

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

**KASA İNVAZİV OLMAYAN MESANE
TÜMÖRLERİNDE PRİMER MESANE TÜMÖRÜNÜN
PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE YERİNİN İLK
NÜKSÜN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİ
ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Özay DEMİRAY

Danışman: Doç. Dr Burak TURNA

İzmir, 2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında çok değerli yardımlarını ve desteklerini gördüğüm, mesleki bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Bülent Semerci olmak üzere Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. İbrahim Cüreklibatır, Sayın Prof. Dr. Oktay Nazlı, Sayın Prof. Dr. Ceyhun Özyurt, Sayın Prof. Dr. Erdal Apaydın, Sayın Prof. Dr. Çağ Çal, Sayın Prof. Dr. Barış Altay, Sayın Doç. Dr. Burak Turna ve uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Sayın Op. Dr. Adnan Şimşir' e şükranlarımı ve saygılarımı sunarım.

Mesleksel eğitimim yanında bu çalışmanın konusunun belirlenmesi ve çalışmaya başlamam konusunda bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Çağ Çal' a ve yine çalışmanın ilerlemesi ve mutlak şeklini almasındaki yardımlarından, bilgi, tecrübe ve yol göstericiliğinden dolayı Sayın Doç. Dr. Burak Turna'ya sonsuz saygı ve teşekkürü borç bilirim.

Çalışmanın hazırlanması süresince çok değerli zamanlarını bana yardım etmek için ayıran başta Sayın Dr Kasım Emre Ergün ve Sayın Dr Ümit Eskidemir olmak üzere ihtisasım boyunca ve ayrıca çalışmalarımın her devresinde bana büyük destek veren, her birini kardeşim gibi gördüğüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimin her anında bana bir aile ortamında çalışmanın keyfini, güvenini ve gururunu yaşattıkları için tüm Ege Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı hemşire ve klinik çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışma ve yaşamımdaki her zorlukta yanımda olan ve özverisini esirgemeyen yaşam yoldaşım, eşim Zeynep Demiray'a sonsuz teşekkür ederim. Eğitimim ve yaşamım boyunca bana devam edebilme yeteneğini ve gücünü veren ilk öğretmenlerim annem ve babama sevgi ve saygılarımı sunarım.

ÖNSÖZ	2
İÇİNDEKİLER	3
ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ	5
1.ÖZET	6
1.ABSTRACT	8
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. Mesane Tümörü	10
2.1.1. Epidemiyoloji	10
2.1.1.1. İnsidans ve Prevalans	10
2.1.1.2. Mortalite	11
2.1.1.3. Yaş	12
2.1.1.4. Bölgesel ve Ulusal Farklılıklar	12
2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	12
2.1.3. Semptom ve Bulgular	16
2.1.4. Tanı Yöntemleri	17
2.1.4.1. Konvansiyonel Sitoloji	17
2.1.4.2. Flow Sitometri	17
2.1.4.3. Görüntü Analizleri	17
2.1.4.4. Ekstratuar Ürografi	18
2.1.4.5. Sistoskopi	18
2.1.4.6. Mesane Tümörlerinin Rezeksiyonu	18
2.1.4.7. Seçilmiş Alan Mukoza Biyopsileri	19
2.1.5. Evreleme Tanı Araçları	19
2.1.5.1. Bilgisayarlı Tomografi	19
2.1.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	20
2.1.5.3. Ultrasonografi	20
2.1.5.4. Lenfadenektomi	20
2.1.5.5. Kemik Sintigrafisi	21
2.1.6. Evreleme	21
2.1.6.1. Mesane Tümörlerinin Histolojik Derecelendirilmesi	22
2.1.6.2. WHO/ISUP Derecelendirilmesi	22
2.1.7. Patoloji	23
2.1.7.1. Normal Mesane Ürotelyumu	23
2.1.7.2. Epitelyal Hiperplazi ve Metaplazi	23

2.1.7.3. Preneoplastik Proliferatif Anormallikler	23
2.1.7.4. Displazi	24
2.1.7.5. İverted Papilloma	24
2.1.7.6. Nefrojenik Adenom	24
2.1.7.7. Vezikal Lökoplaki	24
2.1.7.8. Psödosarkom	24
2.1.8. Ürotelyal Karsinom	25
2.1.8.1. Karsinoma İnsitu	25
2.1.8.2. Transizyonel Hücreli Karsinom	25
2.1.8.3. Skuamoz Hücreli Karsinom	26
2.1.8.4. Adenokarsinoma	27
2.1.9. Mesanenin Ürotelyal Olmayan Tümörleri	27
2.1.9.1. Küçük Hücreli Karsinom	27
2.1.9.2. Karsinosarkom	27
2.1.9.3. Metastatik Karsinom	27
2.1.9.4. Nonepitelyal Mesane Tümörleri	28
2.1.9.5. Primer Lenfoma	28
2.1.9.6. Plazmasitom, Granüler Hücreli Myoblastom, Malign Melanom, Koryokarsinom ve Yolk Salk Tümörü	28
2.1.9.7. Sarkom	29
2.1.10. Transizyonel Hücreli Karsinomun Yayılma Şekilleri	29
2.1.10.1. Direk Yayılım	29
2.1.10.2. Metastatik Yayılım	30
2.1.11. Tedavi	31
2.1.11.1. Yüzeyel Mesane Kanseri Tedavi	31
2.1.11.2. İnvaziv Mesane Kanseri Tedavi	40
2.1.11.3. Metastatik Mesane Kanseri Tedavisi	43
3. Gereç ve Yöntem	44
4. Bulgular	45
5. Tartışma	50
6. Sonuç	53
7. Kaynaklar	54

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Mesane kanserinin 2009 TNM sınıflandırması

Tablo 2: 1973 ve 2004 WHO derecelendirmesi

Tablo 3: Rekürrens ve progresyon skorlarının hesaplanmasında kullanılan değerler

Tablo 4: Skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı

Tablo 5: Post-operatif kemoterapi ve hasta sayısı

Tablo 6: İndüksiyon BCG/Mitomisin ve hasta sayısı

Tablo 7: Primer tümör sayısı ve hasta sayısı

Tablo 8: Primer tümör sayısı ve tümör çapı

Tablo 9: Nüks tümör sayısı ve hasta sayısı

Tablo 10: Nüks tümör sayısı ve tümör çapı

Tablo 11: Sigara kullanımı ve primer, nüks tümör özellikleri

Tablo 12: Post-operatif kemoterapi ve nüks tümör özellikleri

Tablo 13: İndüksiyon BCG/Mitomisin ve nüks tümör özellikleri

Tablo 14: Primer tümör yeri ve patolojik özellikler

Tablo 15: Primer tümör yeri nüks tümör yeri ilişkisi

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Mesane diagramı

1.ÖZET

KASA İNVAZİV OLMAYAN MESANE TÜMÖRLERİNDE PRİMER MESANE TÜMÖRÜNÜN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE YERİNİN İLK NÜKSÜN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

Çalışmamızda kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinde hastaların primer tümörlerinin patolojik özellikleri ve yeri ile bu özelliklerin nüks tümörlerin patolojik evre ve derece, mesane içindeki yerleşim, sayı, boyut üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Çalışmaya Ocak 2007 ile Haziran 2012 tarihleri arasında mesane tümörü nedeniyle TUR-M yapılmış 102 hasta dahil edilmiştir. İncelemeye primer tümörleri için yapılan cerrahi müdahale (TUR-M) kliniğimizde yapılan hastalar dahil edilmiş olup bu hastaların klinik izlem ve ek tedavileri yine kliniğimizce verilmiştir. Çalışmaya mesane tümörü en az bir defa nüks etmiş hastalar dahil edilmiştir. Mesane tümörleri için yapılan TUR-M operasyonlarının kayıtları retrospektif olarak incelendi; tümörlerin yer ve boyutları kayıtlara eklendi. Patoloji sonuçlarındaki tümör evre ve dereceleri yine patoloji spesmeninin boyutu kayıtlara eklendi. Hastaların demografik verileri, sigara kullanımı, post-operatif erken intravezikal kemoterapi, intravezikal tedavi durumları ile tüm veri kayıtları hazırlanmış oldu. Tüm verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 ile yapıldı.

Çalışmaya alınan hastaların 87'si erkek (%85,3) 15'i kadın (%14,7), bu hastaların yaş ortalaması 64,2 idi. Bu hastaların 74'ü (%72,5) sigara kullanmakta, median sigara kullanımı 35 paket/yıl olarak tespit edilmiştir. 32 hasta (%31,4) post-operatif erken intravezikal kemoterapi alırken, 13 hasta (%12,7) indüksiyon BCG/Mitomisin tedavisi almıştır. Primer tümörlerin ortalama sayısı 1,56 (SS=0,85), ortalama tümör çapı 2,8cmdir(SS=2,0). Patoloji spesmeninin ortalama hacimi ise 4,65cc(SS=11,09) olarak belirlenmiştir. Birinci nüks için aynı özellikler incelendiğinde ortalama sayı 1,99(SS=0,86), ortalama çap 1,24cm(SS=1,08), ortalama patolojik hacim 1,22cc(SS=2,1) olarak tespit edilmiştir. Nükse kadar geçen süre 7,4 ay (SS=5,4) olarak belirlenmiştir. Primer tümör yeri ile patoloji incelemesine bakıldığında mesane diagramında 5. yerde tümör bulunmasının anlamlı olarak tümör evre-derecesinin yükselttiği tespit edilmiştir (p=0,01). Nüks tümörlerin yeri ile patoloji incelemesine bakıldığında ise 6.yerde tümör bulunmasının evre-derece yüksekliği ile anlamlı ilişkili olduğu belirlenmiştir (p=0,0029).

Primer tümörler ile nüks tümörlerin özellikleri karşılaştırıldığında primer tümörlerin tümör çapı, evre-derecesi, patoloji hacimi nüks tümörlerden anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p=0,002$, $p<0,001$, $p<0,001$). Primer tümör yerinin nüks tümörün özellikleri üzerine ilişkisine bakıldığında çap, sayı, evre-derece ve patolojik hacim açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak yer 2,4,6'da bulunan tümörlerin nükslerinde evre-derecede yükselme veya yüksek evre-dereceli devam etme açısından anlamlı olarak riskli olduğu tespit edilmiştir($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,036$). Nükse kadar geçen sürenin tümörün çapı ve patolojik hacimi arttıkça anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir($p=0,02$ $p=0,005$). İndüksiyon tedavisinin nüks tümörün patolojik hacmini anlamlı olarak azalttığı ($p=0,05$) diğer parametrelere etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Nüks tümörün patolojisini öngörebilmek kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinin tedavi planı için oldukça önemlidir. Primer tümör patolojisinin özellikleri ve yeri nüks tümörün özelliklerini belirlemede önemli yer tutmaktadır. Primer tümör için mesane diagramının kullanılmasının hastanın mesane tümörü nüksleri ve progresyonunu öngörmeye yeri olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler : Kasa invaziv olmayan mesane tümörü, Rekkürens, Tümör yeri

1.SUMMARY

IMPORTANCE OF PRIMARY CANCER PATHOLOGY AND PLACE TO PREDICT PATHOLOGICAL FEATURES OF FIRST RECCURENCE IN NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

In our study we investigate the pathological features and place of primary non-muscle invasive bladder cancer and the impact of these features on first recurrence pathologic stage-grade, number, tumor size and place.

We record 102 patients who had TUR-Bladder for bladder cancer between January 2007 and June 2012. All patients had TUR-Bladder for their primary cancer in our clinic, and also all surveillance and additional treatments has done . We choose patients who had at least one recurrence in our surveillance. The records of TUR-Bladder operations for bladder cancer is investigated retrospectively; the place and the size of the tumor is recorded. Stage-grade of bladder cancer and pathological volume of tumor is added to records. Finally demographic properties, cigarette use, post-operative intravesical treatment records are added. All statistical analyze were done by SPSS 16.0.

In our study 87 patient is male (%85,3) and 15 patient is female (%14,7), the mean age of all patient is 64,2. 74 of 102 patient (%72,5) is smoking cigarette and median smoking amount is 35 package/year. Immediate intravesical chemotherapy after TUR-Bladder is applicated 32(%31,4) patients and induction BCG/mitomycin is applicated 13 (%12,7) patients. Mean number of primary tumor is 1,56(SD=0,85), mean tumor diameter is 2,8cm (SD=2,0). Mean volume of pathological specimen is 4,65cc(SD=11,09). Same properties for first recurrence tumor is; mean number 1,99(SD=0,86), mean tumor diameter 1,24(SD=1,08) and mean volume of pathological specimen is 1,22cc(SD=1,08). Time to first recurrence is 7,4 months (SD=5,4). The primary tumor is placed at side-5 in bladder diagram is correlated with higher stage-grade of bladder cancer ($p=0,01$). And for first recurrence place is at side-6 is stastically related with higher stage-grade ($p=0,0029$). Properties of primary tumor and first recurrent tumor is analyzed, tumor diameter, stage-grade, pathological volume of primary tumor is stastically higher than first recurrent tumor ($p=0,002$, $p<0,001$, $p<0,001$). The tumor place of primary tumor and properties of first reccurent tumor analyzed and there is no correlation is found of tumor diameter, stage-grade and diameter. However if there is tumor at

side 2,4,6 is related with rise the recurrent tumor stage-grade ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,036$). Time to first recurrence is statistically decreased with increase of tumor diameter and pathological volume ($p=0,02$ $p=0,005$). Induction therapy with BCG/Mitomycin is related in decrease of recurrent tumor pathological volume ($p=0,05$) but no relationship between other parameters.

Prediction of pathological properties of recurrent tumor is important for planning treatment non-muscle invasive bladder cancer. Pathological properties and place of primary tumor is important prediction of recurrent tumor and prognosis. We hypothesized use of bladder diagram could important in prediction recurrent non-muscle invasive bladder cancer.

Key Words: Non-muscle invasive bladder cancer, Recurrent, Tumor place

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane Tümörü

Mesane kanseri üriner sistemi en sık etkileyen kanserlerden biridir ve etyolojik, epidemiyolojik ve tümör biyolojisi açısından hala hazırda ilgi çeken bir konu olmaya devam etmektedir. Mesane kanseri etyolojisinde kimyasal karsinojenlerin epidemiyolojik ve deneysel delillere dayalı güçlü rolü olduğu bilinse de, birçok olgu ciddi karsinojen olarak bilinen maddelere maruz kalmadan ortaya çıkmaktadır. Orta ve ileri yaşta ortaya çıkan mesane kanseri gibi birçok insan malignitesi, DNA'daki edinilmiş değişikliklerin ortaya çıkardığı hem onkogenlerin indüksiyonu, hem de tümör süpresör genlerin inhibisyonu sonucunda hücrelerin malign hücrelere dönüşmesiyle oluşur. Virüsler kimyasal karsinojenler ya da diğer fiziksel / kimyasal uyaranlar (UV ışık ya da radyasyon) gibi indükleyici ajanların etkileri, sıklıkla hücrelerin bu ajanlara direk maruz kalmasıyla oluşur. Ek olarak mutant ya da yanlış kopyalanmış DNA'ları tamir eden ya da değişik DNA içeren hücreleri öldürecek tamir mekanizmaları her hücrede vardır. Bu hayat kurtarıcı mekanizmalardan kaçış hepsinde olmasa da malignitelerin çoğunda olur. Mesane kanseri renal pelvisten üretraya tüm ürotelyumun değişik alanlarını tutabilecek malign transformasyona yatkın alan değişikliği şeklinde ortaya çıkabilir. Lokal rezeksiyonla tedavi edilmiş tümörlerin birçok yerden kaynaklanması ve nüks etmesi bu eğilimi doğrulamıştır. Bununla beraber transizyonel hücreleri kanser ayrıca implante olabilir ve ürotelyumun diğer bölümlerine göç edebilir. Bu da nükseden tümörün yetersiz tedavi edilmiş ilk tümöre mi ait olduğunu, tümör implantasyonu / migrasyonu mu ya da multifokal karsinogenezis etkileri mi olduğunu ayırmayı zorlaştırır (1).

2.1.1. Epidemiyoloji

2.1.1.1. İnsidans ve Prevalans

İnsidans, bir yılda 100.000 kişide yeni tanı almış olgu sayısını; prevalans, bir yılda 100.000 kişide görülen toplam olgu sayısını ifade eder. Mesane kanseri erkeklerde kadınlardan 2,5 kat daha fazla görülmektedir. Erkeklerde prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra %6,2 ile tüm kanserler içinde en sık 4. kanserdir. Kadınlarda %2,5 ile tüm kanser olgularında 8. sırada görülen kanserdir. 1985–2000 yılları arasında Birleşik Devletlerde her yıl teşhis edilen mesane kanser sayısı her iki cinste de eşit oranda, %33 artmıştır. Yine ABD'de her yıl 60000

yeni mesane tümörü tanısı konulmakta ve yılda 13000 hasta mesane tümörü nedeniyle hayatını kaybetmektedir.(2)İzmir ilinde Kanser İzleme ve Denetim Merkezinin elde ettiği veriler incelendiğinde erkeklerde en sık izlenen kanser olduğu görülmüştür(3). Yaşam boyu mesane tümörüne yakalanma riski 28de 1dir.(2,4) Hastalık karakteristik olarak bir yaşlı hastalıdır;ABD’de ortalama tanı yaşı 72’dir(5). Mesane kanseri nadir olarak otopside insidental olarak bulunur.

Mesane kanseri insidansı yaşla beraber her iki cinste de artmaktadır. Kadın ve erkeklerdeki insidanda ki eşit artış, kadınların beklenen yaşam sürelerinin daha uzun olduğu (kabaca 5 yıl) düşünülürse, beklenene zıt görülmektedir. Yeni olgulardaki benzer yükseklik sürpriz olarak kalmıştır, çünkü 1960’dan beri dışarıda çalışan kadınlar, yaşam ortamlarını değiştirmiş daha önceleri etkilenmedikleri endüstriyel ve çevresel karsinojenlere (sigara dumanı gibi) maruz kalmaya başlamışlardır (1).

Mesane kanseri Amerikalı beyaz erkeklerde Amerikalı siyah erkeklerden kabaca iki kez daha sık ve Amerikalı beyaz kadınlarda Amerikalı siyah kadınlardan kabaca 1,5 kat daha sık görülür. Mesane kanserli birçok hasta nüks deneyimi yaşarlarsa da hastalığa yenilmezler. Mesane kanseri Amerikalı erkeklerdeki kanser insidansında sadece dördüncü sıradayken, orta yaş ve ileri yaştaki erkeklerde, prostat kanserinden sonra, prevalansı en sık ikinci malignitedir (1).

2.1.1.2. Mortalite

Bir kanserin mortalite oranı, bir yılda 100.000 kişide o kansere bağlı oluşan ölüm sayısıdır. Mesane kanseri erkeklerde kanser ölümlerinin %2,9’unu ve kadınlardakinin %1,5’ünü oluşturur. Beş yıllık sağ kalım oranları erkeklerde kadınlardan daha yüksektir ve bu fark özellikle Afrikalı-Amerikalı kadınlarda daha anlamlıdır. (Beyaz erkekler %84; Afrikalı-Amerikalı erkekler %71; Beyaz kadınlar %76; Afrikalı-Amerikalı kadınlar %51). Tanı anındaki evreye göre hayatta kalma süresi de beyazlar için çok daha iyidir. Bu sadece tanı anında evrelere göre daha ileri ve agresif hastalıklar olduğunu yansıtmaz, ayrıca Afrikalı-Amerikan toplumun daha az geçerli ya da daha az kabul görmüş tedavi aldığını yansıtır. Sonuç olarak mesane kanserinin çok büyük çoğunluğunu her iki cinste transizyonel hücreli kanser oluştursa da, transizyonel hücreli kanser dışındaki (primer skuamoz hücreli kanser ve adenokanser) kanserlerin çoğu Afrikalı-Amerikanlarda ve kadınlarda ortaya çıkar ve bu kanserlerin kötü sonuçları mesane kanserinin mortalitesindeki ırk ve cinsiyet farkını açıklayabilir (1).

2.1.1.3. Yaş

Mesane kanseri çocukluk dahil her yaşta görülebilir. Bununla birlikte, genellikle orta ve ileri yaşın hastalığıdır. Transizyonel hücreli kanserin ortalama teşhis yaşı erkeklerde 69, kadınlarda ise 71'dir. Ayrıca mesane kanseri insidansı direk olarak yaşla artar. 65–69 yaşlarında erkeklerde 100.000'de 33'ten, 85 yaşın üstündeki erkelerde 100.000'de 75'e çıkar. Skuamoz hücreli kanserlerde de benzer eğilim vardır. Mesane kanseri adolesanlarda ve 30–40 yaş arasındaki genç yetişkinlerde iyi diferansiye histolojilidir ve daha sessiz biçimde davranır. Bu popülasyondaki mesane tümörlerindeki genetik ve moleküler değişiklikler, orta ve ileri yaş insanlarda görülen mesane tümörlerinin klinik davranış ve histoloji gradeleri ile uygunluk göstermez. Genç insanlarda prognoz çok daha iyidir, çünkü daha çok yüzeysel dereceli tümörler olarak görülür; bununla birlikte grade-grade karşılaştırıldığında hastalığın progresyon riski gençlerde yaşlılardaki ile aynıdır (1).

2.1.1.4. Bölgesel ve Ulusal Farklılıklar

Mesane kanserinin insidansı Birleşik Devletlerin kuzeyinde güneye göre daha yüksek oranda rapor edilse de, yaşlı insanların güneye göçünden dolayı, bu insidans oranları çok daha karmaşık hale gelmektedir. İnsidans oranları çeşitli ülkelerdeki farklıdır. İngiltere ve Birleşik Devletlerde, Japonya ve Finlandiya'dan daha yüksektir. Bu farklılıklar muhtemelen çevresel ve herediter faktörlerin kombinasyonlarının yansımasıdır (1).

2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Mesane kanseri etyolojisinde ailesel özellikler rapor edilmiş olmakla birlikte çevresel etkenler en önemli faktördür(6). Bunlar mesleki kimyasallara maruziyet; sigara; kahve; analjezik ya da yapay tatlandırıcı kullanımı; parazitik, bakteriyel, mantar veya viral enfeksiyonlar; mesane taşları ve genotoksik kemoterapötik ajanlar olarak söylenebilir. Veriler en azından bazı mesane kanserlerinin karsinojenle indüklenmiş olduğunu gösterir. Karsinojenler hedef hücre DNA'sında lezyonlar oluştururlar ve tümörogenezisi hem başlatır hem de devam ettirirler (1).

2.1.2.1. Onkogenler

Bu kadar karışıklığa karşı onkolojik araştırmalar malign dönüşüm olması için mutlaka genetik değişikliğin ortaya çıkması gerekliliğini belirlemiştir. Bu 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 kaçmaya imkan veren hücelere dönüşmesini içerir (1). Örneğin HER2/neu ligand bağımsız bir tirozin kinaz aktivitesi oluşturarak etki gösterir ve mesane kanseri olgularında artmış ekspresyon izlenir(7). Yine c-myc ekspresyonu ile mesane tümörünün derecesi arasında ilişki olduğu yönünde veriler olmasına rağmen; tümör nüksü, progresyon ve yaşam süresiyle ilişkisi gösterilememiştir(8). Bcl-2, H-ras, mdm-2 gibi birçok onkogenle ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

2.1.2.2. Tümör Süpresör Genler

Karsinogenez sürecinde, hücre büyümesi kontrolü, DNA tamiri ya da apoptozisi sağlayan proteinleri kodlayan genlerinin inaktivasyonu onkogenlerin etkisi kadar önemli bir mekanizmadır. Tümör süpresör genler olarak adlandırılan bu genlerdeki inaktivasyon ya da delesyon kontrolsüz büyüme ya da hasarlı DNA hücrelerini öldürme programında bir bozukluğa neden olabilir ve sonunda genetik olarak değişik hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile sonuçlanır. Bu, genetik instabiliteye yol açar ve tüm etkilenmiş hücrelerde hatalı DNA hücreleri oluşur. Tümör süpresör genlerdeki değişikliğin tümörle sonuçlanması için, bu gen tarafından kodlanan proteinin (gen ürünü) fraksiyonel olmaması gerekir. Mesane kanserinde delesyona uğradığı bilinen birçok kromozomal bölgede süpresör gen lokalize edilmiştir ve kalan gen kopyalarının yapılan moleküler analizlerinde ürünü ya hiç olmayan ya da nonfonksiyone olan bir ya da birkaç mutasyon belirlenmiştir. Birkaç süpresör gen mesane kanseriyle yakın olarak ilişkilendirilmiştir. Kromozom 17'nin 17p13 lokalizasyonunda bulunan p53 geni birçok tümörde olduğu gibi mesane tümörlerinde de önemlidir. Yüksek dereceli değişici epitel tümörlerinde oldukça sık olarak 17p heterozigotisinde kayıp olduğu bilinmektedir(9). Retinoblastoma geni kromozom 13 üzerinde bulunan ve her iki allelinin yokluğu RB proteinin yokluğu ile sonuçlanmaktadır. Mesane kanseri hastalarında %25-30 oranında RB geninde mutasyon görülür(10). Yine kromozom 9 üzerinde bulunan üç farklı proteinin kodlandığı 9p21 bölgesindeki mutasyonların tümör baskılayıcı özelliği in vitro çalışmalarda gösterilmiştir.

2.1.2.3. Mesleki Risk Faktörleri

1800 yılların sonlarında kullanılmaya başlanan anilin boyaları ürotelyal karsinojendir. Mesane kanseri için karsinojen olduğu gösterilen diğer kimyasallar; 2-naphtylamine, 4-aminobiphenyl, 4-nitrobiphenyl, 4-4-diaminobiphenyl(benzidine) ve 2-amino-1-naphthol; yanıcı gazlar ve kömür tozu, muhtemelen klorize alifatik hidrokarbonlar ve kimyasal

boyalarda, lastik ve tekstil sanayinde kullanılan akroleyn gibi aldehitlerdir. ABD'deki mesane kanserlerinin %20'sinin mesleki maruz kalmaya bağlı olarak uzun latent periyotları takiben (30 ile 50 yıl) ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bu muhtemelen kümülatif dozlarla ilişkilidir ve daha yoğun maruz kalmayla, latent periyot kısalabilir. Mesane karsinojenlerinin çoğu aromatik aminlerdir. Diğer potansiyel kaynaklar intestinal bakteriyel flora aracılığıyla etki eden diyetsel nitrit ve nitratlar ve aristolochic asit içeren bitkisel ilaçlardır. Artmış mesane kanseri riski olduğu bildirilen meslekler; oto sanayi işçileri, boyacılar, kamyon şöförleri, matkap operatörleri, deri işçileri, metal işçileri, tornacılar ve organik kimyasallar içeren mesleklerde çalışan kuru temizleme işçileri, diş teknisyeni, berber ya da güzellik uzmanları, doktor, giyim sanayi çalışanları ve tesisatçılardır (1).

2.1.2.4. Sigara İçimi

Epidemiyolojik çalışmalar tütün kullanımı ile mesane kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Birleşik devletlerde ve diğer pek çok batı ülkelerinde erkeklerin hemen hemen yarısında tütün kullanımı olduğu düşünülüyor (11). Sigara içenlerde içmeyenlere göre mesane kanseri gelişme insidansı dört kat fazladır (1). Ağır sigara içicileri arasında, kadınlarda mesane kanseri riski erkeklerdekine oranla yaklaşık olarak iki kattır. Tütünde yaklaşık olarak 3800 kimyasal vardır, pek çok önemli karsinojenler içerir; benzo(a)piren, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), aromatik aminler (2-naftilamin [2-NA] ve 4-ABP) ve N-nitroz bileşikler. Ancak, sigara içiminin mesane kanserini artırma mekanizması açık değildir.

2.1.2.5. Kahve ve Çay Tüketimi

Mesane kanseri ile ilgili bazı etyolojik araştırmalarda kahve ve çay tüketimi sorumlu tutulmuşsa da sigara tiryakiliği ile birlikte ele alındığında bu tüketim paterniyle risk artışı ilişkilendirilememiştir (1).

2.1.2.6. Analjezik Suistimali

Fenasetin (anilin boyalarına kimyasal yapı olarak benzerlik gösterir) içeren analjezik preparatlarından çok miktarda tüketmek (5–10 yıllık bir periyot içinde 5–15 kg) renal pelvis ve mesane transizyonel hücre karsinomasıyla ilişkilendirilmiştir (1).

2.1.2.7. Yapay Tatlandırıcılar

Kemirgenlerde yürütülen deneysel araştırmalarda sakarin ve siklamatlar gibi yapay tatlandırıcıların yüksek dozlarda kullanılması halinde mesane karsinojeni oldukları gösterilmiştir. Bu araştırmanın sonuçları tartışmalıdır; çünkü tatlandırıcılar aşırı yüksek dozlarda verilmiştir, kanser olguları yalnızca inutero ya da neonatal dönemde maruziyetin olduğu hayvanlarda görülmüştür ve verilen sakarin dozlarıyla hem üriner pH hem de elektrolit bileşimi belirgin biçimde değişmiştir ki bu durum karsinogenez için yatkınlığı artırmaktadır. Buna karşın insanlarda yürütülmüş olgu-kontrol çalışmaları yapay tatlandırıcılarla mesane kanseri riskinde artış arasında anlamlı ilişki gösterememiştir (1).

2.1.2.8. Kronik Sistit ve Diğer Enfeksiyonlar

Uzun süre kalıcı kateterle takip edilen paraplejik hastalarda %2–10 oranında mesane kanseri gelişmektedir ve bunların %80'i squamoz karsinomlardır. Erkeklerde şistozomiazisin endemik olduğu Mısır'da mesane squamoz hücreli karsinomu en sık görülen malignensidir. Ayrıca şistozomiazisli erkeklerde transizyonel hücreli karsinom riski de artmıştır. Sistitle indüklenmiş mesane kanserleri ana etken ne olursa olsun çoğunlukla uzun süreli ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir. Karsinogenez mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat mesanede nitrit ve N-nitrozo bileşiklerinin oluşumuyla ilişkili olabilir ki bu bileşikler normal üriner komponentlerin parazitik ya da mikrobiyal metabolizması sonucu oluşmaktadır. Araştırmalar HPV DNA'sı ile kontamine mesane kanseri olgularının %2 ile %35 arasında değiştiğini göstermektedir (1).

2.1.2.9. Pelvik Işınlama

Serviks ya da over karsinomu nedeniyle radyoterapi görmüş kadınlarda yalnız cerrahi tedavi gören kadınlara oranla mesane kanseri geliştirme oranı 2-4 kat artmıştır. Protokole kemoterapi eklendiğinde (siklofosfamidli yada siklofosfamidsiz) yada tek başına kemoterapi kullanıldığında, insidans daha da artmaktadır. Tüm gruplarda on yıl sonunda risk artmaya devam etmektedir. Bu tümörler karakteristik olarak yüksek gradelidir ve tanı anında lokal olarak ilerlemiştir (1).

2.1.2.10. Siklofosfamid

Siklofosfamid tedavisi almış hastalarda mesane kanseri riski yaklaşık 9 kat artmasına karşın olgu-kontrollü epidemiyolojik çalışmalarda formal olarak bir ilişki gösterilememiştir. Bu

tümörlerin çoğu tanı anında müsküler tabakaya infiltre olmuş yüksek gradeli tümörler olup, olgular sporadik transizyonel hücre karsinomalı hastalara göre daha genç bir yaş ortalamasına sahiptir ve her iki cinsiyet içinde dağılımları eşittir. Siklofosfamidin üriner bir metaboliti olan akrolein hem hemorajik sistitten hem de mesane kanserinden sorumlu tutulmaktadır. Bununla beraber hemorajik sistit gelişimi mesane kanseri ile ilişkili değildir (1).

2.1.2.11. Kalıtım

Mesane kanseri olgularının çoğunda kalıtım için güçlü epidemiyolojik bulgular bulunmaktadır. İzlanda da 1983 ve 1992 yılları arasında TCC tanısı almış 190 hastanın 12000 den fazla akrabasının kayıtları tutulmuştur ve TCC gelişme riskinin akrabalarda hafif arttığı bildirilmiş, bu artışın ikinci ve üçüncü derece akrabalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu direk bir genetik mekanizmanın sorumlu olduğunu tartışılır hale getirmektedir (1).

2.1.2.12. Diğer Risk Faktörleri

Blackfoo hastalığı Güney Tayvan'da endemiktir. TCC'nin aralarında olduğu çok sayıda malignensi ile ilişkilidir. Arzeyen kuyularından çok miktarda arsenik alımıyla ilişkilidir.

Aristolochia fangchi bir Çin şifalı bitkisidir ve genellikle kadınların kullandığı bir kilo verme aracı olarak Belçika tarafından imal edilmiştir. Mesane karsinomu geliştirme riski vardır. Ek risk faktörleri arasında böbrek transplantasyonu alıcısı olanlar ve kronik olarak düşük sıvı alanlar sayılabilir (1).

2.1.3. Semptom ve Bulgular

Mesane kanserinin en sık görülen semptomu ağrısız hematüridir ve hastaların yaklaşık %85'inde görülür. Gerçekte sistoskopik olarak belirlenebilecek mesane kanseri olan hastaların tamamına yakınında, idrar örnekleri incelendiğinde en azından mikrohematüri görülür. Mesane kanseri riski açısından uygun yaş aralığında olan bir hastada bir kez alınan idrar örneğinde açıklanamayan hematüri (mikroskopik ya da makroskopik) varsa doğrulamak için alınan ikinci bir idrar örneğinde hematüri yoksa sistoskopik muayene yapmak daha garantili olacaktır. Mesane irritabilitesi, sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi ve dizüriden oluşan semptom kompleksi ikinci en sık görülen geliş şeklidir ve yaygın karsinoma in situ ya da invaziv mesane kanserini düşündürür. Diğer bulgu ve belirtileri arasında üreteral obstrüksiyona bağlı kuşak tarzında ağrı, alt ekstremitte ödemi ve pelvik kitle sayılabilir. Çok

nadir olarak da başvuru anında ilerlemiş hastalık belirtileri olan kilo kaybı, abdominal ağrı ya da kemik ağrısı ile başvurabilirler (1).

2.1.4. Tanı Yöntemleri

2.1.4.1. Konvansiyonel Sitoloji

Malign ürotelyal hücreler, idrar sedimenti ya da mesane yıkanmasının mikroskopik incelemesi ile görülebilir. Mikroskopik sitoloji yüksek gradeli tümörü ve karsinoma in situ olan hastalarda daha duyarlı bir yöntemdir. Bununla birlikte yüksek gradeli tümörü olan hastalarda bile idrar sitolojisi %20 oranında yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Hastaların %1 ile %12'sinde yanlış pozitif sitoloji sonucu alınabilmektedir. Bunun nedeni genellikle ürotelyal atipi, inflamasyon, radyoterapi ya da kemoterapiye bağlı değişikliklerdir (1).

2.1.4.2. Flow Sitometri

Flow sitometri nükleusları DNA'ya bağlanan floresan bir boya ile boyanmış olan hücrelerdeki DNA miktarını ölçer. Dolayısıyla, bir tümördeki anöplöid hücre popülasyonunu ve proliferatif aktiviteyi (S fazındaki hücrelerin yüzdesi) hesaplayabilir. DNA diploid tümörler daha düşük grade ve stagede olmaya meyillidir ve bu hastaların prognozu daha iyidir. Triploid ya da tetraploid kromozom sayısına sahip olan tümörler kötü patolojik özellikler taşırlar ve hastaların prognozu kötüdür. Tetraplöid tümörü olan hastaların prognozu triploidden tetraploide kadar kromozom sayısına sahip olanlara göre daha iyidir, fakat diploid tümörü olanlara göre daha kötüdür. Flow sitometri birçok parametreyi bir arada ölçebilir. Örneğin hücreler DNA ve sitokeratin (epitelyal hücre marker'ı) için boyanabilir. Flow sitometri cihazı da gerekli şekilde programlanarak yalnızca sitokeratinler için pozitif boyanan hücrelerdeki DNA içeriğinin ölçülmesi sağlanabilir (1).

2.1.4.3. Görüntü Analizleri

Kantitatif floresan görüntü analizi, mikroskopik bir lam üzerine yayılmış olan hücrelerin her birindeki DNA miktarını kantitatif olarak ölçen otomatik bir sitolojik tekniktir. Bu teknik bilgisayar tarafından kontrol edilen ve slayt üzerindeki her bir hücrenin çekirdeğini tarayarak görüntüleyen floresan bir mikroskop kullanır. Görüntü analizleri ile her hücre incelenebildiğinden, bu teknik çok sayıda hücreye gereksinim duyan akım sitometrisine göre daha kolayca elde edilen miksiyonel alınan idrar örneklerini kullanabilir (1).

2.1.4.4. Ekskretuar Ürografi

Ekskretuar ürografi mesane kanserini düşündüren semptom ve bulguları olan tüm hastalarda yapılmalıdır. Ürografi mesane kanseri tanısında, özellikle de küçük olanları tanımada, sensitif bir yöntem değildir. Ancak üst üriner sistemde aynı anda bulunabilecek ürotelyal tümörleri değerlendirmek için faydalıdır. Ürogramın sistogram fazında büyük tümörler mesanede dolma defekti şeklinde kendini gösterir. Mesane tümörüne bağılı olarak gelişmiş üreter obstruksiyonu genellikle kas invaziv kanserin ilk bulgusudur (1).

2.1.4.5. Sistoskopi

Mesane kanseri olduğundan şüphelenilen her hastaya dikkatli bir sistoskopi ve bimanuel muayene yapılmalıdır. Anormal olanlardan biyopsi alınmalıdır. Random ya da seçilmiş alan mukozaya biyopsileri de alınabilir. Porfirin prekürsörü olan 5-aminolevülinik asid (ALA)'in intravezikal uygulanımı ile beraber 375–440 Nm'lik mavi ışığı kullanmak beyaz ışıkla yapılan sistoskopiye görülmeyen lezyonların görülmesini ve tanınmasını sağlar. Eğer intravenöz pyelografide üst üriner sistem yeterince görüntülenemedi ise retrograd pyelografi yapılmalıdır (1).

2.1.4.6. Mesane Tümörlerinin Rezeksiyonu

Mesane tümörünün ideal rezeksiyonunda ilk önce tümör kitlesi, daha sonra derin kısmı, altındaki bir miktar kas dokusuyla birlikte rezeke edilir ve her parça histolojik incelemeye ayrı ayrı gönderilir. Bu yaklaşım tümörün komplet olarak çıkarılmasını sağladığı gibi grade ve tümörün infiltrasyonu hakkında da değerli tanısal bilgi verir. Üreter orifislerine uzanan tümörler orifis kaygısı yaşamadan rezeke edilmelidir; ancak tümörü rezeke ettikten sonra orifisi koterize etmemek önemlidir. Üreter orifisi rezeke edildiğinde birkaç gün stent koyarak orifisin ödem nedeniyle obstruksiyona uğraması önlenir. Lateral mesane duvarındaki tümörlerin rezeksiyonu sırasında obturator sinir stümlasyonu olup, uyluk adduktor kasında şiddetli kontraksiyona yol açabilir. Bu tür tümörlerin rezeksiyonu genel anestezi altında yapılmalı, aynı zamanda hastayı iyice paralizi etmek için İ.V pancuronium uygulanarak adduktor kas spazmı ile olabilecek istenmeyen mesane perforasyonu riski en aza indirilmelidir. Yapılan çalışmalarda daha derin ve daha önceki rezeksiyon alanından en az 2cm geniş yapılan rezeksiyonlarda Ta tümörler için %13, T1 tümörler için ise %35 oranında rezidü tümör tespit edilmiştir.(12) Mesane divertikülü içindeki tümörlerde rezeksiyondan ziyade biyopsi işlemi yapılmalıdır. Bunun nedeni, sadece bu tümörlerin transüretal

rezeksiyonunun tartışılır olması değil, ayrıca buradaki tümörlerde mesane perforasyon riskinin yüksekliğidir. Divertikül içindeki tümörü olan hastalar ya parsiyel ya da total sistektomi ile tedavi edilmelidir (1). Mesane tümörü tanısında ve tedavisinde ilk TUR'un hem evreleme de, hem de tedavide yeterli olmadığı görülmüştür. Yapılan birçok çalışmada RE-TUR ile rezidü tümör saptanma oranları %33-76 arasında değişmektedir.(13-18) Yine aynı çalışmalarda rezidü tümörün %80'i eski rezeksiyon alanında izlenmiştir.(13,19) Evrelendirme konusundaki eksiklikle ilk çalışmalar Herr ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir. Son zamanlarda yenilediği sonuçlara göre RE-TUR ile yüksek evreleme Ta düşük derece için %0, Ta yüksek evre için %5 ve T1 tümörler için %30 olarak tespit etmiştir.(20) Bu bulgular göz önüne alınarak hem EAU hem de AUA guideline bilgisi olarak Ta yüksek dereceli ve T1 tümörlerde RE-TUR'u standart olarak önermektedir.

2.1.4.7. Seçilmiş Alan Mukoza Biyopsileri

Seçilmiş alan mukoza biyopsilerinin primer tümörün rezeksiyonu sırasında tümöre komşu alanlardan, karşı duvardan, mesane kubbesinden, trigondan ve prostatik üretradan alınması önerilmektedir. Bu biyopsilerin %20-25'inde displazi veya karsinoma in situ bulunur ve bu biyopsiler tümör nüksü açısından önemli prognostik bilgi verir. Seçilmiş alan mukoza biyopsilerinin örnekleme işlemine bağlı olarak premalign ya da malign alanları atlama riski olabileceği açıktır. EORTC'nin 995 hastalık bir çalışmasında düşük dereceleri tümörlerde yapılan R-biyopsilerin %95.6'sı normal iken yüksek dereceli tümörlerde bu oran %84.4'e düşmektedir. Otörler pozitif çıkan biyopsilerin evreleme ve tedavi planında değişikliğe yol açmadığını bildirmişlerdir.(21) Yapılan başka bir çalışmada 1033 hastaya yapılan R-biyopsi sonrası %12,4 anormal görünüm saptanmış ve bunların %7'si tedavi planını değiştirecek biyopsiler olduğu belirtilmiştir.(22) Çoğu mesane tümöründe seçilmiş alan ürotelyal biyopsilerin alınmasının akılcılığı tartışılırsa da, eğer parsiyel sistektomi yapılması düşünülüyorsa ya da idrar sitolojisinde yüksek gradeli kanser varlığı olup, sistoskopik olarak tümör görülüyorsa ya da tüm lezyonlar düşük gradeli yüzeysel papiller tümör şeklinde görülüyorsa bu biyopsileri almak gereklidir (1).

2.1.5. Evreleme Tanı Araçları

2.1.5.1. Bilgisayarlı Tomografi

BT primer tümörün yaygınlığını tayin etmenin yanı sıra, pelvik ve paraaortik lenfadenopati ve organ metastazları hakkında da bilgi verir. Penetrasyonun derinliğini doğru tayin etmek için

BT'nin TUR'dan önce yapılması gerekirse de, bu pek pratik değildir. Kontrastlı BT evrelemenin doğruluğunu arttırır. BT'nin doğruluğunun sınırlı olmasının nedeni, ancak gross ekstrevezikal tümör yayılımını, oldukça büyük lenf bezlerini ve çoğu 2 cm'yi aşan karaciğer metastazlarını tanıyabilmesine dayanmaktadır. BT nodal metastazı olanları %40-70'ini tanımakta yetersiz kalmaktadır. BT'nin rejyonel ve metastatik hastalığın değerlendirilmesinde fizik muayeneden çok daha duyarlı olduğu açıktır. Mesane kanserli hastalarda akciğer metastazlarını ekarte etmek için BT'den ziyade rutin akciğer grafileri kullanılır (1).

2.1.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, BT'den daha fazla yardımcı değildir. Bazı istisnalar varsa da, MRG ile pelvik ve abdominal anatominin rezolüsyonun, BT'den daha iyi olmadığı bildirilmiştir. MRG ile çok planlı görüntü alma olanağı, teorik olarak anatominin daha iyi görüntülenmesini sağlar. GdDTPA (Gadolinium-diethylenetriamine-penta-acetic acid kompleksi) ve demir içeren materyaller gibi paramagnetik kontrast ajanların kullanılması ile yumuşak doku kontrastı arttırılabilir. Bu ajanları kullanarak küçük bir seride, sonunda cerrahi evrelemeye giden invaziv mesane tümörlü hastalarda, nodal metastazları tanımada üç boyutlu MRG'nin % 75 duyarlılık ve % 96 özgüllük sağladığı bildirilmiştir. Kemik metastazlarının varlığına karar vermede MRG, BT'den ve radyonüklid kemik sintigrafisinden daha duyarlı olduğu için klinik yaklaşımda bu açıdan kullanılır olmuştur (1).

2.1.5.3. Ultrasonografi

Üriner sistemin değerlendirmesinde ilk araç olarak artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu sadece kontrast maddelerin kullanımını önlemez aynı zamanda mesane ve üst üriner sistemin iyi görüntülenmesini sağlar. Transabdominal USG renal kitlelerin karakteristikleri, hidronefrozun belirlenmesi ve mesanedeki dolun defeklerinin görülmesine izin verir (23).

2.1.5.4. Lenfadenektomi

Pelvik lenfadenektomi, bölgesel lenf nodu tutulumunu göstermede en kesin yöntemdir. Mesane kanserinde standart evreleme lenfadenektomi, iliak bifurkasyondan femoral kanala ve genitofemoral sinirden mesane pediküllerine kadar olan lenf bezlerinin çıkarılmasını içerir (1).

2.1.5.5. Kemik Sintigrafisi

Karaciğer fonksiyon testleri, özellikle de alkalen fosfataz düzeyi normal olan hastalarda, kemik sintigrafisinde nadiren metastatik hastalığa rastlanır. Başlangıçta yapılan kemik sintigrafisi takipler için bir temel teşkil eder. Bu nedenle invaziv mesane kanserli hastalarda önerilen metastaz araştırması akciğer grafisini, ekskretuar ürografiye, abdominopelvik BT'yi, kemik sintigrafisini ve karaciğer fonksiyon testlerini içerir (1).

2.1.6. Evreleme

Mesane kanserinde temel evreleme sistemi, International Union Against Cancer (UICC) tarafından onaylanmış TNM 2009 yaygın kabul görmüştür. TNM 2009 tablo 1'de gösterilmiştir (23).

Tablo 1: Mesane kanserinin 2009 TNM sınıflandırması (23).

T-Primer tümör

Ta Non-invaziv papiller karsinom

Tis karsinoma in situ “düz tümör”

T1 Tümör subepitelyal bağ dokusuna invaze

T2 Tümör kasa invaze

T2a Tümör yüzeysel kasa invaze (iç yarı)

T2b Tümör derin kasa invaze (dış yarı)

T3 Tümör perivezikal dokuya invaze

T3a mikroskopik olarak

T3b makroskopik olarak (mesane dışı kitle)

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

T4a Tümör prostat, uterus veya vajeni tutar

T4b Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutar

N-Lenf nodları

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

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

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

N3 Kommon iliak lenf nodu metastazı

M-Uzak metastazlar

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz

Yaklaşık olarak mesane tümörlerinin %70-85'i yüzeysel şekilde prezente olur. Bunların %70'i evre Ta olarak, %20'si T1 olarak ve %10'u CIS olarak presente olur.

2.1.6.1. Mesane Tümörlerinin Histolojik Derecelendirilmesi

1998'de WHO ve ISUP tarafından yeni non-invaziv ürotelyal tümör sınıflaması teklif edildi ve 2004'te WHO tarafından yayınlandı (Tablo 2).

2.1.6.2 WHO / ISUP Derecelendirmesi

PUNLMP (düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal neoplazmlar), malign sitolojik özellikleri olmayan ama normal ürotelyal hücrelerin papiller konfigürasyonda gözlendiği lezyonlardır. Progresyon riskleri önemsiz olmakla beraber, tamamıyla benign değillerdir ve tekrarlama eğilimleri vardır (23).

Tablo 2. 1973 ve 2004 WHO derecelendirmesi (23).

1973 WHO derecelendirmesi

Ürotelyal papillom

Grade 1: İyi diferansiye

Grade 2: Orta diferansiye

Grade 3: Kötü diferansiye

2004 WHO derecelendirmesi

Ürotelyal papillom

Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlar

Düşük derece papiller ürotelyal karsinom

Yüksek derece papiller ürotelyal karsinom

2.1.7. Patoloji

2.1.7.1. Normal Mesane Ürotelyumu

Normal mesane ürotelyumu 3 ile 7 katman kalınlığındadır. Bir ya da daha fazla tabakadan oluşan ara hücreler bazal hücre tabakasının üzerinde yer alır. En yüzeysel tabaka ise büyük, düz ve şemsiye hücrelerinden oluşur. Ürotelyum lamina propriya bazal membranı üzerinde yerleşir. Lamina propriya, içinde düz kas lifleri bulunan tunika muskularis mukozayı içerir (1).

2.1.7.2. Epitelyal Hiperplazi ve Metaplazi

Epitelyal hiperplazi terimi nükleer ya da yapısal anormallikler olmaksızın hücre sayısında artışı ifade eder. Ürotelyal metaplazi genellikle mesane tabanında, sıklıkla fokal alanlarda epidermoid (squamos metaplazi) ya da glandular (adenomatöz metaplazi) gelişim şeklinde, nontransizyonel epitelyal görünümündedir. Hücrel atipiden yoksun squamos metaplazi ya da belirgin keratinizasyon benign bir durumdur. Von Brunn's nests lamina propriada yerleşmiş benign görünümlü adalardır. Sistitis sistika, Von Brunn's nestslerinde, yuvanın merkezindeki ürotelyumun eozinofilik likefaksiyona uğramış şeklidir. Sistitis glandularis de sistitis sistikaya benzer, ancak farklı olarak transizyonel hücreler glandüler metaplaziye uğrarlar. Sistitis glandularis adenokarsinom için bir prekürsör olabilir (1).

2.1.7.3. Preneoplastik Proliferatif Anormallikler

Atipik hiperplazi epidermal hiperplaziye benzer, farklı olarak nükleer anormallikler ve şemsiye hücrelerinde parsiyel yer değişiklikleri bulunur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve International Society of Urological Pathology (ISUP) düz interepitelyal lezyonları da içeren ürotelyal neoplazmlar için bir sınıflama getirmişlerdir (1).

2.1.7.4. Displazi

Displazi terimi normal ürotelyum ve karsinoma in-situ (şiddetli displazi) arasındaki epitelyal değişikliklerdir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli nükleuslara sahiptir. Displastik epitelyum artmış ve mitotik resimler içermez.

2.1.7.5. İverted Papilloma

İverted papilloma kronik inflamasyona ya da mesane çıkışındaki obstruksiyona bağlı gelişen benign proliferatif bir lezyondur. Papiller çıkıntılar mesane lümeninden çok fibromüsküler stromaya doğru ilerler. Lezyon genellikle ince bir normal ürotelyum tabakası ile kaplıdır. İverted papillomalar sistitis sistika ya da squamoz metaplazi alanları içerebilir. İverted papillomaların malign transformasyonu nadir olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte inverted papillomaların transizyonel hücreleri karsinoma ile birlikteliği daha sıktır (1).

2.1.7.6. Nefrojenik Adenom

Nefrojenik adenom histolojik olarak primitif renal kolektör tübüllerden kaynaklanan nadir bir lezyondur. Bu ürotelyumun travmaya, enfeksiyona ya da radyoterapiye metaplastik bir cevabı olup, sıklıkla dizüri ve pollaküriyle birlikte. Ödem ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu sıktır, fakat nükleer atipi ya da mitotik aktivite azdır (1).

2.1.7.7. Vezikal Lökoplaki

Lökoplaki belirgin keratinizasyon, aşağıya doğru büyüyen çıkıntılar (akontozis), selüler atipi ve displazi ile karakterize squamoz metaplazidir. Normal ürotelyumun zararlı uyarana cevabı olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır ve genel olarak hastaların %20'sinde squamoz hücreli karsinoma ilerleyebilen premalign bir lezyon olarak kabul edilmektedir (1).

2.1.7.8. Psödosarkom (Postoperatif İğ Hücreli Nodül)

Postoperatif iğ hücreli nodül mesane sarkomuna benzeyen nadir bir lezyondur. Alt üriner sistem girişimi ya da enfeksiyonundan birkaç ay sonra iğ hücrelerinin reaktif proliferasyonu ile oluşur. Bu lezyonlar yanlış olarak malign olarak yorumlanmıştır ve uygunsuz olarak radikal cerrahi uygulanmıştır. Genellikle leimyosarkom ile karıştırılırlar (1).

2.1.8. Ürotelyal Karsinom

2.1.8.1. Karsinoma İn Situ

Karsinoma in situ mukozanın eritemli kadifemsi yama şeklindeki lezyonu olarak görünürse de sıklıkla endoskopik olarak tanınmaz. Histolojik olarak az diferansiye transizyonel hücreli karsinomdan oluşur. Karsinoma in situ asemptomatik olabilir ya da pollaküri, urgency ve dizüri gibi şiddetli semptomlar oluşturabilir. Karsinoma in situ olan hastaların %80 ile %90'ında idrar sitolojisi pozitifdir. Yüksek gradeli yüzeyel tümörü olan hastaların %25 ya da daha fazlasında karsinoma in situ mevcuttur ve bunların %40'ı ile %83'ü ilerleyerek kasa invaziv kansere dönüşür. Yaygın karsinoma in situ nedeniyle sistektomi yapılan hastaların %20'sinde mikroskobik kas tutulumu olan kanser görülmektedir. Yüksek oranda karsinoma in situ ve derin invazyonu olan mesane kanserinin her ikisinde de p53 geninin delesyon ve/veya mutasyonu ile birlikte bu gene bağlı protein ürünlerinde de değişiklikler görülmektedir. Bu karsinoma in situnun invaziv mesane kanserinin başlangıç lezyonu olduğu konusundaki tartışmayı desteklemekle kalmaz, aynı zamanda p53 anormalliklerinin nadiren görüldüğü düşük gradeli papiller tümörlerinin başlangıcı olma olasılığını da büyük ölçüde ortadan kaldırmış olur (1).

2.1.8.2. Transizyonel Hücreli Karsinom

Mesane tümörlerinin %90'dan fazlası transizyonel hücreli karsinomdur. Bu fikir birliği konferansında WHO ve ISUP patologları bunları ürotelyal kanserler olarak isimlendirmeye karar vermişlerse de bu terim squamoz kanserler ve adenokanserler gibi diğer kanser tiplerinde ürotelyumda bulunabilmesinden dolayı patolog olmayanlarda bir miktar kavram kargaşası yaratabilir. İsimden bağımsız olarak ürotelyal (transizyonel hücreli) kanserler normal ürotelyumdan, mukozada papiller katlantıları olan artmış sayıda epitelyal hücre tabakaları, hücre polaritesinin kaybı, tabandan yüzey tabakalara doğru anormal hücre maturasyonu, artmış çekirdek/stoplazma oranı, belirgin nükleoli, kromatin kümeleşmesi ve artmış sayıda mitoz ile ayrılır. Ürotelyal karsinomlar tümör büyüme şekillerine göre birtakım farklılıklar gösterir. Bunlar arasında papiller, sesil, çevreye yayılan, nodüler, mikst ve yassı, epitelyum içine doğru büyüyen (karsinoma in situ) sayılabilir. Mesane tümörlerinin yaklaşık %70'i papiller, %10'u nodüler ve %20'si mikst tiptedir. Mesane kanseri için üzerinde uzlaşmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. En çok kullanılan sistemler ise tümör hücrelerindeki anaplazinin derecesi göz önünde tutularak yapılmaktadır. Tümör derecesi (grade) ve evresi (stage) arasında güçlü bir bağlantı bulunmaktadır. Buna göre iyi

diferansiye ve orta derecede diferansiye tümörler yüzeysel olmaya meyilli iken az diferansiye olan daha çok kas invaze tiptedir. Düşük dereceli (tamamı iyi diferansiye ve birçoğu da orta derece diferansiye) tümörlerin ve yüksek dereceli (kötü diferansiye) tümörlerin temelde birbirinden farklı orjinleri olduğu konusundaki yaygın ve kabul görmüş klinik kanıtı, günümüzde destekler nitelikte moleküler ve sitogenetik veriler bulunmaktadır.

İyi diferansiye (grade 1) tümörler ince bir fibromusküler sapla birlikte yedi kattan daha fazla tabakaya kalınlaşmış bir ürotelyuma sahip ve hücrelerinde az miktarda anaplazi ve pleomorfizm bulunan tümörlerdir. Tabandan yüzeye doğru görülen hücresel olgunluk karmaşası azdır ve az miktarda mitotik şekillere rastlanır. Mukoza tarafından çevrelendikleri takdirde bunlar, WHO ve ISUP tarafından düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal tümörler olarak adlandırılmaktadır. Bununla birlikte tek başına saptandıklarında bile genellikle nüks ederler ve nüks tümörler daha yüksek histolojik grade ve evrede olabilir. Bu görünümde olan lezyonlar aynı mesanede ve de çoğunlukla aynı tek tümör de daha yüksek dereceli kanser olarak bulunabilmektedir.

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

Kötü diferansiye (grade 3) tümörler yeni WHO ve ISUP sınıflandırmasında yüksek dereceli (high grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır. Tabandan yüzeye doğru gidildikçe hücrelerde farklılaşma görülmez. Yüksek çekirdek ve stoplazma oranı ile birlikte belirgin nükleer pleomorfizm göze çarpar. Mitotik şekillere sık rastlanır (1).

2.1.8.3. Squamoz Hücreli Karsinom

İngiltere’de mesane kanserlerinin %1’ini oluşturmakta iken Amerika Birleşik Devletleri’nde bu oran %3 ile %7 arasında değişmekte, Mısır’da ise oran %75’e kadar çıkmaktadır. Mısır’daki squamoz kanserlerin çoğu S.haematobium (şistozoma haematobium) enfeksiyonu ile ilişkilidir. Bu tür kanserler transizyonel hücreli kanserlere yakalanmış kişilere oranla ortalama 10 ile 20 yaş daha genç kimselerde görülmektedir. S. haematobium enfeksiyonuna bağlı kanserler ekzofitik, nodüler ve dallanan lezyonlar olup genellikle iyi

diferansiyedir. Lenf nodu ve uzak metastaz oranları daha düşüktür. Uzak metastaz oranının düşük olma nedeninin kronik şistozoma enfeksiyonuna bağlı kapiller ve lenfatik fibrozise mi yoksa bu tümörlerin göreceli olarak daha düşük histolojik grade olmasına mı bağlı olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. S. Haematobium enfeksiyonuna bağlı olmayan squamoz hücreli kanserler genellikle üriner taşların ya da uzun süreli kateterizasyonun kronik irritasyonuna, kronik üriner enfeksiyonlara ya da mesane divertikülüne bağlı ortaya çıkmaktadır (1).

2.1.8.4. Adenokarsinoma

Adenokarsinomalar primer mesane kanserlerinin %2'sinden azını oluşturur. Primer vezikal, urakal ve metastatik diye üç gruba ayrılır. Adenokarsinomalar aynı zamanda barsaklardaki üriner kalıntılarda, ögumentasyonlarda, poşlarda ve üreterosigmoidostomilerde görülebilir (1).

2.1.9. Mesanenin Üretelyal Olmayan Tümörleri

2.1.9.1. Küçük Hücreli Karsinom

Mesanenin küçük hücreli karsinomunun nöroendokrin hücrelerden ya da dendritik hücrelerden kaynaklandığına inanılmaktadır. Küçük hücreli karsinomlar, değişici epitel hücreli kanser elemanlarıyla aynı tümörde karışık olarak da bulunabilirler. Nöroendokrin belirleyiciler gösterirler, örneğin spesifik enolaz pozitif boyanabilirler. Genellikle agresif tümörler olup erken vasküler ve kas invazyonu gösterirler (1).

2.1.9.2. Karsinosarkom

Karsinosarkomlar oldukça malign tümörler olup, malign mezenşimal ve epitelyal elemanlar içerirler. Mezenşimal elemanlar genellikle kondrosarkom ve ya da osteosarkomdur. Epitelyal elemanlar transizyonel hücreli kanser, yassı hücreli kanser ya da adenokanser olabilir. Bunlar nadir tümörler olup genellikle orta yaşlı erkeklerde olur. Prognoz sistektomi, radyoterapi ve/veya kemoterapi ile yapılan agresif tedaviye rağmen kötüdür (1).

2.1.9.3. Metastatik karsinom

Mesane sekonder olarak başka bir yerin primer kanseri tarafından tutulabilir. En sık primer yerleri prostat, over, uterus, akciğer, mesane, böbrek ve mide olup primer melanoma, lenfoma ve lösemi de mesaneyi tutabilir (1).

2.1.9.4. Nonepitelyal Mesane Tümörleri

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

Nörofibrom

Nörofibrom, sinir kılıfının benign tümörü olup, Schwann hücrelerinin aşırı büyümesi ile olur. Multipl nörofibromlar, değişken penetrans özellikli kalıtsal otozomal-dominant geçişli olabilir (Nörofibromatozis). Mesanede nörofibromlar mesane duvarındaki ganglionlardan gelişir (1).

Feokromasitoma

Mesane feokromasitoması tüm mesane kanserlerinin %1'inden azını ve tüm feokromasitomaların %1'inden azını oluşturur. Genellikle trigon bölgesinde paraganglionik hücrelerden köken alır. Cinsiyet yaşı yoktur ve pik insidans yaşı ikinci ile dördüncü dekatlar arasındadır. Mesanedeki feokromasitomaların çoğu hormonal olarak aktiftir ve hastaların üçte ikisinde mesanenin dolması ve/veya boşalması hipertansiyon ya da senkop krizlerine neden olur. Hematüri, hastaların sadece yarısında gelişir.

Sistoskopik muayenede tümör, intakt ürotelyum ile örtülü bir submukozal nodül olarak görülür. Parsiyel sistektomi ile birlikte tümörün komple eksizyonu, mesane feokromasitomalı hastalarda tercih edilen tedavi seçeneğidir. TUR hipertansif bir krizi presipite edebileceğinden genellikle kontrendikedir (1).

2.1.9.5. Primer Lenfoma

Primer mesane lenfoması submukozal lenf foliküllerinden köken alır ve nonepitelyal mesane tümörlerinin en sık ikinci tipidir. Pik yaşı 40 ile 60'tır ve kadınlar erkeklerden daha çok etkilenir. Malign lenfomaların tüm histolojik tipleri mesanede görülür ve tedavi yaklaşımı diğer bölge lenfomaları ile aynıdır (1).

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

Bu nadir primer mesane tümörleri vücudun diğer bölgelerindeki benzer tümörler ile aynı özellikleri gösterir ve tedavileri benzerdir (1).

2.1.9.7. Sarkom

Normalde mesanede bulunan hücre tiplerini içeren malign bağ dokusu tümörleri arasında Anjiosarkom ve Leimyosarkom bulunur (1).

a) Anjiosarkom ve Hemanjiosarkom

Mesane duvarında gelişen anjiosarkomlar oldukça nadir tümörlerdir. Hemen hemen tüm hastalarda çoğu zaman masif, bazen de hayatı tehdit eden hematüri görülür. Hemanjiosarkomlar anjiosarkomlardan daha sık olsa da yine de oldukça nadir lezyonlardır. Genellikle makroskopik hematüriye neden olmaları ile tanı alırlar (1).

b) Leimyosarkom

Leimyosarkom erişkinlerde mesanede oluşan en sık malign mezenkimal tümördür. Erkeklerde kadınlardan iki kat daha sıktır. Gross olarak submukozal nodül ya da ülsere kitle olarak görülür (1).

c) Rabdomyosarkom

Rabdomyosarkomlar herhangi bir yaşta görülebilirse de çocuklarda daha sıktır. Çocuklardaki embriyonal rabdomyosarkomlar karakteristik olarak mesane tabanında polipoid lezyonlar oluşturur ve sarcoma botryoides olarak adlandırılır. Erişkin rabdomyosarkomları üç hücre tipi içerir: İğ hücre, alveolar hücre ve dev hücre. Bu agresif tümörler radyoterapi ya da kemoterapiye kötü yanıt verirler ve genellikle prognoz kötüdür (1).

d) Diğer Sarkomlar

Oldukça nadir görülen mesane liposarkomu, kondrosarkomu ve osteosarkomu tek başına ya da karsinosarkom gibi malign epitelyal elemanlar ile birlikte olabilir (1).

2.1.10. Transizyonel Hücreli Karsinomanın Yayılma Şekilleri

2.1.10.1. Direk Yayılım

Malign transizyonel epitel hücrelerinin bazal laminayı aşarak alttaki lamina proprianın bağ dokusuna erişmeleri ve sonrasında muskularis propria ve perivezikal yağ dokusuna kadar ulaşmalarını içeren tümör invazyonu süreci, aralarında damar oluşumunun uyarılması (anjiogenez), kollojenazların devreye girmesi sonucu gerçekleşen proteoliz, artmış hücresel hareketlilik, çoğalma ve bölgesel denetim mekanizmaları özellikle de immün sistemden

kaçma gibi birçok biyolojik olayı içermektedir. Mesane kanserli hastaların idrarlarında anjiyogenik faktörler bulunmakta ve bu tür aktiviteden sorumlu maddeler arasında otokrin motilite faktörü, asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörleri (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF) yer almaktadır. FGF'lerin ürotelyal hücreler tarafından üretildiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Sonuçta; bazik FGF'nin kısmen mesanenin bazal membranı ve detrusörün yıkımı sonucu salgılandığı ve buradan tümörün mikro çevresine ulaşarak komşu damarların endoteline bağlandığı söylenebilir. Otokrin motilite faktörü hem yeni damar oluşumu hemde normal ürotelyal hücrelerin hareketliliğinde rol oynamaktadır. Mesane kanserinin lokal invazyonu üç yolla gerçekleşir. En sık görülen şekli tümörlerin yaklaşık % 60'ında görülen ve primer mukozal lezyonun altında geniş bir yüzeye yayılmış kanser hücreleri ile karakterize kitlesel yayılımdır. Tümörlerin yaklaşık %25'inde (tentacle-like) dokunaç benzeri invazyon ve yalnızca % 10'unda da normal görünümlü mukoza altında büyüyen tümör hücrelerinin bulunduğu lateral yayılım görülür. Lamina propriya ve daha sıklıkla muskularis propriaya giren malign ürotelyal hücreler kan damarlarına ve lenfatiklere ulaşarak buralardan bölgesel lenf nodlarına ve uzak bölgelere metastaz yaparlar (1).

2.1.10.2. Metastatik Yayılım

Kabaca iyi ya da orta derecede diferansiye yüzeysel papiller tümörü olan hastaların %5'inde, yüksek gradeli yüzeysel kanseri (karsinoma in situ da dahil olmak üzere) olan hastaların da yaklaşık %20'sinde en sonunda vasküler ya da lenfatik yayılım görülür. Vasküler metastazlar en sık karaciğere (%38), akciğere (%36), kemiğe (%27), adrenal bezlere (%21) ve bağırsaklara (%13) olur. Bunların dışındaki herhangi bir organa da metastaz olur. S. Haematobium'a bağlı mesane kanserlerinde kemik metastazları daha sık görünür. Bazı hastalarda lenfatik yayılım hematojen metastazlardan bağımsız ve daha erken görünür. Buna kanıt olarak da radikal sistektomi ve pelvik lenf adenektomi ile kür sağlanmış olan ve sınırlı lenf nodu metastazı olan hastalar gösterilebilir. Mesane kanserlerinin en sık metastaz yaptıkları yerler pelvik lenf nodlarıdır. Bunlar arasında paravezikal nodlara yayılım %16, obturator nodlara %74 eksternal iliak nodlara yayılım %65 ve presakral nodlara yayılım da kabaca %25 civarındadır. Mesane kanserlerinin bir yayılım şekli de abdominal yaralar, soyulmuş ürotelyum, rezeke edilmiş prostatik fossa ya da travmatize olmuş üretra yolu ile gerçekleşen implantasyondur. İmplantasyon en sık yüksek gradeli tümörlerde görülür. Benzer şekilde endoskopik rezeksiyon sırasında mesanenin yanlışlıkla ya da kazara perfore edilmesi tümör ekini ya da metastazına yol açabilirse de bu çok da sık görülen bir durum değildir (1).

2.1.11. Tedavi

2.1.11.1.Yüzeyel Mesane Kanserinde Tedavi

Yüzeyel mesane kanseri terimi Ta, T1 ve Tis lezyonlarını içerir. Yüzeyel mesane lezyonlarının tanı ve tedavisindeki esas yöntem endoskopik olup, genellikle sistoskopi ve TUR ile yapılmaktadır. İntravezikal tedaviler rezidüel hastalıkta ya da hastalık profilaksisinde tamamlayıcı tedavi olarak faydalı olmaktadır (1).

a) Yüzeyel Mesane Kanserinde Endoskopik Tedavi

Sistoskopi yüzeyel hastalığın tanısını doğru koymada ve tedavide oldukça önemlidir. Üretra, prostatik fossa ve tüm ürotelyum incelenmelidir. Kanser tanısında sistoskopi altın standarttır. 5-aminolevulinik asit'in (5-ALA) sitoskopide kullanımı ile ürotelyal anormalliklerin tanısında daha sensitif (%72,7'ye karşın %96,9) sonuçlar elde edilmiştir. Bu işlemde mesane içine sistoskopiden 2-3 saat önce %3'lük 5-ALA solüsyonu verilir ve 375-445 nm aralığındaki ışık kaynağı ile aydınlatılır. Ürotelyumun değerlendirilmesi 30 ve 70 derecelik rijid ya da fleksibl sistoskop kullanılarak yapılır. Şüpheli lezyondan cold-cup biyopsi alınır (1). Mesane tümörü TUR'u genellikle kesici lup ve elektrokoter aparatları içeren 24–26 F rezekteskop yardımıyla yapılır. Lezyonların büyük çoğunluğunda kesme ve koterizasyon işlemi birlikte uygulanırken, üreteral darlık riskini azaltmak için üreteral orifise yakın lezyonlarda sadece kesici kullanılmalıdır. Mesane divertikülü durumlarında, divertikülün boynunu rezeke etmeli ve bu yapıda derin TUR'dan kaçınılmalıdır. Cold-cup biyopsi ve koterizasyon bu durumda yeterli olabilir. Ortotopik mesane yapılması düşünüldüğünde ya da karsinoma in situ varlığında, mesane biyopsilerine ilaveten, üretra ve prostat biyopsilerinin alınması faydalı olabilir. Standart bazı durumlara rağmen TUR'un etkinliği beklenenden az olabilir (1).

TUR orijinal işlemde birkaç gün ya da birkaç haftalık süre içinde tekrarlandığında olguların %40-75'inde rezidüel tümör izlenebilir. Pek çok olguda orijinal rezeksiyon alanında persistan hastalık mevcuttur. Özellikle T1 tümörler değerlendirildiğinde olguların %25'i kadarında tekrarlayan TUR ile kötü prognostik bulgular gösterilebilir (birlikte karsinoma in situ, yaygın T1, grade III hastalık; ya da evre T2'den daha yüksek hastalık gibi). İlk patolojik incelemede kas görülmemiş ise tekrar TUR yapılması uygun olacaktır (1).

TUR'un Yan Etkileri

Başlıca yan etkilerinden biri mesane perforasyonudur. Perforasyonun ekstraperitoneal mi yoksa intraperitoneal mi olduğunun ayırımı yapılması gerekir. Ekstraperitoneal perforasyon kateter drenajı ile tedavi edilebilirken, intraperitoneal perforasyonlar tek başına drenaja yanıt vermezler ve primer cerrahi onarım gerekir. Perforasyon insidansı mesanenin aşırı doldurulmasından kaçınmak, yan duvar lezyonlarının rezeksiyonunda obturator sinir refleksi cevabını azaltmak için anestezik paralizisi uygulamak gibi teknik detaylarla azaltılabilir. Yüzeysel lezyonların metastatik yayılımı mesane perforasyonu sonucu olabilir. Üreteral orifis TUR sonrası kısmen ya da tamamen daralabilir. Şayet orifiste hasar şüphesi varsa, üst traktın ultrasonografik görüntülenmesi ve erken dönemde tekrar sistoskopi yapılmalıdır (1).

Komşu Üretelyumdan Doku Biyopsisi

Ana lezyon dışındaki mesane üretelyumunun durumu tedaviye cevap ve hastalığın sonucu hakkında farklı tanısal bilgiler sağlayabilir. Cold-cup biopsiler genel olarak kas invazyonu hakkında bilgi sağlamaz, fakat yaygın yapılmış koterizasyonunun yanıtıcı etkileri olmadığından çevreleyen mukozanın doğru değerlendirilmesini sağlar (1).

Lazer Tedavisi

Yüzeysel mesane kanserinde lazer tedavisinin kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Neodymium: Yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) lazer sıvı ortamlardaki optimal özelliklerinden dolayı diğer cihazlardan çok daha fazla kullanılmıştır. Non-kontakt türünde, 3 saniye içinde 35W optimal güçle koagülasyon yapabilir. Çok az kanama olur ve obturator refleksi ortaya çıkmaz. Maliyetin yanı sıra bu teknolojinin temel eksikliği patolojik analiz için doku alınmamasıdır. Bu tür bir tedavi için rekkürren, düşük grade'li hastalar uygundur. Nd:YAG lazer'e ilaveten, Holmium: YAG ve potasyum titanyl fosfat (KTP) lazerler de yüzeysel mesane kanserini tedavi etmek için kullanılmaktadır. Lazer tedavisinin en önemli komplikasyonu, lazer enerjisinin komşu dokulara dağılması ve enerjinin yoğun olduğu zamanlarda ise perforasyonla sonuçlanmasıdır (1).

Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi 1,5-2 mg/kg dozda fotosensitize edici bir ajanın, genellikle porfimer sodyum (photofrin), sistemik olarak verilmesiyle yapılmaktadır. İki üç gün sonra madde normal dokudan temizlenir, hastaya intravezikal tedavi olarak kırmızı lazer ışığı (630 nm) 12–

20 dakika süreyle uygulanır. İntravezikal olarak intralipid kullanımıyla lazer ışığının çok daha uniform olarak dağılması sağlanır. Hastalarda irritatif mesane semptomları meydana gelir ve 6–8 hafta boyunca direkt güneş ışığından kaçınılmalıdır (1).

b) Yüzeysel Hastalıkta Sistektomi

İntravezikal tedavinin başarısız olduğu persistant ya da rekürren, yüksek riskli yüzeysel hastalığı olan sağlıklı hastalarda tekrar tekrar intravezikal tedaviyi denemek hastalığın progresyonu için önemli bir risk taşıdığından sistektomi yapmak uygun olacaktır. Yüzeysel hastalıkta sistektomi mesaneyi non-fonksiyone hale getiren çok sayıda düşük ve orta gradeli hastalıkta ya da erken intravezikal tedaviye yanıt vermeyen yüksek riskli hastalarda uygundur. Erken sistektomi özellikle multifokal yerleşimli ise yüksek grade'li T1 hastalıkta bir seçenektir, fakat genellikle bir kür intravezikal tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinden sonra tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (1).

c) Alternatif Tedaviler

Eksternal Radyoterapi

Yüzeysel mesane tümörünün tedavisinde radyoterapinin rolü kısıtlıdır ve genellikle major bir cerrahi girişime uygun olmayan ya da intravezikal tedaviye cevapsızlık durumunda sistektomiye kabul etmeyen hastalarla sınırlıdır. İnterstisyel ya da eksternal tedaviler seçilmiş bir hasta grubunda orta düzeyde bir başarıyla kullanılmıştır. Radyoterapi ve TUR'a tam yanıt hastaların yaklaşık %75'inde elde edilmektedir. Ancak radyoterapinin tek başına etkisini değerlendirmek zordur. Eksternal radyoterapi ile 4 yıllık cevap oranları %44 ile %60 arasındadır. Rekürrens genellikle progresyon ve hastalık nedeni ölümle ilişkilidir. Radyasyon tedavisinin TUR ya da kurtarma sistektomiyle kombinasyonu 5 yıllık yaşamı %77'den %90'a çıkarmaktadır. Günümüzde yüzeysel mesane tümörü tedavisinde radyoterapinin rolü minimaldir (1).

Kemopreventasyon

Mesane kanserinde kemopreventasyon stratejileri, genellikle mesane kanseri hastaları popülasyonunda mesane tümörü rekürrens oranını azaltacak bir ajanın kullanımını içerir. Fazla su alımı mesane kanseri gelişim riskini yaklaşık %50 oranında azaltmıştır. Günde 2530 ml'den fazla su alan bireyler ile 1290 ml' den az su alan bireyler arasında farklılık izlenmiştir (1).

Vitaminler

Mesane kanserinde en detaylı çalışılan ajan multivitaminlerdir. Rekürrens oranı çok yüksek doz vitamin verilen grupta %40 iken, RDA (önerilen günlük miktar) grubunda %80 olarak bulunmuştur. Yüksek doz vitaminler en çok düşük grade Ta lezyonlarda etkilidir. Bu bilgiye rağmen mesane kanserinden korunmada tek bir vitaminin rolünü destekleyen çok az kanıt vardır (1).

d) İntravezikal Kemoterapi

İntravezikal kemoterapi ilk kez gümüş nitratın tedavi edici ajan olarak kullanıldığı 1990'larda tanımlanmıştır. Kemoterapötik ajanlarla intravezikal tedavideki amaçlar, rekürrensi azaltmak, progresyonu önlemek ve TUR sonrası rezidüel hastalığı ekarte etmektir. İdeal ajan; pahalı olmamalı, lokal ya da sistemik verildiğinde minimal toksisitesi olmalı ve tek doz verilebilmelidir (1). Düşük rekürrens ve progresyon riski olan hastalar için EAU ve AUA tek doz intravezikal kemoterapinin yeterli olacağını belirtmişlerdir. Orta ve yüksek risk grubundaki hastalar için ise mitomisin-c, epirubisin ve doksorubisin kullanılacak kemoterapötik ajanlar arasındadır.

Mitomisin-c antimikrobiyal ve alkilleyici bir ajandır. EORTC yaptığı meta analizde yalnızca TUR-M ye göre adjuvan mitomisin-c verilen grupta rekürrens açısından sağlanana yararın %14 olduğu belirtilmiştir. Mitomisin-c nin etkinliğinin artırılması yönünden Au ve ark. yaptığı bir çalışmada idrar çıkışının azaltılıp, idrar alkalizasyonu ile birlikte 40mg mitomisin-c uygulanan grupta 20 mg mitomisin-c uygulanan gruba göre rekürrenste anlamlı azalma izlendiği gösterilmiştir.(24) Yine yapılan çalışmalarda doksorubisin ve epirubisinin de kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinde etkin olduğu gösterilmiştir. Uzun dönem sonuçları olmamakla birlikte bir diğer seçenekte intravezikal 2000mg/50ml gemisitabin tedavisidir. Bir araştırmada orta riskli hasta grubunda gemisitabin tedavisi sonrası 1 yıllık rekürrens oranının %25.9 olduğu, BCG refrakter hastalarda da oranın %25 olduğu gösterilmiştir.(25) Sonuç olarak intravezikal kemoterapinin %15-20 gibi rekürrenste azalma yaptığı bilinmektedir.

Bacille Calmette-Guerin (BCG)

Attenue Mikobakterium olup tüberküloz aşısı olarak kullanılmaktadır ve pek çok kanserde anti-tümör etkisi olduğu gösterilmiştir. BCG halen yüzeysel mesane kanserinin tedavi ve profilaksisi için en etkili intravezikal tedavi şeklidir. Rezidüel hastalığın tedavisi gibi

karsinoma in situ'nun tedavisinde de etkilidir ve rekürren yüzeyel hastalıkta profilaktik ajan olarak da kullanılır (1).

BCG'nin kesin etki mekanizması halen bilinmemektedir. Bununla beraber bir ilişkiyi başlatabilmek için BCG'nin tümör hücreleri ile fibronektin bağlanma proteini yoluyla temasa geçtiği gösterilmiştir. Bu bağlanmayı BCG'nin tümör hücrelerinin içine girmesi izler (1).

Tedavi genellikle tümör rezeksiyonundan 2-4 hafta sonra başlar. Gros hematüri ve muhtemel bakteriyel enfeksiyonlarda kullanımı intravasküler inokülasyona bağlı toksisiteye neden olduğundan kontrendikedir. Benzer şekilde kateterizasyon atravmatik olmalı ve ilaç yerçekimi etkisiyle sağlanan akış hızında verilmelidir. İdeal olanı, hastanın solüsyonu mesanesinde 2 saat tutmasıdır (1).

-BCG Endikasyonları

-Karsinoma İn Situ

-Rezidüel Tümör

-Tümör Profilaksisi

BCG'nin karsinoma in situ tedavisinde temel tedavi formu olarak tartışılmaz yeri vardır ve bu endikasyon Amerikan Sağlık ve Gıda Merkezi tarafından da onaylanmıştır. İlk tedavi yöntemi olarak karsinoma in situda BCG tedavisi sistektominin yerine kullanılmasına rağmen, 6 haftalık tedaviye cevapsızlıkta ya da erken rekürrens gösteren yüksek riskli hastalıkta eğer hastada klinik olarak uygunsu daha agresif tedavi endikedir (1). İntravezikal BCG rezidüel tümörleri efektif olarak tedavi edebilir ancak cerrahi rezeksiyon yapılabilecek olgularda kullanımı uygun değildir. Çeşitli araştırmacılar tek başına BCG tedavisiyle rezidüel tümörde cevabın %60 olduğunu göstermiştir (1).

T1 lezyonlar ve yüksek grade'li Ta lezyonlar genellikle komplet bir TUR'dan sonra BCG ile profilaktik olarak tedavi edilirler. Çeşitli büyük serilerde ise, BCG ve TUR yalnız başına TUR ile kıyaslandığında rekürrensteki azalma sırasıyla %65 ve %20 olup ortalama %40'luk bir avantaj söz konusudur (1).

BCG tedavisi immünsüprese ve immünkompromize hastalarda kontrendikedir. Genel performans düşüklüğü ve ileri yaş rölatif kontrendikasyonlardandır ve geçirilmiş tüberküloz hikayesi olan hastalarda yan etkilerin görülme insidansı yüksektir (1).

Hastaların çoğunda dizüri, pollaküri ve ani idrara sıkışma hissi gelişir. Yan etkiler antikolinergikler, asetaminofen ya da fenazopridin ile semptomatik olarak tedavi edilebilirler. Hematüri de hastaların yaklaşık %30'unda görülür. Eğer ateş 24 saatten uzun bir süre 38,5 derecenin üzerinde devam ederse ya da ateş 39,5 derecenin üzerinde ölçülürse izoniazid tedavisi (3 ay boyunca günlük 300 mg) gereklidir. BCG sepsisi nadir (%0 ile %4) ama hayatı tehdit eden bir durumdur ve üçlü ilaç tedavisinin yanı sıra standart yaşam desteği ile tedavi edilmelidir (1). Kasa invaziv olamayan mesane tümörlerinde BCG tedavisi şeması henüz netleşmiş değildir. Düşük dereceli tümörler için ek BCG tedavisi önerilmemektedir. Orta ve yüksek risk mesane tümörleri için TUR-M den 2-4 hafta sonra başlayan 6 haftalık indüksiyon tedavisi standart olarak önerilmektedir. Orta risk grubu hastalar için EAU 1 yıllık idame tedavisini önerirken AUA bu seçeneği opsiyonel olarak belirtmiştir. Yüksek risk grubu için 1 yılda progresyon riskinin <%17 5 yılda ise %45 olduğu gösterilmiştir.(26) Hem EAU hem AUA en az bir yıllık idame tedavisini yüksek risk grubundaki hastalar için önermektedir. Rekürrens konusunda BCG'nin mitomisine üstün olması için en az 12 doz uygulanması gerektiği gösterilmiştir.(27) 2700 hastanın dahil edildiği bir meta analizde BCG alanlarda mitomisin-c alanlara göre rekkürens görel riskin 0.75 olduğu, BCG idame tedavisi alt grubunda ise görel riskin 0.64'e gerilediği belirtilmiştir.(27) BCG başarısızlığı tedavi başladıktan sonra oluşan rekkürensi tanımlamaktadır. Ancak yine de kabaca 4 gruba ayrılabilir; BCG intoleransı, refrakter, rezistan ve relaps. BCG intoleransı yan etkilere bağlı yeterli tedavi alamayan hastalarda gelişen rekkürenstir. BCG refrakter hasta ise 6 ay sonunda (idame tedavili veya tedavisiz) hastaliksız kalamayan ve 3 ay sonrasında tümör evresinde ve derecesinde yükselme izlenen gruptur. BCG rezistan hasta ise indüksiyon tedavisi sonrası düşük dereceli ve evrelili nüksü olan ancak 6 ay sonunda tam cevap alınan hasta grubudur. BCG relaps grubu ise 6 ay sonunda hastaliksız kalan ancak erken(12 ay) ,orta(12-24 ay) veya geç(24 ay ve sonrası) dönemde rekürrens gösteren hastalardır.

BCG tedavisine bağlı olarak gelişen yan etkiler lokal ve sistemik olarak ikiye ayrılabilir. Lokal olarak gelişen yan etkiler idame alan ve almayan grupta alt üriner sistem semptomları(%51-71,%38-59), hematüri(%20,%29) ve mesane kontraktürü(%3,%1) olarak izlenmiştir.(28) Sistemik etkiler ise 2007 AUA guidelineda ateş(%22-30,%19-26);epididimit, prostatit ve idrar yolu enfeksiyonu(%4,%4); sistemik enfeksiyon(%7,%1) olarak belirtilmiştir.(28) Bu yan etkilere rağmen sadece %5-10 hastanın tedaviyi bıraktığı ve %5-11 hastanın ara verdiği ancak tedaviyi tamamladığı gösterilmiştir.(29,30)

BCG tedavisinin yan etkilerini azaltmak için bir çok değişik öneri ortaya atılmıştır. BCG tedavi dozunun azaltılması bunlardan biridir. Yapılan çalışmalarda 1/3 dozun rekürrensi ve progresyonu önlemede tam doz kadar etkin olduğu yan etki oranının ise azaldığı gösterilmiştir. Ancak yüksek riskli hastalar da düşük doz tedavi ile ilgili endişeler mevcuttur.(31,32) Yine yapılan başka bir randomize prospektif çalışmada orta risk grubu hastalarda 1/3 doz BCGnin mitomisin-c ye göre rekürrensi önlemede daha başarılı olduğu gösterilmiştir.(29) Bir başka yöntem olarak da ilacın mesane içinde kalma süresini kısaltılması önerilmiştir. Yapılan bir çalışmada 30 dk ile standart 2 saat arasında tümörsüzlük açısından anlamlı fark olmadığı ancak yan etkilerin azaldığı görülmüştür. Bu çalışma ile ilgili uzun dönem sonuçlar mevcut değildir.(33)

Mitomisin C

Mitomisin C çapraz bağlanan bir ajandır, kısmen DNA sentezini inhibe eder. En çok hücre siklusunun geç G1 fazına etkili olmasına rağmen hücre siklusuna spesifik olmadığı düşünülmektedir. Mitomisin C genelde 6–8 hafta boyunca 20 ile 60 mg doz aralığında haftalık olarak uygulanır. Ortalama tam yanıt oranı yaklaşık %36'dır ve %19 ile %42 arasında rekürrenste azalma vardır. Mitomisin C'nin belirgin yan etkileri, mesane kapasitesinde azalma, palmar deskuamasyon ve ciltte raş'ın yanı sıra hastaların %40'ında meydana gelebilen kimyasal sistiti içerir. Cilde temasından kaçınılmalıdır. Lökopeni ve mesane kontraksiyonu (%0,05) gibi diğer etkileri nadirdir (1).

Doksorubisin

Doksorubisin antrasiklin bir antibiyotiktir. DNA baz çiftlerine bağlanarak, topoizomera II'yi ve protein sentezini inhibe ederek etki eder. Sistemik yan etkileri sık değildir. Başlıca yan etkisi kimyasal sistittir (1).

e) İntravezikal İmmünoterapi Yöntemleri

İnterferon

İnterferonlar birkaç hücre tipi tarafından üretilen antijen uyarılmasında görevli glikoproteinlerdir. İnterferonların nükleotid sentezi inhibe etme; antianjiyogenez özellikleri; T ve B hücre aktivasyonunu arttıran sitokin salınımı gibi birçok antitümör aktiviteleri vardır. İnterferon %20 ile %43 tam yanıt oranıyla rezidüel hastalığın eradikasyonunda etkili olabilir

(1). Özellikle BCG başarısızlığında BCG ile kombinasyon tedavisi şeklinde kullanımı üzerinde durulmuştur. 467 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir faz 2 çalışmasında düşük doz BCG ile interferon-alfa kombine edilmiştir. 24 aylık medyan takip süresi sonrası %45 hastanın tümörsüz kaldığı izlenmiştir, bu oranın yalnız BCG alanlarda %59 olduğu görülmüştür.(34) BCG başarısızlığı olan hasta grubunda kombinasyon tedavisinin BCG kadar etkin olduğu ancak daha fazla faz 2 çalışmanın yapılması gerektiği bildirilmiştir.

Keyhole-Limpet Hemocyanin

Keyhole-Limpet Hemocyanin (KLH); bakır içeren antijenik proteindir. Nonspesifik immünstimulandır ve transizyonel hücreli karsinomada potansiyel etkisi ilk olarak 1974'te gösterilmiştir. İntradermal, intralezyonel ve intravezikal olarak uygulanmaktadır (1).

Bropirimine

Bropirimine oral olarak emilen ve idrarda atılan bir arilpridinondur. İnterferon uyarıcısıdır, doğal öldürücü hücreleri ve tümör nekrozis faktör aktivasyonunu uyardığı ve doğrudan antitümör aktivite sergilediği gösterilmiştir (1).

f) İzlem

Sistoskopik İzlem

Düşük rekürrens ve progresyonlu tümörü olan hastalara 3 ayda bir sistoskopi yapılmalıdır. Eğer negatifse 9 ayda bir yapılmalı ve sonraki 5 yıllık süre için yıllık yapılmalıdır. Yüksek progresyonlu tümörü olan hastalarda 3 ayda bir sistoskopi ve idrar sitoloji yapılmalıdır. Eğer negetifse sistoskopi ve idrar sitolojisi iki yıllık periyotta her üç ayda bir, 3. yılda 4 ayda bir, 5 yıla kadar 6 ayda bir ve sonraki yıllarda yıllık tekrarlanmalıdır. Üst üriner sistemin yıllık araştırılması önerilir. Orta risk faktörlerine sahip hastalar (tüm hastaların yaklaşık üçte biri) her iki takip şemasının arasında bir takiple izlenmeli ve takip şeması kişisel faktörlere göre ayarlanmalıdır (26). Ta - T1 Tümörlerde Rekürrens ve Progresyonun Öngörülmesi

Hasta bazında kısa ve uzun dönem rekürrens ve progresyon risklerini ayrı ayrı öngörebilmek için EORTC skorlama sistemi ve risk tabloları geliştirmiştir (Tablo 3). Skorlama sistemi en anlamlı altı klinik ve patolojik faktöre dayanmaktadır.

-Tümör sayısı

-Tümör büyüklüğü

-Önceki rekürrens hızı

-T evresi

-CIS varlığı

-Tümör derecesi

Tablo 3. Rekürrens ve progresyon skorlarının hesaplanması (26)

Tümör odak sayısı	Tek	0	0
	2-7	3	3
	>8	6	3
Tümör çapı	<3 cm	0	0
	>3 cm	3	3
Önceki rekürrens hızı	Primer	0	0
	<1 rekürrens/yıl	2	2
	>1 rekürrens/yıl	4	2
Evre	Ta	0	0
	T1	1	4
CIS	Yok	0	0
	Var	1	6
Grade (1973 WHO)	1	0	0
	2	1	0
	3	2	5
Toplam skor		0-17	0-23

Tablo 4. Skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı (26).

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

2.1.11.2. İnvaziv Mesane Kanserinin Tedavisi

a) Radikal Sistektomi

Endikasyon

Erkek hastada radikal sistoprostatektomi, kadın hastada anterior egzenterasyon en-blok pelvik lenfadenektomiyle birleştirildiğinde, metastatik hastalığın olmadığı kas invaziv mesane kanserinde standart cerrahi yaklaşımlar olarak durmaktadır (1).

Cerrahi Teknik

Standart radikal sistektomi bilateral pelvik lenfadenektomi ve erkek hastada prostat ve mesanenin blok olarak çıkarılmasını içerir. Kadın hastada anterior egzenterasyon; uterus, fallop tüpleri, overler, mesane, üretra ve vajinanın ön duvarının bir kısmının çıkarılmasını gerektirir. Bazı yazarlar erkek hastada standart radikal sistektomiye sinir koruyucu modifikasyonlar önermişlerdir. Penis korpus kavernozumlarının otonom innervasyonunun korunması sonucunda erektil fonksiyonun geri dönmesi, özellikle genç hastalarda onkolojik ilkeleri tehlikeye atma ya da lokal nüks insidansında artma anlamına gelmez. Anterior egzenterasyon sırasında üretranın korunması kadın mesane kanserli hastalarda ortotopik rekonstrüksiyon için fırsat sunmaktadır. Teknik ve bu modifikasyonların sonuçları, standart tedaviye göre gözden geçirilmiştir. Lokal nüks nadirdir ve ortotopik rekonstrüksiyonlu kadın hastalarda kontinans kusursuzdur ve benzer şekilde tedavi edilmiş erkek hastalarda gözlemlenenlerle kıyaslanabilir durumdadır (1).

Erkek Üretrası

Sistoprostatektomi sonrası anterior üretra rekürrensini ve uzak ya da lokal metastazları etkileyebilecek risk faktörlerini belirlemeye yönelik sonraki girişimler, erkek hastada kanser açısından prostatik üretra tutulumunun en önemli prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Sistoprostatektomi örneklerinin dikkatli bir şekilde analizi transizyonel hücreli kanserde prostatik üretra invazyonunun %43 insidansı olduğunu ortaya koydu (1).

Kadın Üretrası

Mesane boynu ve üretrada belirgin kanseri, difüz karsinoma in situ ya da cerrahide pozitif bir sınırı olan kadın hastalar, ortotopik rekonstrüksiyon için uygun olmayan hastalardır ve radikal sistektomiye üretrektomi ilavesi ile tedavi edilebilirler (1).

Üreteral Frozen Kesit Analizi

Üriner traktus rekonstrüksiyonundan önce sistektomi sırasında üreteral sınırın analizi standart bir uygulamadır. Bu prosedürün mantığı karsinomun ya da kısmen karsinoma in situ'nun distal üreteral sınırı tutabilmesidir. Bu nedenle hastalık kontrolünü sağlayabilmek için pozitif sınırlar rezeke edilir (1).

Sistektominin Verimliliği

Çeşitli seriler, preoperatif ve postoperatif hasta bakımındaki gelişmelerle, cerrahi teknikteki yeniliklerle, üriner traktus rekonstrüksiyonunun uzun dönem metabolik sonuçlarının da daha iyi tahmin edilebilmesiyle organa sınırlı hastalarda uzun dönem hastalığa spesifik sağ kalım beklenebileceğini göstermiştir. Uluslararası serilerden de cerrahi olarak tedavi edilen hastalar için benzer sonuçlar elde edilmiştir (1).

Lenfadenektominin Rolü

Pelvik lenfadenektomi iki sebepten dolayı invaziv mesane kanserli hastaların tedavisinde önemli bir kısım olarak durmaktadır. Pelvik lenfadenektomi, hastalığın lokal yayılımını anlamayı sağlar. Ek olarak çok sınırlı nodal tutulumu olan hastalar ek girişimlere gerek olmadan umulmadık yüksek oranlarda uzun dönem sağ kalırlar. Pelvik lenf nodu metastazı riski tümörün evresiyle artar (1).

Radikal Sistektominin Komplikasyonları

Radikal sistektominin potansiyel komplikasyonları minör ve major morbiditenin yanı sıra mortaliteyi de içerir. Radikal sistektomide mortalite oranı %1 ile %2 dir. Eş zamanlı serilerde tüm komplikasyonların oranı %25 kadardır. Cerrahi ile ilgili komplikasyonlar üç temel kategoriye ayrılır:

- (1) Daha önceden varolan ya da komorbid durumlarla ilgili komplikasyonlar.
- (2) Mesane ve komşu dokuların çıkarılmasından kaynaklanan komplikasyonlar.
- (3) Radikal sistektomi sonrasında üriner traktus rekonstrüksiyonu amacıyla gastrointestinal traktus segmentlerin kullanımı ile oluşan komplikasyonlar.

Postoperatif pulmoner embolizm nadirdir (%2). Sistoprostatektomi yapılan hastaların %1'inden azında rektal yaralanma gelişir. Major vasküler yaralanma nadirdir. Hastaların

postoperatif olarak %4 ile %10 unda barsak obstrüksiyonu gelişir. Bununla beraber %10'dan azında bu problemi düzeltmek için cerrahi girişim gerekir. Alt üriner sistemin çıkarılmasından sonra yapılan rekonstrüksiyonun şekline göre metabolik bozukluklar, vitamin yetmezlikleri, kronik idrar yolu enfeksiyonları ve böbrek taşı hastalıkları çeşitli derecelerde meydana gelir. Depresyon yaygın bir sorundur (1). Radikal Sistektomi Sonrasında İzlem

Cerrahi sonrası hastalar iki spesifik problem sebebiyle uzun dönem gözetime ihtiyaç duyarlar: (1) tümör rekürensi ve (2) barsağın üriner traktustaki interpozisyonuna bağlı komplikasyonlar. Tümör rekürensi en kolay periyodik aksiyel görüntüleme ile aranabilir.

Evre pT1 hastalar için yıllık fizik muayene, kan biyokimyası ve akciğer filmi ile yıllık değerlendirme, pT2 hastalar için 6 aylık değerlendirme, evre pT3 hastalar için her üç aylık değerlendirme önerilir. Son grup için altı aylık BT taraması da tavsiye edilir (1).

b) Standart Cerrahi Tedaviye Ekler

Preoperatif Radyoterapi

Neoadjuvan Kemoterapi

Perioperatif Kemoterapi

Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapideki mantık, metastatik hastalık kanıtları olan patolojik olarak evrelenmiş hastaların sistemik tedaviden fayda görebilmesi, bunun lokal nüks ve uzak metastaz çıkması ihtimalini azaltabilmesidir. Adjuvan uygulamanın dezavantajları, metastatik hastalığı kanıtlanmış hastalarda sistemik tedavi verilmesinde gecikme, radyografik olarak gösterilebilir rezidüel hastalık yokluğunda tedaviye tümör cevabını değerlendirme zorluğu, adjuvan protokolün tamamlanmasını etkileyen postoperatif komplikasyonları ve major cerrahi sonrasında hastanın adjuvan terapiye uyumda azalmış isteğini içerir (1).

c) Standart Tedaviye Alternatifler

Radyoterapi

Radyoterapiyi tek başına radikal sistektomiyle kıyaslayan randomize çalışma yapılmamıştır. Konvansiyonel eksternal ışın terapisi hastaların %30-%50'sinde lokal invaziv tümörleri kontrol eder (1).

TUR ve Parsiyel Sistektomi

İyi tanımlanmış, küçük, yüzeysel invaziv mesane kanseri yıllardır TUR ya da parsiyel sistektomiyle tedavi edilmiştir. Bu deneyimlerin sonuçları küçük, düşük evre (T2) lezyonlu iyi seçilmiş hastalarda konservatif cerrahi monoterapinin mükemmel lokal ve uzak kontrol sağlayabileceğini göstermiştir (1).

2.1.11.3. Metastatik Mesane Kanserinin Tedavisi

Sistemik Kemoterapi

Metastatik mesane kanserli hastalar özellikle rezeke edilemeyen, yaygın metastatik hastalık durumlarında rutin olarak sistemik kemoterapi uygulanır. En sık başvuru alan ajanlar metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin'dir. Bu ilaçları içeren rejimlerde hastaların yaklaşık %20'sinde tam yanıt görülmekle birlikte uzun dönem hastalısız sağ kalım nadirdir. MVAC, tek ajanlı tedaviye üstün olmasına rağmen belirgin toksisiteyle birlikte (%20'sinden fazlasında nötropenik ateş görülür) (1).

Yeni Ajanlar

Gemstabin (gemzar) sitozin arabinozid analogu olan yeni bir antimetabolit kemoterapötik ajandır. Taksoitler mikrotübül ayrılması inhibitörleridir ve kanser kemoterapisinde yeni bir ajan sınıfını temsil ederler. Paklitaksel ve yarı sentetik bir taksan olan dosetaksel kombinasyon rejimlerinde % 25 ile % 83 arasında değişen yanıt oranlarıyla ilerlemiş mesane kanserli hastaların klinik çalışmalarında kullanılmaktadır (1).

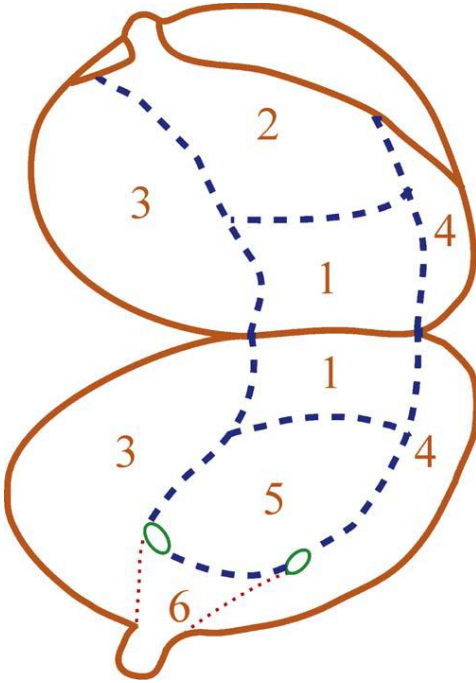
Lokal Kurtarma ve Palyatif Tedavi

Kurtarma Sistektomisi

İnvaziv ya da bölgesel olarak ilerlemiş mesane kanserleri için konservatif ya da primer olarak cerrahi dışı tedavi seçen hastalarda konservatif tedavide kısmi yanıt gelişirse ve kalan hastalık klinik olarak mesaneye sınırlı ise tamamlayıcı cerrahi girişim gerektirebilir. Rezeksiyon sistemik tedavide tam yanıt elde edilen hastalarda yardımcı oluyor görünmekte, fakat rezüdüel ekstrevezikal hastalık için cerrahi uzun dönem sağ kalım avantajı vaad etmemektedir ve genelde cesaret kırıcı olabilir (1).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza kliniğimizde Ocak 2007- Temmuz 2012 tarihleri arasında mesane tümörü nedeniyle TUR-Mesane yapılmış ve izleminde en az bir defa nüks tümör izlenmiş 102 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, operasyon sonrası intravezikal kemoterapi durumu ve intravezikal kemoterapi/BCG tedavisi alma durumları kaydedildi. Primer ve nüks tümörlerin TUR-Mesane operasyon kayıtları incelenerek Şekil 1.deki diagram üstünde tümörlerin yerleri ve cerrahın operasyon sırasında belirlediği toplam tümör çapı verilere eklendi.



Şekil 1.

Tüm tümörlerin patolojik evreleri, dereceleri ve patoloji tarafından tespit edilen materyal hacimleri kayıtlara dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların primer tümörleri ve nüks tümörleri için yapılan TUR-Mesane operasyonları kliniğimizde gerçekleştirildi.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 programı ile gerçekleştirildi. İstatistiksel analizler McNemar, Wilcoxon ve Spearman Rho yöntemleri kullanılarak tespit edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza mesane tümörü nedeniyle TUR- Mesane yapılmış ve izleminde nüks tümör gelişmiş 102 hasta dahil edildi. Bu hastaların 87'si erkek(%85,3); 15'i kadın(%14,7)idi. Genel yaş ortalaması 64,2(SS=13,3 R 15-91); erkek hastalar için yaş ortalaması 64,6(SS=11,3 R 29-86); kadın hastalar için yaş ortalaması 61,8(SS=22 R 15-91) olarak tespit edildi. Hastaların 74'ü(%72,5) sigara kullanmaktadır. Median sigara kullanımı 35 paket/yıl olarak tespit edilmiştir. Tablo 5 ve tablo 6 te hastaların post-operatif erken kemoterapi ve intravezikal kemoterapi/BCG oranları görülmektedir.

Post-operatif kemoterapi	Hasta sayısı	Yüzde
Var	32	31,4
Yok	70	68,6

Tablo 5

Kemoterapi/BCG	Hasta sayısı	Yüzde
Var	13	12,7
Yok	89	87,3

Tablo 6

Hastaların primer tümörlerinin istatistiksel analizinde ortalama tümör sayısı 1,56(SS=0.85 R 1-4); cerrahi sırasında tespit edilen ortalama tümör çapı ise 2,8cmdir(SS=2,0 R 0,5-11). Tümörlerin mesane diagramı üzerindeki yerleşimi ise 1.bölge 14(%13,7),2.bölge 9(%8,8),3.bölge 45(%44,1),4.bölge 52(%51),5.bölge 18(%17,6),6.bölge 16(%15,7) olarak tespit edildi. Tümörlerin patolojik evre ve dereceleri incelendiğinde Ta-düşük derece 7 tümör(%6,9),Ta-yüksek derece 12 tümör(%11,8),T₁-düşük derece 36 tümör(%35,3) T₁-yüksek derece 47 tümör(%46,1) olduğu görülmüştür. Patoloji raporlarında tespit edilen tümör hacimlerinin ortalaması 4,65cc(SS=11,09 R 0.1-100) tespit edilmiştir.

Tümör sayısı	Hasta sayısı	Yüzde
1	65	63,7
2	21	20,6
3	12	11,8
4	4	3,9

Tablo 7

Tümör sayısı	Ortalama tm çapı(cm)	Median tm çapı(cm)
1	2,39	2
2	3,66	3
3	3,87	3,75
4	3,12	1,75
Total	2,86	2

Tablo 8

Hastaların 1.nüks tümörlerinin ortalama sayısının 1,99(SS=0.86 R 1-5); ortalama tümör çapının 1,24cm(SS=1,08 R 0.5-8) olduğu görülmüştür. Tümörlerin mesane diagramı üstündeki yerleşimi ise 1.bölge 20 tümör(%19,6),2.bölge 17 tümör(%16,7), 3.bölge 33tümör(%32,4),4.bölge 41 tümör(%40,2),5.bölge 21 tümör(%20,6),6.bölge 16 tümör(%15,7) şeklinde olmuştur. Nüks tümörlerin patolojik incelemesinde Ta-düşük derece 44 tümör(%43,1), Ta-yüksek derece 10 tümör(%9,8), T₁-düşük derece 21 tümör(%20,6), T₁-yüksek derece 27 tümör(%26,5) izlenmiştir. Patolojik tümör hacimlerinin ortalaması 1,22cc(SS=2,1 R 0.1-14) olarak ölçülmüştür.

Tümör sayısı	Hasta sayısı	Yüzde
1	33	32.4
2	41	40,2
3	25	24,5
4	2	2,0
5	1	1,0

Tablo 9

Tümör sayısı	Ortalama tm çapı(cm)	Median tm çapı(cm)
1	1,09	0,5
2	1,01	1
3	1,76	1,5
4	1,25	1,25
5	3	3
Total	1,24	1

Tablo 10

Tümörlerin nükse kadar geçen süresi incelendiğinde ortalama süre 7,4 ay (SS=5,4 R 3-31) olarak belirlenmiştir.

Sigara içme alışkanlığının primer tümör durumu ilişkisine bakıldığında, kullanma durumunun tümör sayısı, tümör boyutu, tümör evresi ve derecesi ve tümörün patolojik boyutu ile ilişkisi olmadığı görülmüştür. Yine aynı şekilde sigara kullanımının birinci nüks için sayı, boyut, patolojik boyut açısından ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Evre ve dereceye baktığımızda sigara içmeyen grupta Ta-düşük derece 2, Ta-yüksek derece 5, T₁-düşük derece 8, T₁-yüksek derece 13 tümör mevcutken sigara kullanan grupta bu sıralama 5-7-28-34 olarak tespit edilmiş olup her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,66).

Sigara kullanımı	Tümör sayısı (median)	Tümör boyutu (ortalama-cm)	Patolojik boyut (ortalama-cc)
Var (primer)	1	2,7	3,4
Yok (primer)	1	2,8	4,6
	p=0,82	p=0,93	p=0,77
Var (nüks)	2	1,2	1,2
Yok (nüks)	2	1,2	1,2
	p=0,17	p=0,35	p=0,13

Tablo 11

Mesane tümörü için yapılan TUR-Mesane sonrası erken intravezikal kemoterapinin birinci nüks tümör üzerine etkisinin sonuçlarına bakıldığında her iki grup için median tümör sayısı 2 (p=0.69); cerrahi sırasındaki boyutlar kemoterapi alan grup için ortalama 1cm iken almayan

grupta 1,3cm(p=0.18) izlenmiştir. Yine tümör evresi ve derecesi, patolojik boyut açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

PO/intravezikal	Tümör sayısı (median)	Tümör boyutu (ortalama-cm)	Patolojik boyut (ortalama-cc)
Var	2	1	0,8
Yok	2	1,3	1,3
	p=0,69	p=0,18	p=0,14

Tablo 12

Tümör patolojisi değerlendirildikten sonra 6 hafta süresince intravezikal BCG veya mitomisin alan ve almayan gruplar incelendiğinde nüks tümörün patolojik boyutunun BCG/mitomisin almayan grupta alan gruba göre daha büyük olduğu izlenmiştir (1,3cc-0,6cc; p=0,05). Diğer parametreler arasında her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

BCG/Mitomisin	Tümör sayısı (median)	Tümör Boyutu (ortalama-cm)	Patolojik boyut (ortalama-cc)
Var	1	0,9	0,6
Yok	1	1,2	1,3
	p=0,33	p=0,23	p=0,05

Tablo 13

Tümör nüksüne kadar geçen süreye etki eden faktörler incelendiğinde primer tümör sayısının süre ile istatistiksel anlamlı ilişkisi olmadığı görülmüştür. Primer tümörün boyutu ve patolojik tümör boyut arttıkça nükse kadar geçen sürenin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir (p=0,02 ve p=0,005). Post-operatif dönem erken kemoterapi ve cerrahi tedavi sonrası intravezikal BCG veya kemoterapinin nükse kadar geçen süre üzerinde anlamlı etkisi olmadığı gözlenmiştir.

Primer tümörün özellikleri kendi içinde incelendiğinde tümör sayısı arttıkça cerrahi sırasında belirlenen tümör çapı ve tümörün evre-derecesinin anlamlı arttığı ancak patolojik boyut ile istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı görüldü(sırasıyla p=0,01 p=0,02). Yine primer tümörün cerrahi sırasındaki çapı ve patolojik tümör boyutu arttıkça tümör evre-derecesinin yükseldiği görülmüştür (p<0,001). Cerrahin tümörün sistoskopik olarak belirlediği tümör çapı patolojik izlemde belirlenen tümör hacmi ile anlamlı ilişkili saptanmıştır (p<0,001).

İlk yapılan TUR-Mesane operasyonu sırasında tespit edilen tümör yerlerinin tümör sayısı, boyutu ve evre-derecesini öngörmedeki etkisi tablo? gösterilmiştir. Mesane diagramında yer-1,yer-2 ve yer-6'da tümör saptanan hastaların tümör sayısının anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiş ($p<0,001$ $p=0,003$ $p<0,001$). Yer-2'de tespit edilen tümörlerin tümör çapı anlamlı büyük izlenirken yer-6'daki tümörlerin patolojik hacimleri anlamlı olarak fazla saptanmıştır ($p=0,01$ $p=0,009$). Mesane diagramında yer-5'te tümör bulunan hastaların tümör evre-derecelerinin anlamlı yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,01$).

Primer Tümör	Sayı	Tümör Boyutu	Evre	Patolojik boyut
Yer-1	$P<0,001$	-	-	-
Yer-2	$P=0,003$	$P=0,01$	-	-
Yer-3	-	-	-	-
Yer-4	-	-	-	-
Yer-5	-	-	$P=0,01$	-
Yer-6	$P<0,001$	-	-	$P=0,009$

Tablo 14

Nüks tümör için aynı özelliklerin ilişkilerinde ise tümör sayısı arttıkça tümör çapı ve patolojik hacimde anlamlı artış saptanırken sayı ile evre-derece arasında ilişki tespit edilememiştir ($p<0,001$). Tümörün çapı ve patolojik hacmi arttıkça tümörün evre ve derecesinde anlamlı yükselme izlenmiştir ($p<0,001$ $p=0,001$). Cerrahın belirlediği tümör çapı ile patolojik hacim arasında ise anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$).

Nüks tümörlerin mesane içindeki yerleşiminin tümör patolojisi ile ilişkisi incelendiğinde tümör sayısının yer-4 ve yer-5'te bulunan tümörlerde fazla olduğu görülmüştür ($p=0,003$ $p=0,005$). Yer-6'da bulunan tümörlerde evre-derecenin istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunduğu görülmüştür ($p=0,0029$). Nüks tümörler için tümör yerinin tümör çapı veya patolojik hacim ile ilişkili olduğu gösterilememiştir.

Nüks tümörlerin sayısı primer tümörlere göre istatistiksel anlamlı olarak fazla saptanmıştır ($p=0,002$). Yine nüks tümörlerin hem cerrahi sırasındaki çapı hem patolojik boyut olarak primer tümörün boyutuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0,002$ $p<0,001$). Primer tümörlerin evre ve derecesi nüks tümörlere göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Primer tümörün yerinin nüks tümörün sayı, tümör çapı, patolojik boyut ve tümör evre-derecesi üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü. Tümör evre-derecesinin yükselmesi veya T₁-yüksek derece bir tümörün aynı devam etmesi ile evre düşmesinin veya değişmemesinin primer tümör yeri ilişkisi

incelendiğinde; primer tümörün yer-1 ve yer-3'te bulunması nüks tümörün evre-derecesinde azalma veya değişim olmaması ile ilişkili tespit edilmiştir (p=0,029 p=0,024). Yer-2, yer-4 ve yer-6'da primer tümör bulunması ise nüks tümör evresinde yükselme veya T₁-yüksek dereceli sebat etmesi ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (p=0,001 p=0,001 p=0,036).

Primer tümörün mesane diagramı üzerindeki yeri ile nüks tümörün yeri arasındaki ilişki tablo? da gösterilmiştir. “+” ile gösterilen yerler primer tümörde bulunma durumunun nüks tümörde o bölgede anlamlı arttığını gösterirken “-“ işareti anlamlı azalmayı göstermektedir.

	Nüks yer-1	Nüks yer-2	Nüks yer-3	Nüks yer-4	Nüks yer-5	Nüks yer-6
Primer yer-1	Ø	Ø	+ p=0,002	- p<0,001	Ø	Ø
Primer yer-2	Ø	Ø	+ p<0,001	- p<0,001	+ p=0,035	Ø
Primer yer-3	- p=0,001	- p<0,001	Ø	Ø	+ p<0,001	+ p<0,001
Primer yer-4	+ p<0,001	- p<0,001	- p<0,001	Ø	- p<0,001	+ p<0,001
Primer yer-5	Ø	Ø	+ p=0,034	- p=0,001	Ø	Ø
Primer yer-6	Ø	Ø	- p=0,017	+ p=0,001	Ø	Ø

Tablo 15

5.TARTIŞMA

Kasa invaziv olmayan mesane tümörleri tüm mesane tümörlerinin yaklaşık %75-85'ını oluşturmaktadır(26). Kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinin sağaltımında en ciddi sorunlardan biri tümörün %50-70 gibi bir oranda nüks etmesidir; yine bu tümörlerin %10-15'lik bir bölümünün evre açısından progresyon göstereceği bilinmektedir(35). Multifokalite, tümör boyutu, önceki nüks oranı, evre, grade ve CIS varlığı nüks ve progresyon için bilinen risk faktörleridir (35). Nüks tümörün zamanını ve patolojik özelliklerini öngörebilmek mesane tümörlerine yaklaşımda oldukça önemli olmaktadır.

Çalışmamızda primer tümörün patolojik özellikleri ve mesane içindeki yerinin ilk nüksü öngörmedeki yerini araştırmayı planladık. Çalışmaya dahil ettiğimiz 102 hastanın demografik özellikleri literatür ile uyumlu izlenmiştir. Ortalama tanı yaşı 64,2 olarak tespit edilmiş olup EORTC'nin çalışmasında

median yaş 65 bulunmuştur(35). Yine aynı çalışmada erkek kadın oranı 4,1 iken çalışmamızda bu oran 5,8 olarak belirlenmiştir.(35)

Sigaranın mesane kanseri ile ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir(36) Zeeger et al. yaptığı çalışmada sigara kullanımının diğer faktörlerden bağımsız olarak mesane tümörü riskini 3 kat arttırdığı gösterilmiştir. İncelediğimiz örnekte sigara içme oranının %75 gibi oldukça yüksek bir oranda olması sigara içiminin hala önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Ancak çalışmamızda sigara içiminin primer ve nüks tümörün patolojik evre, derece, sayı, boyut gibi özellikler üzerine anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür.

Tümör nüksüne kadar geçen süre EORTC çalışmasında 2,7 yıl olarak saptanmıştır(35). Çalışmamızda ise bu süre 7,4 ay olarak belirlenmiş olup aradaki farkın EORTC çalışmasındaki takip süresinin daha uzun olması ve hasta sayısının daha fazla olmasına bağlanmıştır. Çalışmamızda nükse kadar geçen süreyi etkileyen faktörlere baktığımızda cerrahın belirlediği tümör boyutu ve patolojik boyutun artışının istatistiksel anlamlı olarak azalttığı görülmüştür. Yine EORTC çalışması incelendiğinde tümör sayısı, tümör derecesi ve tümör boyutunun nükse kadar geçen süre ile anlamlı ilişkili olduğu görülmüştür.

Primer tümörün evre ve derecesinin beklendiği üzere tümör sayı, boyut ve patolojik boyutun artmasıyla anlamlı olarak arttığı çalışmamızda gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalar tümörün evre ve derecesinin tümör nüksünü ve progresyonunu öngörmeye anlamlı olduğunu göstermiştir(35). Primer tümörün mesane tabanında(yer-5) bulunmasının evre ve derece yüksekliği ile anlamlı ilişkili olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Bu verilere dayanarak tanı sırasında mesane tabanında tümör bulunmasının hastalığın prognozunu öngörmeye etkili olabileceği düşünülmüştür. Mesane ön duvar, kubbesi ve trigonda (yer-1,2,6) tümör bulunması ile tümör sayısı arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir. Yine tümör sayısının nükse kadar geçen süre ve nüks olasılığını arttırdığı bilinmektedir(35). Mesanenin ön duvarında primer tümör bulunması tümör boyutunu anlamlı olarak arttırmaktadır. Bu durumda tümör prognozunu ön görmede önemli olabileceği düşünülmüştür.

Nüks tümörler kendi içinde değerlendirildiğinde tümörün çapının ve patolojik boyutunun evre ve derecesi ile anlamlı ilişkili olduğu görülürken primer tümörlerden farklı olarak sayı ile evre ve derece arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. Mesane sol yan duvar ve tabanında (yer-3,5) görülen nükslerde tümör sayısının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Trigonda (yer-6) nüks tümör bulunması ile tümörün evre ve derecesi ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Herr et al. 221 kasa invaziv olmayan mesane tümürlü hasta ile yaptığı çalışmada 195 hasta 3 ay sonraki sistoskopide nüks açısından değerlendirilmiş.(37) Bu hastaların 17'sinde(%8,7) T₁ mesane tümör saptanmış ve bu 17 hastanın 14'ünde(%82) kasa invaziv mesane tümörü gelişmiştir. Solsona et al. yaptığı bir çalışmada ise 3.ay sistoskopisinde prostat invazyonu, CIS veya T₁-yüksek dereceli tümör saptanan hastalarda progresyon riskini %72,4 olarak saptarken Ta veya düşük dereceli tümörlerde bu riskin %35 olduğunu tespit

etmişlerdir.(38) Özellikle trigonda nüks tümörü bulunan hastaların nüks ve progresyon açısından daha dikkatli izlenmesi gerektiği çalışmamızla öngörülebilir.

Çalışmamızda tespit edilen bir diğer bulguda hem primer hem nüks tümör için cerrahın TUR-Mesane operasyonu sırasında rezeksiyon lopunun ucuyla tespit ettiği tümör çapının patolojik olarak ölçülen tümör hacmiyle ilişkili olduğu görüldü. Cerrahın tahmini tümör çapı hesabının kantitatif olarak anlamlı olduğu öngörüldü.

Primer tümörün intraoperatif çapı, patolojik boyutu ve evre-derecesinin nüks tümörlere göre yüksek olduğu çalışmamızda gösterildi. Bu farkların TUR-Mesane operasyonunun mesane tümörü nükslerinin üzerindeki etkisi olabileceği düşünüldü. Yapılan çalışmalar mesane tümörlerinin nüksünün tümör hücrelerinin özellikle mukozanın hasarlı bölgelerine implante olarak geliştiğini öngörmektedir(39). Çalışmamızda nüks tümörlerin sayısının primer tümörlere göre anlamlı fazla olmasının tümör nüksü için ortaya atılan bu teoriyi destekler nitelikte olduğu düşünülmüştür.

Primer tümörün bulunduğu yerlerin nüks tümör patolojisi, boyutu ve evre-derecesi üzerine anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak yüksek evre-dereceli tümörün sebat etmesi ve evre-derece yükselmesi dikkate alındığında mesane ön duvar,trigon ve sol yan duvarında(yer-2,4,6) primer tümör bulunan olguların nüks tümörlerinde evre-derece artışı veya yüksek evre-dereceli tümörün sebat ettiği izlenmiştir. Özellikle yer-2 ve 4'te bu durumun izlenmesinin mesane boynuna yakın olan tümörler için evre-derece artışının anlamlı olabileceğini düşündürmüştür ancak eldeki verilerle bu durumun netleştirilmesi mümkün olmamıştır. Daha önce de bahsedildiği gibi nüks tümörde yüksek evre-derecenin tümör progresyonu açısından anlamlı olduğu çalışmalarca gösterilmiştir. Primer tümörü yer-2,4,6 olan hastalar için nüks tümörün yüksek dereceli beklenmesi bu hastaların progresyon açısından riskli olabileceğini düşündürmüştür.

Mesane tümörü için yapılan TUR-Mesane operasyonu sonrası erken(24 saat içinde) tek doz intravezikal kemoterapinin nüks tümörü azalttığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Slyvester et al. yaptığı meta-analizde 1476 hasta incelenmiş, Ta-T₁ mesane tümörü bulunan bu hastalarda nüks riskinin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Aynı çalışmada kullanılan ajanlar arasında (Mitomisin, epirubisin, thiotepa, pirarubisin) arasında fark izlenmemiştir. Kliniğimizde bu amaçla mitomisin kullanılmaktadır. Çalışmamızda beklenenin aksine tek doz erken kemoterapinin nükse kadar geçen süre üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü. Bu durumun takip süresinin kısalığı ve hasta sayısının görece az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Yine tek doz erken mitomisin tedavisi ile ilk nüks tümörün patolojik boyut, tümör çapı, sayısı ve evre-derecesi ile anlamlı ilişkisi saptanmadı.

Kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinde TUR-Mesane ile tedavi sonrası en önemli problem hastalığın nüks etmesi ve nüks hastalıkla evrede progresyonun izlenmesidir. İntravezikal mesane tedavisinde immunoterapik(BCG,İnterferon-alfa) ve kemoterapik(mitomisin-c, epirubisin,

doksorubisin) ajanlar kullanılmaktadır. Orta ve yüksek risk mesane tümörleri için TUR-M den 2-4 hafta sonra başlayan 6 haftalık BCG ile indüksiyon tedavisi standart olarak önerilmektedir. Bu ajanlarda içinde sadece BCG'nin progresyon üzerine etkisi bilinmektedir. Düşük rekkürens ve progresyon riski olan hastalar için EAU ve AUA tek doz intravezikal kemoterapinin yeterli olacağını belirtmişlerdir. Orta ve yüksek risk grubundaki hastalar için ise mitomisin-c, epirubisin ve doksorubisin kullanılabilecek kematerapötik ajanlar arasındadır. Kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinde TUR sonrası başlanacak intravezikal tedavide daha önce belirtilen risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Çalışmamızda 6 hafta BCG veya Mitomisin tedavisinin nüks kadar geçen süre üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü. Yine aynı tedavinin nüks tümörün sayısında, evre ve derecesinde anlamlı değişiklik yaratamadığı tespit edildi. İndüksiyon tedavisinin anlamlı olmamakla birlikte tümör çapını azalttığı ve tedavi alan grupta tümörün patolojik hacminin anlamlı olarak daha küçük olduğu tespit edildi. Tümör boyutundaki küçülmenin tedavinin nüks ve progresyonu azaltmadaki etkisine bağlı olduğu düşünüldü.

6. SONUÇ

Kasa invaziv olmayan mesane tümörleri hem sık nüks etmesi hem de progresyon riski olması nedeniyle üroonkoloji için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Nüks tümörün zamanı ve patolojisini öngörebilmek, hastaların tedavi stratejilerinin belirlenmesi için oldukça önemlidir. EORTC grubunun belirlediği risk faktörleri tümör nüks ve progresyon riskini belirlemek için kullanılan standart bir yöntemdir. Çalışmamızda primer tümörün patolojik özellikleri ve yerinin nüks tümörün patolojik özelliklerin öngörmedeki yeri incelenmek istenmiştir. Çalışmamız sonunda nüks tümörün karakteristik olarak daha küçük, daha düşük evre-dereceli olduğu ancak sayı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Primer tümörün mesane tabanında bulunduğu tümörlerin daha yüksek evre-dereceli olduğu, aynı şekilde nüks tümörün trigonda bulunmasının yüksek evre-derece ile ilişkili olduğu görülmüştür. Primer tümörü mesane boynuna komşu olan tümörlerin evre-derecesinde progresyon olma olasılığının fazla olması dikkat çekmiştir. Çalışmanın retrospektif olması, mesane diagramında tümörlerin bulunduğu yerlerin ayrı ayrı patolojiye gönderilmemiş olmasının çalışmanın eksik özellikleri olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızın primer tümör rezeksiyonu için mesane diagramı kullanılmasının ve primer tümör özelliklerinin bilinmesinin nüks patolojiyi öngörmede etkili olabileceği şekildeki öngörüsünün daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. David P. Wood, Jr, MD. Urothelial tumors of the bladder chapter 80. Campbell Walsh Urology 10th. Edition 2012
2. The Health Ministry of Republic of Turkey The final report of national disease responsibility and the Project of cost-effectiveness. 2000 Ankara.
- 3.Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları(1995-1996). Üroonkoloji Bülteni 2004;1:2-9
4. Franekova M, Halasova E, Bukovska E, Luptak J, Dobrota D. Gene polymorphisms in bladder cancer. Urol Oncol 2008;26(1):1–8.
5. Gloeckler LA, Reichman ME, Lewis DR, et al. Cancer survival and incidence from the Surveillance,Epidemiology,and End Results(SEER) Program. The Oncologist 2003;8:541-552
6. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Familial and enviromental interactions in bladder cancer risk. Int J Cancer 1985,35:703-706
7. Fontana D, Bellina M, Scoffone C, et al. Evaluation of c-ras oncogene product(p21) in superficial bladder cancer. Eur Urol. 1996;8:758-764
8. Kotake T, Saiki S, Kinouchi T, et al. Detection of the c-myc gene product in urinary bladder cancer. Jpn J Cancer Res. 1990;81:1198-1201
9. Olumi AF, Tsai YC, Nichols PW, et al. Allelic loss of chromosome 17p distinguishes high grade from low grade transitional cell carcinomas of the bladder. Cancer Res. 1990;50:7081-7083
10. Cordon-Cardo C, Wartinger D, Petrylak D, et al. Altered expression in of retinoblastoma gene product: prognostic indicator in bladder cancer. J Natl Cancer Inst. 1992;84:1251-1256
11. Wei C, Lin C, Jian–Yu R. Tobacco Smoking, GSTP1 Polymorphism and Bladder Carcinoma. Cancer: (104): 11–12. 2005.
12. Koloszy Z. Histopathological “self control” in transurethral resection of bladder tumors. Br J Urol 1991;67:162–4
13. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vo“ geli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. J Urol 2003;170:433–7.

14. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999;162:74–6.
15. Klän 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
16. 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.
17. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006;175:1641–4.
18. Zurkirchen MA, Sulser T, Gaspert A, Hauri D. Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists. *Urol Int* 2004;72:99–102.
19. Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int* 2006;97:1199–201.
20. Herr HW, Donat MS. Quality control in transurethral resection of bladder tumors. *BJU Int* 2008;102:1242–6.
21. Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth K-H, Sylvester R, de Balincourt C and members of the EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol* 1999;35:267–71.
22. May F, Treiber U, Hartung R, Schwaibold H. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 2003;44: 47–50.
23. Makro B, Willien O, Richen S, Eero K, Andros B, Juan PR, Morgan R. EAU Guidelines on Non-Muscle invasive urothelial Carcinoma of Bladder the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59(6):997-1008
24. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL et al: Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 18: 597.
25. Bartoletti R, Cai T, Gacci M, et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a phase II prospective multicenter study. *Urology* 2005;66:726–31.

26. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou- Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008;54:303–14.
27. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal metaanalysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169:90–5.
28. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol* 2007;178:2314–30.
29. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette- Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007;52:1398–406.
30. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal metaanalysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169:90–5.
31. Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Gue´ rin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002;89:671–80.
32. Martinez-Pineiro JA, Marti´nez-Pin˜eiro L, Solsona E, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005;174:1242–7.
33. Andius P, Fehrling M, Holmaˆng S. Intravesical bacillus Calmette- Guerin therapy: experience with a reduced dwell-time in patients with pronounced side-effects. *BJU Int* 2005;96:1290–3.
34. Joudi FN, Smith BJ, O’donnell MA. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 2006;24:344–8
35. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials Richard J. Sylvester, Adrian P.M. van der Meijden, Willem Oosterlinck , J. Alfred Witjes , Christian Bouffieux , Louis Denis, Donald W.W. Newling, Karlheinz Kurth *Eur Urol* 2006;49 466–477

36. Zeegers MPA, Kellen E, Buntinx F, et al. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol.* 2004;21:392-401
37. Herr HW. Progression of stage T1 bladder tumors after intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol.* 1991;145:40-43.
38. Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2000; 164:685-689.
39. Soloway MS, Maters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of catheterization