



**T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TRANSÜRETRAL REZEKSİYON YAPILAN YÜZEYEL  
MESANE TÜMÖRLERİNDE İKİNCİL TEDAVİ OLARAK  
İNTRAKAVİTER BACILLUS CALMETTE-GUERIN (BCG)  
UYGULANAN HASTALARDA BCG BAŞARISIZLIĞININ  
(BCG REFRAKTER) NEDENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Enis Mert YORULMAZ**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Osman KÖSE**

**İzmir-2020**





**T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TRANSÜRETRAL REZEKSİYON YAPILAN YÜZEYEL  
MESANE TÜMÖRLERİNDE İKİNCİL TEDAVİ OLARAK  
İNTRAKAVİTER BACILLUS CALMETTE-GUERIN (BCG)  
UYGULANAN HASTALARDA BCG BAŞARISIZLIĞININ  
(BCG REFRAKTER) NEDENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Enis Mert YORULMAZ**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Osman KÖSE**

**İzmir-2020**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen, iyi bir hekim olmamız konusunda gayret gösteren kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Yüksel YILMAZ'a eğitim ve öğretim adına kattığı tüm değerler için teşekkür eder sayılarımı sunarım. Yetişmemde büyük katkıları olan, bizlere her zaman destek veren, yol gösteren Sayın Doç. Dr. Yiğit AKIN'a da ayrıca teşekkürü borç bilirim, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık tez yazım aşamasında benden yardımını esirgemeyen, değerli bilgi ve tecrübelerini aktarıp bizlere her daim ağabeylik eden Dr. Öğr. Üyesi Osman KÖSE'ye, asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Doç. Dr. Sacit Nuri GÖRGEL ve Dr. Öğr. Üyesi Serkan ÖZCAN olmak üzere tüm hocalarıma,

Bu süreçte çalışma fırsatı bulduğum değerli uzman ağabeylerime, asistanlık hayatımın başlangıcında bana destek olan Dr. Alper Cihat ERDAL, Dr. Ersoy UYSAL, Dr. Ahmet Selçuk DİNDAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık yıllarımı anlamlı kılan, değerli anılar biriktirdiğim, ayrılırken hüznümlendiğim kardeşlerim Dr. Kürşad DÖNMEZ, Dr. Alper KESKİN, Dr. Mertcan DAMA, Dr. Hakan TEKİNASLAN, Dr. Fırat TAŞKIN, Dr. Doğançan ÖZER, Dr. Ahmet KILIÇ ve Dr. Hamdusena KÖSE'ye meslek hayatlarında başarılar dilerim.

Tüm servis, poliklinik, ameliyathane hemşirlerine, sekreterlerine ve yardımcı sağlık personellerimize gösterdikleri emek ve özverileri için teşekkür ederim.

Sınırsız sevgi ve emek ile beni bu günlere getiren, çalışkanlıkları ile bana her zaman örnek olan çok değerli babam ve anneme, desteğini her zaman hissettiren kız kardeşime teşekkürü borç bilirim.

Hekimliğe ilk adımları attığım fakülte sıralarımdan bu günlere kadar her konuda yanımda olan en yakın arkadaşım kıymetli eşim İrem YORULMAZ'a ve bu günlerde hissettirdikleri heyecan ve mutlulukla hayatımıza değer katan biricik kızlarım Defne ve Duru'ya sevgilerimle.

**Dr. Enis Mert YORULMAZ**  
**İzmir, Kasım 2020**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>Teşekkür</b>	<b>I</b>
<b>İçindekiler</b>	<b>II</b>
<b>Kısaltmalar Dizini</b>	<b>III</b>
<b>Şekiller</b>	<b>IV</b>
<b>Tablolar</b>	<b>V</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1 Mesanenin Normal Yapı ve Gelişimi	3
2.2 Mesanenin Embriyolojisi	3
2.3 Mesanenin Histolojisi	4
2.4 Mesanenin Anatomisi	6
2.5 Mesane Kanseri	9
2.5.1 Mesane Kanseri Epidemiyolojisi	9
2.5.2 Mesane Kanseri Etiyolojisi	9
2.5.3 Mesane Kanseri Tanı Yöntemleri	12
2.5.4 Mesane Kanseri Histopatolojisi	17
2.5.5 Mesane Kanseri Evrelemesi	23
2.5.6 Mesane Kanseri Tedavisi	27
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>39</b>
3.1 Çalışma Dizaynı	39
3.2 Yöntem	39
3.3 İstatistiksel Yöntem	40
<b>5. BULGULAR</b>	<b>41</b>
<b>6. TARTIŞMA</b>	<b>50</b>
<b>7. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>59</b>
<b>ÖZET</b>	<b>60</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>62</b>
<b>EKLER</b>	<b>64</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>67</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

- TCC: Transizyonel Hücreli Karsinoma  
DEHK: Değişici Epitel Hücreli Karsinoma  
TUR: Transüretral Rezeksiyon  
CİS: Karsinoma in-situ  
EORTC: The European Organization for Research and Treatment  
BCG: Bacillus Calmette-Guerin  
KİOMK: Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri  
GAG: Glikozaminoglikan  
IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı  
USG: Ultrasonografi  
BT: Bilgisayarlı Tomografi  
İVU: İntravenöz Ürografi  
ÜÜST: Üst Üriner Sistem Tümörü  
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme  
PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografi/ Bilgisayarlı Tomografi  
PDD: Foto Dinamik Tanı  
DBG: Dar Bant Görüntüleme  
ALA: Aminolaevulinik asit  
HAL: Hekzaminolaevulinik asid  
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü  
SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom  
TNM: Tümör Nodül Metastaz  
AJCC: The American Joint Commision on Cancer  
IUC: The International UnionCancer  
EAU: Avrupa Üroloji Birliği  
ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği  
DMPPÜN: Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi  
IFN: İnterferon

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** Cloaka'nın ürogenital sinüs ve anorektal kanala bölünmesi

**Şekil 2.** Üreterovezikal bileşke

**Şekil 3.** Mesane tümörü ultrasonografik görüntüsü

**Şekil 4.** Mesane diyagramı

**Şekil 5.** Tümörlerin DSÖ 1973 ve 2004/2016 sınıflama sistemindeki derecelere göre ayrılması

**Şekil 6.** Mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu (TUR-TM)

**Şekil 7.** İntravezikal BCG instilasyonu sonrası mesane mukozası bağışıklık yanıtı



## TABLÖLAR

**Tablo 1.** Mesane tümöründe kullanılan tümör belirteçleri

**Tablo 2.** Mesane tümörlerinde DSÖ 2016 sınıflama sistemi

**Tablo 3.** Non-İnvaziv Ürotelyal Lezyonlar

**Tablo 4.** Mesane Kanseri 2017 TNM Sınıflandırması

**Tablo 5.** 1973 ve 2004/2016 DSÖ Kasa İnvaziv Olmayan Papiller Tümör Histolojik Derecelendirmesi

**Tablo 6.** Rekürrens ve Progresyon Skorlarının Hesaplanmasında Kullanılan Parametreler

**Tablo 7.** EORTC Skorlama Sisteminde Toplam Skora Göre Nüks ve Progresyon Olasılıkları

**Tablo 8.** KİOMK Hastalarında Risk Grupları

**Tablo 9.** KİOMK Hastalarında Risk Gruplarına Göre Tedavi Önerileri

**Tablo 10.** BCG'nin Sistemik Yan Etkilerine Yaklaşım

**Tablo 11.** BCG Başarısızlığı, BCG Refraktör Tümör, BCG İntoleransı ve BCG Relaps Gösteren Tümör

**Tablo 12.** BCG Başarısızlığı Sonrası Tedavi Seçenekleri

**Tablo 13.** BCG Refraktör Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri

**Tablo 14.** Hastaların Tümör Özellikleri

**Tablo 15.** Grupların EORTC Rekürrens ve Progresyon Skorlarının Karşılaştırılması

**Tablo 16.** Re-TURM Durumu Açısından Her İki Grubun Karşılaştırılması

**Tablo 17.** Gruplara Uygulanan BCG Suşlarının Karşılaştırılması

**Tablo 18.** Erken Tek Doz İntravezikal Kemoterapi Karşılaştırılması

**Tablo 19.** BCG İnstilasyonundan Sonra Miksiyona Kadar Geçen Sürenin Karşılaştırılması

**Tablo 20.** Hasta Klinik ve Tümör Özelliklerinin Univariate ve Multivariate Analizi



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Mesane kanseri dünya çapında erkeklerde en sık görülen altıncı kanser iken, her iki cinsiyet göz önüne alındığında en sık görülen onuncu kanser türüdür. Genitoüriner sistem kanserleri içerisinde ise; erkeklerde prostat kanserinden sonra ikinci sıradadır (1). Dünya çapında yaşa göre standart insidans oranı (100.000 kişi / yıl başına) erkekler için 9.6 ve kadınlar için 2,4'dür (1). Mortalite oranları ise erkekler ve kadınlarda sırasıyla 3.2/100.000, 0.9/100.000, toplamda ise; 1.9/100.000'dir (2). Mesane kanseri insidansı uluslararası değişkenlikler göstermektedir. Ürotelyal kanserler için beyaz erkeklerde insidans ve mortalite oranları Afrikan-Amerikanlara göre daha yüksektir (3). Beyaz kadınlarda Afrikan-Amerikan kadınlara göre mesane kanseri insidansı yaklaşık 1,5 kat fazladır (4). Global CancerStatistics 2008 verilerine göre; erkeklerde mesane kanseri insidans hızı (yüzbinde), Güney Avrupa'da 21.0, Kuzey Amerika'da 20.1, Batı Avrupa'da 18.2, Kuzey Avrupa'da 14.8, Orta ve Doğu Avrupa' da 14.5, Kuzey Afrika'da 14.5, Batı Asya' da 13.2 olarak saptanmıştır (3). Mesane kanserine ait en düşük insidans ise her iki cinsiyette de Malezya ve Orta Afrika ülkelerinde görülmüştür (3).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'nın 2016'da yayınladığı Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu'na göre, mesane kanseri tüm yaş gruplarındaki erkeklerde 4. sırada, kadınlarda ise 13. sırada yer almaktadır (5). Tütün kullanımı mesane kanserigelişme riskini 3-4 kat artırdığı gösterilmiştir (6). Tütün kullanımı, vakaların yaklaşık% 50'sini oluşturan mesane kanseri için en önemli risk faktörüdür (7,8).

Mesane tümörlerinin % 95'i epitelyal tümörler olup, bunların yaklaşık % 80-85'i değişici epitel hücreli karsinoma (Transizyonel hücreli karsinoma; TCC, DEHK)' dir. Geri kalan % 5-8'i skuamöz hücreli (yassı epitel) kanser 'dir. Tanı anında genellikle kas invazivdirler. Adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom mesane kanserlerinin % 2'den azını oluşturur. Agresif tedaviye rağmen 5 yıllık sağkalım oranı %40'dan azdır. Mikstkarsinoma tüm mesane tümörlerinin %2-4'ünü oluştururlar. Değişici, glandüler, yassı ve undiferansiye hücrelerden oluşurlar. Undiferansiye karsinom tüm mesane tümörlerinin % 2' sinden azını oluştururlar. Metastatik kanserler, prostat, serviks ve rektum kanserleri direkt yayılımla mesaneyi invaze edebilirler. Mesaneye metastaz yapan tümörler sırası ile melanom, lenfoma, mide, meme, böbrek ve akciğer

tümördür (9). Mesane üroepitelyal tümörü nedeniyle ilk kez başvuran hastaların, mevcut kanserlerinin %70-80'i epitele ve subepitelyal konnektif (laminapropria) dokuya sınırlı iken, diğer hastalarda kas ve perivezikal doku invazyonu da saptanmaktadır (10).

Yüzeyel mesane tümörlerinin tedavisinde Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu (TUR-TM) tedavinin ilk basamağını oluşturmakta ve altın standart olarak kabul edilmektedir. Kas invaziv olmayan mesane kanserleri mukozaya (Ta, Tis [carsinoma in-situ, CIS]) ve submukozaya sınırlı (T1) farklı grupları içerir. Mesane tümörlerinin yaklaşık %70'i tanıda kasa invaziv değildir. Tanı anında bunların %70'i Ta, %20'si T1, %10'u ise CIS evresindedir.

Bu tümörlerin yaklaşık %70'i nüks ederken, bunların %20-30'u daha ileri evre veya patolojik dereceye progresyon gösterirler (11).

TUR-TM sonrası tedavi seçeneklerinin kolay ve etkili kullanılabilmesi için hastalar prognostik faktörleri göz önüne alınarak risk gruplarına göre sınıflandırılmalıdır. Yüzeyel mesane kanserinde; tümör sayısı, tümör çapı, yıllık rekürrens sayısı, Ta/T1 hastalık durumu, grade'i CIS varlığı göz önünde bulundurularak EORTC (The European Organization for Research and Treatment) progresyon ve rekürrens için risk grupları oluşturulmuştur (12). Avrupa üroloji kılavuzları, uygun prognostic faktörleri ve EORTC risk tablolarını esas alarak, tedavi planlamasını kolaylaştırmak üzere hastaları düşük, orta, yüksek olarak üç ayrı risk sınıfında değerlendirmeyi önermektedir.

Yüzeyel mesane tümörleri TUR-TM ile tedavi edilseler de başarılı tedavilere rağmen nüks oranı prognostik faktörlere göre %50-80'dir. % 20-25 oranında da progresyon gösterirler (13). Bu nedenle TUR-TM sonrası nüksü önlemek, nüks süresini uzatmak, progresyon oranlarını azaltmak için intravezikal immüno stimülan veya sitotoksik ilaçlar kullanılmaktadır (14). Bacillus calmette-guerin (BCG) 1976 yılında ilk kez Morales ve ark.'ları tarafından yüksek riskli yüzeyel mesane kanserinde intravezikal olarak uygulanmıştır. Yüzeyel mesane kanseri ve CIS tedavisinde kullanılan BCG'nin mesane içinde T hücre aracılı immün yanıt oluşturarak anti-tümör etki sağladığı düşünülmektedir (15). BCG, hem rekürrens hem de progresyon oranlarını düşürmesi sebebiyle kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) tedavisinde etkili bir tedavidir. Yapılan meta analizlerde BCG

tedavisi, yalnız TUR-TM ve TUR-TM sonrası intravezikal kemoterapi tedavisine göre rekürrensi önlemede daha etkili bulunmuştur (16). BCG uygulamasında optimal bir tedavi protokolünün bulunmamasına karşın 6 haftalık süreyle indüksiyon tedavisini takiben 3 yıla kadar uzayabilen idame tedavilerinden söz edilmektedir (17). Uygun BCG indüksiyon ve idame tedavisine rağmen ilk 6 ayda persistan yüksek grade'li hastalık veya ilk 3 ayda başlangıca göre progresif hastalık oluşması BCG refrakter olguları oluşturmaktadır (18).

Bu çalışmamızda TUR-TM yapılan kasa invaziv olmayan mesane tümörlü olgularda ikincil tedavi olarak intrakaviter BCG uygulaması sonrası BCG başarısızlığının (BCG refrakter) nedenlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu araştırma sırasında özellikle uygulayana ve/veya hastaya bağlı oluşabilecek uygulama hataları sonucu oluşabilecek BCG başarısızlığı üzerinde durulmuştur.

## **2. GENEL BİLGİLER**

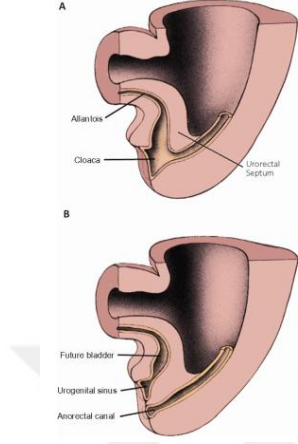
### **2.1 Mesanenin Normal Yapı ve Gelişimi**

### **2.2 Mesanenin Embriyolojisi**

Mesane mukozası trigon kısmı hariç endodermden gelişmiştir, trigon mezoderm kökenlidir (19). Embriyonel gelişimin 4. ve 6. haftaları arasında, ürorektal septum, kloaka zarına doğru büyüyerek kloakayı önde primitif ürogenital sinüs ve arkada anorektal kanal kalacak şekilde ikiye böler (Şekil 1). Primitif ürogenital sinüs; kraniyal vezikal parça, orta parça ve kaudal parça olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Kraniyal vezikal parça en büyük parça olup allantois ile devam eder ve mesane bu kısımdan oluşur. Mesanenin epiteli de kraniyal vezikal kısımdan oluşur. Orta parçadan kadında üretranın tamamı ve erkekte prostatik üretra oluşur. Kaudal kısım ise dış genital sistemi oluşturur.

Mesanenin kas ve bağ dokuları, bunların çevresindeki splanknik mezenşimden köken alır. Mesane genişlerken, mezonefrik kanalların distal kısımları dorsal duvarın yapısına katılır ve bu bölgeden mesanenin trigon bölgesini oluşturur. Mesanenin üst kısmı başlangıçta allantois ile ilişkili olup allantoisin bütünüyle oblitere olmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan ve urakus adı verilen fibröz bir kordona dönüşür. Urakus umblikusla mesane kubbesi arasında

uzanır ve erişkinlerde mediyan umbilikal ligamenti oluşturur. Mediyal umbilikal ligament, umbilikal arterlerin fibröz kalıntısıdır (20).



**Şekil 1. Cloaka'nın Ürogenital Sinüs ve Anorektal Kanala Bölünmesi.**

A) Cloaka ve ürorektal septumun başlangıç konformasyonu.

B) Cloaka'nın ürogenital sinüs ve anorektal kanala bölünmesinden sonra (21)

### 2.3 Mesanenin Histolojisi

Mesane sağ ve sol üreterden gelen idrarın işeme için gerekli intravezikal sağlanıncaya kadar depolandığı organdır. Boyut ve biçimi mesane doluluk oranına göre değişir. Mesane boşken mukozal katlantılar (rugae) içerirken idrarla doldukça mukozal katlantılar düzleşir.

Mesane lümeni üreterler ve böbrek kaliksleriyle kısmen benzerlik gösteren bir yapıya sahiptir ve değişici epitel hücreleriyle döşelidir özel olarak bu yapıya ürotelyum da denir. Mesanenin apeksinde üçgen şeklinde embriyolojik orijini mesanenin diğer kısımlarından farklı bir bölüm bulunur ve buraya trigon denir. 2 üreter ve üretranın açılış yeri buradadır. Trigonmezoderm kökenlidir. Mesane histolojik olarak içten dışa doğru üç tabakadan oluşur:

A) Tunika mukoza,

1) Çok Katlı Değişici Epitel-Ürotelyum

2) Laminapropriya

B) Tunika muskularis,

C) Tunika adventisya.

**1. Tunika Mukoza:** Çok katlı değişici epitel hücreleri ve lamina propriya ile döşenmiştir. Hücreler birbirlerine desmozomlarla ve yüzey inter digitasyonlarıyla sıkıca bağlanmışlardır. Yüzeyel hücrelerde desmozomlar daha sık bulunur. Ayrıca, en üst sıradaki epitellerin apikal sitoplazmalarında, desmozomal bağlantılara doğru uzanan sık tonofilamanlar ve küçük veziküller (bu veziküller gerilme sırasında rezerv hücre membranı olarak kullanılır) içeren kısmı krusta adını alır. Değişici epitelin bu şekildeki yapısı kesede idrar biriktiği zaman hücrelerinin birbirleriyle bağlantılarını kaybetmeden, yırtılıp kopmaksızın yerlerini ve şekillerini değiştirmelerine olanak sağlar.

**Çok Katlı Değişici Epitel (Ürotelyum):** Mesanenin fonksiyonları idrar depolama, idrar içeriğini muhafaza etme ve uygun zaman aralıklarında işemeye yardımcı olmaktır. Ürotelyumun bütün bu işlevlere katılan fizyolojik fonksiyonları vardır ve sadece idrar ile plazma arasındaki bariyer olarak görülemez. Başka tip epitele değişebilme ve dönüşebilme özelliğinden dolayı değişici epitel olarak adlandırılmıştır. Bazal, ara ve apikal hücre tabakalarından oluşan üç ana katmanı vardır. Şemsiye hücrelerinde oluşan bir tabaka ürotelyumun iç yüzey tabakasını oluşturur. Bu hücreler vücuttaki en büyük epitel hücreleri olup boyutları 100 ile 200 µm arasında değişmektedir; şemsiye hücreleri polihedral olup genellikle hegzogondur. Şemsiye hücrelerinin yüzeyin glikozaminoglikan tabakası ile örtülüdür (22). Mesane epitelinin idrara karşı bariyer oluşturmasına “impermeabilite” denilmektedir. Mesane yüzey glikozaminoglikanlarının (GAG) mesane duvarı ve idrar arasında majör permeabilite bariyerini oluşturmaktadır. Hidrofilik özellikteki GAG tabakasının bakteriler, mikrokristaller, proteinler ve kalsiyum gibi maddelerin epitele yapışmasının engelleyen spesifik olmayan bir bariyer görevi yaptığı tespit edilmiştir. Bu tabakanın bazı hastalıklarda ve asit sebebiyle ortadan kalkması durumunda

bakteriler ve mikrokristaller hücre yüzeyine daha kolay yapışmakta ve sonuçta enflamasyon ve hassasiyet ortaya çıkmaktadır. GAG'lar negatif yüklü, birbirini takip eden disakkarit birimlerinden (Hyaluronik asit, kondroitin 4-sülfat, dermatan sülfat vb.) oluşmaktadır (23,24).

**Lamina Propriya:** Epitelin bazal zarı ile tunika muskularis arasında yer alır. Burada bağ doku lifleri, bağ dokusu hücrelerinin yanı sıra yoğun kan damarları ve sinir sonlanmaları bulunur. Bağ dokusu liflerinden elastik liflerin bileşiği olan elastin mesanenin kasılma ve gevşemesinde önemli rol oynar. Elastin mesanenin trigon kısmında yoğun olarak bulunur. Mezodermal dokularda elastin ekspresyonu yapılmaktadır (25). Damar ağına yakın seyreden düzenli veya düzensiz şekilde düz kas demetleri bulunur. Bu kas demetleri muskularis mukozayı oluştururlar. Mesane tümör evrelemesinde bu bölgede görülen tümörler bazen kas invazyonu yapmış izlenimi vererek yanlış evrelemeye neden olabilir.

**2. Tunika Muskularis:** Mesanenin muskuler tabakası 3 tabakalıdır ve düz kas yapısındadır ve detrusör olarak da isimlendirilir. İçte ince longitudinal tabaka, ortada kalın sirküler tabaka ve dışta ince longitudinal tabaka bulunur. 3 katman arasında geniş gevşek bağ dokusu vardır.

**3. Tunika Adventisya:** Mesaneyi dıştan saran bağ dokusudur. Bu tabakadan mesaneyi besleyen kan damarları, sinirsel uyarımını sağlayan sinir lifleri girer ve çıkar (26).

## 2.4 Mesanenin Anatomisi

Mesane içi boş pelvik yerleşimli bir organdır. Erişkinlerde mesane boşken simfisis pubisin arkasında pelvis minör içindeyken yeni doğanlarda ve çocuklarda desensus tamamlanmadığı için daha yukarı konumdadır. Mesane idrarla dolu değilkenpalpe edilemez, şekli ve boyutu doluluğuna göre değişir.

En üst noktası olan apeks, simfisispubisin hemen yukarısında karın ön duvarına doğru uzanır ve umbilikusa embriyolojik olarak urakusun artığı olan

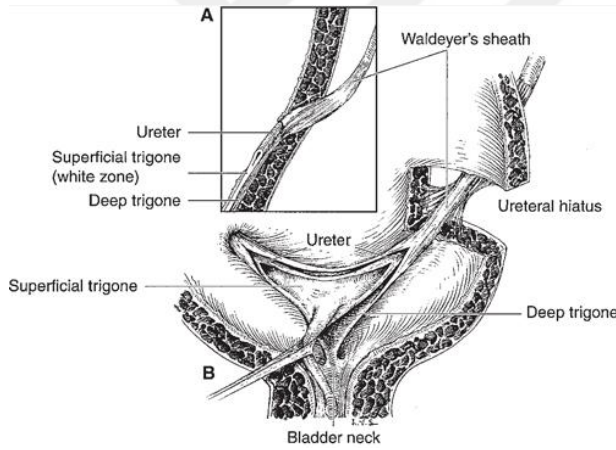
ligamentum umbilicale medianum ile bağlanır. Bu yapının üst kısmında plika umbilica mediana ve yanlarında plika umbilicale medialisler bulunur. Fundus vesica mesanenin bazis kısmıdır ve erkeklerde rektumla komşudur. Rektumla arasında yukarı kısımda ekskavatio rekto vesikalıs denilen periton çıkmazı ile aşağıda vezikulaseınalı ve duktus deferentısın ampullası bulunur. Kadınlarda ise vagina'nın ön duvarı ile (aralarında ekskavatio vesıcou terına denılen periton çıkmazı bulunur) komşudur. Collum vesıca mesanenın en alt kısmıdır, erkekte prostat üzerinde, kadında ise pelvık tabanın üzerindedır, mesanenın üretraya açıldığı kısım buradadır. Corpus vesıca mesanenın gerı kalan kısmıdır.

Mesanenın üst yüzü periton ile örtülüdür. Kadınlarda korpus uteri ve servıks uteri seviyesinde periton yoktur burası ile rectum arasındaki periton çıkmazına ekskavatio vezıko uterına denır. Simfizıspubısle aralarında Retziüs aralığı denılen bır aralık vardır. Bu aralıkta gevşek yağ-bağ dokusu ve Santorını ven pleksusu bulunur.

Trıgon, mesane tabanında yer alan sağ ve sol üretravezıkal orıfısler ve mesane boynundaki internal üretral meatusun oluşturduğu düzgün yüzeyli alana denılır. Trıgon, üreterlerin gırış delıklerinden mesane boynuna uzanır. Derın trıgon detrüsr düz kasının, yüzeyel trıgon ise üreter kaslarının uzantısıdır. Mesane boşken duvarı kalındır ve katlanmalara sahiptir. Gerıldığında ise mesane duvarı ince ve yüzeyi düz olmaktadır. Trıgon kısmı mesanenın dığer bölümlerından farklılık göstermektedir bu aşamalarda trıgon kısmı nispeten düz ve sabıt kalmaktadır. Bu farklılık trıgon ve mesanenın dığer kısımlarının embriyolojik orıjinlerinin aynı olmamasından ileri gelmektedir, zira trıgon üreter orjinli dokulardan oluşmaktadır (27).

Mesane içi basıncın arttığı durumlarda submukozal üreteri sıkıştırarak idrarın geriye kaçmasını önler. Bu basınç yüksekliği devamlı olduğunda ise, idrarın mesane içine boşalmasını engeller. Mesane detrüsr ve trıgon olmak üzere iki farklı yapıdan oluşur. Mesane boynunda detrüsrün birbirlerini serbestçe çaprazlayan düz kas demetleri, dairesel özellik alarak fonksiyonel bır sfinkter özelliği kazanır. Trıgon, üreterlerin açıklıklarından mesane boynuna uzanır. Üretranın başlangıcı ile mesane boynu kasları arasında belirgin bır sınır yoktur. İç sfinkter mesaneden uzanan sirküler düz kas lifleri ile bağ dokusundan oluşur. Aslında gerçek bır anatomik sfinkter olmayıp, mesane boynu ile proksimal üretranın birleşim yeridir. Düz kas

lifleri submukozaal olarak üretra boyunca uzanır ve dış sfinkter yapısına katılır. Dış sfinkter istemli kontrol altında olan çizgili kas liflerinden oluşur ve yavaş kasılan liflerin oranı yüksektir. Dış sfinkter kadında üretranın 2/3 proksimalinde iken, erkekte membranöz üretrada üst kısımda eğer şeklinde çizgili kas bandı biçimindedir. Liflerin mesane boynuna dek uzandığı gösterilmiştir. Ekstravezikal üreterin düz kas dokusu peristaltik aktiviteye izin veren sarmal liflerden oluşur. Bu lifler mesane duvarına yaklaştıkça uzunlamasına kas lifleri şeklinde yeniden yapılırlar. Üreter mesane içinde eğimli seyrederek. İntravezikal üreter yalnızca uzunlamasına kas liflerinden oluşur. Histolojik olarak fibromuskuler olan bu yapı, Waldeyer kılıfı olarak adlandırılır ve karşı taraf kas lifleriyle birleşerek derin trigonu oluşturur. Bu düz kas lifleri üreter orifisine yaklaştıkça, üreterin çatısını oluşturacak lifler her iki yana ayrılarak tabanı oluşturanlarla ve diğer üreterin denk kas demetleriyle birleşerek yüzeysel trigonu oluşturur (Şekil 2).



**Şekil 2.(28) Üreterovezikal Bileşke**

- A- Üreterovezikal bileşimin yandan görünüşü.
- B- Waldeyer kılıfı

Mesane arterileri a.iliaca internanın (a.hipogastrika) dalları olan a.vezikalis superior ile inferior, a.obturatoria ve a.gluteus inferiorudur (kadında a.uterina ve a.vaginalis). Mesane venleri plexus venosus vezikalis ve prostatikus'a drene olur bunlar da v.iliaca interna' drene olur. Lenfatikleri nodi iliaca eksterni ve interni'dir. Mesane sinirleri plexus hipogastrikus inferior'dan gelir. Parasempatikleri, pelvik



splanjik sinirler (nn. erigentes) aracılığı ile S2 – 4'den gelir. Sempatikleri T11 – L2den gelir (29).

## **2.5 Mesane Kanseri**

### **2.5.1 Mesane Kanseri Epidemiyolojisi**

Mesane kanseri tüm dünyada en çok tespit edilen 10. kanser türüdür. Dünya çapında yaşa standardize insidans oranları (100.000 kişi / yıl başına) erkekler için 9.6 ve kadınlar için 2.4'dür. Dünya çapında, mesane kanseri yaşa standardize mortalite oranı (100.000 kişi / yıl başına) erkekler için 3.2 iken kadınlar için 0.9 dır (1). Mesane kanseri insidansı ve mortalite oranları, risk faktörlerindeki farklılıklar, teşhis - tedavi yöntemleri ve kısmen de veri toplama kalitesi nedeniyle ülkeler arasında farklılık göstermektedir (8). Avrupa, Kuzey Amerika, Kuzey Afrika ve Türkiye'nin de içinde bulunduğu Batı Asya, mesane kanserinin en yaygın görüldüğü bölgelerdir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) raporuna göre dünyada 2012 yılında 330.380 erkek ve 99.413 kadın mesane kanseri tanısı almıştır. Aynı yıl 123.051 erkek ve 42.033 kadın hasta ise mesane kanseri nedeniyle kaybedilmiştir (30). Türkiye'de 2016 yılı verilerine göre kanser, ölüm nedenlerinin en sık ikinci nedeni olup tüm ölümlerin %19.7'sini (erkeklerde %23.5, kadınlarda %15.1) oluşturmaktadır (31). Mesane kanseri ise erkeklerde en sık görülen 4. kanser türüdür ve tüm kanserlerin % 7.7'sini oluşturmaktadır (32).

### **2.5.2 Mesane Kanseri Etiyolojisi**

#### **Sigara Kullanımı**

Tütün içimi mesane kanseri vakaları için en önemli risk faktörü olup, vakaların yaklaşık % 50'sinden sorumludur (33). Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler (Arlaminler), N-nitroso bileşikler ve ansatüre aldehitler sigarada bulunan potansiyel karsinojenlerdir. Ayrıca sigara içenlerde karsinojenik triptofan metabolitlerinin ve nitrozaminlerin idrarla atılımı artmaktadır (34). Sigara içiciliğinin süresi ve günlük içilen sigara sayısı da bu risk ile doğrudan ilişkilidir. Sigara içmeyi

bıraktıktan sonra göreceli kanser riski zamanla azalır ancak risk hiçbir zaman hiç sigara içmeyenler düzeyine inmemektedir (35).

### **Mesleki ve Çevresel Etkenlere Maruz Kalma:**

Sigara kullanımından sonra mesleki ve çevresel etkenler risk faktörleri arasında 2. sırada yer almaktadır (36). Mesane kanseri ile ilişkili meslekler; kumaş boyama, tel kablo tekstili, lastik sanayi, petrol endüstrisinde çalışanlar, deri sanayide çalışanlar, badana ve matbaa işi ile uğraşanlar, ayakkabı imalatçıları ve boyacıları, kuaförler, kamyon sürücüleri, fare zehri üreticileri, lağım işiyle uğraşanlar şeklinde sıralanabilir(34,37). 2-naftilamin, 4-4-diaminobiphenyl (benzidine), 4,4 metilenedianilin ve o-toluidin gibi benzen türevleri ve arilamin gibi aromatik aminlerin kullanıldığı meslek gruplarında mesane kanser riskinin arttığı gösterilmiştir (37).

### **Beslenme ve İlaç Kullanımı İle İlişki Faktörler:**

Beslenmenin risk faktörü olabileceği besin veya metabolitlerinin idrar yoluyla atılabilmesi sonucu üretelyumla etkileşiminden dolayı gündeme gelmiştir. İlk başlarda kahve ve çay tüketiminin de risk faktörü olduğu düşünülse de, tüketimin fazla olduğu kişilerde sigara bağımlılığının da yüksek olması sebebiyle varsayımdan öteye gidememiştir (38).

Mesane kanseri ile ilişkisi kesin olarak kanıtlanmış tek ilaç siklofosfomiddir. Bu ilacın metabolitlerinden akrolein ve fosfamid mustard DNA'da mutajenik etki yapmaktadır. Bu tedavi sırasında MESNA kullanılarak akrolein inaktive edilebilir ve mesane kanseri riski azaltılır (39). Tiazolidindion sınıfının antidiyabetik bir ilacı olan Pioglitazon' un uzun süreli kullanımı ile, mesane kanseri insidansı arasında zayıf bir ilişki gösterilmiştir (8). Sakarin 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 (40).

### **Üriner Sistem Enfeksiyonları**

Kalıcı katater varlığı, mesane taşı ve üriner sistem enfeksiyonları mesane kanseri için artmış risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Patojen mikroorganizmalara

bağlı mesanede nitrit ve nitrozaminlere bağlı hücre proliferasyonunun arttığı düşünülmektedir. Özellikle tekrarlayıcı ve kronik enfeksiyonlar için risk artışı söz konusudur (8,41).

Şistosomiyazis parazitinin kana bulaşması ile oluşan enfeksiyöz bir hastalıktır. Bu parazitin dört türünden biri olan *S. haematobium*üriner sistem enfeksiyonuna neden olur ve yassı hücreli mesane tümörü insidansını belirgin olarak arttırmaktadır. Bu enfeksiyon yaygın olarak kuzeybatı Afrika, güneybatı Asya ve Madagaskar'da görülür. Şistosomiyazisin endemik olduğu Mısır'da mesane skuamöz hücreli karsinomu erkeklerde en sık görülen kanser türüdür(42).

### **Radyasyon**

Erkeklerde ise prostat kanseri, kadınlarda serviks veya over kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda mesane kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (43).

### **Protoonkogenlerve Tümör Supresör Genler:**

Malign transformasyon için genetik bir değişiklik olmalıdır. Genetik değişikliklerin oluşumunda çok farklı potansiyel mekanizmalar rol alır. Bunlardan biri onkogenlerin indüksiyonu ile, normal genin değişip malign fenotip kodlayan gene dönüşmesi ve normal büyüme mekanizması kontrolünden çıkmasına imkanveren hücrelere dönüşmesidir. Ayrıca tümör süpresör genlerde meydana gelecek bir inhibisyonda maligniteye dönüşümü tetiklemektedir. Mesane kanseri ile ilişkisi gösterilmiş çok sayıda tümör süpresör gen ve onkogen vardır (44). Ürotelyal karsinomların genetik özelliklerine bakıldığında iki yolak dikkati çeker. Papiller tümörler RAF/MEK/ERK ve PIK3CA yolağındaki genlerin değişimi ile ilgilidir. Non-papillerinvaziv tümörler ise p53 ve pRb yolağındaki değişimlerle oluşur. Her iki yolağın da başlangıcında 9. kromozomda değişimler olduğu düşünülmektedir. Yine 9. kromozomdaki kayıpların, 3p, 5p, 17p'deki kayıpların mesane tümörü gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir. Aynı zamanda kromozomal kayıp olmadan da bazı genlerin aktivasyonu ya da inaktivasyonuna yol açan epigenetik değişikliklerle de mesane kanseri gelişimi ilişkilendirilmiştir (13).

## **Kalıtım**

Ailesinde mesane kanseri olmayanlara göre mesane kanseri olan hastaların birinci derece akrabalarında mesane kanseri görülme riski 2 kat daha fazladır. Pozitif aile öyküsünün mesane tümörü prognozuna etkisi bilinmemektedir (45).

### **2.5.3 Mesane Kanseri Tanı Yöntemleri**

#### **Semptom ve Bulgular**

Mesane kanserinin tipik belirtisi ağrısız makroskopik hematüridir. Hematüri sürekli olabileceği gibi aralıklı da olabilir bu sebeple yapılan idrar analizinde eritrosit bulunmaması ürotelyal kanser olasılığını ortadan kaldırmaz. Makroskopik hematürisi olanlarda mesane kanseri saptanma oranı %13-34.5 arasında değişir. Mikroskopik hematüri saptanan hastaların %5-10'unda mesane kanserine rastlanır (46). Hastada sıkışma hissi, dizüri ve artmış idrar sıklığı gibi şikayetler olabilir. Bu semptomlar sıklıkla enfeksiyon göstergesi olmasına rağmen; hematüri olsun yada olmasın, inatçı semptomlarda mesane tümörü semptom kompleksi tabiri akılda tutulmalı ve mesane kanserinin varlığı araştırılmalıdır. Özellikle, yüksek riskli hastalarda (40 yaş üzeri, sigara kullanan/kullanmış, mesleki ortamda kimyasallarla temas eden, özgeçmişinde ürolojik hastalık veya tekrarlayan üriner enfeksiyonu olan, depolama işeme yakınmaları bulunan) tek bir idrar analizinde dahi mikrohematüri (>3 eritrosit/hpf) saptanması durumunda ayrıntılı ileri incelemelerin yapılması gereklidir (47).

İleri hastalığı ya da uzak metastazları olan hastalarda üst üriner sistem obstrüksiyonuna bağlı yan ağrısı görülebilir. Ayrıca pelvik ağrı veya kemik ağrısı ile alt ekstremitelerde ödem ya da yan ağrısı, kaşeksi, iştahsızlık, halsizlik, karın ağrısı görülebilir.

#### **Fizik Muayene**

Mesane kanserli hastaların çoğunda belirgin bir fizik muayene bulgusu saptanmaz. Pelvik kemiğe invaze olgularda suprapubik bölgede tümör ele gelebilir. Tanı almış hastada anestezi altında yapılan bimanuel muayene ile tümör palpe edilerek çevre dokulara invazyonu değerlendirilir. Ameliyat sonrası tekrar bimanuel muayene yapılır ve halen palpe edilen tümör olup olmadığına bakılır.

## Laboratuvar Bulguları

### İdrar Sitolojisi

İdrarda bulunan mesane epitel/karsinom hücrelerinin mikroskopik olarak incelenmesidir. Yüksek dereceli tümörlerde yüksek duyarlılığa (%84) sahip olmakla birlikte, G1 ve düşük dereceli tümörlerde düşük duyarlılıktadır (%16) (48). Bununla birlikte CIS algılamadaki duyarlılık %28-100'tür (49). Sitoloji, özellikle G3 / CIS malignite varsa, sistoskopi için bir yardımcı olarak yararlıdır. Pozitif idrar sitolojisi üriner sistemin herhangi bir yerinde ürotelyal bir tümörü işaret edebilir; ancak negatif sitoloji bir tümörün varlığını dışlamaz.

### İdrarda Moleküler Belirteçler

İdrar sitolojisinin mesane tümörü tanısında düşük duyarlılığa sahip olmasından dolayı idrarda ölçülebilen, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, basit, hızlı sonuç alınabilen, düşük değişkenlik gösteren ideal belirteçlere ihtiyaç duyulmuştur ve bu konuda birçok moleküler belirteç geliştirilmiştir (50). Geliştirilen tümör belirteçleri ve tümör saptamadaki duyarlılıkları ve özgüllükleri Tablo 1 ' de gösterilmiştir. Günümüzde henüz geliştirilen testlerin hiçbiri tanı ve takipte kabul görmüş ya da sistoskopinin yerini almış değildir.

**Tablo 1.** Mesane Tümöründe Kullanılan Tümör Belirteçleri (51)

Belirteçler (testler)	Duyarlılık	Özgüllük	Yüksek dereceli tümör için duyarlılık	Hasta başında uygulanabilirlik	Kanıt düzeyi
UroVysion(FISH)*	30-86	63-95	66-70	Hayır	2b
Mikrosatellite analiz	58-92	73-100	90-92	Hayır	1b
İmmunocyt/uCyt +*	52-100	63-79	62-92	Hayır	2a
Nuclearmatrix Protein 22*	47-100	55-98	75-92	Evet	2a
BTA stat*	29-83	56-86	62-91	Evet	3
BTA TRAK*	53-91	28-83	74-77	Hayır	3
Sitokeratinler	12-88	73-95	33-100	Hayır	3

BTA= Mesane tümör antijeni

\*FDA tarafından onaylanan testler

## Görüntüleme Yöntemleri

### Ultrasonografi (USG):

Üriner sistemde görüntüleme yöntemleri tümörün yerleşim yerini, genişliğini tanımlamak ve aynı zamanda multifokalyerleşimli tümörleri tespit etmek için kullanılır. Ultrasonografi (USG); üriner sistemin değerlendirmesinde kullanılacak olan ilk görüntüleme yöntemidir. Kontrast madde kullanılmaması, radyasyon olmaması aynı zamanda mesane ve üst üriner sistemin görüntülenmesi avantajlarıdır. Transabdominal USG; mesane kitlelerin boyutları, yerleşim yerinin yanı sıra hidronefrozun belirlenmesine olanak sağlar (Şekil 3).



**Şekil 3. Mesane Tümörü Ultrasonografik Görüntüsü**

Ultrasonik incelemede transvers planda multiple papiller kitle görülmekte (52).

### Bilgisayarlı Tomografi Ürografi ve İntravenöz Ürografi:

Bilgisayarlı tomografi (BT) ürografisi, dolum kusurları ve/veya hidronefroz ile gösterilen idrar yolundaki papiller tümörleri tespit etmek için kullanılır(53). BT ürografi tümör tespitinde yüksek doğruluğa sahip olması nedeniyle üriner sistem görüntülenmesinde intravenöz ürografi (İVU) 'nin yerini almıştır ancak BT'nin olmadığı durumlarda IVU halen alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak kalmaktadır. Özellikle kas-invaziv mesane tümörlerinde ve üst üriner sistem tümörlerinde BT ürografi, lenf nodu ve komşu organ tutulumu hakkında bilgi vermesi nedeni ile de IVU'ye üstündür (54).

Mesane tümörü saptandığında eşzamanlı üst üriner sistem tümörü (ÜÜST) görülme insidansı %1,8'dir, ancak trigon yerleşimli tümörü olanlarda bu olasılık %7,5'a yükselir (55). EAU kılavuzu trigon yerleşimli, multiple ya da yüksek dereceli

tümörü olan hastalarda ÜÜST insidansı arttığından dolayı bu hasta gruplarının BT ürografi ya da IVU ile değerlendirilmesini önermektedir.

### **Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):**

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) mesane kanserinin lokal evrenmesinin yanında lenf nodu tutulumu, üst üriner sistem tutulumları ve diğer organ tutulumlarının değerlendirilmesi amacı ile kullanılır. BT'ninekstravezikal tümör yayılımını tespit etmedeki doğruluk oranı %55 ile %92 arasında değişmektedir ve evre ilerledikçe bu oran artmaktadır (56).

MRG' nin mesane tümöründe doğru evreleme oranı %73 ile %96 arasında değişmektedir. Bu oranlar BT'ye göre %19 daha fazladır. Günümüzde mesane kanserli hastalarda radikal tedavilere hızlı ve doğru şekilde karar verebilmek veya mesane koruyucu yaklaşımların yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmak amacı ile mesane görüntüleme-raporlama ve veri sistemi (VI-RADS) üzerine yapılan çalışmalar mevcuttur (57).

### **Pozitron Emisyon Tomografi/ Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT):**

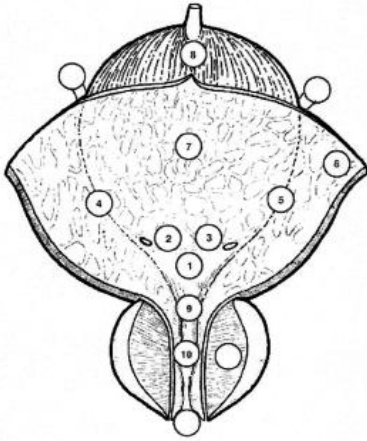
PET-BT'ninnodalevrelemede kullanımını ile ilgili farklı sonuçlara sahip küçük çaplı çalışmalar olsada, rutin kullanımını destekleyen bir kanıt yoktur (58).

### **İdrar Sitolojisi**

Sitolojik incelemede idrara dökülen ürotelyal hücreler morfolojik olarak incelenir; hücresel kümelenme, yüksek nükleus/sitoplazma oranı, nükleol yapısı ve atipi gibi özellikler değerlendirilir. Sitolojik incelemenin duyarlılığı yüksek dereceli/G3 tümörlerde yüksek(%84) iken düşük dereceli/G1 tümörlerde duyarlılık düşüktür(%16)(48). Sitolojinin CİS saptamada ki duyarlılığı ise %28-100'tür (49). Sistoskopi ile tümör görülemeyen olgularda saptanacak sitoloji pozitifliğinin üst üriner sistem tümörü açısından değerlidir ve bir tümör varlığını gösterdiği unutulmamalıdır. Sitolojinin yorumlanması patolojik bağımlıdır. Fakat deneyimli ellerde sitolojinin özgüllüğü %90'lara kadar çıkmaktadır (59). Sitolojinin negatif olması ise tümör varlığını dışlamaz.

## Sistoskopi

Sistoskopi mesane tümörü tanısında altın standart tanı yöntemidir. Tanısal amaçlı yapılan sistoskopi lokal anestezi altında yapılabilir hatta günümüzde fleksiblsistoskopların kullanıma girmesiyle muayenehane şartlarında bu işlem kolaylıkla uygulanmaktadır. Eğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş mesane kitlesi var ise veya üriner sitoloji pozitif tespit edilmiş ise tanısal sistoskopi yerine anestezi altında sistoskopi ve tümör rezeksiyonu uygundur. İyatrojenik üretra ve mesane travmaları, kullanılan sistoskopun görüş açısının sınırlı olması nedeniyle mesane tabanı ve ön duvarda yerleşen lezyonların değerlendirme güçlüğü, sistoskopi sonrası üriner enfeksiyon gelişme riski nedeni ile sistoskopiye alternatif yöntemler önerilmiştir. Ancak bugüne kadar sistoskopinin yerini alabilecek bir yöntem ortaya konamamıştır. Sistoskopi yapılırken işleme üretra gözlenerek başlanır. Üretrada tümöral oluşum ya da darlık yoksa mesaneye girilir ve sistematik olarak bütün mesane taranır. Mesanenin bütün duvarlarını görmek için gerekirse 70° ve 110° 'lik optik lensler kullanılır. Mesanedeki tümörlerin yeri, boyutu, sayısı değerlendirilip mesane diyagramına kaydedilir (Şekil 4).



**Şekil 4. Mesane Diyagramı**

1 = Trigon	6 =Anterior duvar
2 = Sağ üreteralorifis	7 =Posteriorduvar
3 = Sol üreteralorifis	8 =Kubbe
4 = Sağ duvar	9 = Boyun
5 = Sol duvar	10 = Posteriorüretra



Yüzeyden kabarık olmayan ve küçük lezyonlarda ve özellikle karsinoma in situ (CIS) varlığında standart beyaz ışık sistoskopi yeterli olmayabilir. Bu nedenle yeni arayışlar sürmektedir. Bu doğrultuda Foto Dinamik Tanı / FloresenSistoskopi (PDD) ve Dar Bant Görüntüleme (DBG) yeni kanser görüntüleme metodları olarak günlük pratikte kullanılmaktadır. PDD, 5-aminolaevulinik asit (ALA) veya heksaminolaevulinik asidin (HAL) intravezikal instilasyonundan sonra mor ışık kullanılarak gerçekleştirilir. Bu yöntem kılavuzluğunda yapılan biyopsi ve rezeksiyon malign tümörlerin, özellikle de CIS'in saptanması için konvansiyonel prosedürlerden daha duyarlıdır. Meta-analizlerde floresan sistoskopinin tümör saptama duyarlılığı %92 iken konvansiyonel sistoskopinin duyarlılığı %71'dir. Ancak özgülüğü beyaz ışık sistoskopisine kıyasla daha düşüktür (%63 vs %81) (60).

Dar bant görüntüleme ise mavi ve yeşil dalga boyunda ışık kaynağı kullanılarak normal mesane epiteli ile hipervasküler kanser dokuları arasında kontrast farkı yaratarak tümöral dokuların daha iyi tanınmasını amaçlanmaktadır. Nüksleri önlemede katkısı halen tartışmalıdır. Sadece düşük riskli grupta 3 ve 12 aylık takipte rekürrens oranlarında azalma sağlamıştır (61).

#### **2.5.4 Mesane Kanseri Histopatolojisi**

Mesane tümörleri daha selim ilerleyen düşük dereceli ve yüzeysel papiller lezyonlardan, yüksek dereceli ve invaziv tümörlere kadar çok geniş bir yelpazede bulunabilirler. Mesane tümörlerinin % 95'i epitelyal tümörler olup, bunların yaklaşık % 80-85'i değişici epitel hücreli karsinoma (Transizyonel hücreli karsinoma; TCC, DEHK)' dir. Geri kalan % 5-8'i skuamöz hücreli (yassı epitel) kanser 'dir. Adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom mesane kanserlerinin % 2'den azını oluşturur. Mikstkarsinoma tüm mesane tümörlerinin %2-4'ünü oluştururlar. Değişici, glandüler, yassı ve undiferansiye hücrelerden oluşurlar. Undiferansiye karsinoma, tüm mesane tümörlerinin % 2' sinden azını oluştururlar. Metastatik kanserler, prostat, serviks ve rektum kanserleri direkt yayılımla mesaneyi invaze edebilirler. Mesaneye metastaz yapan tümörler sırası ile melanom, lenfoma, mide, meme, böbrek ve akciğer tümörüdür (9). Nadir neoplazmlar arasında; karsinosarkoma,

karsinoid tümör, melanom, lenfoepitelyalkarsinom, plazmasitoidkarsinom, dev hücreli karsinom bulunmaktadır. Mesanede çok nadiren de olsa nonepitelyal tümörler (mezenkimal tümörler, feokromositoma, lenfoma, plazmasitoma, germ hücreli tümör) olabilmektedir (9).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2016'da kabul edilmiş mesane kanseri sınıflanması Tablo 2'de gösterilmiştir(62).



**Tablo 2.** Mesane Tümörlerinde DSÖ 2016 Sınıflama Sistemi (62).

<p>◇ <b>Ürotelyal Tümörler</b></p> <p>⇒ <b>İnfiltratif Ürotelyal Karsinom</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nested</li><li>• Mikrokistik</li><li>• Mikropapiller</li><li>• Lenfoepitelyom Benzeri</li><li>• Plazmositoid</li><li>• Sarkomatoid</li><li>• Dev hücreli</li><li>• Andiferansiye</li><li>• Lipidden zengin</li><li>• Berrak hücreli</li></ul> <p>⇒ <b>Non-invaziv Ürotelyal karsinom</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ürotelyalkarsinoma in-situ</li><li>• Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek derece</li><li>• Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük derece</li><li>• Non-invaziv papiller ürotelyal neoplazi, düşük malignite potansiyeli</li><li>• Ürotelyal papillom</li><li>• İverted ürotelyal papilloma</li><li>• Malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon</li><li>• Ürotelyal displazi</li></ul> <p>◇ <b>Skvamöz Neoplaziler</b></p> <p>⇒ Pür skvamöz hücreli karsinom</p> <p>⇒ Verrüköz karsinom</p> <p>⇒ Skvamöz hücreli papilloma</p> <p>◇ <b>Ürakal Karsinom</b></p> <p>◇ <b>Müllerian Tipi Tümörler</b></p> <p>⇒ Berrak hücreli karsinom</p> <p>⇒ Endometroid karsinom</p>	<p>◇ <b>Glandüler Neoplaziler</b></p> <p>⇒ Adenokarsinom</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Enterik</li><li>• Müsinöz</li><li>• Karışık</li></ul> <p>⇒ Villöz Adenom</p> <p>◇ <b>Nöroendokrin Tümörler</b></p> <p>⇒ Küçük hücreli karsinom</p> <p>⇒ Büyük hücreli karsinom</p> <p>⇒ İyi diferansiye nöroendokrin tümör</p> <p>⇒ Paraganglioma</p> <p>◇ <b>Melanositik Tümörler</b></p> <p>⇒ Malign Melanom</p> <p>⇒ Nevüs</p> <p>⇒ Melanozis</p> <p>◇ <b>Mezenkimal Tümörler</b></p> <p>⇒ Rabdomyosarkom</p> <p>⇒ Leiomyosarkom</p> <p>⇒ Anjiosarkom</p> <p>⇒ İnflamatuvar myofibroblastik</p> <p>⇒ Perivasküler epiteloid hücreli</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Benign</li><li>• Malign</li></ul> <p>⇒ Soliter fibröz</p> <p>⇒ Leiomyom</p> <p>⇒ Granüler hücreli</p> <p>⇒ Nörofibrom</p> <p>◇ <b>Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler</b></p> <p>◇ <b>Değişik tümörler</b></p> <p>⇒ Skene, Cowper ve Littre bezleri karsinomu</p> <p>⇒ Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları</p> <p>⇒ Üst üriner sistemin epitelial tümörleri</p> <p>⇒ Mesane divertikülünden kaynaklanan tümörler</p> <p>⇒ Üretranın ürotelyal tümörleri</p>
---	---

### **Non-İnvaziv Ürotelyal Karsinom**

İnvaziv olmayan ürotelyal lezyonlar papiller, düz ve inverted olarak üç ana gruba ayrılabilir. Ayrıca hücresel atipisiz veya atipili olarak da oluşturduğu alt gruplar Tablo 3 ' te gösterilmiştir (63).

**Tablo 3.**Non-İnvazivÜrotelyal Lezyonlar(63)

<p><b>Düz (Flat) Lezyonlar</b></p> <p>⇒ <b>Atipisiz</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Düz hiperplazi</li></ul> <p>⇒ <b>Atipili</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Reaktif atipi</li><li>• Ürotelyal displazi</li><li>• Önemi bilinmeyen atipi</li><li>• Ürotelyal karsinoma in situ</li></ul> <p><b>Papiller (Ekzofitik) Lezyonlar</b></p> <p>⇒ <b>Atipisiz</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Papiller (Pseudo) hiperplazi</li><li>• Ürotelyal papilloma</li><li>• Düşük malign potansiyelli ürotelyal neoplazi</li></ul> <p>⇒ <b>Atipili</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Papiller ürotelyal kanser, düşük dereceli</li><li>• Papiller ürotelyal kanser, yüksek dereceli</li></ul> <p><b>Endofitik Lezyonlar</b></p> <p>⇒ <b>Atipisiz</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• VonBrunn's yuvaları ve Sistitis Sistika</li><li>• İnvated (Urotelyal) papilloma</li></ul> <p>⇒ <b>Atipili</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Endofitik büyüme paterni gösteren ürotelyal kanser</li></ul>
---

### **Epitelyal Hiperplazi ve Metaplazi**

Nükleus ya da herhangi bir yapısal anormallik olmadan hücre sayısındaki artış epitelyal hiperplazi olarak tanımlanır. Ürotelyal metaplazi genellikle mesane tabanında, sıklıkla fokal alanlarda epidermoid (squamoz metaplazi) ya da glandular (adenomatöz metaplazi) tarzda, ürotelyal olmayan epitel şeklindedir.

### **Önemi Bilinmeyen (Belirsiz) Atipi**

Hücrel atipinin bulunduğu ancak patoloğun reaktif/neoplastik ayrımı yapamadığı durumlarda kullanılan bir tanımdır (64).

### **Ürotelyal Displazi**

Normal ürotelyum ve karsinoma in situ arasındaki epitelyal bulgular displazi olarak adlandırılır. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli, normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli çekirdeklere sahiptir (65).

### **Ürotelyal Karsinoma İn situ (CİS)**

Non-invaziv, sitolojik olarak malign hücrelerden oluşmuş düz bir lezyondur. Sistoskopik bakıda mukozada eritemli kadifemsi, multifokal yama tarzı lezyolar olarak izlenebilir; ancak makroskopik olarak atlanabilir ve inflamatuvar bir lezyon olarak düşünülebilir.

#### **Sınıflaması:**

Primer: Eşzamanlı papiller tümörün eşlik etmediği, yeni tespit edilen CİS

Sekonder: Mesane tümörlü (CİS olmayan) hastanın takibi esnasında saptanan CİS

Eşzamanlı (Concurrent): Mesanede herhangi bir ürotelyal tümör ile birlikte CİS

CİS, invaziv kanserlerin öncülü kabul edilmektedir ve takipte %20-30'unda invaziv kanser gelişmektedir (66). CİS'in doğal seyri açık değildir ve varlığı kötü prognoz göstergesidir.

### **Ürotelyal Papilloma**

Benign ekzofitik bir lezyondur. Bazı hastalarda papillomlar çok sayıda olup mukozada küçük papiller yapılar ile karakterize olup bu tablo papillomatozis olarak isimlendirilir.

### **Düşük Malign Potansiyelli Ürotelyal Neoplazi**

Birleşme eğilimi göstermeyen, hücrel atipinin, polarite kaybının eşlik etmediği papiller lezyonlardır. Bu hastalar yeni mesane tümörü gelişimi açısından risk altında olabilir. Düşük dereceli ürotelyal karsinom gibi değerlendirmek ve takip etmek gerekmektedir. Rekürrens oranı farklı yayınlarda % 17,9-62,2 olarak belirtilmiştir ancak geniş serilerde alt sınıra daha yakın görülmektedir (67).

### **Skvamöz Hücreli Karsinom (SHK)**

Skvamöz hücreli karsinom saptanma oranı, tüm mesane kanserleri içerisinde %3 ile %7 arasında değişmektedir. Mısır' da ise şistozoma haematobium enfeksiyonuna bağlı ortaya çıkan SHK oranı %75' kadar çıkmaktadır. SHK patogeneğinde yer alan risk faktörleri; mesanenin şistozomiazis enfeksiyonu, kronik enfeksiyon yada taşa bağlı kronik irritasyon ve uzun süreli kateterizasyon olarak sıralanabilir (68).

### **Adenokarsinom:**

Mesane kanserlerinin %2' sinden azını oluşturur. Primervezikal, urakal ve metastatik olarak sınıflandırılabilir. Mesane adenokanserinin prognozu, yüksek tümör derecesi ve tanı anında genelde ileri evre olması nedeniyle kötüdür (69).

### **Nöroendokrin Karsinom:**

Tüm mesane kanserlerinin %1'den azını oluştururlar ve oldukça agresif seyrederek. Tanı anında genelde %95 invazyon gösterirler (70).

### **Mezenkimal Tümörler:**

Leiomyom mesanede en sık görülen mezenkimal tümördür. Mesanenin tüm kanserlerinin %1 'den azını oluştururlar. Genellikle insidental saptanmak ile birlikte tümörün yaptığı hematurî ve obstrüksiyon semptomları ile tanı alabilirler.

## 2.5.5 Mesane Kanseri Evrelemesi

### TNM Evrelemesi

Mesane tümörünün takip ve tedavisinin şekillendirilmesinde doğru evreleme çok önemlidir. Jewett ve Strong tarafından 1946'da geliştirilen ilk evreleme sisteminde, yüzeysel hastalık ile kasları invaze eden hastalık arasında bir ayırım önerilmiştir. The American Joint Commission on Cancer (AJCC) ve The International Union Cancer (IUC) tarafından geliştirilen TNM evrelemesi 2017 yılında güncellenmiştir, mesane kanserinde değişiklik bulunmamaktadır (71).

**Tablo 4.** Mesane Kanseri 2017 TNM Sınıflandırması.

<p><b>T: Primer Tümör</b> Ta: İnvaziv olmayan papiller karsinom Tis: Karsinoma in situ (yassı tümör) T1: Tümör subepitelyal bağ dokuya invaze T2: Tümör kas tabakasına invaze T2a: Yüzeysel kas (iç yarı) T2b: Derin kas (dış yarı) T3: Tümör perivezikal dokuya invaze T3a: Mikroskopik olarak T3b: Makroskopik olarak T4: Tümör sıralananlardan herhangi birine invaze; Prostat, seminal vezikül uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar T4a: Tümör sıralananlardan herhangi birine invaze; prostat, seminal vezikül, uterus veya vajina T4b: Tümör sıralananlardan herhangi birine invaze; pelvik duvar veya abdominal duvar</p>
<p><b>N: Lenf Nodülleri</b> Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1: Gerçek pelviste (hipogastrik, obtrator, presakral veya eksternaliliak) tek bir lenf noduna metastaz N2: Gerçek pelviste (hipogastrik, obtrator, presakral veya eksternaliliak) birden fazla lenf noduna metastaz N3: Ortak iliak lenf nodlarına metastaz</p>
<p><b>M: Uzak Metastaz</b> M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz var M1a: Gerçek pelvis dışında lenf nodu metastazı M1b: Diğer uzak metastazlar</p>

### **T1 Alt Sınıflandırılması**

T1 tümörlerde lamina propriaya invazyonun derinliğinin ve boyutunun prognostik değeri olduğu yapılan retrospektif çalışmalarla gösterilmiştir (72). 2016 Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tümör sınıflaması ve 2017 American Joint Committee on Cancer (AJCC) tümör sınıflaması kılavuzunda T1 alt sınıflandırılmasının henüz optimize olmadığını belirtmek ile birlikte kullanılmasını da kuvvetle önermektedir (62).

### **Histolojik Sınıflama ve Derecelendirme**

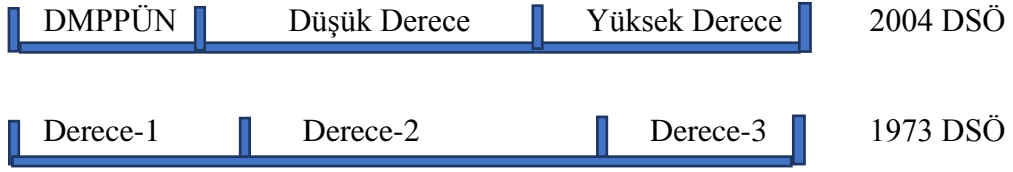
DSÖ ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2004 yılında ürotelyal karsinomları 1973 yılında yayınlanan sınıflamadan farklı bir şekilde kategorize eden yeni bir histolojik sınıflamayı yayınladı. Bu sınıflamada ürotelyal karsinomlar düşük ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılırken ayrıca düşük malign potansiyelli ürotelyal neoplazi olarak adlandırılan yeni bir grup eklendi. Her iki sınıflamanın prognostik değeri doğrulanmasına rağmen birbirlerine üstünlükleri açısından tartışmalı sonuçlar vardır (73). EAU kılavuzu her iki sınıflamanın da kullanılmasını önermektedir (51).

Tablo 5'te 1973 ve 2004/2016 DSÖ kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) papiller tümör histolojik derecelendirmesi, Şekil 5'te ise tümör derecelerinin her iki sınıflama sistemine göre karşılaştırılması şematize edilmiştir.

**Tablo 5.** 1973 ve 2004/2016 DSÖ Kasa İnvaziv Olmayan Papiller Tümör Histolojik Derecelendirmesi

<b>1973 DSÖ Derecelendirme Sistemi</b> Derece 1: İyi diferansiye Derece 2: Orta diferansiye Derece 3: Kötü diferansiye
<b>2004/2016 DSÖ Derecelendirme Sistemi (Papiller Lezyonlar)</b> Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPPÜN) Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom





**Şekil 5.** Tümörlerin DSÖ 1973 ve 2004/2016 sınıflama sistemindeki derecelere göre ayrılması (74).

### **Prognozu Etkileyen Faktörler**

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin doğal seyrini tahmin etmek tümör heterojenitesi nedeni ile mümkün değildir. Rekürrens ve progresyon riskleri; histolojik grade, invazyon derinliği, multisentrisite, tümör çapı, vasküler ve lenfatik invazyonun varlığı veya yokluğu, CIS varlığı veya yokluğu gibi birçok histopatolojik faktöre bağlıdır. “European Organization for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) bir skorlama sistemi geliştirmiş olup, hastaların mevcut prognostik faktörlere göre aldıkları puanlarla nüks ve progresyon olasılıkları hesaplanmaktadır (Tablo-6 ve Tablo-7) (12).

**Tablo 6.** Rekürrens ve Progresyon Skorlarının Hesaplanmasında Kullanılan Parametreler

	<b>Rekürrens</b>	<b>Progresyon</b>
<b>Tümör Sayısı</b>		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
<b>Tümör Çapı</b>		
< 3 cm	0	0
≥ 3cm	3	3
<b>Önceki Rekürrens Oranı</b>		
Primer Tümör	0	0
≤ 1 rekürrens / yıl	2	2
>1 rekürrens / yıl	4	2
<b>Evre</b>		
Ta	0	0
T1	1	4
<b>Eşzamanlı CİS</b>		
Yok	0	0
Var	1	6
<b>Grade (DSÖ 1973)</b>		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
<b>Toplam skor</b>	<b>0-17</b>	<b>0-23</b>

**Tablo 7.** EORTC skorlama sisteminde toplam skora göre nüks ve progresyon olasılıkları

<b>Rekürrens Skoru</b>	<b>1.Yılda Rekürrens Olasılığı</b>		<b>5.Yılda Rekürrens Olasılığı</b>	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	28	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)
<b>Progresyon Skoru</b>	<b>1.Yılda Progresyon Olasılığı</b>		<b>5.Yılda Progresyon Olasılığı</b>	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)
2-6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

Prognostik faktörlere dayanarak ve EORTC risk tablolarının rekürrens ve özellikle progresyon olasılıkları sonucunda hastalar üç ayrı risk grubuna ayrılmıştır (Tablo-8).

**Tablo 8.** KİOMK Hastalarında Risk Grupları

Risk grubu	Özellikler
Düşük risk	Primer, tek, Ta, G1 (DMPPÜN, düşük dereceli), < 3 cm, CİS yok
Orta risk	Düşük ve yüksek risk sınıfı arasında kalan tümörler
Yüksek risk	Aşağıdakilerden herhangi biri: -T1 tümör -G3 (YD) -CİS -Mülipl, nüks ve > 3 cm Ta, G1G2 tümörler
En Yüksek Risk	-T1G3/YD tümörle beraber CİS -Mülipl ve/veya büyük T1G3/YD ve/veya nüks T1G3/YD tümör - T1G3/YD ile prostatik üretrada CİS - Ürotelyal karsinomların varyant formları, lenfovasküler invazyon

**CİS:** Karsinoma in situ, **DMPPÜN:** Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm, **YD:** Yüksek dereceli

### 2.5.6 Mesane Kanseri Tedavisi

Mesane kanserlerinde tedavi tümörün evresine, derecesine, yayılımına göre çeşitlilik göstermektedir. Yüzeysel mesane kanseri, kas invaziv ve metastatik mesane kanserlerinin tedavileri birbirlerinden farklıdır. Mesane kanserlerinde tedavi yöntemleri cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve bunların kombine uygulanması şeklinde yapılmaktadır.

### Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri Tedavisi:

Günümüzde yüzeysel mesane kanseri terimi terk edilmiş yerine kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) terimi kullanılmaya başlanmıştır. Bu terim,

mukozaya sınırlı Ta veya Karsinoma in situ (CIS) ve submukozaya geçmiş T1 kanserleri kapsamaktadır. Tanı anında mesane kanserlerinin %75'ini Ta, T1 ve CIS kanserler oluşturmaktadır. KİOMK'te başlangıç tedavisi her zaman altın standart olan mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu (TUR-TM)' dir.

### **Mesane Tümörünün Transüretal Rezeksiyonu (TUR-TM):**

KİOMK'de doğru tanı ve tümörün rezekte edilebilmesi için temel tedavi TUR-TM'dir. Tekniğe uygun yapılan TUR-TM'de amaç mesane kanserinin histopatolojik tipinin ve evresinin belirlenmesi, kanserin invazyon derecesinin belirlenmesi ve görülebilir tüm tümör dokusunun ortadan kaldırılmasıdır (75). Buna ek olarak gerekli durumlarda intravezikal kemoterapi veya immünoterapi uygulanabilir. Komplet ve doğru yapılan TUR-TM iyi prognozla yakın ilişkilidir

Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu anestezi altında bimanuel muayeneyle yapılmasını ve invazyon derinliğinin belirlenebilmesi için detrüsrör kas örneğinin alınmasını önermektedir (51). Mesanenin rezeksiyonunda standart monopolar veya bipolar enerji kaynakları gibi ThuliumYAG ya da Holmium-YAG lazer de kullanılabilir (Şekil-6). Patoloji örneğinde detrüsrör kas örneğinin olmaması; rezidüel hastalık, erken nüks ve düşük evreleme ile yakından ilişkilidir.



**Şekil 6.** Mesane Tümörünün Transüretal Rezeksiyonu (TUR-TM)

Pozitif idrar sitolojisi olan veya HG / G3 KİOMK öyküsü olan hastalarda makroskopik olarak izlenebilen papiller lezyon yok ise, mesanenin belirli bölgelerinde normal görünümlü mukozadan harita biyopsileri önerilmektedir (76). Yüksek dereceli T1 tümörlerin %11.7'sinde prostatik üretrada CİS görülebilmektedir. Bu nedenle risk taşıyan bazı olgularda prostatik üretra biyopsisi gerekmektedir (77).

İlk TUR-TM sonrası 2-6 sonra yapılan ikinci TUR-TM sonuçları incelendiğinde %76' ya varan rezidüel kanser saptanabildiği izlenmiştir (78). Ta veya T1 yüksek dereceli mesane kanseri olan 8409 hastanın verilerini analiz eden sistematik bir derlemede ise, T1 tümörlerin %33-55'inde ve yüksek dereceli Ta tümörlerin %41. 4'ünde rezidü tümör gösterilmiştir (79). İlk rezeksiyonda T1 gelen hastaların ikincil rezeksiyonunda %4-25 kasa invaze mesane kanseri görülmektedir. İlk rezeksiyonda kas yoksa bu oran %45'e çıkmaktadır. Tüm bu verilerden dolayı ilk rezeksiyonu komplet olmayanlarda, alınan spesimende kas dokusu izlenmeyenlerde, tüm T1 ve tüm yüksek dereceli tümörlerde Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu ilk TUR-TM operasyonundan 2-6 hafta sonra sekonder TUR önermektedir (80).

TUR-TM işlemi esnasında rezeksiyon alanına uygulanacak vaporizasyon işleminin özellikle primer tümör odağı çevresinde rekürrensi azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (81).

### **Sigara Bırakma Danışmanlığı**

Sigara içmenin tümör nüksü ve progresyon riskini arttırdığı doğrulanmıştır (82). Mesane kanerinde sigarayı bırakmanın mesane kanseri tedavisinin sonucunu olumlu etkileyip etkilemeyeceği hala tartışmalı olsa da, tütün içimi ile ilişkili genel riskler nedeniyle hastalar sigarayı bırakmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

### **Adjuvan Tedavi**

TUR-TM tek başına KİOMK'ni tamamen yok edebilse de, bu tümörler sıklıkla tekrarlar ve invaziv hale ilerleyebilir. Başarılı tedavilere rağmen nükslerin

oranı prognostik faktörlere göre %50-80'dir. % 20-25 oranında da progresyon gösterebilir (39). Bu nedenle tüm hastalarda adjuvan tedaviyi düşünmek gerekir.

## **İntravezikal Kemoterapi**

### **Adjuvan Tek Doz Kemoterapi (Erken Tek Doz İntravezikal Kemoterapi)**

TUR-TM sonrası ilk 24 saat içinde yapılan acil erken tek doz kemoterapinin rekürrens olasılığını kemoterapi yapılmayan hastalara göre düşürdüğü gösterilmiştir. TUR-TM sonrası uygulanan erken tek doz intravezikal kemoterapi rezeksiyon sonrası implantasyon potansiyeli olan rezidü tümör hücrelerini eredike ederek nüks oranlarını azaltır (83–86). Avrupa Üroloji Kılavuzları düşük ve orta risk grubundaki hastalara bu tedaviyi önermektedir. Erken tek doz intravezikal kemoterapi instilasyonunda en sık kullanılan ilaçlar Mitomisin-C, Doksorubisin ve Epirubisin'dir. TUR-TM sonrası mümkünse ilacın ilk 6 saat içinde uygulanması önerilir. Perforasyon durumunda ve irrigasyon gerektiren hematüri varlığında intravezikal kemoterapi kontraendikedir.

### **Ek Adjuvan İntravezikal Kemoterapi İnstilasyonu**

Önceki nüks sayısı az ve EORTC skoru <5 olan hastalarda tek doz erken postoperatif intravezikal kemoterapiyle nüks riski azalmaktadır. Rekürrens oranı >1 ve EORTC skoru  $\geq 5$  olanlarda tek başına etkili değildir ek intravezikal kemoterapi gerekebilir. Süresi ve sıklığı ile ilgili değişik çalışmalar olmakla beraber, bir yıldan fazla önerilmemektedir. KİOMK hastalarında risk gruplarına göre tedavi önerileri Tablo-9' da gösterilmiştir (87).

**Tablo 9. KİOMK Hastalarında Risk Gruplarına Göre Tedavi Önerileri**

<b>Risk grubu</b>	<b>Tedavi önerileri</b>
Düşük riskli tümör	TUR-TM sonrası tek doz intravezikal kemoterapi
Orta riskli tümör	Nüks riski düşük ve EORTC skoru <5 olanlarda TUR-TM sonrası tek doz intravezikal kemoterapi. Sonrasında 1 yıllık tam doz intravezikal BCG veya optimal doz intravezikal kemoterapi
Yüksek riskli tümör	1-3 Yıl tam doz intravezikal BCG veya sistektomi
En yüksek riskli tümör	Radikal sistektomi Radikal sistektomi istemeyen veya uyumlu olmayan hastalara 1-3 yıl tam doz intravezikal BCG. BCG başarısız hastalara radikal sistektomi

İntravezikal kemoterapinin etkinliğini artırmak için idrar pH ayarlama, idrar ekskresyonunu azaltma ve intravezikal solüsyonun tamponlanması gibi yöntemler uygulanabilir. Yüksek riskli hastalarda Mitomisin-C'nin etkinliğini artırmak için mikrodalga uyarımlı hipertermi ve elektromotiv ilaç uygulaması (EMDA) çalışmaları yapılmaktadır (88,89). İntravezikal kemoterapi sonrası nüks gözlenen hastalar intravezikal BCG tedavisinden yarar görebilir.

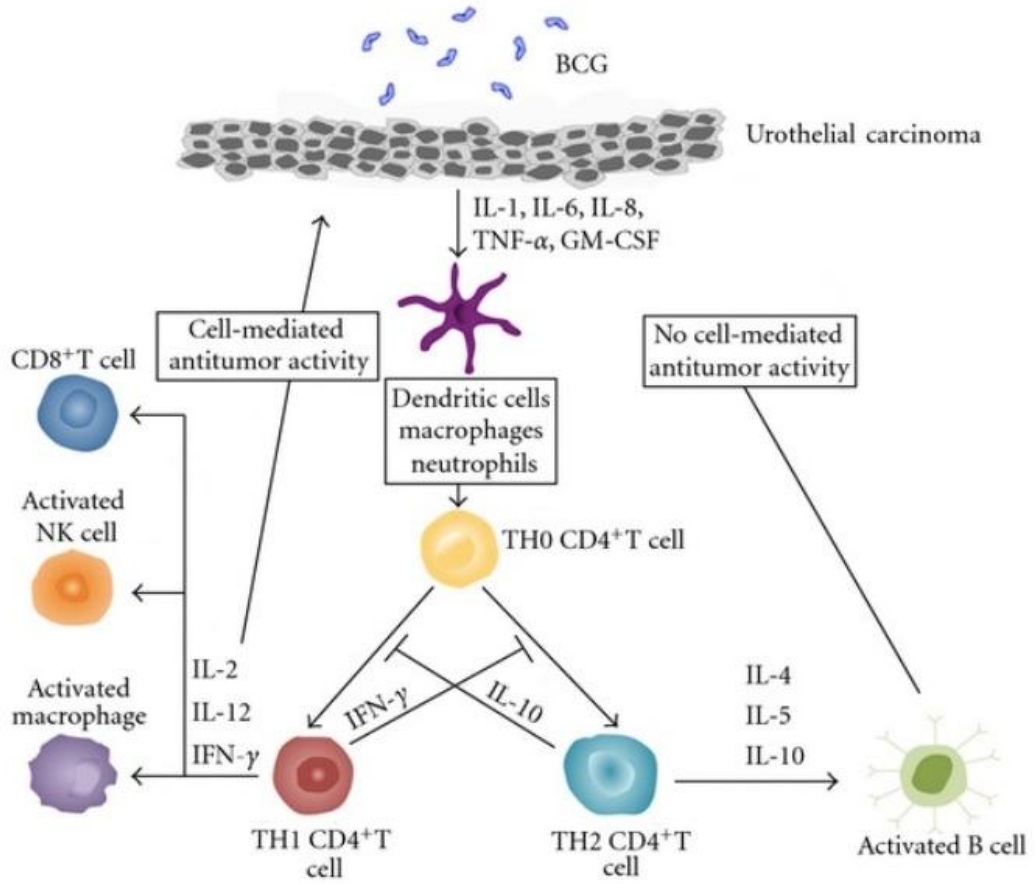
## **İmmunoterapi**

### **Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) İmmunoterapisi**

#### **Etki Mekanizması**

Calmette ve Guerin tarafından 1908 ve 1921 yılları arasında tüberküloz aşısı olarak geliştirilen BCG zayıflatılmış canlı Mycobacterium bovis suşundan elde edilmiştir. İntravezikal BCG'nin KİOMK tedavisi için kullanımı ilk olarak 1976 yılında gerçekleştirilmiştir (90). Günümüzde KİOMK tedavisinde progresyon ve

rekürrens ihtimalini azaltmada BCG kadar etkin başka bir alternatif tedavi henüz bulunamamıştır (91). BCG'nin mesane içinde T hücre aracılı immün yanıt oluşturarak anti-tümör etki sağladığı düşünülmektedir. BCG'nin intravezikal instilasyonundan sonra BCG basili ürotelyuma fibronektin aracılığıyla bağlanarak ürotelyum hücreleri tarafından endositoza uğrar. Bu andan itibaren ürotelyumda bir dizi inflamatuvar olay başlamaktadır. İntravezikal BCG instilasyonu sonrası mesane mukozası bağışıklık yanıtı Şekil-7' de şematize edilmiştir (92,93).



**Şekil 7. İntravezikal BCG instilasyonu sonrası mesane mukozası bağışıklık yanıtı (93).**

Ürotelyumdan salınan sitokinler (IL-1, IL-6 ve TNF-α) ve adezyon moleküllerindeki artış, ilk olarak nötrofilleri ardından ise makrofaj ve T hücreleri aktive ederek bölgeye inflamatuvar hücre göçünü başlatır. BCG'nin tekrarlayan instilasyonları önemlidir, üçüncü intravezikal instilasyonunu takiben T hücrelerinden



IL-2 ve interferon- $\gamma$  salınımı başlar (94). Sitokinler, inflamatuvar hücrelerin göçü ve aktivasyonu yanında tümör hücrelerine direk sitotoksik etki de gösterir ve inflamatuvar yanıt için gerekli bazı moleküllerin [intrasellüler adezyon molekülü 1, MHC I ve II (Majör histokompatibilite kompleks), CD 40] indüklenmesini de sağlar. Adezyon moleküllerinin ve sitokinlerin seviyesi 5-6. instilasyonlar ile maksimum düzeye ulaşır. Böylelikle tümör hücreleri, aktive olmuş nötrofil, makrofaj ve T hücreleri ile eliminasyona uğrar (92). Bu eliminasyon çeşitli yollardan olmaktadır. Nötrofiller inflamasyon bölgesine ilk olarak ulaşarak direkt selüler sitotoksik etki ile, CD8+ T hücreleri ise intraselüler adezyon molekülü-1 ve yağ asit sentetaz molekülü aracılığıyla apoptozis ve nekrozu uyararak tümör hücrelerini öldürür. Antitümör yanıtın en önemli hücresi CD8+ T hücreleridir. CD4+ T hücreleri, T-Helper-1 hücreleri ve sitokinleri (IL-2, IL-12 ve interferon- $\gamma$ ) üzerinden sitotoksik T lenfositler ve diğer inflamatuvar hücrelerin maturasyonunu sağlar. Bu nedenle CD4+ T hücrelerinin BCG aracılı antitümöral etkilerinde asıl rol oynayan hücreler T-Helper-1 CD4+ T hücreleridir. T-Helper-2 CD4+ T hücreleri ise sitotoksik yanıttan ziyade kendi sitokinleri (IL-4, IL-5 ve IL-10) ile antikor aracılı yanıtı neden olurlar(92,93). Ürotelyum hücrelerindeki MHC II ekspresyonu antitümöral yanıtın gelişmesinden 3-6 ay sonra azalmaya başlar. İnflamatuvar alandaki sitokin seviyesi ve infiltratif nötrofillerin sayısı düşer, dolayısıyla bağışıklık hafıza zayıflar. İdame BCG dozları ise bağışıklık hafızayı canlı tutarak antitümöral yanıtın sürdürülmesini sağlar.

### **BCG Endikasyonları**

BCG, hem rekürrens hem de progresyon oranlarını düşürmesi sebebiyle KİOMK tedavisinde etkili bir tedavidir. İntravezikal kemoterapi ilaçlarının rekürrens üzerine etkisi varken progresyon üzerine etkisi yoktur. Güncel literatürde yer alan 5 adet meta-analizde TUR-TM sonrası BCG'nin KİOMK'ninrekürrensini önlemede TUR-TM veya TUR-TM + Kemoterapiden üstün olduğu gösterilmiştir (16,95–98).

Orta ve yüksek riskli tümörlerde BCG'nin epirubisin ve interferon (IFN), Mitomisin-C veya tek başına epirubisin ile tedavileri ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar rekürrensriskinin önlenmesinde BCG'nin diğer tedavilere karşı üstünlüğünü doğrulamıştır (99–101).

Mesane tümörü progresyonunun değerlendirildiği bir çalışmada, BCG'nin T2 ve üzeri hastalığa progresyon riskini TURM veya TURM+adjuvan intravezikal kemoterapiye göre %27 daha fazla azalttığını saptamışlardır (102). Düşük risk yüzeysel mesane kanserlerinde progresyon riski düşüktür erken dönem tek doz intravezikal kemoterapi kılavuzlarca önerilmektedir. Orta risk grubundaki mesane kanserleri için kesin bir görüş birliği yoktur. Kılavuzlara göre EORTC' nin rekürrens ve progresyon olasılıklarını öngören skorlama sistemlerinden yararlanarak hasta için TUR-TM sonrası tek doz erken instillasyonu takiben 1 yıl süreyle BCG ya da maksimum 1 yıl kemoterapi uygulanabilir. Yüksek riskli mesane kanseri ve CIS' ta rekürrensin yanında progresyon oranları da yüksek olduğu için bütün kılavuzlarda BCG tedavisi önerilmektedir (80).

### **Uygulama Şekli**

İndüksiyon BCG tedavisinde 6 hafta boyunca haftada 1 uygulama protokolü artık standart hale gelmiştir (90). Üretici firmanın üretim şekline bağlı olarak farklı dozlarda ve 50 cc izotonik ile karıştırılarak bir kateter yardımıyla materyalin mesaneye instillasyonu ve içerde 2 saat bırakılmasıyla sağlanır. Sistemik BCG infeksiyon riskini en aza indirmek için travmatik kateterizasyondan kaçınmak, mümkün olduğunca uygun kalibre ve kayganlaştırıcı jel kullanılarak ve deneyimli ellerce yapılan kateterizasyon uygulamaları şeklinde olmalıdır (103). Birçok farklı uygulama protokolü kullanılmıştır. Bohle ve Bock ' un yayınladığı metaanalizde, Mitomisin-C' ye göre BCG'nin üstünlüğünü elde etmek için en az 1 yıllık bir BCG'ye ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (98). Optimal indüksiyon uygulama sayısı ve optimal idame uygulama sıklığı ve süresi tam olarak bilinmemektedir; bununla birlikte protokol her hastada farklı olabilir (104). Avrupa Üroloji Kılavuzunda idame süresi tam doz olarak 1-3 yıldır (3,6, 12,18,24,36. aylarda 3 er haftalık idame dozlar şeklinde veya 6. Aydan başlayarak her 6 ayda bir 3'er hafta 3 yıl süre ile). BCG' nin Avrupa Üroloji kılavuzunda belirtilmiş 4 kesin kontraendikasyonu vardır. Makroskopik hematüri, semptomatik üriner sistem enfeksiyonu, travmatik kateterizasyon, TUR-TM sonrası ilk 15 gün içinde BCG yapılmamalıdır. Lökositüri, mikroskopik hematüri ve asemptomatik bakteri varlığı kontraendike değildir ve antibiyotik profilaksisi gerektirmez (105).

### BCG Yan Etkileri ve Yan Etkilere Yaklaşım

İntravezikal BCG genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilse de mortaliteye kadar gidebilen ciddi yan etkiler de görülebilmektedir. Yan etkilerin çoğunluğu idame tedavinin ilk 1 yılında görülür. En sık görülen yan etki sistit semptomlarıdır. Phenazopyridine, propantheline bromide, veya non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) önerilmektedir. Birkaç gün içerisinde yanıt alınması durumunda instillasyonlara devam edilmesi; yanıtızsızlık veya kötüleme durumunda instillasyonlara ara verilmesi, idrar kültürü ve ampirik antibiyotik başlanması önerilmektedir. Sık yakınmalardan bir diğeri olan hematuride; eşlik eden semptomların varlığında hemorajik sistiti ekarte etmek için idrar kültürü yapılmalıdır; inatçı hematuride ise sistoskopi ile tümör ekarte edilmelidir (39). Ciddi yan etkiler genellikle sistemik absorpsiyon sonucu oluşur. BCG tedavisi sırasında gelişen sistemik yan etkilere yaklaşım Tablo – 10’ da özetlenmiştir (80).

**Tablo 10. BCG’nin Sistemik Yan Etkilerine Yaklaşım (80)**

Genel halsizlik ve ateş	Genellikle 48 saat içinde düzelir. Antipiretik kullanılabılır
Artralji/ artrit	NSAİİ kullanılır. Dirençli olgularda kortikosteroidler, yüksek doz kinolonlar ve antitüberküloz ilaçlar kullanılır.
Israrcı yüksek derece ateş (>38,5°C ,> 48 saat)	Tedavi kalıcı olarak kesilebilir. Acil olarak idrar kültürü, kan tahlilleri ve akciğer grafisi görülmeli, 2’ li antimikrobiyal ajan başlanmalı ve hasta enfeksiyon hastalıkları uzmanına konsülte edilmelidir.
BCG sepsisi	BCG tedavisi kesilmelidir. Yüksek doz kinolon ya da antitüberküloz ilaçlar 6 ay kullanılmalıdır. İnatçı olgularda yüksek doz kortikosteroid kullanılmalıdır.
Alerjik reaksiyonlar	Antihistaminikler ve antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır. İnatçı olgularda yüksek doz kinolon veya İsoniazid ve rifampisin. Alerjik reaksiyon geçene kadar tedavi ertelenir

Kılavuzlar BCG toksisitesini azaltmak için, doz azaltılabileceğini söylemektedir. BCG'nin üçte biri dozunu tam doz BCG ile karşılaştırıldığı CUETO çalışmasında etkinlikte anlamlı fark izlenmemiştir (106).

### **İntravezikal Tedavide Başarısızlık ve Tedavi Seçenekleri**

İntravezikal kemoterapi sonrası nüks olan KIOMK hastaları adjuvan BCG instilasyonlarından yarar görebilirler. BCG sonrası düşük dereceli rekürrensler BCG başarısızlığı anlamına gelmezler. Bu durumda intravezikal kemoterapi ya da tekrar BCG yapılabilir. BCG başarısızlık kriterleri EAU kılavuzunda tanımlanmıştır (80). BCG sonrası kasa invaziv olmayan mesane kanseri gelişimi, ‘‘BCG refrakter’’, ‘‘BCG’ye yanıtız’’ ve ‘‘BCG nüks’’ olarak kategorize edilebilir. Son çalışmalarda progresyon ihtimali çok yüksek olan ve daha fazla BCG tedavisinin başarılı olma ihtimali olmayan bir hasta alt grubunu göstermek için ‘‘BCG’ ye yanıt vermeyen’’ tanımı kullanılmaya başlanmıştır. BCG sonrası yanıtızlık, başarısızlık ve intolerans kriterleri Tablo-11’ de gösterilmiştir.

**Tablo 11. BCG Başarısızlığı, BCG Refraktör Tümör, BCG İntoleransı ve BCG Relaps Gösteren Tümör**

<b>BCG Başarısızlığı</b> Takipte kas invaziv tümör saptanması
<b>BCG Refraktör</b>  1- Üçüncü ayda yüksek dereceli KIOMK saptanması 2- Üçüncü ve 6. ayda papiller tümör olmaksızın CİS saptanması 3- BCG tedavisi sırasında yüksek dereceli tümör nüksü saptanması
<b>BCG İntoleransı</b> Yan etkiler nedeni ile tedavinin tamamlanamaması
<b>BCG Relaps gösteren tümör:</b> İlk yanıtı rağmen, BCG idamesinin tamamlanmasından sonra yüksek dereceli tümörün nüksü

BCG tedavisine yanıt vermeyen hastalarda BCG tedavisine devam edilmesi progresyon riskini ileri derecede artırdığı için önerilmemektedir. Günümüzde intravezikal immünoterapi, intravezikal kemoterapi (tek ajan veya kombinasyon tedavisi), cihaz destekli terapi, kombinasyon kemoimmünoterapi veya gen terapisini içeren birkaç mesane koruma stratejisi sunulmuştur. Ancak radikal sistektomi dışındaki tedaviler şu anda bu hastalarda onkolojik endişeler nedeni ile daha geri planda düşünülmektedir (80). 3. ayda CIS görüldüğünde durumlarda BCG' ye yanıt görülebilirken 6. Ay kontrolünde hala CIS saptanırsa yine önerilen tedavi radikal sistektomidir (51). BCG başarısızlığı sonrası tedavi seçenekleri Tablo-12' de gösterilmiştir (80).

**Tablo 12. BCG Başarısızlığı Sonrası Tedavi Seçenekleri (80)**

<b>Tedavi Seçenekleri</b>	
<b>BCG refraktör tümör</b>	1- Radikal sistektomi 2- Radikal sistektomi uygun olmayan hastalarda mesane koruyucu tedavi seçenekleri
<b>BCG sonrası yüksek dereceli tümör rekürrensi</b>	1- Radikal sistektomi 2- Radikal sistektomi uygun olmayan hastalarda mesane koruyucu tedavi seçenekleri 3- BCG tekrarı
<b>BCG sonrası düşük dereceli tümör rekürrensi</b>	1- Tekrar BCG ya da intravezikal kemoterapi instillasyonu 2- Radikal sistektomi

KİOMK' radikal sistektomi kararı alırken en önemli nokta kas invazyonu gelişmeden sistektomi yapılmasıdır. EAU klavuzunda yüksek riskli tümörler içinde çok yüksek riskli tümörler alt grup olarak belirtilmiştir ve bu gruba radikal sistektomi BCG tedavisine yerine önerilebileceği unutulmamalıdır (11,80).

## **KİOMK' de Takip Protokolleri**

Mesane kanseri doğası gereği nüks etme eğilimindedir. Rekürrens ve progresyonun erken tespiti hayat kurtarıcı olabileceğinden takip protokolünün oluşturulması çok önemlidir. TUR-TM sonrası 3. Ayda yapılan ilk kontrol rekürrens ve progresyon için önemli bir prognostik faktördür bu sebeple bütün gruplarda takipte 3. ay sistoskopisi yapılmalıdır. Palou ve ark. Yaptığı bir çalışmada primer mesane kanserinde 3. ayda nüksünprogresyonla ilişkili ana prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (107).

Düşük riskli tümörlerde 3. ay kontrol sistoskopisi negatifse 9. ay sistoskopisi yapılır o da negatifse 5 yıl için yılda 1 kere sistokopi yapılır. 5 yıldan sonra rekürrens oranları düşüktür ve 5 yıllık tümörsüz takipten sonra sistoskopi bırakılıp minimal invaziv bir yonteme geçilebilir. Yüksek riskli tümörlerde 3. ay sistoskopisi ve sitolojisi negatifse ilk 2 yıl 3 ayda 1 sistoskopi ve sitoloji yapılır bunlar da negatifse 5 yıla kadar 6 ayda 1 sistoskopi ve sitoloji yapılır daha sonra takipler yılda 1 kere olmak üzere ömür boyu yapılır. Yüksek risk grubunda ise takiplerde uzun sürelerden sonra bile rekürrens gelişme oranları azımsanmayacak oranlarda olduğu için hayat boyu takip önerilir. Özellikle yüksek riskli tümörlerde prostatiküretra ve üst üriner sistem rekürrensleri göz ardı edilmemelidir sistoskopiyle beraber idrar sitolojisi de alınmalıdır (108). Yüksek risk grubunda yılda 1 kere BT ürografi görülmesi de önerilir. CIS sistoskopidemakroskopik olarak belirti vermeyebilir bu sebeple takiplerde sistoskopi ve idrar sitolojisine ek olarak mesanenin farklı yerlerinden biyopsiler alınabilir. Rekürrens ve progresyon riskini öngörmek için EORTC risk tabloları kullanılabilir (12,80).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu onayı ile (25.07.2019/Karar No:78) üroloji kliniğinde yürütülmüştür. Etik Kurul onay yazısı Ek'te sunulmuştur.

#### **3.1 ÇALIŞMA DİZAYNI**

Bu çalışmada Ocak-2014 ile Ocak-2019 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde primer mesane tümörü nedeni ile transüretral rezeksiyon (TUR-TM) yapılan ve postoperatif dönemde intrakaviter Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) alan hastaların demografik ve histopatolojik özelliklerini içeren veriler retrospektif olarak incelendi. Bu veriler incelenirken intrakaviter BCG alıp ilk 6 ayda persistan yüksek grade'li hastalık veya ilk 3 ayda başlangıca göre progresif hastalık gösteren hastalar BCG Refraktör olarak kabul edildi ve BCG sonrası refraktör özellik göstermeyen hastalarla karşılaştırıldı.

Çalışmaya primer kasainvaziv olmayan mesane tümörlü intrakaviter BCG tedavisi almış 137 erkek (%88,4), 18 kadın (%11,6) olmak üzere toplam 155 hasta dahil edildi.

Hastaların demografik ve histopatolojik özellikleri olarak yaş, cinsiyet, vücut-kitle indeksi, sistemik hastalık varlığı, sigara içme durumu, ameliyat öncesi temel laboratuvar testlerinin durumu, tümör özellikleri, tümör patolojisi, intrakaviter BCG tedavi süresi ve BCG-Mesane temas süresi incelendi. TUR-TM yapılan kasa invaziv olmayan mesane tümörlü olgularda ikincil tedavi olarak intrakaviter BCG uygulaması sonrası BCG başarısızlığı (BCG refrakter) nedenlerinin araştırılması amaçlandı.

#### **3.2 Yöntem:**

Daha önce mesane tümörü tanısı olmayan primer mesane tümörü saptanan hastalara ve rekürrens gösteren hastalara monopolar veya plazmakinetik TUR sistemiyle TUR-TM yapıldı. Hastalara TUR-TM patolojisine göre BCG indüksiyon tedavisi operasyondan 2-4 hafta sonra 6 hafta boyunca haftada bir kez intravezikal olarak uygulandı. İdame tedavi, intravezikal BCG indüksiyon tedavisinin ardından

ayda bir kez veya 3. Aydan başlayacak şekilde her 6 ayda bir 3'er haftalık toplamda 3 yıla tamamlanacak şekilde idame tedavisi uygulandı. BCG tedavisi uygulanırken hastalara öncelikle 14 F foley sonda takılarak mesaneleri boşaltıldı, ardından Mycobacterium Bovis suşunu içeren flakonlar 50 ml'lik serum fizyolojik ile seyrettilip 14 F sonda aracılığıyla hastaların mesanesine verildi. İşlem sonrası hastaların sondası çekildi ve hastalar 2 saat boyunca idrar yapmamaları istenerek gözlemlendi. BCG sonrası urge nedeniyle erken miksiyon yapan hastalarla konuşularak, gerekli görülmesi halinde antikolinergik tedavi başlandı. Her bir küçük şişedeki BCG dozu, tüm jenerik ilaçlarda, yaklaşık  $1 \times 10^9$  koloni oluşturucu ünite (CFU) canlı-atenüe Mycobacterium bovis suşunu içermektedir. Hastalar operasyon sonrası Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzundaki takip şemasına göre sistoskopik takibe alındı. Sistoskopi, patoloji ve laboratuvar sonuçlarına hastane veri kayıt sisteminden ulaşıldı.

BCG Refraktör özellik gösteren ve göstermeyen hastalar iki ayrı grup olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, hastalar intrakaviter BCG uygulama seanslarına geldiklerinde doldurulmuş olan formlardan elde edildi. Hastalara sistoskopi sonrası tek doz fosfomisin tedavisi verildi.

TUR-TM patolojisi ürotelyal karsinom dışı gelen hastalar, postoperatif takibi 6 aydan daha az olan hastalar, öncesinde tüberküloz geçirmiş olan hastalar, immunsupresif hastalar, gebeler ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu doldurmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

### **3.3 İstatistiksel Yöntem:**

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov. Simirnov Testi ile sınılandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum değerleri ile betimlendi. Bağımsız sürekli değişkenler Independent Sample Student t Testi ve/veya Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. Bağımsız kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-kare / Fisher's Exact testi ile incelendi. Kovaryans analizinde Logistic regresyon kullanıldı. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirildi ( $p < 0.05$  istatistiksel anlamlı farklılık kabul edildi).



## 5. BULGULAR

Çalışmaya primer mesane tümörü nedeni ile transüretal rezeksiyon (TUR-TM) yapılan ve postoperatif dönemde intrakaviter Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) alan 137 erkek (%88,4) 18 kadın (%11,6) olmak üzere toplam 155 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları  $68,2 \pm 10,6$  (Min:37, Max:94) yıl idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama takip süreleri  $25,2 \pm 15,1$  ay olarak hesaplandı.

BCG Refraktör olmayan grupta 113 (%72,9) erkek, 18 (%11,6) kadın toplam 131 hasta bulunuyordu. BCG Refraktör 24 hastanın bulunduğu grupta ise hastaların tamamı erkekti ( $p=0,053$ ). BCG Refraktör olmayan gruptaki hastaların 50'si (%32,3) 65 yaş altı, 81'i (%52,3) ise 65 yaş üzerindeydi. BCG Refraktör gruptaki hastaların 12'si (%7,7) 65 yaş altında iken geri kalan 12'si (%7,7) 65 yaş üzerinde tespit edildi ( $p=0,227$ ). Yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında BCG Refraktör olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Mesane tümörü nedeni ile tedavi verilen bu hastalar eşlik edilen hastalıklar ve vücut kitle indeksi açısından incelendiği zaman BCG Refraktör olmayan gruptaki 8 (%6,1) hastanın vücut kitle indeksi (VKİ) 30'un üzerinde olup Dünya Sağlık Örgütü tanımlamalarına göre obez sınıfında yer almaktaydı. BCG'nin refraktör özellik gösterdiği grupta ise 11 (%45,8) hasta obezdi. Bu veriler doğrultusunda BCG Refraktör olan ve olmayan grupta obezite durumu anlamlı olarak farklı bulundu ( $p<0,001$ ).

Mesane tümörüne eşlik eden hastalık incelendiğinde BCG Refraktör olmayan gruptaki hastaların 33'ünde (%25,1) diyabetes mellitus tanısı mevcuttu. BCG Refraktör 24 hastanın ise 14'ünde (%58,3) eşlik eden diyabete mellitus vardı. Eşlik eden diyabetes mellitus varlığı her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p<0,001$ ).

Eşlik eden diğer hastalıklar incelendiğinde BCG Refraktör olmayan gruptaki hastaların 67'sinde (%51,1), refraktör olan gruptakilerin ise 14'ünde (%58,3) mesane

tümörünün yanında hipertansiyon hastalığı da mevcuttu. BCG Refraktör olmayan gruptaki 131 hastanın 52'sinin (%39,6) eşlik eden koroner arter hastalığı vardı. Bu sayı refraktör olmayan grupta 12 (%50) olarak tespit edildi. Buna göre hipertansiyon ( $p=0,755$ ) ve koroner arter hastalığı ( $p=0.346$ ) varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

BCG Refraktör olmayan gruptaki hastaların 85'i (%64,8) sigarayı bırakmıştı, 46'sı (%35,1) ise halen sigara içmeye devam ediyordu. BCG Refraktör olan grupta ise 6 (%25) hasta sigarayı bırakmış iken 18 (%75) hasta sigara içmeye devam ediyordu. Bu değerlere bakıldığında sigara içmeye devam edilmesi her iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulundu ( $p<0.001$ ).

Her iki grubun yaş, cinsiyet, VKİ, eşlik eden ek hastalık ve sigara kullanımı açısından özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 13'de gösterilmiştir.

**Tablo 13. BCG Refraktör Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri**

	Refraktör Olmayan (n=131)		Refraktör Olan (n=24)		p Değeri*
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>Yaş (Yıl)</b>					
<65	50	38,1	12	50	0.227
≥65	81	61,8	12	50	
<b>Cinsiyet</b>					
Erkek	113	86,2	24	100	0.053
Kadın	18	13,7	0	0	
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
Normal	123	93,8	13	54,1	<0.001
Obez	8	6,1	11	45,8	
<b>DM</b>					
Var	33	25,1	14	58,3	<0.001
Yok	98	74,8	10	41,6	
<b>HT</b>					
Var	67	51,1	14	58,3	0.755
Yok	63	48,0	10	41,6	
<b>KAH</b>					
Var	52	39,6	12	50	0.346
Yok	79	60,3	12	50	
<b>Sigara</b>					
Bırakmış	85	64,8	6	25	<0.001
İçiyor	46	35,1	18	75	

\* Chi square test

Her iki gruptaki hastalara tümör özellikleri açısından bakıldığında BCG Refraktör olmayan gruptaki hastalardan 64'ünde (%48,8) tek odakta, 65'inde (%49,6) 2-7 odakta, 2'sinde (%1,5) ise 8 ve daha fazla odakta tümör dokusu izlenmiştir. BCG Refraktör olan grupta ise 5 (%20,8) hastada tek, 9 (%37,5) hastada 2-7, 10 (%41,6) hastada ise 8 ve daha fazla odakta tümör dokusu izlenmiştir. Tümör yaygınlığı açısından yapılan karşılaştırmada çıkan veriler her iki grup arasında istatistiksel olarak tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ).

Tümörün en uzun çapı incelendiğinde ise BCG Refraktör olmayan grupta 26 (%19,8) hastada tümör boyutu 3cm'nin altında iken, 105 (%80,1) hastada tümör 3cm ve üzerinde izlenmiştir. BCG Refraktör grupta 3cm'nin altında tümör boyutu olan 2 (%8,3) hasta varken 22 (%91,6) hastanın tümör çapı 3cm ve üzerinde tespit edilmiştir. Her iki grup arasında tümör çapı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.178$ ).

Tümörün yerleşim yeri incelendiğinde mesane trigonu ve/veya mesane boynunda tümör tutulumu olan hastaların sayısı BCG Refraktör olmayan grupta 25 (%9,9) iken bu oran karşı grupta 23 (%95,8) olarak izlenmiştir. Tümörün mesane trigonu ve/veya mesane boynunu tutması durumu her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta izlenmiştir ( $p<0.001$ ).

Üreteralorisifte tümör tutulumu karşılaştırıldığında BCG Refraktör olmayan gruptaki hastaların 13'ünde (%9,9 – hepsi unilateral), BCG Refraktör olan gruptaki hastaların ise 6'sında (%24,9 –5'i unilateral, 1 tanesi bilateral) üreteral orifiste tümöral doku izlenmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak da her iki grup arasında anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

BCG Refraktör olmayan grupta 30 (%22,9) hasta evre Ta, 96 (%73,2) hasta evre T1'di ve 5 (%3,8) hastada izole CİS saptandı. BCG Refraktör grupta 3 (%12,5) hasta evre Ta, 21 (%87,5) hasta evre T1'di, bu grupta izole CİS izlenmedi. Tümör evreleri arasında her iki grup arasında fark izlenmedi ( $p=0.288$ ).

İzole veya eşlik eden CİS sayısı BCG Refraktör olmayan grupta 10 (%7,6) iken BCG Refraktör olan grupta 1 (%4,1) idi. Bu değerlerler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.543).

Her iki grup varyant patolojiler varlığı açısından karşılaştırıldığında BCG Refraktör olmayan gruptaki 7 (%5,3) hastada (4 hastada skuamoz, 2 hastada nested, 1 hastada ise glandüler) varyant patoloji izlenirken, 124 (%94,6) hastada herhangi bir varyant patoloji izlenmedi. BCG Refraktör olan grupta ise 4 (%16,6) hastada (3 hastada skuamoz, 1 hastada glandüler) varyant patoloji izlenirken, 20 (%83,3) hastada varyant patoloji gösterilmemişti. İki grup arasında yapılan karşılaştırmada varyant patolojinin varlığının tespit edilmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001).

Hastaların tümör özellikleri Tablo 14’de gösterilmiştir.

**Tablo 14. Hastaların Tümör Özellikleri**

	Refraktör Olmayan (n=131)		Refraktör Olan (n=24)		P Değeri*
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>Tümör Sayısı</b>					
Tek	64	48,8	5	20,8	<0.001
2-7	65	49,6	9	37,5	
≥8	2	1,5	10	41,6	
<b>Tümör Çapı</b>					
< 3 cm	26	19,8	2	8,3	0.178
≥ 3 cm	105	80,1	22	91,6	
<b>Trigon / Mesane Boynu Tutulumu</b>					
Yok	106	80,9	1	4,1	<0.001
Var	25	9,9	23	95,8	
<b>Orifis Tutulumu</b>					
Yok	118	90,0	18	75,0	<0.001
Var	13	9,9	6	24,9	
Unilateral	13	9,9	5	20,8	
Bilateral	0	0	1	4,1	
<b>Evre</b>					
Ta	30	22,9	3	12,5	0.288
T1	96	73,2	21	87,5	
CİS	5	3,8	0	0	
<b>Derece</b>					
Düşük	29	22,1	5	20,8	0.887
Yüksek	102	77,8	19	79,1	
<b>CİS</b>					
Yok	121	92,3	23	95,8	0.543
Var	10	7,6	1	4,1	
<b>Varyant</b>					
Yok	124	94,6	20	83,3	<0.001
Var	7	5,3	4	16,6	

\* Chi square test

Gruplar EORTC Rekürrens skorlarına göre karşılaştırıldığında; BCG Refraktör olmayan gruptaki hastaların ortalama EORTC Rekürrens ortalama skoru  $6,18 \pm 2,54$ , BCG Refraktör olan gruptaki hastaların EORTC Rekürrens ortalama skoru  $8,7 \pm 3,05$  idi. Gruplar arasındaki EORTC Rekürrens skor farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).

EORT Progresyon skoru açısından bakıldığında ise, BCG Refraktör olmayan grupta EORTC Progresyon ortalama skoru  $10,07 \pm 4,1$ , BCG Refraktör olan grupta ise  $12 \pm 4,7$  bulundu. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.001$ ).

Her iki grubun EORTC rekürrens ve progresyon skorları Tablo 15’de gösterilmiştir.

**Tablo 15. Grupların EORTC Rekürrens ve Progresyon Skorlarının Karşılaştırılması**

	<b>EORTC Rekürrens</b>	<b>EORTC Progresyon</b>	<b>P değeri*</b>
<b>Refraktör Olmayan</b>	$6,18 \pm 2,54$	$10,07 \pm 4,1$	<b>&lt;0.001</b>
<b>Refraktör Olan</b>	$8,7 \pm 3,05$	$12 \pm 4,7$	
*Independent sample Student t test			

Hastalar Re-TURTM yapılması ve ortaya çıkan patolojik evreler açısından incelendi. BCG Refraktör olmayan gruptaki 131 hastanın 66 (50,3)’üne, BCG Refraktör olan gruptaki hastaların ise 17 (%70,8)’ine Re-TURTM uygulandı. Bu bulgular her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.065$ ).

Bu bulgular Tablo 16’da gösterilmiştir.

**Tablo 16. Re-TURTM Durumu Açısından Her İki Grubun Karşılaştırılması**

	Refraktör Olmayan (n=131)		Refraktör Olan (n=24)		P Değeri*
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Re-TURTM Yapılmadı	65	49,6	7	29,1	0,065
Re-TURTM Yapıldı	66	50,3	17	70,8	

\* Chi square test

Hastalara instile edilen BCG suşları incelendiği zaman BCG Refraktör olmayan grupta 39 (%22,9) hastaya Tice, 36 (%27,9) hastaya Connaught, 45 (%34,3) hastaya Danimarka 1331, 10 (%7,6) hastaya Institute of India ve 1 (%0,7) hastaya RIVM suşu kullanıldı. Refraktör olan grupta ise 12 (%50) hastaya Tice, 7 (%29,1) hastaya Connaught, 2 (%8,3) hastaya Danimarka 1331, 2 (%8,3) hastaya Institute of India, 1 (%4,1) hastaya RIVM suşu instile edildi. Uygulanan BCG suşu açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (p=0.064).

Uygulanan BCG suşuna göre her iki grubun karşılaştırılması Tablo 17' de gösterilmiştir.

**Tablo 17. Gruplara Uygulanan BCG Suşlarının Karşılaştırılması**

	Refraktör Olmayan		Refraktör Olan		P Değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
BCG Tice	39	22,9	12	50,0	0,064
BCG Connaught	36	27,4	7	29,1	
BCG Danimarka 1331	45	34,3	2	8,3	
BCG Serum Institute of India	10	7,6	2	8,3	
BCG RIVM	1	0,7	1	4,1	

\* Chi square test

Toplamda 30 hastaya erken tek doz intravezikal kemoterapi verilmişti. Her iki grup karşılıklı olarak incelendiğinde BCG Refraktör olmayan gruptaki 10 (%7,6) hastaya Mitomisin-C, 16 (%12,2) hastaya ise Epirubisin uygulanmıştı. BCG Refraktör olan grupta ise 2 (%8,3) hastaya Mitomisin-C, 2 (%8,3) hastaya da Epirubicin verilmiştir. Her iki grup arasında erken tek doz intravezikal kemoterapi alma açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0.860$ ).

Grupların aldığı erken tek doz intravezikal kemoterapi karşılaştırılması Tablo 18’de gösterilmiştir.

**Tablo 18. Erken Tek Doz İntravezikal Kemoterapi Karşılaştırılması**

	Refraktör Olmayan		Refraktör Olan		P Değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Yok	105	80,1	20	83,3	0,860
Mitomisin-C	10	7,6	2	8,3	
Epirubicin	16	12,2	2	8,3	
* Chi square test					

Hastalar BCG’nin intravezikal instilasyonundan ne kadar zaman sonra miksiyon yaptıklarına göre karşılaştırıldı; buna göre BCG Refraktör olmayan gruptaki hastaların 20 (%15,2)’si uygulama sonrası ilk birsaat içinde, 111 (%84,7)’si ise ilk bir-iki saat arasında miksiyon yapmışlardı. BCG Refraktör grupta ise 15 (%62,5) hasta ilk bir saat içinde, 9 (%37,5) hasta ise ilk bir-iki saat arasında miksiyon yapmışlardı. Kayıtlarımız incelendiğinde hastaların bir kısmı instilasyon sonrası doğruca miksiyon yapmak zorunda kaldıklarını belirtmişlerdir, neden olaraktaurge halini dile getirmişlerdir. Bu hastalar tüm ikazlarımıza ve antikolinerjik tedavi uygulamalarımıza rağmen bu durumu düzeltememiş olduklarını ifade etmişler ve bu durum tarafımızca kayıt altına alınmıştır.

İnstilasyon sonrası miksiyon süreleri karşılaştırıldığında her iki grup arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

BCG İnstilasyonundan sonra miksiyona kadar geçen sürenin karşılaştırılması Tablo 19'de gösterilmiştir.

**Tablo 19. BCG İnstilasyonundan Sonra Miksiyona Kadar Geçen Sürenin Karşılaştırılması**

	Refraktör Olmayan (n=131)		Refraktör Olan (n=24)		P Değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<1Saat	20	15,2	15	62,5	<b>&lt; 0.001</b>
1-2 Saat	111	84,7	9	37,5	

\* Chi square test

Univariate analizde BCG instilasyonu sonrası miksiyon süresi BCG Refraktörlüğü açısından anlamlı iken multivariate analizde istatistiksel olarak anlamsız olarak saptanmıştır. BCG instilasyonu sonrası miksiyon süresi ile Trigon/Mesane Boynunda tümör tutulumu olması arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde Pearson Korelasyon değeri -0,506 ve p değeri <0.001 olarak saptanmıştır. Buna göre BCG'nin refraktör olduğu hasta grubunda trigon/mesane boynunda tümör tutulumuna bağlı olarak instilasyon sonrası miksiyon süresinin kısaldığı ortaya konmuştur.

Bu analizler Tablo 20'de gösterilmiştir.



**Tablo 20. Hasta Klinik ve Tümör Özelliklerinin Univariate ve Multivariate Analizi**

		BCG		Univariate p değeri	Multivariate			
		Refraktör Olmayan	Refraktör Olan		p değeri	Exp (B)	95% CI for Exp (B)	
				Lower			Upper	
Trigon/MB Tutulumu	Yok	106	1	<0.001	<0.001	76,186	6,802	853,339
	Var	25	23					
VKİ	Normal	123	13	<0.001	<0.001	18,637	2,155	161,153
	Obez	8	11					
DM	Var	67	14	<0.001	<0.001	7,091	1,115	45,108
	Yok	98	10					
Sigara Kullanımı	Bırakmış	85	6	<0.001	<0.001	8,028	1,175	54,867
	İçiyor	46	18					
Tümör Sayısı	Tek	64	5	<0.001	<0.001	7,376	1,636	33,267
	2-7	65	9					
	≥8	2	10					
Orifis Tulumu	Yok	118	18	<0.001				
	Var	13	6					
Yaş (Yıl)	< 65	50	12	0.227				
	≥65	81	12					
Cinsiyet	Erkek	113	24	0.053				
	Kadın	18	0					
HT	Var	67	14	0.755				
	Yok	63	10					
KAH	Var	52	12	0.346				
	Yok	79	12					
Tümör Çapı	<3 cm	26	2	0.178				
	≥3 cm	105	22					
Evre	Ta	30	3	0.288				
	T1	96	21					
	CIS	5	0					
Derece	Düşük	29	5	0.887				
	Yüksek	102	19					
CIS	Yok	121	23	0.543				
	Var	10	1					
Varyant	Yok	124	20	<0.001				
	Var	7	4					
Re-TURTM	Yapılmadı	65	7	0.065				
	Yapıldı	66	17					
BCG Suşu	Tice	39	12	0.064				
	Connaught	36	7					
	Dan 1331	45	2					
	SII	10	2					
	RIVM	1	1					
BCG Sonrası Süre	<1 Saat	20	15	<0.001				
	1-2 Saat	111	9					

\*Logistic regression

## 6. TARTIŞMA

Mesane kanseri ürogenital sistem kanserleri içinde çok sık görülen; yüksek morbidite ve mortalitesi nedeni ile yakın takip gerektiren bir kanser türüdür. Mesane kanseri tanısı alan hastaların %70-80'i ilk başvuru anında kasa invaziv olmayan yapıdadır (10). Hastaların %70'inde mesane tümörü nüks ederken, %20-30'unda da progresyon izlenir (11). Kasa invaziv olmayan mesane kanserinin (KIOMK) başlangıç tedavisi transuretral mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-TM) ve bulunduğu risk grubuna göre intravezikal tedavilerdir. KIOMK'nin doğal seyrini tahmin edebilmek amacı ile "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) tarafından bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlamada hastaların mevcut prognostik faktörlerine göre nüks ve progresyon olasılıkları hesaplanmaktadır (12).

Yapılan meta-analizlerde yüksek riskli KIOMK'de tek başına TUR-TM yapılan hastalarla TUR-TM'ye ek olarak intravezikal Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) tedavisi alan hastalar karşılaştırılmış ve intravezikal BCG tedavisi alan grupta rekürrens ve progresyon oranları istatistiksel anlamı olarak daha düşük görülmüştür (16,96). Bu ve benzeri bulgular ışığında KIOMK tedavisinde progresyon ve rekürrens ihtimalini azaltması sebebiyle intravezikal BCG kullanılmaktadır. BCG başarısızlığı sonrası tedavi seçeneği olarak radikal sistektomi gündeme gelmektedir. Sistektominin daha invaziv ve irreversibl bir tedavi yöntemi olması, morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olması nedeni ile BCG başarısızlığına sebep olabilecek faktörleri önceden tespit edebilmek önemlidir. Ayrıca primer tedavi olarak radikal sistektomiye zamanında önermek için tedaviye başlamadan önce BCG başarısızlığına sebep olabilecek faktörleri önceden tespit edebilmek önem arz etmektedir.

Çalışmamızda BCG refraktör özellikteki hastalar BCG refraktör olmayan hastalar ile karşılaştırılarak aralarındaki farklar tespit edilmeye çalışılmıştır.

Mesane tümörlerinde rekürrenslerin önlenmesi konusunda TUR-TM sonrası mesane içine kemoterapatik veya immünoterapatik ajan instilasyonu yapılıyor olsa da rezeksiyon alanının vaporizasyonu sonradan uygulanacak intravezikal BCG

instilasyon başarısını olumlu yönde etkileyebileceği araştırılmıştır. Bizim kliniğimizde Yılmaz ve ark. gerçekleştirdiği bir çalışmada primer odağın çevresinin vaporeze edildiği olgular ile vaporeze edilmeyen olgular arasında total rekürrens azalması konusunda istatistiksel anlamlı fark bulunmamış olsa da, rekürrensi önemli sayılacak oranda azalttığı (özellikle primer tümör odağı yakınında) saptanmıştır (p=0.088) (81). Çalışmamızın asıl konusu olmaması sebebiyle bulgular kısmında bu çalışmanın detaylarına yer verilmemiştir.

Kates ve ark. yaptığı bir çalışmada BCG tedavisine yanıt veren 31 ile BCG tedavisine yanıt vermeyen 32 toplam 63 hasta karşılaştırılmıştır (109). Çalışmada intravezikal BCG başarısı açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda BCG Refraktör olmayan gruptaki hastaların 81'i (%52,3) 65 yaş üzeri; BCG Refraktör gruptaki hastaların ise 12'si (%7,7) 65 yaş üzerinde tespit edildi. BCG Refraktör olmayan grupta 113 (%72,9) erkek, 18 (%11,6) kadın toplam 131 hasta bulunuyordu. BCG Refraktör 24 hastanın bulunduğu grupta ise hastaların tamamı erkekti. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında BCG Refraktör olan ve olmayan gruplar arasında literatür ile uyumlu şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Ferro ve ark. 1153 hastayı dahil ederek gerçekleştirdiği retrospektif bir çalışmada artan vücut kitle indeksi (VKİ)'nin KİOMK nedeniyle BCG immünoterapisi uygulanan hastalarda mesane kanseri nüksü ve progresyonu ile kötü prognostik ilişkili olduğu tespit edilmiştir (110). Özellikle bu antropometrik faktörün başlangıç tanısında ve terapötik stratejimize karar vermede dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır. Borges ve ark. yaptığı başka bir çalışmada obezitenin bireylerin lipit ve glisemik profillerinin yanı sıra pro/antiinflamatuvar sitokin düzeylerini değiştirdiği tespit edilmiştir (111). Lin ve ark. gerçekleştirdiği meta-analizde VKİ'deki her 1kg/m<sup>2</sup> artışın, mesane kanseri nüks riskini %1.3 artırdığı tespit edilmiştir (112).

Bizim çalışmamızdaki hastalar incelendiğinde BCG Refraktör olmayan gruptaki 8 (%6,1) hastanın vücut kitle indeksi (VKİ) 30'un üzerinde olup Dünya Sağlık Örgütü tanımlamalarına göre obez sınıfında yer almaktaydı. BCG'nin refraktör özellik gösterdiği grupta ise 11 (%45,8) hasta obezdi. BCG Refraktör olan ve olmayan grupta obezite durumu kötü prognostik faktör olarak anlamlı olarak bulundu. Bu sonuç literatür verileri ile uyumluydu.

Literatürde yer alan çalışmalarda diyabetes mellitusun (DM) mesane kanserinde rekürrens ve progresyonda olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Hwang ve ark. yaptığı çalışmada DM, KİOMK'li hastalarda rekürrens ve progresyonsuz sağkalım için bağımsız bir belirleyici olarak görünmektedir (113). Ferro ve ark.'nın KİOMK nedeni ile BCG tedavisi alan yüksek riskli mesane kanseri tanılı 1172 hastayı incelediği bir çalışmada DM tanısı olan hastaların 5 yıllık rekürrenssiz sağkalım, hastalık nüksü ve progresyon oranları açısından kötü prognostik olduğu tespit edilmiştir (114).

Bizim çalışmamızda BCG Refraktör olmayan gruptaki hastaların 33'ünde (%25,1) DM tanısı mevcuttu. BCG Refraktör 24 hastanın ise 14'ünde (%58,3) eşlik eden DM vardı. Eşlik eden DM varlığı BCG Refraktör hasta grubunda literatür ile uyumlu şekilde istatistiksel olarak fazla tespit edildi.

Literatürdeki çalışmaların birçoğu diyabetesmellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığının bir arada değerlendirildiği metabolik sendrom ve BCG başarısızlığı üzerinden yürümektedir. Haggstrom ve ark.'nın 580.000 hastayı prospektif olarak incelediği çalışmasında metabolik sendromun erkeklerde mesane kanseri riskinde artış ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu tespit etmiştir (115). Metabolik sendrom ve kanser riski arasındaki mekanizmalar tam olarak anlaşılammış olsa da metabolik sendromun kronik, düşük dereceli bir enflamatuvar durumu indüklemesi neticesinde olduğu düşünülmektedir (116). Dikkat edilmesi gereken husus BCG tedavisi gibi immünoterapötik tedaviler için etkin bir konakçı bağışıklık sistemini gerekli olduğudur. BCG'nin anti-tümör etkisi çok yönlüdür ve doğrudan sitotoksitenin bir bileşenini, diğer bağışıklık hücresi alt gruplarının tümör

mikro-ortamına alınmasını ve sitokin ve kemokin salgılanmasının uyarılmasını içerir. Metabolik sendrom gibi bağışıklık yanıtını azaltma durumlarında BCG etkinliği azalabilir.

Dal Moro ve ark. yaptığı çalışmada antihipertansif tedavi ihtiyacı olan 343 KİOMK tanılı hasta BCG sonrası nüks oranları açısından incelenmiştir (117). Hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde, antihipertansif ilaç kullanımının intravezikal BCG tedavi başarısızlığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmada bu durumun literatürden bazı farklılıklar içerdiği ve bunun sebebinin henüz ortaya koyulamadığı, hipertansiyonun BCG başarısızlığına sebep olduğunu net olarak söylemek için daha büyük hasta grupları ile çalışılması gerektiği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda mesane kanserine eşlik eden hastalıklar incelendiğinde BCG Refraktör olmayan gruptaki hastaların 67'sinde (%51,1), refraktör olan gruptakilerin ise 14'ünde (%58,3) hipertansiyon hastalığı da mevcuttu. Bu veriler doğrultusunda bizim çalışmamızda hipertansiyon varlığı BCG refraktörlüğü açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ajili ve ark'nın 2013 yılında retrospektif olarak incelediği 81 hastalık çalışmada 60 paket-yıldan fazla sigara içme şiddetinin, BCG ile tedavi edilen KİOMK'li hastalarda rekürrens riskini artırdığını göstermiştir (118). Chen ve ark. çalışmasında ise KİOMK tedavisi sırasında sigara içenlerin, sigara içmeyi bırakanlara oranla 2.2 kat daha fazla nüks etme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (119). Bir başka çalışmada Rink M. ve ark BCG başarısızlığı riskinin günde  $\geq 20$  adet sigara içen grupta, hiç sigara içmemiş ya da sigara içmeyi bırakmış gruba göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (120). Bu durum azalmış sitokin aktivitesi, bozulmuş B-hücresi ve T-hücresi tepkileri nedeniyle oluştuğu düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda BCG Refraktör olmayan gruptaki hastaların 85'i (%64,8) sigarayı bırakmıştı, 46'sı (%35,1) ise halen sigara içmeye devam ediyordu. BCG Refraktör olan grupta ise 6 (%25) hasta sigarayı bırakmış iken 18 (%75) hasta sigara içmeye devam ediyordu. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olacak şekilde

BCG tedavisi altında iken sigara içmeye devam edilmesinin BCG refraktörlüğü açısından anlamlı bulunmuştur.

KİOMK'de BCG yanıtını tahmin etmek için çeşitli klinikopatolojik belirteçler araştırılmıştır. BCG ile tedavi edilen KİOMK'li hastalarda prognostik faktörlerin değerlendirildiği CUETO çalışması, tek değişkenli analizde BCG sonrası nüks oranının tümör odağı sayısının artması ile kötü prognostik olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (121). Lima ve ark. gerçekleştirdiği 204 hastanın retrospektif vaka kontrol çalışmasında tümör çokluğu ile BCG başarısızlığı ilişkili bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda BCG Refraktör olan grupta 5 (%20,8) hastada tek, 9 (%37,5) hastada 2-7, 10 (%41,6) hastada ise 8 ve daha fazla odakta tümör dokusu izlenmiştir. Her iki grubun istatistiksel analizinde tümör odağının artması ile BCG refraktör durum oluşması literatür ile uyumlu olacak şekilde kötü prognostik ilişkili bulunmuştur.

Fernandez-Gomez ve ark. çalışmasında BCG başarısızlığında etkili olabilecek prognostik faktörleri incelemişlerdir (121). Çalışmada tümör evresi, derecesi ve tümör boyutu için istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Lima ve ark. çalışmasında BCG başarısızlığına sebep olabilecek tümör özellikleri karşılaştırıldığı çalışmada da yine tümör evresi, derecesi ve tümör boyutu BCG başarısızlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (122).

Bizim çalışmamızda tümör çapı, tümörün evresi ve tümörün derecesi BCG refraktör olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Bu bulgular literatür ile uyumlu izlenmiştir.

Segal ve ark. çalışmasında tümör lokalizasyonunun prognoza etkisinin incelenmiştir (123). Bu çalışmada trigonve mesane boynu yerleşimli T1 yüksek dereceli tümörlerin prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir; bunun sebebi olarak da mesane boynunun vasküler yatağına yakın olmanın vasküler yapılara

ve/veya prostatik stromaya daha kolay erişimi mümkün kılması olarak belirtilmiştir. Ek olarak trigon ve mesane boynu bölgelerindeki laminapropriaların çok ince olması ve muskularis propria'nın yüzeye çok yakın olması, böylece T2'ye ilerlemeyi kolaylaştırması olduğu söylenmiştir. İntravezikal BCG ile tedavi edilen yüksek dereceli KİOMK'ndenüks ve progresyonu etkileyen faktörlerin incelendiği Vukomanovic ve ark. çalışması tümör yerleşiminin BCG tedavisine yanıt için önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (124). Bu çalışmada mesane boynundaki tümörlerin intravezikal immünoterapiden sonra nüks riski daha yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda mesane trigonu ve/veya mesane boynunda tümör tutulumu olan hastaların sayısı BCG Refraktör olmayan grupta 25 (%9,9) iken bu oran karşı grupta 23 (%95,8) olarak izlenmiştir. Tümörün mesane trigonu ve/veya mesane boynunu tutması BCG refraktörlüğü açısından literatür ile uyumlu şekilde anlamlı izlenmiştir. Buna sebep olabilecek faktörler arasında yukarıda bahsedilen durumların dışında trigon ve mesane boynunda tümör olması halinde BCG'nin mesane içi kalma süresinin kısalması olduğu düşünülmüştür. Trigon mesanenin en hassas kısmı olarak bilinmektedir, bu nedenle gerek sondaya bağlı oluşan tahriş gerekse BCG instilasyonunun oluşturduğu irritasyon birleştiğinde hastalar daha çabuk işeme isteği duymakta ve oluşan urge hali hastayı işemeye zorlamaktadır. Çalışmamızda BCG instilasyonu sonrası miksiyon süresi ile Trigon/Mesane boynunda tümör tutulumu olması arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir ve bu bölgede tümör tutulumuna bağlı olarak instilasyon sonrası miksiyon süresinin BCG başarısızlığı ile ilişkili olacak şekilde kısaldığı ortaya konmuştur.

Vukomanovic ve ark. çalışmasında yalnızca TUR-TM ile tedavi edilen KİOMK'li hasta grubunda, intravezikal BCG eklenen gruba göre üreteral orifis yerleşimli tümör bulunması tümör nüksü açısından anlamlı bulunmuştur (124). Jancke ve ark.'nın literatüre kattığı bir çalışmada KİOMK'lerinde üreter orifisi yerleşimli tümör olması tümör nüksü ile ilişkili bulunmuştur. Yazarlar üreter orifisi etrafındaki alanda daha düşük bir timidinkinaz aktivitesi bulunduğunu; bu enzimin DNA sentezi ve onarımı ile yakından ilişkili olduğunu ve bu azalmış aktivite

nedeniyle üreterorifisine yakın mukozada yerleşen karsinojenlere karşı daha fazla duyarlı olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda BCG Refraktör olan gruptaki hastaların ise 6'sında (%24,9) üreteral orifiste tümör odağı izlenmiştir. Buna göre orifiste tümör tutulumu olması literatürle benzer şekilde BCG refraktörlüğü açısından kötü prognostik olarak anlamlı bulunmuştur.

Yorozuya ve ark.'nın 53 mesane tümör varyant patolojiye sahip hastayı retrospektif olarak incelediği çalışmada; BCG tedavisinin diğer intravezikal tedavilere kıyasla rekürrens, progresyon ve hastalığa özgü sağ kalımda daha etkili olduğu gösterilmiştir (125). Kamat ve ark.'nın 100 adet mikropapiller mesane kanseri varyant patolojili hastayı incelediği çalışmada intravezikal BCG tedavisinin başarısız olduğunu göstermiş ve optimal tedavi stratejisinin progresyondan önce yapılan radikal sistektomi olduğunu belirtmiştir (126). Suh ve ark.'nın gerçekleştirdiği bir çalışmada 62'sinde skuamöz ve glandüler histolojik varyantın izlendiği 1263 yüksek riskli KİOMK'li hasta incelenmiştir. İntravezikal BCG uygulamasının skuamöz veya glandüler histolojik varyantı olan bu hasta grubunda uygun bir tedavi seçeneği olduğunu belirtilmişlerdir(127).

Bizim çalışmamızda BCG Refraktör olmayan grupta 7 (%5,3) hastada varyant patoloji izlendi (4 hastada skuamöz, 2 hastada nested, 1 hastada glandüler). BCG Refraktör olan grupta ise 4 (%16,6) hastada varyant patoloji izlendi (3 hastada skuamöz, 1 hastada glandüler). İki grup arasında yapılan karşılaştırmada varyant patolojinin varlığı BCG refraktör durum açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin doğal seyri sırasında rekürrens ve progresyon risklerini tahmin edebilmek amacı ile "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) skorlama sistemi geliştirilmiştir (80). Çalışmamızda BCG Refraktör olmayan gruptaki hastaların ortalama EORTC Rekürrens ortalama skoru  $6,18 \pm 2,54$ , BCG Refraktör olan gruptaki hastaların



EORTC Rekürrens ortalama skoru  $8,7 \pm 3,05$ ' idi. Tabloya göre hesaplandığı zaman EORTC 1. Yıl rekürrens olasılığı BCG Refraktör olmayan grupta %1 iken BCG Refraktör grupta %5'tir. Çalışmamızda da BCG Refraktör olan grupta EORTC rekürrens skoru beklendiği gibi literatür ile uyumlu olarak daha fazla hesaplanmıştır.

BCG Tedavisi alan KİOMK'li hastalarda yeniden transüretral rezeksiyonun (re-TURTM) klinik sonuçlar üzerine etkisinin incelendiği Gontero ve ark. çalışmasında primer TUR-TM'den alınan örnekte T1 yüksek dereceli ve kas tabakası olan hastalarda re-TURTM'in rekürrens, progresyon hızı veya genel sağkalımı iyileştirmediği bildirilmiştir(128).

Bizim çalışmamızda BCG Refraktör olmayan gruptaki 131 hastanın 66 (50,3)' üne, BCG Refraktör olan gruptaki hastaların ise 17 (%70,8)' ine re-TURTM uygulandı. Her iki grup arasında re-TURTM uygulanmasının BCG Refraktör durumuna klinik anlamlı etkisi olmadığı gösterildi.

Sengiku ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada Tokyo ve Connaught suşları arasında tam yanıt, rekürrenssiz sağkalım veya advers olay oranında anlamlı bir farklılık olmadığını gösterilmiştir (129). Meta-analiz olarak yayınlanmış başka bir literatürde intravezikal tedavi için kullanılan 10 farklı BCG suşu incelenmiştir, çalışmada herhangi bir BCG suşunun diğerine göre üstünlüğünü izlenmemiştir (130). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak BCG suşları arasında farklılık izlenmemiştir; ancak bakteri suşlarının başarısını daha doğru olacak şekilde karşılaştırmak için çalışmamızdan daha yüksek sayıda deneyim (olgu sayısı) olması gerektiğini düşünmekteyiz.

Hudson ve ark. çalışmasında intravezikal BCG uygulaması için optimal fiziki koşulların ne olduğu in-vitro deneyler ile araştırılmıştır (131). Yapılan çalışmada BCG'nin fibronektine maksimum bağlanması için optimum maruz kalma süresinin 2 saat olduğu gösterilmiştir. Literatürde BCG'nin olası yan etkilerinden kaçınmak amacı ile BCG-Mesane mukozası temas süresinin azaltılarak uygulanmasıyla ilgili çalışmalar mevcuttur. Nagai ve ark çalışmasında BCG uygulaması sonrası geçen

sürenin rekürrens ve yan etki profiline olan etkisi araştırılmıştır (132). Çalışmaya dahil edilen hastalar BCG dozu ve BCG sonrası bekleme süresine göre 4 ayrı gruba ayrılarak incelenmiştir. Sonuçta BCG'sonrası bekleme süresi 2 saat olan grubun 1 saat olan gruba göre daha iyi prognoz gösterdiği izlenmiştir. Bu sebeple ileri derecede semptomatik olmayan hasta grubunda instilasyon sonrası bekleme süresinin 2 saat olmasının daha uygun olacağı belirtilmiştir. Günümüzde intravezikal BCG tedavisinde boşaltılmış mesaneye üretral katater ile verildikten sonra ilacın en az 2 saat mesanede kalması önerilmektedir. BCG uygulamasında genel olarak kabul gören prensibe ek olarak hastadan belirli aralıklarla pozisyon değiştirmesi ve böylece BCG'nin tüm mesane mukozası ile temas halinde olması istenmektedir. Ancak mesane içinde hava olan organ misali bir boşluk olmaması nedeniyle bu pozisyon değiştirmenin anlamının olmadığı kanaatindeyiz.

Bizim çalışmamızda BCG Refraktör olmayan gruptaki hastaların 20 (%15,2)'si uygulama sonrası ilk bir saat içinde, 111 (%84,7)'si ise bir-iki saat arasında miksiyon yapmışlardı. BCG Refraktör grupta ise 15 (%62,5) hasta ilk bir saat içinde, 9 (%37,5) hasta ise bir-iki saat arasında miksiyon yapmışlardı. Bu veriler ışığında BCG'nin instilasyon sonrası mesane mukoza süresi ile temasının BCG başarısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olacak şekilde instilasyon sonrası ilk bir saat içinde miksiyon yapan grupta BCG refraktörlüğünün daha çok izlendiği görülmüştür.

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin (KİOMK) transüretal mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-TM) sonrası yaklaşık %70'i nüks ederken, %20-30'u daha ileri evre veya patolojik dereceye progresyon gösterirler. KİOMK tedavisinde progresyon ve rekürrens ihtimalini azaltmada TUR-TM ek olarak intravezikal Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) verilmesinin etkili olduğu gösterilmiştir.

Biz çalışmamızda primer mesane tümörü nedeni ile TUR-TM yapılan ve postoperatif dönemde intrakaviter BCG alan hastaların demografik ve histopatolojik özelliklerini retrospektif olarak inceledik. İntrakaviter BCG alıp ilk 6 ayda persistan yüksek grade'li hastalık veya ilk 3 ayda başlangıca göre progresif hastalık gösteren hastalar BCG Refraktör olarak kabul ederek, refraktör özellik göstermeyen hastalarla karşılaştırdık.

Bunu yaparken uygulama eksikliklerine bağlı oluşabilecek BCG başarısızlığını ön görebilmeyi amaçladık. Buna ek olarak hastaların işlem öncesi demografik ve histopatolojik özelliklerini inceleyerek BCG başarısızlığına yol açabileceği düşünülen faktörleri önceden tespit edebilmeyi ve BCG başarısızlığı olmaması amacı ile tedavi verilecek hasta grubuna dikkat çekebilme amaçladık.

Sonuç olarak vücut kitle indeksinin yüksek olmasının, diyabetes mellitus varlığının ve sigara kullanımının BCG başarısızlığında hasta kaynaklı ve değiştirilebilir önemli parametreler olduğunu gözlemledik. Tümör sayısının artmasının, tümörün trigon/mesane boynu/orifis yerleşimli olmasının ve varyant mesane kanseri patolojileri izlenmesinin BCG başarısızlığında kötü prognostik faktörler olduğunu belirledik. Hasta seçiminde ve takibinde bu faktörlerin daha dikkatli olarak göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz. BCG uygulaması sonrası miksiyona kadar geçen sürenin de uygulama eksikliklerinin önüne geçilmesi amacı ile dikkat edilmesi gereken önemli bir parametre olduğunu çalışmamızla tespit ettik.

# **TRANSÜRETRAL REZEKSİYON YAPILAN YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE İKİNCİL TEDAVİ OLARAK İNTRAKAVİTER BACILLUS CALMETTE-GUERIN (BCG) UYGULANAN HASTALARDA BCG BAŞARISIZLIĞININ (BCG REFRAKTER) NEDENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Enis Mert YORULMAZ**

**İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı**

## **GİRİŞ**

Mesane tümörlerinin yaklaşık %70'i tanıda kasa invaziv değildir. Kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) transüretal mesane rezeksiyonu (TUR-TM) ile tedavi edilseler de nüks ve progresyon yapma eğilimindedirler. Bacillus-Calmette-Guerin (BCG), hem rekürrens hem de progresyon oranlarını düşürmesi sebebiyle KİOMK tedavisinde etkili bir tedavidir. İlk 6 ayda persistan yüksek grade'li hastalık veya ilk 3 ayda başlangıca göre progresif hastalık oluşması BCG refrakter olguları oluşturmaktadır. Çalışmamızda BCG başarısızlığının nedenlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu araştırma sırasında özellikle uygulayana ve/veya hastaya bağlı oluşabilecek uygulama hataları sonucu oluşabilecek BCG başarısızlığı üzerinde durulmuştur.

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Ocak-2014 ile Ocak-2019 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde primer mesane tümörü nedeni ile TUR-TM yapılan ve postoperatif dönemde intrakaviter BCG alan hastaların demografik ve histopatolojik özelliklerini içeren veriler retrospektif olarak incelendi. BCG Refraktör olan hastalar BCG sonrası refraktör özellik göstermeyen hastalarla karşılaştırıldı. Çalışmaya primer KİOMK'li intrakaviter BCG tedavisi almış 137 erkek (%88,4), 18 kadın (%11,6) olmak üzere toplam 155 hasta dahil edildi.

## **BULGULAR**

Çalışmada yer alan hastaların yaş ortalamaları  $68,2\pm 10,6$  yıl idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama takip süreleri  $25,2\pm 15,1$  ay olarak hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde yaş ve cinsiyet açısından BCG Refraktör olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Eşlik eden hastalıklara bakıldığında obezite ve diyabetes mellitus varlığı her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. Hastaların tümöral özellikleri incelendiğinde tümörün yaygınlığı, tümörün mesane trigonu ve/veya mesane boynunu tutması BCG refraktör durum açısından anlamlı bulundu. İnstilasyon sonrası miksiyon süreleri karşılaştırıldığında her iki grup arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. BCG'nin refraktör olduğu hasta grubunda trigon/mesane boynunda tümör tutulumuna bağlı olarak instilasyon sonrası miksiyon süresinin kısaldığı ortaya koyuldu.

## **SONUÇ**

Sonuç olarak hasta kaynaklı bir takım değiştirilebilir faktörlerin ve hastanın tümöral özelliklerinin BCG başarısızlığında etkisinin olduğunu tespit ettik. Ayrıca BCG uygulaması sonrası miksiyona kadar geçen sürenin de uygulama eksikliklerinin önüne geçilmesi amacı ile dikkat edilmesi gereken önemli bir parametre olduğunu çalışmamızla tespit ettik. Hasta seçiminde ve takibinde bu faktörlerin daha dikkatli olarak göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane Kanseri, BCG, BCG Başarısızlığı

## **SUMMARY**

### **INVESTIGATION OF THE CAUSES OF BCG FAILURE (BCG REFRACTORY) IN PATIENTS TREATED WITH INTRACAVITARY BACILLUS CALMETTE-GUERIN (BCG) AS A SECONDARY TREATMENT IN SUPERFICIAL BLADDER TUMORS UNDERGOING TRANSURETHRAL RESECTION**

#### **AIM:**

Approximately 70% of bladder tumors at the time of diagnosis are not muscle-invasive. Although non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) is treated with transurethral bladder resection (TUR-BT), they tend to relapse and progress. Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) is an effective treatment for NMIBC because it reduces both recurrence and progression rates. Persistent high grade disease in the first 6 months or progressive disease in the first 3 months compared to the beginning constitute BCG refractory cases.

In our study, we aimed to investigate the causes of BCG failure. During this research, BCG failure that may occur as a result of errors depending on the user and / or the patient was emphasized.

#### **MATERIALS AND METHODS**

Data including demographic and histopathological characteristics of patients who underwent TUR-TM due to primary bladder tumor and received intracavitary BCG in the postoperative period at the Urology Clinic of Izmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital between January-2014 and January-2019 were retrospectively analyzed. Patients with BCG Refractor were compared with those who did not show refractory features after BCG. A total of 155 patients, 137 men (88.4%) and 18 women (11.6%), who received intracavitary BCG treatment with primary NMIBC were included in the study.

## **RESULTS**

The mean age of the patients in the study was  $68.2 \pm 10,6$  years. The average follow-up period of the patients included in the study was calculated as  $25.2 \pm 15,1$  months. When the demographic characteristics of the patients were examined, no statistically significant difference was observed between the groups with and without BCG Refractor in terms of age and gender. Considering the accompanying diseases, the presence of obesity and diabetes mellitus was found statistically significant between both groups. When the tumoral characteristics of the patients were examined, the extent of the tumor, tumor involvement of the bladder trigon and / or bladder neck were found to be significant in terms of BCG refractory status. When micturition times after instillation were compared, the differences between both groups were found to be statistically significant. In the patient group where BCG was refractory, it was revealed that the micturition time after instillation was shortened due to tumor involvement in the trigone / bladder neck.

## **CONCLUSION**

As a result, we found that some patient-related modifiable factors and patient's tumoral characteristics had an effect on BCG failure. In addition, we determined that the time until micturition after BCG application is an important parameter that should be considered in order to prevent application deficiencies. We think that these factors should be considered more carefully in patient selection and follow-up.

**Keywords:** Bladder Cancer, BCG, BCG Failure

## EKLER

Etik Kurul onay yazısı Ek'te sunulmuştur.

T.C. İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		TRANSÜRETRAL REZEKSİYON (TUR-TM) YAPILAN YÜZEYEL MESANE TUMÖRLERİNDE İKİNCİL TEDAVİ OLARAK İNTRAKAVİTER BACİLLUS CALMETTE-GUERİN (BCG) UYGUNLANAN HASTALARDA BCG BAŞARISIZLIĞININ (BCG REFRAKTER) NEDENLERİNİN ARAŞTIRILMASI		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar/İZMİR		
	TELEFON	0232 245 04 38		
	FAKS	0232 245 04 38		
	E-POSTA	-		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Yüksel YILMAZ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--		
	DESTEKLEYİCİ	--		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>			
DİĞER İSE BELİRTİNİZ				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Doç. Dr. Barış KARADAŞ

1/3



T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

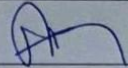
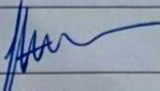
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		TRANSÜRETRAL REZEKSİYON (TUR-TM) YAPILAN YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE İKİNCİL TEDAVİ OLARAK İNTRAKAVİTER BACİLLUS CALMETTE-GUERİN (BCG) UYGUNLANAN HASTALARDA BCG BAŞARISIZLIĞININ (BCG REFRAKTER) NEDENLERİNİN ARAŞTIRILMASI		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09.07.2019		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	-	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	09.07.2019	-
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	-	
	ILAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	- İlaç Dışı Klinik Araştırma İlk Başvuru Formu (09.07.2019) - Ön Bilgi Formu (09.07.2019) - Yüksel YILMAZ (21.01.2019), Osman KÖSE (21.01.2019), Enis Mert YORULMAZ (21.01.2019) özgeçmiş formu - Araştırma Ekibini İKU VE İLU Çerçevesinde Bilgilendirme Belgesi (imza tarihi 09.07.2019) - İlaç dışı klinik araştırma başvuru formu (imza tarihi 21.01.2019) - Dünya Tıp Helsinki Bildirgesi		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:78	Tarih:25.07.2019		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili 14.02.2019 tarihli etik kurul toplantısında istenen düzeltmeler araştırmacılar tarafından yapılmış uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Barış KARADAŞ

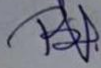
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Başkan	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nihal OLGAÇ DÜNDAR / Başkan Yardımcısı	Çocuk Nörolojisi	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Servet AKAR	İç Hastalıkları/ Romatoloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Abdi SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Korhan Barış BAYRAM	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	İKÇÜ ATATÜRK EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Melih Kaan SÖZMEN	Halk Sağlığı	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

T.C.  
**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI			TRANSÜRETRAL REZEKSİYON (TUR-TM) YAPILAN YÜZEYEL MESANE TUMÖRLERİNDE İKİNCİL TEDAVİ OLARAK İNTRAKAVİTER BACİLLUS CALMETTE-GUERİN (BCG) UYGUNLANAN HASTALARDA BCG BAŞARISIZLIĞININ (BCG REFRAKTER) NEDENLERİNİN ARAŞTIRILMASI						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Doç. Dr. Ebru KÜÇÜKYILMAZ	Pedodonti	İKÇÜDHF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Dr. Öğr. Üyesi Hatice Sabiha TÜRE	Nöroloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Nermin TOPALOĞLU AVŞAR	Biyomedikal Mühendisliği	İKÇÜMMF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Av. Fatma GÜLMEZOĞLU	Hukuk	İKÇÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Meral DOĞRU	Sivil	İKÇÜ ATATÜRK EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

\*:Toplantıda Bulunma

Doç. Dr. Barış KARADAŞ



## KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *C. 71, European Urology.* Elsevier B.V.; 2017. s. 96–108.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893–917.
4. Sievert KD, Amend B, Nagele U, Schilling D, Bedke J, Horstmann M, vd. Economic aspects of bladder cancer: What are the benefits and costs? *World J Urol.* 2009;27(3):295–300.
5. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2016 [Internet]. Available at: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Trkiye\\_Kanser\\_statistikleri\\_2016.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Trkiye_Kanser_statistikleri_2016.pdf)
6. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer.* 2000;89(3):630–9.
7. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *C. 66, European Urology.* Elsevier; 2014. s. 59–73.
8. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, vd. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *C. 63, European Urology.* Elsevier B.V.; 2013. s. 234–41.
9. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *C. 374, The Lancet.* 2009. s. 239–49.

10. Baltacı S, Bozlu M, Yildirim A, Gökçe MI, Tinay I, Aslan G, vd. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *BJU Int*. 2015;116(5):721–6.
11. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J. EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. C. 54, *European Urology*. Elsevier; 2008. s. 303–14.
12. Sylvester RJ, Van Der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L, vd. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. Elsevier.
13. Esen A, Alkibay T, Demirkesen O, Kordan Y, Tarcan T. Üroloji Masüstü Başvuru Kitabı 2. Baskı-2016:759-76.
14. Şahin H. Şahin H. TUR M sonrası tek doz intravezikal tedavi: Kime ve hangi ilaç? *Üroonkoloji Bülteni*. Haz; 2009 (2): 9-14.
15. Catalona WJ, Ratliff TL. Bacillus Calmette-Guérin and superficial bladder cancer. Clinical experience and mechanism of action. *Surg Annu*. 1990;22:363–78.
16. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*. 2006;67(6):1216–23.
17. Kolodziej A, Dembowski J, Zdrojowy R, Wozniak P, Lorenz J. Treatment of high-risk superficial bladder cancer with maintenance bacille Calmette-Guérin therapy: preliminary results. *BJU Int* [Internet]. Nisan 2002;89(6):620–2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942978>

18. Kamat AM, Sylvester RJ, Böhle A, Palou J, Lamm DL, Brausi M, vd. Definitions, end points, and clinical trial designs for non-muscle-invasive bladder cancer: Recommendations from the International Bladder Cancer Group. C. 34, Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 2016. s. 1935–44.
19. TW Sadler. Langman's Medikal Embriyoloji. 9. baskı Ankara Palme Yayıncılık. Çeviri Editörü: Doç. Dr. Can Başaklar. 2005. 156–58 s.
20. Moore KL PT. İnsan Embriyolojisi Kitabı. 1. Baskı . Nobel Tıp Kitabevleri. 2002. 303–347 s.
21. Baskin, L., Cunha G. In: Campbell, M., Walsh, P. (Eds.), Embryology of the Human Genitourinary Tract. Saunders, Philadelphia, PA. İçinde 2018.
22. Partin AW. Campbell-Walsh-Wein Urology.
23. Parsons CL. Bladder surface glycosaminoglycan: efficient mechanism of environmental adaptation. Urology. 1986;27(2 Suppl):9–14.
24. Parsons CL, Lilly JD, Stein P. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). J Urol. 1991;145(4):732–5.
25. Ji P, Karim OM, Boyd CD, Mostwin JL, Ward WS. Elastin morphology in normal and obstructed guinea-pig bladders. Localization of elastin to the trigone. World J Urol. 1995;13(3):191–4.
26. Ross MH RL and KG. Histology. Edition, Williams and Wilkins Publishing. USA. 1995. 579 s.
27. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: Physiology and pathophysiology. C. 84, Physiological Reviews. 2004. s. 935–86.
28. McAninch JW LT. Smith & Tanagho's General Urology, 18th Edition.
29. Baykara. M. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. İçinde: Temel Üroloji, 4 Baskı. 2011. s. 7–11.
30. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D BF. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. (2012). Retrieved from

[http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). 2012.

31. Köse MR, Başara BB, Güler C, Çağlar İS ÖT. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016, Ankara, 2017.
32. Şencan İ; Keskinç B. Türkiye Kanser İstatistikleri, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014. [Internet]. Available at: [http://kanser.gov.tr/Dosya/ca\\_istatistik/2014-RAPOR.\\_uzun.pdf](http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR._uzun.pdf)
33. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten F-J, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol.* 2016;45(3):857–70.
34. İnci O. Ürogenital Tümörler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 1995. 51–82 s.
35. David P. Wood, Jr M. Tumors of the bladder. *Campbell's Urology.* 2012. 2184–2204 s.
36. Olfert SM, Felknor SA, Delclos GL. An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. *South Med J.* 2006;99(11):1256–63.
37. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol.* Haziran 2006;3(6):327–40.
38. Lukic M, Nilsson LM, Skeie G, Lindahl B, Braaten T. Coffee consumption and risk of rare cancers in Scandinavian countries. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(3):287–302.
39. Can C, Özen A, Öbek C, Tavukçu HH, Kaplan M AS. Kasa invazif olmayan mesane kanserleri. *Üroloji Masaüstü Başvuru Kitabı 2. Baskı.* 2016. 759–76 s.
40. Sturgeon SR, Hartge P, Silverman DT, Kantor AF, Linehan WM, Lynch C, vd. Associations between bladder cancer risk factors and tumor stage and grade at diagnosis. *Epidemiology.* 1994;5(2):218–25.
41. Konety BR WR. Mesane, Üreter ve Böbrek Pelvisi Kanserleri. *Smith Genel Üroloji Kitabı.* Nobel Tıp Kitabevleri. 17. Baskı. 2008. 308–327 s.
42. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: According to the most recent WHO classification. *C. 46, European Urology.* 2004. s.

- 170–6.
43. Hall P. Radiation-associated urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008;42(218):85–8.
  44. Knowles MA. Bladder cancer subtypes defined by genomic alterations. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008;42(218):116–30.
  45. Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, Alfred Witjes J, Kiemeny LA, Vermeulen SH. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J cancer.* 2015;136(5):1117–24.
  46. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, vd. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int.* 2016;117(5):783–6.
  47. S. Erturhan; Y. Akin. Üroonkoloji El Kitabı [Internet]. 2018. 129 s. Available at: <https://www.uroturk.org.tr/urolojiData/Books/427/uroonkoloji-el-kitabi.pdf>
  48. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2015;33(2):66.e25-66.e31.
  49. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol.* 2009;22:S53–9.
  50. Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Dräger BJ, Sanchez-Carbayo M, Jankevicius F, Racioppi M, vd. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol.* 2010;28(4):441–8.
  51. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, vd. EAU Guidelines on Non–Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* 2017;71(3):447–61.
  52. Kim SH, Cho JY, Lee HJ, Sung CK, Kim SH. Ultrasound of the urinary bladder, revisited. C. 15, *Journal of Medical Ultrasound.* Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2007. s. 77–90.

53. Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, Sahni VA, Geller NL, Silverman SG. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol.* 2018;43(3):663–71.
54. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. *Eur Radiol.* 2006;16(12):2670–86.
55. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, vd. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol.* 2005;174(3):859–61.
56. Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(4):1045–54.
57. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, vd. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). C. 74, *European Urology.* Elsevier B.V.; 2018. s. 294–306.
58. Vargas HA, Akin O, Schöder H, Olgac S, Dalbagni G, Hricak H, vd. Prospective evaluation of MRI, 11C-acetate PET/CT and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer. *Eur J Radiol.* 2012;81(12):4131–7.
59. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, vd. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol.* 2002;41(3):284–9.
60. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, vd. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. C. 27, *International Journal of Technology Assessment in Health Care.* Cambridge University Press; 2011. s. 3–10.



61. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun YH, Valiquette L, vd. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging–Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging–Assisted TURBT in Primary Non–Muscle-. *Eur Urol.* 2016;70(3):506–15.
62. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):106–19.
63. Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, vd. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Pathology. C. 63, *European Urology.* 2013. s. 16–35.
64. Cheng L, Davidson DD, Williamson SR, MacLennan GT, Emerson RE, Montironi R, vd. Pathology of flat bladder lesions with emphasis on putative precursors. C. 19, *Diagnostic Histopathology.* Elsevier Ltd; 2013. s. 355–65.
65. Lopez-Beltran A, Marques RC, Montironi R, Reymundo C, Fonseca J, Cheng L. Dysplasia and carcinoma in situ of the urinary bladder. *Anal Quant Cytopathol Histopathol.* 2015;37(1):29–38.
66. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A. How much do you know about benign, preneoplastic, non-invasive and invasive neoplastic lesions of the urinary bladder classified according to the 2004 WHO scheme? *Diagn Pathol.* 2011;6(1):31.
67. Maxwell JP, Wang C, Wiebe N, Yilmaz A, Trpkov K. Long-term outcome of primary Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (PUNLMP) including PUNLMP with inverted growth. *Diagn Pathol.* 2015;10(1):3.
68. Erdem GU, Dogan M, Sakin A, Oruc Z, Yaman E, Yesil Cinkir H, vd. Non-Urothelial Bladder Cancer: Comparison of Clinicopathological and Prognostic Characteristics in Pure Adenocarcinoma and Non-Bilharzial Squamous Cell Carcinoma of the Bladder. *Oncol Res Treat.* 2018;41(4):220–5.

69. Izzo L, Pietrasanta D, Izzo P, Caputo M, Di Cello P, Meloni P, vd. A case of relapsing secondary bladder adenocarcinoma after right colonic cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2008;5(7):403–7.
70. Ruoppolo M, Pezzica E, Milesi R, Corti D, Mercurio P, Fragapane G. Neuroendocrine Small-Cell Bladder Cancer: Our Experience. *Urol J*. 2010;77(17\_suppl):64–71.
71. UICC International Union Against Cancer. In: Brierley JDGM, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumors*. ed. 8. New York, NY: Wiley-Blackwell and UICC; 2017. p. 263.
72. Orsola A, Trias I, Raventós CX, Español I, Cecchini L, Búcar S, vd. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: Feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol*. 2005;48(2):231–8.
73. van Rhijn BWG, van Leenders GJLH, Ooms BCM, Kirkels WJ, Zlotta AR, Boevé ER, vd. The Pathologist’s Mean Grade Is Constant and Individualizes the Prognostic Value of Bladder Cancer Grading. *Eur Urol*. 2010;57(6):1052–7.
74. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic Grading of Noninvasive Papillary Urothelial Neoplasms. C. 51, *European Urology*. 2007. s. 889–98.
75. Brausi M, Collette L, Kurth K, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, vd. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: A combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*. 2002;41(5):523–31.
76. Hara T, Takahashi M, Gondo T, Nagao K, Ohmi C, Sakano S, vd. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: Retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol*. 2009;16(3):293–8.
77. Steinberg RL, Thomas LJ, Mott SL, O’Donnell MA, Yates DR, Rouprêt M, vd. Prognostic Factors in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Treated with Bacillus Calmette-Guérin: Multivariate Analysis of Data from

- Four Randomized CUETO Trials. *Bl Cancer*. 2015;62(2):415–22.
78. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, Özen H. The Effect of Repeat Transurethral Resection on Recurrence and Progression Rates in Patients With T1 Tumors of the Bladder Who Received Intravesical Mitomycin: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *J Urol*. 2006;175(5):1641–4.
  79. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, vd. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review [Figure presented]. C. 73, *European Urology*. Elsevier B.V.; 2018. s. 925–33.
  80. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, vd. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. C. 76, *European Urology*. Elsevier B.V.; 2019. s. 639–57.
  81. Yılmaz Y, Kahya MC, Dilek FH, Köse O, Özcan S, Can E, vd. Can tumor recurrence be reduced with plasma-kinetic vaporization of the area around the tumor in nonmuscle invasive bladder cancer? *Investig Clin Urol*. 2018;59(4):223–30.
  82. Lammers RJM, Witjes WPJ, Hendricksen K, Caris CTM, Janzing-Pastors MHC, Witjes JA. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2011;60(4):713–20.
  83. Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer*. 1980;46(5):1158–63.
  84. Pan JS, Slocum HK, Rustum YM, Greco WR, Gaeta JF, Huben RP. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol*. 1989;142(6):1589–93.
  85. Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol*. 2005;174(3):1115–8.

86. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma. *J Urol* [Internet]. Nisan 1993;149(4):749–52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455236>
87. Ö. Yaman, A. Kadioğlu AİT. *Güncel Üroloji* 2. Baskı. 2018. 541 s.
88. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, vd. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(1):43–51.
89. Arends TJH, Van Der Heijden AG, Witjes JA. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2014;192(3):708–13.
90. Morales A, Eiding D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976;116(2):180–2.
91. Boegemann M, Aydin AM, Bagrodia A, Krabbe LM. Prospects and progress of immunotherapy for bladder cancer. C. 17, *Expert Opinion on Biological Therapy.* Taylor and Francis Ltd; 2017. s. 1417–31.
92. Alexandroff AB, Jackson AM, O'Donnell MA, James K. BCG immunotherapy of bladder cancer: 20 years on. C. 353, *Lancet.* Elsevier Limited; 1999. s. 1689–94.
93. Askeland EJ, Newton MR, O'Donnell MA, Luo Y. Bladder Cancer Immunotherapy: BCG and Beyond. *Adv Urol.* 2012;2012:181987.
94. Jackson AM, Alexandroff AB, Kelly RW, Skibinska A, Esuvaranathan K, Prescott S, vd. Changes in urinary cytokines and soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in bladder cancer patients after Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy. *Clin Exp Immunol.* 1995;99(3):369–75.

95. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, vd. An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Long-Term Outcome of Randomised Studies Comparing Intravesical Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2009;56(2):247–56.
96. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, vd. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2001;88(3):209–16.
97. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: A meta-analysis of randomized trials. *BJU Int.* 2004;93(4):485–90.
98. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: A formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003;169(1):90–5.
99. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, Mestad O, Hellström P, Hellsten S, vd. Bacillus Calmette-Guérin Is Superior to a Combination of Epirubicin and Interferon- $\alpha$ 2b in the Intravesical Treatment of Patients with Stage T1 Urinary Bladder Cancer. A Prospective, Randomized, Nordic Study. *Eur Urol.* 2010;57(1):25–31.
100. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E. 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. *Eur Urol.* 2009;56(2):260–5.
101. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, vd. Long-Term Efficacy Results of EORTC Genito-Urinary Group Randomized Phase 3 Study 30911 Comparing Intravesical Instillations of Epirubicin, Bacillus Calmette-Guérin, and Bacillus Calmette-Guérin plus Isoniazid in Patients with Intermediate- and High-Risk. *Eur Urol.*

- 2010;57(5):766–73.
102. Sylvester RJ, Van der Meijden APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002;168(5):1964–70.
  103. Ç.Dinçel. Üroonkoloji Geliştirilmiş 2. Baskı. 2013.
  104. Zlotta AR, Van Vooren JP, Huygen K, Drowart A, Decock M, Pirson M, vd. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol.* 2000;37(4):470–7.
  105. Herr HW. Intravesical bacillus Calmette-Guérin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J Urol.* 2012;187(2):435–7.
  106. Martínez-Piñeiro JA, Martínez-Piñeiro L, Solsona E, Hernández Rodríguez R, Fernández Gómez JM, González Martín M, vd. Has a 3-fold decreased dose of Bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol.* 2005;174(4 I):1242–7.
  107. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Millán F, Algaba F, Rodríguez-Faba O, Huguet J, vd. Recurrence at Three Months and High-grade Recurrence as Prognostic Factor of Progression in Multivariate Analysis of T1G2 Bladder Tumors. *Urology.* 2009;73(6):1313–7.
  108. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, vd. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: A critical analysis of the literature. *C. 62, European Urology.* 2012. s. 290–302.
  109. Kates M, Matoso A, Choi W, Baras AS, Daniels MJ, Lombardo K, vd. Adaptive immune resistance to intravesical BCG in non-muscle invasive bladder cancer: Implications for prospective BCG-unresponsive trials. *Clin Cancer Res.* 2020;26(4):882–91.
  110. Ferro M, Vartolomei MD, Russo GI, Cantiello F, Farhan ARA, Terracciano D, vd. An increased body mass index is associated with a worse prognosis in patients administered BCG immunotherapy for T1 bladder cancer. *World J Urol.* 2019;37(3):507–14.

111. Borges MD, Franca EL, Fujimori M, Silva SMC, de Marchi PGF, Deluque AL, vd. Relationship between Proinflammatory Cytokines/Chemokines and Adipokines in Serum of Young Adults with Obesity. *Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets*. 2018;18(3):260–7.
112. Lin Y, Wang Y, Wu Q, Jin H, Ma G, Liu H, vd. Association between obesity and bladder cancer recurrence: A meta-analysis. *C. 480, Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V.; 2018. s. 41–6.
113. Hwang EC, Kim YJ, Hwang IS, Hwang JE, Jung S Il, Kwon DD, vd. Impact of diabetes mellitus on recurrence and progression in patients with non-muscle invasive bladder carcinoma: A retrospective cohort study. *Int J Urol*. 2011;18(11):769–76.
114. Ferro M, Katalin MO, Buonerba C, Marian R, Cantiello F, Musi G, vd. Type 2 diabetes mellitus predicts worse outcomes in patients with high-grade T1 bladder cancer receiving bacillus Calmette-Guérin after transurethral resection of the bladder tumor. *Urol Oncol Semin Orig Investig [Internet]*. 2020;38(5):459–64. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078143920300570>
115. Häggström C, Stocks T, Rapp K, Bjørge T, Lindkvist B, Concin H, vd. Metabolic syndrome and risk of bladder cancer: Prospective cohort study in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *Int J Cancer*. 2011;128(8):1890–8.
116. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3–4):259–65.
117. Dal Moro F, Bovo A, Crestani A, Vettor R, Gardiman MP, Zattoni F. Effect of Hypertension on Outcomes of High-Risk Patients After BCG-Treated Bladder Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(9):e589.
118. Ajili F, Kourda N, Karay S, Darouiche A, Chebil M, Boubaker S. Impact of smoking intensity on outcomes of patients with non muscle invasive bladder cancer treated by BCG immunotherapy. *Ultrastruct Pathol*. 2013;37(4):273–7.
119. Chen CH, Shun CT, Huang KH, Huang CY, Tsai YC, Yu HJ, vd. Stopping

- smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2007;100(2):281–6.
120. Rink M, Xylinas E, Babjuk M, Pycha A, Karakiewicz PI, Novara G, vd. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette- Guérin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *C. 62, European Urology. Eur Urol*; 2012. s. 1204–6.
  121. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L, Gonzalez M, Hernandez R, vd. Prognostic Factors in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Treated with Bacillus Calmette-Guérin: Multivariate Analysis of Data from Four Randomized CUETO Trials. *Eur Urol.* 2008;53(5):992–1002.
  122. Lima L, Oliveira D, Ferreira JA, Tavares A, Cruz R, Medeiros R, vd. The role of functional polymorphisms in immune response genes as biomarkers of bacille Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy outcome in bladder cancer: establishment of a predictive profile in a Southern Europe population. *BJU Int.* 2015;116(5):753–63.
  123. Segal R, Yafi FA, Brimo F, Tanguay S, Aprikian A, Kassouf W. Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: Can we identify patients for early cystectomy? *BJU Int.* 2012;109(7):1026–30.
  124. Vukomanovic I, Colovic V, Soldatovic I, Hadzi-Djokic J. Prognostic significance of tumor location in high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. *Med Oncol.* 2012;29(3):1916–20.
  125. Yorozuya W, Nishiyama N, Shindo T, Kyoda Y, Itoh N, Sugita S, vd. Bacillus Calmette-Guérin may have clinical benefit for glandular or squamous differentiation in non-muscle invasive bladder cancer patients: retrospective multicenter study. *JJCO Japanese J Clin Oncol Japanese J Clin Oncol.* 2018;48(7):661–6.
  126. Kamat AM, Dinney CPN, Gee JR, Grossman HB, Siefker-Radtke AO, Tamboli P, vd. Micropapillary bladder cancer: A review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer.* 2007;110(1):62–7.
  127. Suh J, Moon KC, Jung JH, Lee J, Song WH, Kang YJ, vd. BCG instillation



- versus radical cystectomy for high-risk NMIBC with squamous/glandular histologic variants. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–6.
128. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, Joniau S, Oderda M, Serretta V, vd. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guérin. *BJU Int.* 2016;118(1):44–52.
  129. Sengiku A, Ito M, Miyazaki Y, Sawazaki H, Takahashi T, Ogura K. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy with the tokyo or connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2013;190(1):50–4.
  130. Boehm BE, Cornell JE, Wang H, Mukherjee N OJ, RS. S. Efficacy of bacillus Calmette-Guerin strains for treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis. *J Urol* 2017;198:503–10.
  131. Hudson MA, Catalona WJ, Ritchey JK, Aslanzadeh J, Brown EJ, Ratliff TL. Choice of an Optimal Diluent for Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Administration. *J Urol.* 1989;142(6):1438–41.
  132. Nagai T, Okamura T, Tanaka Y, Moritoki Y, Kobayashi D, Kobayashi T, vd. Evaluation of the dwell-time and dose difference in intravesical Bacillus Calmette-Guèrin therapy. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2019;20(5):1389–92.