

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE TURM+İNTRAKAVİTER  
TEDAVİYE RE-TURUN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Yunus UNAL

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Kadir YILMAZ

KONYA – 2014

## İÇİNDEKİLER

<u>GİRİŞ VE AMAÇ</u>	<u>1-3</u>
<u>GENEL BİLGİLER</u>	<u>3-40</u>
<u>GEREÇ VE YÖNTEM</u>	<u>40-41</u>
<u>BULGULAR</u>	<u>41-44</u>
<u>TARTIŞMA</u>	<u>44-49</u>
<u>SONUÇ</u>	<u>49-50</u>
<u>ÖZET</u>	<u>50-51</u>
<u>KAYNAKLAR</u>	<u>51-64</u>

## GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanserlerinin %90'ından fazlası değişici epitel hücreli kanser; geriye kalanı ise yassı hücreli kanser veya adenokarsinomadır. Değişici epitelyum hücreli karsinomun yaklaşık %80'i yüzeysel tümörlerdir. Bunların %70 ila 80'i rekürrens göstermekle birlikte yüzeysel kalır ancak %20-30'u invaziv hale gelir.<sup>1</sup>

Mesane tümörlerinin transüretal rezeksiyonu (TURM) hem tanısal hem de terapötik bir işlemdir. Hastalığın tipini ve yayılımını tespit etmenin yanı sıra tüm makroskopik yüzeysel ve mümkünse invaziv tümörleri eradike etmeyi amaçlar. Transüretal rezeksiyon aynı zamanda tümör grade ve evresinin (tümör invazyonunun derinliği) patolojik değerlendirmesi için uygun örnekleri de sağlamalıdır. Tümörün grade ve evresi tedaviyi yönlendirdiği ve prognozu etkilediği için çok önemlidir.<sup>2</sup>

Olguların çoğunda mesane kanseri için tedavi kararı primer tümörün ilk transüretal rezeksiyonunun veya rekürren tümör için izlem sırasındaki rezeksiyonun sonucuna dayanır. Ancak, ilk transüretal rezeksiyon, yüzeysel mesane kanserinin kontrolünde veya tümör invazyonunun tespitinde başarısız olabilir.

Tekrarlanan rezeksiyon yüzeysel tümörlerin kontrolünü daha iyi sağlayabileceği gibi, evrelendirme ve derecelendirilmesini kolaylaştırabilir. Tekrarlanan transüretal rezeksiyon ilk rezeksiyonun sonucuna dayanılarak önerilen tedavinin değişmesine neden olabilir. Basılmış yayınlarda, ikinci transüretal rezeksiyonda tümör görülme oranı %15'den %76'ya varan oranlarda bildirilmiştir.<sup>3-7</sup> Ayrıca ikinci transüretal rezeksiyonla elde edilen materyallerin patolojik incelemesinde, ilk transüretal rezeksiyonda rezeksiyon edilen lezyonların tümör evresinde %9 ila %49 oranında düşük evrelendirme bildirilmiştir.<sup>3</sup>

Evreleme hataları sonuçta hastanın tedavi protokolünü değiştirir ve hastaya uygun tedavinin seçilmesinde de hatalara neden olabilir. Bundan

başka, rezidüel tümör dokusu bırakan inkomplet rezeksiyon erken rekürrens ve progresyon riskini artırır. Bundan dolayı bazı araştırmacılar yüzeysel mesane kanseri olgularında tekrarlanan transüretal rezeksiyonu önermektedirler.<sup>3,6,7</sup> Bu çalışmalara rağmen, tekrarlanan transüretal rezeksiyonun klinik uygulamadaki yeri halen tartışmalıdır. Yapmış olduğumuz bu prospektif çalışmada; patoloji sonucu T1 mesane kanserlerinde tekrarlanan transüretal rezeksiyonun sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

### GENEL BİLGİLER

Mesane, kapasitesi yaşa göre değişmekle beraber erişkinde ortalama 400 ml hacme sahip, pelvik bir organdır. Boş mesane erişkinde simfizis pubisin arkasında yer alırken, bebek ve çocuklarda daha yüksek seviyede bulunur. Mesane dolu iken simfizisin üzerine çıkar ve palpe edilebilir. Mesane içinde üreterlerin açıldığı iki adet orifis vardır. İki orifis ve mesane boynu arasında üçgen şeklinde trigon adı verilen bölge bulunur. Boş bir mesanede bir apeks, bir superior yüz, iki anterolateral yüz, bir taban veya arka yüz ve bir de boyun mevcuttur. Yalnızca üst yüz peritonla kaplıdır. Apeksinden mediyal umbilikal ligaman adı verilen urakus artığı fibröz bir bantla umblikulusa bağlanır. Mesanedeki adenokarsinomlar genellikle bu bölgeden kaynaklanırlar.

Arterleri: Mesane A. İliaka internanın dalları olan A. vezikalis inferior, media ve superiordan kanlanır.

A.glutea inferior ve A.obturatorian ve kadınlarda A.uterinadan da dallar almaktadır.

Venleri: Mesane çevresinde geniş bir venöz pleksus vardır ve V. İliaca internaya dökülürler.

Sinirler: Mesanenin hem sempatik hem de parasempatik innervasyonu vardır. Sempatik lifler T11-12 segmentlerinden gelir. Hipogastrik

pleksustan sonra aortik pleksusa ve hipogastrik sinir aracılığı ile mesaneye ulaşarak mesane boynu ve trigonu innerve eder. Parasempatik lifler ise S2-4 segmentlerinden gelir. Pelvik sinir aracılığı ile detrusörü innerve eder.

Gerilme duyusu ve mesane dolumu hissi parasempatik sistem; ağrı ve sıcaklık duyusu ise sempatik sistem aracılığı ile taşınır.

Komşuluklar: Mesane üst kısmı kadınlarda uterus ve ileumla, erkekte kolon ve ileumla, mesane taban kısmı erkekte rektum, vaz deferens, vezikula seminalis ve ureterler, kadında uterus ve vajinayla komşuluk yapar. Anterolateral yüzler ise M. levator ani, N. obturatorius ve büyük iliak damarlarla komşudur.

## EMBRYOLOJİ VE HİSTOLOJİ

Alt üriner sistem böbrek ve ureterin aksine, mesane mukozası endodermden gelişmiştir. Mesanede sadece trigon mezoderm kökenlidir. Mesane histolojik olarak mukoza, musküler tabaka ve adventisya olarak üç katmandan oluşur. Normal mesane epitel bazal membranın üzerine oturmuş 3-7 katlı değişici epitel hücrelerinden oluşur. En üst tabaka geniş, düz şemsiye hücrelerinden oluşmuştur. Lamina propria, mukozal bazal membran ile muskularis propria denilen gerçek kas tabakası arasında uzanan ve damar ağı, lenfatik kanalar duyusal sinir sonlanmaları içeren, yoğun bağ dokudan oluşan bir tabakadır. Kalınlığı değişken olup, trigon ve mesane boynunda genellikle incedir. Lamina proprianın üst 1/3 veya 1/2'lik kısmında muskularis propriadan bağımsız kas tabakası izlenir. Genellikle bu kas tabakasını oluşturan kas lifleri izole ve devamlılık göstermeyen bantlar şeklindeyken, bazen gerçek muskularis mukozayı oluşturacak şekilde devamlılık gösterir. Muskularis mukoza, lamina proprianın altında bulunan muskularis proprianın düz kas bantlarıyla karıştırılmamalıdır.1 Muskularis propria yüzeysel ve derin olmak üzere iki

tabaka halinde ele alınmaktadır. Muskularis propriayı yağ ve periton çevreler. Tüm maligniteler hücrelerin normal çoğalma ve farklılaşmalarını kontrol eden mekanizmalardan sapmayla ilgilidir ve sıklıkla malign hücrelerdeki genetik oluşum düzeninin bozulmasıyla olur. Özellikle orta ve ileri yaşta ortaya çıkan mesane kanseri gibi birçok insan malignitesi, DNA'daki kazanılmış değişikliklerin ortaya çıkardığı hem onkogenlerin indüksiyonu, hem de tümör supresör genlerin inhibisyonu sonucunda hücrelerin malign hücrelere dönüşmesiyle oluşur. Mesane kanseri renal pelvisten üretraya tüm ürotelyumun değişik alanlarını tutabilecek malign transformasyona yatkın alan değişikliği olarak ortaya çıkabilir. Lokal rezeksiyonla tedavi edilmiş tümörlerin birçok yerden kaynaklanması ve nüksetmesi bu eğilimi doğrulamıştır. Bununla beraber transizyonel hücreli kanser ayrıca implante olabilir ve ürotelyumun diğer bölümlerine göç edebilir. Bu da nükseden tümörün yetersiz tedavi edilmiş ilk tümöre mi ait olduğunu veya tümör implantasyonu/migrasyonu mu ya da multifokal karsinogenezis etkileri mi olduğunu ayırmayı zorlaştırır. Bu temel verilerin varlığında, tüm faktörler önemli gibidir.<sup>1</sup>

## EPİDEMIYOLOJİ

### İnsidans ve Prevalans

Kanser insidans oranı bir yılda yeni tanı almış olgu sayısı olarak ifade edilir. 2000 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde 52200 yeni mesane kanseri teşhis edileceği tahmin edilmektedir.<sup>8</sup> Mesane kanseri erkeklerde kadınlardan 2,5 kat daha fazla görülmektedir.<sup>8</sup> Erkeklerde prostat, akciğer, kolorektal kanserlerden sonra %6.2 ile tüm kanserler içinde en sık 4. kanserdir.<sup>8</sup> Mesane kanseri insidansında ulusal farklılıklar mevcuttur. Bir ülkeden diğerine hatta aynı ülkenin değişik yörelerinde bile birbirlerinden farklı mesane kanser insidansı oranları saptanmıştır. Mesane

kanser insidansı, ABD ve İngiltere’de yüksekken Japonya ve Finlandiya’da düşüktür.<sup>9</sup>Ülkemizde ise en fazla Karadeniz bölgesinde görülür.<sup>10</sup>

Prevalans, 1 yılda 100000 kişide görülen toplam kanser olgu sayısıdır. Mesane kanseri Amerika’lı erkeklerdeki kanser insidansında sadece dördüncü sıradayken, orta yaş ve ileri yaştaki erkeklerde, prostat kanserinden sonra, prevalansı en sık ikinci malignitedir.<sup>11</sup>

**Mortalite: Cinsiyet ve Oran**

Bir kanserin mortalite oranı, bir yılda 100000 kişide o kansere bağlı oluşan ölüm sayısıdır. Mesane kanseri, erkeklerdeki kanser ölümlerinin %2.9’unu ve kadınlarda %1.5’unu oluşturur. Beş yıllık sağkalım oranları erkeklerde kadınlardan daha yüksektir.<sup>12</sup> Tanı anındaki evreye göre hayatta kalma süresi de beyazlar için çok daha iyidir.<sup>13</sup> 1950’den beri mesane kanserinin insidansı yaklaşık olarak %50 artmıştır. Yaşlı popülasyonun artması ile birlikte bu artışın devam edeceği tahmin edilmektedir. Mesane kanserinin mortalite oranı ise bu süre içinde yaklaşık olarak %33 azalmıştır.<sup>14</sup> Amerika Birleşik Devletlerinde 2005 yılında mesane kanseri için 63210 (47010 erkek, 16200 kadın) yeni tanı ve 13180 ölüm tahmin edilmektedir.<sup>14</sup>

**Yaş**

Mesane kanseri çocukluk çağları dahil her yaşta görülebilir. Bununla birlikte, genellikle orta ve ileri yaşın hastalığıdır. Transizyonel hücreli kanserin ortalama teşhis yaşı erkeklerde 69, kadınlarda ise 71’dir.<sup>12</sup> Ayrıca mesane kanseri insidansı yaşla artar. Skuamöz hücreli kanserlerde de benzer eğilim görülür. Yaşlılardaki mortalite oranı da ayrıca yüksektir. Gençlerde prognoz çok daha iyidir, çünkü daha çok yüzeysel, düşük grade’li tümörler olarak görülür; bununla birlikte gradelere göre karşılaştırıldığında hastalığın progresyon riski gençlerde yaşlılardaki ile aynıdır.<sup>15</sup>

## ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Mesane kanseri gelişimine ve progresyonuna sahip olduğu rapor edilen faktörler mesleki kimyasallara maruziyet; sigara, kahve, analjezik ya da yapay tatlandırıcı kullanımı; parazitik, bakteriyel, mantar, viral enfeksiyonlar, mesane taşları ve genotoksik kemoterapötik ajanlar alınması olarak söylenebilir. Karsinogenler hedef hücre DNA'sında lezyonlar oluşturular ve tümöröenezisi hem başlatır hem devam ettirirler. Genetik değişikliklerin oluşumunda çok farklı potansiyel mekanizmalar rol alır. Bunlardan biri onkogenlerin indüksiyonu olup, bu normal genin değişip malign fenotip kodlayan gene dönüşmesi ve normal büyüme mekanizması kontrolünden çıkmasına imkan veren hücrelere dönüşmesini içerir. Mesane kanserine eşlik eden onkogenler, en az birkaç çalışmada yüksek histolojik grade ile birlikte bulunan p21 ras onkogenini kapsayan ras gen ailesini içerir.<sup>16,17</sup> Her ne kadar bazıları transizyonel hücreli kanserlerde neredeyse %50 ras mutasyonu olduğunu iddaa etse de<sup>17</sup> diğerleri çok daha düşük seviyede rapor etmişlerdir.<sup>18</sup>

Onkogenler daha kolay farkedilse de, karsinogenezis sürecinde, hücre büyümesi kontrolü, DNA tamiri ya da apoptozisini sağlayan proteinleri kodlayan tümör supresör genlerdeki inaktivasyon da eşit etkide bir mekanizmadır. Bir kaç supresör gen mesane kanseri ile yakın olarak ilişkilendirilmiştir. Bunlar p53 geni, 13q'daki retinoblastom (Rb) geni; p19 ve p16 proteinleri genlerinin bulunduğu 9. kromozomun 9p'deki 9p21 bölümü; ve 9q'nun 9q32-33 bölümüdür.

P53 geni insan kanserlerinde en sık değişikliğe uğrayan genidir.<sup>19,20</sup> p53 geninin görevleri arasında hücre proliferasyonunu süprese eden bir transkripsiyon faktör gibi davranmak<sup>19</sup>, hasarlı DNA'ya sahip hücreleri apoptozise yönlendirmek, hasarlı DNA'ların onarımına katkıda bulunmak yer alır.<sup>21</sup> Bu yüzden p53 genine sahip anormallikli mesane kanserlerinin daha agresif davranışlı görünmesi sürpriz değildir.<sup>22,23</sup>



Retinoblastom geninin normal protein ürünü (pRb), bir kaç siklin bağımlı kinaz ile fosforlanır, fosforlanmış proteinler hücre çekirdeğinde bulunur ve hücre siklusunda çeşitli basamakları kontrol eder. pRb'nin mutasyon ya da delesyon yoluyla inaktivasyonundan dolayı hücreler G1'den S fazına daha kolay geçerler, bu da hücre proliferasyonunu stimüle eder. Bu, mesane kanserlerindeki 13q ve 9. kromozomlardaki non-random delesyonlarda gösterilmiş ve p15, p16, p21, p27 ve p19 genlerindeki anormallikler de moleküler çalışmalarla doğrulanmıştır.<sup>24</sup>

Karsinojenik genetik mekanizmaların bir tipi de büyüme faktörlerini ya da bunların reseptörlerini kodlayan normal genlerin amplifikasyonu ya da overekspresyonunu içerir. Messing ve arkadaşları<sup>25</sup> ile Neal ve arkadaşları<sup>26</sup> mesane kanserlerinde EGF reseptörlerinin anormal ekspresyonunun bulunduğunu ve bunun daha agresif bir biyolojik aktiviteyle ilişkili olduğunu göstermiştir.

Mesleki risk faktörlerine gelince 1800'lü yılların sonlarında kullanılmaya başlanan anilin boyaları üretilen karsinojendir. Mesane kanseri için karsinojen olduğu gösterilen diğer kimyasallar; 2-naftilamin, 4-aminobifenil, 4-nitrobifenil, 4-4-diaminobifenil (benzidin) ve 2-amino-1-naftol; yanıcı gazlar ve kömür tozu, muhtemelen klorize alifatik hidrokarbonlar; ve kimyasal boyalarda, lastik ve tekstil sanayinde kullanılan akroleyn gibi aldehitlerdir.<sup>27</sup> Artmış mesane kanseri riski olduğu bildirilen meslekler; oto sanayi işçileri, boyacılar, kamyon şoförleri, matkap operatörleri, deri işçileri, metal işçileri, tornacılar ve organik kimyasallar içeren mesleklerde çalışan kuru temizleme işçileri, kağıt sanayi çalışanları, halat ve sicim yapım işçileri, diş teknisyeni, berber ya da güzellik uzmanları, doktor, giyim sanayi çalışanları ve tesisatçılardır.<sup>28</sup>

Sigara içenlerde içmeyenlere göre mesane kanseri gelişme insidansı dört kat fazladır.<sup>23</sup> Risk içilen sigaranın sayısı, içilen süre ve dumanının inhalasyon miktarıyla koreledir. Bununla birlikte riskin sigarayı bıraktıktan

sonra normal seviyeye inmesi 20 yılı bulur. Diğer tütün formlarının kullanımı mesane kanseri gelişiminde daha düşük risk oluşturur.<sup>29</sup> Mesane kanseri oluşumundan sorumlu spesifik kimyasal madde tanımlanmamıştır. Nitrosaminler, 2-naftilamin ve 4- aminobifenil'in bulunduğu bilinmektedir ve artmış üriner triptofan metabolitleri de sigara içenlerde tespit edilmiştir.<sup>30 39-40</sup>

Fenasetin (anilin boyalarına kimyasal yapı açısından benzerlik gösterir) içeren analjezik preparatlarından 5-10 yıllık süre içinde 5-15 kg tüketmek renal pelvis ve mesane transizyonel hücre karsinomasıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>31</sup> Kemirgenlerde yürütülen deneysel araştırmalarda sakkarin ve siklamatlar gibi yapay tatlandırıcıların yüksek dozlarda kullanılması halinde mesane karsinogeni oldukları gösterilmiştir. Buna karşın insanlarda yürütülmüş olgu kontrol çalışmaları yapay tatlandırıcılarla mesane kanseri riskinde artış arasında anlamlı ilişki gösterememiştir.<sup>32</sup>

Kalıcı kateter ya da taş varlığında, kronik sistinin mesane skuamöz hücre karsinomunda artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>33</sup> Benzer şekilde, schistosoma hematobium sistitinin de mesane kanseri ile neden sonuç ilişkisinin olduğu düşünülmektedir. Şistosomiyazisin endemik olduğu Mısır'da mesane skuamöz hücreli karsinomu erkeklerde en sık görülen malignensidir.

Pelvik ışınlamayla ilgili olarak serviks ya da over kanseri nedeniyle radyoterapi görmüş kadınlarda yalnız cerrahi tedavi gören kadınlara oranla mesane kanseri gelişme oranı 2-4 kat artmıştır.<sup>34</sup>

Siklofosfamidin üriner bir metaboliti olan akrolein hem hemorajik sistitten hem de mesane kanserinden sorumlu tutulmaktadır<sup>35</sup>; bununla birlikte hemorajik sistit gelişimi mesane kanseri ile ilişkili değildir.<sup>36</sup>

Blackfoo hastalığı Güney Tayvan'da endemiktir; vasküler ve kardiyak hastalıklarla ve transizyonel karsinomanın da aralarında yer aldığı çok sayıda malignensi ile ilişkilidir.<sup>37</sup> Bu hastalığın artezyen kuyularından çok miktarda arsenik alımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Benzer endemik mesane kanseri olguları içme suyunda yüksek oranda arsenik içeren diğer bölgelerde de izlenmiştir.<sup>38</sup>

Ek risk faktörleri arasında böbrek transplantasyonu alıcısı olanlar ve kronik olarak düşük sıvı alanlar sayılabilir.

Mesane kanseri olgularının çoğunda kalıtım için güçlü epidemiyolojik bulgular bulunmaktadır. Bununla birlikte bu konuda en önemli çalışma Klemeney ve arkadaşları<sup>141</sup> tarafından yapılmıştır (1997); İzlanda'da 1983 ve 1992 yılları arasında transizyonel hücreli kanser tanısı almış 190 hastanın 12000'den fazla akrabasının kayıtları tutulmuştur ve transizyonel hücreli karsinoma gelişme riskinin akrabalarda hafif arttığı bildirilmiş, bu artışın ikinci ve üçüncü derece akrabalarda, birinci derecede akrabalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu direkt bir genetik mekanizmanın sorumlu olduğunu tartışılır hale getirmektedir.

## PATOLOJİ

Mesane ürotelyumu 3 ile 7 katman kalınlığındadır. Bir ya da daha fazla tabakadan oluşan ara hücreler bazal hücre tabakasının üzerinde yer alır. En yüzeysel tabaka ise büyük, düz ve şemsiye hücrelerinden oluşur. Ürotelyum lamina propria bazal membranı üzerinde yerleşir. Lamina propria, içinde düz kas lifleri bulunan tunika muskularis propriayı içerir.

### Epitelyal Hiperplazi ve Metaplazi

Epitelyal hiperplazi terimi nükleer ya da yapısal anormallikler olmaksızın hücre sayısında artışı ifade eder.

Üretelyal metaplazi genellikle mesane tabanında, sıklıkla fokal alanlarda epidermoid (skuamoz metaplazi) ya da glandular (adenomatöz metaplazi) gelişim şeklinde, nontransizyonel epitelyal görünümündedir. Hücresel atipiden yoksun skuamoz metaplazi ya da belirgin keratinizasyon benign bir durumdur. Von Brunn's nests lamina propriada yerleşmiş benign görünümlü adalardır. Sistitis sistika, Von Brunn's nestlerinde, yuvanın merkezindeki ürotelyumun eozinofilik likefaksiyona uğramış şeklidir. Sistitis glandularis de sistitis sistikaya benzer, ancak farklı olarak transizyonel hücreler glandular metaplaziye uğrarlar. Sistitis glandularis adenokarsinom için bir prekürsör olabilir.<sup>42</sup>

### Displazi

Displazi terimi normal ürotelyum ve karsinoma insitu (şiddetli displazi) arasındaki epitelyal değişikliktir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli çekirdeklere sahiptir. Cheng ve arkadaşları<sup>43</sup> orta derecede displaziye sahip 26 hastadan 4'ünde (%15) yüksek grade'li üretelyal kanser tespit etmişlerdir.

## İnverted Papillom

İnverted papillom kronik inflamasyona ya da mesane çıkışındaki obstrüksiyona bağlı gelişen benign proliferatif bir lezyondur. Papiller çıkıntılar mesane lümeninden çok fibromuskuler stromaya doğru ilerler. Lezyon genellikle ince bir normal ürotelyum tabakası ile kaplıdır. İnverted papillomaların malign dönüşümü nadir olarak bildirilmiştir.<sup>44</sup> Bununla birlikte inverted papillomaların transisyonel hücreleri karsinoma ile birlikteliği daha sıktır.

## Nefrojenik Adenom

Histolojik olarak primitif renal kollektör tübüllerden kaynaklanan nadir bir lezyondur. Bu ürotelyumun travmaya, enfeksiyona ya da radyoterapiye metaplastik bir cevabı olup, sıklıkla disüri ve pollaküriyle birlikte.

Mezonefrik adenokarsinom nefrojenik adenomanın malign karşılığıdır.

## Vezikal Lökoplaki

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

## Psödosarkom (Postoperatif iç hücreli nodül)

Postoperatif iç hücreli nodül mesane sarkomuna benzeyen nadir bir lezyondur. Alt üriner sistem girişimi ya da enfeksiyonundan bir kaç ay sonra iç hücrelerinin reaktif proliferasyonu ile oluşur.

## Üretelyal Karsinom

### Karsinoma in situ

Yüzeyel, intraepitelyal ve anaplastik bir değişici epitel hücreli karsinomdur. Sistoskopik olarak eritematöz, kadife gibi yamalı bohça şeklinde görülür. Histolojik olarak az diferansiye transizyonel hücreler epiteli kuşatmıştır. Karsinoma in situ asemptomatik olabilir veya disüri, pollaküri, acil işeme hissi gibi şiddetli semptomlara sebep olabilir. Tümör hücrelerinin zayıf tutunmaları nedeniyle idrarın sitopatolojik çalışmalarında %80-90 olguda pozitif sonuç alınır. Erkeklerde daha sık görülür. Semptomlar alt üriner sistem semptomları, üriner sistem enfeksiyonu, nörojenik mesane veya interstisyel sistit şeklinde yanlış yorumlanabilir.

Karsinoma in situ nadiren iyi diferansiye yüzeyel mesane kanserli olgularda görülse de %25 veya daha fazla oranda yüksek grade'li yüzeyel mesane kanserlerinde bulunur.

Karsinoma in situlu olgular yüksek tümör rekürrens hızı gösterirler. %20-75 oranında yüksek grade'li kas invazyonu gösteren kanserler meydana gelir. Bunun yanında multipl tümörlü olgular da daha sıktır.1

Daha önceleri radikal sistektomi önerilirken daha sonraki çalışmalar uzun klinik seyri olduğunu ve intravezikal tedaviye cevap verdiğini göstermiştir. En etkili intravezikal ajan da bacillus Calmette-Guerin (BCG)'dir. Hastaların %70'inde tam yanıt almak mümkündür. Radyasyon terapisi ve sistemik kemoterapinin etkisiz olduğu gösterilmiştir.1

### Değişici Epitel Hücreli Karsinom

Mesane kanserlerinin %90'dan fazlası değişici epitel hücreli karsinomdur. Bu kanserler, epitel hücre tabakaları sayısında artış,

mukozanın papiller katlanmaları, hücre polaritesinin kaybı, bazaldan yüzeye anormal hücre olgunlaşması, dev hücreler, nükleer sıkışıklık, artmış çekirdek/sitoplazma oranı, kromatinde fazlalaşma şeklinde histopatolojik yapı gösterirler. Bu tablo enflamatuvar, reaktif veya rejeneratif bazı durumlarda da aynı şekilde gözlenebilir.1

Değişici epitel hücreli karsinomlar; papiller, infiltratif, nodüler, mikst ya da intraepitelyal (karsinoma in situ) şekilde görülebilir. En sık olarak trigon ve mesane tabanı bölgesinde yerleşmesine rağmen, mesane içinde herhangi bir yerde de gelişebilir. Değişici epitel hücreli karsinomların %70'i papiller, %10'u nodüler, %20'si mikst halde bulunur.1

#### Tümör Derecelendirilmesi

Mesane kanseri için üzerinde uzlaşmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. Sıklıkla kullanılan sistem tümör hücrelerinin anaplazi derecesini esas alır. Buna göre karsinomlar iyi, orta ve kötü diferansiye tümörler olarak gruplandırılır.1 Tümörün grade'i ve evresi arasında sıkı bir ilişki vardır

\_ Tümör hücresinde anaplazi kriterleri: Epitelyal hücre tabakası sayısının artması, anormal hücre olgunlaşması, dev hücreler, çekirdek/sitoplazma oranında artma, çekirdekçiğin belirginleşmesi, kromatin kümeleşmesi, hücre polaritesinin kaybı, mitotik bölünme sayısının artmasıdır. 1

\_ Papilloma (Grade 0): Normal mesane mukozasının ince fibrovasküler bir çekirdeği örtmesi ile oluşmuş papiller bir lezyondur. Papillomların 7'den fazla epitelyal hücre tabakası yoktur ve histolojik olarak bir anormallik göstermezler. 1

\_ İyi diferansiye tümörler(Grade I): İnce fibrovasküler bir sap ve 7 tabakadan fazla hücreden oluşan kalınlaşmış epitel ihtiva eder. Hücreler sadece belirgin anaplazi ve pleomorfizm gösterirler. Çekirdek/sitoplazma oranı artmıştır. Nükleer membran belirgindir. Nadir mitotik şekillere rastlanır. Mukoza tarafından çevrelendikleri takdirde bunlar, WHO ve

ISUP tarafından düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal tümörler olarak adlandırılmaktadır.

\_ Orta derecede diferansiye tümörler (Grade II): Geniş fibrovasküler bir çekirdek içerirler. Tabandan yüzeye doğru hücrel olgunlaşma dağılımı daha fazla olan ve hücre polarite kaybı daha yüksek olan tümörlerdir. Çekirdek/sitoplazma oranı daha fazla olmakla birlikte, daha fazla nükleer pleomorfizm görülür ve çekirdekçik daha belirgindir. Mitotik şekillere de daha sık rastlanır. Bu tümörler WHO ve ISUP sınıflandırmasında düşük dereceli (low grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır. 1

\_ Kötü diferansiye tümörler (Grade III): WHO ve ISUP'un yeni sınıflandırmasında yüksek dereceli (high grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır. Tabandan yüzeye doğru gidildikçe hücrelerde farklılaşma görülmez. Yüksek çekirdek/sitoplazma oranıyla birlikte belirgin nükleer pleomorfizm göze çarpar. Mitotik şekillere sık rastlanır. 1

#### Metaplazi Özelliği Gösteren Elementler

Farklı tümör tiplerinin aynı mesanede bir arada bulunmaları olağan dışı bir durum değildir. En sık kombinasyon, papiller transizyonel hücreli karsinom ile karsinoma in situ kombinasyonudur. Skuamoz hücreli karsinom elemanları sıklıkla invaziv değişici epitel hücreli karsinomlar ile birlikte görülebilir. Daha az sıklıkla ise değişici epitel hücreli karsinom ile adenokarsinom elemanları bir arada bulunabilir. Değişici epitel hücreli karsinomda metaplazi özelliği gösteren elemanların varlığı tümörün değişici epitel hücreli karsinom olarak esas sınıflamasını değiştirmez.1

#### Skuamoz hücreli karsinom

Skuamoz hücreli karsinomlar genellikle üriner taşlar, uzun süreli kateter kullanımı, mesane divertikülü gibi olayların neden olduğu kronik



mesane irritasyonu sonucu meydana gelir. Bunların çoğu paraplejik olgulardır ve paraplejik olguların %80'inde mesanede skuamoz değişiklikler vardır, bunların da yaklaşık %5'inde skuamoz hücreli karsinom gelişir. Tanı konulduğunda hastalık çoğu kez ileri evrede olduğundan genellikle prognoz kötüdür. Ayrıca skuamoz hücreli karsinomun Schistosoma Haematobium enfeksiyonuna bağlı olarak meydana gelen bir tipi daha vardır. Bu olgularda ortalama yaş daha düşüktür ve hastalık nispeten daha selim seyreder. Skuamoz hücreli karsinomlar mesane karsinomlarının %1- 7'sini oluşturmakla beraber S. Haematobium enfeksiyonuna bağlı olarak Mısır'da %75 sıklıkla görülür.<sup>1</sup>

Adenokarsinoma:

Adenokarsinoma primer mesane kanserlerinin %2'sinden daha azını oluşturur. Üç kategoride incelenir.

1-) Primer vezikal

2-) Urakal

3-) Metastatik

Ayrıca adenokarsinomlar intestinal üriner konduitlerde, augmentasyonlarda, poslarda ve üreterosigmoidostomili olgularda ortaya çıkar.<sup>1,45</sup> Mesane adenokarsinomlarının en sık görülen türü metastatik olanlardır. Primer odak rektum, mide, endometrium, meme, prostat veya overler olabilir.<sup>1</sup>

Mesane kanserlerinin yayılma şekilleri

Mesane kanseri; lokal, metastatik ve implantasyon yollarıyla yayılır.

Lokal yayılım: Tümör %60 oranında bir blok halinde mukoza altına invaze olur. Tümör hücrelerinin meydana getirdiği enzimler bazal membranda dejenerasyona neden olur ve tümör öncelikle bazal membranı aşırp musküler dokuya ve serozaya yayılır.<sup>46</sup> Submukoza ve musküler dokudaki kan damarları ve lenfatiklere tümör hücreleri girerek, uzak veya

bölgesel lenf bezi metastazları meydana gelir. Kas invazyonu ile uzak metastazlar arasında anlamlı bir ilişki vardır.<sup>46</sup>Lokal yayılım ile tümör mesane içinde orifislere ve trigona, mesane dışında ise üreter, uterus, vajina, üretra, prostat ve rektuma yayılabilir.

Mesane kanseri, karın duvarına, ürotelyal tabakaları zedelenmiş mukozaya, rezeke edilmiş prostatik fossaya veya travmatize edilmiş üretraya implante olabilir, implantasyon yüksek grade'li tümörlerde daha sık görülür.<sup>47</sup>

Metastatik yayılım: Lamina propriaya invaze tümörler, lenfatik ve vasküler kanallara girerek metastaz yaparlar. Yüzeysel papiller mesane tümörlü olguların yaklaşık %5'inde lenfatik veya vasküler invazyon vardır. Lenfatik yayılım, mesanenin kas dokusuna invaze olmuş tümör hücrelerinin lenfatik dolaşıma katılmasıyla meydana gelir. Bazı olgularda hematojen metastazdan bağımsız olarak erken lenfatik metastaz meydana gelir.<sup>1</sup> Mesane kanserinden ölen olgularda yapılmış otopsi çalışmaları, olguların yaklaşık dörtte birinde pelvik lenf nodu metastazı olmadığını göstermiştir. Mesane kanserinin en sık metastaz yaptığı yer pelvik lenf nodları olup, olguların yaklaşık %78'inde görülür. Bunların içinde, %16 paravezikal lenf bezleri, %74 obturator lenf bezleri, %65 eksternal iliak lenf bezleri tutulumu vardır. Mesane kanserinin en sık hematojen metastaz yaptığı organlar; %38 karaciğer, %36 akciğer, %27 kemik (vertebra), %21 adrenal bezi ve %13 barsaklardır.<sup>1,48</sup>

Mesane kanserinin doğal seyri;

Tüm yeni tanı konulan mesane kanserlerinin yaklaşık %55-60'ı iyi veya orta derecede differansiye yüzeysel papiller değişici epitel hücreli kanserlerdir. Bu olguların büyük çoğunluğunda endoskopik rezeksiyondan sonra tümör rekürrensi, yüzeysel papiller tümörlerin yaklaşık %10'unda da sonradan invaziv veya metastatik kanser gelişir. Ancak bu durum

başlangıçtaki tümörleri grade-I ve mukozaya sınırlı olan olgular için uzak bir ihtimaldir.

Yeni tanı konulmuş mesane kanserli olguların %40-45'inde yüksek grade'li lezyonlar görülür ve %25'inde kas invazyonu vardır. Bu olguların çoğunda (%85- 92) tanı anında kas invazyonu vardır. Kas invazyonlu mesane kanserli olguların %50'sinde ise gizli uzak metastazlar vardır. Bu da invaziv tümörlerde tedavilerin etkinliğini sınırlandırır. Gizli metastazlı olguların çoğunda 1 yıl içinde uzak metastaz gelişmektedir.1 Metastatik kanserli olguların tamamına yakını 2 yıl içinde kaybedilir. Ancak bu olguların ortalama %5'i beklenmedik bir şekilde yavaş bir klinik seyir gösterip, 5 yıl ve/veya fazla yaşayabilir. Sınırlı bölgesel lenf nodu metastazı olan veya radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomi yapılmış, metastaz bulgusu olmayan olguların 5 yıllık yaşam süreleri %15-35 arasındadır.48 Sınırlı pelvik lenf nodu tutulumu olan olguların bazılarında sistektomi ve pelvik lenfadenektomi ile şifa sağlanabilir. Primer tümörün ciddi lokal semptomları gelişen mesane kanserli olguların pek çoğunda transüretal rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi gibi konservatif yaklaşımlar uygulanır.1

Sonuç olarak sınırlı lenf nodu metastazı olması olması visseral veya osseoz metastaza göre daha iyi klinik prognoz gösterir. Dolayısıyla sınırlı lenf nodu metastazlı olgular lokal/bölgesel eksizyonel terapi ile tedavi edilebilirler. Yaygın lenf nodu metastazlı olgularda ise kür şansı zayıftır.48

## MESANE KANSERLERİNDE KLİNİK EVRELENDİRME(MESANENİN ÜROTELYAL TÜMÖRLERİNDE p53, MASPİN, KI67,İMMÜNHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONU)

Mesane karsinomlarında evrelendirme tedavi ve prognozun değerlendirilmesinde önemli bir faktördür (3,31). Evrelendirme ürotelyal karsinomun stromal invazyon yapıp yapmamasına ve bu invazyonun derinliğine göre yapılmaktadır (2). Papiller gelişim paterni gösteren noninvaziv tümör, pTa; lamina propria invazyonu yapanlar, pT1; muskularis propria invazyonu yapanlar, pT2; perivezikal yağ dokusu invazyonu, pT3; prostat, uterus, pelvik veya karın duvar invazyonu pT4 olarak evrelendirilmektedir (1, 7, 8, 39) . American Joint Committee on Cancer/Tumor Metastasis Nodes Classification (AJCC/TMN) yüzeysel tümörlerin (Ta, T1) prognozunun derin invaziv tümörlere göre daha iyi prognoza sahip olduklarını bildirmektedir (3). Birçok araştırmacı kas invaziv tümörler ile noninvaziv ve lamina propria invazyonu olan tümörler arasında yaşam süresi olarak istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılıklar olduğunu bulmuşlardır (1,2). Noninvaziv ürotelyal tümörler TUR ve intravezikal kemoterapi ile tedavi edilirken kas invaziv tümörlerde ise radikal sistektomi yapılmaktadır. Bu nedenle tümörün invazyon derinliğini doğru belirlemek çok önemlidir (1,25).

Noninvaziv tümörlerde bazal membran sınırları düzenlidir, bazal membrana paralel proliferen damar yapılarının olması karakteristiktir ve bu özellik invaziv tümörlerde görülmez (25). Stromaya bakıldığında ise noninvaziv tümörlerde miksoid değişiklikler, fibroblastik stromal proliferasyon, stromal sellülaritede ve fibroblastlarda proliferasyon görülebilirken invaziv tümörlerde tümör etrafında inflamatuvar bir reaksiyon ve kollojen içeren dezmoplastik bir reaksiyon olabilir (3, 25).

Ürotelyal karsinom kalın düz kas demetlerini invaze ettiğinde muskularis propria invazyonu tanısı konur. TUR materyallerinde muskularis mukoza ve muskularis propria invazyon ayrımı zor olabilir (25).

Mesane kanserinde 2010 TNM evrelemesi (41).

T- Primer Tümör

TX Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 Primer tümör bulgusu yok

Ta Noninvaziv papiller karsinom

Tis Karsinoma in situ “flat tümör”

T1 Tümör subepitelyal bağ dokuya invaze

T2 Kas invaziv tümör

T2a Tümör yüzeysel kas tabakasına invaze (iç yarısı)

T2b Tümör derin kas tabakasına invaze (dış yarısı)

T3 Tümör perivezikal yağ dokusuna invaze

T3a Mikroskopik perivezikal yağ dokusuna invaze

T3b Makroskopik perivezikal yağ dokusuna invaze (ekstravezikal kitle)

T4 Prostat stroması, veziküla seminalis, uterus, vajina, pelvik duvar veya karın duvarlarından herhangi birine invaze

T4a Tümör prostat stroması, veziküla seminalis, uterus veya vajina invazyonu

T4b Tümör pelvik duvar ve karın duvarına invaze

N- Bölgesel lenf nodları

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf nodları metastazı yok

N1 Gerçek pelviste tek bir lenf nodu metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)

N2 Gerçek pelviste multibl lenf noduna metastaz (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)

N3 Common iliak lenf nodlarına metastaz

M- Uzak metastaz

M0 Uzak metastaz yok

M1Uzak metastaz var (41).

G-Histopatolojik derecelendirme

GX Diferansiyasyonun derecesi değerlendirilemiyor

G1 İyi diferansiye

G2 Orta derecede diferansiye

G3-4 Kötü diferansiye/undiferansiye (41).

Tümörde T Evre

TNM sınıflaması karsinomlarda uygulanır. Mesanenin bu klasifikasyonunda papillom dışlanmıştır. Tümörün histolojik ve sitolojik tanımlanması yapılmıştır (41). Mesane kanserinin prognoz ve tedavisinde patolojik evreleme en önemli belirleyicidir. İdeal evreleme sistemi kanserin doğal hikayesini doğru olarak yansıtmalıdır. Tanı anındaki yayılım sahası ile beraber total kanser yükü tanımlanmalıdır ve hastalar tedavi planı için prognostik gruplara ayrılabilmelidir (42).

Mesane tümörlerinde invazyon derinliğini (pT1, pT2 tümörlerde) doğru değerlendirmek için TUR gereklidir (8). Yüzeysel mesane kanseri terimi muskularis propriaya invaze olmamış tüm tümörleri kapsar (pTa, pTis, pT1). Evre pT0 biyopside ya da TUR'da tümör tanısı almış sistektomide rezidüsü bulunmayan tümörlere denir. Evre pTa karsinomlar noninvaziv papiller karsinom olarak belirtilmiştir. Lamina propria invaziv olan pT1 kanserlerden ayrılmalıdır (42).

Lamina propriaya invaze tümörlerde invazyon tespiti zordur. Patologlar tanjansiyel kesitleri, zayıf spesmen oryantasyonu, inflamasyon ile kapatılma, ısı etkisi, benign ürotelyal hücrelerin psödoinvaziv adacıkları konusunda uyanık olmalıdır (42). Daha ileri pT tümörlerde ise TUR tek başına yeterli değildir. Bunun için rezeksiyon gereklidir. Muskularis propria invazyonu içersinde tümör görmek her zaman yeterli değildir. Çünkü muskularis mukozada küçük kas liflerini ile karışabilir (2, 8, 31, 43). Tümörün mesane yağ dokusu invazyonu kesin ekstrevezikal invazyon olduğunu göstermez normalde mesane tabakaları arasında yağ dokusu olabilir (38).

#### Tümörde N Evre

Hasta sağkalımında lenf nodu metastazı bağımsız bir prognostik faktördür. Stein ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada pozitif lenf nodunun toplam lenf nodu sayısına oranının sağkalım için prediktif faktör olarak bulunmuştur (4). Tümörde N evresi için laparoskopik lenf nodu diseksiyonunda sentinel lenf nodu diseksiyonu gibi modifiye teknikler deneysel olarak yapılmaktadır (8).

#### Tümörde M Evre

Kas invaziv tümörler akciğer karaciğer ve kemik tutulumları tespiti için çeşitli yöntemlerle taranmalıdır. Semptomatik olgularda kemik sintigrafisi yapılmalıdır (8). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan histolojik sınıflandırma da dünyanın hemen her tarafında kullanılmaktadır. Mesane kanserlerinin %90'ından fazlası transizyonel hücreli kanser; geriye kalanı ise yassı hücreli kanser veya adenokarsinomadır. Mesane tümörleri sistoskopi, TUR (transüretral rezeksiyon), görüntüleme çalışmaları ve histopatolojik bulgular ışığında yüzeysel (Tis-Ta-T1) veya infiltratif (T2-T3-T4) olarak ele alınır.

WHO ve International Pathology Consensus Committee tarafından yapılan histolojik sınıflandırma; 1988

PTNM patoloji sınıflandırması

pT, pN ve pM kategorileri T, N ve M kategorilerine karşılıktır.

G Histopatolojik evre belirlenmesi

Gx Farklılaşma evresi değerlendirilemiyor

G1 İyi farklılaşmış

G2 Orta derecede farklılaşmış

G3-4 İyi farklılaşmamış / farklılaşmamış

Yüzeyel ve infiltratif tümörlerin tanımlanmalarındaki belirsizlikler

Mukozada sınırlı, papiller bir tümör, TNM sistemine göre evre Ta olarak kabul edilir. Lamina propria'yı istila eden tümörler, evre T1'dir. Ta ve T1 tümörler TUR ile alınabildiğinden, terapötik amaçla SBC (yüzeyel mesane kanseri) adı altında toplanır. Mukozada sınırlı olan ve çoğu zaman karsinoma in situ olarak adlandırılan basık, yüksek dereceli tümörler de (CIS) bu başlık altında yer alır. Ancak moleküler biyoloji teknikleri ve klinik deneyimler, CIS ve T1 lezyonların ileri derecede habis, istila potansiyeline sahip lezyonlar olduğunu göstermiştir.<sup>51,52</sup>

Evre ve derece belirlenmesinde gözlemciler arasındaki ve aynı gözlemcinin değişik zamanlarda yaptığı değerlendirilmeler arasındaki farklar: Transitional cell carcinoma teşhis kriterlerinin net ve kesin olmasına karşılık patoloğlar arasında, displazi ve CIS tanımlaması bakımından hatırı sayılır görüş farklılıkları vardır. Bu bakımdan aynı gözlemcinin değişik zamanlardaki değerlendirme sonuçları da farklı olabilir.<sup>53,56</sup> Sonuç olarak doktorların büyük bir bölümü histolojik



bulguların, patolojla birlikte ürolog tarafından değerlendirilmesini önermektedir.

Lokal yayılım (Stage T)	Bölgesel yayılım (Stage N)	Sistemik yayılım (Stage M)
IVP Transüretal USG TUR Seçilmiş mukoza biyopsisi	Lenfanjiyografi BT MRI Laparoskopi Pozitron emisyon tomografisi	Akciğer: PA grafi Linear tomografi BT Pozitron emisyon tomografisi
Sitoloji Prostat fossa biyopsisi Bimanuel muayene BT MRI		Kemik: Röntgen Kemik sintigrafisi MRI
		Karaciğer: Sintigrafisi BT MRI Laparoskopi Pozitron emisyon tomografisi

Tablo 1: Mesane kanserinde evrelendirmede kullanılan yöntemler:

## MESANE KANSERLERİNDE TANI YÖNTEMLERİ

### Erken teşhis ve semptomlar

Mesane kanserinde semptomların erkenden fark edilmesi, daha iyi bir prognoza giden yolun anahtarıdır.<sup>58,59</sup> Toplum geneli ve ilk basamak sağlık hizmeti veren doktorlar için hazırlanan bir eğitim programı, erken teşhis açısından son derece önemlidir. Mesane kanserinin en sık karşılaşılan bulgusu hematüridir. Ancak hematürinin derecesi, mesane kanserinin yayılma derecesiyle bağdaşmaz. Hematüri, makroskobik olabileceği gibi, rutin analizler sırasında fark edilen mikroskobik hematüri şeklinde de olabilir. Ancak ne şiddetle olursa olsun her hematüride, bunu yol açabilecek daha başka nedenler (böbrek taşı, bakteriyel sistit) bulunsa bile, hematürinin mesane kanserinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını mutlaka araştırmak gerekir.

Mesane kanseri ayrıca, miksiyon irritabilitesiyle ilgili semptomlarla da kendini gösterebilir. Böylece hasta sıkışma hissinden, dizüriden ve sık sık tuvalete gittiğinden şikayet edebilir. Bu semptomlar genellikle daha çok, bakteriyel sistit lehinedir ama bakteri kültürlerinin negatif gelmesine rağmen bu semptomların, hematüriyle birlikte veya hematüri olmaksızın devam etmesi, CİS dahil mesane kanserlerinin mevcut olup olmadığının, zaman kaybedilmeden araştırılmasını gerektirir. Asemptomatik mikroskobik hematüri karşısında ne yapılacağı, yaşı 50'nin üzerinde bulunan ve bu durumda mutlaka bir ürolog tarafından muayenesi zorunlu olan hastalar dışında, henüz net değildir.<sup>60,61</sup> Asemptomatik hematürisi olan, 50 yaşında daha ileri yaştaki hastalarda, arka planda habis bir nedenin bulunma insidansı, yaklaşık %5'tir. Söz konusu oran, semptom veren mikroskobik hematüride ise %10 kadardır.<sup>62</sup>

Pozitif tahmin değerinin çok düşük (binde beş), yani kütle taramaları yapılmasını gerektirmeyecek kadar az olması nedeniyle asemptomatik

hematüri taramaları önerilmemektedir.<sup>61,63,64</sup> Ancak mesane karsinojenleriyle temas eden ve bu arada çok fazla sigara içen kişilerde rutin mikroskopik hematüri taraması gerekebilir.

#### Fizik muayene

Digital rektal muayene ve iki elle gerçekleştirilen pelvis palpasyonu dahil fizik muayene, hematüri vakalarında önerilmektedir. Ancak mesane karsinojenleriyle temas eden ve bu arada çok fazla sigara içen kişilerde rutin mikroskopik hematüri taraması gerekebilir.<sup>65</sup>

#### Görüntüleme

Intravenöz pyelografi (IVP): Büyük tümörler, dolum defekti olarak gözükabilir ya da invazif tümörlerde, dolum sırasında mesane duvarının simetrik olarak genişlemesini kısıtlayabilir. Kalikslerdeki, pelvis renalisteki ve üreterlerdeki dolum defektlerini ve hidronefrozu ortaya çıkarmak amacıyla intravenöz piyelografi (IVP) de kullanılabilir; bu patolojiler, üreter kanserini veya üreter orifisindeki, kas tabakasını istila etmiş mesane kanserini işaret ediyor olabilir.<sup>66,67</sup> Bu yöntemlerle elde edilen önemli bulgu sayısının az olması nedeniyle IVP'nin rutin olarak yapılıp yapılmaması, şimdilerde tartışma konusudur.

Ultrasonografi: Ultrasonografi; yalnızca, bazı hastalarda alerjiye yol açabilen kontrast madde kullanılmasına ihtiyaç bırakmaması nedeniyle değil, aynı zamanda kullanılan daha duyarlı transduserlerin, üst üriner kanal ve mesanenin daha iyi görüntülenmesinin sağlaması nedeniyle de gittikçe daha sık kullanılmaktadır. Transabdominal ultrasonografide böbrek kütlelerini görmek, hidronefrozu ortaya çıkarmak ve mesanedeki lumen-içi dolma defektlerini görüntülemek mümkündür. Düz (direkt) karın filmleriyle birlikte bu yöntemin, hematüri nedeninin teşhisinde IVP kadar doğru sonuç verdiği ve mesane tümörlerinin teşhisinde daha fazla işe yaradığı bulunmuştur.<sup>68</sup>

Bilgisayarlı tomografi: Lenf bezlerindeki büyümenin değerlendirilmesine olanak tanıyabilir ama, hastalığın mikroskopik yönleri hakkında, güvenilir bilgi veremez. Bu nedenle yöntemin, lenf bezi metastazlarını ortaya koyma konusundaki duyarlılığı düşüktür. Bu durumda bilgisayarlı tomografi daha çok, büyük lenf bezi ve olası karaciğer metastazlarının ortaya çıkarılmasında kullanılabilir.<sup>69</sup>

Kemik sintigrafisi: İnfiltratif tümörlerde total sistektomi öncesi rutin olarak kemik sintigrafisi yapılmasının klinikteki önemi, alkalin fosfataz düzeyi yükselmiş veya kemik ağrıları olan hastalar dışında, net değildir.<sup>70</sup>  
İdrar sitolojisi

Hastadan yaptığı idrardan veya mesane barbotajıyla elde edilen idrar örneğinde dökülmüş kanser hücrelerinin aranması, yüksek gradeli bir malignite veya CIS mevcut olduğunda özellikle faydalıdır.<sup>71</sup> Grade 3 ve CIS için sensitivite %90'dan fazladır. Düşük grade ve stage için sensitivite ve spesifisite değerleri düşüktür. Sitolojide kullanılacak idrar örnekleri, kanser hücrelerinin daha iyi görünebilmesini sağlamak amacıyla, iyi hidrate durum olan hastalardan alınmalıdır.

İncelenecek idrar örneği, sabah yapılan ilk idrardan alınmamalıdır. İdrar sitolojisi bulguların pozitif olması, üst idrar yolu veya mesane görüntüleme tetkiklerinin sonucu negatif gelmiş bile olsa; idrar yaaolundaki başka bir yerde, örneğin kalikslerde, üreterlerde kanser mevcut olduğunu gösterebilir. Dahası, idrar sitolojisinin negatif sonuçlanması, düşük dereceli bir mesane tümörünün bulunma olasılığının olmadığını kesin olarak göstermez.<sup>72</sup> Sitolojik yorum sırasında da sorunlar yaşanabilir; hücre sayısının az olması, atipi, dejeneratif değişiklikler, bu yorumun zor olmasına katkıda bulunur. Bütün bu nedenler, ürotelyal malignitenin teşhisinde kullanılmak üzere, daha güvenilir idrar testlerinin araştırılmasını teşvik etmiştir.

## Sitolojinin yerini alan yeni testler

Son birkaç yıldır yapılan birçok çalışmada, idrar malzemelerinin değerlendirilmesi üzerinde durulmuştur. Bu testlerinin büyük bir bölümünün mesane kanseri teşhisindeki duyarlılığı daha iyi, buna karşılık spesifitesi ise çok daha azdır. Bu nedenle de yalancı-pozitif sonuçlar nedeniyle gereksiz yere biyopsilere ve görüntüleme tetkiklerine başvurulması, hiç de seyrek değildir. Bu gibi testlerin, yüzeysel mesane kanserindeki karar verme sürecinde, tedavi ve prognozda ilave bilgiler sağlanıp sağlanmayacağı; konuyla ilgili, çok-merkezli prospektif verilerin mevcut olmaması nedeniyle, henüz bilinmemektedir.<sup>73</sup> Bu yeni markerlerin birleştirilmesi, daha yüksek bir performans sağlayarak bir testin sakıncalarının, bir diğer testin avantajları tarafından giderilmesiyle sonuçlanabilir.

Bugün ticari mevcut testleri hücreye bağlı testler ve idrara bağlı testler diye sınıflamak mümkündür.

Hücreye bağlı testler:

the Quanticyt system: Mesane barbotajı ile elde edilen Feulgen boyanmış cytopspin spesimenin DNA içeriğinin ploidi ve mormometri hakkında bilgi verir.

uCyt+Test: Floresan monoklonal antikolar ile karsinoembriyonik antijen'in yüksek ağırlıklı formunu ve musinleri saptar.

the Urovysion: Mesane kanserinde 7,9 ve 17 kromozomlardaki sapmalar, 9p21 lokus kaybı mevcuttur.

FISH (Fluorescence in situ hybridization) yöntemiyle yapılan idrarda dökülmüş kanser hücreleri saptanabilir.

DD23: Dökülmüş ürotelyal hücrede mesane tümör antijenini saptayan IgG murine monoklonal antikoru ölçer.

İdrara bağlı testler:

The BTA Test: Mesane kanser hücresinde üretilen human complement factor H- related protein (CFRhrp)'i idrarda saptar.  
Kalitatif test BTA STAT

Kantitatif test BTA TRAK (>14u/ml)

NMP22 Test: kantitatif, enzimimmunoassay, iki monoklonal antikorunu saptar.

BCLA-4: Kantitatif, immunoassay, BC spesifik nükleer matriks proteini saptar.

UBC Test: Sitokeratin 8 ve 18, monoklonal mouse anti-UBC antikorunu ile bakılır.

Kalitatif test UBC rapid Kantitatif test UBC Elisa (12mg/l)

CYFRA 21-1 Test: İdrarda sitokeratin 19'u saptar.

The AuraTek FDP, The Accu-Dx test: Fibrin ve fibrinojen yıkım ürünlerini ölçer.

The TRAP Test: (Telomeric repeat amplification protocol): PCR'a dayanarak telomerez aktivitesini ölçen standart test.

HA(Hyaluronic acid), HAase(hyaluronidase) ve ikisinin karışımı HA-Haase

test.

Mesane kanseri saptamada değerli test için; duyarlılık, negatif prediktif değer önemlidir. Sistoskopi tanı testlerle yer değiştirecekse tüm tümörlerde duyarlılık ve negatif prediktif değer %90'ın üzerinde olmalı. "Tehlikeli" yüksek grade tümörlerde %95'in üzerinde olmalı. Bugün bu kriterleri karşılayan test yoktur.

Yüksek grade hastalıklar ve karsinoma in situ için stoloji hala "gold standart". Bununla beraber üriner markırlar düşük risk grupların takibinde, spesifik grupların tanısında (üst üriner sistem değişici epitel tümörü gibi) kullanılabilir. Ek olarak hücreye bağlı markırların prognostik değeri olabilir. Takip protokollerine eklenmesi düşünülebilir.

## Sistoskopi ve TUR

Mesane kanserinin kesin teşhisi, mesanenin sistoskopiyle muayenesi ve transüretal rezeksiyonla alınan lezyonun patolojik değerlendirilmesiyle mümkündür. Sistoskopi başlangıçta, hastada mesane kanseri değerlendirilmesi yapılırken, lokal anestazi altında gerçekleştirilebilir. Daha önceki görüntüleme tetkiklerinde mesane kanseri görülmüşse ya da idrar stolojisi pozitif sonuç vermişse, teşhis amacıyla sistoskopi yapılmasından vazgeçilebilir. Ve hastaya, anestezi altında sistoskopi ve biyopsi ya da transüretal rezeksiyon uygulanmak üzere randevu verilebilir.

Hastaya anestezi verildiğinde, iki elle (bimanuel) palpasyon da yapılmaktadır; bunun amacı, mesanede ele gelen bir kitle bulunup bulunmadığını anlamak ve eğer varsa, bunun pelvis duvarına fikse olup olmadığını ortaya çıkarmaktır. Bimanuel muayene, transüretal rezeksiyondan hem önce hem de sonra yapılabilir. Rezeksiyondan sonraki muayenede ele bir kitle gelmesi, mesane dışında tümör varlığını gösterir. Sistektomi öncesi ışın tedavisinin sonuçlarını izlemek, öncelikle ilginç olabilir. Mesane tümörlerinin transüretal rezeksiyonu, mesane yapısının ayrıntılarının korunması ve tümörün, mesane duvarındaki çeşitli tabakalarla olan ilişkilerinin öğrenilmesi açısından mutlaka yapılmalıdır. Tümörün mesane duvarındaki tabakaları istila etme derecesi geleneksel olarak, öncelikle evre ve prognoz belirlenmesinde kullanıla gelmiştir. Patolojik derecelendirme için, tümörlerin daha yüzeysel olan bölümü, derin bölümünden ayrı olarak rezeke edilmelidir. Patolojik ayrıntıların tahrip olmaması ve koter artefaktlarının ortaya çıkmaması için elektrokoter kullanımından mümkün olduğunca sakınmak gerekir. Tümörlerin ve şüpheli bölgelerin biyopsi örnekleri, hastalığın ne derece yayıldığını gösterecek bir harita hazırlanmasında kullanılmalıdır. Hem histolojik mimariyi korumak amacıyla yapılan soğuk biyopsiye, hem de hastalığın ne derece yayıldığını gösteren TUR biyopsilerine ihtiyaç vardır. Sitoloji

pozitifse, tümör bulunmasa veya non-papiller bir tümörde bile, normal mukozadan rasgele biyopsiler almak gerekir. Soliter papiller lezyonu olan hastalardan ise rasgele biyopsi örneği alınması, ilave bilgilerin mevcut olmaması ve mukozadaki biyopsi lezyonlarının, tümör hücresi implantasyonunu teşvik edebilme tehlikesi nedeniyle kontrendikedir. Prostatik üretranın istila edilmesine sık rastlandığından, Tis şüphesi olan mesanelerde TUR ile prostatik üretra biyopsisi de yapılmalıdır.<sup>74</sup>

## YÜZEYEL MESANE KANSERİNDE TEDAVİ

Mesane tümörlerinde tanısal çalışmaların öncelikli amacı, tedavi yaklaşımları birbirinden tamamiyle farklı olduğundan tümörün yüzeysel (Ta, T1) veya invaziv olup (>T1) olmadığı ve karsinoma in situ (CiS) bulunup bulunmadığının anlaşılmasına yöneliktir.

\_ Mukoza ve lamina propria ile sınırlı tümörler yüzeyledir. Amaç tümörün ortadan kaldırılması ve rekürrens ve/veya progresyonun önlenmesidir.

\_ Yüksek grade'li T1 tümörlerin progresyon eğilimi daha yüksektir. Ancak erken sistektominin rolü hala tartışmalıdır.

\_ CIS malign potansiyeli yüksek olan bir hastalıktır. Bununla birlikte hala hastaların büyük bir çoğunluğu intravezikal BCG ile tedavi edilebilmektedir. Bu hastalarda sistektomi, 2 kür 6-8 haftalık intravezikal tedavi başarısız olduğu takdirde gereklidir.

\_ T2 ve daha yüksek evreli infiltran tümörlerde ise vakaların büyük bir çoğunluğunda sistektomi yapılmalıdır. Mesane koruyucu yaklaşımlar, seçilmiş hastalarda bir seçenek olabilir.

Yüzeysel mesane tümörlerinde uygun tedaviye rağmen yüksek olan rekürrens oranları yaygın olarak araştırılmıştır ve iyi bilinmektedir.



Progresyon oranı vakaların büyük bir çoğunluğunda düşük olmakla birlikte, yüksek grade'li T1 hastalıkta % 50'lere varabilir.<sup>51,52</sup>

Rekürrens ve progresyon riskini, klinik ve patolojik bazı verilerin değerlendirilmesiyle öngörmek mümkündür. TUR-M kısaltabilirsin ve tanısal incelemeler sonrası toplanan bu verilere yüzeyel mesane tümörlerinde prognostik faktörler denilmektedir.

Prognostik faktörler: Yüksek hasta sayılı pek çok araştırma sonrası, yüzeyel mesane tümörlerinde farklı risk gruplarının oluşturulmasına olanak sağlayan prognostik faktörler gayet iyi tanımlanmıştır. Bunlar;

1-Tanı sırasındaki tümörlerin sayısı

2-Rekürren hastalık olup olmadığı; ilk kontrol sistoskopisinde (3.ay)

nüks3-Tümör boyutu; büyük tümörlerde nüks olasılığı daha yüksek 4-

Tümörüngrade'idir.

Progresyon açısından en önemli faktörler olarak tümörün grade'i ve invazyon derecesi (T evresi) tanımlanmıştır. Mesane boynu yerleşimi de mesanenin diğer bölgelerine oranla daha yüksek riskli olarak bildirilmiştir. Bu risk faktörleri esas alınarak yüzeyel mesane tümörleri farklı risk gruplarına ayrılabilir.

\_ Düşük risk grubu: Ta, düşük grade, > 3cm

\_ Yüksek risk grubu: T1, yüksek grade, multifokal, rekürren, CiS \_

Orta risk grubu: Yukarıda tanımlananların dışında kalan tümörler

TUR-M'den hemen sonra tüm papiller tümörlerde tek doz

kemoterapinin kullanımına 1965'li yıllarda thio-tepa, aktinomisin-D, metotrexat, 1970'li yıllarda

epodyl,doksirubisin,bleomisin,mitomisin-C ile başlandı.

İmmunoterapi ise 1980'lerde interferon, interlökin-2, Bacillus

Calmette-Guerin (BCG) ile başladı.TUR-M'den sonraki 6 saat

içinde uygulanan tek doz epirubicin ve mitomycin, rekürrens oranını

% 50 oranında düşürdüğünden mesane perforasyon şüphesi olan

vakalar dışında tüm yüzeysel mesane tümörlü hastalarda önerilmektedir.<sup>76,77</sup> Mesane içindeki açık yaraların varlığında sistemik yan etki tehlikesinden dolayı BCG bu durumda (erken instillasyon) kontrendikedir.

Tek doz intravezikal uygulama, orta risk grubundaki idame ilaç tedavisi ihtiyacını da ortadan kaldırabilir.

Tek, düşük grade'li, Ta/T1 , < 3 cm tümörlerde tek doz instillasyon sonrası rekürrens oranı çok düşük olduğundan; genellikle ek herhangi bir tedaviye gereksinim duyulmayabilir.

Orta ve yüksek risk grubunda 4-8 haftalık kür tedavileri:

Yüksek riskli hastalarda (örneğin Ta-T1, rekürren, multipl tümörler) 4-8 haftalık kür tedavileri uygulanmalıdır. Ciddi mesane iritasyonu bulguları varlığında yakınmaları ağırlaştırmamak için ve daha sonra gelişecek mesane kontraksiyonunu önlemek üzere tedavi ertelenmeli veya durdurulmalıdır.

İdame kemoterapisi:

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. Orta riskli hastalarda idame kemoterapisinin 6 aydan daha uzun sürdürülmesinin, rekürrensleri ve/veya progresyonu önlemede bir yararı olduğu kanıtlanmamıştır.<sup>77</sup>

Rekürren hastalığın tedavisi:

Bu durumda başlangıç tedavisi yeniden uygulanabilir. Yüksek riskli ve multipl rekürren hastalıkta ise intravezikal ajan BCG ile değiştirilmelidir.<sup>78</sup> Kas invazyonu gelişen T1 hastalar ise uygun şekilde tedavi edilmelidir.

İntravezikal uygulanan kemoterapötik ajanlar:

Bugün yüzeysel mesane tümörlerinin intravezikal tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir.<sup>79</sup> En sık kullanılan ilaçlar mitomycin, epirubicin ve doxorubicin'dir. Bu ajanlar 30-50 ml serum fizyolojik ile dilüe edilerek mesane içine verilir ve burada 1-2 saat bekletilir. Sıklıkla önerilen dozlar mitomycin için 20-40 mg, epirubicin için 50-80 mg ve doxorubicin için 50 mg'dır. Uygulamadan önce ilacın fazla dilüe olmaması için hastalara sıvı kısıtlaması uygulanabilir. Kimyasal sistit gibi görece sık görülen yan etkiler genellikle tedavinin yoğunluğu (konsantre ilaç uygulaması, sık intravezikal instillasyon) ile ilgilidir. Tedavinin kesilmesini takiben yakınmaların büyük bir çoğunluğu kendiliğinden geçer. Mitomycin uygulamaları sırasında teması bağı genellikle ellerde ve genital bölgede allerjik deri reaksiyonları görülebilir. İdrar yaptıktan sonra ellerin ve genital bölgenin yıkanması ile önlenir.

BCG intravezikal tedavisi:

İntravezikal immunoterapide en sık kullanılan ajan olmasına rağmen BCG'nin etki mekanizması halen bilinmemektedir. Yüksek riskli yüzeysel mesane tümörlerinde bilinen en etkili ajandır. Son zamanlarda progresyonu da önlediği yolunda yayınlar bulunmaktadır.<sup>80</sup> Ancak tersine iddia eden araştırmalar da olduğundan bu sonuçlar henüz geniş olarak kabul görmemiştir.<sup>78</sup> Altı haftalık instillasyon tedavisi immunolojik yanıtı uyarmak için gereklidir. Papiller düşük grade'li T1 tümörlerde tam doz ile aynı etkinlik sağlandığından yan etki olasılığını azaltmak üzere doz % 25 azaltılabilir.<sup>81</sup>Farklı BCG suşlarının birbirlerine üstünlüğü de yoktur.

En sık görülen yan etkiler, mesane irritasyonuna bağlıdır. Ancak BCG sepsisi, prostatit, orşit ve hepatit gibi nadir görülen bazı ciddi

komplasyonlarının yanısıra grip benzeri yakınmalar da ortaya çıkabilir. Bu nedenle hematüri bulunduğunda veya TUR-M'den kısa bir süre sonra uretra ve mesanede açık yaralar olabildiğinden intravezikal BCG uygulaması yapılmamalıdır. TUR-M 'den sonra instillasyonlara başlamak için 14 gün beklenmesi önerilmektedir. Aynı nedenlerle olası yan etkilerinden dolayı BCG düşük riskli hastalarda önerilmemektedir.<sup>82</sup>

Üç yıl süren BCG idame tedavilerinden sonra daha düşük rekürrens oranları bildirilmiştir. Üç, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda yapılan bu yoğun idame tedavisinin tüm hastalarda gerekli olup olmadığı bilinmemektedir. Yüksek rekürrens oranlı ve yüksek risk grubundaki hastalara uygulanması önerilmektedir.<sup>83</sup>

Başarısız BCG intravezikal tedavisinden sonra kemoterapi hala etkili bir tedavi şekli olabilir. BCG ile birlikte (ardışık) kemoterapötik ajanların kullanılması halen araştırılmaktadır.

İmmünomodülatörler:

İnterferon, interlökin ve keyhole limphet hemosiyanin, hastalık nükslerinin önlenmesinde başarılı sonuç verdiği ve kemoterapötikler kadar aktif olduğu kanıtlanan diğer immünomodülatörlerdendir.

CiS'nun tedavisi:

Cis'nun günümüzde standart tedavisi 6 hafta süreyle verilen intravezikal BCG uygulamasıdır. Hastaların % 70'inde tam yanıt almak mümkündür. Sitoloji ve biyopsinin pozitif olduğu durumlarda ikinci bir kür intravezikal tedavi yapılabilir ve % 15'lik tam yanıt daha sağlanabilir. Yüksek malign potansiyelli bu hastalık için rekürrensleri önlemek amacıyla 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, ve 36 aylarda idame instillasyonları önerilmektedir. İkinci kür sonrası da başarı sağlanamazsa veya erken rekürrens oluşursa sistektomi ve uretrektomi endikedir. Bununla birlikte vakaların yaklaşık % 70 inde mesaneyi korumak mümkündür.

T1 G3 mesane tümörlerinin tedavisi:

T1 G3 mesane tümörlerinin yüksek progresyon olasılığından dolayı bazı otörler mükemmel sağkalım oranlarını ileri sürerek erken sistektomi önermektedirler. Bu vakaların % 50 sinde intavezikal BCG ya da kemoterapi ile mesanenin korunması mümkündür.<sup>80,82,83</sup> T1G3 tümörlerin gerçekten erken sistektomiye gereksinimi olup olmadığı net değildir. Ancak tümörün papiller veya solid görünümü, yüksek rekürrens oranı, multipl olması ve birlikte CiS bulunup bulunmaması gibi bazı etkenler bu kararı almada etken olabilir.

## YÜZEYEL MESANE KANSERİNDE İZLEM

### Sistoskopi

Sistoskopi, TUR-M sonrası izlemin altın standardı olmaya devam etmektedir; fleksibl (fiberoptik) sistoskopi, hastalar açısından rijid sistoskopiye kıyasla çok daha konforludur. İlk sistoskopi bütün hastalarda 3 ay sonra yapılır. Tam olmayan rezeksiyon, mesanede travmatize olan noktalardaki tümör hücreleri implantasyonları veya epitel kökenli malignitenin hızla büyümesi, yüzeysel mesane kanserinin TUR- M sonrası üçüncü ayda nüksetmesinin başlıca nedenleridir.<sup>84</sup>

Bu durumda bütün yüzeysel mesane kanseri vakalarında erkenden sistoskopi önerilir. Yüksek grade'li (T1,G2 ve G3) lezyonlarda TUR-M bölgesinde, üçüncü aydan daha erken zamanda ikinci bir rezeksiyon önerilmektedir. Bu gibi tümörlerde, ilk rezeksiyondan 4-6 hafta sonraki ikinci transüretal rezeksiyon sırasında alınan doku örneklerinin %15'den %76'ya varan bir bölümünde tümör hücreleri rastlanmaktadır.<sup>3-7</sup> Bu lezyonların hızla invazif bir tümöre dönüşme olasılığı, böyle bir yaklaşımın savunulmasında öne sürülen en güçlü faktördür. Erkenden TUR-M tekrarlanmasının, söz konusu tümörlerin prognozu üzerinde, üçüncü aydaki sistoskopiye kıyasla ne değer taşıdığı, henüz bilinmemektedir.

Geç dönemdeki sistoskopilerin sıklığı: Bu sistoskopilerin ne sıklıkta yapılacağına, tümörün prognoz faktörlerine göre karar vermek gerekir.<sup>85</sup> Yüzeysel mesane kanseri üzerinde yapılan bütün çalışmalarda nüklere en çok, izleme döneminin ilk 2 yılı içerisinde rastlanmakta ve daha sonra, tümör hücreleriyle karşılaşılan sistoskopi sayısı azalmaktadır. Üçüncü ayda nüksetmeyen, düşük riskli (tek, primer, Ta G1, çap <3cm) tümörlerde, izleme amacıyla yapılacak sistoskopi; nüks riskinin fazla olmaması nedeniyle,<sup>86</sup> dokuzuncu aya kadar geciktirilebilir ve daha sonra da 5 yıla varan süreler boyunca yılda 1 defa tekrarlanabilir. Kanserin nüksettiği vakaların %95'inden fazlasındaki histolojik bulgular, birinci TUR-M sırasında karşılaşılanlarla aynıdır. Riski çok yüksek tümörlerde en fazla kullanılan izleme şeması, ilk 2 yıl her 3 ayda bir sistoskopi yapılması şeklindedir. Bu tetkik, üçüncü yıl her 4 ayda bir, bunu takiben 5. yıla kadar her 6 ayda bir, daha sonra da yılda 1 yapılmalıdır. İntermediyer riskli tümörlerdeki izleme şeması, yukarıda sözü edilen prognoz faktörlerine bakılarak, yüksek ve düşük riskli tümörlerde uygulananların arasında bir yerdedir. Hastalık nüksettiğinde, sistoskopiyle izleme programını yeniden başlatılmalıdır.

Kanser nüks oranlarına ait Kaplan-Meier eğrileri, bu eğrinin zaman içerisinde, herhangi bir plato oluşturmaksızın sürekli olarak yatay eksene yaklaştığını göstermektedir. Nüklere, 10-12 yıla kadar varan izleme sürelerinde rastlanmaya devam edilmektedir.<sup>86-88</sup> Düzenli nüks görülen hastalarda bu, ölüme veya sistektomi yapılincaya kadar devam eder. TUR-M sonrası ilk 4 yıl içerisinde nüks görülen hastalarda aynı durum, yaşam boyu tekrarlamaktadır.<sup>87</sup> Elimizdeki verilere göre 5 yıl içerisinde herhangi bir nüks görülmeyen tek Ta G1 tümörlerde, izlemin beşinci yıl (yılı) sonunda durdurulması önerilebilir. Diğer bütün vakalarda ise bu izleme, 10 yıl; yüksek risk grubunda ise ömür boyunca devam etmelidir.<sup>88</sup>

## Ultrasonografi

Bazı merkezler yüzeysel mesane kanserinin izlenmesinde sistoskopinin yerine, travmatik olmaması nedeniyle ultrasonografiyi tercih etmektedir.<sup>89</sup> Ultrasonografi, birkaç milimetre çapındaki yüzeysel mesane kanserini gösterebilirse de bu yöntemin sistokopiye kıyasla ne derece güvenilir olduğu henüz gösterilmemiştir.

## Sitoloji

Sitolojik preparatlar, düşük gradeli yüzeysel mesane kanserindeki anormallikleri çoğu zaman gösterememektedir.<sup>76</sup> Sitolojik idrar muayenesinin başlıca amacı, CIS gibi agresif yüzeysel mesane kanserlerinin ortaya çıkarılması veya izlenmesidir. Sitolojik bulgunun negatif olması, mesanede papiller lezyon bulunma olasılığını kesin olarak uzaklaştıramadığından (ekarte ettiremediğinden), düşük gradeli tümörlerin izleminde pek az yer tutar. Yüksek gradeli bir tümörün seyri ise, sitolojiyle anlaşılabilirdiğinden birçok ürolog, hastaların izlenmesinde sitolojiden yararlanmaktadır. Yeni keşfedilen tümör markerlerinin, SBC izlenmesindeki yeri henüz bilinmemektedir.<sup>76</sup>

## Intravenöz piyelografi (IVP)

Yüzeysel mesane kanserinin izlenmesi sırasında üst üriner sistemde tümör gelişmesi, son derece ender olduğundan, rutin olarak IVP yapılmasına ihtiyaç yoktur.<sup>87</sup> Çok fazla sigara içenler, sanayi işçileri ve yüksek riskli tümörü olanlar gibi özel hasta gruplarında ya da vesikoüreteral reflü vakalarında, üriner kanal tümörlerine yüksek bir sıklıkta rastlanır. En yüksek sıklık, Tis lezyonlarda beklendiğinden, izleme sırasında sitolojik bulgular pozitif geldiği sürece, intravenöz piyelografi de yapılmalıdır.<sup>74</sup>

Nüks vakalarında, görünümü normal olan mukozadan rasgele biyopsi yapılması

Pek net bir değere sahip bulunmayan bu uygulama, tehlikeli olabilir ve tümör hücrelerinin implantasyonunu teşvik edebilir.<sup>90</sup> Bu nedenle yalnızca, görünen ürotelyal lezyon bölgelerinden biyopsi almak yeterlidir. Ancak sitolojik bulguları pozitif olan, buna karşılık gözle görülen lezyon bulunmayan hastalarda, Tis'in fark edilebilmesi için bu yöntem ihtiyacı vardır. Bu durumda prostatik üretradan TUR- M biyopsisi de yapılmalıdır. Mesanede Tis görüldüğünde, prostat biyopsisine de ihtiyaç vardır.<sup>91</sup>

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2006 ile Haziran 2013 tarihleri arasında kliniğimizde transüretal mesane tümörü rezeksiyonu yapılan ve histopatolojik tanısı T1 ve Ta gelen 560 hastadan 3-7 hafta arasında kontrole gelen hastalardan tekrar transüretal mesane tümörü rezeksiyonu yapılan ve intravezikal kemoterapi verilen hastaların 91'i bu çalışmaya alındı. Komorbiditeleri nedeniyle yüksek risk grubunda olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Olgulara transüretal mesane tümörü rezeksiyonu uygulandı. Tümörün evre ve derecesi materyal histopatolojik olarak incelenerek saptandı. Tümör evresi; Ta: papiller non invaziv, Tis: karsinoma in situ, T1: lamina propria invazyonu ve T2: herhangi bir kas invazyonu olarak sınıflandırıldı. Tümör derecesi; grade I (GI): iyi diferansiye, grade II(GII): orta derecede diferansiye ve grade III (GIII): kötü diferansiye olarak derecelendirildi. Bu olguların hepsine postoperatif 6 saat içerisinde intravezikal kemoterapi(mitomicin veya epirubicin)verildi. Bu olgular ilk TURM'den 3 ila 7 hafta sonra tekrar endoskopik olarak değerlendirmeye alındı, tümör olup olmadığı değerlendirildi. Yapılan operasyonda ilk rezeksiyonun skar alanına ve şüphelenilen ve tümör olan bölgelere tekrar transüretal rezeksiyon(Re-TURM) uygulandı. Elde edilen materyaller iki



farklı patoloji şişesine konarak patolojiye gönderildi. Re-TURM ile rezeke edilen tümör materyali histopatolojik olarak incelenerek tümörün evre ve derecesi aynı şekilde tayin edildi. Bu hastalardan evresi T2 ve daha yüksek dereceli gelenlere total sistektomi+üriner diversiyon yapıldı. Re-TURM sonrası elde edilen veriler rezidüel tümör kalıp kalmaması, kalan rezidüel tümörlerin lokalizasyonları, tümör evre ve derecesinde değişiklik olup olmaması ve tümör çap ve odak sayılarının rezidüel tümör tespit edilen ve edilmeyen hastalardaki dağılımı yönünden değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Sonuçlar ortalama, ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Karşılaştırmalarda student's T testi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 19'u kadın, 72 'si erkek toplam 91 olgu dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları  $68\pm7$  (32–86) yıl idi. Olguların 61 tanesi (%67) primer, 30 tanesi (%33) sekonder mesane tümörü tanısı almıştı. Ortalama 3 ila 7 hafta sonra tekrar transüretral mesane tümörü rezeksiyonu uygulandı. Olguların karakteristikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Olguların karakteristikleri

Olgu sayısı	91
Ortalama yaş	$68\pm7$ (en düşük 32, en yüksek 86)
Kadın / Erkek	19(%20) / 72(%80)

Çalışmaya alınan mesane kanseri olgularının evre ve dereceleri; 22 tanesi (%24) pT1GI, 32 tanesi (%35) pT1GII, kalan 37 tanesinde (%40) pT1GIII olarak saptandı (Tablo 3). Mesane kanseri olgularının 22(%24) pT1GI, 32(%35) pT1GII, 37(%40) T1GIII olmak üzere histopatolojik olarak doğrulandı (Tablo 3). Olguların 68'si (%74) tek odaklı, 23'ü (%26) ise multipl odaklı tümöre sahipti.

Tablo 3: Olguların evre ve derecesine göre dağılımı

Evre	Grade I	Grade II	Grade III
T 1	22(%24)	32(%35)	37(%40)

Re-TURM olguların 37'sinde (%40) rezidüel tümör saptanırken 54'ünde (%60) rezidüel tümöre rastlanmadı. Saptanan rezidüel tümörlerin 28'i (%75) eski skar alanında tespit edilirken, 9'si (%25) farklı lokalizasyonda bulundu.

Olguların Re-TURM'leri sonrası ; pT1GI olan 22 olgunun 4'ünde (%18), pT1GII olan 32 olgunun 9'unda (%28), pT1GIII olan 37 olgunun 16'sında (%44) rezidüel tümör tespit edilmiştir . (Tablo 4)

Tablo 4: Re-TURM sonrası rezidüel tümör tespit edilen olguların dağılımı

Evre	Grade I	Grade II	Grade III	Rezidüel tümör/ toplam Tm sayısı (%)
T 1	2/22(%18)	9/32(%28)	16/37(%44)	27/91(%30)

İlk rezeksiyonla Re-TURM arasında histopatolojik fark tespit edilen olgular: pT1GII iken pT2GIII tespit edilen 3 olgu, pT1GIII iken pT2GIII tespit edilen 11 olgu olmak üzere 14 olguda (%16) daha yüksek evreleme tespit edilmiş ve bu olgulara total sistektomi üriner diversiyon yapılmış. Evresi pT1GI iken pTaGI tespit edilen 4 olgu, pT1GII iken pTaGI tespit edilen 5 olgu, pT1GIII iken pTaGI tespit edilen 8 olgu olmak üzere 17 olguda (%19) daha düşük evreleme saptanmıştır. pT1GIII olan 4 olguda ise aynı evre tespit edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: İlk rezeksiyon ve Re-TURM sonrası tümör evrelerindeki değişiklikler.

İlk TUR-M( 50)	Re TURM			
	pTaGI	pT1 GIII	pT2 GII	pT2 GIII
pT1 G I (n=12)	4			
pT1 G II (n=12)	5			3
pT1 G III (n=26)	8	4		11

Olgular tümör çapı ve multifokalite açısından değerlendirildi. Re-TURM'de rezidüel tümör tespit edilen ve edilmeyen olguların sırasıyla tümör çapları ortalama  $3,0 \pm 1,2$ cm ve  $2,0 \pm 1,3$ cm idi. Rezidüel tümör tespit

edilen hastalardaki tümör çapları, ikinci rezeksiyonda rezidüel tümör tespit edilmeyenlere oranla anlamlı derecede yüksek bulundu. (Tablo 6).

Tablo 6: Re-TURM’de rezidüel tümör tespit edilen ve edilmeyen olguların ortalama tümör çapları ve multifokaliteleri.

	Rezidüel Tm (+)	Rezidüel Tm (-)	
Tümör Çapı (cm)	3,0±1,2	2,0±1,3	
Tümör Odak Sayısı ( Tekli - Multipl)	2,5±1,5	1,4±0,7	

Multifokalite açısından ise Re-TURM’de rezidüel tümör tespit edilen ve edilmeyen olguların ortalama mesane tümörü odak sayısı sırasıyla 2,5±1,5 ve 1,4±0,7 idi. Rezidüel tümör tespit edilen hastalardaki tümör odak sayıları, Re-TURM rezidüel tümör tespit edilmeyenlere oranla anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 6).

## TARTIŞMA

Mesane tümörlerinin transüretal rezeksiyonunun amacı hem tanısal hem de prognostik olmasının yanında çoğunda tedavi etmektir. Basılmış yayınlarda, rezidüel tümör nedeniyle tekrar transüretal mesane tümörü rezeksiyonu yapıldı,rezeksiyonda tümör görülme oranı %15’den %76’ya kadar bildirilmiştir.3-7. Ayrıca Re-TURM rezeksiyonu ile elde edilen materyallerin patolojik incelemesinde ilk transüretal rezeksiyonda rezeke

edilen lezyonların tümör evresinde %9 ila %49 oranında düşük evrelendirme bildirilmiştir.<sup>3,92-94</sup> Evreleme hataları hastanın tedavi protokolünü değiştirir ve hastaya uygun tedavinin seçilmesinde de hatalara neden olabilir. Bundan başka, rezidüel tümör dokusu bırakan inkomplet rezeksiyon erken rekürrens ve progresyon riskini artırmaktadır.

Literatür incelendiğinde transüretal rezeksiyon sonrası rezidüel tümör oranının %4 ila %78 arasında değiştiği gözlenmektedir.<sup>3,92,95-97</sup> İlk transüretal rezeksiyondaki tümör evresi arttıkça Re-TURM rezeksiyonunda saptanan rezidüel tümör oranı da artmaktadır. Ta tümörlerin rezeksiyonundan sonra rezidüel tümör oranı sadece %6 iken, T1 tümörlerde %33 ila %78 arasında değişmektedir.<sup>98</sup>

Dalbagni ve arkadaşlarının<sup>99</sup> yaptığı çalışmada yüzeysel mesane kanserli hastalarda tekrar evrelendirme için yaptıkları transüretal rezeksiyonda 71 hastanın 44'ünde (%61.9) rezidüel tümör saptamışlardır.

Herr ve arkadaşları<sup>13</sup> yaptıkları Re-TURM rezeksiyonda 150 olgunun 114'ünde (%76) rezidüel tümör tespit etmişlerdir. Bu çalışmada Ta'larda %72 T1'lerde %77 olmak üzere bu iki evredeki yüzeysel mesane kanserlerindeki rezidüel tümör saptanma oranı %76 (58/76) bulunmuştur.

Grimm ve arkadaşlarının<sup>95</sup> çalışmasında 83 hastaya ortalama 7 hafta sonra Re-TURM uygulanmış. İnkomplet rezeksiyonlar çıkartıldığında bütün Re-TURM'lerin Ta'larda %27 ve T1'lerde %53 olmak üzere toplamda %33'ünde rezidüel tümör bulunmuştur.<sup>95</sup>

Bizim çalışmamızda ise Re-TURM sonucunda T1 tümörlerin %30'ünde rezidüel tümör tespit edilmiştir. Gerek bizim çalışmamızda gerekse literatürdeki verilerde tümör evresi arttıkça rezidüel tümör görülme olasılığı artmaktadır. Primer yüksek riskli yüzeysel mesane kanserlerinde (T1 GII- III) Re-TURM ve prognozunu değerlendiren bir çalışmada 42 primer yüksek grade'li mesane kanseri olan hasta transüretal rezeksiyon

ile tedavi edilmiştir.<sup>92</sup> Bu hastalara planlanan ikinci transüretal rezeksiyon ilk rezeksiyondan 2 ila 6 hafta sonra uygulanmış olup hastaların 15'inde (%36) rezidüel tümör saptanmamıştır. Hastaların 10'unda (%24) aynı evrede, 7'sinde (%17) Ta (daha düşük evrede) rezidüel tümör tespit edilmiştir.<sup>92</sup> Bizim çalışmamızda da yüksek riskli grupta olanlarda Re-TURM sırasında rezidüel tümör görülme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bilgiler doğrultusunda komplet transüretal rezeksiyonun yüzeysel mesane kanserli hastalarda lokal rekürrens ve progresyonun önlenmesi için yüksek riskli değişici epitel hücreli karsinomlarda Re-TURM gerekliliğini ortaya koymaktadır. Grimm ve arkadaşlarının<sup>95</sup> çalışmasında Re-TURM 4 olguda evre ve 2 olguda grade olmak üzere olguların %8'inde ileri evrelendirme tespit edilmiş ve bu hastaların 3'ünde (%4) kas invaziv hastalık bulunmuştur.

Dalbagni ve arkadaşlarının<sup>99</sup> yaptığı çalışmada yaygın tümör, multifokalite varlığı, inkomplet rezeksiyon ve Tis varlığı gibi yaygın hastalık endikasyonu ile erken sistektomi yaptıkları hastaların %13'ünde T1'den daha ileri evre tespit etmişlerdir.

Herr ve arkadaşları<sup>13</sup> ise yaptıkları çalışmada Ta tümörlerin %33'ünde, T1 tümörlerin ise %28'inde ileri evrelendirme tespit etmişlerdir.<sup>3</sup> Sonuç olarak olguların üçte birinde yeni patolojik evrelendirmeye göre tedavinin değiştiğini vurgulamışlardır.

Mersdorf ve arkadaşları<sup>193</sup> da benzer sonuçlara ulaşmışlar. Çalışmalarında Re-TURM sonra Ta tümörlerin %14'ü, T1 tümörlerin %24'ünde ileri evrelendirme saptamışlardır.

Brauers ve arkadaşları<sup>192</sup> yaptıkları çalışmada Re-TURM önemini vurgulayarak hastaların %24'ünde tedavi rejimini değiştirdiğine dikkat çekmişlerdir.

İlk rezeksiyonda düşük evrelendirmenin yüksek insidansı sistektomi ile elde edilen örneklerin incelenmesiyle doğrulanmıştır. Dutta ve arkadaşları<sup>100</sup> 78 hasta içeren çalışmalarında sistektomi materyali ilk önce yüzeysel (evre  $\leq$  T1) olarak tanı konan hastalardan %37'sinin invaziv kanser (evre  $\geq$  T2) olduğunu göstermiştir.

Re-TURM özellikle T1 tümürlü hastalarda orijinal tümörün komplet rezeksiyonunu doğrulamak, rezidüel tümörü kontrol etmek ve sessiz kas invazyonunu tespit etmek için önemli olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca multifokal Ta tümürlü olguların, intravezikal tedavi öncesi tümör yükünün azaltılması ve karsinoma in situ veya invazyon odaklarının tespit edilmesi açısından yarar sağlayabileceklerine değinilmiştir.<sup>3</sup>

Bizim çalışmamızda ilk rezeksiyonla Re-TURM arasında histopatolojik fark bulunan, T1GII iken T2GIII tespit edilen 3(%4) olgu, T1GIII iken T2GIII tespit edilen 11(%12) olgu olmak üzere 14 olguda (%16) daha ileri evrelendirme gerçekleştirilmiştir ve bu olgulara total sistektomi üriner diversiyon yapılmıştır.

Bu sonuçlar en iyi ellerde bile komplet transüretal rezeksiyonun mümkün olamayabileceğini ve özellikle T1 tümörlerin tam rezeksiyonunun ilk transüretal rezeksiyonda yapıldığını kesin söylemenin zor olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

Re-TURM aynı zamanda tümör yükünü azaltarak konservatif tedaviye etkinliğin artmasına faydası da kuşkusuzdur. Böylece intravezikal immünoterapiye veya kemoterapiye yanıtın artabileceği de göz ardı edilmemelidir.

Grimm ve arkadaşlarının<sup>95</sup> çalışmasında Re-TURM rezidüel tümör tespit edilen olguların lokalizasyonları değerlendirilmiş ve %46'sı primer alanda tespit edilirken %19'unun farklı bir lokalizasyonda olduğu bulunmuştur. En sık olarak da T1 tümörlerde olmak üzere rezidüel

tümörlerin %35'i TURM sonrası skarda ve en az bir farklı alanda tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda Re-TURM tespit ettiğimiz rezidüel tümörlerin 28'i (%75) eski skar alanında, 9'si (%25) farklı bir lokalizasyonda bulunmuştur.

Grimm ve arkadaşları<sup>95</sup> rezidüel tümör tespit edilmesini, tümör evresi ve grade'inin öngördüğünü belirtmiş. Ancak fokalite, karsinoma insitu, tümör hacmi, postoperatif sitoloji ve adjuvan instillasyon gibi faktörler ile Re-TURM tümör tespiti arasında anlamlı korelasyon saptamamışlardır.

Bundan başka rezidüel tümör oranı ilk rezeksiyondaki tümör sayısı ile korele olabilir. Son zamanlarda Brausi ve arkadaşlarının bir EORTC çalışmasında bildirdiğine göre;<sup>101</sup> erken rekürrens veya rezidüel tümör oranı soliter tümürlü bir hastada %7 iken, beşten fazla tümör odağına sahip hastalarda bu oran %27-40'lara çıkmaktadır.

Bizim çalışmamızda da Re-TURM'de rezidüel tümör tespit edilen ve edilmeyen olguların tümör çapları sırasıyla  $3,0 \pm 1,2$  ve  $2,0 \pm 1,3$  cm bulundu. Re-TURM'de rezidüel tümör tespit edilen ve edilmeyen olguların ortalama mesane tümörü odak sayısı ise sırasıyla  $1,5 \pm 1$  ve  $1,2 \pm 0,4$  bulunmuştur. Rezidüel tümör tespit edilen hastalarda rezidü tespit edilmeyenlere oranla gerek tümör çapı gerekse tümör sayısı açısından anlamlı fark bulunmuştur. Ortalama tümör çapları ve tümör odak sayısının rezidüel tümör tespit edilen hastalarımızda anlamlı ölçüde yüksek olduğu ve tümör evresinin de rezidüel tümör tespit edilmesinde önemli olduğu gözlenmiştir.

Grimm ve arkadaşlarının<sup>95</sup> çalışmasına göre Re-TURM yapılan hastalardaki rekürrenssiz ortalama yaşam süresi sadece TURM uygulanan hastalara oranla anlamlı derecede uzamış bulunmuştur. Ancak bu sonuç, çalışma randomize olmadığından, sadece TURM ve Re-TURM hastaları arasında dengeli bir dağılım olmadığından dikkatli değerlendirilmelidir.



Yazar Re-TURM'nin muhtemelen progresyonu önlemediğini ancak inkomplet rezeksiyonun maskeleydiği riskli hastaların ve kas invaze hastalığın erken tespitini sağladığı şeklinde yorumlamış ve yüksek riskli (T1) hastaların Re-TURM ile daha iyi kontrol altında tutulabileceklerini belirtmiştir. En azından yüksek riskli hastalarda mesanenin korunması da istendiğinde Re-TURM'nin önerilebileceğini savunmuştur.

Yüzeyel mesane kanserleri genellikle konservatif tedavi edilirler. Uzun dönemde, Ta tümörlerin %10'u, T1 tümörlerin %35'i kas tabakasına invazyon beklenmektedir.<sup>96,102</sup> Bugünlerde, Ta tümörlerin %5'i, T1 tümörlerin %20'si sistektomiye gereksinim duymaktadır.<sup>103,104</sup> Tek Ta tümörler, multipl Ta tümörler gibi izleme alınma eğilimindeyken T1 tümörler adjuvan endovezikal kemoterapi veya immünoterapi ile tedavi edilirler. Böylece postoperatif tedavi için klinik evrelendirme temel alınır. Ancak daha önce belirttiğimiz gibi ilk transüretal rezeksiyon olguların %9 ila %49'unda düşük evrelendirme ile sonuçlanabilmektedir. Literatür incelendiğinde bu bulgular doğrultusunda Re- TURM yararlılığı kabul görmektedir.

## SONUÇ

Çalışma kapsamındaki 91 hastanın Re-TURM elde ettiğimiz verilere göre; Primer ve rekürren mesane kanserlerinin ilk rezeksiyonundan sonra rutin uygulanan Re TURM'de hastalarda anlamlı oranda rezidüel tümör bulundu. Yüzeyel mesane kanserli hastalarda klinik evrenin daha iyi değerlendirilmesini ve rezidüel tümör aranmasını sağladığından Re-TURM yararlı olabilir. Tümör çapları ve tümör sayısının yüksek olmasının rezidüel tümör kalması açısından dikkat edilmesi gereken bir konu olduğu görüldü. Özellikle T1 tümörü olan yüksek rekürrens ve progresyon riski altındaki hastalarda rezidüel tümör ve olası kas invaziv tümörün

yakalanması ve tedavinin yönlendirilmesi açısından faydalıdır. Bunun yanında Re- TURM progresyon riskini azalttığından radikal sistektomi gereksinimini de azaltabilir.

Re-TURM amacı sadece rezidüel tümörleri tespit etmek değil aynı zamanda tümörsüz ikinci rezeksiyonu sağlamak, adjuvan tedavi öncesi tümör yükünü azaltmak ve tümör evre ve grade'indeki ileri evrelendirme durumunda hasta için uygun tedavi seçeneğine karar vermektir. Mesane kanserli hastalarda Re-TURM değeri konusundaki bilgilerimizi geliştirmemiz için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

## ÖZET

Bu prospektif çalışmada, yüzeysel değişici epitel hücreli mesane kanserlerinde ilk rezeksiyon sonrası 3 ila 7 hafta sonra tekrarlanan rezeksiyonun etkinliğinin incelenmesi amaçlandı.

Ocak 2006 ile Ocak 2013 tarihleri arasında kliniğimizde transüretal mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-M) yapılarak pT1 değişici epitel hücreli mesane kanseri tanısı konulan olgulardan 91'i bu prospektif çalışmaya alındı. Olgularda, ilk transüretal rezeksiyondan ortalama 3 ila 7 hafta sonra ilk rezeksiyonun skar alanına ve şüpheli bölgelere tekrar transüretal rezeksiyon (Re-TURM) uygulandı. Olguların Re-TURM'leri sonrası ; pT1GI olan 22 olgunun 4'ünde (%18), pT1GII olan 32 olgunun 9'unda (%28), pT1GIII olan 37 olgunun 16'sında (%44) rezidüel tümör tespit edildi. İlk rezeksiyonla Re-TURM arasında histopatolojik fark tespit edilen olgular: pT1GII iken pT2GIII tespit edilen 3 olgu, pT1GIII iken pT2GIII tespit edilen 11 olgu olmak üzere 14 olguda (%16) daha yüksek evreleme saptanmış ve bu hastalara total sistektomi +üriner diversiyon

yapılmıştır. Evresi pT1GI iken pTaGI tespit edilen 4 olgu, pT1GII iken pTaGI tespit edilen 5 olgu, pT1GIII iken pTaGI tespit edilen 8 olgu olmak üzere 17 olguda (%19) daha düşük evreleme saptanmıştır. pT1GIII olan 4 olguda ise aynı evre tespit edilmiştir. Tümör tespit edilen ve edilmeyen olgular tümör çapı ve tümör odak sayısı bakımından karşılaştırıldığında ise Re-TURM'de rezidüel tümör tespit edilen ve edilmeyen olguların sırasıyla tümör çapları ortalama  $3,0\pm 1,2$ cm ve  $2,0\pm 1,3$ cm bulundu. Re-TURM'de rezidüel tümör tespit edilen ve edilmeyen olguların ortalama mesane tümörü odak sayısı sırasıyla  $2,5\pm 1,5$  ve  $1,4\pm 0,7$  bulundu. Rezidüel tümör tespit edilen hastalarda edilmeyenlere oranla gerek tümör çapı gerekse tümör sayısı açısından anlamlı fark görüldü.

Sonuç olarak pT1 mesane kanserlerinin ilk rezeksiyonundan sonra rutin uygulanan Re-TURM'de anlamlı oranda hastada rezidüel tümör bulundu. Tümör çapları ve tümör sayısının yüksek olmasının rezidüel tümör kalması açısından dikkat edilmesi gereken bir konu olduğu görüldü. Patoloji sonucu T1 mesane kanserli hastalarda klinik evrenin daha iyi değerlendirilmesini ve rezidüel tümör aranmasını sağladığından Re-TURM yararlı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Edward M. Messing, MD, Urothelial tumors of the urinary tract  
In Campbell's Urology, Eight Edition, 4th volume W.B. Saunders,  
USA 2002: pp 2723-2784, K. Lindemann-Docter, R. Knüchel-  
Clarke. Histopathologie des Harnblasenkarzinoms, Institut für  
pathologie. Universitat klinikum Aachen, Urologe 2008, 47: 627-638)
2. Herr, HW: Uncertainty and outcome of invasive bladder tumors.  
Urol Oncol 1996;2:92, Rosai J, Bladder in Rosai and Ackerman's  
Surgical Pathology. Volum I, Chapter 17, 9nd Ed, Mosby, China, 2004:  
1317-1359)
3. Herr H: The value of a second transurethral resection in evaluating  
patients with bladder tumors. J Urol 1999;162: 74–76., Reuter E. Victor,  
The pathology of Bladder Cancer. Urology 2006; (67): 11-18)
4. Köhrmann KU, Woeste M, Rassweiler J, et al: Die transurethrale  
Nachresektion, notwendig beim oberflächlichen Blasenkarzinom.  
Urologe A 1992;31(suppl):A59, Thalmann George N, Prognostic  
Markers for Bladder Cancer –Are We There Yet. European Urology 2007;  
(51): 591-592)
5. Lamm DL, Blumenstein B, Sarosdy M, et al: Significant long-  
term patient benefit with BCG maintenance therapy. J Urol 1997;157(4  
suppl):213.

6.Vögeli TA, Grimm MO, and Ackermann R: Prospective study for quality control of TUR of bladder tumors by routine 2nd TUR. J Urol 1998;159(suppl):143.

7.Klän R, Loy V, and Huland H: Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1991;146:316

318, Jonathan I. E.The Lower Urinary Tract and Male Genital System in: Robins & Cotran;Patologic Basis of Disease: Vinay

Kumar, Abul K Abbas, Nelson Faust Jon Aster;Chapter 21, 8 nd Ed, China 2010: 986-981)

8.Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wings PA: Cancer statistics, 2000. CA CancerJ Clinn 2000;50:7, Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn AI; Pathology and Genetics Tumors of the Urinary

System and Male Genital Organs. Chapter: 2, Lyon France 2004: 90-157)

9.Werterhouse J, Muri C, Shanmugartanam K.: Cancer incidence in five countries. Lyon International Agency for research on cancer 1979;7:523.

10.Yaman LS, Göğüs O, Müftüoğlu YZ, Küpeli S, Anafarta K, Arıkan N.: Mesane Tümörleri. Üroloji 1989;360-65

11.Feldman AR, Kessler L, Myers MH, Naughton MD: The prevalance of cancer: Estimates based on the Connecticut Tumor Registry. N Engl J Med 1986; 315:1394.

12.Lynch CF, Cohen MB: Urinary system. Cancer 1995;75(suppl):316.

13.Fleshner N, Herr H, Stewart AK, et al: The National Cancer Database Report on Bladder Carcinoma. Cancer 1996;78:1505.

14. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Feuer EJ, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2002/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/), based on November 2004 SEER data submission, posted to the SEER web site 2005.
15. Wan J, Grosman HB: Bladder carcinoma in patients age 40 years or younger. *Cancer* 1989;64:178.
16. Viola MV, Fromowitz F, Oravez S, et al: Ras oncogene p21 expression is increased in premalignant lesions of high grade bladder carcinomas. *J Exp Med* 1985;161:1213.
17. Czerniak B, Herz F: Molecular biology of common tumors of the urinary tract. In Koss LG (ed): *Diagnostic Cytology of the Urinary Tract*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1995, pp 345-364.
18. Knowless MA, Willimson M: Mutation of H-ras is infrequent in bladder cancer: Confirmation by single-strand conformation polymorphism analysis, designed restriction fragment length polymorphisms, and direct sequencing. *Cancer Res* 1993;53:133.
19. Vogelstein B: A deadly inheritance. *Nature* 1990;348:681.
20. Harris CC, Holstein M: Clinical implications of the p53 tumor suppressor gene. *N Engl J Med* 1993;329:1318.
21. Lozano G, Elledge SJ: P53 needs nucleotides to repair DNA. *Nature* 2000;404-A
22. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al: Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *New Engl J Med* 1994;331:1259.
23. Cordon-Cardo C: Mutation of cell cycle regulators-biological and clinical implications for human neoplasia. *Am J Pathol* 1995;147:545.
24. Babu VR, Miles BJ, Cerney JC, et al: Chromosome 21q22 deletion: A specific chromosome change in a new bladder cancer subgroup. *Cancer Genet Cytogenet* 1989;38:127.

25. Messing EM, Clinical implications of the expression of epidermal growth factor receptors in human transitional cell carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:2530, Sternberg Stephen S, Mills Stacey E, Carter Darryl, Greenson Joel K, Reuter Victor E, Stoler Mark H. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology Volum II, 4 nd Ed, Chapter:14, Philadelphia 2004: 2035-2066)
26. Neal DE, Sharples L, Smith K, et al: The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. *Cancer* 1990;65:1619.
27. Steinbeck G, Plato N, Norell SE, et al: Urothelial cancer and some industry- related chemicals: An evaluation of the epidemiologic literature. *Am J Ind Med* 1990;17:371.
28. Silverman DT, Levin LL, Hoover RN, et al: Occupational risks of bladder cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1472-1480.
29. Burch JD, Rohan TE, Howe GE, et al: Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure: A case control study. *Int J Cancer* 1989;44:622.
30. Hoffman D, Masuda Y, Wynder EL; Alpha-naphthylamine and betanaphthylamine in cigarette smoke. *Nature* 1969;221:254.
31. Piper JM, Tonascia J, Metanoski GM: Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 1985;136:482, Bostwick GD, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology* 2 nd Ed. Chapter 6, Mosby Elsevier, China 2008: 216-227, 274-275, 287-296)
32. Morrison AS: Advances in the etiology of urothelial cancer *Urol Clin North Am* 1984;11:557.
33. Kunter AF, Hartge P, Hoover RN, et al: Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1984;119:510.

34. Duncan RE, Bennett DW, Evans AT, et al: Radiation-induced bladder tumors. *J Urol* 1977;118:43.
35. Cohen SM, Garland EM, Sistemic. John M, et al: Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Reseptörler* 1992;52:3577.
36. Pedersen-Bjegaard J, Ersboll J, Hansen VL, et al: Carcinoma of the bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1988;318:1028.
37. Liou SH, Lung JC, Chen YS, et al: Increased chromosome-type chromosome aberration frequencies as biomarkers of cancer risk in a blackfoot endemic area. *Cancer Reseptörler* 1999;59:1481.
38. Moore LE, Smith AH, Hopenhayn-Rich C, et al: Disease in bladder cell micronucleus prevalence after intervention to lower the concentration of arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:1051, Caterino M, Giunta S, Finocchi V, Giglio L, Mainiero G, Carpanese L, Crecco M.
- Primary cancer of the urinary Bladder: CT evaluation of the T parameter with different techniques. *Abd Imaging* 2001; 26: 433-8)
39. Buzzeo BD, Heisey DM, Messing EM: Bladder cancer and renal transplant recipients. *Urology* 1997;50:525, Creel Patricia. *Bladder Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Seminar in Oncology Nursing* 2007; (23): 3-10)
40. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, et al: Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *N Engl J Med* 1999;346:1390.
41. Klemeney LA, Moret NC, Witjes JA, et al: Familial transitional



cell carcinoma among the population of Iceland. J Urol 1997;157:1649, Sobin Leslie, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, International Union Against Cancer, 7 nd Ed. Spain, Wiley-Blackwell 2010:261-265)

42.Edwards PD, Hurn RA, Jaeschke WH: Conversion of cystitis glandularis to adenocarcinoma. J Urol 1972;108:56,Cheng Liang, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. Modern Pathology 2009; 22: S70-S95)

43.Cheng L, Darson M, Chevillie JC: Urothelial papilloma of the bladder. Cancer 1999;86:208, Montironi R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Bostwick D.G. Clasification and Grading of the non-invasive urothelial neoplams; Recent advances and controversies. J.Clin Pathol 2003; 56: 91-95)

44.Lazarevic B, Garret R: Inverted papilloma and papillary transitional cell carcinoma of urinary bladder. Cancer 1978;42:1904.

45.Jewet HJ, Strong GH: Infiltrating carcinoma of the bladder Relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension on metastases. J Urol 1946;55:336-339.

46.Weldon TE, Soloway MS: Susceptibility of urothelium to neoplastic cellular implantation. Urology 1980;16:142-144.

47.Smith JA (Jr.), Whitmore WF (Jr.): Regional lymph node metastases from bladder cancer. J Urol 1981;126:591-593.

48.Chisholm GD, Hindmarsh JR, Howatson AG, et al: TNM (1978) in bladder cancer: Use and abuse. Br J Urol 1980;52:500-505.

49. Younes M, Sussman J, True LD: The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1980;66:543-548.
50. Hermanek P, Sabin LH. Classification of malignant tumours, 4th edn. Springer-Verlag: Berlin, 1992.
51. Herr HW: Tumour progression and survival in patients with T1 G3 bladder tumours: 15 year outcome. *Br J Urol* 197;80:762-765.
52. Cookson MS, Herr H, Zhang W, Soloway S, Sogani P, Fair W: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. *J Urol* 1997;158:62-67.
53. Tosini I, Wagner U, Sauter G et al. Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2000; 85: 48-53.
54. Abel PD, Henderson D, Burnett MK, Hall RR, Williams G. Differing interpretations by pathologists of pT category and grade of transitional cell cancer of the bladder. *BrJUrol* 1988; 62: 339-342.
55. Sharkey FE, Sarosdy MF. The significance of central pathology review in clinical studies of transitional cell carcinoma in situ. *J Urol* 1997; 157:68-71.
56. Billerey C, Boccon-Gibod L. Etudes des variations inter pathologistes dans reevaluation du grade et du stade des tumeurs vesicales. *Progres en Urologie* 1996;6:49-57.
57. See WA., Fuller JR: Staging of Advanced Bladder Cancer: Current Concepts and Pitfalls. *Urol Clin North Am* 1992;19:663-664.
58. Guilliford MC, Petruckevitch A, Burney PGJ et al. Survival with bladder cancer, evaluation of delay in treatment, type of surgeon, and modality of treatment. *BMJ* 1991;303:437-440.

- 59.Mansson A, Anderson H, Colleen S. Time lag to diagnosis of bladder cancer - influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 363-365.
- 60.Mariani AJ, Mariani MC, Machhioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult haematuria: 1,000 haematuria evaluations including arisk-benefit and cost effectiveness analysis. *J Urol* 1988; 141: 350-355.
- 61.Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LI. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population based study. *JAMA* 1986; 256: 224-229.
- 62.Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigations using a standard protocol. *Br J Urol* 1996; 78: 691-698.
- 63.Canadian task force on the period health examination: the period health examination. *Can Med Assoc J* 1994; 130:1278-1285.
- 64.American Cancer Society. Guidelines for the cancer related check-up:recommendations and rationale. American Cancer Society: 1981.
- 65.Strabanek R, Walsh A. Bladder cancer. UICC Technical Report Series, vol. 60. Workshop on the Biology of Human Cancer. Report no. 13. UICC: Geneva.60
- 66.Dershaw DD, Panicek DM. Imaging of invasive bladder cancer. *Semin Oncol* 1990; 17: 544-550.
- 67.SeeWA, Fuller JR. Staging of advanced bladder cancer: current concepts and pitfalls. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 663-683.
- 68.Husband JE. Staging bladder cancer. *Clin Radiol* 1992; 46:153-159.
- 69.Malmstrom PU, Lonnemark M, Busch C, Magnusson A. Staging of bladder carcinoma by computer tomography- guided trans-mural core biopsy. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27:193-198.

70. Davey P, Merrick MV, Duncan W, Redpath T. Bladder cancer: the value of routine bone scintigraphy. *Clin Radiol* 1985; 36: 77-79.
71. Badalament RA, Fair WR, Whitmore WF, Melamed MR. The relative value of cytometry and cytology in the management of bladder cancer. *Semin Urol* 1988; 6:22-30.
72. Tribukait B, EI-Bedeiwy A, Shaaban AA, Ghoneim MA. Prediction of lymph node metastases in bladder carcinoma with deoxyribonucleic acid flow cytometry. *J Urol* 1990; 144:884-887.
73. Serretta V, Pomara G, Rizzo I, Esposito E. Urinary BTA-Stat, BTATrak and NMP22 in surveillance after TUR of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2000; 38: 419-425.
74. Solsona E, Iborra I, Ricos J, Dumont R, Casanova J, Calabuig C. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. *Urology* 1997; 49: 347-352.
75. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, FeJlows J, Freedman LS, Grigor KN, Hall RR, Hargraeve TB, Munson K, Newllng DW, Richar B, Robinson MR, Ros MB, Smith PH, Willie JL, Whelan P. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of followup. *J Urol* 1996; 155:1233-1238.
76. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R, members of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. 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 of the bladder. *J Urol* 1993; 149:749-752.
77. Bouffloux CH, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw H, Sylvester R. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial

transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed Instillations and short-term versus long-term treatment. *J Urol* 1995; 153: 934-941.

78.Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wesler K, Busch C, Norlen BJ. 5- year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1999;161:1124-1127.

79.Stanley Bruce Malkowicz, MD Management of superficial bladder cancer In Campbell's Urology, Eight Edition, 4th volume W.B. Saunders, USA 2002: pp2785-2802.

80.Herr HW, Laudone VP, Badalament RA, Oettgen HF, Sogani PC, Freedman BD, Malaned MR, Whitmore WF Jr. Bacillus Calmette- Guerin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1450-1455.

81.Pagano F, Bassi P, Piazza N, Abatangelo G, Drago Ferrante GL, Milan C. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 1995; 27(Suppl 1): 19-21.

82.Lamm DL. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 573-580.

83.Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein B, Crisman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimers JT, Crawford ED. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and Tis

transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized prospective Southwest Oncology Group study. *J Urol* 2000; 163:1124-1129.

84.Kurth KH, Denis L, Bouffieux Ch, Sylvester R, Debruyne FM, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995; 31 A(11): 1840-1846.

85. Abel PD. Follow-up of patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: the case for a change in policy. *Br J Urol* 1993; 72:135-142.
86. Morris SB, Gordon EM, Shearer RJ, Woodhouse CRJ. Superficial bladder cancer: for how long should a tumour-free patient have check cystoscopies? *Br J Urol* 1995; 75:193-196
87. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL, Walzer Y, Soloway MS. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1, transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol* 1995; 153:1823-1827.
88. Thompson RA Jr, Campbell EW, Kramer HC, Jacobs SC, Naslund MJ. Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. *J Urol* 1993; 149:10-14.
89. Olsen LH, Genster HG. Prolonging follow-up intervals for non invasive bladder tumours: a randomized trial. *Scand J Urol Nephrol Supp* 1995; 172:33-36.
90. Oosterlinck W, Kurth K, Schroder F, Sylvester R, Hammond B, members of the EORTC GU Group. A plea of cold biopsy, figuration and immediate bladder instillation with epirubicin in small superficial bladder tumours. *Eur Urol* 1993; 23:457-459.
91. Solsona E, Iborra IV, Mouros JL, Casanova JL, Almenar S. The prostate involvement as prognostic factor in patients with superficial bladder tumors. *J Urol* 1995; 154:1740-1743.
92. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001; 165:808-10.

93. Mersdorf A, Brauer A, Wolff JM, Schneider V, Jakse G. Second transurethral resection for superficial bladder cancer: a must? *J Urol* 1998;159(Suppl):143.
94. Vogeli TA, Grimm M, Ackermann R. Prospective study for quality control of transurethral resection of bladder tumors by routine second transurethral resection. *J Urol* 1998;159(Suppl):143.
95. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: along-term observational study. *J Urol* 2003;170:433-437.
96. Filbeck T, Roessler W, Knuechel R, Straub M, Kiel HJ, Wieland WF. 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy applied at secondary transurethral resection after conventional resection of primary superficial bladder tumors. *Urology* 1999;53:77-81.
97. Klan R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1991;146:316-8.
98. Miladi M, Peromaure M, Zerbib M, Saighi D, Debre B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003;43:241-245.
99. Dalbagni G, Herr HW, Reuter VE. Impact of a second transurethral resection on the staging of T1 bladder cancer. *Urology* 2002;60(5):822-824.
100. Dutta SC, Shappell SB, Smith JA, Cookson MS. Radical cystectomy in high-risk non-muscle invasive transitional cell carcinoma: indications and outcomes. *J Urol* 2000;163(Suppl):149.
101. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Maten AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. 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;41:523-31.

102.Riedl CR, Daniltchenk OD, Koenig F, Simak P, Loening SA, Plueger H. Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. J Urol 2001;165:1121-3.

103.Lachand AT, Texier J, Texier P. Surveillance and prognosis of "Ta" superficial tumors of the bladder. Homogeneous series of 138 cases followed for 1 to 18 years. Prog Urol 2001;11:466-71.

104.Lachand AT, Texier J, Texier P. Surveillance and prognosis of "T1" superficial tumors of the bladder. Homogeneous series of 88 cases followed for 1 to 22years. Prog Urol 2001;11:472-7.