastalara işlem hakkında detaylı bilgi verilerek hastalardan onam formu alındı.

Yöntem:

Tüm hastalara operasyon öncesi kardiyoloji ve göğüs hastalıkları konsultasyonu istenmiştir. Kardiyak ve pulmoner hastalığı olan hastalar cerrahi dışı tedaviye yönlendirilmiştir. Hastalara operasyon öncesi 3 gün barsak temizliği yapıldı. İlk iki gün eritromisin 500 mg tb 2X1, ornidazol 500 mg tb 2X1 ve sulu gıda verildi. Üçüncü gün antibiyotiğe aynı şekilde devam edilerek oral gıda alımı durduruldu. Üçüncü gün ek olarak purgatif amaçlı dibazik sodyum fosfat + monobazik sodyum fosfat (FLEET FOSFO-SODA 90 ML SOLÜSYON) verildi. Hastalara hemen operasyon öncesi bağırsak temizliği için lavman yapıldı.

Cerrahi spesmen, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı tarafından histopatolojik olarak değerlendirildi.

İstatistiksel yöntem:

Tüm istatistiksel değerlendirmeler için Windows için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 16.0 paket programı kullanıldı. Analizleri her bir parametre için yapıldı. Betimleyici istatistik olarak frekanslar, yüzdeler, ortalama ve standart hata değerleri

hesaplanmıştır. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare, nicel değişkenlerinin karşılaştırılmasında t-testi ve tek yönlü varyans analizi yapılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Kliniğimizde mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi uygulanan 460 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar 70 yaş ve üstü Grup 1, 70 yaşın altı Grup 2 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup tümör patolojik özellikleri, uzun dönem takip sonuçları, perioperatif mortalite ve komplikasyon açısından karşılaştırıldı. Her iki grup diversiyon tipleri, patolojik evre, grade, lenfatik tutulum, histolojik alt tip açısından incelendi. Grup 1'de hasta sayısı 79 (%16.1) , grup 2'de hasta sayısı 381 (%83,9) idi. Tüm hastaların (American Society of Anesthesiologists) ASA skoru < 3 idi ve olgular major cerrahi için risk taşııyordu.

4.BULGULAR

Tüm olguların 418'i erkek iken 42'si kadındı. Grup 1'deki olguların 67'si erkek 12'si kadındı. Grup'deki olguların 351'i erkek 30'u kadındı. Grup 1'de yaş ortalaması 73,3±3,01 (70-85) yıl iken Grup 2'de yaş ortalaması 58,3±7,47 (34-69) yıl olarak bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri

	≥ 70 (%)	< 70 (%)
Hasta sayısı	79 (%17.1)	381 (%82.9)
Erkek	67	351
Kadın	12	30
Yaş ortalaması	73.3± 3.01 (70-85)	58.3±7.47 (34-69)

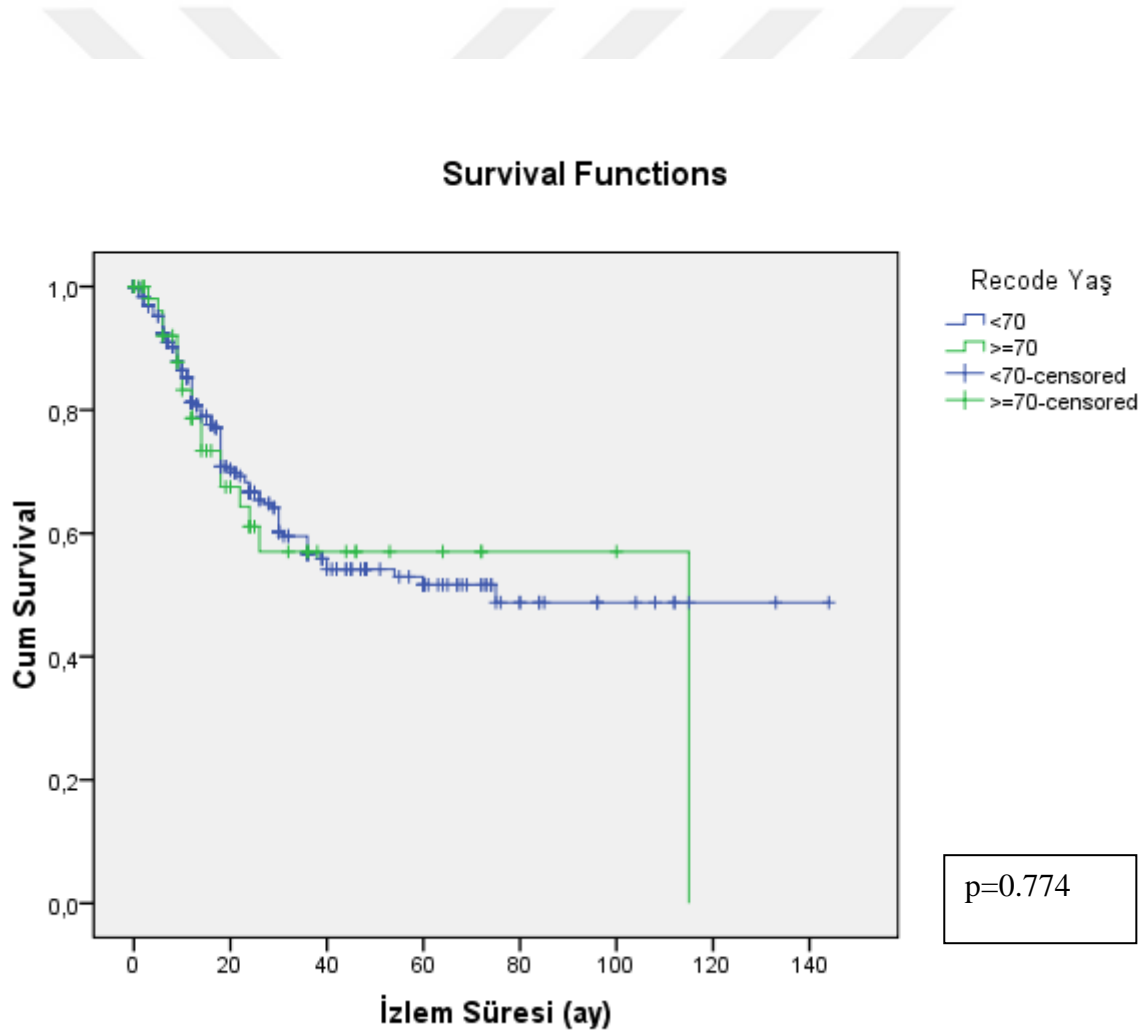
Gruplar arasında patolojik T evresi(p=0,631) , lenf nodu tutulumu(p=0,179) ve hücrel grade(p=0,567) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Perioperatif mortalite, 1.grupta %3,9 iken 2.grupta %3,4 olarak bulundu(p>0,05). Grup 1 ve grup 2 de perioperatif komplikasyon izlenme oranları %14,7 ve %17,5 idi(p=0,578) (Tablo 5).

Tablo 5. Perioperatif mortalite ve komplikasyon oranları

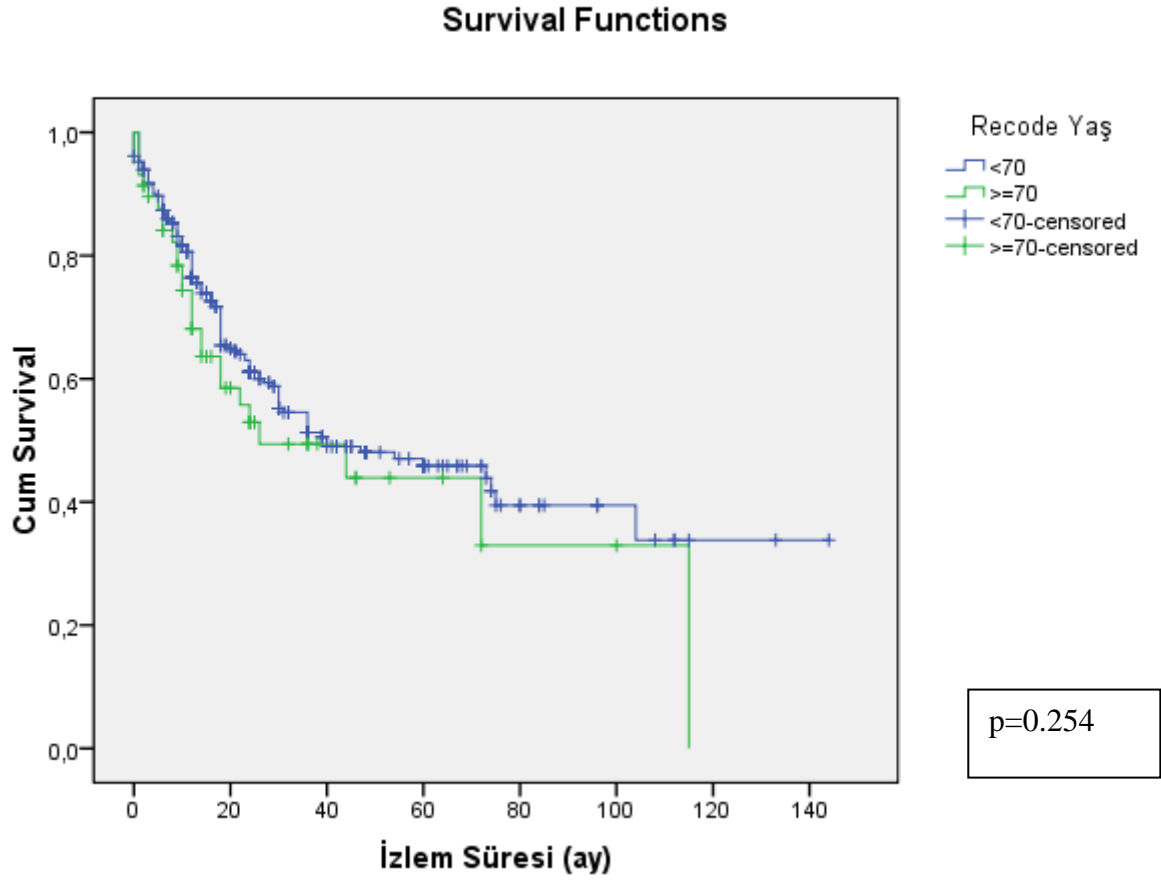
	≥ 70 (%)	< 70 (%)	p
Perioperatif mortalite	3.9	3.4	>0.05
Perioperatif komplikasyon	14.7	17.5	0.578

Beş yıllık hastalığa özgü sağkalım oranı 1. grupta %57,0 iken 2. grupta %51,6 idi. Hastalığa özgü ortalama sağkalım süreleri 1.grupta 71,68(\pm 8,53) ay ve 2.grupta 82,05(\pm 4,88) ay olarak tespit edildi($p=0,774$). Beş yıllık genel sağkalım(GS) oranı 1. grupta %43,9 iken, 2.grupta %45,9 idi. Ortalama GS süresi 1. grupta 54,02 \pm 8,47 ay iken 2.grupta 69,25 \pm 4,97 aydı($p=0,254$) (Tablo 6).(Şekil 1 ve 2)

Şekil 1. Tüm olguların hastalığa özgü sağkalım Kaplan Meier eğrisi



Şekil 2. Tüm olguların genel sağkalm Kaplan Meier eğrisi



Tablo 6. Beş yıllık hastalığa özgü sağkalım ve genel sağkalım süreleri

	≥ 70	< 70	p
5 yıllık HÖS	%57	%53	
HÖS süreleri (ay)	71.68 \pm 8.53	82.05 \pm 4.88	0.774
5 yıllık GS	% 43.9	% 45.9	
Ortalama sağkalım süreleri (ay)	52.02 \pm 8.47	69.25 \pm 4.97	0.254

Grup 1'deki olguların % 53.1'ine bricker tip üriner diversiyon, % 30.8'ine neobladder yapılırken % 13.9'una üreterokutaneostomi yapılmıştır. Diğer diversiyon tipleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Grup 1'deki (≥ 70 yaş) olguların diversiyon tipleri

Diversiyon tipi	Hasta sayısı	(%)
Üreterokutaneostomi	11	13.9
Bricker	42	53.1
Hemicoch poş	0	0
Neobladder	25	30.8
Mainz 2 poş	1	1.2
Islak poş	0	0
Toplam	79	100

Grup 1' deki olguların histopatolojik değerlendirilmesinde en sık görülen patolojik evre pT2b (% 27.8) iken ikinci sıklıkla görülen patolojik evrenin pT1 (%20.2) olduğu gözlenmiştir. Grup 1' deki tüm olguların patolojik evreleri Tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 8. Grup 1' deki (≥ 70 yaş) olguların patolojik evre dağılımları

Patolojik evre	Hasta sayısı	(%)
T0	0	0
T1	16	20.2
T2a	7	8.8
T2b	22	27.8
T3a	11	13.9
T3b	15	18.9
T4	8	10.1
Toplam	79	100

Grup 1' deki olguların büyük çoğunluğu,%97.5'i, grade 2 ve 3 tümöre sahipken olguların yalnızca %2.5'inde grade 1 tümör saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Grup 1' deki (≥ 70 yaş) olguların grade dağılımı

Grade	Hasta sayısı	(%)
1	2	2.5
2	24	30.3
3	53	67.2
Toplam	79	100

Yapılan bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu sonucunda grup 1'deki olguların % 22.8'inde lenf nodu tutulumu gözlenirken %77.2' sinde lenf nodu tutulumu gözlenmemiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Grup 1'deki (≥ 70 yaş) olguların lenf nodu durumu

Lenf nodu tutulumu	Hasta sayısı	(%)
Var	18	22.8
Yok	61	77.2
Toplam	79	100

Grup 1'deki olguların % 82.2'sinde transizyonel hücreli karsinom (TCC) saptanırken %17.8'inde transizyonel hücreli karsinom dışı (Non-TCC) hastalık saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Grup 1'deki (≥ 70 yaş) olguların TCC-NonTCC oranları

	Hasta sayısı	(%)
TCC	65	82.2
Non TCC	14	17.8
Toplam	79	100

Grup 2'deki olguların % 48.1'ine bricker tip üriner diversiyon, % 28.2'sine neobladder yapılırken % 11.8'ine üreterokutaneostomi yapılmıştır. Diğer diversiyon tipleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Grup 2'deki (< 70 yaş) olguların diversiyon tipleri

Diversiyon tipi	Hasta sayısı	(%)
Üreterokutaneostomi	45	11.8
Bricker	183	48.1
Hemicoch poş	12	3.1
Neobladder	108	28.2
Mainz 2 poş	31	8.1
Islak poş	2	0.5
Toplam	381	100

Grup 2' deki olguların histopatolojik değerlendirilmesinde en sık görülen patolojik evre pT2b (% 22.3) iken ikinci sıklıkla görülen patolojik evrenin pT3b (%21.2) olduğu gözlenmiştir. Grup 2'deki tüm olguların patolojik evreleri Tablo 13' te gösterilmiştir.

Tablo 13. Grup 2'deki (< 70 yaş) olguların patolojik evre dağılımları

Patolojik evre	Hasta sayısı	(%)
T0	2	0.7
T1	61	15.5
T2a	46	12.07
T2b	85	22.3
T3a	47	12.3
T3b	81	21.2
T4	59	15.4
Toplam	381	100

Grup 2'deki olguların büyük çoğunluğu,%93.1'i, grade 2 ve 3 tümöre sahipken olguların yalnızca % 6.9'inde grade 1 tümör saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Grup 2'deki (< 70 yaş) olguların grade dağılımı

Grade	Hasta sayısı	(%)
1	24	6.9
2	87	21.9
3	271	71.2
Toplam	381	100

Yapılan bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu sonucunda grup 2'deki olguların % 28.08'inde lenf nodu tutulumu gözlenirken %71.32' sinde lenf nodu tutulumu gözlenmemiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Grup 2'deki (< 70 yaş) olguların lenf nodu durumu

Lenf nodu tutulumu	Hasta sayısı	(%)
Var	107	28.08
Yok	272	71.32
Toplam	381	100

Grup 2'deki olguların % 78.2'sinde transizyonel hücreli karsinom (TCC) saptanırken %21.8'inde transizyonel hücreli karsinom dışı (Non-TCC) hastalık saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Grup 2'deki (< 70 yaş) olguların TCC-NonTCC oranları

	Hasta sayısı	(%)
TCC	298	78.2
Non TCC	83	21.8
Toplam	381	100

Tüm gruplarda Cox regresyon testiyle sağkalımı istatistiksel olarak etkileyen faktörlerin patolojik tümör histolojisi (p=0,012) ve lenf nodu tutulumu(p=0,000) olduğu saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Mesane kanserleri değişken doğal seyir gösteren heterojen bir tümör türüdür. Spektrumun bir ucunda düşük gradeli düşük progresyon oranları gösteren tümörler varken diğer uca yüksek gradeli , 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) (124). Üriner sistemde değişik tiplerde kanserler görülebilse de en sık karşılaşılan kanser türü değişici epitel kaynaklı olanlardır (125). Mesane kanserinin % 5'ten azı squamoz hücreli kanserlerdir,adenokanserler daha da az görülür (126). Şistozomiasisin endemik olarak görüldüğü alanlarda squamoz hücreli kanserler daha sık görülmektedir (127).

Mesane kanseri, Batı dünyasında erkeklerde prostat, akciğer ve kolon kanserini takiben en sık görülen dördüncü kanser türüdür. Kadınlar arasında 8. sırada görülen kanser türüdür (128). Avrupa ve Amerika'da erkeklerde görülen kanserlerin %5-10'unu mesane kanserleri oluşturur. Yetmiş beş yaşından genç erkeklerde mesane kanseri gelişme riski % 2-4 iken kadınlarda bu oran % 0.5-1'dir.(129)

Altmış beş yaştan büyük insanlar yaşlı popülasyonunu oluşturmaktadır. Yaşlı popülasyon genç yaşlı (65-74 yaş), yaşlı (75-84 yaş) ve çok yaşlı (>85) olmak üzere üç alt grubada ayrılmıştır (130). Yaşlanma ile fizyolojik rezervde azalma ve bir çok hayati organ ve sistemlerin fonksiyonlarında önemli kısıtlanmalar meydana gelmektedir. Herhangi bir komorbidite varlığında bu daha da ağırlaşarak hastaların büyük cerrahi prosedürlerle başa

çıkmasını güçleştirmektedir İleri yaş hastada sistektomi ürologlar için zor bir konudur. Bu hastaların çoğunda beslenme yetersizliği, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diabetes mellitus gibi komorbidite durumlarından bir yada birkaçı birlikte mevcuttur (131). Radikal sistektomi operasyonu yapılan yaşlı hastalarda perioperatif mortalite ve komplikasyon oranları literatürde farklı oranlarda verilmiştir. Perioperatif mortalite 30 günlük ve 90 günlük olmak üzere iki şekilde tarif edilmiştir. (7,14,15,132-145). Çalışmamızda perioperatif mortalite ilk 30 gün olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubumuzda perioperatif mortalite % 3.9, komplikasyon % 14.7 oranında gözlenmiştir.

Üriner diversiyon sonrası gözlenen komplikasyonlar 2 kategoride toplanmaktadır (146). Aşağıda kategorize edilmiştir.

1-Üriner diversiyonlara özgü olmayan komplikasyonlar

2-Üriner diversiyonlara özgü komplikasyonlar

- a) Kullanılan barsak segmentiyle ilişkili komplikasyonlar
- b) Üretero-intestinal anastomoza bağlı komplikasyonlar
- c) Kondiüte özgü komplikasyonlar

Perioperatif mortalitenin değerlendirilmesinde operasyonun yapıldığı merkezinde deneyimi vurgulanmıştır. ‘High-volume hospitals’ olarak tanımlanan yılda 10’dan fazla sistektomi operasyonunun yapıldığı merkezlerde perioperatif mortalitenin anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir (147). Kliniğimizde mesane tümörü nedeniyle yılda ortalama 20 radikal sistektomi operasyonu yapılmaktadır.

Tablo 17. Literatürdeki yaşlı hastalarda yapılan sistektominin mortalite ve komplikasyon oranları

Referans	Hasta sayısı	Hasta yaşı	Mortalite(%)	Komplikasyon(%)
Chang ve ark (11)	44	≥ 75	0	4.5-22.7
Game ve ark (132)	25	≥ 75	4	25-64
Lance ve ark (133)	33	≥ 80	0	60.6
Saika ve ark (134)	12	≥ 75	0	42
Soulie ve ark (12)	73	≥ 75	2.7	16.4-46.5
Knap ve ark (135)	55	≥ 70	7.2	53
Gupta ve ark (136)	41	≥ 70	7.3	12.2-29.7
Zebic ve ark (137)	53	≥ 75	7.5	28
Deliveliotis ve ark (138)	54	≥ 75	2	35-56
Clark ve ark (11)	364	≥ 70	4	14-37
May ve ark (139)	44	≥ 75	2.3	38.6
Yamanaka ve ark (140)	72	≥ 80	4.2	20.8-30.6
Liguori ve ark (141)	20	≥ 80	5	35
Baström ve ark (142)	127	≥ 65	5.5	14
Sogni ve ark (143)	85	≥ 75	6	30.8
Collado Serra ve ark (144)	39	≥ 75	5	28
March Villalba ve ark (145)	57	≥ 70	8.8	5.3-43.9
Mevcut çalışma	79	≥ 70	3.9	14.7

Yaşlı hastalarda radikal sistektomi yapılan olgularda beş yıllık genel sağkalım literatürde % 5 ile % 54 arasında değişmektedir. Bizim çalışma grubumuzda bu oran % 43.9 oranındadır. Beş yıllık sağkalım oranı literatürle uyumlu olup bir çok çalışmadan daha iyi değere sahiptir. Bunun nedeni hastaların preoperatif performans durumlarının iyi olması ve kliniğimizin bu operasyondaki deneyimi ile açıklanabilir. (14,133,135-139,141,143,148). (Tablo 17). Hastaların preoperatif fiziksel durumunu belirlemede American Society of Anesthesiologists (ASA) tarafından skorlama sistemi tanımlanmıştır (149). Bu skorlamaya göre;

ASA 1. Normal sağlıklı bir hasta.

ASA 2. Hafif sistemik hastalığı olan bir hasta.

ASA 3. Şiddetli sistemik hastalığı olan bir hasta.

ASA 4. Yaşam için sürekli bir tehdit ciddi sistemik hastalığı olan bir hasta.

ASA 5. Ameliyatsız yaşam ümidi olmayan,ölümcül hasta

ASA 6. Beyin ölümü bildirilmiş, organ nakli için bekletilen hasta

olmak üzere 1'den 6'ya kadar numaralandırılmıştır.

Perioperatif mortalitenin 70 yaşından büyük hastalarda anlamlı oranda arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (135,150). Bizim çalışma grubunda her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumun hasta grubumuzun kardiyak ve pulmomer komorbitesinin olmamasından kaynaklanmış olabilir. Bazı çalışmalarda postoperatif komplikasyonların ortaya çıkmasında ASA skorunun önemini vurgulamıştır (142,151-153). Bizim çalışmamızda tüm olguların ASA skoru 3'ten küçüktü. Kas invaziv

veya rekürren mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılan hastalarda yaşın tek başına kontrendikasyon olmadığı bildirilmiştir (154).

Wood ve ark. ≥ 70 yaş (ortalama 75) 38 hasta ve daha genç 98 olgunun sistektomi sonuçlarını karşılaştırmışlar ve hastanede yatış süresi, morbidite ve mortalite açısından her iki yaş grubunu benzer bulmuşlardır (9). Benzer şekilde Rosario ve ark. da radikal sistektomi sonuçlarını yaş gruplarına göre (< 70 ve ≥ 70 yaş olmak üzere) karşılaştırmalı olarak yayınlamışlardır. Preoperatif komorbidite ve cerrahi morbidite yaşlı grupta daha fazla olmasına rağmen, ameliyat sonrası ölüm genç hasta grubunda %3, yaşlı grupta ise %0 rapor edilmiştir (155). Leibovitch ve ark. da invaziv mesane kanserli ardışık 132 olgunun 70 yaşından genç 69 hastanın tümüne ve ≥ 70 yaş 63 hastanın 42'sine radikal sistektomi, hastalık evresi ve sağlık durumu açısından benzer 21 olguya da alternatif tedaviler (transüretral rezeksiyon \pm intravezikal/sistemik kemoterapi, eksternal radyoterapi, parsiyel sistektomi veya destek tedavisi) uygulamışlardır. Bir yıllık mortalite, sistektomi grubunda genç ve yaşlı hastalarda benzer (sırasıyla %9 ve %14) iken alternatif tedavi uygulanan yaşlı hasta grubunda %86 rapor edilmiştir.(156). Bu sonuçlara dayanarak yazarlar, yaşlı hasta popülasyonunda sadece yaş nedeniyle sistektomiden vazgeçilmemesi gerektiğini savunmuşlardır. İleri yaş hastada sistektomi ile ilgili en kapsamlı çalışmalardan biri University of Southern California'dan Figueroa ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (157). Araştırmacılar invaziv mesane kanseri nedeniyle sistektomi yapılan yaşlı (≥ 70 yaş) 404 hasta ve daha genç (< 70 yaş) 762 olguya ait sonuçları karşılaştırmışlar ve cerrahi morbidite, hastanede yatış süresi, erken ve geç mortalite ve kanser nüks hızını iki grupta benzer bulmuşlardır. Genel mortalite bu geniş seride oldukça düşük olup, yaşlı grupta %2.8, genç grupta %2.2 rapor edilmiştir. İlginç olarak 80 yaş ve üzeri 52 hastada perioperatif hiç ölüm rapor edilmemiştir. Sistektomi için genel olarak sağlıklı, yeterli kardiyak ve pulmoner fonksiyonlara sahip

hastaları seçtiklerini vurgulamak gerekir. Aynı merkezden Clark ve arkadaşları bu kez sadece primer mesane değişici epitel hücreli kanserli hastalarda küratif amaçlı yapılan sistektomileri dahil ettikleri güncellenmiş sonuçları tekrar yayınlamışlardır (14). Eskiden ileri yaş hastalarda invaziv mesane kanserinin tedavisi büyük çoğunlukla sistektomi dışı yöntemlerle yapılmakta idi. Hasta seçimindeki karışıklıklar ve prospektif veri eksikliği nedeniyle kesin yargıya varmak zor olmakla birlikte yayınlanmış sonuçların çoğu ne yazık ki ümit verici değildir. Pollack ve ark. eksternal radyoterapi uygulaması sonrası %32 istenmeyen yan etki ve 5 yıllık %32 sağkalım rapor ederken, Holmang ve ark. radikal radyoterapi sonrası ort. sağkalımı 16 ay uzak metastazla birlikte veya tek başına lokal nük oranını ise %53 olarak rapor etmişlerdir (158,159).

Holmang ve ark. Transüretal rezeksiyon (TUR) sonrası 5 yıl sonunda sadece %14 hastanın hayatta olduğunu ve hastaların çoğunun kanser progresyonu nedeniyle kaybedildiğini bildirmişlerdir (160). Son yıllarda Transüretal rezeksiyon + kemo-radyasyon kombinasyonu ve mesane koruma protokolleri denenmekte olup, Shipley ve ark. hastaların %65'inde mesane korumanın mümkün olduğunu ve 5 yıllık %54 sağkalım elde edildiğini rapor etmişlerdir (161). Araştırmacılar hiçbir hastada sistektomi gerektiren istenmeyen yan etki ile karşılaşmadığını not etmişlerdir. Bu sonuçlar ümit vericidir ancak başka çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır.

T2-4aN0(Nx)M0 mesane tümörlü hastalar için standart tedavi yöntemi radikal sistektomi olarak kabul edilmekte ve bu yöntem ile hastaların yaklaşık %50-65'inde 5 yıllık, %40-45'inde ise 10 yıllık sağkalım sonuçları elde edilebilmektedir (162,163). Bu sonuçları etkileyen en önemli bağımsız prognostik faktörlerin tümörün patolojik evresi ve lenf nodu tutulumu olduğu bilinmektedir (164). Kas invazif mesane kanserli hastalarda transüretal

rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi tek başlarına küratif olarak değerlendirilmemekte ve tedavi kılavuzlarında monoterapi olarak önerilmemektedir (165). Mesane koruyucu yaklaşım olarak transüretral rezeksiyon ve sonrasında uygulanan kemo-radyoterapiyi içeren multimodal tedavi ile seçilmiş hastalardan oluşan serilerde %60-80 tam cevap oranları ve radikal cerrahi ile karşılaştırılabilecek uzun dönem sağkalım sonuçları (%50-60, 5 yıllık sağkalım) bildiren çalışmalar mevcuttur (166-168). Bu yaklaşım uygulandığında hastaların %40-45'i 5 yıl sonunda intakt mesaneleri ile yaşamlarını sürdürebilmektedir (166). Primer TUR-MT sonrası yapılan re-TUR'da patolojik olarak tümör gösterilememesi (pT0), uygulanacak radyo-kemoterapi için önemli bağımsız bir pozitif prognostik faktördür. Mesane koruyucu yaklaşımın önemli dezavantajı tedavi başarısızlığı durumunda sistektominin "gecikmiş" olarak uygulanması ve başarısının azalmasıdır. Yaşam boyu yakın takip ve yüksek hasta uyumu gerektirmesi ve özelleşmiş multidisipliner merkezlerde uygulanabilmesi bu tedavi yaklaşımını kısıtlayan başlıca faktörlerdir. Belirtilen nedenlerden dolayı avrupa üroloji kılavuzlarına göre multimodal tedavi yalnızca "klinik ya da kişisel nedenlerle sistektomi düşünülmeyen iyi bilgilendirilmiş ve uyumlu hastalara" önerilmektedir (165).

6.SONUÇ

Çalışmamızda yaşlı hastalarda mesane tümörü nedeniyle uygulanan radikal sistektomi operasyonu onkolojik sonuçlar, mortalite ve komplikasyon açısından genç hastalarla benzer sonuçlar verdiğini tespit ettik. Bu nedenle hasta yaşının tek başına radikal sistektomiler için kontrendikasyon teşkil etmemesi gerektiğini ve seçilmiş olgularda radikal sistektomi operasyonunun güvenle yapılabileceğini düşünüyoruz.

7.ÖZET

Radikal Sistektomi Operasyonunun Yaşlı Hastalarda Uygulanabilirliği

Amaç: Bu çalışmada amacımız, izlenme sıklığı ileri yaşla birlikte artan mesane kanserinde, hasta yaşının tümör özellikleriyle olan ilişkisini araştırmak ve sistektomi sonrası onkolojik sonuçlara olan etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi uygulanan 460 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar 70 yaş ve üstü Grup 1, 70 yaşın altı Grup 2 olmak üzere 2'ye ayrıldı. Gruplarda tümör patolojik özellikleri ve uzun dönem takip sonuçları karşılaştırıldı. Grup 1'de hasta sayısı 79 (%16.1) , grup 2'de hasta sayısı 381 (%83,9) idi. Grup 1'de yaş ortalaması 73,3±3,01 (70-85) yıl, Grup 2'de yaş ortalaması 58,3±7,47 (34-69) yıl olarak bulundu. Tüm hastaların (American Society of Anesthesiologists) ASA skoru <3 idi ve major cerrahi için risk taşımıyordu.

Bulgular: Gruplar arasında patolojik T evresi(p=0,631) , lenf nodu tutulumu(p=0,179) ve hücresel grade(p=0,567) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Perioperatif mortalite, 1.grupta %3,9 iken 2.grupta %3,4 olarak bulundu(p>0,05). 1.ve 2.grupta perioperatif komplikasyon izlenme oranları %14,7 ve %17,5 idi(p=0,578). Beş yıllık hastalığa özgü sağkalım oranı 1. grupta %57,0 iken 2. grupta %51,6 idi. Hastalığa özgü ortalama sağkalım süreleri 1.grupta 71,68(±8,53) ay ve 2.grupta 82,05(±4,88) ay olarak tespit edildi(p=0,774). Beş yıllık genel sağkalım(GS) oranı 1. grupta %43,9 iken, 2.grupta %45,9 idi. Ortalama GS süresi 1. grupta 54,02±8,47 ay iken 2.grupta 69,25±4,97 aydı(p=0,254). Tüm gruplarda Cox regresyon testiyle sağkalımı istatistiksel olarak etkileyen faktörlerin patolojik tümör histolojisi(p=0,012) ve lenf nodu tutulumu(p=0,000) olduğu izlendi.

Sonuç: Çalışmamızda yaşlı hastalarda mesane tümörü nedeniyle uygulanan radikal sistektominin onkolojik sonuçlar açısından erken yaşlarla benzer sonuçlar verdiğini tespit ettik. Bu nedenle hasta yaşının tek başına radikal sistektomiler için kontrendikasyon teşkil etmemesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri; radikal sistektomi; yaşlı hastalar



8.ABSTACT

The Feasibility of Radical Cystectomy Operation in Elderly Patients

Objectives: In this study we aimed to investigate the relation between age and tumor characteristics and to evaluate oncologic results after radical cystectomy in bladder cancer which incidence increasing by age.

Materials and Methods: We reviewed 460 patients retrospectively who underwent radical cystectomy. Patients were divided into two groups; greater than or equal to 70 (group 1) and less than 70-year-old (group 2). We compared tumor pathological characteristics and results of the long term follow-up in both groups. The first group included 76(16,7%) patients and the second 379(83,3%). Mean age were $73,3 \pm 3,01$ (70-85) in group 1, and $58,3 \pm 7,47$ (34-69) in group 2. All of the patients (American Society of Anesthesiologists) ASA score is less than three and there was no risk for major surgery.

Results: There were no any difference between pathological T stage($p=0,567$), lymph nodes involvement($p=0,179$), histological grade($p=0,567$) in both groups. Perioperative mortality were 3,9% in group1 and 3,4% in group 2($p>0,05$). Perioperative complication rates were 14,7% in group1 and 17,5% in group 2($p=0,578$). Five years disease specific survival(DSS) rates were 57,0% in group 1 and 51,6% in group 2. The mean DSS periods were $82,05 \pm 4,88$ months in group 1 and $71,68 \pm 8,53$ months in group 2. Five years general survival rates were 43,9% in group 1, 45,9% in group 2. Mean general survival periods were; $54,02 \pm 8,47$ in group 1 and $69,25 \pm 4,97$ in group 2. In cox regression analyse; tumor stage($p=0,012$) and lymph node involvement($p<0,001$) were significant factors affected the survival in both groups.

Conclusion: We found similar oncological results in patients who underwent radical cystectomy with bladder cancer between young and elderly patients. We believe that age is not a contraindication factor in the radical cystectomy operations.

Key words: Radical cystectomy; bladder cancer; elderly patients



9.KAYNAKLAR

1. Hoyert DL, Kochanek MA, Murphy SL: Deaths: Final data for 1997. Nat Vital Stat Rep, 47:1, 1999.
2. Lance RS, Grossman HB: Cystectomy in the elderly. Semin Urol Oncol, 19: 51-55, 2001.
3. Vincent, G. K., Velkoff, V. A: The older population in the United States : 2010 to 2050. U.S. Census Bureau 2010.
4. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol. 2007 Mar;18(3):581-92.
5. Edwards BK, Howe HL, Ries LA, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, Wingo PA, Jemal A, Feigal EG. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. Cancer. 2002 May 15;94(10):2766-92.
6. Probability of developing invasive cancers over selected age intervals by sex, US, 2002-2004. Accessed April 18, 2009.
7. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. Guidelines on bladder cancer: muscle-invasive and metastatic. Accessed April 18, 2009.
8. Skinner EC, Lieskovsky G, Skinner DG. Radical cystectomy in the elderly patient. J Urol 1984; 131: 1065–8
9. Wood DP Jr, Montie JE, Maatman TJ, Beck GJ. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder in the elderly patient. J Urol 1987; 138: 46–8
10. Ogawa A, Yanaisawa Y, Nakamoto T, Wajiki M, Hirabayashi N, Nakama M Treatment of bladder cancer in patients more than 80 years old. J Urol 1985; 134 889–91
11. Chang SS, Alberts G, Cookson MS, Smith JA Jr. Radical cystectomy is safe in elderly patients at high risk. J Urol. 2001 Sep;166(3):938-41.
12. Soulie M, Straub M, Game X, et al: A multicenter study of the morbidity of radical cystectomy in select elderly patients with bladder cancer. J Urol, 167: 1325-1328, 2002.
13. Donat SM, Siegrist T, Cronin A, Savage C, Milowsky MI, Herr HW. Radical cystectomy in octogenarians--does morbidity outweigh the potential survival benefits? J Urol. 2010 Jun;183(6):2171-7.
14. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Cai J, Miranda G, Lieskovsky G, Skinner DG Radical cystectomy in the elderly: Comparison of survival between younger and older patients. Cancer. 2005 Feb 1;103(3):546-52.

15. Wood DP Jr, Montie JE, Maatman TJ, Beck GJ. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder in the elderly patient. *J Urol*.1987 Jul;138(1):46-8.
16. Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, et al: Aggressive treatment for bladder cancer is associated with improved overall survival among patients 80 years old or older. *Urology*, 62: 292-297, 2004.
17. Giovanni Lughezzani MD , Maxine Sun BSc¹ , Shahrokh F. Shariat MD, Lars Budäus MD, Rodolphe Thuret MD¹, Claudio Jeldres MD, Daniel Liberman MD, Francesco Montorsi MD, Paul Perrotte MD, Pierre I. Karakiewicz MD. A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer*. Volume 117, Issue 1, pages 103–109, 1 January 2011
18. Stroumbakis N, Herr HW, Cookson MS, et al: Radical cystectomy in the octogenerian. *J Urol*, 158: 2113-2117, 1997.
19. Walsh P.C, Retik A.B, Vaughan E.D, Wein A.J: *Campbell Urology*, 8th edn.
20. Sobin DH, Witteking CH: *Classification of Malignant Tumours*, 6th edn. Wiley- Liss: New York, 2002.
21. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström P-U, Stöckle M, Sternberg C:EAU Guidelines Bladder Cancer Working Group. *EAU Guidelines 2004*
- 22 Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, Sylvester R, Debuyne FM, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W: Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. *Eur J Cancer* 1995; 31A(11): 1840-1846.
23. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA: Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol* 1989; 142: 284-288.
24. Witjes JA, Kiemeny LM, Oosterhof GON, Debruyne FMJ: Prognostic factors in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1992; 21: 89-97.
25. Kurth KH, Ten Kate FJW, Sylvester R: Prognostic factors in superficial bladder tumors. *Problems in Urology* 1992; 6: 471-483.
26. Allard P, Bernard P, Fradet Y, Tetu B: The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol* 1998; 81: 692-698.
27. M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou, M. Rouprêt Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive)Bladder Cancer.European Association of Urology 2010.
28. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB,

- Stanisic TH, Smith JA Jr, Sullivan J, Sarosdy MF: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991; 325: 1205-1209.
29. Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlén BJ: Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette- Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1999; 161: 1124- 1127.
30. Herr HW, Laudone VP, Badalament RA, Oettgen HF, Sogani PC, Freedman BD, Malamed MR, Whitmore WF Jr: Bacillus Calmette-Guérin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1450- 1455.
31. Lamm DL: Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 573-580.
32. Oosterlinck W: Guidelines on diagnosis and treatment of superficial bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol*, 56(1): 65-72, 2004
33. Parmar MKB, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA: Prognostic factors for recurrence and follow-up policies in treatment of superficial bladder cancer. *J Urol*.142: 284-288, 1989
34. Reading J, Hall RR, Parmar MKB: The application of a prognostic factor analysis for Ta/T1 bladder cancer in routine urological practice. *Br J Urol*, 75: 604-608, 1995.
35. Skinner DG, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner EC, Boyd SD, Figueroa A, Jones P, Cote R, Groshen S: 25-year experience in the management of invasive bladder cancer by radical cystectomy. *Eur Urol*, 33 Suppl 4: 25-6, 1998.
36. 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*, 176 (2): 486-492, 2006.
37. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001;19:666-675.
38. Stein JP, Skinner DG: Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a Standard procedure. *World J Urol*, 24 (3): 296-304, 2006.
39. Ghoneim MA, El-Mekresh MM, El-Baz MA, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1026 cases. *J Urol*, 158: 393-399, 1997.
40. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today- a homogenous series without neoadjuvant therapy. *J Cin Oncol*, 21: 686-690, 2003.
41. Malkowitz SB, Nichols P, Lieskovsky GA, et al. The role of radical cystectomy in the

management of high-grade superficial bladder cancer. *J Urol* 44: 641-645, 1990.

42. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathologic study with an emphasis on the inadequacy of the TNM classification. *J Urol*, 445: 45-50, 1991.

43. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Cote RJ, Groshen S, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG: Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. *Urology*, 51(6): 951-5, 1998.

44. Leuret T, Hervé JM, Barré P, Gaudez F, Lugagne PM, Barbagelatta M, Botto H: Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatectomy. *Eur Urol*, 33(2):170-4, 1998.

45. Mundy AR, Nurse DE, Dick JA, Murray KH: Continence and potency preserving cystoprostatectomy and substitution cystoplasty for patients with bladder cancer. *Br J Urol*, 58(6):664-8, 1986.

46. Gschwend JE, Fair WR, Vieweg J, et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: Contemporary results and remaining controversies. *Eur Urol* 2000;38:121- 130.

47. Solsona E, Iborra I, Ricos J, et al. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ: its impact on management. *Urology* 1997;49:347-352.

48. Sweeny P, Kursh ED, Resnick MI, et al. Partial cystectomy. *Urol Clin North Am* 1992;19:10701-10711.

49. Burnet AL, Epstein JI, Marshall FF, et al. Adenocarcinoma of the urinary bladder: Classification and management. *Urology* 1991;37:315-321.

50. Given RW, Wajzman Z, et al. Bladder sparing treatments for muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *AUA Update Series* 1997;16:41-48.

51. Brannan W, Ochsner MG, Fuselier HA, et al. Partial cystectomy in the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1978;119:213.

52. Kaneti J, et al. Partial cystectomy in the management of bladder carcinoma. *Eur Oncol* 1986;12:249.

53. Viewer J, Gschwend JE, Herr HW, et al. Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. *J Urol* 161:449-454, 1999.

54. Skinner DG, et al. Management of invasive bladder cancer A meticulous pelvic node dissection can make a difference. *J Urol* 1982;128:34-6.

55. Poulsen AL, Horn T, Steven K: Radical cystectomy: extending the limits of pelvic node dissection improved survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall.

JUrol 1998, 160:2015-2019.

56. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK: Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000, 85:817-823.

57. Hart S, Skinner EC, Meyerowitz BE, et al. Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in patients with an ileal conduit, cutaneous or uretral kock pouch. *J Urol*, 162 (1): 77-81, 1999.

58. Kitamura H, Miyao N, Yanase M, Masumori N, Matsukawa M, Takahashi A, Itoh N, Tsukamoto T: Quality of life in patients having an ileal conduit, continent reservoir or orthotopic neobladder after cystectomy for bladder carcinoma. *Int J Urol* 1999 Aug;6(8):393-9.

59. Mansson A, Mansson W: When the bladder is gone: quality of life following different types of urinary diversion. *World J Urol* 1999;17:211-218.

60. Neal DE: Complication of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *BMJ* 1985; 290:1695-1697.

61. Fisch M, Wammack R, Hohenfellner R: The sigma rectum pouch (Mainz pouch II). *World J Urol* 1996; 14: 68-72.

62. El-Mekresh MM, Hafez AT, Abol-Enein H, et al.: Double folded. rectosigmoid bladder with a new ureterocolic antireflux technique. *J Urol* 1997;157:2085.

63. Benson MC, Olsson CA: Continent urinary diversions. *Urol Clin North Am* 1999; 26 (1): 125-147.

64. Lampel A, Fisch M, Stein R: Continent diversion with the Mainz pouch. *World J Urol* 1996; 14:85-91

65. Mills RD, Studer UD: Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol*. 1999;161:1057-1066.

66. Hautmann, RE, De Petriconi R, Gottfried HW, Kleinschmidt K, Gschwend JK: The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of follow up. *J Urol*. 1999, 161: 422-427.

67. Steven K, Poulsen AL: The Orthotopic Kock. ileal neobladder: Functional results, urodynamic. features, complications and survival in 166 men. *J Urol* 2000; 164:288-295.

68. Hall RR: Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Proc ASCO* 2002; 21.

69. Sharma P, Bajorin D: Controversies in neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle invasive urothelial cancer and clinical research initiatives in locally advanced disease.

Am Soc Clin Oncol, Educational Book for 39th Annual Meeting: 478-487, 2003

70. Raghavan D, Quinn D, Skinner DG, Stein JP: Surgery and adjunctive chemotherapy for invasive bladder cancer. *Surgical Oncology*. 11(1-2): 55-63, 2002.
71. Sweeney P, Kursh ED, Resnick MI: Partial cystectomy. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 701-11.
72. Hall RR: Transurethral resection and staging of bladder cancer. In: Hall RR (ed). *Clinical Management of Bladder Cancer*. Arnold: London, pp. 67-97, 1999.
73. Whiteway J, Grosse JO, Hall RR, et al. Full-thickness resection (FTR) for muscle invasive bladder cancer. *European Urology*, European Association of Urology Xth Congress, Genoa, Italy, July 22-25. 1992.
74. Barnes RW, Dick AL, Hadley HL. et al. Survival following transurethral resection of bladder carcinoma. *Cancer Res*. 1977; 37:2895-2898.
75. O'Flynn JD, Smith JM, Hanson JS: Transurethral resection for the assessment and treatment of vesical neoplasms. *Eur Urol* 1975; 1: 38-40.
76. Malmstrom PU, Busch C, Norlen BJ: Recurrence, progression and survival in bladder cancer. A retrospective analysis of 232 patients with greater than or equal to 5-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 1987; 21: 185-95.
77. Wijkstrom H, Edsmyr F, Nilsson B: Treatment of invasive grade 3 transitional cell bladder cancer. A retrospective study of 10 years experience with external irradiation and preoperative irradiation and cystectomy. *Eur Urol* 1987; 13: 300-4.
78. Davidson SE, Symonds RP, Snee MP, Upadhyay S, Habeshaw T, Robertson AG: Assessment of factors influencing the outcome of radiotherapy for bladder cancer. *Br J Urol* 1990; 66: 288-93.
79. Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, Connolly JG, Jewett M, Thomas GM, et al. Radical radiotherapy for muscle invasive TCC of the bladder: Failure analysis. *J Urol* 1989; 142: 1448-54.
80. Smaaland R, Akslen LA, Tonder B, et al. Radical radiation treatment of invasive and locally advanced bladder carcinoma in elderly patients. *Br J Urol* 1991; 67: 61-9.
81. Jahnsen S, Pedersen J, Westman G: Bladder carcinoma--a 20-year review of radical irradiation therapy. *Radiother Oncol* 1991; 22 : 11-7.
82. Fossa SD, Waehre H, Aass N, Jacobsen AB, Olsen DR, Ous S: Bladder cancer definitive radiation therapy of muscle-invasive bladder cancer. A retrospective analysis of 317 patients. *Cancer* 1993;72(10):3036-43.
83. Holmang S, Hedelin H, Borghede G, et al. Long-term follow-up of a bladder carcinoma

cohort: Questionable. value of radical radiotherapy. *J Urol*, 157: 1642- 6.

84. Miller LS: Bladder cancer: superiority of preoperative irradiation and cystectomy in clinical stages B2 and C. *Cancer* 39 (2 Suppl): 973-80, 1977.

85. Quilty P. M., Duncan, W: Primary radical radiotherapy for T3 transitional; cell cancer of the bladder: an analysis of survival and control. *Nt J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 853-860.

86. Scattoni V, Pozzo L, Nava L, et al (1995). Five year results of neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy plus radical cystectomy in locally advanced bladder cancer. *Eur Urol* 28:102.

87. Masse H (2001) Gemcitabine-containing regimens in bladder cancer: a new standart of care. *Semin Oncpl* 28(3):1-3.

88. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J urol* 133: 403-407.

89. Loehrer P, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A ran-domized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in metastatic urothelial carcinoma: A Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 10: 1066-73, 1992.

90. Logothesis CJ, Dexeus FH, Finn L et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1050-1055.

91. Gebbia V, Testa A, Borsellino N et al. Single agent 2',2'- difluorodeoxycytidine in the treatment of metastatic urothe-. lial carcinoma: a phase II study. *Clin Ter* 150:11-15.

92. Loruso V, Pollera CF, Antimi M, et al (1998). A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinumium. *Eur J cancer* 34:1208-1212.

93. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, et al (1997). Gemcitabine: A promising new agent in the treatment. of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*, 15:3441- 1345.

94. Pollera CF, Ceribelli A, Creco M, et al (1994). Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from a phase I study. *Ann Oncol* 5:182-184.

95. Stadler WM, Kuzel T, Roth B, et al (1997). Phase II study of single agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial can-cer. *J Clin Oncol*, 15:3394-3398.

96. Kaufman D, Raghaven D, Carducci M, et al (2000). Gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 18:1921-1927.

97. Moore MJ, Winquist EW, Murray N, et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: A phase II trial of the National Cancer Institute of Canada

Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*, 17: 2876-81, 1999.

98. Von der Maase H, Andersen L, Crino L, et al. Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 10: 1461-5, 1999.

99. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-77.

100. Jenkins BJ, Caulfield MJ, Fowler CG, et al. Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive (T2/T3) bladder cancer. *Br J urol*, 62: 343-346, 1988.

101. Mameghan H, Fischer R, Mameghan J, Brook S: Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int j Radiant Oncol Biol Phys*, 31:247-254, 1995.

102. DeNeve W, Lybeert ML, Goor C, et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol*, 36:183-188, 1995.

103. Hall RR, Robert JT, Marsh MM: Radical transurethral surgery in chemotherapy. aiming at bladder preservation. In Splinter WE, Scher HI (eds): *Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer*. New York: Wiley Liss, 169-174, 1990.

104. Shipley WU, Prout GR Jr, Einstein AB Jr et al. Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and irradiation in patients unsuited for surgery: a high success rate in clinical stage T2 tumors in a National Bladder Cancer Group trial. *JAMA* 1987; 258:931-935.

105. Shipley WU, Prout GR Jr, Kaufman SD, Perrone TL: Invasive bladder carcinoma: the importance of initial transurethral surgery and other significant prognostic factors for improved survival with full-dose irradiation. *Cancer* 1987; 60: 514-520.

106. Dunst J, Sauer R, Schrott KM, et al. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: A ten year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 30: 261-66, 1994.

107. Housset M, Dufour B, Maulard-Durdux C, Chretien Y, Mejean A: Concomitant fluorouracil (5-FU)-cisplatin (CDDP) and bifractionated split course radiation therapy for invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:319a.

108. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3061-71.

109. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. A Phase III trial. of neoadjuvant

chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of radiation therapy oncology group 89-03. *J Clin Oncol* 16:3576-3583.

110. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term results of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urol* 2002; 60(1): 62-68.

111. Sauer R, Birkenhake S, Kühn R, Wittekind C, Schrott KM, Martus P. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Jan 1;40(1):121-7.

112. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney EM et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(3):1022-9.

113. Seyyed Yousef Hosseini: Invasive bladder cancer: the role of bladder preserving therapy. *Urol J*. 2005 ;2 (1):1-7.

114. Zietman A.L., Grocela J., Zehr E., Kaufman D.S., Althausen A.F., Heney N.M., Shipley W.U: Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: the risk and consequences of superficial recurrences within the retained bladder. *Urology* 58: 380-385, 2001.

115. Bochner BH, Figueroa AJ, Skinner EC et al. Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure. *J Urol* 160:29-33, 1998.

116. Given RW, Parsons JT, McCarley D, et al. Bladder-sparing multimodality treatment of muscle-invasive bladder cancer: A five-year follow-up. *Urology* 46:499-504, 1995.

117. Hautmann RE: Complications and results after cystectomy in male and female patients with locally invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 1998;33 Suppl 4:23-4. 99. Montie JE: Against bladder-sparing surgery. *J Urol* 1999;162:452-457.

118. Montie JE: Against bladder-sparing surgery. *J Urol* 1999;162:452-457.

119. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, Althausen AF, Heney NM: Invasive bladder cancer: Treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 39(4): 937-943, 1997.

120. Einstein AB Jr, Wolf M, Halliday KR, Miller GJ, Hafermann M, Lowe BA, Meyers FJ, Leimert JT, Crawford ED: Combination transurethral resection, systemic chemotherapy, and pelvic radiotherapy for invasive (T2-T4) bladder cancer unsuitable for cystectomy: a phase I/II Southwestern Oncology Group study. *Urology*. 1996 May;47(5):652-7.

121. Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR, Marshall FF, Mostwin JL, Brendler CB: Local

recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year followup. *J Urol*. 1996 Feb;155(2): 490-4.

122. Scher HI, Yagoda A, Herr HW, Sternberg CN, Bosl G, Morse MJ, Sogani PC, Watson RC, Dershaw DD, Reuter V, et al: Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol*. 1988 Mar;139(3):470-4.

123. Lynch WJ, Jenkins BJ, Fowler CG, Hope-Stone HF, Blandy JP: The quality of life after radical radiotherapy for bladder cancer. *Br J Urol*. 1992 Nov;70(5):519- 21.

124. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemeny L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M, Weider J. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):4-34.

125. Murphy WM. Farrow GM. Beckwith B. Renal and Bladder Tumors. AFIP Fascicle Series. Washington DC: American Registry of Pathology, 1994

126. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. *Cancer Res*. 1988 Jul 1;48(13):3853-5.

127. El Sabai I. Cancer of the bladder in Egypt. *Proc Int Symp Bilharziasis (Cairo)* 1996;1:709-723

128. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ; American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2004 Jan-Feb;54(1):8-29. Cancer statistics, 2004.

129. Fleshner N, Kondylis E Demographics and epidemiology of urothelial cancer of the urinary bladder. In Droller MI(ed): *Urothelial Tumors*. Hamilton, Ontario: Decker, pp 1-16, 2004.

130. Crews DE, Zavotka S. Aging, disability, and frailty: implications for universal design. *J Physiol Anthropol* 2006;25:113–8.

131. Raghavan D: Management of advanced bladder cancer in the elderly. *Urol Clin North Am*, 19: 797-806, 1992.

132. Game X, Soulie M, Seguin P, et al. Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. *EurUrol* 2001;39:525–9.

133. Lance RS, Dinney CP, Swanson D, et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer in the octogenarian. *Oncol Rep* 2001;8:723–6

134. Saika T, Suyama B, Murata T, et al. Orthotopic neobladder reconstruction in elderly bladder cancer patients. *Int J Urol* 2001;8:533–8

135. Knap MM, Lundbeck F, Overgaard J. Early and late treatment-related morbidity following radical cystectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:153–60.
136. Gupta NP, Goel R, Hemal AK, et al. Radical cystectomy in septuagenarian patients with bladder cancer. *Int Urol Nephrol* 2004;36:353–8
137. Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int* 2005;95:1211–4
138. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, Dellis A, Liakouras C, Skolarikos A. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* 2005;66:299–304.
139. May M, Fuhrer S, Braun KP, et al. Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. *Int Braz J Urol* 2007;33:764–73.
140. Yamanaka K, Miyake H, Hara I, Inoue TA, Fujisawa M. Significance of radical cystectomy for bladder cancer in patients over 80 years old. *Int Urol Nephrol* 2007;39:209–14.
141. Liguori G, Trombetta C, Pomara G, et al. Major invasive surgery for urologic cancer in octogenarians with comorbid medical conditions. *Eur Urol* 2007;51:1600–5.
142. 28. Bostrom PJ, Kossi J, Laato M, Nurmi M. Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. *BJU Int* 2009;103:191–6.
143. Sogni F, Brausi M, Frea B, et al. Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urology* 2008;71:919–23.
144. Collado Serra A, Solsona Narbo'n E, Rubio Briones J, et al. Is radical cystectomy justified in patients over 75 years old? *Actas Urol Esp* 2008;32:288–96
145. March Villalba JA, Martinez Jabaloyas JM, Pastor Hernandez F, Gunthner Stefan FJ, Rodriguez Navarro R, Chuan Nuez P. Radical cystectomy as a muscle-invasive bladder cancer treatment in elderly patients. *Actas Urol Esp* 2008;32:696–704.
146. Dinçel Ç. Üroonkoloji, 1. Baskı. İzmir, Meta Basım Matbaacılık, 2007, s 497
147. Elting LS, Pettaway C, Bekele BN, et al. Correlation between annual volume of cystectomy, professional staffing, and outcomes: a state-wide, population-based study. *Cancer* 2005;104:975–84.
148. Farnham SB, Cookson MS, Alberts G, Smith Jr JA, Chang SS. Benefit of radical cystectomy in the elderly patient with significant comorbidities. *Urol Oncol* 2004;22:178–81.
149. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978; 49: 239-43

150. Elting LS, Pettaway C, Bekele BN, et al. Correlation between annual volume of cystectomy, professional staffing, and outcomes: a state-wide, population-based study. *Cancer* 2005;104:975–84.
151. Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M, Rischmann P, Sarramon J, Schulman C. Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. *Eur Urol* 2001;39:79–84
152. Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, et al. Identifying risk factors for potentially avoidable complications following radical cystectomy. *J Urol* 2005;174:1231–7
153. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55:164–76.
154. Michael Froehner, Maurizio A. Brausi, Harry W. Herr, Giovanni Muto, Urs E. Studer. Complications Following Radical Cystectomy for Bladder Cancer in the Elderly. *Eur Urol* 2009;56: 443–454
155. Rosario DJ, Becker M, Anderson JB: The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy. *BJU International*, 85: 427-430, 2000.
156. Leibovitch I, Avigad I, Ben-Chaim J et al: Is it justified to avoid radical cystoprostatectomy in elderly patients with invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*, 71: 3098-3101, 1993.
157. Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, et al: Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: An updated experience with 404 patients. *Cancer*, 83: 141-147, 1998.
158. Pollack A, Zagars GK, Swanson DA: Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy. Prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 30: 267, 1994.
159. Holmang S, Hedelin H, Borghede G, et al: Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: Questionable value of radical radiotherapy. *J Urol*, 157: 1642, 1997.
160. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al: Long-term follow-up of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol*, 158: 389, 1997.
161. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al: Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: Long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology*, 60: 62-67, 2002.
162. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006;24(3):296-304.

163. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666-675.
164. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, Pagano F. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999;161(5):1494-1497.
165. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Apr;55(4):815-825.
166. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3061-3071.
167. Zietman AL, Grocela J, Zehr E, Kaufman DS, Young RH, Althausen AF, Heney NM, Shipley WU. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology* 2001;58(3):380-385.
168. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, Althausen AF, Zietman AL. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002;60(1):62-6