

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

EĞİTİM SORUMLUSU: PROF. DR. YÜKSEL YILMAZ

PRİMER MESANE KANSERLİ HASTALARDA TEK DOZ
İNTRAVEZİKAL KEMOTERAPİ SONRASI İKİ YILLIK İZLEMDE
NÜKS ETMEYEN HASTALARIN DEMOGRAFİK VE
HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ERSOY UYSAL

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. YÜKSEL YILMAZ

2016- İZMİR

TEŞEKKÜR

Üroloji ihtisasım süresince bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım Sayın Hocam Prof.Dr. Yüksel YILMAZ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Beş yıllık eğitimim süresince birlikte çalışma imkanı bulduğum ve eğitimime katkıları olan, Yrd.Doç.Dr. Sacit Nuri GÖRGEL'e,Doç.Dr.Yiğit Akın'a,Yrd.Doç.Dr. Osman Köse'ye, Op.Dr.Kutan ÖZER'e Doç.Dr.Uğur BALCI'ya, Dr.Fikret ŐENGÜL'e, Op.Dr.Kaan BAL'a ,Doç.Dr.Cengiz GİRGİN'e, Op.Dr.Özgür SANCAKLI'ya,Doç.Dr.Cengiz KARA'ya,Op.Dr.Mustafa Ozan Horsanalı'ya,Op.Dr.Nureddin Çelik'e ve Op.Dr.Serkan YENİGÜRBÜZ'e, tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren ve yardımcı olan sayın hocam Prof.Dr. Yüksel YILMAZ'a ve Yrd.Doç.Dr. Sacit Nuri GÖRGEL'e birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathane hemşire ve yardımcı sağlık personeline, teşekkür ederim.

Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ailem ve eşim Demet UYSAL'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ ve AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER.....	5
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ.....	46
7. ÖZET.....	47
8. ABSTRACT.....	48
9. KAYNAKLAR.....	50

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mesane kanseri; dünya genelinde sıklık sırasına göre erkeklerde yedinci, kadınlarda ise onyedinci sırada görülen kanser türüdür (1). Gelişmiş Batı ülkelerinde ise mesane kanserlerinin sıklığı; erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise dokuzuncu sırada yer almaktadır (2). Mesane kanseri; bu yüksek insidansi ve nüks etme eğilimi nedeniyle önemli sağlık sorunları ortaya çıkarırken, sağlık harcamalarında da önemli yük oluşturmaktadır (3). 2008 yılında, dünya genelinde 386,300 yeni mesane kanseri olgusu ve mesane kanserine bağlı 150,200 ölüm tespit edilmiştir (4). Mesane kanseri insidansının uluslararası değişimi 14 kata kadar ulaşmaktadır (4). Yüksek riskli topluluklar; Avrupa, Kuzey Amerika ve Kuzey Afrika ülkeleridir (3). Global Cancer Statistics 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 (2) Kadınlarda ise bu oran; Güney Avrupa'da 3.3, Kuzey Amerika'da 5.5, Batı Avrupa'da 4.2, Kuzey Avrupa'da 4.2, Orta ve Doğu Avrupa'da 2.5, Kuzey Afrika'da 2.4, Batı Asya'da ise 2.4 olarak bulunmuştur (2). Mesane kanserine ait en düşük insidans ise her iki cinsiyette de Malezya ve Orta Afrika ülkelerinde görülmüştür (2).

Ülkemizde epidemiyolojik bilgilerin kısıtlılığı nedeniyle kanser insidans verileri yetersizdir. 2006 yılında Eser ve ark.'nın sekiz ilin (İzmir, Eskişehir, Trabzon, Edirne, Erzurum, Antalya, Samsun, Bursa) kanser kayıt verilerine göre yapılan çalışmada, mesane kanserinin yaşa standardize insidans hızı erkeklerde 19.6/100.000, kadınlarda ise 2.5/100.000 olarak belirlenmiştir İllere göre insidans hızı erkeklerde İzmir'de 24.8, Eskişehir'de 24.8, Trabzon'da 24.1, Edirne'de 18.8, Erzurum'da 18.5, Antalya'da 17.2, Samsun'da 16.8, Bursa'da 15.3 iken, kadınlardaki insidans hızı İzmir'de 2.5, Eskişehir'de 2.7, Trabzon'da 2.0, Edirne'de 2.1, Erzurum'da 2.4, Antalya'da 3.3, Samsun'da 1.7, Bursa'da 2.4 oranında olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmada; mesane kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde 3.sırada yer alırken, kadınlarda ise 13. sırada olduğu saptanmıştır (5).

Mesane kanseri olgularının %20-40'ında (1/3) ilk tanı anında invaziv hastalık vardır ve bunlarında yaklaşık %25'inde sistektomi esnasında lenf nodu metastazları mevcuttur (6). İnvaziv mesane kanserleri tedavi edilmediğinde %85'i 2 yıl içerisinde ölmektedir. Sistektomi sonrası 10 yıllık hastalısız sağkalım %50-66' civarındadır (7,8).

Yüzeyel mesane tümörlerinin tedavisinde Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu (TUR-MT) ilk basamağı oluşturmakta ve altın standart olarak kabul edilmektedir. Mesane kanseri, ilk tanı aldığı anda %75-85 oranında kas invaziv olmayan yapıdadır (9). Ancak kas invaziv olmayan mesane kanserleri mukozaya (Ta, Tis [carsinoma in-situ, CIS]) ve submukozaya sınırlı (T1) farklı grupları içerir. Tanı anında bunların %70'i Ta, %20'si T1, %10'u ise; Tis'dir. Bu tümörlerin yaklaşık %70'i nüks ederken, %20-30'u daha ileri evre veya patolojik dereceye progresyon gösterirler (10). Nüks ve progresyonları invaziv kanserlere oranla daha düşük olmakla birlikte; bu üç tümör alt tipinin kendi arasında önemli oranda farklılıklar göstermektedir. Dolayısıyla tedavi de; bunların farklı özelliklerinin temel alındığı ve prognostik faktörlerle zenginleştirilen risk gruplarına göre yapılmaktadır. Primer transüretral mesane tümörü rezeksiyonuna ek tedavi yapılmayan kas invaziv olmayan mesane tümörlerinin yaklaşık %70'i nüksederken, %20-30'u daha ileri evre veya patolojik dereceye progresyon gösterirler (10).

Bu çalışmadaki amacımız primer mesane tümörü olan 2 yıllık izlemde nüks etmeyen hastaların demografik ve histopatolojik özelliklerini rekürrens gösteren hastalarla karşılaştırarak incelemek ve mesane kanser nüksünü engellemeye yönelik bulgular elde edebilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

1 - ANATOMİ

Mesane, idrar depolama ve boşaltma görevi yapan, pelvik yerleşimli, içi boş musküler bir organdır. Boş mesane, erişkinlerde simfizis pubisin arkasında yer alırken, yeni doğan ve çocuklarda desensus tamamlanmadığı için daha yukarı konumdadır. Mesanenin şekli ve konumu boş ve dolu oluşuna göre değişir. Mesanenin en üst noktasını oluşturan apeks, simfizis pubisin hemen yukarısında karın ön duvarına doğru uzanır ve embriyolojik dönemdeki urakusun artığı olan fibröz bir bantla göbeğe bağlanır. Kadınlarda mesane tabanı, vajen ön duvarı ve uterus, erkeklerde rektumla komşudur, aralarında fasya rektovezikalis (Denonviller fasyası) bulunur. Erkeklerde mesanenin üst yüzeyi tamamen peritonla kaplı olup, sigmoid kolon ve ince bağırsaklarla, kadınlarda ise uterus ve ince bağırsaklarla komşudur. Mesanenin peritonla örtülü olmayan alt-yan yüzeyleri simfizis pubis, levator

ani ve internal obturator kaslarla komşudur. Simfizis pubisle aralarında Retziüs aralığı denilen bir aralık vardır. Bu aralıkta gevşek yağ-bağ dokusu ve Santorini ven pleksusu bulunur. Mesanenin hareketsiz bölümünü oluşturan mesane boynu prostatın tabanına oturur ve içinde internal sfinkter yer alır.

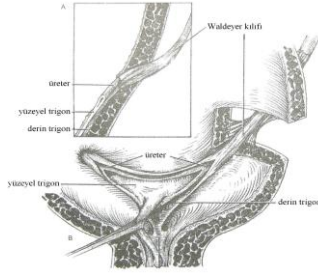
Mesane mukozası, 4-8 katlı değişici epitelden oluşup kas tabakasına trigon dışında gevşek submukoza tabakasıyla bağlanmıştır. Submukoza (lamina propria) tabakasında her yöne uzanan elastik ve kollajen liflerden oluşan gevşek bağ dokusu ve kapiller damarlar yer alır. Kas yapısı (detrusör) belirli bir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

Ureterovezikal Bileşim Anatomisi

1. Mezodermal Bileşen: Mezonefrik kanaldan gelişen mezodermal bileşen sempatik sinirler tarafından kontrol edilen 2 bolumden ibarettir

a-Ureter ve Yuzeyel Trigon: Bobrek kaliksleri, pelvis ve ekstravezikal ureterin duz kas dokusu peristaltik aktiviteye izin veren sarmal liflerden oluşur. Bu lifler mesane duvarına yaklaştıkca uzunlamasına kas lifleri şeklinde yeniden yapılanır. Ureter mesane icinde eğimli seyreder. İntravezikal ureter yalnızca uzunlamasına kas liflerinden oluştuğundan peristaltik aktivite gosteremez. Bu duz kas lifleri ureter orifisine yaklaştıkca, ureterin catisını oluşturacak lifler her iki yana ayrılarak tabanı oluşturanlarla ve diğer ureterin denk kas demetleriyle birleşir ve yuzeyel trigon oluşur. Bu nedenle ureterotrigonal kompleks tek bir oluşumdur.

b-Waldeyer Kılıfı ve Derin Trigon: Normalde ureter 3 kas tabakasından oluşurken, distal ureterin mesaneye yakın bolumunde, sirkuler ve oblik seyreden kas liflerinde longitudinal donuşum olur. Boylece bu segment longitudinal duz kas liflerinden oluşur. Histolojik olarak fibromuskuler olan bu yapı, Waldeyer kılıfı olarak adlandırılır ve karşı taraf kas lifleriyle birleşerek derin trigonu oluşturur



Şekil-1. Normal ureterotrigonal kompleks. Waldeyer kılıfı ureteri mesaneye giriş yerinde sarar ve aşağı doğru derin trigon olarak devam eder. Ureter kası da aşağı doğru uzanarak yüzeyel trigonun oluşumuna katılır (Tanagho EA, Pugh RCB: The anatomy and function of the ureterovesical junction. *Br J Urol* 1963; 35:151.)

2. Endodermal Bileşen: Endodermal komponent, parasempatik sinirlerle inerve edilen detrusor kasını oluşturur

a. **Detrusor :** Bu kasın demetleri çeşitli yonlerde seyreder ve mesane boynunda birleşerek sonlanırlar. Detrusor'un, ureterin geçişine izin verdiği ureteral hiyatus mesane duvarının en zayıf bölgesidir. Detrusor kası 3 tabakalı yapı gösterir. Bunlar;

- (1). İç longitudinal tabaka
- (2). Orta sirkuler tabaka
- (3). Dış longitudinal tabaka

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

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

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

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

2 - HİSTOLOJİ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 - MESANE KANSERİ

İNSİDANS ve EPİDEMİYOLOJİ:

Mesane kanseri insidansı sanayileşme ile birlikte tüm dünyada giderek artmaktadır. 2009 yılı itibarı ile ABD'de 70.980 yeni tanı, 14.330 ölüm izlenmekte ve kansere bağlı ölümlerde 6. sırada yer almaktadır. Bindokuzyüzlü yıllardan beri özellikle son 20 yıl içerisinde mesane tümörü insidansı yılda %0.8 artmaktadır. İnsidandaki bu artışa rağmen mortalitesi azalma eğilimindedir. Mortalitedeki azalma; yüzeysel mesane kanserlerinde intravezikal tedavi uygulanmasının yanında ilerlemiş ve metastaz yapmış mesane kanserinde cerrahi tedaviye kombine kemoterapinin yaygın olarak kullanılmasına bağlanmaktadır.

Mesane kanseri erkeklerde, kadınlara göre 2,5 kattan daha fazla görülmektedir. Erkeklerde prostat, akciğer, kolorektal kanserlerden sonra % 6,2 oranı ile tüm kanserler içinde en sık görülen dördüncü kanserdir. Kadınlarda % 2,5 oran ile tüm kanser olgularında sekizinci sırada görülen kanserdir. Beyaz ırkta daha fazla görülür. Mesanenin transizyonel hücreli karsinoması, genitoüriner sistemin prostat kanserinden sonra ikinci en sık ürolojik malignitesidir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre kanserler arasında üçüncü sırada rastlanmaktadır. Ortalama tanı yaşı erkekler için 69, kadınlarda ise 71'dir. Genitoüriner tümörler arasında ikinci en sık ölüm sebebidir. Mesane tümörlerin sıklığı bölgelere ve ülkelere göre değişmektedir. ABD ve İngiltere de mesane kanseri riski yüksek iken, Japonya ve Finlandiya'da bu risk düşüktür. Bu farklılıklar herediter ve çevresel faktörlerin yansımalarına bağlıdır (11).

4 - ETİYOLOJİ ve ETİYOPATOGENEZ

Mesane kanseri gelişimine ve progresyonuna sahip olduğu rapor edilen faktörler; mesleki kimyasallara maruz kalma, sigara, kahve, analjezik ya da yapay tatlandırıcı kullanımı, parazitik, bakteriel, mantar, viral enfeksiyonlar, mesane taşları ve genotoksik kemoterapötik ajanlar alınması olarak söylenebilir. Mesane kanseri Almanya'da anilin boyaları üreten boya fabrikası işçilerinde saptanmış olup endüstrileşme ile ilgisi gösterilen ilk kanserdir. İdrar için rezervuar oluşturması nedeni ile mesane konsantr kimyasal maddelere maruz kalır. Çoğu araştırmacı mesane tümörlerinin primer olarak çevresel faktörler nedeniyle oluştuğunu düşünmektedir. Mesane tümörünün oluşma mekanizmasında çevresel faktörlere aşırı maruz kalmanın yanısıra bağışıklık sisteminde defektlerin bulunması da önemlidir (11).

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

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

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

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

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

Şu ana kadarki veriler en azından bazı mesane kanserlerinin karsinojen bağımlı olduğunu göstermektedir. Karsinojenlerin genom değişimi ile malign transformasyonu başlattıkları düşünülmektedir. Kanser hücrelerinin en önemli özelliklerinden biri de gen ekspresyonunda ortaya çıkan büyük değişikliklerdir. Tanı konulduğunda, çoğu kez, aynı tümör içerisindeki hücrelerde çok değişik tiplerde genetik bozukluklar ve hücresel heterojenite görülebilir. Tümör hücrelerinde görülen bu heterojenite kanser dokusunun çok farklı biyolojik yeteneklere sahip olmasını, en önemlisi tedavi girişimlerine kolayca karşı koymasını sağlar (11).

Sonuç olarak, multiselüler bir organizmada karsinogenez sonucu oluşan fenotipik özellikler, hücreler üzerinde tek tek kimyasal, fiziksel, biyolojik veya genetik hasarlar ile bunların kombinasyonları nedeniyle ortaya çıkar. Biyolojik, kimyasal ve fiziksel karsinojenler kronik olarak uygulandığında hücrelerde tek veya daha fazla sayıda mutasyona neden olabilirler.

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

5 - HİSTOPATOLOJİ

Mesane tümörlerinin % 95'i epitelyal tümörler olup, bunların yaklaşık % 80-85'i değişici epitel hücreli karsinoma (Transizyonel hücreli karsinoma; TCC, DEHK)' dir. Geri kalan % 5-8'i skuamöz hücreli (yassı epitel) kanser 'dir. Genellikle kronik enfeksiyon, mesane taşı yada daimi kateter kullanımı ile birlikte. Schistosoma haematobium enfeksiyonunun yaygın olduğu Mısır, Afrika'nın bir bölümü ve Orta Doğu'da tüm mesane tümörlerinin % 60'ını yassı epitel hücreli karsinoma oluşturur. Tanı anında genellikle kas invazivdirler (11). Adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom mesane kanserlerinin %

2'den azını oluşturur. Primer adenokarsinomlar sıklıkla mesane tabanından köken alırken; diğer adenokarsinomlar kubbede urakustan kaynaklanırlar. Her iki tümör tipi de tanı anında genellikle mesaneye lokalize olmalarına rağmen sıklıkla kas invazyonu yapmışlardır. Agresif tedaviye rağmen 5 yıllık sağkalım oranı %40'dan azdır. Aynı hastadan birden fazla patolojinin bir arada bulunabileceği de göz ardı edilmemelidir. Mikst karsinoma tüm mesane tümörlerinin %2-4'ünü oluştururlar. Değişici, glandüler, yassı ve undiferansiye hücrelerden oluşurlar. Undiferansiye karsinoma, tüm mesane tümörlerinin % 2' sinden azını oluştururlar. Metastatik kanserler, prostat, serviks ve rektum kanserleri direkt yayılımla mesaneyi invaze edebilirler. Mesaneye metastaz yapan tümörler sırası ile melanom, lenfoma, mide, meme, böbrek ve akciğer tümörüdür (11).

Nadir neoplazmlar arasında; karsinosarkoma, karsinoid tümör, melanom, lenfoepitelyal karsinom, plazmasitoid karsinom, dev hücreli karsinom bulunmaktadır. Mesanede çok nadiren de olsa nonepitelyal tümörler (mezenkimal tümörler, feokromositoma, lenfoma, plazmasitoma, germ hücreli tümör) olabilmektedir (11).

Mesane tümöründe öncül lezyonlar:

a) Papiller neoplazilerin öncü lezyonları:

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

b) Displazik intraepitelyal neoplazi:

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

c) Metaplazi:

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

Papillom: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) papillomayı ince bir fibrovasküler sap ile normal değişici hücreli epitelden kaynaklanmış bir papiller tümör olarak kabul etmiştir. Papillomalar tüm değişici hücrelerin %20'sini oluşturur. %16 oranında daha yüksek grade'li tümörlere progresyon gösterirler.

Karsinoma insitu (Tis): Düz, nonpapiller anaplastik epitel olarak tanımlanabilir. Ürotelyum normal hücresel polaritesini kaybeder ve hücreler genişleyerek ilkel çekirdekçiklere sahip hale gelirler. Tis ekzofitik bir lezyona uzak ya da yakın olarak ortaya çıkabileceği gibi nadiren de olsa makroskopik tümör olmaksızın fokal yada diffüz bir lezyon olarak da görülebilir. Tis'in multiple tümörlerle birlikte olma insidansı daha yüksektir. Tis'in çeşitli davranış şekilleri olmasına rağmen çoğu invaziv hastalığa doğru progresyon gösterirler. Ayrıca Tis ile birlikte olan ekzofitik lezyonlar daha fazla tekrarlama ve invaziv olma eğilimindedirler (11).

Değişici hücreli karsinom (DHK): Mesane kanserinin yaklaşık % 90-95'i değişici hücreli karsinomlardır. Çoęunluęu papiller ekzofitik yapıda iken, daha az oranda sapsız ve ülsere olabilirler. Papiller olanlar yüzeysel karakterde iken sapsız olanlar daha çok invazivdir. DHK, histolojik derece bakımından farklı sınıflandırmalara göre 3, 4 veya 5 gruba ayrılmaktadır. Tablo-1'de bu farklı histolojik dereceleme sistemleri birbiriyle karşılaştırılmıştır. Ash klasifikasyonunda ise 4 grade tipi kullanılmaktadır. Buradaki kriterler hücre boyutu, pleomorfizm, nükleer polarizasyon ve mitoz sayısıdır. 2004 yılında WHO tarafından histolojik derecelendirme tekrar yenilenmiştir. (Tablo-2).

Tablo-1.DHK'ların histolojik derecelemesinde kullanılan sistemler

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

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

Tablo 2. Ürotelyal karsinom için 2004 WHO/ISUP histolojik derecelendirme sistemi ve sitolojik karşılıkları

1973 WHO	2004 WHO
Papillom	Papillom
Grade 1	Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
Grade 2	Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
Grade 3	Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

	Sitolojik Karşılığı	2004 WHO/ISUP
Düz lezyonlar	Reaktif /İnflamatuvar değişiklikler	Reaktif atipi/Önemi belirsiz atipi
	Önemi belirsiz atipi	Displazi
	Ürotelyal karsinom, yüksek dereceli	Karsinoma in situ
Papiller lezyonlar	Normal hücreler/kümeler	Papillom
	Normal/Atipik	Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
	Atipik/Ürotelyal karsinom, düşük dereceli	Ürotelyal karsinom, düşük dereceli
	Ürotelyal karsinom, yüksek dereceli	Ürotelyal karsinom, yüksek dereceli

6 - EVRELENDİRME

Jewett ve Strong tarafından 1946'da geliştirilen ilk evreleme sisteminde, yüzeysel hastalık ile kasları invaze eden hastalık arasında bir ayırım önerilmiştir. Marshall bu sistemi 1952 yılında modifiye ederek mukozaya sınırlı tümörleri Evre 0; lenf nodu metastazını D1 ve uzak metastazları da Evre D2 olarak ayırdı. Uluslararası Kanser Merkezleri Birliği (The Union International Cancer Center; UICC) evreleme sistemini primer tümör (T evresi); lenf nodları (N evresi) ve metastaz sahaları (M evresi) olarak gruplara ayırdı. UICC tarafından 1987'de yapılan klinik evreleme 2009 'de değiştirilerek son halini almıştır. (Tablo 3)

Mesane kanseri yaşamı tehdit etmeyen düşük grade'li yüzeysel papiller lezyonlardan, yüksek grade'li ve sıklıkla metastaz yapmış olan invaziv tümörlere kadar heterojen bir yelpaze oluşturur. Heterojen bir kanser grubu olan süperfisyel mesane tümörleri; mukozaya sınırlı ve papiller yapıda olan Ta, yüksek gradeli- yüzeysel ve epitele sınırlı olan Tis ve submukoza veya lamina propriayı invaze eden T1 tümörleri içerir. Şu anki TNM sınıflandırması Ta tümörleri non-invaziv ve papiller tümörler olarak, Tis tümörleri yüzeysel karsinoma insitu olarak ve T1 tümörleri subepitelyal konnektif dokuya invazyon yapmış tümörler olarak tanımlamaktadır. T1 tümörlerin alt gruplara evrelendirilmesi, submukozal invazyon derinliğinin prognostik faydası olduğunu göstermiştir. T1 alt evrelemesi T1a-b ve T1(a,b,c) olarak yapılmıştır. T1a tümörler muskularis mukozayı etkilememiştir. T1b-c tümörler muskularis mukozayı atake etmiştir. Alt sınıflandırmaya bakılmaksızın submukozal invazyonun derinliğine bakılarak prognozun farklılık gösterdiğini düşündüren bulgular vardır. Bu alt klasifikasyona karşı olanlar, transüretal rezeksiyon (TUR) cipslerinin doğru invazyon derinliği ve varlığı açısından değerlendirilmesinin zor olduğunu kabul etmektedirler.

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



Tablo-3. Mesane kanserinin 2002 TNM evrelemesi

(2009 güncellemesi)

T - PRİMER TÜMÖR	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Ta	Non-invaziv papiller karsinom
Ts	Karsinoma in situ: flat tümör
T1	Tümör epitel altı dokuyu tutmuş
T2	Tümör kas dokusunu tutmuş
T2a: Tümör yüzeysel kas dokusunu tutmuş (iç yarı)	
T2b: Tümör derin kas dokusunu tutmuş (dış yarı)	
T3	Tümör perivezikal dokuyu tutmuş
T3a: Mikroskopik olarak	
T3b: Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)	
T4	Tümör; prostat, uterus, vajen, pelvik duvar, abdominal duvar gibi yapıları tutmuş
T4a:Prostat, uterus veya vajina	
T4b: Pelvik duvar veya abdominal duvar	
N - LENF NODLARI	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Gerçek pelviste tek bir lenf nodu metastazı (Hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral lenf nodu metastazı)
N2	Gerçek pelviste multipl lenf nodu metastazı (Hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral lenf nodu metastazı)
N3	Kommon iliak lenf nodlarına metastazı
M – UZAK METASTAZLAR	
MX	Uzak metastazlar değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

7 - HASTALIĞIN DOĞAL SEYRİ

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

Tüm mesane tümörlerinin % 80'i tanı anında süperfisiyeldir ve bunların da %70'i Ta'dır. Ta tümörler genel olarak düşük gradeli (G1) tümörlerdir. Süperfisyel tümörlerin %30'u T1 tümörlerdir. Bunların da %30'u yüksek grade'lidir (G3). Tis yüksek gradeli bir tümördür ve tüm mesane tümörlerinin %10'unu oluşturur (12). Yüzeyel mesane tümörlü hastalar eğer sadece TUR ile tedavi edilirse %60- 90'ı rekürrens gösterir. Tis ile birlikte bulunan T1 tümörlerde rekürrens %80'den fazla bulunmuştur (11).

8 - TANI

Tanı ve Semptomlar

Mesane tümörlerinde erken semptom daha iyi bir prognozun işaretidir (13). En sık gözlenen semptom ağrısız hematüridir. Hematürinin derecesi tümörün yayılımı ile uyumlu değildir. Hematüri; hasta tarafından makroskobik olarak yada rutin bir idrar tahlilinde tespit edilebilir. Herhangi bir derecedeki hematüride; hematürinin diğer potansiyel sebeplerinden biri (böbrek taşı, bakteriyel sistit, v.b.) tespit edilmişse bile mesane kanseri açısından da değerlendirilmesi gereklidir.

Mesane kanserli hasta irritabl idrar yapma şikayeti ile de müracaat edebilir. Hastada sıkışma hissi, dizüri ve artmış idrar sıklığı gibi şikayetler olabilir. Bu semptomlar sıklıkla bakteriyel sistitin göstergesi olmasına rağmen; hematüri olsun yada olmasın, inatçı semptomlarda bakteriyel kültürün negatifliği, Tis gibi mesane kanserinin varlığı ihtimalini araştırmaya teşvik etmelidir (13).

Fizik Muayene

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

Görüntüleme

Intravenöz Pyelografi (IVP):

Büyük tümörler mesanede dolma defekti olarak görülebilirler veya invaziv tümörlerde mesane duvarının simetrik olarak genişleyemediği görülebilir. Aynı zamanda intravenöz pyelografi (IVP); kalikslerde, renal pelvisde ve üreterlerde dolum defekti yapan bir tümörü ve üreter orifisindeki invaziv bir mesane tümörüne ya da üreteral tümöre bağlı oluşan hidronefrozu saptamada da kullanılabilir. İlk tanıda IVP'nin rutin yapılması ihtiyacı, bu metodun uygulanması ile saptanan önemli bulguların insidansının az olması sebebi ile şimdilerde sorgulanır haldedir.

Şekil-2:



Ultrasonografi:

Ultrasonografinin üriner traktın ilk değerlendirilmesinde kullanım sıklığı artmaktadır. Bu, sadece yöntemin kontrast madde gerektirmemesi gibi avantajlarının yanında, üriner sistemi daha hassas değerlendirebilen problemlerin çıkması ile de açıklanabilir. Transabdominal ultrasonografi böbrekteki kitlenin, hidronefrozun ve mesane içindeki dolum defektinin görüntülenmesine olanak verir. Düz abdominal

film ile kombine edilmesi sonucunda, hematürinin sebebinin açıklanmasında IVP kadar kesin sonuç verdiği saptanmış ve mesane tümörü saptamada daha uygun olduğu görülmüştür (13).

Şekil-3:



Bilgisayarlı Tomografi (BT):

Bilgisayarlı tomografi (BT) taramasının invaziv mesane tümörlerinin pelvik ve abdominal lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde yeri vardır. Lokal hastalığın yayılımını saptamada kullanırlığı, perivezikal dokulardaki artefaktlardan dolayı azalmıştır. Bu daha önce yapılan rezeksiyonun sonucunda oluşan inflamasyon nedeniyle oluşabilir ve yüksek evrelemeye (overstaging) yol açabilir. BT taraması lenf nodu yayılımını değerlendirme olanağı sağlar ama mikroskobik bilgi vermez. Bu yüzden lenf nodu metastazını değerlendirmede sensitivitesi düşüktür. BT'nin en yaygın kullanımı büyümüş lenf nodlarını ve olası karaciğer metastazlarını saptamaktır (13).



Şekil-4

İdrar sitolojisi

Yüksek grade'li malignite veya Tis varlığında idrarda veya mesane yıkantı suyunda dökülmüş kanser hücrelerinin değerlendirilmesi kısmen faydalıdır. Hasta hidrate edilerek kanser hücrelerinin daha iyi değerlendirilmesi sağlanabilir. Sitoloji için incelenecek idrar, sabahın ilk idrarı olmamalıdır. Üst üriner

traktın veya mesanenin görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi negatif olsa bile idrar sitolojisinin pozitif olması üriner sistemin herhangi bir yerinde tümör olduğunu gösterir. Ayrıca, idrar sitolojisinin negatif olması da düşük grade'li bir tümörün varlığını ekarte ettirmez (14).

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

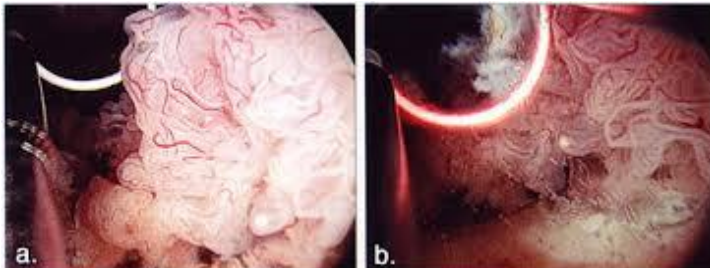
Yeni Testler

Son yıllarda, idrar belirteçlerinin değerlendirilmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. BTA (Bladder Tumor Antigen), NMP 22 (Nuclear Matrix Protein), fibrin-degradation products, Quanticyt and Immunocyt kullanılabilirler. Bunların birçoğunun mesane kanseri için daha yüksek sensitivitesi, daha düşük spesifitesi vardır. Bu nedenle yanlış pozitif testler gereksiz görüntülemeye ve mesane biopsilerine yol açar. Bu gibi testlerin, yüzeysel mesane kanserindeki karar verme sürecinde tedavi ve prognozda ilave bilgiler sağlayıp sağlamayacağı, konuyla ilgili çok-merkezli prospektif verilerin mevcut olmaması nedeniyle henüz bilinmemektedir (11)

Sistoskopi ve TUR

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

Şekil-5:



Mesane palpabl bir kitle olup olmadığını ve eğer tümör varsa, pelvik duvara fikse olup olmadığını değerlendirmek için anestezi altında hastaya bimanuel muayene yapılmalıdır. Bimanuel muayene hem TUR'dan önce hem de sonra yapılabilir. Rezeksiyondan sonra palpabl kitle varlığı ekstrevezikal tümör varlığını gösterir. Sistektomi öncesi radyoterapi sonuçlarının takibinde dikkate değer katkısı olabilir (14). Mesane tümörünün rezeksiyonu, tümörün yapısı ve mesane duvar katmanlarındaki yayılımı daha iyi ortaya koyabilmek amacıyla, mümkün olduğunca derin yapılmalıdır. Tümörün mesane duvarındaki katmanlarda yayılımı evrelemede ve prognozu belirlemede kullanılır. Patolojik değerlendirme için rezeksiyon edilen tümörün yüzeysel kısmı ve derin kısmı ayrı ayrı gönderilmelidir. Koterin yaygın kullanımı patolojik detayları bozabilir, bu yüzden koter artefaktından kaçınılmalıdır.

Tümörden ve şüpheli alanlardan biopsi, hastalığın yayılımını belirlemek için alınmalıdır. Histolojik yapı için soğuk biopsi ve hastalığın yayılımının tespiti için TUR biopsiler yapılmalıdır. Tümör yokluğunda sitoloji pozitifliği var ise veya herhangi bir papiller olmayan tümör varlığında normal mukozadan rastgele biopsilerin alınması gereklidir. Soliter papiller lezyonlarda rastgele biopsiler alınması kontrendikedir çünkü ilave bir bilgi sağlamaz ve mukozaya tümör ekilmesi gibi bir risk taşır. Prostatik üretraya yüksek sıklıkta yayılımından dolayı Tis şüphesi varlığında prostatik üretradan TUR biopsi alınmalıdır (14).

9 – TEDAVİ SEÇENEKLERİ

a - Yüzeysel Mesane Tümör Tedavisi

Ta - T1 lezyonların tedavisi

Ta-T1 lezyonlarının tedavi rejimleri planlanırken hastalığın rekürrens ve progresyon riski, yan etkileri ve maliyeti hesaba katılmalıdır. Bu grup hastalar için standart tedavi tümörün transüretal rezeksiyonu ve fulgurasyonudur. Özellikle düşük evre ve grade'li hastalarda etkinliği çok yüksektir. TUR yapılan hastaların ancak %10-15 inde ileri bir tedavi gerekebilir. Bunda da en etkili faktör tümörün klinik ve histopatolojik evresi ve biyolojik davranışdır. İnvaziv kansere progresyon riski vakaların çoğunda düşüktür, ancak vakaların %10'unu oluşturan yüksek grade T1G3 hastalarda oran %50'yi bulur (14). Hastalığın rekürrens ve progresyon riski, ilk TUR ve tanı çalışmaları ile elde edilen klinik ve patolojik veriler ile tahmin edilebilir. Bunlar yüzeysel mesane tümörlerinin prognostik faktörleri olarak bilinir.

Prognostik faktörler

Yüzeysel mesane tümörleri ile ilgili birçok büyük çalışma grupları, çeşitli prognostik faktörler ile ilgili tanımlamalarda bulunmuşlardır (15,16). Prognostik parametrelerin değerlendirilmesi kolay

olmakla beraber hastalık rekürrensi için önemleri düşüktür. Bunlar aşağıda sıralanmıştır.

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

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

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

Yüzeysel mesane kanserinde; tümör sayısı, tümör çapı, yıllık rekürrens sayısı, Ta/T1 hastalık durumu, grade'i CIS varlığı göz önünde bulundurularak rekürrens ve progresyon skoru tanımlanmıştır. Skorlama sistemine göre progresyon ve rekürrens için risk grupları oluşturulmuştur(17) (Tablo 4).

Tablo 4. Yüzeysel mesane tümörlerinde rekürrens ve progresyonda etkili faktörler

Faktör	Rekürrens	Progresyon
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör çapı		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Rekürrens		
Primer	0	0
≤ 1 rekürrens/yıl	2	2
> 1 rekürrens/yıl	4	2
Kategori		
Ta	0	0
T1	1	4
Eşlik eden CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade (1973 WHO)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam skor	0-17	0-23
CIS=Karsinoma in situ		

Rekürrens skoru	1 yıllık rekürrens olasılığı		5 yıllık rekürrens olasılığı		Rekürrens risk grubu
	%	(95 % CI)	%	(95 % CI)	
0	15	(10-19)	31	(24-37)	Düşük risk
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)	Orta risk
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)	
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)	Yüksek risk
Progresyon skoru	1 yıllık progresyon olasılığı		5 yıllık progresyon olasılığı		Progresyon risk grubu
	%	(95 % CI)	%	(95 % CI)	
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)	Düşük risk
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)	Orta risk
7-13	5	(%4-7)	17	(14-20)	Yüksek risk
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)	

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

TUR'dan sonraki 6 saat içinde tek doz intravezikal epirubisin veya mitomisin C uygulanması rekürrens oranını %50 azaltabilir ve bu yüzdendir ki mesane perforasyonu beklenmeyen tüm yüzeysel mesane tümörlü hastalarda uygulanmalıdır. BCG (Bacillus Calmette Guerin) kontrendikedir çünkü mesanedeki açık yaralara bağlı olarak sistemik yan etki tehlikesi vardır. Düşük riskli tümörlere, rekürrens ihtimali düşük olduğu için başka bir tedavi uygulamaya gerek yoktur. Nüks riski yüksek tümörler (rekürren multipl Ta-T1, G1-G2) 4-8 haftalık mesane instillasyonları ile tedavi edilmelidir. Ciddi mesane irritasyon bulgularının varlığında yakınmaları ağırlaştırmamak için ve daha sonra gelişecek mesane kontraksiyonunu önlemek üzere tedavi ertelenmeli veya durdurulmalıdır. Yan etkiler tedavi rejiminin yoğunluğuna bağlıdır (14).

İdame kemoterapi

Kemoterapötik ajanların instillasyonlarının tekrarlanması yarar net olarak tanımlanmamıştır. Ancak rekürrens ve progresyon olasılığı yüksek hastalarda ilk indüksiyon tedavisini takiben aylık intravezikal uygulamalara devam edilmesi önerilmektedir. TUR'dan sonra erken instillasyon uygulanmış orta riskli hastalarda idame kemoterapisinin 6 aydan daha uzun sürdürülmesinin, rekürrenslere ve/veya progresyonu önlemede bir yararı olduğu kanıtlanmamıştır (14). İntravezikal tedavi, tedaviden sonraki ilk fazda rekürrens şansını azaltmada etkili olabilir.

Rekürren Hastalığın Tedavisi

Rekürrens durumunda, ilk baştaki instillasyon programına dönülür. Yüksek riskli tümörlerde veya multipl rekürrenslerde, BCG'nin ispatlanmış faydasından dolayı BCG tedavisi önerilmektedir (18,19). T1 tümörler kasları infiltre ederek progrese olurlar ve buna göre tedavi edilmelidir.

İntravezikal uygulanan kemoterapötik ajanlar

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

İmmün düzenleyici ajanlar

İntravezikal uygulanan BCG'den başka hastalığın rekürrensini önlemede kemoterapötik ajanlar kadar başarılı olduğu ispatlanan diğer immunomodülatuar ajanlar; interferon, interlökin ve KLM (Keyhole Limpet Hemocyanin)'dir (14).

Tis'in Tedavisi

Tis'in güncel tedavisi, 6 hafta süreyle verilen BCG instillasyonlarından oluşmaktadır. Komplet yanıt hastaların %70'inden fazlasında elde edilir. Eğer sitoloji ve biopsi pozitif olarak devam ederse, bir diğer siklus ilave edilerek %15 komplet düzelme sağlanabilir. 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36'ncı aylardaki idame tedavi sikluslerinin, bu yüksek malignan hastalıkta rekürrensi önlediği savunulmaktadır. Eğer bu ikinci siklusdan sonra kür sağlanamazsa veya erken hastalık rekürrensi varsa, ürektomi ile birlikte sistektomi endikedir (14).

T1 G3 mesane tümörlerinin tedavisi

T1G3 mesane tümörlerin progresyona yatkınlığı yüksektir ve bu yüzden bazı merkezler üstün sağkalım oranı için erken sistektomi uygulama eğilimindedir. Yine de kemoterapotik ajanların instillasyonları ve BCG tedavisi ile hastaların %50' sinin mesanelerinin korunduğu gösterilmiştir (18,20). Hangi T1G3 tümörlere gerçekten erken sistektomi yapılması gerektiği tanımlanamamıştır, ancak solid yada papiller tümör görünümü, yüksek rekürrens oranı, multipl olması ve eşlik eden Tis varlığı gibi faktörler karar vermede etkilidir.

Yüzeyel mesane tümörlerinde izlem

Yüzeyel mesane tümörleri % 30 ile % 80 arasında rekürrens gösterdikleri için yakın izlem gerektirmektedirler. Mesane tümörleri en sık olarak yine mesanede nüks etmektedirler ve bu nedenle mesanenin değerlendirilmesi izlemin temelini oluşturmaktadır. Geçmişte izlem; ilk bir yıl 3 aylık ve bir yıldan sonra 6 aylık aralarla idrar sitolojisi ve sistoskopi ile gerçekleştirilmekteydi. Yeni tümör belirleyicileri üzerindeki çalışmalara rağmen etkin bir tümör belirleyicisinin bulunmaması, izlemde idrar sitolojisi ve sistoskopinin altın standart olarak yerini korumasına yol açmıştır (21). En önemli unsur, TUR sonrası 3. ayda yapılan sistoskopidir. Parmar, 3. aydaki sistoskopi ve risk gruplarına göre izlem sıklığını belirlemiştir (22,23)i

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde yürütülmüştür.

Çalışma Dizaynı:

Bu çalışmada; 2008 ile 2015 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde primer mesane tümörü nedeni ile TUR-MT yapılan, post op erken dönemde intravezikal tedavi alan ve en az iki yıllık izlemde rekürrens göstermeyen hastaların demografik ve histopatolojik özelliklerini içeren veriler retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar rekürrens gösteren hastalarla karşılaştırıldı. 67 hasta nüks etmeyen ve 51 hasta nüks edenler olmak üzere toplamda 118 hasta çalışmaya dahil edildi. En az 2 yıllık izlemi tamamlamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri olarak yaş, cinsiyet, meslek, kimyasal karsinogen maruziyeti, sigara içme durumu, TUR-MT patolojisi, tümör özellikleri, plastik eşya kullanımı, organik tarım ürünü kullanımı, hasta psikolojisi, sistemik hastalık varlığı, uyku düzeni, dializ öyküsü, konserve yiyecek tüketimi, ek ürolojik girişim öyküsü, 6 hafta intravezikal tedavi alma durumu, günlük sıvı alımı (su, çay, kahve tüketimi) ve yaşanan yer olarak incelendi.

Yöntem:

Daha önce mesane tümörü tanısı olmayan primer mesane tümörü saptanan hastalara ve rekürrens gösteren hastalara monopolar veya plazmakinetik TUR sistemiyle TUR-MT yapıldı. Operasyondan sonra 6 saat içinde tek doz intravezikal 50 mg epirubicin uygulandı. TUR-MT patolojisine göre hastalara 6 haftalık intravezikal epirubicin, mitomisin -c veya 6 hafta BCG tedavisi uygulandı. Epirubicin 50 mg, Mitomisin 20 mg ve BCG 81 mg haftada bir kez olmak üzere 6 hafta uygulandı. Hastalar operasyon sonrası sistoskopik takibe alındı. Sistoskopi sonuçlarına hastane veri kayıt sisteminden ulaşıldı. En az 2 yıllık takipte nüks etmeyen hastalar ve rekürrens gösteren hastalar iki ayrı grup olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri hastalar sistoskopi takiplerine geldiklerinde anket formlarıyla elde edildi. Hastalara sistoskopi sonrası tek doz fosfomisin tedavisi verildi.

İstatistiksel yöntem:

Tüm çalışma SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Simirnov Testi ile sınıandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum değerleri ile betimlendi. İki bağımsız ortalama Student t Testi, iki bağımsız medyan Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. İki bağımsız kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-kare (Fisher's Exact/Exact) Testi ile incelendi. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirildi ($p < 0.05$ istatistiksel anlamlı farklılık kabul edildi.).

4. BULGULAR

Yaş, nüks olmayan grupta ortalama 63.5 ± 10.3 ve nüks olan grupta ortalama 66.5 ± 10.4 olarak hesaplandı. Nüks olmayan ve olan grupların yaş ortalamaları homojen bulundu ($p = 0.121$).

Nüks olmayan grupta 56 (%83.6) hasta erkek ve 11 (%16.4) hasta kadındı. Nüks olan grupta 44 (%86.3) hasta erkek ve 7 (%13.7) hasta kadındı. Nüks olmayan ve olan grupların cinsiyet dağılımları homojen bulundu ($p = 0.687$).

Nüks olmayan grupta 6 (%9) hasta çalışmıyor, 14 (%20.9) hasta çiftçi, 10 (%14.9) hasta memur, 7 (%10.4) hasta işçi, 9 (%13.4) hasta şöför ve 21 (%31.3) hasta diğer meslekleri icra etmekteydi. Nüks olan grupta 5 (%9.8) hasta çalışmıyor, 10 (%19.6) hasta çiftçi, 7 (%13.7) hasta memur, 21 (%41.2) hasta işçi, 3 (%5.9) hasta şöför ve 5 (%9.8) hasta diğer meslekleri icra etmekteydi. Nüks olmayan ve olan grupların meslek dağılımları anlamlı olarak farklı bulundu ($p = 0.002$). **Bu farklılık nüks olan grupta işçi olarak çalışanlarının oranının nüks olmayan grupta işçi olarak çalışanların oranından yüksek ve nüks olan grupta diğer meslekleri icra edenlerin oranının nüks olmayan grupta diğer meslekleri icra edenlerin oranından düşük olmasından kaynaklanmaktaydı.**

Nüks olmayan grupta 15 (%22.4) hasta köyde, 2 (%3) hasta ilçede ve 50 (%74.6) hasta şehirde yaşamaktaydı. Nüks olan grupta 5 (%9.8) hasta köyde, 15 (%29.4) hasta ilçede ve 31 (%60.8) hasta şehirde yaşamaktaydı. Nüks olmayan ve olan grupların yaşadıkları yer dağılımları anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0.001$). **Bu farklılık nüks olan grupta ilçede yaşayanların oranının nüks olmayan grupta ilçede yaşayanların oranından yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı** (Tablo 1).

Tablo1. Demografik özellikler

	Nüks		p
	Yok (n=67)	Var (n=51)	
Yaş (<i>Ortalama±SS</i>)	63.5±10.3	66.5±10.4	0.121
Cinsiyet (n, %)			
Erkek	56 (%83.6)	44 (%86.3)	0.687
Kadın	11 (%16.4)	7 (%13.7)	
Meslek (n, %)			
Çalışmıyor	6 (%9)	5 (%9.8)	0.002
Çiftçi	14 (%20.9)	10 (%19.6)	
Memur	10 (%14.9)	7 (%13.7)	
İşçi	7 (%10.4)	21 (%41.2)	
Şöför	9 (%13.4)	3 (%5.9)	
Diğer	21 (%31.3)	5 (%9.8)	
Yaşanılan yer (n, %)			
Köy	15 (%22.4)	5 (%9.8)	<0.001
İlçe	2 (%3)	15 (%29.4)	
Şehir	50 (%74.6)	31 (%60.8)	

Nüks olmayan grupta 5 (%7.5) hasta sigara içmiyor, 23 (%34.3) hasta sigara bırakmış ve 39 (%58.2) hasta aktif olarak sigara içiyordu. Nüks olan grupta 11 (%21.6) hasta sigara içmiyor, 22 (%43.1) hasta sigara bırakmış ve 18 (%35.3) hasta aktif olarak sigara içiyordu. Nüks olmayan ve olan grupların sigara kullanım dağılımları anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0.018$). **Bu farklılık nüks olan grupta sigara içmeyenlerin oranının nüks olmayan grupta sigara içmeyenlerin oranından yüksek ve nüks olan grupta sigara içenlerin oranının nüks olmayan grupta sigara içenlerin oranından düşük olmasından kaynaklanmaktaydı.**

Sigara tüketimi, nüks olmayan grupta medyan 40 (0-100) paket/yıl ve nüks olan grupta medyan 30 (0-120) paket/yıl olarak hesaplandı. Nüks olmayan ve olan grupların sigara tüketimi medyan değerleri arasında farklılık bulunamadı ($p=0.065$).

Nüks olmayan grupta 38 (%56.7) hasta karsinojene maruz kalmazken, 29 (%43.3) hastada karsinojene maruziyet vardı. Nüks olan grupta 43 (%84.3) hasta karsinojene maruz kalmazken, 8 (%15.7) hastada karsinojene maruziyet vardı. **Tütün,eter,vernük,cila,ayakkabı boyası,benzin,mazot gibi maddeler hastaların meslekleri nedeni ile maruz kaldıkları kimyasal karsinojenler olarak düşünöldü. Nüks olmayan ve olan gruplarda karsinojene maruziyet varlığı açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0.001$).**

Nüks olmayan grupta 28 (%41.8) hasta plastik eşya kullanmazken, 39 (%58.2) hastada plastik eşya kullanıyordu. Nüks olan grupta 31 (%60.8) hasta plastik eşya kullanmazken, 20 (%39.2) hastada plastik eşya kullanıyordu. Nüks olmayan ve olan gruplarda plastik eşya kullanımı açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0.041$) (Tablo 2).

Tablo 2. Sigara ve karsijone maruziyet öyküsü

	Nüks		p
	Yok (n=67)	Var (n=51)	
Sigara kullanımı (n, %)			
İçmiyor	5 (%7.5)	11 (%21.6)	0.018
Bırakmış	23 (%34.3)	22 (%43.1)	
İçiyor	39 (%58.2)	18 (%35.3)	
Sigara tüketimi (pk/yıl) (Medyan, Min-Maks)	40 (0-100)	30 (0-120)	0.065
Karsinogene maruziyet (n, %)			
Yok	38 (%56.7)	43 (%84.3)	0.001
Var	29 (%43.3)	8 (%15.7)	
Plastik eşya kullanımı (n, %)			
Kullanmıyor	28 (%41.8)	31 (%60.8)	0.041
Kullanıyor	39 (%58.2)	20 (%39.2)	

Nüks olmayan grupta 41 (%61.2) hasta evre TA ve 26 (%38.8) hasta evre T1'di. Nüks olan grupta 32 (%62.7) hasta evre TA ve 19 (%37.3) hasta evre T1'di. Nüks olmayan ve olan grupların evreleri arasında farklılık saptanamadı (p=0.864).

Nüks olmayan grupta 23 (%34.3) hasta grade 1, 11 (%16.4) hasta grade 2, 13 (%19.4) hasta grade 2a, 10 (%14.9) hasta grade 2b ve 10 (%14.9) hasta grade 3'dü. Nüks olan grupta 19 (%37.3) hasta grade 1, 2 (%3.9) hasta grade 2, 8 (%15.7) hasta grade 2a, 10 (%19.6) hasta grade 2b ve 12 (%23.5) hasta grade 3'dü. Nüks olmayan ve olan grupların gradeleri arasında farklılık saptanamadı (p=0.205).

Nüks olmayan grupta 46 (%68.7) hastada tek odak ve 21 (%31.3) hastada multipl odak vardı. Nüks olan grupta 32 (%62.7) hastada tek odak ve 19 (%37.3) hastada multipl odak vardı. Nüks olmayan ve olan grupların odak sayıları arasında farklılık saptanamadı (p=0.502).

Nüks olmayan grupta 7 (%10.4) hasta karşı duvar, 3 (%4.5) hasta kubbe, 12 (%17.9) hasta sağ orifis etrafı, 20 (%29.9) hasta sağ yan duvar, 14 (%20.9) hasta sol orifis etrafı ve 11 (%16.4) hasta sol yan duvar lokalizeydi. Nüks olan grupta 9 (%17.6) hasta karşı duvar, 1 (%2) hasta kubbe, 12 (%23.5) hasta sağ orifis etrafı, 14 (%27.5) hasta sağ yan duvar, 7 (%13.7) hasta sol orifis etrafı, 6 (%11.8) hasta sol yan duvar ve 2 (%3.9) hasta boyun lokalizeydi. Nüks olmayan ve olan grupların lokalizasyonları arasında farklılık saptanamadı (p=0.435).

Boyut, nüks olmayan grupta medyan 3 (1-7) cm ve nüks olan grupta medyan 3 (1-7) cm olarak hesaplandı. Nüks olmayan ve olan grupların boyut medyan değerleri arasında farklılık bulunamadı (p=0.936).

Nüks olmayan grupta 62 (%92.5) hasta papiller, 4 (%6) hasta solid ve 1 (%1.5) hasta solidopapiller tümör tipine sahipti. Nüks olan grupta 41 (%80.4) hasta papiller ve 10 (%19.6) hasta solid tümör tipine sahipti. **Bu farklılık nüks olan grupta solid tümör oranının yüksek olması ile ilgili olabilir. Nüks olmayan ve olan grupların tümör tipleri anlamlı olarak farklı bulundu** (p=0.041) (Tablo 3) .

Tablo 3. Tümör özellikleri

	Nüks		p
	Yok (n=67)	Var (n=51)	
Evre (n, %)			
TA	41 (%61.2)	32 (%62.7)	0.864
T1	26 (%38.8)	19 (%37.3)	
Grade (n, %)			
G1	23 (%34.3)	19 (%37.3)	0.205
G2	11 (%16.4)	2 (%3.9)	
G2A	13 (%19.4)	8 (%15.7)	
G2B	10 (%14.9)	10 (%19.6)	
G3	10 (%14.9)	12 (%23.5)	
Odak sayısı (n, %)			
Tek	46 (%68.7)	32 (%62.7)	0.502
Multibil	21 (%31.3)	19 (%37.3)	
Lokalizasyon (n, %)			
Karşı duvar	7 (%10.4)	9 (%17.6)	0.435
Kubbe	3 (%4.5)	1 (%2)	
Sağ orifis etrafı	12 (%17.9)	12 (%23.5)	
Sağ yan duvar	20 (%29.9)	14 (%27.5)	
Sol orifis etrafı	14 (%20.9)	7 (%13.7)	
Sol yan duvar	11 (%16.4)	6 (%11.8)	
Boyun	0 (%0)	2 (%3.9)	
Boyut (Medyan, Min-Maks)	3 (1-7)	3 (1-7)	0.936
Tümör tipi (n, %)			
Papiller	62 (%92.5)	41 (%80.4)	0.041
Solid	4 (%6)	10 (%19.6)	
Solidopapiller	1 (%1.5)	0 (%0)	

Nüks olmayan grupta 6 haftalık **idame tedavisi** 2 (%3) hasta almamış, 12 (%17.9) hasta 6 haftalık BCG **idame tedavisi** , 29 (%43.3) hasta 6 haftalık epirubicin **idame tedavisi** ve 24 (%35.8) hasta 6 haftalık mitomisin **idame tedavisi** aldığı saptandı. Nüks olan grupta 6 haftalık **idame tedavisi** 14 (%27.5) hasta almamış, 22 (%43.1) hasta 6 haftalık BCG **idame tedavisi**, 6 (%11.8) hasta 6 haftalık epirubicin **idame tedavisi** ve 9 (%17.6) hasta 6 haftalık mitomisin **idame tedavisi** aldığı saptandı. Nüks olmayan ve olan grupların 6 haftalık idame tedavisi anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.001$). **Bu farklılık nüks olan grupta BCG tedavisi alanların oranının nüks olmayan grupta BCG tedavisi alanların oranından yüksek ve nüks olan grupta epirubisin tedavisi alanların oranının nüks olmayan epirubisin tedavisi alanların oranından düşük olmasından kaynaklanmaktaydı.**Bu literatürle ve BCG tedavisinin mesane tümörlerinde kullanım amacı ile tamamen ters düşmektedir

Nüks olmayan grupta 64 (%95.5) hasta 3 ay ve 3 (%4.5) hasta 6 aylık periyodlarla takip edildi. Nüks olan grupta 51 (%100) hastanın tamamı 3 aylık periyodlarla takip edildi. Nüks olmayan ve olan grupların takip aralıkları arasında anlamlı farklılık saptanamadı ($p=0.257$).

Takip süresi, nüks olmayan grupta medyan 24 (24-48) ay ve nüks olan grupta medyan 24 (6-108) ay olarak hesaplandı. Nüks olmayan ve olan grupların takip süresi medyan değerleri arasında farklılık bulunamadı ($p=0.366$) (Tablo 4).

Tablo 4. Tedavi özellikleri

	Nüks		p
	Yok (n=67)	Var (n=51)	
6 hafta idame (n, %)			
Idame yok	2 (%3)	14 (%27.5)	<0.001
BCG	12 (%17.9)	22 (%43.1)	
Epirubisin	29 (%43.3)	6 (%11.8)	
Mitomisin	24 (%35.8)	9 (%17.6)	
Takip aralığı (n, %)			
3 ay	64 (%95.5)	51 (%100)	0.257
6 ay	3 (%4.5)	0 (%0)	
Takip süresi (ay) (<i>Medyan, Min-Maks</i>)	24 (24-48)	24 (6-108)	0.366

Nüks olmayan grupta 30 (%44.8) hastada sistemik hastalık yok, 7 (%10.4) hasta DM, 17 (%25.4) hasta HT, 9 (%13.4) hasta DM+HT ve 4 (%6) hastada diğer sistemik hastalıklar vardı. Nüks olan grupta 30 (%58.8) hastada sistemik hastalık yok, 6 (%11.8) hasta DM, 8 (%15.7) hasta HT, 5 (%9.8) hasta DM+HT ve 2 (%3.9) hastada diğer sistemik hastalıklar vardı. Nüks olmayan ve olan gruplarda sistemik hastalık varlığı açısından anlamlı olarak farklılık saptanamadı ($p=0.556$).

Nüks olmayan grupta 66 (%98.5) hastada diyaliz yokken, 1 (%1.5) hastada diyaliz vardı. Nüks olan grupta 50 (%98) hastada diyaliz yokken, 1 (%2) hastada diyaliz vardı. Nüks olmayan ve olan gruplarda diyaliz varlığı açısından anlamlı farklılık saptanamadı ($p>0.999$).

Nüks olmayan grupta 66 (%98.5) hastada KT/RT yokken, 1 (%1.5) hastada KT/RT vardı. Nüks olan grupta 47 (%92.2) hastada KT/RT yokken, 4 (%7.8) hastada KT/RT vardı. Nüks olmayan ve olan gruplarda KT/RT varlığı açısından anlamlı farklılık saptanamadı ($p=0.164$).

Nüks olmayan grupta 50 (%74.6) hastada diğer ürolojik girişimler yokken, 17 (%25.4) hastada diğer ürolojik girişimler vardı. Nüks olan grupta 44 (%86.3) hastada diğer ürolojik girişimler yokken, 7 (%13.7) hastada diğer ürolojik girişimler vardı. Nüks olmayan ve olan gruplarda diğer ürolojik girişim varlığı açısından anlamlı farklılık saptanamadı ($p=0.119$).

Nüks olmayan grupta 12 (%17.9) hastanın psikolojisi negatif, 55 (%82.1) hastanın psikolojisi pozitif. Nüks olan grupta 5 (%9.8) hastanın psikolojisi negatif, 46 (%90.2) hastanın psikolojisi pozitif. Nüks olmayan ve olan gruplarda hasta psikolojisi açısından anlamlı farklılık saptanamadı ($p=0.214$).

Nüks olmayan grupta 12 (%17.9) hastada düzenli uyku yokken, 55 (%82.1) hastada düzenli uyku vardı. Nüks olan grupta 12 (%23.5) hastada düzenli uyku yokken, 39 (%76.5) hastada düzenli uyku vardı. Nüks olmayan ve olan gruplarda düzenli uyku açısından anlamlı farklılık saptanamadı ($p=0.453$)(Tablo 5).

Tablo 5. Diğer özellikler

	Nüks		p
	Yok (n=67)	Var (n=51)	
Sistemik hastalık (n, %)			
Yok	30 (%44.8)	30 (%58.8)	0.556
DM	7 (%10.4)	6 (%11.8)	
HT	17 (%25.4)	8 (%15.7)	
DM+HT	9 (%13.4)	5 (%9.8)	
Diğer	4 (%6)	2 (%3.9)	
Diyaliz (n, %)			
Yok	66 (%98.5)	50 (%98)	>0.999
Var	1 (%1.5)	1 (%2)	
KT/RT (n, %)			
Yok	66 (%98.5)	47 (%92.2)	0.164
Var	1 (%1.5)	4 (%7.8)	
Diğer ürolojik girişimler (n, %)			
Yok	50 (%74.6)	44 (%86.3)	0.119
Var	17 (%25.4)	7 (%13.7)	
Hasta psikolojisi (n, %)			
Negatif	12 (%17.9)	5 (%9.8)	0.214
Pozitif	55 (%82.1)	46 (%90.2)	
Düzenli uyku (n, %)			
Yok	12 (%17.9)	12 (%23.5)	0.453

Nüks olmayan grupta 12 (%17.9) hasta organik tarım ürünü tüketimine dikkat etmezken, 55 (%82.1) hasta organik tarım ürünü tüketimine dikkat ediyordu. Nüks olan grupta 16 (%31.4) hasta organik tarım ürünü tüketimine dikkat etmezken, 35 (%68.6) hasta organik tarım ürünü tüketimine dikkat ediyordu. Nüks olmayan ve olan gruplarda organik tarım ürününe dikkat etme açısından anlamlı farklılık saptanamadı ($p=0.089$).

Nüks olmayan grupta 52 (%77.6) hasta konserve yiyecek tüketmezken, 15 (%22.4) hasta konserve yiyecek tüketiyordu. Nüks olan grupta 38 (%74.5) hasta konserve yiyecek tüketmezken, 13 (%25.5) hasta konserve yiyecek tüketiyordu. Nüks olmayan ve olan gruplarda konserve yiyecek tüketimi açısından anlamlı farklılık saptanamadı ($p=0.695$).

Su tüketimi, nüks olmayan grupta medyan 5 (2-20) bardak/gün ve nüks olan grupta medyan 8 (2-20) bardak/gün olarak hesaplandı. Nüks olmayan ve olan grupların günlük su tüketimi medyan değerleri arasında farklılık saptandı ($p=0.004$).

Çay tüketimi, nüks olmayan grupta medyan 5 (2-20) bardak/gün ve nüks olan grupta medyan 5 (0-15) bardak/gün olarak hesaplandı. Nüks olmayan ve olan grupların günlük çay tüketimi medyan değerleri arasında farklılık bulunamadı ($p=0.468$).

Nüks olmayan grupta 63 (%94.0) hasta kahve tüketmiyor veya arasıra tüketiyor, 4 (%6.0) hasta günde 1-2 fincan kahve tüketiyordu. Nüks olan grupta 25 (%49) hasta kahve tüketmiyor veya arasıra tüketiyor, 26 (%51) hasta günde 1-2 fincan kahve tüketiyordu. **Nüks olmayan ve olan gruplarda kahve tüketimi açısından anlamlı farklılık saptandı** ($p<0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Beslenme alışkanlıkları

	Nüks		p
	Yok (n=67)	Var (n=51)	
Organik tarım ürünü tüketimi (n, %)			
Dikkat etmiyor	12 (%17.9)	16 (%31.4)	0.089
Dikkat ediyor	55 (%82.1)	35 (%68.6)	
Konserve yiyecek tüketimi (n, %)			
Tüketmiyor	52 (%77.6)	38 (%74.5)	0.695
Tüketiyor	15 (%22.4)	13 (%25.5)	
Su (bardak/gün) (<i>Medyan, Min-Maks</i>)	5 (2-20)	8 (2-20)	0.004
Çay (bardak/gün) (<i>Medyan, Min-Maks</i>)	5 (0-20)	5 (0-15)	0.468
Kahve			
İçmiyor/Ara sıra	63 (%94.0)	25 (%49)	<0.001
1-2 fincan/gün	4 (%6.0)	26 (%51)	

Nüks olan grupta, nüks pT; 4 (%8.2) hasta CIS, 36 (%73.5) hasta TA, 7 (%14.3) hasta T1 ve 2 (%4.1) hasta T2 olarak saptandı.

Nüks olan grupta, nüks grade; 4 (%8.2) hasta CIS, 28 (%57.1) hasta G1, 1 (%2) hasta G2, 3 (%6.1) hasta G2A, 4 (%8.2) hasta G2B ve 9 (%18.4) hasta G3 olarak saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Nüks patolojisi

	n (%)
Nüks pT	
CIS	4 (%8.2)
TA	36 (%73.5)
T1	7 (%14.3)
T2	2 (%4.1)
Nüks Grade	
CIS	4 (%8.2)
G1	28 (%57.1)
G2	1 (%2)
G2A	3 (%6.1)
G2B	4 (%8.2)
G3	9 (%18.4)

5. TARTIŞMA

Mesane kanseri etyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Sosyoekonomik durumun çok fakirden zengine beş sınıfa ayrılarak incelendiği bir çalışmada erkek/kadın ve ırk/etnik köken etkisi dikkate alındığında dahi sosyal sınıf derecesinin artması ile mesane kanserinin arttığı gösterilmiştir (24)

ABD’de son 15 yılda mesane kanseri insidansında yaklaşık %40’ lık bir artış görülmüştür (25). Mesane kanseriyle ilgili tarama çalışmaları henüz tam yapılamadığından epidemiyolojistler bu artışı karsinojenlere maruz kalmayla açıklamışlardır (26,27). Çalışmamıza dahil edilen nüks etmeyen olguların 38’inde (% 56.7) ve nüks eden olguların 43’ünde(%84.3) karsinojenlere maruziyet saptanmadı. Tütün,eter,vernük,cila,ayakkabı boyası,benzin,mazot gibi maddeler hastaların meslekleri nedeni ile maruz kaldıkları kimyasal karsinojenler olarak düşünüldü.Karsinojen maruziyetinin mesane tümör etyolojisinde en önemli nedenlerden biri olduğu düşünülürse nüks etmeyen guruptaki düşük karsinojen maruziyetinin nedeninin çalışmadaki hasta sayısının yeterli olmamasıyla ilişkili olabileceği kanaatindeyiz.

Sigara kullanımı, mesane kanseri için belirlenmiş en önemli risk faktörüdür. Zeegers ve ark. çalışmasında sigara kullanımının mesane kanseri gelişme riskini 3-4 kat artırdığı gösterilmiştir (28). Sigara ile mesane kanseri arasında direkt olarak patofizyolojik ilişki olduğu gösterilmiştir. Sigara; β -naftilamin ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi mesane kanserine yol açtığı bilinen aromatik aminler içermektedir. Bu maddeler, böbrek yoluyla atılmakta ve üriner sistemde karsinojenik etki yaratmaktadırlar (1). Ülkemiz kaynaklı değerlendirmede, erkeklerde mesane kanserlerinin İzmir’ de %52’sinin, Türkiye’ de ise %40’ının sigaraya bağlı olduğu saptanmıştır (5). Bizim çalışmamızda hastaların nüks etmeyen gurupta 62’si (%92.5) ve nüks eden gurupta 40’ı (%78.4) içiyor veya hayatının bir döneminde sigara içmişti.Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.Sigaranın nüks eden gurupta daha düşük oranda olmasının çalışmadaki hasta sayısının yeterli olmamasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Meslek ilk tespit edilen ve ikinci derecede önemli risk faktörüdür. Mesleki maruziyetlerin bütün mesane kanserlerinin %5-25 kadarında rol oynadığı tahmin edilmektedir (29). Mesane kanseri riski ile birebir ilişkili olmamakla birlikte β -naftilamin, 4-aminobifenil ve benzidin maruziyetleri, özellikle tekstil boyası işçilerin ve lastik teker endüstrisinde çalışanların maruz kaldığı özel ajanlardır. Çalışma alanlarında bu özel kimyasalların yasaklanması ve katı denetimler sayesinde Batı topluluklarındaki mesane kanseri insidansı minimal azalmıştır (30). Ancak mesane karsinogenezinde önemli ortotoluidin gibi aday kimyasallar; boya, lastik, kimya ve pestisit sektörlerinde halen kullanılmaktadır. Kaynağı tam belirlenememekle birlikte 4-aminobifenil çevrede yaygın olarak bulunmaktadır (31). Çalışmamıza dahil edilen nüks etmeyen guruptaki hastaların 4’ü(%5.9) ve nüks

eden guruptaki hastaların 7'si(13.7) riskli meslek grubundaydı. Bu durum mesleki maruziyet nükse önemli etkisi olduğunu göstermektedir.

Kahve ile mesane kanseri riski arasındaki ilişki sıkça araştırılmıştır. Zayıf bir pozitif birliktelik bulguları olsa da araştırma sonuçları tutarsızdır (32). Bu tutarsızlıkların çoğunun nedeni kahveyle birlikte içilen sigara gibi faktörlerin iyi araştırılmamasıdır. Kahvenin sıklıkla sigara ile birlikte içilmesi mesane kanseriyle bariz ilişkiye neden olabilir. Kafein mesane kanseri riskini artırıyorsa bile bu risk epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konulamayacak kadar azdır (24). Çalışmaya dahil edilen hastalardan nüks etmeyen gurupta 63'ü (%94) kahve içmiyorken 4'sı (%6) kahve içiyordu. Nüks eden gurupta 25'i(%49) kahve içmiyorken 26'sı(%51) kahve içiyordu. Bu nüks etmede anlamlı bir faktör olarak düşünülebilir .

Radyoterapi mesane kanseri için bilinen bir risk faktörüdür. Kaldor ve ark. daha önce over kanseri nedeniyle radyoterapi yapılan bir grup hastanın takiplerinde mesane kanseri oluşumu riskini araştırmışlar ve sadece cerrahi tedavi ile tedavi edilen hastalarla kıyaslandığında radyoterapi veya kemoterapi (thiotepa ve melphalan) verilen hastalarda mesane tümörü riskinin arttığını göstermişlerdir (33). Bizim çalışmamızda nüks etmeyen gurupta sadece 1 hastada (%1.5) radyoterapi öyküsü mevcutken nüks eden gurupta 4(%7.8) hastada radyoterapi öyküsü mevcuttu. Çalışmamızdaki bu bulgunun yeterli hasta sayısına ulaşamaması nedeni ile anlamlı çıkmamış olabileceği kanatındeyiz.

Diyetsel faktörlerin mesane kanseri üzerine olan etkileri birçok çalışmada irdelenmiştir. Meyve ve sebzeler (özellikle narenciye, elma, çilek, domates, havuç), karsinojenik maddelerin detoksifikasyonunda rol oynayan önemli komponentler içermektedir. Bu nedenle, DNA hasarlanmasını ve oksidatif hasarı önlerler. De Stefani ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada; çay, kahve ve bunlara eklenmiş olan şekerin mesane kanseri oluşma riskini yaklaşık 3 kat kadar attırdığını, taze sebze, meyve içerikli beslenmede ise böyle bir riskin olmadığı saptanmıştır (34). Rot ve ark.'nın çalışmasında ise total alınan sebze ve meyve miktarının mesane kanseri riskini azaltmadığı ancak yüksek oranda lifli sebzelerin alınmasıyla bu riskin azaldığı gösterilmiştir (35). Çalışmamıza dahil edilen nüks etmeyen gurupta 55 hasta(%82.1) ve nüks eden gurupta 35(%68.6) hasta organik tarım ürün tüketimine dikkat ediyordu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması çalışmamızda yeterli hasta sayısına ulaşamamız nedeni ile olabilir. Yine de oransal veriler beslenmenin mesane kanserinde nüksü önlemede önemli faktörlerden biri olabileceğini göstermektedir.

TUR-MT sonrasında erken postoperatif dönemde uygulanan tek doz kemoterapinin rekürrensleri %50 oranında azaltabildiğine dair çalışmalar bulunmakta ve bu uygulamadan sonra düşük riskli hastalarda ek başka tedavi seçeneklerine gerek olmadığı bildirilmektedir (36). Bizim çalışmamızda olguların tamamı postoperatif erken dönemde intravezikal tedavi aldı. Nüks etmeyen olguları incelediğimiz çalışmamızda postoperatif tek doz intravezikal tedavinin rekürrensi engellemede etkili olabileceğini göstermektedir. Sylvester erken postoperatif dönemde intravezikal kemoterapiyi değerlendiren 7 randomize çalışmanın meta-analizinde tek doz kemoterapinin rekürrens riskini %39 oranında azalttığını saptamıştır. Yine bu meta-analiz sonucunda hem tek

tümörü olan olgularda hem de multiple tümörlü olgularda bu risk azalması oluşmasına karşın tek tümörü olan olgularda %35.8, multiple tümörlülerde ise %65.2 oranında rekürrens saptanmıştır (37).

Yüzeyel mesane tümörlü hastalarda nüks ve progresyonu önlemek ve sistemik tedavilerin morbiditesinden kaçınmak için, mesane içine üretral katater yardımıyla immünoterapötik veya kemoterapötik ajanlar verilebilir. Rekürrens ve progresyonu önlemede etkin olduğu gibi rezeksiyonu imkansız olan yaygın yüzeyel tümörlerin tedavisinde de etkinliği vardır (38,39). Bizim çalışmamızda nüks etmeyen grupta sadece 2'si (%3) ve nüks eden grupta 14(%27.5) hasta intravezikal 6 haftalık idame tedavisi almamıştı. Bu bulgu istatikselsel olarak anlamlı bulundu..Bu durum nüksü engellemede intravezikal tedavinin önemini göstermektedir.

Rekürrens ve progresyon için ayrı uzun ve kısa dönem riskleri belirleyebilmek amacıyla 2006 yılında, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Genito-Urinary Cancer Group (GUCCG) en anlamlı 6 klinik ve patolojik parametreye dayanan skorlama sistemi ve risk tabloları geliştirmiştir EORTC veri havuzu, bu skorlama sistemi ve tablolar için temel oluşturmuştur. Ta ve T1 evre mesane kanseri tanısı konulan 2596 hasta, 7 ayrı EORTC-GUCCG çalışma koluna randomize edilmiş, sadece CİS bulunan hastalar ise çalışma dışı bırakılmıştır. Randomize edilen hastaların da %78'i intravezikal kemoterapi almıştır. Bununla beraber hiçbir hastaya, sekonder TUR veya idame BCG tedavisi uygulanmamıştır. Skorlama sistemi tümör sayısı, boyutu, önceki rekürrens oranı, T evresi, eşlik eden CİS varlığı ve tümör derecesi esas alınarak oluşturulmuş, toplam puanlar rekürrens ve progresyon için ayrı ayrı hesaplanmıştır (40).

Çalışmaya dahil edilen nüks etmeyen grupta hastaların patolojik evresi 41 (%61.2) hastada Ta ve 26 (%38.8) hasta T1'di. Tümör gradeleri 23 (%34.3) hastada G1, 11 (%16.4) hastada G2, 13 (%19.4) G2A, 10 (%14.9) hastada G2B ve 10 (%14.9) hastada G3'tü. Nüks eden grupta 32(%62.7) hastada Ta ve 19(%37.3) hasta T1'di.Tümör gradeleri 19(%37.3) hastada G1, 2(%3.9) hastada G2, 8(%15.7) hastada G2A, 10(%19.6) hastada G2B ve 12(%23.5) hastada G3'tü.Çalışmamızda nüks etmeyen hastaların çoğunlukla Ta patolojiye sahip olduğu ve düşük grade'li hastalar olduğu görülmektedir. Rekürrens için önemli faktörlerden biri olan tümör sayısına baktığımızda olgulardan çoğunluğunda,nüks etmeyen grupta 46 (%68.7) hastada tek odakta tümör saptandı. Nüks eden grupta 32(%62.7) hastada tek odakta tümör saptandı.Rekürrensi için tümör boyutu (≥ 3 cm) risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmıştır (40). Bizim çalışmamızda ortalama tümör boyutu her iki grupta da 3 cm idi. Bu durum çalışmanın yeterli hasta sayısına sahip olmamasına bağlı olabilir.

Tümör lokalizasyonunun rekürrense etkisinin araştırıldığı bir çalışmada üreter orifis etrafına lokalize tümörün rekürrens için prediktif olduğu belirtilmiştir (41). Çalışmamızda nüks etmeyen grupta 26 hastada (%39),nüks eden grupta 19(%37.3) hastada orifis etrafında tümör saptanmıştır. Hastaların çoğunluğunda orifis dışında tümör gözlenmesi

literatürü destekleyen bir bulgudur.

Kronik böbrek yetmezliğinin tümör rekürrensi ve progresyonu için kötü prognoz olduğu bildirilmiştir(42). Bizim çalışmamızda da nüks etmeyen grupta sadece 1 hastada nüks eden grupta da 1 hastada kronik böbrek yetmezliği saptanması, mevcut literatürle tutarsız bir durum gibi görünmektedir.

Fazla miktarda sıvı alımı işeme frekansının artması ile üriner karsinogenlerin mesane ürotelyumuna temas zamanını kısaltarak mesane kanser riskini azatlığını gösteren çalışmalar mevcuttur (55-57) Çalışmamızda nüks etmeyen grupta günlük su tüketimi ortalama 5 bardak/gün (2-20),nüks eden grupta 8 bardak/gün(2-20) idi. Bu istatikselsel olarak anlamlı saptandı fakat öne sürülen mekanizmayla çelişkili görünmekte.

Literatürde diabetin yüzeysel mesane kanserinde rekürrens ve progresyonda etkisi olduğu gösterilmiştir.(58) Nüks etmeyen hastaları incelediğimiz çalışmamızda diabeti olan 16(%23.8) mevcuttu. Nüks eden grupta ise 11(%21.6) hastada diabet mevcuttu.Bu bulgu istatikselsel olarak da anlamlı olmamakla birlikte literatürle çelişkili görünmektedir

Literatürde kanser gelişiminde hipertansiyonun rolü tartışmalıdır (59). Buna karşın BCG tedavisi sonrası mesane kanseri rekürrensini arttırdığını gösteren çalışma da mevcuttur (60) . Çalışmamızda nüks etmeyen grupta 26(%38.8) hastada ve nüks eden grupta 13(%25.5) hastada hipertansiyon öyküsü bulumaktaydı.

Boorjian ve ark. prostat kanseri tedavisinde uygulanan radyoterapinin mesane kanseri riskini artırdığını göstermişlerdir(61). Bizim çalışmamızda nüks etmeyen grupta 1 hastada nüks eden grupta 4 hastada radyoterapi öyküsü bulunması literatürü destekleyen bir bulgudur.Bu durumun istatikselsel olarak anlamlı bulunmamasının hasta sayısının azlığıyla ilişkili olabileceği kanaatindeyiz

Çalışmamızda nüks etmeyen grupta 28(%41.8) hasta, nüks eden grupta ise 31(%60.8) hasta plastik eşya kullanmıyordu. Çalışmamızda bu kriter istatikselsel olarak anlamlı bulundu.

SONUÇ

Yüzeyel mesane tümörlerinde TUR-MT standart tedavidir. Kas invaziv olmayan mesane tümörleri tanı anında %70'i Ta, %20'si T1, %10'u ise; Tis'dir. Bu tümörlerin yaklaşık %70'i nüks ederken, %20-30'u daha ileri evre veya patolojik dereceye progresyon gösterirler. Biz çalışmamızda iki yıllık izlemde nüks etmeyen hastaların demografik ve histopatolojik özelliklerini inceledik.

Çalışmamızda hastaların sigara kullanımı durumu, meslek durumu, kimyasal karsinojene maruziyet, plastik eşya kullanımı, günlük sıvı alımı, dialize girip girmediği, kemoterapi alma durumu ,radyoterapi alma durumu ,yaşanılan yer,sistemik hastalık varlığı ,post op dönemde 6 haftalık intravezikal alma durumu,tümör patolojisi,sayısı ve lokalizasyonu açısından hastaları inceledik.

Karsinojenlere maruziyetin ,sigara kullanımının, riskli meslek grubunun,yaşanılan yerin, günlük sıvı alımının, plastik eşya kullanımının, 6 hafta idame tedavinin,günlük kahve tüketiminin,tümör tipinin tümör nüksünde önemli parametler olduğunu gözlemledik.

Mesane kanserinin nüksünde veya nüks etmemesinde birçok faktörün rol alabileceğini düşünüyoruz. Çevresel faktörlerin yanında moleküler ve genetik faktörler de rol oynayabilir. Bu konuyla ilgili daha fazla hasta sayısına sahip, prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

7. ÖZET

Primer mesane tümörü olan 2 yıllık izlemde nüks etmeyen hastaların demografik ve histopatolojik özellikleri

Amaç: Primer mesane tümörü olan 2 yıllık izlemde nüks etmeyen hastaların demografik ve histopatolojik özelliklerini incelemek ve mesane kanser nüksünü engellemeye yönelik bulgular elde edebilmektir.

Gereç ve yöntem: Kliniğimizde primer mesane tümörü nedeni ile TUR-MT yapılan, post op erken dönemde intravezikal tedavi alan ve en az iki yıllık izlemde rekürrens göstermeyen hastaların demografik özelliklerini içeren veriler retrospektif olarak incelendi. Bu veriler rekürrens gösteren hastalarla karşılaştırıldı. 67 hasta primer mesane tm tanılı 51 hasta rekürrens gösterenler olmak üzere toplamda 118 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve histopatolojik özellikleri olarak yaş, cinsiyet, meslek, kimyasal karsinojen maruziyeti, sigara içme durumu, TUR-MT patolojisi, tümör özellikleri, plastik eşya kullanımı, organik tarım ürünü kullanımı, hasta psikolojisi, sistemik hastalık varlığı, uyku düzeni, dializ öyküsü, konserve yiyecek tüketimi, ek ürolojik girişim öyküsü, 6 hafta intravezikal tedavi alma durumu, günlük sıvı alımı (su, çay, kahve tüketimi) ve yaşanan yer olarak incelendi.

Bulgular: Nüks olmayan grupta ortalama yaş 63.5 ± 10.3 yıl, nüks olan grupta 66.5 ± 10.4 yıl idi ($p=0.121$). Nüks olmayan grupta 56 (%83.6) hasta erkek ve 11 (%16.4) hasta kadındı. Nüks olan grupta 44 (%86.3) hasta erkek ve 7 (%13.7) hasta kadındı. ($p=0.687$).

Nüks olmayan grupta 64 (%95.5) hasta 3 ay ve 3 (%4.5) hasta 6 aylık periyodlarla takip edildi. Nüks olan grupta 51 (%100) hastanın tamamı 3 aylık periyodlarla takip edildi ($p=0.257$). Takip süresi, nüks olmayan grupta medyan 24 (24-48) ay ve nüks olan grupta medyan 24 (6-108) ay olarak hesaplandı ($p=0.366$).

Mesleki dağılımlar, yaşanılan yer, karsinojen maddelere maruziyet, plastik eşya kullanımı, 6 haftalık idame intravezikal terapi, günlük su ve kahve tüketimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

Sigara içme durumu, patolojik tümör evresi ve grade, tümör sayısı, tümör tipi, eşlik eden sistemik hastalık, diyaliz, uyku durumu, ürolojik girişim öyküsü, hasta psikolojisi, kemoterapi / raditoterapi , organik tarım ürünlerinin tüketimi, konserve gıdalar, çay tüketimi her iki grupta benzerdi.

Sonuç: Çalışmamızda mesane kanserinin nüks etmemesinde birçok faktörün rol alabileceğini düşünüyoruz. Çevresel faktörlerin yanında moleküler ve genetik faktörler de rol oynayabilir. Bu konuyla ilgili daha fazla hasta sayısına sahip prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri, nüks, intravezikal tedavi

ABSTRACT

The demographic and histopathologic characteristics of patients who had non-recurrence primary bladder tumor during two years follow up

Objective: To investigate the demographic characteristics of patients who had non-recurrence primary bladder tumor during two years follow up and to achieve findings on the prevention of bladder cancer recurrence

Material and Methods: Sixty seven patients with non-recurrence primary bladder cancer and 51patients recurrence bladder cancer tumor underwent TUR-BT received a single dose of intravesical therapy and after surgery during two years follow up were included the study. Demographic characteristics of patients were analyzed retrospectively. Age, gender, occupation, chemical carcinogen exposure, smoking status, TUR-BT pathology, tumor characteristics, use of plastic ware, organic agricultural products usage, patient psychology, systemic diseases, sleep patterns, dialysis history, canned food consumption, history of urological surgery, 6 weeks intravesical therapy, daily fluid intake (water, tea, coffee consumption) and place of residence have been viewed as the demographic characteristics of the patients

Results: The mean age of patients was 63.5 ± 10.3 . 56 patients (83.6%) were male, 11 patients (16.4%) were female in non-recurrence group. The mean age of patients was 66.5 ± 10.4 . 44 patients (86.3%) were male, 7 patients (13.7%) were female in recurrence group ($p=0.121$, $p=0.687$).

Follow up range for 64 patients (95.5%) was 3 months and 9 patients (4.5%) was 6 months in non recurrence groups. Follow up range for 51 patients (100%) was 3 months in recurrence groups ($p=0.257$). The median follow up time of non recurrence patients was 24 months (24-48) and 24 months (6-108) in recurrence group ($p=0.336$).

There were statistically significant difference in terms of the occupational distributions, living place, exposed to carcinogenic substances, use of plastic ware 6 weeks maintenance intravesical therapy, daily water intake coffee consumption.

Smoking status, pathologic tumor stage, tumor grade, the number of tumor, type of tumor, concomitant systemic disease, dialysis, sleep status, urologic intervention patients psychology, chemotherapy /radiotherapy, consumption of organic agricultural products, canned foods, tea consumption were similar in both groups

Conclusion: In this study, we think that many factors may have role on the non-recurrence of bladder cancer. Molecular and genetic factors may also play role as well as environmental factors. On this topic, large number of patients, prospective and randomized controlled trials are needed.

Keywords: bladder cancer, recurrence, intravesical therapy

9.KAYNAKLAR

1. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No.10 (Internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed September 22, 2012.
3. Sievert KD, Amend B, Nagele U, et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol* 27:295-300, 2009.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 61: 69-90, 2011.
5. Eser S, Yakut C, Özdemir R, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: A detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev* 11:1731-39, 2010.
6. Quek ML, Stein JP, Nichols PW et al: Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2005; 174: 103.
7. TCystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol*, 176 (2): 486-492, 2006.
8. Stein JP, Skinner DG: Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a Standard procedure. *World J Urol*, 24 (3): 296-304, 2006.
9. Barlow L, McKiernan JM, Benson MC. Long-term survival outcomes with intravesical docetaxel for recurrent nonmuscle invasive bladder cancer after previous bacillus Calmette-Guerin therapy. *The Journal of urology* 2013; 189(3):834-839
10. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *European urology* 2008; 54(2):303-314.
11. Walsh P.C, Retik A.B, Vaughan E.D, Wein A.J: *Campbell Urology*, 8th edn
12. Gottfries A, Nilsson S, Sundin T et al: Late effects of transurethral resection of bladder tumours at the ureteric orifice. *Scand J Urol Nephrol* 1975; 9: 32.
13. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström P-U, Stöckle M, Sternberg C: EAU Guidelines Bladder Cancer Working Group. *EAU Guidelines* 2004
14. Sobin DH, Witteking CH: *Classification of Malignant Tumours*, 6th edn. Wiley- Liss: New York, 2002.

15. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, Sylvester R, Debuyne FM, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W: Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. *Eur J Cancer* 1995; 31A(11): 1840-1846.
16. Allard P, Bernard P, Fradet Y, Tetu B: The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol* 1998; 81: 692-698.
17. M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou, M. Rouprêt Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive)Bladder Cancer.European Association of Urology 2010.
18. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB, Stanisc TH, Smith JA Jr, Sullivan J, Sarosdy MF: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991; 325: 1205-1209.
19. Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlén BJ: Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette- Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1999; 161: 1124- 1127.
20. . Lamm DL: Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 573-580.
21. Oosterlinck W: Guidelines on diagnosis and treatment of superficial bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol*, 56(1): 65-72, 2004.
22. Parmar MKB, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA: Prognostic factors for recurrence and follow-up policies in treatment of superficial bladder cancer. *J Urol*.142: 284-288, 1989.
23. Reading J, Hall RR, Parmar MKB: The application of a prognostic factor analysis for Ta/T1 bladder cancer in routine urological practice. *Br J Urol*, 75: 604-608, 1995.
24. Ross RK, Yu MC, Yuan JM. The epidemiology of bladder cancer . In Vogelzang NJ, Scardino PT , Shipley WU, Debuyne FMJ, Linehan WM (Eds) : *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 3rd edit ch18, pp 357-363, 2006.
25. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000*. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2003.
26. Silverman DT, Rothman N , Devesa SS. Epidemiology of bladder cancer . In Syrigos KN, Skinner DG (eds): *Bladder Cancer: Biology, Diagnosis and Managment*. New York: Oxford University Press, pp 11-55, 1999.

27. Cohen SM . Urinary bladder carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 26: 121-127, 1998.
28. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, et al. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 89: 630-630, 2000.
29. 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* 99:1256-1263, 2006.
30. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 66:4-34, 2005.
31. Skipper PL, Tanenbaum SR, Ross RK , et al. Nonsmoking-related arylamine exposure and bladder cancer risk . *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12: 503-507, 2003.
32. Sala M, Cordier S, Chang-Claude J, et al: Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries. *Cancer Causes Control* 925-931, 2000.
33. Rao KV, Detrisac CJ, Steele VE, et al. Differential activity of aspirin, ketoprofen and sulindac as cancer chemopreventive agents in the mouse urinary bladder. *Carcinogenesis* 17: 1435-1438, 1996.
34. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, et al. Dietary patterns and risk of bladder cancer: a factor analysis in Uruguay. *Cancer Causes Control* 19:1243-1249, 2008.
35. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Kampman E, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of aggressive and non-aggressive urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Cancer* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.05.026>.
36. Oosterlinck W. Guidelines on diagnosis and treatment of superficial bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol*, 56(1): 65-72, 2004
37. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemo-therapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 171(6 Pt 1): 2186-90, 2004.
38. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Comperat E, Sylvester RJ, Kaasinen E, Böhle A, Palou Redorta J et al: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *European urology* 2013; 64(4):639-653.
39. Rodríguez Faba O, Gaya JM, López JM, Capell M, De Gracia-Nieto AE, Gómez Correa E, Breda A, Palou J. Current management of non-muscle-invasive bladder cancer. *Minerva Med.* 2013; 104(3):273-86.

40. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. 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. *Eur Urol* 2006;49:466-465.
41. Georg Jancke, Johan Rosell and Staffan Jahnson. Tumour location adjacent to the ureteric orifice in primary Ta/T1 bladder cancer is predictive of recurrence. *Scand J Urol*, 2016; 50(1): 33–38
42. Li CE, Chien CS, Chuang YC, Chang YI, Tang HP, Kang CH. Chronic kidney disease as an important risk factor for tumor recurrences, progression and overall survival in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Int Urol Nephrol*. 2016 Mar 19.
43. Boyle P, Koechlin A, Autier P. Sweetened carbonated beverage consumption and cancer risk: meta-analysis and review. *Eur J Cancer Prev*. 2014;23:481-490.
44. D'Avanzo B, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Talamini R, Buttino I. Coffee consumption and bladder cancer risk. *Eur J Cancer*. 1992;28A:1480-1484.
45. De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, et al. Non-alcoholic beverages and risk of bladder cancer in Uruguay. *BMC Cancer*. 2007;7:57.
46. Jiang X, Castela JE, Groshen S, et al. Water intake and bladder cancer risk in Los Angeles County. *Int J Cancer*. 2008;123:1649-1656.
47. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Buchner FL, et al. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2011;128:2695-2708
48. Wang J, Wu X, Kamat A, Barton Grossman H, Dinney CP, Lin J. Fluid intake, genetic variants of UDP-glucuronosyltransferases, and bladder cancer risk. *Br J Cancer*. 2013;108:2372-2380.
49. Yang CS, Wang X, Lu G, Picinich SC. Cancer prevention by tea: animal studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:429-439.
50. Zeegers MP, Tan FE, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Are coffee and tea consumption associated with urinary tract cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2001;30:353-362.
51. Qin J, Xie B, Mao Q, Kong D, Lin Y, Zheng X. Tea consumption and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2012;10:172.
52. Wu S, Li F, Huang X, et al. The association of tea consumption with bladder cancer risk: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013;22:128- 137
53. Bai Y, Yuan H, Li J, Tang Y, Pu C, Han P. Relationship between bladder cancer and total fluid intake: a meta-analysis of epidemiological evidence. *World J Surg Oncol*. 2014;12:223.
54. Wang X, Lin YW, Wang S, et al. A meta-analysis of tea consumption and the risk of bladder cancer. *Urol Int*. 2013;90:10-16.
55. Jiang X, Castela JE, Groshen S, Cortessis VK, Shibata DK, Conti DV, Gago-Dominguez M: Water intake and bladder cancer risk in Los Angeles County. *Int J Cancer* 2008, 123:1649–1656

56. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C: Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat ClinPractUrol* 2006, 3:327–340.
57. Silverman DT, Alguacil J, Rothman N, Real FX, Garcia-Closas M, Cantor KP, Malats N, Tardon A, Serra C, Garcia-Closas R, Carrato A, Lloreta J, Samanic C, Dosemeci M, Kogevinas M: Does increased urination frequency protect against bladder cancer? *Int J Cancer* 2008, 123:1644–1648.
58. Hwang EC, Kim YJ, Hwang IS, Hwang JE, Jung SI, Kwon DD, Park K, Ryu SB. Impact of diabetes mellitus on recurrence and progression in patients with non-muscle invasive bladder carcinoma: a retrospective cohort study. *Int J Urol.* 2011 Nov;18(11):769-76
59. Rosengren A, Himmelmann A, Wilhelmsen L, et al. Hypertension and long-term cancer incidence and mortality among Swedish men. *J Hypertens.* 1998;16:933–940.
60. Fabrizio Dal Moro, MD, Alberto Bovo, MD, Alessandro Crestani, MD, Roberto Vettor, MD, Marina P. Gardiman, MD, and Filiberto Zattoni, MD. Effect of Hypertension on Outcomes of High-Risk Patients After BCG-Treated Bladder Cancer A Single-Institution Long Follow-Up Cohort Study. Volume 94, Number 9, March 2015.
61. Boorjian S, Cowan JE, Konety BR, et al. Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour. *J Urol.* 2007;177:883–887. discussion 887–888