



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PİRİMER YÜKSEK RİSKLİ KASA İNVAZE OLMAYAN
MESANE KANSERLERİNDE ADJUVAN BCG VE
TERMOKEMOTERAPİNİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Asaf DEMİRBAĞ
ÜROLOJİ ANA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Sakıp ERTURHAN**

ŞUBAT 2015

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PİRİMER YÜKSEK RİSKLİ KASA İNVAZE OLMAYAN
MESANE KANSERLERİNDE ADJUVAN BCG VE
TERMOKEMOTERAPİNİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.Asaf DEMİRBAĞ
ÜROLOJİ ANA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. M. Sakıp ERTURHAN**

ŞUBAT 2015

TEZ ONAY SAYFASI

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

TEZİN ADI

**PİRİMER YÜKSEK RİSKLİ KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE
KANSERLERİNDE ADJUVAN BCG VE
TERMOKEMOTERAPİNİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI**

Dr. Asaf DEMİRBAĞ

TARİH
16,02,2015

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof. Dr. Levent ELBEYLİ
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(imza).....
Prof. Dr. M. Sakıp ERTURHAN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. M. Sakıp ERTURHAN (İmza)
2. Prof. Dr. İlker SEÇKİNER (İmza)
3. Doç. Dr. Tayfun ŞAHİNKANAT (İmza)

I.ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimin her safhasında değerli yardımlarını ve desteklerini gördüğüm, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalanabildiğim başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. İlker SEÇKİNER olmak üzere Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Faruk YAĞCI, Sayın Prof. Dr. Ahmet ERBAĞCI, Sayın Yard.Doç. Dr.Ömer BAYRAK ve Sayın Yard.Doç. Dr. Haluk ŞEN' e sonsuz saygı ve teşekkürü bir borç bilirim.

Mesleki eğitimime katkısının yanında bu araştırmanın konusunun belirlenmesi için bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Prof.Dr. M.Sakıp ERTURHAN' a sonsuz saygı ve teşekkürü borç bilirim.

İhtisasım boyunca ve ayrıca çalışmalarımın her devresinde bana büyük destek veren,her birini kardeşim gibi gördüğüm Dr. Muharrem BATURU, Dr. İbrahim SARI, Dr. KazımDOĞAN, Dr. F. Erkan SADIOĞLU , Dr. Ali Erdem YILMAZ ve Dr. Hasan NİMETİGİL' e ve Uzm. Dr. İbrahim DÜZGÜN, Uzm. Dr. Gökhan ÇİL, Uzm. Dr. Sedat MIZRAK ve Uzm. Dr. Ersan BULUT' a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimin boyunca keyifli bir ortamda çalışabilmenin keyfini ve onurunu yaşattıkları için tüm Gaziantep Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalında çalışanlarına Hemş. Hatice ÜCÜK nezdinde hemşire ve klinik çalışanlarına, Hemş. Yasemin KALAYLI nezdinde ameliyathane çalışanlarına ve teknisyenlerimiz Hifzullah Güzel, İbrahim Çelik ve sekreterimiz Hülya ANNAYEV' e teşekkürü bir borç bilirim.

Yaşamımdaki her zorlukta yanı başımda gördüğüm hayat arkadaşım, eşim Elif DEMİRBAĞ' a ve hayatıma renk katan oğlum Mehmet Deniz DEMİRBAĞ' a sonsuz teşekkür ederim. Eğitimim ve yaşamım boyunca bana destek veren annem ve babama sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr.Asaf DEMİRBAĞ
Gaziantep, 2015

II.İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ.....	I
II.İÇİNDEKİLER	II
III.ÖZET	III
IV.ABSTRACT	IV
V. KISALTMALAR	V
VI. TABLO LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mesane Tümörü.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	5
2.1.3. Semptom ve Bulgular	8
2.1.4. Tanı Yöntemleri	9
2.1.5. Evreleme	15
2.1.6. Mesane Tümörlerinin Histolojik Derecelendirilmesi.....	16
2.1.7. Patoloji	16
2.1.8. Ürotelyal Karsinom.....	19
2.1.9. Mesanenin Ürotelyal Olmayan Tümörleri.....	21
2.1.10. Ürotelyal Karsinomanın Yayılma Şekilleri.....	23
2.1.11. Tedavi	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4. BULGULAR.....	38
5.TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	47
7.KAYNAKLAR	49

III.ÖZET

PRİMER YÜKSEK RİSKLİ MESANE KANSERLERİNİN ADJUVAN TERMOKEMOTERAPİ İLE TEDAVİ

Dr. Asaf DEMİRBAĞ

Uzmanlık Tezi, Üroloji Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Prof.Dr. M. Sakıp ERTURHAN

Şubat 2015, 67 sayfa

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)' ye göre yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde intravezikal adjuvant tedavide Basillius Calmette Guerin (BCG) kullanılması yönünde genel konsensus mevcuttur. Bununla birlikte intravezikal BCG kullanımı esnasında irritatif işeme semptomlarından, ateş yükselmesi ve hatta sistemik yayılımdan fatal gidişe kadar bir dizi potansiyel komplikasyonların oluşabileceği bilinmektedir. Çalışmamızda pirimer yüksek riskli hastalarda intravezikal termokemoterapi (TKT) ile mitomycin (MMC) uygulamasına ait sonuçlar sunulmuştur. 2011 Kasım – 2014 Kasım ayları arasında kliniğimizde transüretal rezeksiyon (TUR-Mesane) uygulanan hastalardan pirimer yüksek riskli 26 hastaya adjuvant TKT uygulandı. Hastaların yaş aralığı 51-78 (ortalama 62.4) yıl olup 24' si erkek, 2' si kadın idi. Bir hasta hariç tüm hastalarda TUR-Mesane sonrası erken tek doz MMC 40 mg intravezikal uygulandı. Termokemoterapi uygulamaları ise Synergo® cihazı ile 6 hafta haftada 1 kez indüksiyonu takiben 6 ay ayda 1 kez idame şeklinde intravezikal yapıldı. Herbir uygulamada 40 mg intravezikal MMC kullanıldı. İzlemde ilk 2 yıl 3 ayda bir kez , 3. yıl 4 ayda bir kez üretrosistoskopik değerlendirme yapıldı. Çalışmaya dahil edilen 26 hastadan 3' ünde 36 aylık izlemde nüks mesane tümörü gelişti. Bu hastalardan ikisinde Ta GII mesane, diğerinde Ta GII ureterde nüks tümör gelişimi oldu. Üç yıllık rekürrensiz sağkalım %88.4 olarak bulundu. Hiçbir hastada progresyon saptanmadı. Radyofrekans TKT yöntemi, özellikle son dekatta, pirimer yüksek riskli ve/veya BCG refrakter hastalarda intravezikal tedavide umut verici iyi bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Elde ettiğimiz veriler literatürde bu konuda yapılmış çalışmalarla benzer çıkmış olup daha geniş serili ve BCG ile prospektif randomize çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: mesane kanseri, intravezikal tedavi, termokemoterapi

IV.ABSTRACT

THERMOCHEMOTERAPY IN ADJUVAN TREATMENT OF PRIMARY HIGH RISK NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCERS

Dr.Asaf DEMİRBAĞ

Residency Thesis; Department of Urology

Supervisor: Proffessor M. Sakıp ERTURHAN

February 2015, 67 pages

According to European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) identified there is a general concensus to use intravesical BCG for non-muscle-invasive bladder cancer. In our study, we aimed to present results of intravesical mytomicin thermo-chemoterapy in patients with primary high risk. We applied adjuvant thermo-chemoterapy to total 26 patients with primary high risk who were performed transurethral resection-bladder between November 2011 and November 2014. Applications was performed via Synergo® device 6 weeks following induction was performed 1 time per week and 1 time per month maintenance intravesical as 6 months. The administrations were applied monthly intervals for 6 months after one intravesical instillation per week for 6 weeks. The following cystoscopies should be repeated every 3 months for a period of 2 years, every 4 months in the third year. Recurrent bladder tumor occurred in 3 of the 26 patients who included in this study in follow up of 36 months. 26 patients (males 24 and 2 females) with a mean age of 62,4 (51-78). In two of these patients developed reccurent bladder tumor (TaGII), other patient developed recurrence in the ureter (TaGII). We found three-year recurrence-free survival rate was about 88,4 %. Radiofrequency thermo-chemoterapy has shown to be promising alternative method for patients which primary high risk and/or refracting BCG at intravesical therapy, especially in the last decade. Our data hasbeen found similar to other studies on this subject. It should be supported with prospective randomized trialsand larger patients series.

Keywords: bladder cancer, intravesical therapy, thermochemotherapy.

V. KISALTMALAR

5-ALA	5-aminolevulinik asit
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AUA	Amerika Üroloji Birliği
BCG	Basillus Calmette Guerin
BLCA	Mesane Kanseri ile İlişkili Protein
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTA	Mesane Tümör Antijeni
NBI	Dar Bant Görüntüleme
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EAU	Avrupa Üroloji Birliği
EKG	Elektro Kardiyografi
EMDA	Elektromotiv İlaç Uygulaması
EORTC	Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
FDA	Amerikan Sağlık ve Gıda Merkezi
FDT	Foto Dinamik Tanı
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörleri
HA ase	Hyaluronidaz
HA	Hyaluronik Asit
HPV	Human Papilloma Virüsü
ISUP	Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği
IVP	İntravenöz Pyelografi
KİOMT	Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Tümörleri
KİS	Karsinoma İn Situ
KLH	Keyhole Limpet Hemocyanin
KS	Konvansiyonel Sistoskopi
KTP	Potasyum Titanil Fosfat
MMC	Mitomisin C
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NBI	Dar Bant Görüntüleme
Nd:YAG	Neodymium: Yatrium-Alüminum-Garnet

NMP-22	Nükleer Matriks Protein 22
PDD	Fotodinamik Tedavi
PUNLMP	Düşük Malign Potansiyeli Olan Papiller Ürotelyal Neoplazmlar
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase Zincir Reaksiyon
TUR-Mesane	Transüretral Rezeksiyon Mesane
TKT	Termokemoterapi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörleri
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Yüzeyel ve invaziv tümörler için onkogenlerdeki genetik değişiklik ve görülme sıklıkları	5
Tablo 2: Yüzeyel ve invaziv tümörler için tümör süpresör genlerdeki değişiklik ve görülme sıklıkları	6
Tablo 3: 1973 ve 2004 WHO derecelendirmesi	17
Tablo 4: Rekürrens ve progresyon skorlarının hesaplanması	32
Tablo 5: EORTC risk grublaması	32
Tablo 6: Skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı	33
Tablo 7: Operasyon sırasındaki tümörlerin yerleşim yerleri ve hasta sayı ve yüzdeleri	38
Tablo 8: Hastaların tümör patojilerinin dağılımı.	39
Tablo 9: Sistoskopideki odak sayısı ve tümör boyutu, operasyon öncesi tomografideki tümör çaplarının nüks olan ve olmayan hastalarda sayı ve ortalaması	39
Tablo 10: Operasyon sırasındaki görülen odak sayıları ve hasta sayı ve yüzdeleri	40
Tablo 11: Preoperatif çekilen tomografideki boyut sayı ve yüzdeleri	40
Tablo 12: Termokemoterapi işleminden sonra oluşan komplikasyonlar	41

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Üriner sistemin ve mesanenin Şematik görünümü.....	4
Şekil 2: Fotodinamik Tanı	13
Şekil3:Sonda görüntüsü ve tedaviye başlandıktan sonraki ısı artışının Şematik görüntüsü	35
Şekil4:Tedaviye başladıktan sonra verilen ilacın mesanedeki dağılımı ve termokapılların yerleşiminin Şematik görüntüsü	36
Şekil5:Tedavi sırasında kullandığımız ilaç ve ısı artı ilacın beraber kullanımını ve tek başına ilaç kullanımını Şematik görüntüsü.....	36
Şekil 6:Kaplan–Meier yöntemi ile rekürrenssiz sağkalım	42

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Temel amaç: Mesane tümörleri histopatolojik olarak kasa invaze olmayan mesane tümörleri (KİOMT) ve kas invaziv mesane tümörleri şeklinde ikiye ayrılmaktadır (1). Kas invaziv hastalıkta standart tedavi şekli radikal sistektomi operasyonu ve takiben seçilen bir üriner diversiyonun uygulanmasını içerir. Kasa invaze olmayan mesane tümörleri ise; tümöre ait tüm özellikler (tümör çapı, tümör sayısı, tümör derecesi ve mesane duvarına invazyon derecesi) göz önüne alındığında oldukça heterojen bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu bağlamda seçilecek tedavi yöntemi de çok farklı olabilmektedir.

Mesane tümörlerinde, hastalığın patolojik evrelemesini de içerecek şekilde ilk uygulanan endoskopik cerrahiyi TUR-Mesane takiben adjuvan bir tedavi verilmediği takdirde KİOMT' leri 2 yıl içerisinde yaklaşık %50-70 nüks etmekte ve bu hastaların yaklaşık yarısında progresyona uğrayıp kasa invaze hastalığa dönüşmekte ve bu nedenle sistektomi gerekmektedir (2). Radikal sistektominin operatif zorluğunun yanısıra postoperatif hastanın tüm hayatı boyunca taşıyacağı üriner diversiyonun olması en ciddi morbiditesidir.

Bu nedenle TUR-Mesane ameliyatlarını takiben hastalara adjuvan intravezikal tedavi ve/veya immünoterapi tedavileri uygulanmaktadır. Avrupa Üroloji Kılavuzuna göre hastaları rekürrens ve progresyon açısından düşük, orta ve yüksek riskli olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Düşük riskli hastalıkta TUR-Mesane ameliyatını takiben ilk 24 saatte uygulanan intravezikal erken tek doz kemoterapi (tercihen MMC, yoksa doxorubisin veya epirubisin) yeterli olmaktadır (3). Orta riskli hastalıkta intravezikal tek doz kemoterapiye ek olarak intravezikal idame kemoterapi (6 hafta haftada 1 kez 4-6 ay ayda 1 kez) seçilmektedir (4,5). Yüksek riskli hastalıkta ise intravezikal BCG tedavisi 1. basamakta seçilmektedir (6,7). Bu basamak tedavisi esnasında izlemde nüks ortaya çıkması durumunda ise bir üst basamak tedaviye geçilmektedir. Bu noktada hastaları radikal sistektomiden kurtarmak adına pek çok ilave intravezikal tedaviler (diğer immünoterapi uygulamaları, intravezikal 2. basamak intravezikal kemoterapi

(gemsitabin, docataxel, valrubisin veya cihaz yardımlı kemoterapi uygulamaları), sistemik kemoterapi ve radyoterapi alanında çalışmalar devam etmektedir. Çalışmamızda bu grup hastalarda intravezikal TKT ile MMC verilmesi planlanmıştır.

Diğer yandan, yüksek riskli hastalarda uygulanan BCG tedavisine alınan yanıtlar genel anlamda tatminkar olmakla birlikte yadsınamaz lokal toksisite (mesanede sistit benzeri tablo, irritatif işeme semptomları) ve sistemik yayılım riskleri de taşımaktadır (8). Bu bağlamda yine tüm Dünya' da BCG' e ait söz konusu olumsuzluklar göz önünde bulundurularak BCG' ye alternatif tedaviler konusunda da arayışlar sürmektedir.

Termokemoterapi uygulamaları, sadece mesane kanserlerinde değil, akciğer ve kolon kanserlerinde de kullanılmaktadır (9,10). Basit anlatımla; uygulamanın iki yönlü etki mekanizması vardır. İlk etki mekanizması; sağlanan lokal ısı artışı ile (mesane için 42-44 °C) vaskülarizasyon artırılmakta ve kullanılan kemoterapödiğin dokuda daha iyi penetrasyonu artmaktadır. Bir diğer etki mekanizması ise; kullanılan radyofrekans enerjinin direk sitotoksik etkisi ve apoptozisi uyarıcı nitelikte olmasıdır (11). Termokemoterapinin mesane tümörlerinde kullanımına ait sınırlı sayıda literatür verisinde elde edilen sonuçlar tatminkar olup son Avrupa Üroloji Kılavuzunda da “ BCG yetersiz olgularda umut verici bir yöntem” şeklinde bahsedilmektedir.

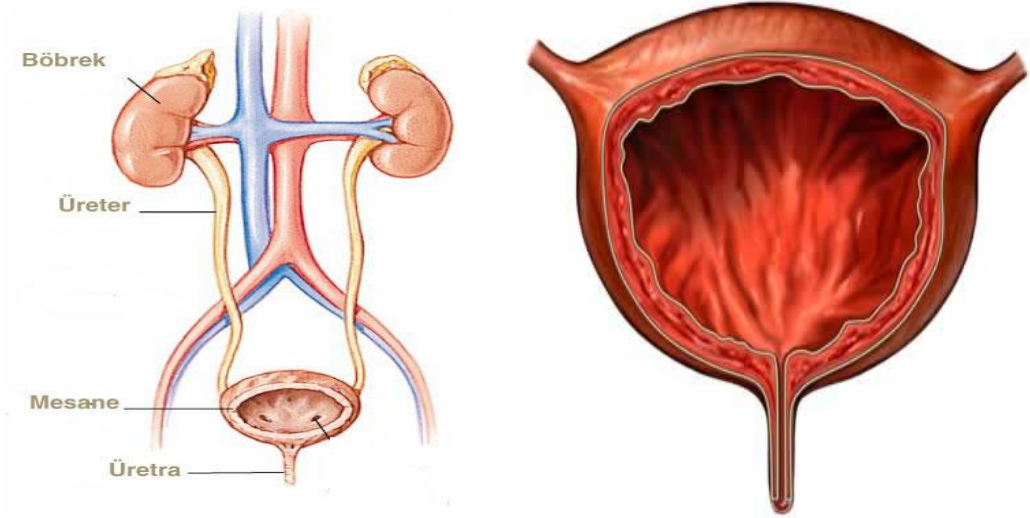
Çalışmamızda, yüksek riskli pirimer (daha önceden herhangi bir intravezikal tedavi almamış) hasta grubunda TKT yönteminin rekürrens, progresyon ve sağkalım üzerine etkilerinin ortaya konması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane Tümörü

Mesane kanseri üriner sistemde prostat kanserlerinden sonra 2. en sık görülen kanserler olup etyolojik, epidemiyolojik ve tümör biyolojisi açısından hala hazırda ilgi çeken bir konu olmaya devam etmektedir. Mesane kanseri etyolojisinde rol oynayan çoğu faktör ve evrelere göre tedavisi bilinse de hala güncel olmaya devam etmektedir.

Mesane tümörlerinin genel biyolojisine baktığımızda, bir çok malignite gibi, hücre düzeyinde deoksiribo nükleik asid (DNA)'daki kazanılmış değişikliklerin ortaya çıkardığı hem onkogenlerin aktivasyonu, hemde tümör süpresör genlerin inhibisyonu neticesinde hücrelerin malign transformasyonu ile oluştuğu görülür. Virüsler, kimyasal karsinogenler ya da radyasyon gibi fiziksel uyaranlar sözkonusu bu malign transformasyonu tetikleyici olabilmektedir. Yanlış kopyalanmış DNA'ları onaran ya da normalden farklı oluşan DNA içeren hücreleri öldürecek tamir mekanizmaları her hücrede mevcuttur. Mesane kanserleri idrarın temas ettiği toplayıcı sistemden üretraya kadar tüm ürotelyumun değişik alanlarından köken alabilmektedir. (**Şekil 1**) İdrarın en fazla temas ettiği bölgenin mesane olması nedeniyle en yüksek oranda ürotelyal tümör mesanede gelişmektedir. Bu da etiolojide idrarın içeriğindeki kanserojen faktörlerin rolünü doğrulamaktadır (**12**).



Şekil 1: Üriner sistemin ve mesanenin şematik görünümü

2.1.1. Epidemiyoloji

2.1.1.1. İnsidans ve Prevalans

Mesane tümörleri erkeklerde kadınlardan 3-4 kat daha sık görülür. Erkeklerde prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra %6,2 ile tüm kanserler içinde sıklık sıralamasında 4. kanserdir. Kadınlarda ise %2,5 ile tüm kanser olgularında 8. sırada görülen kanserdir. 1985–2000 yılları arasında Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her yıl teşhis edilen mesane kanser sayısı her iki cinste de %33 oranında artmıştır.

Mesane kanseri Türkiye’ de sık izlenen kanserler arasında olup 2009 verilerine göre Türk erkeklerinde akciğer ve prostat kanserinden sonra 3. sıklıkla görülen kanser tipidir (13).

Hastalık karakteristik olarak bir yaşlı hastalıktır; ABD’ de ortalama tanı yaşı 72’ dir (12). Yetmişbeş yaş altında mesane kanseri olma riski erkekler için %2-4, kadınlar için %0.5-1’ dir (14). Mesane kanseri nadir olarak otopside insidental olarak saptanmaktadır.

2.1.1.2. Mortalite

Mortalite oranları erkekler için; yılda 2-10/100.000 iken, kadınlarda ise bu oran yılda 0.5-4/100.000’ dir (15).

Mesane tümörleri erkeklerde kadınlardan 3-4 kat daha sık görülür. Bununla birlikte aynı evreye sahip mesane tümörü olan hastalar mukayese edildiğinde, kadınlardaki sağ kalım oranları erkeklere nazaran daha kötüdür (16). Erkeklerde mesane

tümörü sıklığının fazlalığının nedeni tam olarak izah edilememekle birlikte; bilinen 2 önemli faktör; sigara ve mesleki toksik ajan maruziyetidir.

2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Mesane kanserinin etyolojisinde ailesel özellikler rapor edilmiş olmakla birlikte daha çok çevresel nedenler önem arz etmektedir (17). Bunlar mesleki toksik ajan maruziyeti, sigara, kronik analjezik ya da yapay tatlandırıcı kullanımı, parazit enfeksiyonları, bakteriyel, mantar veya viral enfeksiyonlar, kronik mesane taşları ve genotoksik kemoterapötik ve başka nedenlerle alınan radyoterapi söylenebilir. Söz konusu bu karsinojenler hedef hücre DNA' sında lezyonlar oluşturmakta ve oluşan bu hasar tümör oluşumunu hem başlatmakta hem de devam ettirmektedir (12).

2.1.2.1. Onkogenler

Bu kadar karışıklığa rağmen onkolojik araştırmalar sonucu; maligniteye dönüşüm için mutlaka genetik bir değişiklik olmalıdır. Bu genetik değişikliklerin oluşumunda çok farklı potansiyel mekanizmalar rol alır. Ayrıca tümör süpresör genlerde meydana gelecek bir inhibisyonda maligniteye dönüşümü tetiklemektedir. Kromozom 17' nin üzerinde bulunan p53 geni birçok tümörde görüldüğü gibi mesane tümörlerinde de önemli bir yer teşkil etmektedir (18). Retinoblastoma geni (RB), 13 kromozom üzerinde yer alan ve her iki allelinin yokluğu RB proteinin yokluğu ile sonuçlanmaktadır. Mesane kanseri tanısı alan hastaların %25-30 oranında RB geninde mutasyon görülür (19). Mesane kanseri ile ilişkisi gösterilmiş çok sayıda tümör süpresör gen ve onkogen vardır (20). (Tablo 1,2)

Tablo 1: Yüzeysel ve invaziv tümörler için onkogenlerdeki genetik değişiklik ve görülme sıklıkları (20)

Gen (Sitogenetik Konum)	Değişim	Yüzeysel Tümörler İçin Sıklık	İnvaziv Tümörler İçin Sıklık
HRAS (11p15)	Aktive eden mutasyonlar	%15	%10-15
FGFR-3(4p16)	Aktive eden mutasyonlar	%60-80	%0-34
CCDN1 (11q13)	Amplifikasyon	%10-20	%10-20
NDM2(12q13)	Ekpresyon	%30	%4

Tablo 2: Yüzeysel ve invaziv tümörler için tümör süpresör genlerdeki değişiklik ve görülme sıklıkları (20)

Gen (Sitogenetik Konum)	Değişim	Yüzeysel Tümörler İçin Hetrozigosite Kayıp - Silinme	İnvaziv Tümörler İçin Hetrozigosite Kayıp - Silinme
CDKN2A (9p21)	Delesyon/Mutasyon Metilasyon	Kayıp: %60 Silinme:%20-30	Kayıp:%60 Silinme:%20-30
PTCH (9q22)	Delesyon/Mutasyon	Kayıp: %60	Kayıp: %60
DBC1(9q32-33)	Delesyon/Metilasyon	Kayıp: %60	Kayıp: %60
TSCI (9q34)	Delesyon/Mutasyon	Kayıp: %60	Kayıp: %60
RB1 (13q14)	Delesyon	-	Sıklık :% 37
TP53 (17p13)	Delesyon/Mutasyon	-	Sıklık :% 70

2.1.2.2. Mesleki Risk Faktörleri

1800 yılların sonlarında kullanılıp günümüzde de hala kullanılmaya devam eden anilin türevi boyalar ürotelyal karsinojen olduğu bilinmektedir. Mesane kanseri için risk faktörü olduğu gösterilen diğer kimyasal ajanlar; 2-naphtylamine, 4-nitrobiphenyl, benzidine, 2-amino-1-naphthol ve akroleyn gibi bir çok ajan sayılabilir (12).

2.1.2.3. Sigara İçimi

Epidemiyolojik çalışmalar sigara tüketimi ile mesane kanseri arasındaki güçlü ilişkiyi göstermiştir. Amerika’ da ve pek çok Avrupa ülkesinde mesane kanseri olan erkeklerin % 50’ sinde majör etiyojinin sigara olduğu düşünülmektedir (21). Sigara içenlerde mesane kanserine yakalanma insidansı içmeyenlere göre dört kat fazladır (12).

2.1.2.4. Kahve ve Çay Tüketimi

Yoğun kahve tüketen kişilerde özellikle kahvenin yanında sigara da tüketiyor olması, bu iki faktörün, birbirlerinin karsinojenik etkilerini artırdığını göstermiştir (22).

2.1.2.5. Analjezik Suistimali

Fenasetin içeren analjezikleri çok tüketmek (5-10 yıllık bir periyot içinde 5-15 kg) toplayıcı sistem tümörleri ve mesanenin transizyonel hücreli karsinomuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (12).

2.1.2.6. Yapay Tatlandırıcılar

Sakarın ve siklamat gibi yapay tatlandırıcıların, hayvan deneylerinde mesane tümörü gelişimi için ciddi ilişkisi olduğu bildirilse de; insanlar üzerinde yapılan geniş araştırmalarda risk artışı ile ilişkisi gösterilememiştir. Bu da, hayvanlarda işleyen bazı süreçlerin insanlarda olmamasıyla izah edilebilir (23).

2.1.2.7. Kronik Sistit ve Diğer Enfeksiyonlar

Uzun süre kalıcı kateterle takip edilen paraplejik hastalarda %2–10 oranında mesane kanseri gelişmektedir ve bunların %80' i squamoz karsinomlardır. Erkeklerde şistozomiazis enfeksiyonlarının endemik olduğu Mısır' da mesane squamoz hücreli karsinomu enfeksiyonun yarattığı kronik irritasyona bağlı en sık görülen malignensidir. Buna ek olarak şistozomiazisli erkeklerde ürotelyal karsinom riskinin de arttığı gösterilmiştir. Karsinogenezi nasıl tetikledikleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat mesanede nitrit ve N-nitrozo bileşiklerinin oluşumuyla ilişkili olabilir ki, bu bileşikler normal üriner komponentlerin parazitik ya da mikrobiyal metabolizması sonucu oluşmaktadır. Araştırmalar Human Papilloma Virüs (HPV) DNA' sı ile kontamine mesane kanseri olgularının %2 ile %35 arasında değiştiğini göstermektedir (12).

2.1.2.8. Pelvik Işınlama

Mesane tümörü için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Üriner sistem dışı başka nedenlerle pelvik bölgeye alınan ışınlar mesane kanseri için önemli bir risk faktörüdür (12). Over kanseri nedeniyle cerrahi ve adjuvan radyoterapi uygulanmış hastalarda yapılan bir çalışmada; radyoterapi, kemoterapi ve her iki tedavi metodu birlikte uygulanan hastalardan oluşan tüm gruplarda mesane kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir (24).

2.1.2.9. Siklofosfamid

Herhangi bir nedenle siklofosfamid tedavisi almış hastalarda mesane kanseri riski yaklaşık 9 kat artmasına karşın olgu-kontrollü epidemiyolojik çalışmalarla bu ilişki gösterilememiştir. Bu tümörlerin çoğu ilk tanı anında müküler tabakaya invaze olmuş yüksek dereceli tümörler olup, bu hastalar sporadik olarak saptanan ürotelyal karsinomali hastalara göre daha genç bir yaş ortalamasına sahiptir ve her iki cinsiyet içinde sporadik olarak saptananların aksine kadın erkek dağılımları birbirlerine eşittir. Siklofosfamidin metabolizması sonucu oluşan akrolein, hem hemorajik sistitin hem de

mesane kanserinin sebebi olarak görülmektedir. Akrolein sonucu oluşan hemorajik sistit mesane kanseri ile ilişkili değildir (12).

2.1.2.10. Kalıtım

Diğer organları tutan ailesel tümör vakalarına göre çok nadir bir klinik durumdur. Birinci derece akrabasında mesane tümörü olanlarda mesane tümörü riskinin 1.5-2 kat arttığına dair yayınlar mevcuttur. Son yıllarda yapılan, 144 herediter retinoblastom vakasını içeren bir yayında, uzun dönem takip sonrası 5 ailede mesane tümörlerine de rastlandığı rapor edilmiş. Retinoblastom tanısıyla takip edilen hastaların mesane kanseri yönünden de takip edilmesinin uygun olacağına vurgu yapılmıştır (25).

2.1.2.11. Diğer Risk Faktörleri

Blackfoo hastalığı Güney Tayvan' da endemiktir. Üretelyal karsinomların da arasında bulunduğu çok sayıda malignensi ile ilişkilidir. Artezyen kuyularından çok miktarda arsenik alımıyla ilişkilidir.

Aristolochia fangchi bir Çin şifalı bitkisidir ve genellikle kadınların kullandığı bir kilo verme aracı olarak Belçika' da imal edilmiştir. Mesane karsinomu geliştirme riski vardır. Ek risk faktörleri arasında böbrek transplantasyonu alıcısı olanlar ve kronik olarak düşük sıvı alanlar sayılabilir (12).

2.1.3. Semptom ve Bulgular

Mesane kanseri için, başvuruda en sık şikayet, hastaların %85' ine yakınında görülen; ağrısız makroskopik hematüridir. Sistoskopik olarak tespit edilen tüm mesane kanserli olgularda, en azından mikroskopik hematüri mevcuttur (26).

Mesane irritabilitesini gösteren; sık idrara çıkma, aniden sıkışma ve ağrılı idrar yapma kısaca alt üriner sistem semptomları; yaygın karsinoma in situ (KİS) vakalarında ya da invaziv mesane kanserlerinde görülebilir. Alt üriner sistem semptomları varlığında mutlaka ilerlemiş invaziv bir kanser olgusu ya da mesane boynu veya prostatik üretra tutulumuyla seyreden bir tümör akla gelmeli; enfeksiyon ve nörojenik mesane tanıları da ekarte edildikten sonra hasta dikkatle değerlendirilmelidir (27).

Üreteral obstrüksiyona sekonder üst üriner sistemde dilatasyon ve buna bağlı yan ağrısı, ele gelen pelvik kitle ve kitlenin lenf nodlarına basısına bağlı alt ekstremitelerde ödem görülebilir. Daha az olarak da; ilerlemiş olgularda kilo kaybı, uzak metastazlara bağlı karın ağrısı ve kemiklerde ağrı yakınmaları görülebilir. Bu bulgular mikroskopik ya da makroskopik hematüri olmaksızın hemen hemen hiç görülmez (27).

2.1.4. Tanı Yöntemleri

2.1.4.1. Konvansiyonel Sitoloji

Malign ürotelyal hücreler, idrar sedimenti ya da mesaneden alınan sıvının mikroskop altında incelemesi ile görülebilir. Mikroskopik sitoloji, yüksek dereceli tümörü ve KİS olan hastalara daha duyarlı bir yöntemdir. Düşük dereceli tümörü olan hastalarda idrar sitolojisine güvenmemek gereklidir. Çünkü idrar sitolojisi %20 oranında yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Hastaların %1 ile %12' sinde yanlış pozitif sitoloji sonucu alınabilmektedir. Bunun nedenleri olarak genellikle ürotelyal atipi, enfeksiyona sekonder gelişen inflamasyon, herhangi bir nedenle alınan radyoterapi ya da kemoterapiye bağlı değişiklikler sayılabilir (12).

2.1.4.2. Flow Sitometri

Flow sitometri, nükleusları DNA' ya bağlanan floresan bir boya ile boyanmış olan hücrelerdeki DNA miktarını ölçer. Dolayısıyla, bir tümördeki anöplid hücre popülasyonunu ve proliferatif aktiviteyi (S fazındaki hücrelerin yüzdesi) hesaplayabilir. DNA diploid tümörler daha düşük derece ve evrede olmaya meyillidir ve bu hastaların prognozu daha iyidir. Triploid ya da tetraploid kromozom sayısına sahip olan tümörler kötü patolojik özellikler taşırlar ve hastaların prognozu daha kötüdür. Tetraploid tümörü olan hastaların prognozu triploidden tetraploide kadar kromozom sayısına sahip olanlara göre daha iyidir, fakat diploid tümörü olanlara göre daha kötüdür. Flow sitometri birçok parametreyi bir arada ölçebilir. Örneğin hücreler DNA ve sitokeratin (epitelyal hücre marker' ı) için boyanabilir. Flow sitometri cihazı da gerekli şekilde programlanarak yalnızca sitokeratinler için pozitif boyanan hücrelerdeki DNA içeriğinin ölçülmesi sağlanabilir (12).

2.1.4.3. Görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi (USG); üriner sistemin değerlendirmesinde ilk araç olarak artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu sadece kontrast maddelerin kullanımını önlemez aynı zamanda mesane ve üst üriner sistemin iyi görüntülenmesini de sağlar. Transabdominal USG; renal kitlelerin karakteristikleri, hidronefrozun belirlenmesi ve mesanedeki dolmuş defeklerinin görülmesine izin verir (28).

Üst üriner sistem ürotelyal karsinomları ile mesane tümörü birlikteliği nadir olduğundan (%0,3-2,3) intravenöz pyelografi (IVP), bir çok araştırmacı tarafından önerilmemektedir (29).

Mesane tümörünün görünümü, derecesi veya evresi üst üriner sistem ürotelyal karsinom riski ile ilişkili değildir. İntravenöz pyelografi, mesane tümörü evrelemesi için uygun bir tetkik değildir (30). Üreteral obstrüksiyona sebep olan tümörlerin çoğu müsküler invaziv tümörlerdir. Üst üriner sistemdeki dilatasyonu göstermek açısından güvenilir, aynı zamanda ucuz ve kolay uygulanabilir bir tetkik olan USG' nin mesane komşuluğunda ki dokuyu değerlendirmedeki kısıtlılığı evrelemeye katkısını sınırlandırmakta ve bu yüzden evrelemede kullanılmamaktadır (31).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) perivezikal dokuyu iyi ortaya koyar; fakat evrelemedeki doğruluğu %40-98 gibi geniş bir aralıktadır (32). Evreleme için MRG, BT'den bir adım öndedir (33).

Pelvik görüntüleme, mesane tümörünün TUR-Mesane sonrası yapılırsa, postoperatif inflamasyon dokusu tümör görünümünü taklit edebileceğinden; evrelemedeki doğruluk şansı %32-55' e düşmektedir (34). Bu noktada dinamik MRG tetkiki postoperatif inflamasyon ile rezidü tümör dokusunu ayırmada daha duyarlıdır (35).

2.1.4.4. Mesane Kanserinde Tümör Belirleyicileri

2.1.4.4.1. NMP-22 (Nükleer Matriks Protein 22):

Nükleer matriks protein, nükleus çatısını oluşturan fibrillerden meydana gelmiş, nükleusun içinde nükleusu baştan başa saran ağısı bir protein yapısıdır (36). Nükleer Matriks Protein 22 Bladder Chek testi, FDA tarafından mesane tümörü tanısını koymada ve cerrahi sonrası rekürrensi değerlendirmede onay verilen ilk tümör belirteçidir (37). Normal bireylerde idrarda düşük miktarda NMP-22 bulunurken, mesane kanserli hastaların idrarlarında 25 kat daha fazla tesbit edilir (38). Üriner sistem taşları, benign prostat hiperplazisi, enfeksiyon ve double J stent takılması durumlarında yanlış pozitif sonuçlar bildirilmiştir. Bu test ile çalışmada, NMP22 testinin duyarlılığını ve özgüllüğünü sırasıyla %55,7 ve %85,7 olarak bulmuşlardır (39). Testin duyarlılığı tümörün büyüklüğü, derecesi ve evresine göre değişiklik gösterir. Nüks mesane tümörleri primer tümöre göre küçük boyutlarda olduğundan duyarlılık bunlarda daha düşüktür (40).

2.1.4.4.2. BTA (Bladder Tümör Antigen) stat ve BTA -TRAK:

Her iki test idrardaki kompleman faktör H ile ilişkili proteini belirler. BTA stat testi işeme idrarında herhangi bir özel işleme gereksinim duyulmadan uygulanabilen ve

poliklinik şartlarında mesane tümör antijenini 5 dakika içinde saptayan kalitatif immunokromatografik bir yöntemdir (41). Bladder Tümör Antigen trak ise idrardaki faktör H ve kompleman faktör H ile ilişkili proteini kantitatif olarak belirler. Düşük dereceli tümörlerde duyarlılığı daha düşük iken derece arttıkça duyarlılık artmaktadır. BTA stat testinin duyarlılığı %57-83, özgüllüğü %68-85 arasında, BTA trak testinin duyarlılığı %53-91, özgüllüğü ise %28-83 arasında değişmektedir (42).

2.1.4.4.3. BLCA-4 ve BLCA-1:

Her iki faktörde transkripsiyon faktörüdür. Hem tümöral dokuda hem de normal mesane mukozasında bulunan BLCA-4 iken, BLCA-1 ise yalnızca tümör dokusunda bulunur. BLCA-4' ün duyarlılığı %89-96,4, özgüllüğü %95-100 arasında değişmektedir (43).

2.1.4.4.4. Sitokeratinler:

Epitel hücrelerindeki intermedial filament proteinlerdir. İnsan hücrelerinde yirmiyeye yakın sitokeratin gösterilmiştir. Fakat bunların yalnızca 8, 18, 19, ve 20 tipleri mesane tümörlü hastalarda değerlendirmeye alınmıştır (44). Üriner mesane kanser testi idrarda sitokeratin 8 ve 18' i ölçer. Bu testin duyarlılığı tümörün derece ve evresine bağlı olup %35-79 arasında değişiklik gösterir (45). Sitokeratin Fragment 21-1 (CYFRA 21-1) ise, idrarda ve serumda ELISA yöntemiyle sitokeratin -19 fragmanını belirleyen testtir. Sitokeratin Fragment 21-1 için çalışmalarda farklı cutt-off (kestirim) değerleri belirlenmiş olmakla birlikte genel olarak mesane tümörü için duyarlılık %43-79,3 ve özgüllük ise %68-84 arasında bildirilmiştir (46). Sitokeratin-20 mesane tümör dokusundan dökülen tümör hücrelerinde Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) yöntemiyle belirlenir.

2.1.4.4.5. HA (Hyaluronik asid)-HAase (Hyaluronidaz):

Glikozaminoglikan yapısında olan HA hücre yüzeyindeki özgül reseptörlerine bağlanarak hücrenin adezyon, migrasyon ve proliferasyonunda görev alır. HAase ise HA' nın enzimatik olarak parçalanmasını sağlayarak HA' nın anjiyojenik küçük fragmanlarının ortaya çıkmasını sağlar. Bu test hiyaluronik asit ve hiyaluronidaz seviyelerini ölçen bir testtir. Mesane tümörlü hastalarda idrarda HA seviyesinin 3-6 kat arttığı gösterilmiştir (47).

2.1.4.5. Sistoskopi

2.1.4.5.1. Konvansiyonel Sistoskopi (KS)

Kanser tanısında en ideal endoskopik görüntüleme yöntemi, yüksek hassasiyete sahip, benign ve malign dokuların ayırımını iyi yapabilen ve evre ve derece' yi karakterize edebilecek bir yöntem olmalıdır. Böylece bu yöntem, histopatolojik veriler ile birleştirildiğinde hastanın rekürrens ve progresyon açısından hangi risk seviyesinde olduğu konusunda klinisyene ışık tutacaktır. Konvansiyonel sistoskopi yani beyaz ışık sistoskopisi, günümüzde mesane kanserinin ilk tanısında en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen bu konularda bazı yetersizlikleri bulunmaktadır. Papiller olmayan yani düz nitelikli malign lezyonlar ve KİS olguları, beyaz ışık sistoskopi altında benign dokudan kolayca ayırt edilemeyebilmektedir (48).

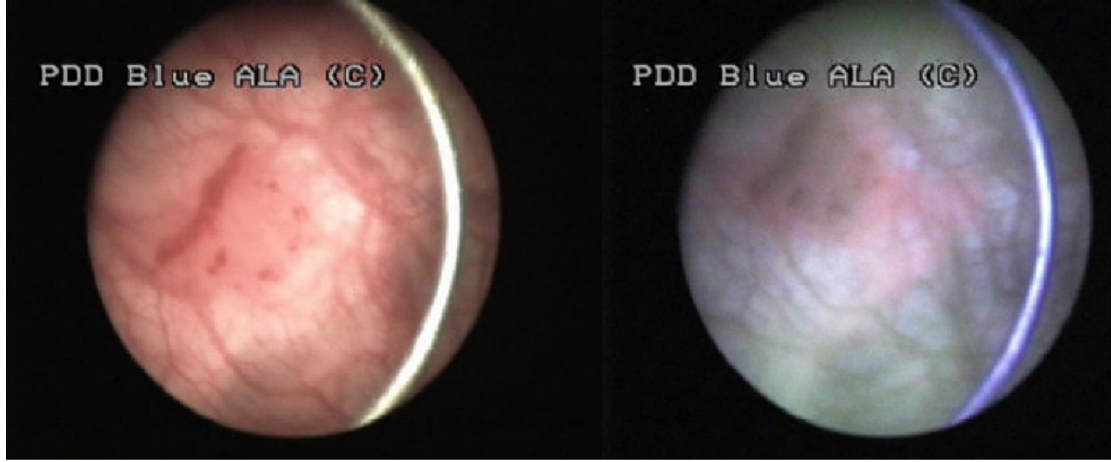
Demarkasyon hattının tam ve doğru tespit edilememesi sonucunda rezeksiyon ve koterizasyon tam yapılamayabilir. Beyaz ışık sistoskopisi kılavuzluğunda yapılan transüretal rezeksiyonda da bazı tümörler farkedilemeyebilir ve rezeksiyon tam olmayabilir. Bu nedenle Ta tümörü olan bazı hastalar artmış rekürrens riskiyle karşı karşıya kalmaktadır. Benzer olarak, yüksek derece' li Ta ve T1 tümörler bu yöntemle olduğundan daha düşük evreli olarak tanı alabilirler. Tüm bu nedenlerden dolayı yeni optik görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmuş ve dar bant görüntüleme (NBI) ve fotodinamik tanı (FDT) gibi yöntemler ortaya çıkmıştır

2.1.4.5.2. Fotodinamik Tanı

Fotodinamik tanı, aynı zamanda floresan sistoskopi olarak da adlandırılmaktadır, patolojik dokunun belirginleştirilmesinde floresanı kontrast mekanizması olarak kullanan bir optik yöntemdir (49). Bu mekanizma, normal ve patolojik dokulardaki floresan moleküllerin konsantrasyonlarındaki farklılıkları temel almaktadır. Uygun dalga boyundaki ışığın absorbe edilmesi ile florofor moleküllerin elektrovibrasyonu artmaktadır. Bu molekül durgun hale geçince oluşan enerji farkı nedeniyle bir foton yaymaktadır. Böylece yansıtılan ışıktan daha uzun dalga boyunda farklı bir ışık yayılmaktadır. Bu sayede doku üzerinde iki farklı ışık görülmektedir (50).

Günümüzde bu yöntemde kullanılabilen bir çok ekzojen floresan yaratıcı ajan mevcuttur. Ancak şu anda en sık kullanılan ajanlar hiperisin, 5-aminolevulinik asit (5-ALA) ve bunun esteri olan hegzaminolevulinat'dır. Optimal doz ve instilasyon zamanları net olmamakla birlikte işlem 5-ALA instilasyonunu takiben 2 saat sonra uygulanmalıdır. Hegzaminolevulinat için bu süre daha kısadır (51). Bu yöntemde

mesane duvarı mavimsi görüntülenirken malign doku mavi zemin üzerinde pembe veya kırmızımsı görülmektedir. (Şekil 2) Bu ajanların mesane instilasyonu sonucunda bildirilen ciddi bir yan etkisi bulunmamakla beraber, bir kaç hastada hafif veya orta düzeyde dizüri ve mesane spazmı bildirilmiştir (52,53).



Şekil 2: Fotodinamik Tanı: Karsinoma in situ dokusunun solda konvansiyonel sistoskopi ve sağda FDT ile görüntülenme

2.1.4.5.3. Dar Bant Görüntüleme

Dar bant görüntüleme, mukozal yüzeyler ve mikrovasküler yapılar arasında oluşan kontrastı herhangi bir boya kullanmadan belirginleştiren bir endoskopik görüntüleme tekniğidir. Mekanizması, artan dalga boyu ile birlikte mukozaya penetre olan ışığın derinliğinin artmasına dayanır. Bu yöntemle doku yüzeyinde, dar bant genişliğine sahip ışık ile mavi (415 nm) ve yeşil (540 nm) arasında bir ışık spektrumu oluşturulur. Bu dalga boyları hemoglobinin tarafından yüksek oranda absorbe edilir ve vasküler yapılar pembe beyaz mukoza zemini üzerinde koyu kahverengi-yeşil renkte görünür (54).

Dar bant görüntüleme ve konvansiyonel sistoskopi' nin kasa invaziv olmayan mesane kanseri tanısındaki etkinliğini karşılaştıran ve 1040 hastadan oluşan bir meta-analizde, KS' nin tespit edemediği bir çok tümörün NBI ile saptandığı gösterilmiştir (55). Bu analize göre KS' ye ek olarak NBI, %17 oranında daha fazla hasta ve %24 oranında daha fazla tümör yakalamıştır. Buna rağmen bu tip tümörlerin tanısında NBI, KS' ye üstündür gibi kesin bir yargıya varmak için henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Bu iki yöntemi kıyaslarken değerlendirilmesi gereken bir diğer parametre de yanlış pozitif tanı oranıdır. Biyopsi ile elde edilen histopatolojik veriye göre normal olan dokuyu tümör olarak değerlendirme oranı NBI' da KS' ye göre daha yüksektir. Bu oran,

daha önce alınan intravezikal tedavi, inflamasyon ve skar gibi durumlarda artmaktadır. Özellikle KİS' lu olgularda KS' nin %10-20 oranında tümörü tespit edememe ihtimali mevcuttur (56). Tanı ve tedavi eksikliği nedeniyle KİS olgularının %54' ü kasa invaziv tümör evresine progrese olmaktadır (57).

2.1.4.5. Mesane Tümörlerinin Rezeksiyonu

Mesane tümörünün ideal rezeksiyonunda ilk önce tümör kitlesi, daha sonra derin kısmı, altındaki bir miktar kas dokusuyla birlikte rezeke edilir ve her parça histolojik incelemeye ayrı ayrı gönderilir. Bu yaklaşım tümörün komplet olarak çıkarılmasını sağladığı gibi derece ve tümörün infiltrasyonu hakkında da değerli tanısal bilgi verir. Yapılan birçok çalışmada yeniden yapılan TUR (RE-TUR) ile rezidü tümör saptanma oranları %33-76 arasında değişmektedir. Yine aynı çalışmalarda rezidü tümörün %80'i eski rezeksiyon alanında izlenmiştir (58). Yapılan başka çalışmalarda daha derin ve daha önceki rezeksiyon alanından en az 2 cm genişlikte yapılan rezeksiyonlarda Ta tümörler için %13, T1 tümörler için ise %35 oranında rezidü tümör varlığı tespit edilmiştir (59). Mesane tümörü tanısında ve tedavisinde ilk TUR' un hem evreleme de, hem de tedavide yeterli olmadığı görülmüştür. Bu bulgular göz önüne alınarak hem Avrupa Üroloji Birliği (EAU) hem de Amerika Üroloji Birliği (AUA) kılavuz bilgisi olarak Ta yüksek dereceli ve T1 tümörlerde RE-TUR'u standart olarak önermektedir.

2.1.4.6. Random biyopsi

Random biyopsilerinin pirimer tümörün rezeksiyonu sırasında tümöre komşu alanlardan, karşı duvardan, mesane kubbesinden, trigondan ve prostatik üretradan alınması önerilmektedir. Bu biyopsilerin %20-25' inde displazi veya KİS bulunur ve bu biyopsiler tümör nüksü açısından önemli prognostik bilgi verir. Random biyopsilerin örnekleme işlemine bağlı olarak premalign ya da malign alanları atlama riski olabileceği açıktır. EORTC' nin 995 hastalık bir çalışmasında düşük dereceli tümörlerde yapılan random biyopsilerin %95.6' sı normal iken yüksek dereceli tümörlerde bu oran %84.4' e düşmektedir. Otörler pozitif çıkan biyopsilerin evreleme ve tedavi planında değişikliğe yol açmadığını bildirmişlerdir (60). Yapılan başka bir çalışmada 1033 hastaya yapılan random biyopsi sonrası %12,4 anormal görünüm saptanmış ve bunların %7' si tedavi planını değiştirecek biyopsiler olduğu belirtilmiş (61). Çoğu mesane tümöründe seçilmiş alan ürotelyal biyopsilerin alınmasının akılcılığı tartışılırsa da, eğer parsiyel sistektomi

yapılması düşünülüyorsa ya da idrar sitolojisinde yüksek dereceli kanser varlığı olup, sistoskopik olarak tümör görülüyorsa ya da tüm lezyonlar düşük dereceli yüzeysel papiller tümör şeklinde görülüyorsa bu biyopsileri almak gereklidir (12).

2.1.5. Evreleme

Mesane kanserinde temel evreleme sistemi, International Union Against Cancer tarafından onaylanmış TNM 2009 yaygın kabul görmüştür. TNM 2009 aşağıda gösterilmiştir (28).

Mesane kanserinin 2009 TNM sınıflandırması (28).

T-Pirimer tümör

Ta- Non-invaziv papiller karsinom

Tis-karsinoma in situ “düz tümör”

T1-Tümör subepitelyal bağ dokusuna invaze

T2- Tümör kasa invaze

T2a-Tümör yüzeysel kasa invaze (iç yarı)

T2b-Tümör derin kasa invaze (dış yarı)

T3-Tümör perivezikal dokuya invaze

T3a-Mikroskopik olarak

T3b-Makroskopik olarak (mesane dışı kitle)

T4-Tümör şu dokulardan herhangi birini tutar; prostat, uterus, vajina, pelvik duvar veya abdominal duvar.

T4a-Tümör prostat, uterus veya vajeni tutar.

T4b-Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutar.

N-Lenf nodları

NX-Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0-Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1-Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) tek bir lenf nodu metastazı

N2-Pelviste(hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) multiple lenf nodu metastazı

N3-Kommon iliak lenf nodu metastazı

M-Uzak metastazlar

M0-Uzak metastaz yok

M1-Uzak metastaz

Yeni tanı alan mesane tümörlerinin yaklaşık %70-85' i kasa invaze olmayan şekilde saptanmakta olup bunların %70' i evre Ta olarak, %20' si T1 olarak ve %10' u KİS olarak presente olur (28).

2.1.6. Mesane Tümörlerinin Histolojik Derecelendirilmesi

2004'te Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve International Union Against Cancer tarafından yeni non-invaziv ürotelyal tümör sınıflaması yayınlandı.

2.1.6.1.Dünya Sağlık Örgütü /International Society of Urological Pathology Derecelendirmesi

PUNLMP (düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal neoplazmlar), malign sitolojik özellikleri olmayan ama normal ürotelyal hücrelerin papiller konfigürasyonda gözlendiği lezyonlardır. Progresyon riskleri önemsiz olmakla beraber, tamamıyla benign değillerdir ve tekrarlama eğilimleri vardır. 1973 ve 2004 WHO derecelendirmesi (28). (Tablo 3)

2.1.7. Patoloji

2.1.7.1. Normal Mesane Ürotelyumu

Normal mesane ürotelyumu 3 ile 7 katman kalınlığındadır. Bir ya da daha fazla tabakadan oluşan ara hücreler bazal hücre tabakasının üzerinde yer alır. En yüzeyel tabaka ise büyük, düz ve şemsiye hücrelerinden oluşur. Ürotelyum lamina propriya bazal membranı üzerinde yerleşir. Lamina propriya, içinde düz kas lifleri bulunan tunika muskularis mukozayı içerir (12).

Tablo 3: 1973 ve 2004 WHO derecelendirmesi

<p>1973 WHO derecelendirmesi</p> <p>Derece 1: İyi diferansiye</p> <p>Derece 2: Orta diferansiye</p> <p>Derece 3: Kötü diferansiye</p> <p>2004 WHO derecelendirmesi</p> <p>Düz Lezyonlar</p> <p>Hiperplazi (atipi veya papiller özellikleri olmayan düz lezyon)</p> <p>Reaktif atipi (düz lezyonlarla birlikte atipi)</p> <p>Önemi bilinmeyen atipi</p> <p>Ürotelyal displazi</p> <p>Ürotelyal KİS her zaman yüksek gradeli</p> <p>Papiller Lezyonlar</p> <p>Ürotelyal papillom</p> <p>Düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal neoplazmlar</p> <p>Düşük gradeli papiller ürotelyal karsinom</p> <p>Yüksek gradeli papiller ürotelyal karsinom</p>

2.1.7.2. Epitelyal Hiperplazi ve Metaplazi

Epitelyal hiperplazi terimi nükleus ya da herhangi bir yapısal anormallik olmadan hücre sayısındaki artışı ifade eder. Ürotelyal metaplazi genellikle mesane tabanında, sıklıkla fokal alanlarda epidermoid (squamoz metaplazi) ya da glandular (adenomatöz metaplazi) tarzda, ürotelyal olmayan epitel şeklindedir. Hücrel atipi olmaksızın squamoz metaplazi ya da sistoskopide görülen keratinizasyon, benign bir durumdur. Von Brunn adacıkları, lamina propriada yerleşmiş benign görünümlü lezyonlardır. Sistitis sistika, Von Brunn adacıklarında, merkezindeki ürotelyumun eozinofilik likefaksiyona uğramış şeklidir. Sistitis glandularis de sistitis sistikaya benzer, ancak birbirinden farklı ürotelyal hücrelerde glandüler metaplaziye uğrarlar. Sistitis glandularis adenokarsinom gelişmesi için bir prekürsör olabilir (12).

2.1.7.3. Preneoplastik Proliferatif Anormallikler

Atipik hiperplazi epidermal hiperplaziye benzer, farklı olarak nükleer anormallikler ve şemsiye hücrelerinde parsiyel yer değişiklikleri bulunur. WHO ve International Society of Urological Pathology Derecelendirmesi düz interepitelyal lezyonları da içeren ürotelyal neoplazmlar için bir sınıflama getirmişlerdir (12).

2.1.7.4. Displazi

Displazi normal ürotelyum ile KİS arasında olan epitelyal değişikliklerdir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli nükleuslara sahiptir. Displastik epitelyum artmış ve mitotik resimler içermez.

2.1.7.5. İverted Papilloma

İverted papilloma kronik inflamasyona ya da mesane çıkım obstruksiyonuna bağlı olarak oluşan benign lezyondur. Papiller çıkıntılar mesane lümeninden çok fibromüsküler stromaya doğru ilerler. Lezyon genellikle ince bir normal ürotelyum tabakası ile kaplıdır. İverted papillomalar sistitis sistika ya da squamoz metaplazi alanları içerebilir. İverted papillomaların malign transformasyonu nadir olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte inverted papillomaların transizyonel hücreleri karsinoma ile birlikteliği daha sıktır (12).

2.1.7.6. Nefrojenik Adenom

Nefrojenik adenom histolojik olarak primitif renal kolektör tübüllerden kaynaklanan nadir bir lezyondur. Bu ürotelyumun travmaya, enfeksiyona ya da radyoterapiye metaplastik bir cevabı olup, sıklıkla dizüri ve pollaküriyle birlikte. Ödem ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu sıktır, fakat nükleer atipi ya da mitotoik aktivite azdır (12).

2.1.7.7. Vezikal Lökoplaki

Lökoplaki belirgin keratinizasyon, aşağıya doğru büyüyen çıkıntılar (akontozis), selüler atipi ve displazi ile karakterize squamoz metaplazidir. Normal ürotelyumun zararlı uyarana cevabı olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır ve genel olarak hastaların %20' sinde squamoz hücreli karsinoma ilerleyebilen premalign bir lezyon olarak kabul edilmektedir (12).

2.1.7.8. Psödosarkom (Postoperatif İğ Hücreli Nodül)

Postoperatif iğ hücreli nodül mesane sarkomuna benzeyen nadir bir lezyondur. Alt üriner sistem girişimi ya da enfeksiyonundan birkaç ay sonra iğ hücrelerinin reaktif proliferasyonu ile oluşur. Bu lezyonlar yanlış olarak malign olarak yorumlanmıştır ve uygunsuz olarak radikal cerrahi uygulanmıştır. Genellikle leiomyosarkom ile karıştırılırlar (12).

2.1.8. Ürotelyal Karsinom

2.1.8.1. Karsinoma İn Situ

Karsinoma in situ, sistoskopik olarak mukozanın eritemli kadifemsi yama tarzındaki lezyonlarıdır. Karsinoma in situ olan hastaların %80 - 90' ında idrar sitolojisi pozitifdir. Yüksek dereceli yüzeyel tümörü ile KİS birlikteliği %25' dir. Bunların da %40-83' ü kas invaziv mesane kanserine dönüşür. Yüksek oranda KİS ve derin invazyonu olan mesane kanserinin her ikisinde de p53 geninde delesyon görülmektedir. Bu KİS invaziv mesane kanserinin başlangıç lezyonu olduğu konusundaki tartışmayı destekler (12).

2.1.8.2. Ürotelyal Karsinom

Mesane tümörlerinin %90' dan fazlası ürotelyal karsinomdur. Ürotelyal karsinomda hücre polaritesinin kaybı, derin katmanlardan yüzeyel tabakalara doğru anormal hücre maturasyonu, artmış çekirdek/stoplazma oranı, belirgin nükleoli, kromatin kümeleşmesi ve artmış sayıda mitoz ile ayrılır. Ürotelyal karsinomlar tümör büyüme şekillerine göre birtakım farklılıklar gösterir. Bunlar arasında papiller, sesil, çevreye yayılan, nodüler, mikst ve yassı, epitelyum içine doğru büyüyen (KİS) sayılabilir. Mesane tümörlerinin yaklaşık %70' i papiller, %10' u nodüler ve %20' si mikst tiptedir. Mesane kanseri için üzerinde uzlaşmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. En çok kullanılan sistemler ise tümör hücrelerindeki anaplazinin derecesi göz önünde tutularak yapılmaktadır.

İyi diferansiye (derece 1) tümörler ince bir fibromusküler sapla birlikte yedi kattan daha fazla tabakaya kalınlaşmış bir ürotelyuma sahip ve hücrelerinde az miktarda anaplazi ve pleomorfizm bulunan tümörlerdir. Mukoza tarafından çevrelendikleri takdirde bunlar, WHO tarafından düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal tümörler olarak adlandırılmaktadır.

Orta derece diferansiye (derece 2) tümörler daha geniş bir fibrovasküler çekirdeğe sahip, tabandan yüzeye doğru hücrel olgunlaşma dağılımı daha fazla olan ve hücre polarite kaybı daha yüksek olan tümörlerdir. Çekirdek stoplazma oranı daha fazla olmakla birlikte daha fazla nükleer pleomorfizm görülür ve çekirdekçik daha belirgindir. Mitotik şekillere daha fazla rastlanır. Bu tümörler yeni WHO sınıflandırmasında düşük dereceli (low derece) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır.

Kötü diferansiye (derece 3) tümörler yeni WHO sınıflandırmasında yüksek dereceli (high derece) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır. Tabandan yüzeye doğru gidildikçe hücrelerde farklılaşma görülmez. Yüksek çekirdek ve stoplazma oranı ile birlikte belirgin nükleer pleomorfizm göze çarpar. Mitotik şekillere sık rastlanır (12).

2.1.8.3. Squamoz Hücreli Karsinom

Amerika Birleşik Devletleri' nde squamöz hücreli karsinom saptanma oranı, tüm mesane kanserleri içerisinde %3 ile %7 arasında değişmekte, Mısır' da ise %75' e kadar çıkmaktadır. Mısır' daki squamoz kanserlerin çoğu şistozoma haematobium enfeksiyonuna bağlı ortaya çıkmaktadır. Bu tür kanserler transizyonel hücreli kanserlere yakalanmış kişilere oranla daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır. Sistozoma haematobium enfeksiyonuna bağlı kanserler ekzofitik, nodüler ve papiller lezyonlar olup genellikle iyi diferansiyedir. Lenf nodu ve uzak metastaz oranları daha düşüktür. Uzak metastaz oranının düşük olma nedeninin kronik şistozoma enfeksiyonuna bağlı kapiller ve lenfatik fibrozise mi yoksa bu tümörlerin göreceli olarak daha düşük histolojik derece olmasına mı bağlı olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Şistozoma haematobium enfeksiyonuna bağlı olmayan squamoz hücreli kanserler genellikle üriner taşların ya da uzun süreli kateterizasyonun kronik irritasyonuna, kronik üriner enfeksiyonlara ya da mesane divertikülüne bağlı ortaya çıkmaktadır (12).

2.1.8.4. Adenokarsinoma

Adenokarsinomalar mesane kanserlerinin %2' sinden azını oluşturur. Pirimer vezikal, urakal ve metastatik olarak üç gruba ayrılır. Adeno karsinomalar aynı zamanda bağırsak segmentlerinin kullanıldığı operasyon sonrası üriner kalıntılarda, ögumentasyonlarda, poşlarda ve üreterosigmoidostomilerde görülebilir (12).

2.1.9. Mesanenin Ürotelyal Olmayan Tümörleri

2.1.9.1. Küçük Hücreli Karsinom

Mesanenin küçük hücreli karsinomunun nöroendokrin hücrelerden ya da dendritik hücrelerden kaynaklandığına inanılmaktadır. Küçük hücreli karsinomlar, değişici epitel hücreli kanser elemanlarıyla aynı tümörde karışık olarak da bulunabilirler. Nöroendokrin belirleyiciler gösterirler, örneğin spesifik enolaz pozitif boyanabilirler. Genellikle agresiv tümörler olup erken vasküler ve kas invazyonu gösterirler (12).

2.1.9.2. Karsinosarkom

Karsinosarkomlar oldukça malign tümörler olup, malign mezenşimal ve epitelyal elemanlar içerirler. Mezenşimal elemanlar genellikle kondrosarkom ve ya da osteosarkomdur. Epitelyal elemanlar transizyonel hücreli kanser, yassı hücreli kanser ya da adenokanser olabilir. Bunlar nadir tümörler olup genellikle orta yaşlı erkeklerde olur. Prognoz sistektomi, radyoterapi ve/veya kemoterapi ile yapılan agresif tedaviye rağmen kötüdür (12).

2.1.9.3. Metastatik karsinom

Mesane sekonder olarak başka organın pirimer kanseri tarafından tutulabilir. En sık pirimer yerleri prostat, over, uterus, akciğer, böbrek ve mide olup pirimer melanoma, lenfoma ve lösemi de mesaneyi tutabilir (12).

2.1.9.4. Nonepitelyal Mesane Tümörleri

Mesane tümörlerinin %1-5' i nonepitelyal kökenlidir. En sık görülen nonepitelyal mesane tümörleri aşağıdaki bölümlerde anlatılmıştır (12).

2.1.9.4.1 Nörofibrom

Nörofibrom, sinir kılıfının benign tümörü olup, Schwann hücrelerinin aşırı büyümesi ile olur. Multipl nörofibromlar, değişken penetrans özellikli kalıtsal otozomal dominant geçişli olabilir (Nörofibromatozis). Mesanede nörofibromlar mesane duvarındaki ganglionlardan gelişir (12).

2.1.9.4.2 Feokromasitoma

Mesane feokromasitoması tüm mesane kanserlerinin %1' inden azını ve tüm feokromasitomaların %1' inden azını oluşturur. Genellikle trigon bölgesinde paraganglionik hücrelerden köken alır. Cinsiyet ve yaşı yoktur ve pik insidans yaşı

ikinci ile dördüncü dekatlar arasındadır. Mesanede ki feokromasitomaların çoğu hormonal olarak aktiftir ve hastaların üçte ikisinde mesanenin dolması ve/veya boşalması hipertansiyon ya da senkop krizlerine neden olur. Hematüri, hastaların sadece yarısında gelişir.

Sistoskopik muayenede tümör, intakt ürotelyum ile örtülü bir submukozal nodül olarak görülür. Parsiyel sistektomi ile birlikte tümörün komplet reksiyonu, mesane feokromasitomalı hastalarda tercih edilen tedavi seçeneğidir. TUR hipertansif bir krizi presipite edebileceğinden genellikle kontrendikedir (12).

2.1.9.5. Pirimer Lenfoma

Pirimer mesane lenfoması submukozal lenf foliküllerinden köken alır ve nonepitelyal mesane tümörlerinin en sık ikinci tipidir. Pik yaşı 40 ile 60' tır ve kadınlar erkeklerden daha çok etkilenir. Malign lenfomaların tüm histolojik tipleri mesanede görülür ve tedavi yaklaşımı diğer bölge lenfomaları ile aynıdır (12).

2.1.9.6. Plazmasitom, Granüler Hücreli Myoblastom, Malign Melanom, Koryokarsinom ve Yolk Salk Tümörü

Bu nadir pirimer mesane tümörleri vücudun diğer bölgelerindeki benzer tümörlerle aynı özellikleri gösterir ve tedavileri benzerdir (12).

2.1.9.7. Sarkom

Normalde mesanede bulunan hücre tiplerini içeren malign bağ dokusu tümörleri arasında anjiosarkom ve leimyosarkom bulunur (12).

a) Anjiosarkom ve Hemanjiosarkom

Mesane duvarında gelişen anjiosarkomlar oldukça nadir tümörlerdir. Hemen hemen tüm hastalarda çoğu zaman masif, bazen de hayatı tehdit eden hematüri görülür. Hemanjiosarkomlar anjiosarkomlardan daha sık olsa da yine de oldukça nadir lezyonlardır. Genellikle makroskopik hematüriye neden olmaları ile tanı alırlar (12).

b) Leimyosarkom

Leimyosarkom erişkinlerde mesanede oluşan en sık malign mezenkimal tümördür. Erkeklerde kadınlardan iki kat daha sıktır. Gross olarak submukozal nodül ya da ülser kitle olarak görülür (12).

c) Rabdomyosarkom

Rabdomyosarkomlar herhangi bir yaşta görülebilir de çocuklarda daha sıktır. Çocuklardaki embriyonal rabdomyosarkomlar karakteristik olarak mesane tabanında polipoid lezyonlar oluşturur ve sarcoma botryoides olarak adlandırılır. Erişkin rabdomyosarkomları üç hücre tipi içerir: İğ hücre, alveolar hücre ve dev hücre. Bu agresif tümörler radyoterapi ya da kemoterapiye kötü yanıt verirler ve genellikle prognoz kötüdür (12).

d) Diğer Sarkomlar

Oldukça nadir görülen mesane liposarkomu, kondrosarkomu ve osteosarkomu tek başına ya da karsinosarkom gibi malign epitelyal elemanlar ile birlikte olabilir (12).

2.1.10. Ürotelyal Karsinomanın Yayılma Şekilleri

2.1.10.1. Direk Yayılım

Malign hücrelerinin bazal laminayı bağ dokusu ve ve sonunda anjiolenfatik sisteme ulaşmaları sonucu oluşur. Tümör hücreleri arasında anjiogenezin uyarılması, kollojenazlardan en sık görülen tip 4 kolejenazın devreye girmesi sonucu gerçekleşen proteoliz, artmış hücre hareketlilik, bölünme ve immün sistemden kaçarak normal olmayan bir süreç içermektedir. Tümör büyümesini artıran çok sayıda motilite ve büyüme faktörü vardır. Proepitelin mesane kanserinin gelişiminde ve progresyonunda önemli bir otokrin büyüme faktörü olarak önemli rol oynamaktadır. Kanser hücrelerinin ekstrasellüler matriks içinden migrasyon ve invazyon yeteneği uzak metastaz için kritik bir adımdır. Mesane kanserli hastaların idrarlarında özellikle anjiogenez için gerekli olan faktörler sıklıkla mevcuttur. Anjiogenez den sorumlu fibroblast büyüme faktörleri (FGF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörleri (VEGF) dir. Sonuçta; FGF' nin kısmen mesanenin bazal membranı ve detrusörün yıkımı sonucu salgılandığı ve buradan tümörün mikro çevresine ulaşarak komşu damarların endoteline bağlandığı söylenebilir. Mesane kanserinin lokal invazyonu üç yolla gerçekleşir. En sık görülen şekli tümörlerin yaklaşık % 60' ında görülen ve primer mukozal lezyonun altında geniş bir yüzeye yayılmış kanser hücreleri mevcuttur. Tümörlerin yaklaşık %25' inde dokunaç benzeri invazyon ve yalnızca % 10' unda da normal görünümlü mukoza altında büyüyen tümör hücrelerinin bulunduğu lateral yayılım görülür. Lamina propriya ve daha sıklıkla muskularis propriaya giren malign ürotelyal hücreler kan damarlarına ve lenfatiklere ulaşarak buralardan bölgesel lenf nodlarına ve uzak bölgelere metastaz yaparlar (12).

2.1.10.2. Metastatik Yayılım

İyi ve orta derecede diferansiye olan yüzeyel papiller tümörü olan hastaların %5' inde, yüksek dereceli yüzeyel kanseri (KİS de dahil olmak üzere) olan hastaların da yaklaşık %20' sinde en sonunda lenfovasküler yayılım görülür. Vasküler metastazlar en sık karaciğere (%38), akciğere (%36), kemiğe (%27), adrenal bezlere (%21) ve bağırsaklara (%13) olur. Bunların dışındaki herhangi bir organa da metastaz olur. Şistozoma haematobium' a bağlı mesane kanserlerinde kemik metastazları daha sık görünür. Bazı hastalarda lenfatik yayılım hematojen metastazlardan bağımsız ve daha erken görünür. Buna kanıt olarak da radikal sistektomi ve pelvik lenf adenektomi ile kür sağlanmış olan ve sınırlı lenf nodu metastazı olan hastalar gösterilebilir. Mesane kanserlerinin en sık metastaz yaptıkları yerler pelvik lenf nodlarıdır. Bunlar arasında paravezikal nodlara yayılım %16, obturator nodlara %74 eksternal iliak nodlara yayılım %65 ve presakral nodlara yayılım da kabaca %25 civarındadır. Bir başka yayılım şeklide implantasyon en sık yüksek dereceli tümörlerde görülür ve herhangi bir nedenle oluşan mukozal hasar bu yayılım için predispozan bir nedendir. TUR-Mesane operasyonu sırasında yanlışlıkla mesanenin perfore edilmesi sonucu görülen tümör ekimine ya da metastazına yol açabilirse de bu çok da sık görülen durum değildir (12).

2.1.11. Tedavi

2.1.11.1. Yüzeyel Mesane Kanserinde Endoskopik Tedavi

Mesane kanseri tanısında sistoskopi altın standarttır. Sistoskopi, yüzeyel hastalığın tanı ve tedavisinde oldukça önemli bir yer teşkil etmektedir. Ofis tabanlı sistoskopilerde mesane kanseri tanısı konulunca üretra, prostatik fossa/mesane boynu, ve tüm ürotelyum ayrıntılı olarak gözlenmelidir. Çünkü üretra, mesane boynu, protatik üretra tutulumları ekstrevezikal yayılımla ilişkili olabilir. 5-aminolevulinik asit sitoskopide kullanımı ile ürotelyal anormalliklerin tanısında daha sensitif (%72,7' ye karşın %96,9) sonuçlar elde edilmiştir. Bu işlemde mesane içine sistoskopiden 2-3 saat önce %3' lük 5-ALA solüsyonu verilir ve 375-445 nm aralığındaki ışık kaynağı ile aydınlatılır. Ürotelyumun değerlendirilmesi 30 ve 70 derecelik rijid ya da fleksibl sistoskop kullanılarak yapılır. Şüpheli lezyondan punch biyopsi alınır. Mesane tümörü için yapılan TUR, hastalığın başlangıç tedavisidir. Genellikle kesici lup ve elektrokoter aparatlarını içeren 24 veya 26 F rezekteskop kullanılarak operasyon yapılır. Tümör preoperatif yapılan tetkiklerde invaziv değilse hastaya operasyon öncesinde ve sonrasında bimanuel muayene yapılır. Operasyon sonrası palpabl bir kitlenin varlığı

invaziv hastalığı düşündürür. Lezyonların büyük çoğunluğunda kesme ve koterizasyon işlemi birlikte uygulanırken, üreteral darlık riskini azaltmak için üreteral orifise yakın tümörlerde sadece rezeksiyon kullanılmalıdır. Mesane divertikülü durumlarında, divertikülün boynunu rezeke etmeli ve bu yapıda derin TUR' dan kaçınılmalıdır. Ortotopik mesane yapılması düşünüldüğünde ya da KİS varlığında, mesane biyopsilerine ilaveten, üretra ve prostat biyopsilerinin alınması faydalı olabilir (12).

Özellikle T1 tümörler değerlendirildiğinde olguların %25' i kadarında tekrarlayan TUR ile kötü prognostik bulgular gösterilebilir (birlikte KİS, yaygın T1, derece III hastalık; ya da evre T2' den daha yüksek hastalık gibi). İlk patolojik incelemede kas görülmemiş ise tekrar TUR yapılması uygun olacaktır (12).

2.1.11.2. Laser Tedavisi

Laser ile koagülasyon ile koagülasyon 2,5 cm' e kadar olan tümörlerde kullanılır. Neodymium: Yatrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) lazer diğer laser türlerine gönen iyi özelliklere sahiptir. Non-kontakt türünde, 60 Watt' a kadar enerji kullanılarak protein denatürasyonu görülene kadar koagüle edilebilir. Kanama ihtimali azdır ve obturator refleksi geliştirmez. Maliyetinin fazla olmasına ek olarak önemli bir eksikliği patolojik spesmen alınmamasıdır. Bu nedenle rekkürren, düşük derece' li hastalar için uygun bir tedavi olduğu söylenebilir. Laser tedavisinin en önemli komplikasyonu içi boş ve vizköz bir organ olan komşu bağırsak perforasyonu ile sonuçlanan laser enerjisinin komşu organlara sıçramasıdır. Nd: YAG lazer' e ilaveten, Holmium: YAG ve potasyum titanil fosfat (KTP) lazerler de yüzeysel mesane kanserini tedavi etmek için kullanılmaktadır. (12).

2.1.11.3. Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi için fotosensitize edici bir ajanın, genellikle porfimer sodyum (photofrin)' un, sistemik dolaşıma verilmesiyle yapılmaktadır. Photofrin' nin verilmesini takiben iki üç gün içinde normal dokudan temizlenir, mesaneye kırmızı lazer ışığı (630 nm) 12–20 dakika boyunca verilir. İşlem sonrası irritatif mesane semptomları meydana gelebilir ve 6–8 hafta boyunca direkt güneş ışığından kaçınılmalıdır (12).

2.1.11.4. Kasa İnvaze Olmayan Hastalıkta Sistektomi

İntravezikal tedevinin başarısız olduğu persistan ya da rekürren, yüksek riskli yüzeysel hastalığı olan sağlıklı hastalarda tekrar tekrar intravezikal tedaviyi denemek

hastalığın progresyonu için önemli bir risk taşıdığından sistektomi yapmak uygun olacaktır. Genel çerçevede sistektomi önerilen hastalar;

- 1-Multiple ve/veya büyük (>3cm) T1, yüksek dereceli tümörler,
- 2-KİS ile birlikte T1, yüksek derece' li tümörü olanlar,
- 3-Nüks eden T1, yüksek derece' li tümörler,
- 4-Prostatik üretrada T1G3 ve KİS olanlar,
- 5-Ürotelyal karsinomların mikropapiller varyantı,
- 6-BCG refrakter tümörler ve

7-BCG tedavisi sonrası yüksek dereceli tümör nüksü olanlar ve yaşam beklentisi 5 yıldan uzun olan, özellikle kadın hastalara uygulanabileceği yönünde görüş bildirmektedir (62).

2.1.11.5. Alternatif Tedaviler

2.1.11.5.1.Eksternal Radyoterapi

Yüzeysel mesane tümörünün tedavisinde radyoterapinin rolü kısıtlıdır ve genellikle komorbid hastalıklarından dolayı major bir cerrahi girişime uygun olmayan, intravezikal tedaviye yanıt alınmaması, sistektomiyi kabul etmeyen hastalarla verilebilir. İntertisyel ya da eksternal tedaviler seçilmiş bir hasta grubunda orta düzeyde bir başarıyla kullanılmıştır. Eksternal radyoterapi ile 4 yıllık cevap oranları %44 ile %60 arasında değişmektedir. Rekürrens genellikle progresyon ve hastalık nedeni ölümle ilişkilidir. Radyasyon tedavisinin TUR ya da kurtarma sistektomisiyle kombinasyonu 5 yıllık yaşamı %77' den %90' a çıkarmaktadır. Günümüzde yüzeysel mesane tümörünün tedavisinde radyoterapinin rolü minimaldir (12).

2.1.11.5.2. Kemoprevensiyon

Mesane kanserinde kemopreventasyon stratejileri, mesane tümörü için nüks olasılığını azaltabilecek bir ajanın kullanımını içerir. Fazla su kullanımı mesane kanseri oluşma ihtimalini yaklaşık %50 oranında azaltmaktadır. Fakat günde 2530 ml' den fazla su içen kişilerle 1290 ml' den az su içen bireyler arasında fark izlenmiştir (12).

2.1.11.5.3.Vitaminler

Multivitaminler, mesane kanseri tedavisi için yapılan en detaylı çalışmalardan biridir. Nüks etme ihtimali, yüksek doz vitamin alan grup için %40, önerilen günlük miktarı alan grupta ise bu oran %80 olarak bulunmuştur. Yüksek doz alınan vitaminler

daha çok düşük derece tümörlerde etkilidir. Buna rağmen mesane kanserinden korunmak için tek bir vitaminin rolünü destekleyen çok az kanıt vardır (12).

2.1.11.6. İntravezikal Kemo-İmmünoterapi

İntravezikal kemoterapi ilk kez gümüş nitratın ile birlikte 1990' larda gündeme gelmiştir. Kemoterapötik ajanlarla intravezikal tedavideki amaçlar, rekürrensi azaltmak, progresyonu önlemek olmalıdır. İdeal ajan için aranan özellikler; maliyeti yüksek olmamalı, lokal ya da sistemik kullanımda toksisitesi mümkün olduğunca düşük olmalı ve tek doz verilebilmelidir (12). Düşük rekkürens ve progresyon riski olan hastalar için EAU ve AUA tek doz intravezikal kemoterapinin yeterli olacağını belirtmişlerdir. Orta ve yüksek risk grubundaki hastalar için ise MMC, epirubisin ve doksorubisin kullanılabilir kemoterapötik ajanlar arasındadır.

2.1.11.6.1. Bacille Calmette-Guerin (BCG)

Bacille Calmette-Guerin, *Mycobacterium bovis*' in canlı atenue suşudur ve en çok kullanılan intravezikal immünoterapötik ajandır. Yüksek riskli KİOMT' nde radikal cerrahi dışındaki en etkili intravezikal tedavi yöntemidir (63).

Bacille Calmette-Guerin' in kesin etki mekanizması halen bilinmemektedir. Fakat BCG' nin tümör hücreleri ile fibronektin bağlanma proteini aracılığıyla etki ettiği gösterilmiştir. Bu bağlanmayı BCG' nin tümör hücrelerinin içine girmesi izler.

Tedavi canlı bakteri intravazasyonunu engellemek için 2-4 hafta sonra epitelizasyon tamamlandıktan sonra yapılmalıdır. Gros hematüri ve muhtemel bakteriyel enfeksiyonlarda kullanımı intravasküler inokülasyona bağlı toksisiteye neden olduğundan kontrendikedir. Kateterizasyon sırasında travma olmamalıdır. Travma olursa tedavi bir kaç günden bir kaç haftaya kadar tedavi ertelenmelidir. Önerilen hastanın solüsyonu mesanesinde 2 saat tutmasıdır (12).

Karsinoma in situ tedavisinde BCG kullanımı tartışılmaz kabul edilmiş ve FDA tarafından da onaylanmıştır. İlk tedavi yöntemi olarak KİS tedavisinde BCG sistektominin yerine kullanılır, 6 haftalık tedavi verilir sonrasında nüks gelişen hastalarda ya da erken nüks saptanan yüksek riskli hastalıkta eğer hastanın komorbid hastalığı yoksa ve hastanın performans durumu iyiye daha ileri tedavi endikedir. İntravezikal BCG rezidüel tümörler için etkili bir şekilde kullanılabilir ancak cerrahi rezeksiyon yerine kullanılmamalıdır. Çeşitli araştırmacılar tek başına BCG tedavisiyle rezidüel tümörde cevabın %60 olduğunu göstermiştir (64).

Yüksek derece' li mesane tümörleri için lezyonlar komplet bir TUR-Mesane ardından profilaktik BCG ile tedavi edilirler. Yüksek riskli papiller hastalık için TUR-Mesane sonrası BCG ile yalnız TUR-Mesane ile kıyaslanmış rekürrensi % 16-40 prosresyon ise %4,4-40 daha az bulunmuştur (65).

Kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinde BCG optimal tedavisi ve tedavi şekli henüz netleşmiş değildir. Düşük dereceli tümörlere BCG tedavisi önerilmemek ve postoperatif dönemde verilen intravezikal kemoterapotik ajan yeterli bulunmuştur. Orta ve yüksek risk mesane tümörleri için TUR-Mesane den 2-4 hafta sonra başlayan 6 haftalık indüksiyon tedavisi standart olarak önerilmektedir (12). Ancak indüksiyon tedavisinin optimal yanıt için yetersiz kaldığı ve idame tedavinin gerekliliği öne sürülmektedir. Orta risk grubu hastalar için EAU 1 yıllık idame tedavisini önerirken AUA bu seçeneği opsiyonel iken EAU ve AUA yüksek risk grubundaki hastalar için en az bir yıllık idame tedavisini önermektedir. Rekürrens konusunda BCG' nin MMC' ye üstün olması için en az 12 doz uygulanması gerektiği gösterilmiştir (62). Bir meta analizde 2700 hastanın verileri incelemiş ve BCG alanlarda MMC alanlara göre rekkürens görel riskin 0.75 olduğu, BCG idame tedavisi alt grubunda ise görel riskin 0.64' e gerilediği belirtilmiştir (66). BCG başarısızlığı tedaviye başlandığı andan itibaren gelişen rekkürensi tanımlamaktadır. Ancak yine de kabaca 4 gruba ayrılabilir; BCG intoleransı, refrakter, rezistan ve relaps. BCG refrakter hasta ise 6 ay sonunda (idame tedavili veya tedavisiz) hastaliksız kalamayan ve 3 ay sonrasında tümör evresinde ve derecesinde yükselme izlenen gruptur. BCG rezistan hasta ise indüksiyon tedavisi sonrası düşük dereceli ve evreli nüksü olan ancak 6 ay sonunda tam cevap alınan hasta grubudur. BCG relaps grubu ise 6 ay sonunda hastaliksız kalan ancak erken (12 ay) ,orta (12-24 ay) veya geç (24 ay ve sonrası) dönemde rekürrens gösteren hastalardır (12).

Bacille Calmette-Guerin tedavisi, immünsüprese ya da immün yetmezliği olan, intravazasyon ve septik ölüm riskinden dolayı hemen TUR-Mesane sonrası, BCG sepsisi öyküsü olan, makroskopik hematurisi olan (intravazasyon riski), travmatik kateterizasyon (intravazasyon riski), total inkontinansı olan (hasta ilacı mesane de muhafaza edemeyeceği için) kesin kontrendikedir (12).

2.1.11.6.2. Mitomisin C

Mitomisin C, DNA sentezini inhibe eden alkilleyici bir ajandır. Mitomisin C, 6–8 hafta hafta da bir kez olmak üzere 20 ile 60 mg doz aralığında uygulanır. Ortalama tam yanıt oranı yaklaşık %36’ dır ve rekürrenste %19 ile %42 arasında azalma vardır (12).

2.1.11.6.3. Antrasiklinler (Doksorubisin, epirubisin ve valrubisin)

Mitomisin-C gibi antrasiklinler de Streptomyces grubu bakterilerden elde edilirler. Etkilerini 3 farklı yol ile gösterirler;

- 1) DNA ve RNA baz çiftleri arasına yerleşerek (intercalation) sentezlerini inhibe ederler,
- 2) Topoizomeraz 2 enzimini inhibe ederek sarmal DNA’nın sentez için açılmasını engellerler,
- 3) Demir aracılı serbest oksijen radikallerinin salınmasını sağlarlar.

Molekül ağırlığı (579 kDa) fazladır ve sistemik absorpsiyonu/toksitesisi düşüktür. Kimyasal sistite bağlı dizüri, ani sıkışma hissi ve suprapubik ağrı hastaların %13 ila %56’ sında görülmektedir (67). Sistemik emilim (%5’ in altında) olursa kardiyotoksositeye bağlı elektrokardiyo grafik (EKG) değişiklikleri, aritmiler ve kardiyomiyopati görülebilmektedir. Günümüzde en sık kullanılan antrasiklin “Epirubisin” dir.

2.1.11.7. Cihaz Yardımlı Tedavi

Mitomisin C etkinliğini artırma amacı ile kullanılan ve bizim de çalışmamıza konu olan mikrodalga ile oluşturulan hipertermi (Synergo®) veya eletromotiv ilaç uygulaması (EMDA)’ na ait literatür verileri umut vericidir.

2.1.11.7.1.Termo-Kemoterapi

Teoride mesane epitelinin ısısı arttırılırsa, hücre duvarı geçirgenliğinin artışına bağlı olarak kemoterapötik ilaçların malign hücreler tarafından daha fazla hücre içine alınması beklenmektedir. Bu amaçla kemoterapi uygulaması esnasında mesane içerisine bir mikrodalga probu (Synergo®) yerleştirerek lokal hipertermi oluşturulmaktadır (68,69). Prospektif, randomize, çok merkezli bir çalışmada KİOMT hastalarında lokal hipertermi ile MMC uygulamasını sadece MMC uygulaması ile etkinlik ve toksisite açısından karşılaştırmışlar ve yirmi dört aylık izlem sonrası lokal hipertermi ile MMC uygulanmasının tek başına MMC uygulanan hastalara üstün bulunmuştur (70). Yapılan

daha sonraki çalışmalarda MMC' nin TKT ile birlikte uygulanmasının progresyonu azalttığı ve KİOMT hastalarda etkili bir şekilde kullanılabilceği belirtilmiştir (71).

2.1.11.7.2. Elektromotiv İlaç Uygulaması (EMDA)

Elektromotiv ilaç uygulaması ile ilacın etkinliğini arttırmak ve biyolojik membranlardan taşınmasını kolaylaştırmak için ilaç moleküllerinin elektromotiv yolla taşınması mümkün olabilmektedir. EMDA' nın kemoterapiklerin tümör hücreleri içine taşınmasını arttırdığı düşünülmektedir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, MMC, BCG ve EMDA-MMC kullanılarak bir veya iki kez 6 haftalık intravezikal tedavi alan yüksek riskli KİOMT' lü 108 hastada tam yanıt oranı EMDA-MMC' de % 58, tek başına MMC' de % 31 ve tek başına BCG' de % 64 olarak bulunmuş (72).

2.1.11.7.3. Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi (PDD) mekanizması, bir foto-duyarlaştırıcı aracılığı ile ışığa duyarlı hale getirilmiş hedef dokunun özellikli bir ışık ile etkileşime girmesine dayanmaktadır. Foto-duyarlaştırıcı olarak oral yolla uygulanan 5-ALA kullanıldığı PDD yöntemi Ta-T1 ve KİS ürotelyal kanserli hastalarda kullanılmıştır (73). Median 36 ay takip sonrası 24 hastanın 7' si tümörsüz olarak kalmış, tümör progresyonu 24 hastanın 20' sinde engellenmiştir. Fakat uygulamadaki temel problem ilacın oral yolla alınmasından kaynaklı kardiyotoksisite olarak belirtilmiştir. Yakın zamanda radaklorin bazlı PDD' nin etkinliği BCG tedavisine dirençli yüksek dereceli KİOMT hastalarında araştırılmıştır. Toplam 34 hastanın 12., 24. ve 36. aylardaki tümörsüzlük oranları sırasıyla 31 (%90,9), 24 (%64,4), 23 (%60,1) bulunmuştur (74).

2.1.11.8. İntravezikal İmmünoterapi Yöntemleri

2.1.11.8.1. İnterferon

İnterferonlar antijenik uyarıya karşı üretilen glikoproteinlerdir. İnterferonlar nükleotid sentezi inhibisyonu, tümör antijenlerinin artırılması, antianjiogenez gibi multiple antitümör özellikleri vardır. İnterferon α , CD8 sitotoksik lenfositler aracılı bağışıklığı uyaran bir sitokindir. İntravezikal interferon kullanımı ilk olarak 1980' lerde başlamış olup yanıt oranları genellikle 15%' in altındadır. İnterferon α , mesane kanseri tedavisinde intravezikal tedavi için onay almıştır. Günümüzde, BCG başarısızlığı sonrası kurtarma intravezikal tedavisinde BCG ile birlikte uygulanmaktadır (12).

2.1.11.8.2. Keyhole-Limpet Hemocyanin

Keyhole-Limpet Hemocyanin (KLH); bakır içeren antijenik proteindir. Nonspesifik immünstimulandır ve transizyonel hücreli karsinomada potansiyel etkisi ilk olarak 1974' te gösterilmiştir. İntradermal, intralezyonel ve intravezikal olarak uygulanmaktadır (12).

2.1.11.8.3. Bropirimine

Bropirimine oral olarak emilen ve idrarda atılan bir arilpridinondur. İnterferon uyarıcısıdır, doğal öldürücü hücreleri ve tümör nekrozis faktör aktivasyonunu uyardığı ve doğrudan antitümör aktivite sergilediği gösterilmiştir (12).

2.1.11.9. İzlem

2.1.11.9.1. Sistoskopik İzlem

Sistoskopik izlem KİOMT' li hastalarda takip hasta risk gruplarına göre sınıflandırılmıştır. Düşük risk grubundaki hastalara ister evre Ta, ister evre T1 olsun 3. ayda kontrol sistoskopileri yapılmalıdır. Sistoskopide nüks saptanmaması halinde 9 ay sonra yeniden sistoskopi yapılmalı ve 5. yıl sonunda yıllık takiplere geçilmelidir (75).

Yüksek risk grubunda olan Ta/T1 tümörlerde ve KİS saptanan olgular ise 3. ayda sistoskopi ve idrar sitolojisi ile değerlendirilir. Patolojik bulgu saptanmaz ise 2 yıl boyunca 3 ayda bir kontroller sistoskopi ve sitoloji ile devam edilir. Takibinde 2-5. yıllarda 6 aylık takipler yapılırken patolojik bulgu saptanmayan olgularda 5. yıl sonrasında yıllık takiplere geçilir. Bu hasta grubunda yıllık olarak üst üriner sistem değerlendirmesi önerilmektedir (62).

Orta risk grubundaki hastalarda ise belli bir standart yoktur. Kişisel faktörlerde dikkate alınarak bu hastalarda sistoskopi ve sitoloji ile takiplerinin planlanması önerilir. Takip edilen hastalarda mesanede nüks saptanmazken pozitif sitoloji saptanması halinde hastalara olanaklar dahilinde ise FDT ile biyopsi, üst üriner sistem görüntülemesi (BT) ve prostatik üretra biyopsisi önerilmektedir (62).

2.1.11.9.2. Ta - T1 Tümörlerde Rekürrens ve Progresyonun Öngörülmesi

Hasta bazında kısa ve uzun dönem rekürrens ve progresyon risklerini ayrı ayrı öngörebilmek için EORTC skorlama sistemi ve risk tabloları ve risk grupları geliştirmiştir. (Tablo 4- 6)

Skorlama sistemi en anlamlı altı klinik ve patolojik faktöre dayanmaktadır.

- Tümör sayısı, büyüklüğü ve önceki rekürrens hızı
- T evresi ve KİS varlığı
- Tümör derecesi

Tablo 4:Rekürrens ve progresyon skorlarının hesaplanması (62).

Faktör		Rekürren	Progresyon
Tümörodaksayısı	Tek	0	0
	2-7	3	3
	>8	6	3
Tümörçapı	<3 cm	0	0
	>3 cm	3	3
Öncekirekürens hızı	Primer	0	0
	<1	2	2
	>1	4	2
Evre	Ta	0	0
	T1	1	4
KİS	Yok	0	0
	Var	1	6
Derece (1973 WHO)	1	0	0
	2	1	0
	3	2	5
Toplam skor		0-17	0-23

Tablo 5: EORTC risk grublaması (62).

Risk Grubu	Karakteristik Özellikleri
Düşük Riskli Tümör	Primer, Soliter, Ta, G1(düşük gradeli), <3cm, KİS yok
Orta Riskli Tümör	Düşük risk ile yüksek risk grubu arasındaki tümörler
Yüksek Riskli Tümör	T1, G3 (yüksek gradeli), KİS pozitifliği, Multiple, Rekürrens, >3 cm büyük TaG1 ve TaG2 tümörler

Tablo 6: Skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı (62)

Rekürrens	1 yıl rekürrens olasılığı	5 yıl rekürrens olasılığı	Risk grubu
0	%15 (%10,%19)	%31 (%24,%37)	Düşük
1-4	%24 (%21,%26)	%46 (%42,%49)	Orta
5-9	%38 (%35,%41)	%62 (%58,%65)	Orta
10-17	%61 (%55,%67)	%78 (%73,%84)	Yüksek
Progresyon	5 yıl progresyon olasılığı	5 yıl progresyon olasılığı	Risk grubu
0	%0,2 (%0,%0,7)	%0,8 (%0,%1,7)	Düşük
2-6	%1 (%0,4,%1,6)	%6 (%5, %8,0)	Orta
7-13	%5 (%4,0,%7,0)	%17 (%14,%20)	Yüksek
14-23	%17 (%10,%24)	%45 (%35,%55)	Yüksek

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğinde mesane kanseri tanısı ile takip edilen ve TKT alan 51-78 yaş arası toplam 26 hasta katıldı. Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 06/11/2012 (No:400) tarihinde onaylandı.

Çalışmaya katılan hastaların ilk TUR-Mesane operasyonları ve daha sonraki takiplerindeki kontrol sistoüretroskopilerinin tamamı Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde uygulandı.

İlk değerlendirmede; hastaların medikal öyküleri ve predispozan faktörler ile hastaların yaşı, cinsiyeti, patolojik evreleri, nüks olup olmadığı, post operatif erken dönemde intravezikal kemoterapi alıp almadıkları, sistoskopideki odak sayısı ve boyutları ve işlem sonrası oluşan komplikasyonlar kayıt edildi.

Çalışmanın ilk dizaynı pirimer yüksek riskli mesane tümörü olan hastalarda BCG ve TKT etkinliğini karşılaştıracak prospektif randomize bir çalışma idi. Fakat 2012' de BCG nin en büyük üreticisinin üretimi FDA tarafından durdurulması ve BCG teminindeki global problemden dolayı BCG kolu iptal edilmek zorunda kalındı.

Hasta Seçimi

Mesane tümörü nedeniyle TUR-Mesane yapılmış ve patolojisi sonucu EORTC risk skalasına göre yüksek riskli olarak belirlenen 26 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Patoloji spesmenlerinde kas dokusu gözlenmemesi ve inkomplet rezeksiyon yapılması durumunda 3 hafta sonra tekrar TUR- Mesane operasyonu yapıldı. Düşük riskli hastalar, tümör evre T2 veya daha fazla olan hastalar, mesane dışı üriner sistem tutulumu veya uzak organ metastazı olan, 20 f kateter takılamayacak üretral patolojisi olan (üretra darlığı, derece 3 prostat, penil protez) ve ağrı oluşamayacak veya ısı artışını hissedemeyecek hastalar (RT, genel anestezi, nörojen mesane), mesane hacmi <150cc,

mesane divertikülü çapı > 1cm, aktif dirençli ya da kontrolsüz üriner enfeksiyon, kalp pili olan hastalar ve nörostimülatör olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

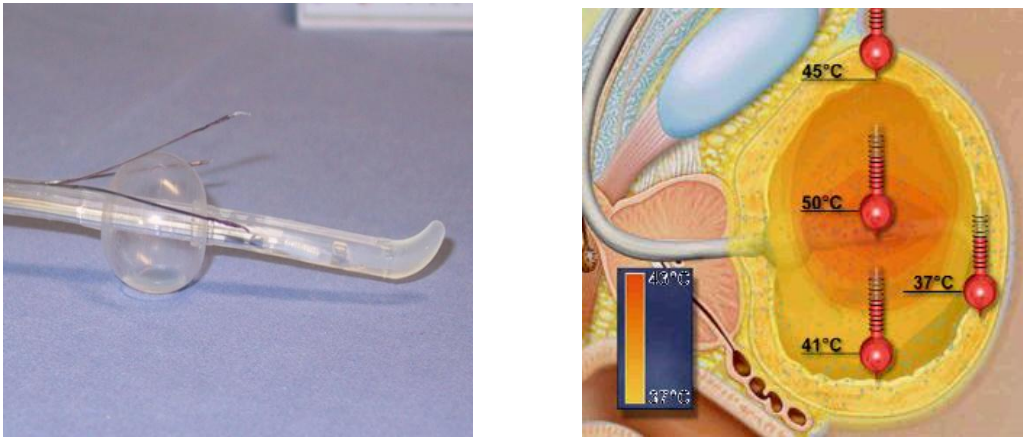
Değerlendirme

Hastalara tedaviye başlamadan önce evreleme için akciğer grafisi, gerekli görülürse akciğer tomografisi, üst üriner sistemde patoloji olmadığını saptamak için üst batin tomografisi ve pelvik lenf nodu veya ek patoloji (perivezikal yayılım, mesane divertikülü) için alt batin tomografi çekildi.

Uygulanan Tedavi

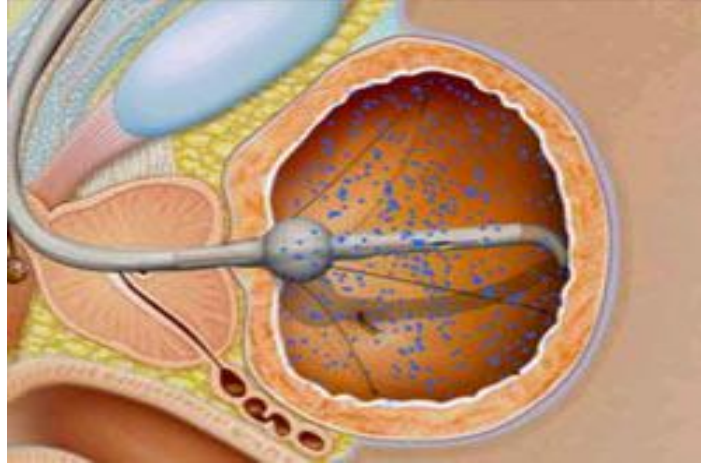
Hastalara bu tedavi hastalara lokal anestezi altında lidokain içeren jel kullanılıp Synergo® SB-TS 101 sistemi, özel bir 20-Fr sondanın ucunda bulunan ve aplikatör yardımıyla 915-MHz mikrodalga boyutunda enerji salan ve mesane duvarında hipertermi oluşturan ve ısıyı 42-44°C' de tutup MMC' yi soğutarak mesane duvarından daha derin tabakalara penetre olmasını sağlayan özel bir cihaz ile yapıldı. Üretrayı soğutan ve koruyan ve mesaneyi ısıtan iki kapalı sistemi vardı. Sondanın balonu mesane boynuna yakın tümörlerde 8 cc izotonik ile şişirildi. Mesane boynunda olmayan tümörlerin tedavisinde ise sonda bolunu 15 cc şişirildi. Mesanede sondaya bağlı hava kabarcıklarını minimize etmek için önce sistem kapalı hale getirilip mesane işlemden hemen önce mesane boşaltıldı.

Tedavi sırasında kullanılan sondanın üzerine 5 adet termokapıl mevcuttu. Bunlar mesane duvarı ve posterior üretrada radyal sıcaklık artışını izlemek için kullanıldı. Sistemde mesane ve üretranın aşırı derecede ısınıp hasar görmesini engellemek için sürekli irrigasyon yapan bir kontrol mekanizması mevcuttur. (Şekil 3-4)



Şekil 3: Sonda görüntüsü ve tedaviye başladıktan sonraki ısı artışının şematik görüntüsü

Hastanın işlemden 6 saat öncesinde sıvı alımı kısıtlanıp, işlem sırasındaki idrar çıkışı azaltıldı. Bir önceki tedavi sırasında mesanede spasmı olan hastalara profilaktik antikolinergik verildi.



Şekil 4: Tedaviye başladıktan sonra verilen ilacın mesanedeki dağılımı ve termokapılların yerleşiminin şematik görüntüsü

Hastalara 6 hafta haftada bir kez, idame tedavi olarak da 6 ay ayda bir kez tedavi verildi. Her seansta toplam 40 mg MMC(Kyowa Hakko Kogyo Co., Tokyo, Japan) kullanıldı. 20 mg MMC 50 cc distile su ile sulandırılıp 30 dakikada yatar pozisyonda 30 dakika sonradında 20 mg MMC hasta 45 derecelik açıda olacak şekilde 30 dakika olmak üzere toplam 1 saatlik tedavilere alındı. Toplam her bir hasta için toplam 12 seans uygulandı (Şekil 5).



Şekil 5: Tedavi sırasında kullandığımız ilaç ve ısı artı ilacın beraber kullanımı ve tek başına ilaç kullanımı şematik görüntüsü

Takip

Hastaların toplam tedavi süreleri 7.5 ay olup tedavi aldıkları dönemde 2 kez sistoüretroskopi yapıldı. Sonraki takip eden dönemde ise 2 yıl 3 ayda bir sonrasında 3 yılda 4 ayda bir sistoskopi yapıldı. Sistoskopi sırasında mesanede patoloji saptanmayan hastalardan idrar sitolojisi, mesanede süpheli odaklar varsa biyopsiler alındı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 programı ile gerçekleştirildi. İstatistiksel analizler Mann Whitney U, Ki-Kare, progresyonsuz sağkalım için Kaplan–Meier yöntemleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza mesane tümörü polikliniğimize başvuran TUR- Mesane yapılan ve pirimer mesane tümörü alan toplam 26 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 24 tanesi erkek (%92,4); 2 tanesi kadın (%7,6) idi. Genel yaş ortalaması $62,4\pm 12$ yıl olup erkek hastalar için yaş ortalaması 62 ± 11 yıl ; kadın hastalar için yaş ortalaması 65 ± 1 yıl olarak tespit edildi.

Hastaların sigara kullanımlarının istatiks el analizinde tütün ve benzeri madde kullanmayan hasta sayısı 6 (%23,07) iken içen hasta sayısı 20 (%76,93) saptandı. Ortalama sigara kullanımını 30 paket/yıl olarak tespit edilmiştir. Nüks gelişen hastaların 2 tanesi (%66) sigara içerken, nüks gelişmeyen hastaların %76,27 sigara kullanıyordu.

Tümörlerin yerleşimine bakıldığında ise sağ yan duvarda 9 (%34,61), sol yan duvarda 7 (%26,92), trigonda 6 (%23,07), posterior duvarda 4 (%25,8) olarak saptandı. (**Tablo 7**) TUR-Mesane sonrası patolojiye gönderilen ve incelenen spesmenlerin hacimlerinin ortalaması $2,63\pm 0,92$ cc olarak tespit edilmiştir

Tablo 7: Operasyon sırasındaki tümörlerin yerleşim yerleri ve hasta sayı ve yüzdeleri

Tümör Yerleşimi	Hasta Sayısı	Yüzde
Sağ Yan Duvar	9	34,61
Sol Yan Duvar	7	26,92
Trigon	6	23,07
Posterior Duvarda	4	25,8

Termokemoterapi verilen hastaların patolojileri değerlendirildiğinde patolojisi TaG2 olan hasta sayısı 3 (%11,5), TaG3 olan 4 (%15,5), T1G3 olan 13 (%50), T1 G3 KİS (+) olan 6 (%23) olarak saptandı. (**Tablo 8**) Hastaların postoperatif erken dönemde intravezikal kemoterapi uygulanan hasta sayısı 25 (%96,15), tedavi alamayan hasta sayısı 1 (%3,85) olarak bulundu.

Tablo 8: Hastaların tümör patojilerinin dağılımı.

Patolojik Evre	Hasta Sayısı	%
TaG2	3	11,5
TaG3	4	15,5
T1G3	13	50
T1 G3 KİS (+)	6	23

Termokemoterapi verilen pirimer tümörü olan hastaların nüks durumlarına göre yapılan sistoskopi sırasındaki tümör çapı nüks olanlarda $4,0\pm 1,0$ cm, nüks olmayanlarda $2,8\pm 0,74$ cm, operasyon sırasındaki odak sayısı nüks olanlarda $2,0\pm 1,0$ iken nüks olmayanlarda ise $1,6\pm 0,72$, ve hastaların preoperatif çekilen tomografilerindeki tümör çapları nüks olanlarda $2,5\pm 1,64$ cm iken nüks olmayanda $2,2\pm 0,8$ cm olarak bulunmuş. TUR-Mesane sırasında mesane de 1 odak görülen hasta sayısı 13 (%50), 2 odak görülen hasta sayısı 9 hasta (%34,62), 3 odak görülen hasta sayısı 4 hasta (%15,38) olarak bulunmuştur. (Tablo 9,10)

Tablo 9: Sistoskopideki odak sayısı ve tümör boyutu, operasyon öncesi tomografideki tümör çaplarının nüks olan ve olmayan hastalarda sayı ve ortalaması

Nüks Durumu		Hasta sayısı	Ortalama \pm SD
Sistoskopideki odak sayısı	Var	3	$2,0\pm 1,0$
	Yok	23	$1,6\pm 0,72$
Sistoskopideki tümör boyutu	Var	3	$4,0\pm 1,0$ cm
	Yok	23	$2,8\pm 0,74$ cm
Operasyon öncesi çekilen tomografideki tümör boyutu	Var	3	$2,5\pm 1,64$ cm
	Yok	23	$2,2\pm 0,8$ cm

Tablo 10: Operasyon sırasındaki görülen odak sayıları ve hasta sayı ve yüzdeleri

Tümör Sayısı	Hasta Sayısı	%
1	13	50
2	9	34,62
3	4	15,38

Hastalara operasyon öncesi evrelendirme için çekilen BT' deki boyutları <2 cm olan 4 hasta (%15,38), 2-3 cm olan 12 hasta (%46,15), 3-4 cm olan 8 hasta (%30,76), 4 cm ve üzeri 2 hasta (%7,69) olarak bulunmuştur. (Tablo 11)

Tablo 11: Preoperatif çekilen tomografideki boyut sayı ve yüzdeleri

Preoperatif Tomografideki Boyut	Hasta Sayısı	%
<2 cm	4	15,38
2-3 cm	12	46,15
3-4 cm	8	30,76
>4 cm	2	7,69

Termokemoterapi ile tedaviyen toplam 26 hastanın 3 tanesinde nüks gelişti. Nüks gelişenlerden 2 tanesi (%66) birinci yıldaki 9 aydaki takiplerinde, 1 tanesi (%33) 2. yıldaki 18 ayındaki takiplerinde nüks gelişti.

Nüks gelişen 1. hastanın TKT öncesi patolojisi T1G3 olarak tedaviye başlandı. Hastaya 9. ayda yapılan sistoskopide mesanedeki 0,5 cm' lik papiller yapı rezeke edildi. Spesmen incelendiğinde patolojisi TaG2 olarak saptandı. Tedaviye tekrar başlandı.

Nüks gelişen 2. hastanın TKT öncesi patolojisi T1G3+KİS olarak tedaviye başlandı. 9 aydaki sistoskopide mesanede sol orifiste tümoral odak izlendi. Orifisteki tümoral odak rezeke edildi. Diagnostik üreterorenoskopi yapıldı. Alt üreterde ve orta üreterdeki papiller yapılardan biyopsi alındı. Patolojisi TaG2 olarak geldi. Hastaya nefroüretrektomi+cuff eksizyonu yapıldı.

Nüks gelişen 3. hastanın TKT öncesi patolojisi TaG3 olarak tedaviye başlandı. 18.ayda yapılan sistoskopide mesanedeki sol yan duvardaki eski rezeksiyon alanından biyopsi alındı. Patolojisi TaG2 olarak geldi. Tedaviye tekrar başlandı.

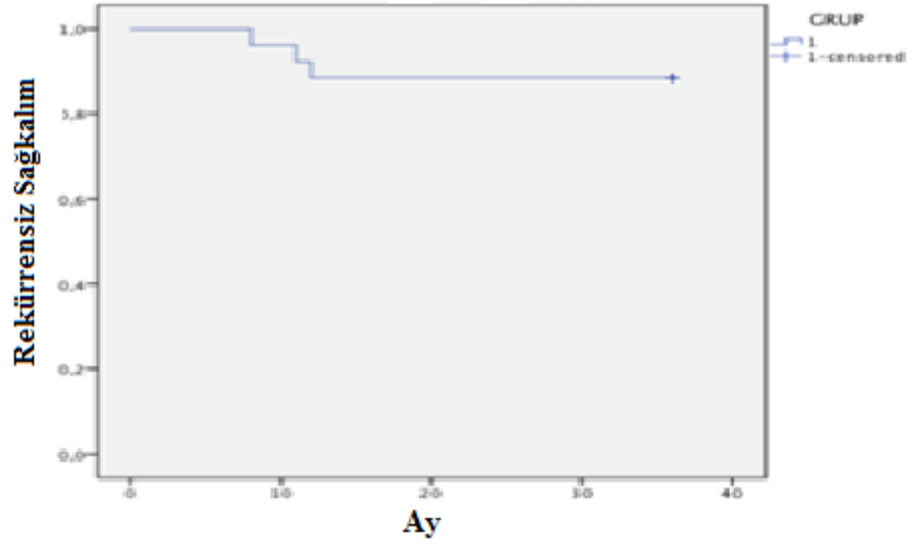
Mesane tümörü nedeniyle TKT verilen hastaların hiçbirisinde major komplikasyon olarak idrar yolu enfeksiyonuna bağlı sepsis, MMC sistemik emilimine

bağlı myelosüpresyon ve sistemik allerji olmadı. Oluşan minör komplikasyonlardan en sık olanları; 11 hastada dizüri (%42,3), işlem sırasında ve sonrasında mesane ve perine bölgesinde hissedilen ağrı 10 hastada (%38,4), posterior duvarda amplikatör aracılığıyla gönderilen mikrodalga enerjinin yaptığı termal reaksiyon 7 hastada (%26,9), hematüri 4 hastada (%15,3), lokal cilt alerjisi 2 hastada (%7,6), idrar yolları enfeksiyonu 2 hastada (%7,6), mesane kapasitesinde azalma 4 hastada (%15,3), false rood 1 hastada (%3,8) olarak bulunmuştur. 10 hastada oluşan işlem sonrası oluşan ağrı için diklonofak 75 mg ampül intramusküler yapıldı. 2 hastatada ellerde ayaktaki döküntü için Feniramin maleat 45,5 mg intramusküler yapıldı .(**Tablo 12**)

Tablo 12: Termokemoterapi işleminden sonra oluşan komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Hasta Sayısı	%
Posterior Duvar Termal Reaksiyon	7	26,9
Ağrı	10	38,4
Dizüri	11	42,3
Lokal Cilt Alerjisi	2	7,6
Hematüri	4	15,3
İdrar Yolları Enfeksiyonu	2	7,6
Mesane Kapasitesinde Azalma	4	15,3
False Rood	1	3,8

Pirimer yüksek riskli mesane tümörü olup çalışmaya dahil edilen 26 hastadan 3'ünde 36 aylık izlemde nüks mesane tümörü gelişti. Üç yıllık rekürrensiz sağkalım %88,4 olarak bulundu. Hiçbir hastada progresyon saptanmadı. (**Şekil 6**)



Şekil 6: Kaplan–Meier yöntemi ile rekürrensiz sağkalım

5.TARTIŞMA

Mesane kanseri, ilk tanı aldığında %75-85 oranında kas invaziv olmayan yapıdadır (76). Ancak KİOMT mukozaya (Ta, KİS ve submukozaya sınırlı T1 farklı grupları içerir. Tanı anında bunların %70' i Ta, %20' si T1, %10' u ise; KİS' dir. Bu tümörlerin yaklaşık %70' i nüks ederken, %20-30' u daha ileri evre veya patolojik dereceye progresyon gösterirler (62). Tümör sayısı, büyüklüğü, daha önceki nüks hızı, T evresi, KİS olup olmaması ve tümör derecesi nüks ve progresyon için risk etkenlerini oluşturmaktadır.

Hastaların ortalama yaşı 62,4 olup daha önceden EORTC' nin belirttiği ortalama tanı yaşı 65 olup bizim çalışmamızda da yakın olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda pirimer yüksek riskli KİOMT tedavisinde BCG ile TKT başarısını karşılaştırmayı planlamıştık. Fakat Nisan 2012 tarihinde FDA, BCG ürününün en büyük üreticisi olan ilaç firmasının üretim merkezine bir denetleme yaparak buradaki üretimi durdurmuştur. Bu gelişmeden sonra dünya genelinde çoğu ülkede bu ilacın temin edilmesi ile ilgili problemler ortaya çıkmıştır. Ülkemizde de aynı sorun halen yaşanmakta olup, BCG temininde çeşitli zorluklar nedeniyle ihtiyaç duyan olgulara bu tedaviyi uygulamak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu sebeple KİOMT olgularında BCG tedavisine alternatif tedavi uygulamalarına olan ilgi daha da artmıştır.

Transizyonel hücreli karsinom da dahil olmak üzere bir çok tümörlerin tedavisi için seçilen sitostatik maddeler ile bir arada kullanıldığında, mikro-dalga ile indüklenen hipertermi öldürücü etkiyi sinerjistik olarak artırdığı gösterilmiştir. Cihazın oluşturduğu hipertermi, hücrelerin S fazını engelleyerek, DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eder (77).

Zeeger ve ark. (78) yapmış olduğu bir çalışma sigaranın mesane kanseri için en önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir sigara kullanımının başka nedenlerden bağımsız mesane tümörü insidansını 3 kat artırdığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tütün ve benzeri madde kullanımının oranı %76 gibi oldukça yüksek bir oranda olması tütün ve tütün ve benzeri madde kullanımının önemli bir sorun teşkil ettiği gösterilmiştir.

Colombo ve ark. (70) prospektif, randomize, çok merkezli bir çalışmada 83 KİOMT hastasında lokal hipertermi ile MMC uygulamasını sadece MMC uygulaması ile etkinlik ve toksisite açısından karşılaştırmışlardır. Yirmi dört aylık izlem sonrası lokal hipertermi ile MMC uygulanması diğerine üstün bulunmuştur. Termokemoterapinin etkinliğini araştıran yakın zamanlı bir metaanalizde, tek başına MMC uygulaması ile karşılaştırıldığında TKT kolunda %59 oranında daha az nüks görüldüğü ve %87,6 olguda mesanenin korunabildiği belirtilmiştir

Termokemoterapi ile ilgili olarak Van der Heijden ve ark.nın (79) yaptığı, 90 orta ya da yüksek riskli KİOMT' li hastayı içeren çalışmada, 1 yıl sonra %14,3, 2 yıl sonra ise %24,6 hastada nüks görülmüştür. Nativ ve ark. (71) bu kombinasyonun etkinliğini BCG' ye dirençli KİOMT hastalarında araştırmışlardır. Altı haftalık indüksiyon dozu sonrası 4-6 hafta ara ile haftalık idame tedavisi toplam 6 kez daha uygulanmıştır. Değerlendirilen 105 hastada bir ve iki yıllık hastaliksız sağkalım sırasıyla %85 ve %56 olarak rapor edilmiştir. Yazarlar idame uygulamaların tedavi etkinliğini arttırdığı sonucuna varmışlardır. On altı aylık bir izlem sonrası progresyon oranı %3 olarak tespit edilmiştir.

Lammers ve ark. (80) yaptığı 22 çalışmanın incelendiği TKT etkinliğini araştıran yakın zamanlı bir metaanalizde, toplam 22 çalışma incelenmiş ve tek başına MMC uygulaması ile karşılaştırıldığında TKT kolunda %59 oranında daha az nüks görüldüğü ve %87,6 olguda mesanenin korunabildiği belirtilmiştir. BCG' nin kontrendike olduğu veya radikal sistektomi uygulamanın mümkün olmadığı olgularda (mevcut verilerin heterojen bir hasta grubuna ait olması nedeniyle kesin sonuçlara varmak zor olsa da) TKT uygun bir seçenek olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda ise 1. yılda nüks oranı %7,6, 2 yıl sonraki nüks oranı ise % 11,53 ve hiç bir hastamızda progresyon saptanmamıştır. Çalışmamızda mesanenin korunması oranı %100 olarak bulunmuştur.

Hastalar nispeten TKT iyi tolere etti. Çoğu yan etkiler hastada tedavinin aksamasına neden olmadı. Hastalarda nadiren hipertermiye bağlı daha önceden olmayan idrar şikayetleri, urge inkontinans, üretral ısı artışı hissedildi. Hastalara proflaktik antikolinergik tedavisiyle bu semptomlar tamamen geriledi. Birçok hastada bulunan posterior duvarda kendini sınırlayan ve asemptomatik olan termal reaksiyon izlendi. Bu termal reaksiyon konumu hiperterminin intravezikal mikrodalga uygulayıcının ucunun konumuna karşılık gelir. Bu termal reaksiyon takiplerde hastaların hiçbirisinde herhangi problem oluşturmadı. Standart tedavi rejimlerinde miyelosupresyon nadirdir yani çünkü 334 molekül ağırlığına sahip, MMC zor emilir bu oran literatürde % 0,7 olarak

bildirilmektedir **(81)**. Hastalarımızın takiplerinde yapılan kan değerlerinde bir anormallik izlenmedi.

Moskovitz B ve ark. **(82)** yaptığı çalışmada orta ve yüksek nüks grubunu içeren çalışmada multiple tümörü olan ve nüks gelişen 32 hastalık çalışmasında TKT' yi komplet rezeksiyon yapılanlara 40 mg, inkomplet rezeksiyon yapılanlara 80 mg olarak vermiş. Çalışmasında %91 oranında tümör free sağkalım bulmuştur. Toplam grupta TKT bağlı olarak idrar yolu enfeksiyonu %4,3, posterior duvarda termal reaksiyon %19,2, dizüri %0,2, hematüri %2, tedavi sırasında ve işlem sonrası hissedilen ağrı %7,8 olarak bildirilmektedir. Bu oranlar bizim çalışmamızda idrar yolu enfeksiyonu %7,6, posterior duvarda termal reaksiyon %26,9, dizüri %42,3, hematüri %15,3 tedavi sırasında ve işlem sonrası hissedilen ağrı %34,4 olarak bulunmuştur. Bu farklılıkların hasta sayısının azlığından olduğunu düşünmekteyiz.

J.Alfred ve ark. **(83)** yaptığı çalışmada 34' ü BCG yetersiz KİS olan 51 hasta değerlendiriliyor. 3 ayda yapılan sistoüretroskopide 45 hastada (%92) komplet cevap görülürken 2 hastada KİS kayboluyor, ancak nüks papiller tümör hala devam ediyor. Komplet cevap alınan hastaların 27 ayda 22 tanesinde nüks gelişiyor. Bunlardan 4 tanesi T2 evreye ilerliyor. Bizim çalışmamızda 6 hastada KİS pozitifliği vardı. Bir hastamızda 9 ayda toplayıcı sistemde tümörü olmasından dolayı nefreüretrektomi yapıldı. 36 aylık izlemde KİS olan hastalarımızda progresyon izlenmedi.

Colombo ve ark. **(11)** yaptığı çalışmada 83 hastanın katıldığı çalışmada 41 hastaya sadece MMC ve 42 hastaya da MMC+TKT verilmiş. Toplam 75 hastanın verileri incelenmiş. Sonuçlarına bakıldığında 5 yılda hastalısız sağkalım MMC verilen grupta %21,3 iken, MMC+TKT verilen grupta bu oran %61,7 olarak bulunmuştur. On yıllık hastalısız sağkalım ise %14,6 iken, MMC+TKT verilen grupta bu oran %52,8 olarak bulunmuştur (p<0,005). Takip süresi boyunca mesanenin korunma oranları MMC alan grupta %78,9 iken, MMC+TKT alan grupta bu oran %86,1 olarak bulunmuştur (p=0,129). Bu çalışmada göstermiştir ki KİOMT hastalarda TKT tedavisi etkin bir şekilde uygulanabilir.

Bu çalışma, bu profilaktik protokolle intravezikal TKT primer yüksek riskli hastalarda tümör nüksü olmadan etkin bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir. Termokemoterapi yöntemi, KİOMT tedavisinde göreceli olarak yeni bir yöntem olması nedeniyle, risk skalasına göre hangi basamakta kullanılacağı ile ilişkili net bir görüş oluşmamıştır. Bununla birlikte, bu konudaki literatür verilerine bakıldığında iki

kullanım alanının; pirimer yüksek riskli KIOMT hastalarda BCG' ye alternatif olarak ve 2. olarak da BCG aldıktan sonra nüks gelişen hastalarda kullanımı olacağı yönündedir. Bu bağlamda tedavinin etkinliklerini ve uzun dönem başarılarını daha net bir şekilde karşılaştırabilmek için prospektif randomize daha geniş serilerin verileri beklenmelidir.

6. SONUÇ

Kasa invazive olmayan mesane tümörleri hem sık nüks etmesi hem de progresyon riskinin yüksek olmasından dolayı üroonkoloji için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Nüks tümörün zamanı ve patolojisini öngörebilmek, hem hastaların tedavi planının şekillenmesinde hem de nüks oluşması durumunda ki stratejilerinin belirlenmesi için oldukça önemlidir. Bunun için elimizde EORTC' nin belirlediği risk skalası mevcuttur. Buna göre KİOMT' leri; düşük, orta ve yüksek risk olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır ve tedavide amaç; nüks ve progresyon gelişiminin engellenmesidir.

Çalışmamızda, KİOMT tedavisinde kullanılan pirimer yüksek riskli hastalarda TKT' nin etkinliğini araştırmak için hastaları 3 yıl süre ile takip ettik. Termokemoterapi alan toplam 26 hasta çalışmaya katıldı. Hastalar ilk iki yıl üç ayda bir kez üçüncü yılda ise dört ayda bir kez sistoüretroskopi yapıldı. Değerlendirilen parametreler; hastanın yaşı, sigara kullanımı, patolojisi, tümörün ilk yerleşmi yeri ve odak sayısı, preoperatif çekilen tomografideki tümör boyutu, tedavi sonrası oluşan komplikasyonlar kullanıldı. Düşük riskli hastalar, tümör evre T2 veya daha fazla olan hastalar, uzak ya da yakın organ metastazı olan, 20 f kateter takılamayacak hasta (ü.darlığı, derece 3 prostat, penil protez) ve ağrı oluşamayacak veya ısı artışını hissedemeyecek hastalar(RT, genel anestezi, nörojen mesane),mesane hacmi <150cc, mesane divertikülü çapı>1cm, aktif dirençli ya da kontrolsüz İYE, kalp pili olan hastalar ve nörostimülatör öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastaların ortalama sigara kullanımı 30 paket/yıl olarak tespit edilmiştir. Nüks gelişen hastaların %66 sigara içerken, nüks gelişmeyen hastaların %76.27 sigara kullanıyordu. Nüks ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,654).

Operasyon sırasında yapılan sistoskopilerde tümörlerin yerleşimine bakıldığında ise; sağ yan duvarda %34,61, sol yan duvarda %26,92, trigonda %23,07, posterior duvarda %2,8 olarak saptandı. Nüks oluşumu ile tümör yerleşimi arasında fark saptanmamıştır ($p=0,524$).

Postoperatif erken dönemde intravezikal kemoterapi uygulanan hasta sayısı %96,15, tedavi alamayan hasta sayısı %3,85 olarak bulunmuştur.

TUR-Mesane sırasında ölçülen tümör çapı ve operasyon sırasındaki mesanedeki odak sayısının ve hastalara preoperatif çekilen tomografideki tümörün büyüklüğü ile nüks gelişmesinin odak sayısı ($p=0,490$), operasyon sırasındaki tümör çapı ($p=0,762$) ve hastalara preoperatif çekilen tomografide ölçülen tümör boyutları ($p=0,594$) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Pirimer yüksek riskli mesane tümörü olup çalışmaya dahil edilen 26 hastadan 3'ünde 36 aylık izlemde nüks mesane tümörü gelişti. Üç yıllık rekürrensiz sağkalım %88,4 olarak bulundu. Hiçbir hastada progresyon saptanmadı.

7.KAYNAKLAR

1. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press. 2004; 29-34.
2. Pan CC, Chang YH, Chen KK, et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol* 2010;133(5):788-95.
3. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with evre Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186-90.
4. Huncharek M, Geschwind J-F, Witherspoon B, et al. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(7):676-80.
5. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 2001;21:765-9.
6. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Bacillus Calmette-Guérin Is superior to a combination of epirubicin and interferon- α 2b in the intravesical treatment of patients with evre T1 urinary bladder cancer. a prospective, randomized, nordic study. *Eur Urol.* 2010 ;57(1):25-31.
7. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol.* 2009;56(2):260-5.

8. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol.* 1992;147(3):596-600.
9. Li JM, Li CJ, Lai DN, Wang XJ, He XL, Bao GQ, Wu T, Yin JK. Hyperthermia enhanced the killing effect of 5-fluorocytosine on human colon cancer cell line transfected with cytosine deaminase gene *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2006;9(3):234-38.
10. Zhovimir VK, Mazurin VIa. Evaluation of the effectiveness of preoperative local thermoradio- and thermochemotherapy of breast cancer using thermography]. *Med Radiol (Mosk).*1987;32(1):45-47.
11. Colombo R, Salonia A, Leib Z, Pavone-Macaluso M, Engelstein D. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2011;107(6):912-8.
12. David P. Wood, Jr, MD.(2012) Urothelial tumors of the bladder. *Campbell Walsh Urology 10th.* Chapter 80.
13. www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html(01.01.2009)
14. Parkin DM, Whelan SL, Felay J, et al: *Cancer Incidence in Five Continents.*Lyon, France, IARC Publications. 2002; Volume V1III
15. Ferlay, Bray, Pisani, et al: *GLOBOCAN 2000 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0.* IARC Cancer Base Lyon, IARC Press.2001.
16. Mungan NA, Aben KK, Schoenberg MP, et al: Gender differences in evre-adjusted bladder cancer survival. *Urology.*2000; 55: 876–880.
17. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Familial and enviromental interactions in bladder cancer risk. *Int J Cancer.* 1985;35:703-70616.
18. Olumi AF, Tsai YC, Nichols PW, et al. Allelic loss of chromosome 17p distinguishes high grade from low grade transitional cell carcinomas of the bladder. *Cancer Res.*1990;50:7081-7083.

19. Cordon-Cardo C, Waringer D, Petrylak D, et al. Altered expression in of retinoblastoma gene product: prognostic indicator in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84:1251-1256.
20. Knowles MA. Bladder cancer subtypes defined by genomic alterations. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008;218:116-30.
21. Wei C, Lin C, Jian-Yu R. Tobacco Smoking, GSTP1 Polymorphism and Bladder Carcinoma. *Cancer.*2005; (104): 11–12.
22. Hartge P, Hoover R, West DW, et al: Coffee drinking and risk of bladder cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1983; 70: 1021–1026.
23. Sturgeon SR, Hartge P, Silverman DT, et al: Associations between bladder cancer risk factors and tumor evre and derece at diagnosis. *Epidemiology* 1994. 5: 218–225.
24. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al: Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer.* 1995;63: 1–6.
25. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, et al: Systematic population-based assessment of cancer risk in first degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst.*1994; 86: 1600–1608.
26. Messing EM, and Vaillancourt A: Hematuria screening for bladder cancer. *J Occup Med.*1990; 32: 838– 845.
27. Jewett HJ: Cancer of the bladder: diagnosis and staging. *Cancer.* 1973;32: 1072–1074.
28. Makro B, Willien O, Richen S, Eero K, Andros B, Juan PR, Morgan R. EAU Guidelines on NonMuscle invasive urothelial Carcinoma of Bladder the 2011 update. *Eur Urol.* 2011;59(6):997-1008.
29. Herranz-Amo F, Diez-Cordero JM, Verdu-Tartajo F, et al: Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder? *Eur Urol.* 1999; 36: 221–224.

30. Yousem DM, Gatewood OM, Goldman SM, et al: Synchronous and metachronous transitional cell carcinoma of the urinary tract: prevalence, incidence, and radiographic detection. *Radiology*. 1988;167: 613– 618.
31. Lantz EJ, and Hattery RR: Diagnostic imaging of urothelial cancer. *Urol Clin North Am*. 1984;11: 567– 583.
32. Voges GE, Tauschke E, Stockle M, et al: Computerized tomography: an unreliable method for accurate staging of bladder tumors in patients who are candidates for radical cystectomy. *J Urol*.1989; 142: 972–974.
33. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al: Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol*. 2000;163: 1693–1696.
34. Nurmi M, Katevuo K, and Puntala P: Reliability of CT in preoperative evaluation of bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*. 1988; 22: 125–128.
35. Barentsz JO, Jager GJ, van Vierzen PB, et al: Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1996; 201: 185–193.
36. Berezney R, Coffey DS. Identification of a nuclear protein matrix. *Biochemical and Biophysical Research Communications* .1974; 60: 1410-1417.
37. Tomera KM. The NMP22® BladderChek® Test: Point of care technology with life and money-saving potential. *Expert Rev Mol Diagn*. 2004;4(6):1-12.
38. Carpitino GA, Stadler WM, Briggman V, Chodak GW, Church PA, Lamm DL et al. Urinary nuclear matrix protein as a marker for TCC of the urinary tract. *J Urol*. 1996; 156(4): 1280-5.
39. Grossman HB, Messing E, Soloway M, et al. Detection of bladder cancer using a point of care proteomic assay. *JAMA*. 2005; 293: 810-816.
40. Miyanaga N, Akaza H, Tsukamoto S, et al. Usefulness of urinary NMP22 to detect tumor recurrence of superficial bladder cancer after transurethral resection. *Int J Clin Oncol*. 2003; 8(6):369-373.

41. The United Kingdom and Eire Bladder Tumour Antigen Study Group. The use of the bladder-tumour associated analyte test to determine the type of cystoscopy in the follow up patients with bladder cancer. *Br J Urol.* 1997; 79: 362- 366.
42. Yutkin V, Nisman B, Pode D. Can urinary biomarkers replace cystoscopic examination in bladder cancer surveillance? *Expert Rev Anticanc.* 2010;10(6):787-90.
43. Olaf P.J. Vrooman, J. Alfred Witjes. Urinary Markers in Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2008; 909-916.
44. Southgate J, Harnden P, Trejdosiewicz LK. Cytokeratin expression patterns in normal and malignant urothelium: A review of the biological and diagnostic implications. *Histol Histopathol.* 1999;14:657-64.
45. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman B. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus on bladder tumor markers. *Urology.* 2005;66:35-63.
46. Fernandez-Gomez J, Rodríguez-Martínez JJ, EscalBarmadah S, et al. Urinary CYFRA 21.1 is not a useful marker for the detection of recurrences in the follow-up of superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 2007;51:1267-74.
47. Lokeshwar VB, Obek C, Pham HT et al. Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: Markers for bladder cancer detection and evaluation of disease. *J Urol.* 2000; 163: 348-356.
48. Liu J-J, Droller MJ, Liao JC. New optical imaging technologies for bladder cancer: considerations and perspectives. *J. Urol.* 2012;188(2):361-8.
49. Cauberg ECC, de Bruin DM, Faber DJ, van Leeuwen TG, de la Rosette JJMCH, de Reijke TM. A new generation of optical diagnostics for bladder cancer: technology, diagnostic accuracy, and future applications. *Eur. Urol.* 2009;56(2):287-96.
50. Crow P, Stone N, Kendall CA, Persad RA, Wright MPJ. Optical diagnostics in urology: current applications and future prospects. *BJU Int.* 2003;92(4):400-7.

51. Zaak D, Karl A, Knüchel R, Stepp H, Hartmann A, Reich O, et al. Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int.* 2005; 96(2):217–22
52. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, Lerner S, Cookson M, Albala D, et al. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J. Urol.* 2007;178(1):68–73.
53. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J. Urol.* 2004;171(1):135–8.
54. Kuznetsov K, Lambert R, Rey J-F. Narrow-band imaging: potential and limitations. *Endoscopy.* 2006;38(1):76–81.
55. Li K, Lin T, Fan X, Duan Y, Huang J. Diagnosis of narrow-band imaging in non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Urol.* 2012; 6(1):16363.
56. Jichlinski P, Leisinger H-J. Fluorescence cystoscopy in the management of bladder cancer: a help for the urologist! *Urol. Int.* 2005;74(2):97–101.
57. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-derece Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology.* 2005;66:90–107.
58. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vo" geli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol.*2003;170:433–7.
59. Koloszy Z. Histopathological "self control" in transurethral resection of bladder tumors. *Br J Urol.* 1991;67:162–4.
60. Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth K-H, Sylvester R, de Balincourt C and members of the EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol .* 1999;35:267–71.

61. May F, Treiber U, Hartung R, Schwaibold H. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 2003;44: 47–50.
62. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU Guidelines on nonmuscle invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2008; 54 (2):303-14.
63. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, PalouRedorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *European urology.* 2011;59(6):997-1008.
64. Brosman, 1982. Brosman SA: Experience with bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol.* 1982; 128:27-30.
65. Cookson MS, Sarosdy MJ: Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol.*1992; 148(3):797-801.
66. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (evres Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol.* 2007;178:2314–30.
67. Thrasher JB, Crawford ED. Complications of intravesical chemotherapy. *The Urologic clinics of North America.*1992;19(3):529-39.
68. Paroni R, Salonia A, Lev A, et al. Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:273-278.
69. Van der Heijden AG, Verhaegh G, Jansen CF, et al. Effect of hyperthermia on the cytotoxicity of 4 chemotherapeutic agents currently used for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder:an in vitro study. *J Urol.* 2005;173:1375-1380.
70. Colombo R, Salonia A, Da Pozzo LF, et al. Combination of intravesical chemotherapy and hyperthermia for the treatment of superficial bladder cancer: preliminary clinical experience. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003; 47:127-139.
71. Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K , et al. Combined thermochemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus CalmetteGuerin. *J Urol.*2009;182:1313-1317.

72. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Navarra P, Massoud R, et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *The Journal of urology*. 2003;170(3):777-82.
73. Waidelich R, Stepp H, Baumgartner R, et al. Clinical experience with 5-aminolevulinic acid and photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer. *J Urol*.2001;165:1904-1907.
74. Lee JY, Diaz RR, Cho KS, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for recurrent, high derece nonmuscle invasive bladder cancer refractory or intolerant to bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *J Urol*.2013;190:1192-1199.
75. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, PalouRedorta J, Roupret M. Guidelines on nonmuscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). *European Association of Urology*. 2012;36(7):389-402.
76. Barlow L, McKiernan JM, Benson MC. Long-term survival outcomes with intravesical docetaxel for recurrent nonmuscle invasive bladder cancer after previous bacillus Calmette-Guerin therapy. *The Journal of urology*. 2013; 189(3):834-839.
77. Hahn GM. Potential for therapy of drugs and hyperthermia. *Cancer Res*. 1979; 39: 2264–2268.
78. Zeegers MPA, Kellen E, Buntinx F, et al. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol*. 2004;21:392-401.
79. van der Heijden AG, Kiemeny LA, Gofrit ON, et al:Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2004;46: 65-71.
80. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA , et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2011;60:81-93.
81. Smith Jr JA, Labasky RF, Cockett AT, Fracchia JA, Montie JE, Rowland RG. Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (Evres Ta, T1 and TIS). *The American Urological Association*. *J Urol*. 1999;162(5):1697–70.

82. Moskowitz B, Meyer G, Kravtsov A, et al. Thermo-chemotherapy for intermediate or high-risk recurrent superficial bladder cancer patients. *Ann Oncol.* 2005;16:585–9.
83. Alfred WJ, Hendricksen K, Gofrit O, Risi O, Nativ O. Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: experience of the European Synergo® working party. *World J Urol.* 2009;27(3):319-324.