



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE
PRİMER VE NÜKS TÜMÖR LOKALİZASYONLARI**

Dr. DEVRİM KAYAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2011



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE
PRİMER VE NÜKS TÜMÖR LOKALİZASYONLARI**

Dr. DEVRİM KAYAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Yrd. Doç. Dr. NECMETTİN PENBEGÜL

DİYARBAKIR-2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini aktaran ve yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Kamuran BİRCAN, Prof. Dr. Hayrettin ŞAHİN, Doç. Dr. Abdullah GEDİK'e, tez çalışmamın uygulama ve yazılımında yardımını esirgemeyen tez danışman öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Necmettin PENBEGÜL ve Yrd. Doç. Dr. Yaşar BOZKURT'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Devrim KAYAN

Aralık 2011

ÖZET

Bu çalışmanın amacı yüzeysel mesane tümörlerinde gelişen rekürrenslerin lokalizasyonu ile primer tümör lokalizasyonu arasındaki ilişkiyi incelemek.

Ocak 1996 - Aralık 2009 tarihleri arasında kliniğimizde primer yüzeysel mesane tümörü tanısı ile takip edilen ve tedavisi yapılan 88 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya transizyonel hücreli yüzeysel mesane tümörlü 11'i kadın, 77'si erkek toplam 88 hasta alındı.

Hastaların yaş ortalaması $62,05 \pm 11,26$ yıl idi. Hastaların 77'inde (% 87,5) low grade, 11'inde (% 12,5) high grade patoloji saptandı. Patolojisi low grade saptanan 77 hastanın 38'inde (% 49,4) nüks gelişirken; 39'unda (% 50,6) nüks gelişmemişti. Patolojisi high grade saptanan 11 hastanın 9'unda (% 81,8) nüks gözlenirken; 2'sinde (% 18,2) nüks yoktu ($p < 0,05$). Tümör çapı ve sayısı nüks eden ve nüks etmeyen arasında anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Tüm hastaların primer tümör lokalizasyonuna bakıldığında 34'ü (% 38,63) sağ yan duvarda, 42'si (% 47,77) sol yan duvarda, 8'i (% 9,09) tabanda, 2'si (% 2,27) tavanda, 2'si (% 2,27) karşı duvarda olduğu görüldü. Nüks eden grupta primer tümör lokalizasyonu sağ yan duvar olan 17 hastadan 9'u (% 52,9) yine sağ yan duvarda nüks ederken, Primer tümör lokalizasyonu sol yan duvar olan 23 hastadan 12'si (% 52,2) yine sol yan duvarda nüks etmişti.

Tüm hastaların primer tümör lokalizasyonuna bakıldığında daha çok yan duvarlardan kaynaklandığı görüldü. Nüks gelişen hastaların nüks lokalizasyonu olarak yine sıklıkla yan duvarlarda nüks ettiği görüldü.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Mesane Kanseri, Yüzeysel, Transüretral Rezeksiyon, Lokalizasyon, Nüks.

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate the relationship between the localization of recurrence of superficial bladder tumors and the localization of primer tumors.

The files of 88 patients has been analysed as retrospectively which had followed up and treated with primer bladder tumors between January 1996-December 2009 in our clinic. We took totally 88 transizonel cell bladder tumors patients; 11 of them were women, 77 of them were men.

The age average was $62,05 \pm 11,26$. We determine low grade pathology in 77 patients (% 87,5) and high grade pathology in 11 patients (% 12,5). In 77 patients with low grade pathology; 38 patients (% 81,8) in this group had nuks, 39 patients (% 50,6) had no nuks. But in 11 patients with high grade pathology; 9 patients (% 81,8) in this group had nüks, 2 patients (%18,2) had no nuks ($p < 0,05$). The diameter and number of tumors between the groups which had nuks and no nuks has not been found statistically significant ($p > 0,05$).

When we looked up primer tumors localization in all patients ; 34 of them (% 38,63) were on right wall, 42 of them (% 52,9) were on left wall, 8 of them (% 9,09) were on the base, 2 of them (% 2,27) were on the cap and 2 of them (% 2,27) were on the advers wall. In the nuksed group the 17 of patients which had nuks on the right wall; the 9 patients (% 52,9) had developed nuks again on the right wall. In the group of 23 patients with primer tumors localization on the left wall; the 12 of them (% 52,2) had nuks again on left wall.

When we looked up primer tumors localization in all patients it has been developed on the side walls, the nuks localization in the nuksed groups is again on the side walls.

KEYWORDS: Bladder Cancer, Superficial, Transurethral Resection, Localization, nuks.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Prognostik Faktörler.....	2
2.1.1 Tümör çapı.....	2
2.1.2 Tümör sayısı.....	3
2.1.3 Tümör morfolojisi.....	3
2.1.4 Tümör lokalizasyonu.....	3
2.1.5 Evre.....	4
2.1.6 Grade (Derece).....	6
2.1.7 Vasküler ve/veya lenfatik invazyon.....	7
2.1.8 Nüks sayısı.....	7
2.1.9 Tümör volümü.....	7
2.1.10 Tümörle birlikte “CIS” varlığı.....	7
2.1.11 ABO(H) izoantijenitesinin kaybı.....	8
2.1.12 Epidermal growth faktör pozitifliği (EGF).....	8
2.1.13 Tümör bağımlı doku inflamatuvar reaksiyonu.....	8
2.1.14 Rekürrens indeksi.....	9
2.1.15 Kan grubu.....	9
2.1.16 İntravezikal tedavi uygulanıp uygulanmaması.....	9
2.1.17 Sigara.....	9
2.1.18 Yaş.....	9
2.1.19 Mesane dokusundaki transferrin reseptör aktivitesi (TFR).....	10
2.1.20 Tümör dokusu Ki67 aktivitesi.....	10
2.1.21 DNA Ploidy.....	10
2.1.22 Mitotik indeks.....	10
2.1.23 Gen Mutasyonları.....	10
2.1.24 Anjiogenez, bcl-2.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
4. BULGULAR.....	13
5. TARTIŞMA.....	17
6. SONUÇLAR.....	22
7. KAYNAKLAR	23
8. EKLER.....	28

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CIS: Carsinoma insitu

EGF: Epidermal growth faktör

ISUP: International Society of Urological Pathology

TCC: Transizyonel hücreli karsinom

TFR: Transferrin reseptör aktivitesi

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

TUR: Transüretal rezeksiyon

UICC: Union International Contre le Cancer

WHO: World Health Organization

1. GİRİŞ

Mesane kanseri üriner sistemi en sık etkileyen kanserdir. Mesane kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tüm kanserler içinde erkeklerde dördüncü, kadınlarda sekizinci sıklıktadır (1). Mesane tümörleri, % 90'dan fazla oranda değişici epitel hücreli karsinomdurlar ve olguların yaklaşık % 60'ında düşük dereceli ve kasa invaze olmayan tümörlerdir (2).

Transüretal olarak rezeke edilen tümörlerin önemli bir bölümü zaman içerisinde tekrarlama eğilimindedir. Bununla beraber, kasa invaze olmayan tümör tanısı alan hastaların %10 kadar küçük bir bölümünde kanser, invaziv veya metastatik yapı kazanarak ilerleyecektir (3,4). Mesane kanseri hücrelerinin anaplazi derecesini gösteren grade'deki ve tümör invazyon, lenf nodu tutulumu ve metastazi gösteren evredeki artışı ilerleme olarak tanımlanırken, uygulanan tedavi sonrası aynı ya da farklı nitelik ve lokalizasyonda tümör yenilenmesi nüks olarak tanımlanmaktadır (5).

Kasa invaze olmayan mesane tümörleri, birbirinden çok farklı klinik ve histopatolojik özellikteki tümörleri barındıran çok heterojen bir gruptur. Bu hastalarda özellikle yüksek progresyon olasılığının tanımlanması hayati önem taşımaktadır. Bu nedenle çok sayıda araştırmacı tarafından rekürrens, progresyon ve sağkalımı öngörmek üzere farklı prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları Evre, Grade, Tümör sayısı, Tümör boyutu, Carsinoma insitu (CIS), İlk kontrol sistoskopi, İntra vezikal ilaç uygulamalarıdır (5).

Transizyonel hücreli karsinom (TCC); % 37 yan duvarlardan, % 18 posterior duvardan, % 12 trigondan, % 11 mesane boynundan, % 10 üreter orifislerinden, % 8 kubbeden ve % 4 anterior duvardan gelişir (6). Primer mesane tümörlerinin 3/4'ü üreteral orifisin yanında kısıtlı bir alana sınırlıyken rekürren tümörlerin sadece 1/5'i bu alanda görülmektedir. Diğer lokalizasyonlara nazaran daha çok posterosüperior duvarda görülmektedir (7).

Bu çalışmanın amacı; retrospektif olarak yüzeysel mesane tümörlerinde gelişen rekürrenslerin lokalizasyonu ile primer tümör lokalizasyonu arasındaki ilişkiyi incelemek ve varsa bunu etkileyen faktörleri irdelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Malign tümörler içinde mesane tümörleri erkeklerde dördüncü, kadınlarda sekizinci sıklıkta görülmektedir. Erkeklerde tüm kanserlerin % 5,5'ini oluştururken, kadınlarda bu oran % 2,3 civarındadır (8). Mesane tümörü insidansı yaşla birlikte artar ve 60 yaşından sonra en yüksek orana ulaşır. Kırk yaşın altında ise az görülür.

Mesane tümörlerinin histopatolojik olarak; yaklaşık % 90'ını TCC, % 5-7'sini skuamöz hücreli karsinoma, % 1-2'sini adenokarsinoma, % 1-2'sini de nondifferansiye karsinoma ve mikst tümörler oluşturmaktadır. Nadir görülen mesane epitelyal tümörleri; villöz adenom, karsinoid tümör, karsinosarkom ve melanomdur. Ayrıca mesanede feokromasitoma, lenfoma, koriokarsinoma ve mezenşimal tümörler gibi nonepitelyal tümörler de oldukça nadir olarak görülmektedir.

Yüzeysel mesane tümörlerinin tedavi amacı; rekürrens ve progresyonun önlenmesidir. Bu nedenle yüzeysel mesane tümörleri ile ilgili farklı çalışma grupları birçok prognostik faktör ile ilgili tanımlamalarda bulunmuşlardır.

2.1 Prognostik Faktörler

2.1.1 Tümör çapı

Yapılan araştırmalarda farklı tümör çapları irdelenmiş olmasına rağmen, tümör çapındaki artışın genellikle nüks riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır (9-14). Tümör çapı 2 cm' den küçük tek odaklı tümörlerde % 46 nüks izlenirken; tek odaklı ancak 2 cm' den büyük çaplı tümörlerde bu oran % 61' e çıkmaktadır (13).

Bir araştırmada 1 cm'den küçük tümörlerde % 50, 1-2 cm. büyüklüğündeki tümörlerde % 62, 2 cm'den büyük çaplı tümörlerde % 100 oranında nüks saptanmıştır (10). Bir yıl içinde meydana gelen nüksler incelendiğinde ise; 1 cm'den küçük tümörlerde % 31, 1-2 cm büyüklüğündeki tümörlerde % 30, 2 cm'den büyük tümörlerde % 39 oranında nüks meydana geldiği görülmüştür (10). Üç cm.'den büyük tümörlerde 3 cm.'den küçük tümörlere oranla 1.6 kat daha fazla nüks geliştiği gözlenmiştir (14). Eski zamanlardaki sınırlı sayıdaki bazı çalışmalarda ise tümör çapı ile nüks arasında ilişki bulunamamıştır (15- 17).

2.1.2 Tümör sayısı

Tek bir odakta Ta tümörlü hastalarda nüks oranı % 51 iken, Ta multipl tümörlerde bu oranın % 91'e çıktığı görülmüştür. Tek tümörlerde ilk nükse kadar geçen süre multipl tümörlere oranla daha uzundur (13). Bir yıl içinde meydana gelen nüksleri araştıran bir çalışmada tek odaklı tümörde % 22, iki odaklı tümörde % 48, üç ve daha fazla odaklı tümörde % 75 oranında nüks saptanmıştır (10).

Bir çalışmada ise 4'ten fazla tümör gösteren olgularda, nüks oranı daha fazla olmasına rağmen tümör sayıları ile nüks arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (15).

Tümör sayısı nüks potansiyeli ile beraber, hastalısız süre hakkında da ipuçları vermektedir. Multipl tümörlerde hastalısız süre daha kısa olup, daha erken nüks gelişmektedir (16). Özellikle ilk üç yıl içinde olmak üzere, nüks gelişmesinde tümör sayısı önemli bir prognostik faktördür (17).

2.1.3 Tümör morfolojisi

Mesane tümörleri papiller, solid, infiltratif, mikst veya intraepitelyal gelişim paterni gösterebilir. Yeni tanı konulmuş tümörlerin % 75-80'i papiller, % 10-15'i solid, geri kalanı da mikst yapıdadır. Solid görünümlü tümörlerde nüks olasılığı daha fazladır. Loening ve ark. (18) ilk tümörü papiller olanlarda, solid olanlara göre daha uzun yaşam süresi saptamışlardır.

2.1.4 Tümör lokalizasyonu

Tümörün yerleşimi farklılıklar gösterir ve mesanenin herhangi bir yerinde gelişebilir. TCC; % 37 yan duvarlardan, % 18 posterior duvardan, % 12 trigondan, % 11 mesane boynundan, % 10 üreter orifislerinden, % 8 kubbeden ve % 4 anterior duvardan gelişir (6).

Genellikle kubbedeki tümörler yüksek dereceli, lateral duvar ve üreter orifisinde lokalize tümörler ise düşük derecelidir. Mesane boynundaki tümörler mesanenin diğer bölgelerindeki tümörlere göre daha kötü prognoz gösterirler. Tümörün prostatik üretra, posterior duvar veya mesane boynunda lokalize olması; bu tümörlerin hastalısız sürelerinin kısa olmasına sebep olmaktadır. Bu bölgelerdeki tümörler nüks açısından yüksek risklidir (16).

2.1.5 Evre

Her tümör olgusunda olduğu gibi, mesane tümörlerinde de tedavi seçiminde evrelendirme son derece önemlidir. İlk yapılan transüretal rezeksiyon (TUR) sonrası tümör derinliğinin belirlenmesi; evrelendirmenin en önemli basamağını ve temelini oluşturmaktadır. Histolojik kesitlerin derece ve tümör derinliği açısından yorumlanması sırasında patoloğa bağlı farklılıklar olabilir. Kas tabakası invazyonu ve hatta perivezikal yağ dokusu invazyonu konusunda karışıklıklar olabilmektedir. Bu nedenle evrelendirmenin doğru yapılması, tümör davranışının tam anlaşılamadığı günümüzde en uygun tedavinin yapılmasını sağlayacaktır. Evrelendirme için günümüzde “Union International Contre le Cancer” (UICC) tarafından yapılan 2002 “Tümör, Nod, Metastaz” TNM sınıflandırması geniş kabul görmüştür (19) (Tablo 1).

Tablo 1: Mesane Kanseri 2002 TNM Sınıflandırması

T – PRİMER TÜMÖR
TX Primer tümör değerlendirilemiyor
T0 Primer tümöre ait kanıt yok
Ta Non-invaziv papiller karsinom
Tis Karsinoma in situ: “flat” tümör
T1 Tümör epitel altı dokuyu tutmuş
T2 Tümör kas dokusunu tutmuş T2a: Tümör yüzeysel kas dokusunu tutmuş (iç yarı) T2b: Tümör derin kas dokusunu tutmuş (dış yarı)
T3 Tümör perivezikal dokuyu tutmuş T3a: Mikroskopik olarak T3b: Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)
T4 Tümör; prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar gibi yapıları tutmuş T4a: Tümör prostat, uterus veya vajinayı tutmuş T4b: Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutmuş
N – LENF NODLARI
NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 Tek bir lenf nodunda 2cm veya daha küçük metastazlar
N2 Tek bir lenf nodunda 2 cm den büyük, 5cm den küçük metastazlar, ya da multipl lenf nodlarında 5cm den büyük olmayan metastazlar
N3 Bir lenf nodunda 5 cm den büyük metastazlar
M – UZAK METASTAZLAR
MX Uzak metastazlar değerlendirilemiyor
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastazlar

Yüzeysel mesane tümörlerinin % 70'i mukozaya sınırlı Ta tümörler iken, % 30'u submukozal invazyon gösteren T1 tümörlerdir (8).

T1 tümörlerde 5 yıl içinde % 95 oranında nüks gözlenmekte olup, Ta tümörlere oranla daha fazla nüks etme olasılığına sahiptir (20). Bunun yanısıra T1 tümörlerde progresyon gelişme olasılığı daha yüksek olup, % 15–20 oranında evre progresyonu izlenebilmektedir (17).

Bazı çalışmalarda yüzeysel mesane tümörlerinde, ilk 1 yılda nüks gelişme olasılığı % 33–56,9 (13), ilk 2 yılda % 15–70 (20), ilk 3 yılda % 55 olarak bildirilmiştir (12). İki yıldan sonraki nüksler daha çok medikal öyküsü olan

hastalarda (ağır sigara içiciliği gibi) ortaya çıkmaktadır (21). Üç yıl içinde T1 tümörlerde % 60 nüks meydana gelirken, Ta tümörlerde bu oran % 48 olarak bulunmuştur (11).

Ta Grade 1 tümörlerde % 55 oranında nüks görülürken, nükslerin % 46'sı ilk 12 ay içinde, % 13'ü 12–24. aylar arasında, % 27'si 24–60. aylar arasında gelişmektedir. Yüzeysel tümörlerde 4 yıldan sonraki dönemde de nüks görülebilmesi bu tümörlerin nüks potansiyeli hakkında bize fikir vermektedir (22). Beş yıldan sonra da nüks gelişme olasılığı mevcut olup, bu oran % 14'tür. Bu nedenle bu grupta ki hastaların 5 yıldan sonra da takibine devam edilmesinde fayda vardır. Az sayıda çalışmada ise, evre ve derecenin nüks açısından önemli bir prognostik faktör olmadığı sonucuna varılmıştır (14-16).

2.1.6 Grade (Derece)

Mesane tümörlerinde derecelendirme normal epitele benzerliği esas alınarak tümörün epitelyal paternine ve hücrel özelliklerine göre yapılır. Mesane tümörleri üzerinde uzlaşılmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. Mesanenin ürotelyal hücreli neoplazileri, 2004 yılında “World Health Organization ve International Society of Urological Pathology” (WHO/ISUP) tarafından alınan ortak bir kararla yeniden derecelendirilmiştir (23). Bu derecelendirmeye göre; iyi diferansiye (grade 1) ve orta diferansiye (grade 2) tümörler düşük dereceli (low grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır. Kötü diferansiye (grade 3) tümörler ise yüksek dereceli (high grade) tümörler olarak adlandırılmıştır. Biz de çalışmamızda bu derecelendirmeyi kullandık.

Derece artışı yüzeysel mesane tümörlerinde nüks olasılığını arttırmaktadır. İlk 1 yıl içinde meydana gelen nükslerde, grade 1 ve grade 2 tümörler arasında nüks açısından önemli bir fark bulunmaz iken (% 30-38); grade 3 tümörlerde yüksek oranda (% 70) nüks gözlenebilmektedir (9, 24). Ta, Grade 1-2 tümörlerde ilk üç ayda nüks oluşmazsa, 10 yıl içinde nüks gelişmeme olasılığı % 80 iken, ilk üç ayda nüks oluşması halinde % 70 yeniden tümör gelişme olasılığı bulunmaktadır (11). İlk üç yıl içerisinde meydana gelen nüks ise grade 1 tümörlerde % 50 iken, grade 2 tümörlerde % 59, grade 3 tümörlerde % 80'e ulaşmaktadır (24).

Schapers ve ark. (25) Ta ve T1 tümörleri yüksek ve düşük dereceli tümörler olmak üzere iki gruba ayırmışlar ve yüksek dereceli tümörlerde prognozun daha kötü olduğunu, bu sınıflandırmada evre ve mitotik indeks arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise ilk bir yıldaki nüksle tümör derecesi arasında ilişki bulunamamıştır (15).

2.1.7 Vasküler ve/veya lenfatik invazyon

Vasküler veya lenfatik invazyon varlığı kötü prognozu gösteren bir faktördür. Yüzeysel mesane tümörlerinde vasküler invazyon insidansı % 2,5 ile % 7,5 arasında değişmektedir. Vasküler veya lenfatik invazyon en çok T1 tümörlerde prognozu etkileyen önemli faktörlerdir. Daha çok grade 2-3 tümörlerde saptanır. Lenfatik/vasküler invazyonu olmayan T1 tümörlerde 5 yıllık sürvi % 81 iken invazyon olanlarda bu oran % 44'dür (26). Mikroskopik incelemede vasküler veya lenfatik invazyon varlığı ile artmış nüks oranı arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (27).

2.1.8 Nüks sayısı

TUR yapıldıktan sonraki ilk 4 yılda nüks gelişen hastalarda büyük olasılıkla ömürboyu nüksler gelişecektir (22). Rekürrenste düzenlilik gösteren hastalar ömürboyu veya sistektomi kararına kadar takip edilmelidir.

2.1.9 Tümör volümü

Tümör yükü 5 gr.'dan fazla olanlarda nüks riski, 5 gr.'dan düşük olanlardan daha fazla bulunmuştur (28). On gr.'dan ağır veya multipl tümörlerin nüks olasılığı, 10 gr.'dan düşük veya tek odaklı tümörlerden daha yüksektir (11).

2.1.10 Tümörle birlikte "CIS" varlığı

CIS endoskopik olarak mukozanın eritemli kadifemsi yama şeklindeki lezyonu olarak görünür ise de sıklıkla gözden kaçırılır. Histolojik olarak az differansiye TCC'den oluşur. CIS asemptomatik olabilir ya da pollaküri, urgensi ve dizüri gibi şiddetli semptomlar gösterebilir (29).

Yüksek dereceli yüzeysel tümörü olan hastaların % 25 veya daha fazlasında CIS görülür (30) ve bunların % 40 ile % 83'ü ilerleyerek kasa invaziv kansere dönüşür (31). Tümör sınırında CIS varlığı nüks olasılığını arttırmaktadır (28). Tümörle birlikte CIS varlığı, CIS göstermeyenlere göre hastalığa özgün mortaliteyi 3 kat artırır iken, BCG uygulaması mortalite riskini % 44 oranında azaltmaktadır (14).

2.1.11 ABO(H) izoantijenitesinin kaybı

Kan grubu antijenleri, glikoprotein ve glikolipid yapısında hücre yüzey antijenleridir. Hücrel aktivite, tanınma, adhezyon ve sinyalizasyon ile ilgili fonksiyonları vardır. Bu antijenler normal ürotelyumda %75–80 oranında matürasyon ve diferansiyasyonla ilişkili olarak eksprese edilmektedir. Yapılan çalışmalarda malign hale dönüşüm ile birlikte mesane kanser hücrelerinin A, B ve H grubu antijenlerini artık taşımadıkları görülmüştür (32).

Evre ve derece arttıkça tümör dokusundaki hücre yüzeyi ABO(H) izoantijenitesinin negatifliği artmakta, pozitiflik ne kadar fazla ise tümör evre ve derecesi o oranda düşmektedir. Ayrıca izoantijenin negatifliği arttıkça tümör rekürrens indeksinde artış meydana gelmektedir.

2.1.12 Epidermal growth faktör pozitifliği (EGF)

EGF; ektoderm, mezoderm ve endoderm gibi üç embriyonik dokudan köken alan geniş bir grup hücrenin çoğalmasına neden olur (33). EGF reseptörleri normal mesane epitelinin bazal tabakasında ve mesane kanser hücrelerinin tüm tabakalarında saptanabilir (33). Tümör rekürrens ve progresyonunda etkili bir faktördür. EGF pozitifliği olanlarda tümör rekürrensi % 17 iken, negatif olanlarda bu oran % 7 olarak bildirilmektedir (11).

2.1.13 Tümör bağımlı doku inflamatuvar reaksiyonu

Tümör bağımlı doku inflamatuvar reaksiyonu pozitif olanlardaki rekürrens oranı, olmayanlardan daha düşük bulunmuştur (28). Lenfatik reaksiyon nedeni ile sınırında itilme olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir (27).

2.1.14 Rekürrens indeksi

Yıl başına düşen rekürrens sıklık oranı; 1'den küçük olan tümörlerde, 1'den büyük olanlara göre daha düşük sayıda rekürrens görülmektedir (9).

2.1.15 Kan grubu

Kan grubu A olan mesane tümörlü hastalarda, daha düşük derece ve evreye rastlanmakta iken, 0 grubundaki hastaların evre ve dereceleri daha yüksek bulunmuştur (34).

2.1.16 İntravezikal tedavi uygulanıp uygulanmaması

TUR sonrası intravezikal kemoterapi uygulananlarda, uygulanmayanlara göre daha az nüks izlenmektedir. Yüksek dereceli Ta ve T1 tümörlerde intravezikal tedavi nüks ve progresyonu önlemektedir (35). İntravezikal BCG uygulaması nüks riskinin % 39 azalmasını sağlamaktadır (11, 14).

T1 tümörlerde rezeksiyondan sonra Thiotepa ve VM-26 (Tenipaside) uygulanan hastalarda kontrol grubuna göre daha az nüks saptanır iken, nüksün önlenilmesi açısından bu iki ajan arasında fark saptanmamıştır (9).

2.1.17 Sigara

Mesane tümörü etyolojisinde önemli bir etken olmasının yanında önemli bir prognostik faktördür. Thompson ve ark. (21) çalışmasında sigara ile evre, derece, tümör çapı ve tümör sayısı arasında ilişki saptanırken, Reiteten ve ark.'ı (36) aynı parametrelerle sigara arasında ilişki bulamamışlardır.

Sigara yüzeysel mesane tümörlü hastalarda meydana gelen geç nükslerin sebebi olarak da karşımıza çıkmaktadır. Geç gelişen nükslerde sigara içenlerin oranı %50 dir. Bunların % 70'i ağır sigara içici grubundadır (21, 36).

2.1.18 Yaş

Yaş tümör nüksünde, önemli bir prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşamın ilk iki dekadında görülen mesane tümörleri genellikle iyi differansiye ve invazyon yapmayan tümörler olduğu için prognozları iyidir (27).

2.1.19 Mesane dokusundaki transferrin reseptör aktivitesi (TFR)

Bazal tabakadaki proliferen olan hücrelerden başka normal mesane mukozasında TFR'yi göstermek mümkün değildir. TFR aktivitesi yüzeysel mesane tümörlerinde evre ve derece ile doğru orantılı olarak artmakta; nüks gösteren olgularda TFR pozitif, göstermeyenlerde ise negatif olarak bulunmaktadır (37).

2.1.20 Tümör dokusu Ki67 aktivitesi

Kİ67, proliferasyona bağılı olarak nükleer antijenle etkileşen bir antikordur. Kİ67 indeksinde artma ile tümör derece ve evre artışı paralel seyretmekte olup, rekürren mesane tümörlerinde Kİ67 indeksi daha yüksek bulunmuştur (38).

2.1.21 DNA Ploidy

DNA Ploidy; tümör rekürrensinde önemli bir gösterge olup, evre ve derece ile DNA içeriği arasında pozitif korelasyon vardır. Evre ve derece arttıkça "aneuploid" DNA oranında artış görülmektedir. "Aneuploid" tümörlerde rekürrens oranı % 98 iken, diploid DNA'lı tümörlerde bu oran % 25' te kalmaktadır (39).

2.1.22 Mitotik indeks

Hücre siklusunun mitotik fazı, basit morfolojik değerlendirmeyle tanınabilen tek kısımdır. Mesane transizyonel hücreli karsinomunda 10 mitoz/mm²'den fazla mitoz görülmesi kötü prognozu gösterir (40).

2.1.23 Gen Mutasyonları

Kromozomların spesifik lokalizasyonlarında mutasyon sonucu allelik genlerin kaybı tümör rekürrens ve progresyonuna neden olmaktadır. 9q kromozomunun heterozigotluğunun kaybına tüm evrelerdeki mesane tümörlerinde rastlanır. Kromozom 17p delesyonları tümör progresyonu ile ilişkilidir. Bunun nedeni ise muhtemelen p53 tümör supresor geninin 17p'nin delesyona uğrayan bölgesinde bulunmasıdır (11). Rb geninin yerleştiği kromozom 13q'nun nonrandom kayıpları mesane kanseri ile ilişkilidir (41, 42).

2.1.24 Anjiogenez, bcl-2

Mesane tümörlerinde son zamanlarda tümör büyümesi ve metastazı konusunda anjiogenezin rolü araştırılmaktadır. Ayrıca apoptozisi düzenleyen mekanizmalar içinde yer alan bcl-2 ile mesane tümörlerinin prognozu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da yapılmış ve anlamlı sonuçlar ortaya çıkarılmıŐtır (43).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda primer yüzeysel mesane tümör tanısı ile takip ve tedavisi yapılmış olan hasta dosyaları retrospektif taranarak yapıldı. Hastalar nüks eden ve nüks etmeyen olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, evre, derece, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, tümör sayısı, ilk nükse kadar geçen süre ve takip açısından değerlendirildi. Nükslerde tümör evre, tümör derecesi, tümör sayısı, tümör lokalizasyonu bakıldı.

Histopatolojik olarak mesane tümörü tanısı alan çalışma grubundaki tüm hastaların ilk rezeksiyon materyalleri değerlendirilmişti. Hastaların ilk iki yıl içinde 3 ayda bir, sonraki iki yıl için 6 ayda bir ve daha sonra yılda bir olmak üzere sistoskopi kontrolleri yapılmış, gerekli olan hastalarda random biyopsi alınmış ve gerekli görülen radyolojik ve laboratuvar testleri ile kontrolleri yapılmıştı. Hiçbir hastada erken dönemde re-TUR uygulanmamıştı.

Değerlendirmede WHO/ISUP 2004'de tanımlanan derecelendirme sistemi ve U.I.C.C.'nin tanımladığı TNM sistemi kullanılmıştı.

Çalışmaya alınan hastaların hepsi yeni tanı konan (primer) mesane kanseri olgularıydı. Hastaların tümör odakları ve sayısı haritalandı, toplam tümör çapları hesaplandı. Tümör evre ve derecesi histopatolojik olarak incelenerek tayin edildi. İnkomplet rezeksiyon uygulanan hastalar ve birden fazla tümör odağı bulunan hastalar ve progresyon gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Veriler SPSS 15'e kaydedilip analiz edildi. Ortalama frekans dağılımı, kıkare ve student t testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya transizyonel hücreli yüzeyel mesane tümörlü 11'i kadın, 77'si erkek olmak üzere toplam 88 hasta alındı. Erkek/Kadın oranı 7/1 idi. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. Hastaların yaş ortalaması $62,5 \pm 11,26$ idi. Hastalar; nüks eden ve nüks etmeyen olmak üzere iki grup halinde; yaş, cinsiyet, evre, derece, tümör çapı, tümör sayısı, tümör lokalizasyonu, ilk nükse kadar geçen zaman ve takip süresi açısından retrospektif olarak incelendi. Nüks eden grupta 47 hasta, nüks etmeyen grupta 41 hasta değerlendirildi. Nüks eden gruptaki hastaların yaş ortalaması $63,00 \pm 11,53$ nüks etmeyen gruptaki hastaların yaş ortalaması $60,97 \pm 10,97$ olarak hesaplandı (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların karakteristikleri

Hasta sayısı	88
Ortalama yaş \pm SD	$62,05 \pm 11,26$
Kadın / Erkek oranı	1 / 7

SD: Standart Derivasyon

Nüks eden grupta; 47 hastanın 42'si (% 89,4) erkek, 5'i (% 10,6) kadın idi. Bu grupta ; "low grade"li 38 hasta (% 80,85), "high grade"li 9 hasta (% 19,14) vardı. Bu hastalarda nükse kadar geçen süre ortalama $14,32 \pm 14,92$ ay (1–60) olarak tespit edildi.

Takiplerinde nüks gözlenmeyen grupta ise; 41 hastadan 35'i (% 85,36) erkek, 6'sı (% 14,63) kadın idi. Bu grupta ; "low grade"li 39 hasta (% 95,12) "high grade"li 2 hasta (% 4,88) vardı. Bu hastalarda ortalama takip süresi $34,29 \pm 13,47$ ay (16-71) idi (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların yaş ve tümör grade dağılımları

	Yaş ortalaması	Low Grade	High Grade	İlk Nüks Zamanı (ay)	Takip süresi (ay)
Nüks Eden (n=47)	$63,00 \pm 11,53$	38	9	$14,32 \pm 14,92$	
Nüks Etmeyen (n=41)	$60,97 \pm 10,97$	39	2	-	$34,29 \pm 13,47$

Hastaların 77'inde (% 87,5) low grade, 11'inde (% 12,5) high grade patoloji saptandı. Patolojisi low grade saptanan 77 hastanın 38'inde (% 49,4) nüks gözlenirken; 39'unda nüks gözlenmedi. Patolojisi high grade saptanan 11 hastanın 9'unda (% 81,8) nüks gözlenirken; 2'sinde (% 18,2) nüks gözlenmedi. Patolojisi high grade olanlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların patolojik grade dağılımı

	Nüks eden (n=47)	Nüks etmeyen (n=41)	P
Low Grade	38	39	AD
High grade	9	2	$p<0,05$

AD: Anlamlı Değil

Çalışmaya alınan tüm hastaların 51'inde (% 57,95) tümör çapı 3 cm.'den küçük, 37'sinde (% 42,05) 3 cm.'den büyüktü. Tümör çapı 3 cm.'den küçük olan 51 hastanın 28'inde (% 54,9) nüks gözlenirken; 23'ünde (% 45,1) nüks gözlenmedi. Tümör çapı 3 cm.'den büyük olan 37 hastanın 19'unda (% 51,4) nüks gözlenirken; 18'sinde (% 48,6) nüks gözlenmedi. Hastalar tümör çapı 3cm.'den küçük ve 3 cm.'den büyük olanlar şeklinde gruplandırılarak nüks açısından istatistiksel analizleri yapıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Tümör çapı ortalaması; nüks eden grupta $2,59 \pm 1,54$ cm. nüks etmeyen grupta $2.40 \pm 1,30$ cm. olarak tespit edildi ve bu oranlar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların tümör çapına göre dağılımları

Tümör çapı	Nüks eden hasta sayısı (%) (n=47)	Nüks etmeyen hasta sayısı (%) (n=41)	p
≤ 3cm	28 (54,9)	23 (45,1)	AD
> 3cm	19 (51,4)	18 (48,6)	AD
Ortalama ±SD	2,59 ± 1,54	2.40 ± 1,30	AD

AD: Anlamlı Değil, SD: Standart Derivasyon

Hastaların 70'inde (% 79,5) 1 adet tümör tespit edilirken; geri kalan 18'inde (% 20,5) 1'den fazla tümör tespit edilmişti. Tümör sayısı 1 olan 70 hastanın 35'inde (% 50) nüks saptanırken; 35'inde (% 50) nüks yoktu. Tümör sayısı 1'den fazla olan 18 hastanın 12'sinde (% 66,7) nüks gelişirken; 6'sinde (% 33,3) nüks gelişmemiştir.

Tablo 5: Hastaların tümör sayısına göre dağılımı

Tümör sayısı	Nüks eden hasta sayısı (n=47)	Nüks etmeyen hasta sayısı (n=41)	P
1	35	35	AD
>1	12	6	AD

AD: Anlamlı Değil

Tüm hastaların primer tümör lokalizasyonuna bakıldığında 34'ü (% 38,63) sağ yan duvarda, 42'si (% 47,77) sol yan duvarda, 8'i (% 9,09) tabanda, 2'si (% 2,27) tavanda, 2'si (% 2,27) karşı duvarda olduğu görüldü. Nüks eden 47 hastanın primer tümör lokalizasyonuna bakıldığında 17'si (% 36,17) sağ yan duvarda, 23'ü (% 48,93) sol yan duvarda, 5'i (% 10,63) tabanda, 1'i (% 2,12) tavanda, 1'i (% 2,12) karşı duvarda olduğu görüldü. Bu hastaların nüks tümör lokalizasyonu ise; 20'si (% 42,55) sağ yan duvarda, 18'i (% 38,25) sol yan duvarda, 4'ü (% 8,51) tabanda, 4'ü (% 8,51) tavanda, 1'i (% 2,12) karşı duvarda görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların primer tümör lokalizasyonları

Primer Tümörün Yeri	Nüks eden hasta sayısı	Nüks etmeyen hasta sayısı
	(n:47)	(n=41)
Sağ yan duvar	17	17
Sol yan duvar	23	19
Taban	5	3
Tavan	1	1
Karşı duvar	1	1

Nüks eden grupta primer tümör lokalizasyonu sağ yan duvar olan 17 hastadan 9'u (% 52,9) yine sağ yan duvarda nüks ederken; 4'ü (% 23,5) sol yan duvarda, 2'si (% 11,8) tabanda, 1'i (% 5,9) tavanda, 1'i (% 5,9) karşı duvarda nüks ettiği görüldü. Primer tümör lokalizasyonu sol yan duvar olan 23 hastadan 12'si (% 52,2) yine sol yan duvarda nüks ederken; 7'si (% 30,4) sağ yan duvarda, 1'i (% 4,3) tabanda, 3'ü (% 13) tavanda nüks ettiği görüldü.

Tablo 7: Hastaların primer ve nüks tümör lokalizasyonuna göre dağılımı

		Nüks tümör lokalizasyonu				
		Sağ yan duvar	Sol yan duvar	Taban	Tavan	Karşı duvar
Primer Tümör lokalizasyonu	Sağ yan duvar (n=17)	9	4	2	1	1
	Sol yan duvar (n=23)	7	12	1	3	0
	Taban (n=5)	4	0	1	0	0
	Tavan (n=1)	0	1	0	0	0
	Karşı duvar (n=1)	0	1	0	0	0

5. TARTIŞMA

Mesane kanseri ürogenital sistem tümörleri içinde dünyada 2. sıklıkta görülürken ülkemizde ilk sırada yer almaktadır. Tüm kanserler içinde kadınlarda 8. (% 2,5), erkeklerde 4. (% 6,2) sıklıkta görülmektedir (4,44). ABD verilerine göre mesane kanseri erkeklerde kadınlardan 2,5 kattan daha fazla görülmekte iken, ülkemizde Kadın/Erkek oranı 1/7'dir. Son 50 yılda endüstriyel ve çevresel karsinogenlerin artışıyla birlikte erken yaşta görülme sıklığı artmış olmasına rağmen mesane tümörü bir ileri yaş hastalığıdır ve ortalama görülme yaşı 72'dir (4,45).

Çalışmamızdaki yaş ortalamaları $62,05 \pm 11,26$ olan toplam 88 hastanın 77'si (% 87,5) erkek, 11'i (% 12,5) kadındı. Kadın/Erkek oranı 1/7 idi. Nüks eden grupta toplam 47 hastanın 5'i kadın, 42'si erkekti ve bu hastaların yaş ortalaması 63 yıl idi. Nüks etmeyen grupta toplam 41 hastanın 6'sı kadın, 35'i erkekti ve bu hastaların yaş ortalaması 61 yıl olarak hesaplandı. Çalışmamızdaki erkek kadın oranı ülkemizdeki verilerle benzer çıktı.

Kasa invaze olmayan mesane tümörleri, çok farklı klinik ve histopatolojik özellik içermektedir. Bu nedenle çok sayıda araştırmacı tarafından rekürrens, progresyon ve sağkalımı öngörmek üzere farklı prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları: primer tümörün evresi, derecesi, sayısı, boyutu, CIS varlığı, ilk nüks zamanının erken olması ve intra vezikal ilaç uygulamalarıdır (5).

Parmar ve ark. (46) çalışmalarında farklı tümör boyutları ile hastalığın seyri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin 0-2,5 cm, 2,5-4,9 cm ve 5 cm'den büyük olarak gruplandırıldığı çalışmada, 2 yıllık rekürrens oranları sırasıyla % 29, % 49, ve % 62 olarak bulunmuş. Boyut ve progresyon ilişkisinin incelendiği 2 ayrı çalışmadan ilkinde tümörler 0-1,5 cm, 1,5-2,9 cm arası, 3 cm ve üstü; diğerinde de 0-4,9 cm ve 5 cm'den büyük olmak üzere 2 guruba ayrılmış. İlk çalışmadaki progresyon oranları % 9, % 19 ve % 22; ikincisinde ise, % 9 ve % 35 olarak saptanmıştır (47).

Rodriguez ve ark. (14) çalışmalarında 3 cm.'den büyük tümörlerde, 3 cm.'den küçük tümörlere oranla 1.6 kat daha fazla nüks saptamışlar. Yapılan diğer bazı çalışmaların sonucunda da tümör çapı ile tümör nüksü arasında anlamlı ilişki olduğu ve tümör çapı arttıkça tümörün nüks olasılığının arttığı rapor edilmiştir. Bu veriler

sonucunda tümör çapının anlamlı bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (9-13). Bazı çalışmalarda ise tümör çapı ile nüks arasında ilişki bulunamamış ve tümör çapının tümör nüksüne etkili bir prognostik faktör olmadığı belirtilmiştir (15-17). Bizim çalışmada, hastaları tümör çapına göre 3cm.'den küçük ve 3cm.'den büyük olarak ayırdığımızda; Hastaların % 57,95'i tümör çapı 3 cm.'den küçük, % 42,05'i 3 cm.'den büyük idi. Tümör çapı 3 cm.'den küçük olan hastaların % 54,9'unda nüks gelişirken; % 45,1'inde nüks gelişmemiştir. Tümör çapı 3 cm.'den büyük olan hastaların % 51,4'ünde nüks gözlenirken; % 48,6'sında nüks gözlenmedi. Hastalar tümör çapı 3cm.'den küçük ve 3 cm.'den büyük olanlar şeklinde gruplandırılarak nüks açısından istatistiksel analizleri yapıldığında anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Bizim sonuçlarımız literatüre zıt olarak görülmekte ancak bu istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir.

Holmang ve ark. (48) yaptığı çalışmada tümü TaG1 mesane tümörü olan bir grupta tümör odak sayısı 1, 2-3 ve 4 veya daha fazla tümörü olan hastalarda rekürrens oranları sırasıyla; % 64, % 76,7 ve % 87,5 olarak bulmuşlar. Heney ve ark. (20) 1 yıl içinde meydana gelen nüksleri inceleyen çalışmalarında tek tümörde % 22 oranında, 2 odak gösteren tümörde % 48 oranında, 3 ve daha fazla odaklı tümörde % 75 oranında nüks saptamışlar. Literatürde tümör sayısının tümör nüksünde etkili bir prognostik faktör olduğunu kabul eden başka çalışma sonuçları da vardır (9, 11, 14, 16). Ancak tümör sayısının tümör nüksünde etkili bir prognostik faktör olmadığını belirten çalışmalar da vardır (15). Bizim çalışmamızda tüm hastaların % 79,5'inde 1 adet tümör tespit edilirken; geri kalan % 20,5'inde 1'den fazla tümör tespit edildi. Tümör sayısı 1 olan hastaların % 50'sinde nüks saptanırken; % 50'sinde nüks yoktu. Tümör sayısı 1'den fazla olan hastaların % 66,7'inde nüks gelişirken; % 33,3'ünde nüks gelişmemiştir. Bu oranlar istatistiksel olarak da fark göstermedi ($p>0.05$). Çalışmamızda tümör sayısının tek veya multipl olmasının nükste etkili bir prognostik faktör olmadığı görüldü.

Dalesio ve ark. (9) çalışmasında ilk 1 yıl içinde meydana gelen nükslerde, grade 1 ve grade 2 tümörler arasında nüks açısından önemli bir fark bulunmazken (% 30-38); grade 3 tümörlerde yüksek oranda (% 70) nüks bulmuşlardır. Heney ve ark. (24) yaptığı çalışmada ilk 3 yıl içinde gelişen nüks oranları grade 1 tümörlerde % 50, grade 2 tümörlerde % 59 ve grade 3 tümörlerde % 80 olarak bulunmuş. Schapers

ve ark. (25) Ta ve T1 tümörleri yüksek ve düşük dereceli tümörler olmak üzere iki gruba ayırmışlar ve yüksek dereceli tümörlerde prognozun daha kötü olduğunu, bu sınıflandırmada evre ve mitotik indeks arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise ilk bir yıldaki nükle tümör derecesi arasında ilişki bulunamamıştır (15). Palou ve ark. (49) yaptığı çalışmada 616 hastanın 286'sında gelişen rekürenslerin % 15'i grade 1, % 66'sı grade 2 ve % 18'i grade 3 olarak hesaplanmış.

Bizim çalışmamızda hastaların % 87,5'inde low grade, % 12,5'inde high grade patoloji saptandı. Patolojisi low grade saptanan hastaların % 49,4'ünde nüks gözlenirken; % 50,6'ında nüks gözlenmedi. Ancak patolojisi high grade saptanan hastaların % 81,8'inde nüks gelişirken; % 18,2'inde nüks gelişmemiştir. Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Primer tümörün yerleşimi farklılıklar gösterir ve mesanenin herhangi bir yerinde gelişebilir. Literatürde bu konuyla ilgili kısıtlı sayıda yayın mevcuttur. Transizyonel hücreli karsinom; % 37 yan duvarlardan, % 18 posterior duvardan, % 12 trigondan, % 11 mesane boynundan, % 10 üreter orifislerinden, % 8 kubbeden ve % 4 anterior duvardan gelişir (6). Yüzeysel mesane tümörleri, tedavi sonrası genellikle nüks ederler. Page ve ark. (7) 56 mesane tümürlü hastada yaptığı çalışmada primer tümör lokalizasyonları ile nüks gelişen tümör lokalizasyonlarının dağılımı arasında dikkate değer fark olduğunu bildirmişler. Primer mesane tümörlerinin 3/4'ünün üreteral orifisi etrafındaki sınırlı bir alanda geliştiği ancak nüks gelişen tümörlerin sadece 1/5'inin bu alanda görüldüğünü tespit etmişlerdir. Bu tümörlerin çoğunun posterosüperior duvarda ve tavanda nüks ettiklerini bildirmişlerdir. Rekürren tümörlerin mesanedeki dağılımı; primer tedavi sırasında tümör hücrelerinin saçılarak implante olmasına ve endoskopik aletlerle mesanede meydana gelen ılımlı travmaya bağlı olduğu ifade edilmiştir. Aynı zamanda hava baloncuklarının tümör hücrelerini taşıyarak; ısınmada mukozaya termal etkisinin katkısıyla kubbede ve posterolateral duvarda nüks oluşmasına zemin hazırladığı vurgulanmıştır (7). Samodai ve ark. (50) çalışmasında primer mesane tümörlerinin en sık görüldüğü lokalizasyonların üreter orifisleri ve yan duvarlar olduğu ancak rekürren tümörlerin ise sıklıkla arka duvar, kubbe ve ön duvarda oluştuğu saptanmıştır. Buradan yola çıkarak yaptıkları yorumlarda bu nüks tümör

lokalizasyonlarının tümör hücrelerinin TUR esnasında implantasyonu sonucu olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda tüm hastaların primer tümör lokalizasyonuna bakıldığında yaklaşık % 86,4'ünün yan duvarlardan, geri kalan % 9,09'unun tabanda, % 2,27'sinin tavanda, % 2,27'sinin karşı duvarda olduğu görüldü. Nüks eden ve etmeyen gruplarda da primer tümör lokalizasyonları birbirine benzer idi. Bu değerler literatürdeki verilerle paralel idi. Nüks gelişen 47 hastanın nüks tümör lokalizasyonları ise; % 42,55'i sağ yan duvarda, % 38,25'i sol yan duvarda, % 8,51'i tabanda, % 8,51'i tavanda, % 2,12'si karşı duvarda görüldü. Ulaştığımız bu sonuçlar literatürde yalnızca iki çalışmada ifade edilen sonuçlar ile paralel değildir.

Nüks eden grupta primer tümör lokalizasyonu sağ yan duvar olan hastaların % 52,9'u yine sağ yan duvarda nüks ederken; % 23,5'i sol yan duvarda, % 11,8 'i tabanda, % 5,92'u tavanda, % 5,9'u karşı duvarda nüks ettiği görüldü. Primer tümör lokalizasyonu sol yan duvar olan hastaların % 52,2'si yine sol yan duvarda nüks ederken; % 30,4'ü sağ yan duvarda, % 4,3'ü tabanda, % 13'ü tavanda nüks ettiği görüldü. Dikkat edilirse yan duvar tümörlerinin hemen hemen yarısı aynı tarafta nüks ederken, kalanların da yarısı karşı yan duvarda nüks etmiştir. Dolayısı ile nükslerin yaklaşık % 80' ni yine yan duvarlarda oluşmuştur.

Literatür incelendiğinde transüretal rezeksiyon sonrası rezidüel tümör oranının % 4 ile % 78 arasında değiştiği gözlenmektedir (51-55). Dalbagni ve ark. (56) yaptığı çalışmada yüzeysel mesane kanserli hastalarda tekrar evrelendirme için yaptıkları transüretal rezeksiyonda 71 hastanın 44'ünde (% 61,9) rezidüel tümör saptamışlardır. Herr ve ark. (51) yaptıkları ikinci transüretal rezeksiyonda 150 olgunun 114'ünde (% 76) rezidüel tümör tespit etmişlerdir. Grimm ve ark. (53) çalışmasında 83 hastaya ortalama 7 hafta sonra Re-TUR uygulanmış. İnkomplet rezeksiyonlar çıkartıldığında bütün Re- TUR'ların Ta'larda %27 ve T1'lerde % 53 olmak üzere toplamda % 33'ünde rezidüel tümör bulunmuştur. Grimm ve ark. (53) çalışmasında tekrarlanan transüretal rezeksiyonlarda 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 TUR sonrası aynı alanda ve en az bir farklı alanda tespit edilmiştir. Bu sonuçlar en iyi ellerde bile komplet

transüretral rezeksiyonun mümkün olamayabileceğini ve özellikle T1 tümörlerin tam rezeksiyonunun ilk transüretral rezeksiyonda yapıldığını kesin söylemenin zor olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

Bizim çalışmamızda tüm hastaların primer tümör lokalizasyonuna bakıldığında daha çok yan duvarlardan kaynaklandığı görüldü. Nüks gelişen hastaların nüks lokalizasyonu olarak yine sıklıkla yan duvarlarda nüks ettiği görüldü. Literatürde nüks tümör lokalizasyonundan bahseden iki çalışmada ifade edilen arka duvardaki ve kubbedeki artmış nüks ihtimalinin gerçekçi olmadığını çalışmamız göstermektedir. Belkide yüksek oranda primer lokalizasyon alanlarında nüksün görülmesi yeterli TUR ve re-TUR yapılamamasındandır. Ayrıca TUR nedeni ile mukoza bütünlüğü bozulan alanlara tümör ekimide bu sonuçları doğurabilir. Daha net sonuçlara ulaşmak için geniş hasta serilerine ve erken re-TUR yapılmış hastaların nüks lokalizasyonlarını irdeleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. Primer tümör çevresindeki normal dokudan biyopsi alınması gözle görülmeyen mikroskopik tümör varlığını ortaya koymak için yararlı olabilir.

6. SONUÇLAR

1- Çalışmamızda yüzeysel mesane tümörü erkeklerde bayanlardan 7 kat fazla saptanmıştır.

2- Nüks eden gruptaki hastaların yaş ortalaması 63 nüks etmeyen gruptaki hastaların yaş ortalaması 61 olarak hesaplandı.

3- Tümör sayısı ve tümör çapı nüksü öngörme açısından anlamlı bulunmamıştır.

4- Tümör grade'i nüks eden ve nüks etmeyen grup arasında anlamlı bulunmuştur.

5- Yüzeysel mesane tümörlerinin daha çok mesanenin yan duvarlarından kaynaklandığı ve nükslerin hemen hemen yarısının yine aynı taraf yan duvarda olduğu görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J clin.* 2006;56(2):106-130.
2. Messing EM, Young TB, Hunt VB, Gilchrist KW, Newton MA, Bram LL, Hisgen WJ. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with Standard clinical presentations. *Urology.* 1995;45(3):387-397.
3. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(1):15-36.
4. Messing EM. Urothelial tumors of the urinary tract. Ed: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Campbell's Urology. pp. 2750-2751, WB Saunders, Pennsylvania, USA, 2002.
5. Özen H, Türkeri L. Üroonkoloji kitabı. s. 151-257, Ertem Basım Yayın, Ankara, Türkiye, 2007.
6. Stephenson WT, Holmes FF, Noble MJ, Gerald KB. Analysis of bladder carcinoma by subsite. Cystoscopic location may have prognostic value. *Cancer.* 1990; 66(7): 1630-1635.
7. Page BH, Levison VB, Curwen MP. The site of recurrence of non infiltrating bladder tumours. *Br J Urol.* 1978 ;50(4):237-242.
8. Messing EM, Catalona W. Urothelial tumors of the urinary tract. Ed: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell's Urology. pp. 2327-2410, WB Saunders, Philadelphia, USA ,1998.
9. Dalesio O, Schulman CC, Sylvester R, De Pauw M, Robinson M, Denis L, Smith P, Viggiano G. Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Urol.* 1983; 129(4): 730-733.
10. El-Gabry E, Strup SE, Gomella LG. Superficial Bladder Cancer-Epidemiology, Diagnosis and Natural History Part I. pp. 146-151, Houston, USA, 2000.
11. Heney NM. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am.* 1992; 19(3): 429-433.

12. Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Verbeek AL, Debruyne FM. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol.* 1993; 150(1): 60-64.
13. Prout GR Jr, Barton BA, Griffin PP, Friedell GH. Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. The National Bladder Cancer Group. *J Urol.* 1992; 148(5): 1413-1419.
14. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodriguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol.* 2000; 163(1): 73-78.
15. Loening S, Narayana A, Yoder L, Slymen D, Weinstein S, Penick G, Culp D. Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. *J Urol.* 1980; 123(1): 29-31.
16. Mulders PF, Meyden AP, Doesburg WH, Oosterhof GO, Debruyne FM. Prognostic factors in pTa-pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. The Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group. *Br J Urol.* 1994; 73(4): 403-408.
17. Özen HA, Akdaş A, Alkibay T, Altuğ U, Remzi D. Prognostic factors in superficial bladder cancer. *Int Urol Nephrol.* 1986; 18(4): 417-420.
18. Loening S, Narayana A, Yoder L, Slymen D, Penick G, Culp D. Analysis of bladder tumor recurrence in 178 patients. *Urology.* 1980; 16(2): 137-141.
19. Sobin DH, Witteking CH. Classification of Malignant Tumours. pp. 199-202, Wiley-Liss, New York, USA, 2002.
20. Heney NM, Nocks BN, Daly JJ, Prout GR Jr, Newall JB, Griffin PP, Perrone TL, Szyfelbein WA. Ta and T1 bladder cancer: location, recurrence and progression. *Br J Urol.* 1982; 54(2): 152-157.
21. Thompson RA Jr, Campbell EW Jr, Kramer HC, Jacobs SC, Naslund MJ. Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. *J Urol.* 1993; 149(5): 1010-1011.
22. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. 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(6): 1823-1827.

23. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22(12): 1435-1448.
24. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD, Hawkins IR. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol.* 1983; 130(6): 1083-1086.
25. Schapers RF, Pauwels RP, Wijnen JT, Arends JW, Thunnissen FB, Coebergh JW, Smeets AW, Bosman FT. A simplified grading method of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: reproducibility, clinical significance and comparison with other prognostic parameters. *Br J Urol.* 1994; 73(6): 625-631.
26. Lapham RL, Grignon D, Ro JY. Pathologic prognostic parameters in bladder urothelial biopsy, transurethral resection, and cystectomy specimens. *Semin Diagn Pathol.* 1997; 14(2): 109-122.
27. Rosai J. Transitional Cell Carcinoma. *Ackerman's Surgical Pathology.* pp. 1195-1204, CRC Pres, New York, USA, 1995.
28. Flamm J. Tumor-associated tissue inflammatory reaction and eosinophilia in primary superficial bladder cancer. *Urology.* 1992; 40(2): 180-185.
29. Utz DC, Farrow GM. Carcinoma in situ of the urinary tract. *Urol Clin North Am.* 1984; 11(4): 735-740.
30. Koss LG, Esperanza MT, Robbins MA. Mapping cancerous and precancerous bladder changes: A study of the urothelium in ten surgically removed bladders. *Jama.* 1974; 227(3):281-286.
31. Althausen AF, Prout GR Jr, Daly JJ. Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol.* 1976; 116(5): 575-580.
32. Huben RP. Tumor markers in bladder cancer. *Urology.* 1984; 23(3): 10-14.
33. Massague J. Transforming growth factor-alpha. A model for membrane-anchored growth factors. *J Biol Chem.* 1990; 265(35): 21393-21396.
34. Srinivas V, Khan SA, Hoisington S, Varma A, Gonder MJ. Relationship of blood groups and bladder cancer. *J Urol.* 1986; 135(1): 50-52.

35. Pham HT, Soloway MS. High-risk superficial bladder cancer: intravesical therapy for T1 G3 transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Semin Urol Oncol.* 1997; 15(3): 147-153.
36. Raitanen MP, Nieminen P, Tammela TL. Impact of tumour grade, stage, number and size, and smoking and sex, on survival in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol.* 1995; 76(4): 470-474.
37. Basar I, Ayhan A, Bircan K, Ergen A, Tasar C. Transferrin receptor activity as a marker in transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol.* 1991; 67(2): 165-168.
38. Stavropoulos NE, Ioackim-Velogianni E, Hastazeris K, Kitsiou E, Stefanaki S, Agnantis N. Growth fractions in bladder cancer defined by Ki67: association with cancer grade, category and recurrence rate of superficial lesions. *Br J Urol.* 1993; 72(5 Pt 2): 736-739.
39. Al-Abadi H, Nagel R. Deoxyribonucleic acid content and survival rates of patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1994; 151(1): 37-42.
40. Lipponen PK, Nordling S, Eskelinen MJ, Jauhiainen K, Terho R, Harju E. Flow cytometry in comparison with mitotic index in predicting disease outcome in transitional-cell bladder cancer. *Int J Cancer.* 1993; 53(1): 42-47.
41. Dalbagni G, Presti J, Reuter V, Fair WR, Cordon-Cardo C. Genetic alterations in bladder cancer. *Lancet.* 1993; 342(8869): 469-471.
42. Ishikawa J, Xu HJ, Hu SX, Yandell DW, Maeda S, Kamidono S, Benedict WF, Takahashi R. Inactivation of the retinoblastoma gene in human bladder and renal cell carcinomas. *Cancer Res.* 1991; 51(20): 5736-5743.
43. King ED, Matteson J, Jacobs SC, Kyprianou N. Incidence of apoptosis, cell proliferation and bcl-2 expression in transitional cell carcinoma of the bladder: Association with tumor progression. *J Urol.* 1996; 155(1): 316-320.
44. İnci O. Ürogenital tümörler. s. 51-105, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, Türkiye, 1995.
45. Bedük Y. Mesane tümörleri. Ed: Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N, Temel üroloji. s.707-726, Güneş Kitapevi, Ankara, Türkiye, 2007.
46. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA.. Prognostic factors for recurrence and follow up policies in the treatment of superficial bladder cancer:

report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol*. 1989; 142(2 Pt 1): 284-288.

47. Kurth K, Denis L, Bouffieux C, Sylvester R, Debruyne FM, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W. Factors affecting recurrence progression and in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer*. 1995;31(11):1840-1845.

48. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol*. 1999;162(3 Pt 1): 702-707.

49. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Millán F, Algaba F, Rodriguez-Faba O, Huguet J, Villavicencio H. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology*. 2009; 73(6): 1313-1317.

50. Samodai L, Kolozsy Z, Mohácsi L, Dauda G. Localization of primary and recurrent bladder tumors. *Orv Hetil*. 1991; 132(26):1421-1426.

51. Herr H. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol*. 1999;162(1): 74–76.

52. 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;165:808-810.

53. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*. 2003;170(2 Pt 1):433- 437.

54. 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(1):77-81.

55. 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(2):316-318.

56. 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.