

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

MESANE KANSERLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Dr. Münir Ali BİLGEHAN

**Üroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

2014

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MESANE KANSERLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Dr. Münir Ali BİLGEHAN

Üroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Cavit CAN

ESKİŞEHİR
2014

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Münir Ali BİLGEHAN'a ait "Mesane kanserlerinde prognostik faktörler" adlı çalışma jürimiz tarafından Üroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:04/11/2014

Jüri Başkanı Prof. Dr. Turgut DÖNMEZ
Üroloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Cavit Can
Üroloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Aydın YENİLMEZ
Üroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Üroloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Turgut DÖNMEZ'e tez danışmanım olan Prof.Dr. Cavit CAN'a ve hocalarım Prof. Dr. Metin KALE, Prof. Dr. Aydın YENİLMEZ, Doç.Dr. Ali Barbaros BAŐESKİOĐLU ve Yrd. Doç. Dr. İyimser ÜRE'ye teşekkür ederim.

ÖZET

Bilgehan, M.A. Mesane Kanserlerinde Prognostik Faktörler. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2014. Bu çalışmada mesane kanserlerinde etkili olabileceği düşünülen prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla Haziran 1995 ve Haziran 2013 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda primer mesane tümörü ön tanısı ile tek cerrah tarafından transüretral mesane rezeksiyonu (TUR-M) yapılan ve patoloji sonucu mesane kanseri rapor edilen en az 1 yıllık takibi olan 499 hastanın klinik ve demografik verileri incelendi. Hastalara ait klinik, radyolojik ve patolojik parametreler aynı cerrahın kayıtlarından temin edildi. Hastaların 450'si erkek (%90,2), 49'u kadındı (%9,8). Erkek/kadın oranı 9.1, yaş ortalaması 60,6 (21–85) idi. Ortanca takip süresi 62,2 ay (12–232) olup izlem sonunda 92 hastanın (%18,4) tümör nedeniyle kaybedildiği görüldü. Hastaların patolojileri ile değerlendirildiğinde, 198 hastanın Ta evresinde (%39,6), 196 hastanın T1 evresinde (%39,2), 105 hastanın ise T2 evresinde (%21,2) olduğu saptandı. Ta tümörlerde genel sağkalıma derecenin etkili olduğu, tümör boyutu, tümör sayısı, ilk 3. ayda yapılan sistoskopi ve CIS'in Ta tümörlerde nüksüz sağkalıma etki eden bağımsız prognostik faktörler olduğu, Grade, tümör boyutu, tümör sayısı, CIS'in da Ta tümörlerde progresyonsuz sağkalıma etki eden bağımsız prognostik faktörler olduğu bulunmuştur. T1 tümörlerde grade, ReTUR sonucu, CIS ve LVİ'nun genel sağkalıma etkili prognostik faktörler olduğu, ReTUR sonucu, ilk 3 ayda yapılan sistoskopide tümör olup olmaması, tümör boyutu, tümör sayısı ve LVİ'nun nüksüz sağkalımda bağımsız prognostik faktörler olduğu, grade, CIS, LVİ ve ReTUR sonucunun da T1 tümörlerde bağımsız prognostik faktörler olduğu bulunmuştur. Kasa invazif mesane kanserlerinde ise radikal sistektomi yapılan hastalarda, lenf nodu tutulumu ve hastalığın evresinin genel ve hastaliksız sağkalımda bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Tümör davranışını daha iyi öngören histolojik tiplerin tanımlanması, etkin ve pratik moleküler belirteçlerin bulunması ile hastalığın öngörüsünün arttırılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, prognostik faktör, genel ve hastaliksız sağkalım

ABSTRACT

Bilgehan, M.A. Prognostic factors in bladder cancers. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Urology, Eskişehir 2014. In this study we aimed to evaluate of the prognostic factors in bladder cancers. Between June 1995 and June 2013 499 patients diagnosed with primary bladder cancer operated by same surgeon and they followed up at least 1 year. Radiologic and pathological findings are taken from same surgeons data. Male 450 (%90,2), female 49 (%9,8), average of male/female 9.1, average of age 60,6 (21–85). Intermediate follow up time 62,2 month (12–232). 92 patients (%18,4) ex because of cancer. Pathology of patients are, 198 Ta stage (%39,6), 196 T1 stage (%39,2), 105 T2 stage (%21,2). Ta tumors overall survival is effected by grade, tumor size, number of tumors, first 3. months cystoscopy and karsinoma in-situ (CIS) are parameters of independant prognostic factors of the recurrence free survival. Grade, tumor size, number of the tumor, CIS are parameters of independant prognostic factors of the progression free survival. T1 tumors overall survival is effected by grade, ReTUR, CIS and LVI. ReTUR, 3. months cystoscopy tumor size, number of tumors and LVI are parameters of independant prognostic factors of the recurrence free survival. Grade, CIS, LVI and ReTUR are parameters of independant prognostic factors of the progression free survival. Radical cystectomy with muscle invasive bladder cancer overall and cancer free survial is affected by stage and lymphatic metastasis. Defining subtypes of cancer histology and molecular reagents will anticipate to find out the attitude of bladder cancer.

Key Words: Bladder cancer, prognostic factors, overall and cancer free survival

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|-------|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI | iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | ix |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | x |
| TABLolar DİZİNİ | xii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Epidemiyoloji | 2 |
| 2.2. Etyoloji | 2 |
| 2.2.1. Sigara | 3 |
| 2.2.2. Diğer Risk Faktörleri | 4 |
| 2.3. Moleküler Biyoloji ve Patogenez | 5 |
| 2.4. Mesane Kanserlerinin Patolojisi | 6 |
| 2.4.1 Papiller Lezyonlar | 8 |
| 2.4.2 Papiller Olmayan “Flat” Lezyonlar | 8 |
| 2.4.3. İnvazif Neoplazmlar | 9 |
| 2.5. Sitoloji ve Tümör Belirleyiciler | 11 |
| 2.5.1. Sitoloji | 11 |
| 2.5.2. Tümör Belirleyiciler | 12 |
| 2.6. Mesane Kanserlerinde Semptomlar, Tanı ve Görüntüleme | 12 |
| 2.6.1. Mesane Kanserlerinde Semptomlar | 12 |
| 2.6.2. Tanı | 12 |
| 2.6.3. Görüntüleme | 13 |
| 2.7. Mesane Kanserlerinin Doğal Seyri ve Evrelendirme | 15 |
| 2.7.1. Mesane Kanserlerinin Doğal Seyri | 15 |
| 2.7.2. Evrelendirme | 16 |

| | Sayfa |
|--|-------|
| 2.7.3. Yüzeyel ve İnfiltratif Tümörlerin Tanımlandırmalarındaki Belirsizlikler | 17 |
| 2.8. Kasa invaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Klinik Prognostik Faktörler ve Risk Grupları | 18 |
| 2.9. Kasa İnvaze olmayan “Yüzeyel” Mesane Kanserlerinde Tedavi | 19 |
| 2.9.1. Transüretal Rezeksiyon (TUR-M) | 19 |
| 2.9.2. Lazer Vaporizasyon | 20 |
| 2.10. İntrakaviter Kemoterapi | 20 |
| 2.11. T1G3 Mesane Tümörlerinin Tedavisi | 23 |
| 2.12. Yüzeyel Mesane Kanserlerinde Takip | 23 |
| 2.13. İnvazif Mesane Tümörlerinde Tedavi | 25 |
| 2.14. Metastatik Tümörlerde Tedavi | 25 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 27 |
| 4. BULGULAR | 29 |
| 4.1. Ta Evresindeki Hastaların Genel Özellikleri | 30 |
| 4.1.1. Ta Tümörlerde Genel Sağkalım Analizi | 31 |
| 4.1.2. Ta Tümörlerde Nüksüz ve Progresyonsuz Sağkalım Analizi | 32 |
| 4.2. T1 Evresindeki Hastaların Genel Özellikleri | 40 |
| 4.2.1. T1 Tümörlerde Genel Sağkalım | 42 |
| 4.2.2. T1 Tümörlerde Nüksüz ve Progresyonsuz Sağkalım | 47 |
| 4.3. T2 Evresindeki Hastaların Değerlendirilmesi | 59 |
| 4.3.1. T2 Konservatif Tedavi Edilen Hastaların Sağkalım Analizleri | 60 |
| 4.3.2. T2 Radikal Sistektomi Yapılan Hastaların Sağkalım Analizleri | 60 |
| 4.4. Yüzeyel Mesane Tümörü Tanılı Takipte pT2 Hastalık Gelişen Hastaların Analizleri | 64 |
| 5. TARTIŞMA | 66 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 74 |
| KAYNAKLAR | 79 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-------|---------------------------------|
| Ark | Arkadaşları |
| BT | Bilgisayarlı tomografi |
| CIS | Karsinoma in-situ |
| IVP | İntravenöz pyelografi |
| KT | Kemoterapi |
| LVI | Lenfovasküler invazyon |
| MRG | Manyetik rezonans görüntüleme |
| RS | Radikal sistektomi |
| RT | Radyoterapi |
| TNM | Tümör, nod, metastaz |
| TUR-M | Transüretral rezeksiyon, mesane |
| USG | Ultrasonografi |

ŞEKİLLER

| | Sayfa |
|--|-------|
| 4.1. Ta tümörlerde Grade'e göre genel sağkalım eğrisi | 32 |
| 4.2. Ta tümörlerde Grade'e göre nüksüz sağkalım eğrisi | 33 |
| 4.3. Ta tümörlerde Grade'e göre progresyonsuz sağkalım eğrisi | 33 |
| 4.4. Ta tümörlerde tümör sayısının nüksüz sağkalım eğrisi | 34 |
| 4.5. Ta tümörlerde tümör sayısının progresyonsuz sağkalım eğrisi | 35 |
| 4.6. Ta tümörlerde tümör boyutunun nüksüz sağkalım eğrisi | 35 |
| 4.7. Ta tümörlerde tümör boyutunun progresyonsuz sağkalım eğrisi | 36 |
| 4.8. Ta tümörlerde 3.ay sistoskopisinin nüksüz sağkalım eğrisi | 37 |
| 4.9. Ta tümörlerde 3. ay sistoskopisinin progresyonsuz sağkalım eğrisi | 37 |
| 4.10. Ta tümörlerde ReTUR sonucunun nüksüz sağkalım eğrisi | 38 |
| 4.11. Ta tümörlerde ReTUR sonucunun progresyonsuz sağkalım eğrisi | 39 |
| 4.12. Ta tümörlerde CIS'in nüksüz sağkalım eğrisi | 40 |
| 4.13. Ta tümörlerde CIS'in nüksüz sağkalım eğrisi | 43 |
| 4.14. T1 tümörlerde Grade'e göre genel sağkalım eğrisi | 43 |
| 4.15. T1 tümörlerde tümör sayısına göre genel sağkalım eğrisi | 44 |
| 4.16. T1 tümörlerde tümör boyutuna göre genel sağkalım eğrisi | 44 |
| 4.17. T1 tümörlerde 3.ay sistoskopisinin genel sağkalım eğrisi | 45 |
| 4.18. T1 tümörlerde ReTUR sonucunun genel sağkalım eğrisi | 45 |
| 4.19. T1 tümörlerde CIS'in genel sağkalım eğrisi | 46 |
| 4.20. T1 tümörlerde LVİ'nun genel sağkalım eğrisi | 47 |
| 4.21. T1 tümörlerde mikropapiller varyantın genel sağkalım eğrisi | 47 |
| 4.22. T1 tümörlerde nüksüz sağkalım eğrisi | 48 |
| 4.23. T1 tümörlerde progresyonsuz sağkalım eğrisi | 48 |
| 4.24. T1 tümörlerde evrenin nüksüz sağkalım eğrisi | 49 |
| 4.25. T1 tümörlerde evrenin progresyonsuz sağkalım eğrisi | 50 |
| 4.26. T1 tümörlerde tümör sayısının nüksüz sağkalım eğrisi | 50 |
| 4.27. T1 tümörlerde tümör sayısının progresyonsuz sağkalım eğrisi | 51 |
| 4.28. T1 tümörlerde tümör boyutunun nüksüz sağkalım eğrisi | 52 |
| 4.29. T1 tümörlerde tümör boyutunun progresyonsuz sağkalım eğrisi | 52 |
| 4.30. T1 tümörlerde CIS'in nüksüz sağkalım eğrisi | 53 |

| | Sayfa |
|---|-------|
| 4.31. T1 tümörlerde CIS'in progresyonsuz sağkalım eğrisi | 54 |
| 4.32. T1 tümörlerde LVI'nin nüksüz sağkalım eğrisi | 54 |
| 4.33. T1 tümörlerde LVI'nin progresyonsuz sağkalım eğrisi | 55 |
| 4.34. T1 tümörlerde mikropapiller varyantın nüksüz sağkalım eğrisi | 55 |
| 4.35. T1 tümörlerde mikropapiller varyantın progresyonsuz sağkalım eğrisi | 56 |
| 4.36. T1 tümörlerde ReTUR sonucunun nüksüz sağkalım eğrisi | 56 |
| 4.37. T1 tümörlerde ReTUR sonucunun progresyonsuz sağkalım eğrisi | 57 |
| 4.38. T1 tümörlerde 3. ay sistoskopinin nüksüz sağkalım eğrisi | 58 |
| 4.39. T1 tümörlerde 3. ay sistoskopinin progresyonsuz sağkalım eğrisi | 58 |
| 4.40. T2 konservatif tedavi edilen hastaların genel sağkalım eğrisi | 60 |
| 4.41. Radikal sistektomi patolojilerine göre genel sağkalım eğrisi | 62 |
| 4.42. Radikal sistektomi sonrası metastazın genel sağkalım eğrisi | 62 |
| 4.43. Radikal sistektomi patolojilerine göre hastalıksız sağkalım eğrisi | 63 |

TABLOLAR

| | Sayfa |
|---|-------|
| 2.1. Mesane Tümörlerinin Sınıflaması | 7 |
| 2.2. Papiller Ürotelyal Karsinomların WHO 1998/2004 kıyaslaması | 7 |
| 2.3. Mesane Kanserinin 2002 TNM evrelemesi (2009 güncellemesi) | 17 |
| 2.4. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörlerinde Risk Grupları | 18 |
| 4.1 Hastaların Evre ve Grade dağılımı | 29 |
| 4.2. Tümör Boyutu ve Sayıları | 30 |
| 4.3. Hastaların TUR ve ReTUR patolojileri | 31 |
| 4.4. Ta tümörlerde Grade'in nüksüz sağkalım oranları | 32 |
| 4.5. Ta tümörlerde Grade'in progresyonsuz sağkalım oranları | 33 |
| 4.6. Ta tümörlerde tümör sayısının nüksüz sağkalım oranları | 34 |
| 4.7. Ta tümörlerde tümör sayısının progresyonsuz sağkalım oranları | 34 |
| 4.8. Ta tümörlerde tümör boyutunun nüksüz sağkalım oranları | 35 |
| 4.9. Ta tümörlerde tümör boyutunun progresyonsuz sağkalım oranları | 36 |
| 4.10. Ta tümörlerde 3. ay sistoskopinin nüksüz sağkalım oranları | 36 |
| 4.11. Ta tümörlerde 3. ay sistoskopinin progresyonsuz sağkalım oranları | 37 |
| 4.12. Ta tümörlerde ReTUR sonucunun nüksüz sağkalım oranları | 38 |
| 4.13. Ta tümörlerde ReTUR sonucunun progresyonsuz sağkalım oranları | 38 |
| 4.14. Hastaların tümör boyutları ve sayıları | 41 |
| 4.15. Hastaların TUR ve ReTUR patolojileri | 41 |
| 4.16. T1 tümörlerde Grade'in nüksüz sağkalım oranları | 48 |
| 4.17. T1 tümörlerde Grade'in progresyonsuz sağkalım oranları | 49 |
| 4.18. T1 tümörlerde tümör sayısının nüksüz sağkalım oranları | 49 |
| 4.19. T1 tümörlerde tümör sayısının progresyonsuz sağkalım oranları | 50 |
| 4.20. T1 tümörlerde tümör boyutunun nüksüz sağkalım oranları | 51 |
| 4.21. T1 tümörlerde tümör boyutunun progresyonsuz sağkalım oranları | 51 |
| 4.22. T1 tümörlerde CIS'in nüksüz sağkalım oranları | 52 |
| 4.23. T1 tümörlerde CIS'in progresyonsuz sağkalım oranları | 53 |
| 4.24. T1 tümörlerde LVİ'nin nüksüz sağkalım oranları | 53 |
| 4.25. T1 tümörlerde LVİ'nin progresyonsuz sağkalım oranları | 54 |
| 4.26. T1 tümörlerde mikropapiller varyantın nüksüz sağkalım oranları | 55 |

| | |
|---|----|
| 4.27. T1 tümörlerde mikropapiller varyantın progresyonsuz sağkalım oranları | 55 |
| 4.28. T1 tümörlerde ReTUR sonucunun nüksüz sağkalım oranları | 56 |
| 4.29. T1 tümörlerde ReTUR sonucunun progresyonsuz sağkalım oranları | 57 |
| 4.30. Radiakal sistektomi patoloji dağılımı | 61 |
| 4.31. Radikal sitektomi patolojisine göre genel sağkalım oranları | 61 |
| 4.32. Radikal sistektomi patolojisine göre hastalıksız sağkalım oranları | 63 |
| 4.33. Grupların radikal sistektomi patoloji sonuçlarının dağılımı | 64 |

1. GİRİŞ

Mesane kanserleri üriner sistemin en sık görülen kanserlerinden olup kadınlarda tüm malign tümörlerin %2-3'ünü, erkeklerde ise %6-8'ini oluşturur (1-3). Etiyolojik faktörler arasında kimyasal maruziyet, sigara, şistomiazis gibi faktörler yer almaktadır (4-6). Mesane kanserlerinin en sık semptomu ağrısız hematüri olup, hastaların %85'inde görülür (3). Tanıda idrar sitolojisi ve birçok radyolojik yöntem kullanılmakta olup, tanı için vazgeçilmez ve mutlaka uygulanması gereken yöntem sistoskopidir (7). Mesane tümörlü hastalarda öncelikle uygulanacak tedavi yöntemi transüretral rezeksiyondur (TUR). TUR evrelendirme için yeterli örneğin alınması ve tümör kitlesinin ortadan kaldırılmasını olanaklı kılar (8). Mesane kanserleri tanı anında %80'i kasa invaze olmayan "yüzeyel" mesane kanserleridir. Kasa invazif olmayan "yüzeyel" mesane tümörlerinin %70'i nüksederken %20-30'u daha ileri evreye veya patolojik dereceye progresyon gösterirler (9). Her ne kadar yüzeyel olarak tanımlanmış olsalar da, düşük progresyon oranına sahip, düşük dereceli Ta ve yüksek progresyon riskiyle yüksek dereceli karsinoma in situ (CIS) ve T1 tümörleri barındırırlar (9). Olguların yaklaşık %20'si ise tanı anında kasa invazif tümörlerdir. Yeni saptanan kasa invaze tümörlerin yaklaşık %50'sinde ilk tanı sırasında nodal yada metastatik hastalık bulunmakta ve yaklaşık 1 yıl içinde hastalarda metastazlara ait klinik semptomlar belirgin hale gelmektedir (10). Mesane kanserlerinin kendi içinde bu farklı davranış biçimleri; gereksiz tedavi ve girişimlerden kaçınarak rekürrens, progresyon, ve mortaliteyi öngörecektir prognostik faktörlerin belirlenerek optimum tedavi için hastalığa özgü risk gruplarının oluşturulmasını gerekli kılmıştır. Hastalığın prognozunu etkileyen faktörler tümör sayısı boyutu ve yapısı, tümörün histolojisi, evresi, derecesi, eşlik eden CIS, LVİ, tümörün lenf nodu metastazı ve uzak metastazı olarak sayılabilir (11).

Bu çalışmada mesane kanseri sebebiyle kliniğimizde tedavi ve takip ettiğimiz hastaların retrospektif olarak epidemiyolojik özelliklerini ortaya koymak ve hastaların klinik ve patolojik parametrelerinin hastalığın prognozuna etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

Mesane kanseri üriner sistemi en sık etkileyen kanserdir. Mesane kanseri ABD' de tüm kanserler içinde erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise sekizinci sıklıktadır (1). Genel olarak mesane kanseri ABD' de erkeklerde tüm kanserlerin %6' sını, kadınlarda ise %2' sini oluşturur (1). Yaşam boyu mesane kanseri gelişme olasılığı ABD'li bir erkek için %3,4 iken kadın için ise %1,1 olarak hesaplanmıştır (2). İzmir ilinde Kanser İzleme ve Denetim Merkezi' nin (KİDEM) elde ettiği, Türkiye'ye ait ilk nüfus tabanlı veriler, mesane kanserinin Türkiye'de erkeklerde en sık ürolojik kanser olmakla kalmayıp tüm kanserler içinde en yaygın kanserlerden biri olduğunu da göstermektedir (3). Mesane kanseri, erkeklerde kadınlara göre dört kat daha sık ortaya çıkmaktadır (2-4).

Mesane kanserindeki cinsiyete dayalı insidans farkının nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Geçmişte bazı hormonal özelliklerin kadınları mesane kanserinden korumakta olduğu kabul edilmiş olmakla birlikte güncel veriler kadınlarında karsinojenlerin mesane kanseri yapıcı etkilerine en az erkekler kadar duyarlı olduklarını göstermektedir (5).

Sekiz il verilerine göre en yüksek insidans hızlarının (yüzbinde) gözlendiği iller erkeklerde İzmir (24.8), Eskişehir (24.8) ve Trabzon (24.1) iken, kadınlarda Antalya (3.3), Eskişehir (2.7) ve İzmir'dir (2.5). En düşük hızlara sahip iller ise erkeklerde 15.3 ile Bursa, kadınlarda ise 1.7 ile Samsun'dur (6).

2.2.Etyoloji

Kanserojen etkili kimyasallara maruz kalma ve mesane kanseri ilişkisi 19 yüzyıl sonlarına doğru neden sonuç ilişkisi olarak ortaya konmuş olup 20.yüzyıl ortalarına doğru boya endüstrisinde yaygın olarak kullanılan 2-naftilamin ile yapılan deneysel çalışmalar neticesinde etiyolojik ilişki desteklenmiştir (7). 1950'lerin ortalarında ise Benzidin ve 4-aminobifenile maruz kalan işçilerde mesane kanserinin 30 kat daha fazla saptanmıştır (8). Yakın zamanda kamyon ve otobüs şoförlerinde uzun süreli egzoz dumanında bulunan karsinojenlere maruziyet sebebiyle mesane

kanserinde anlamlı bir artış saptanmıştır (9). Saç boyalarının tüm dünyada yaygın olarak kullanılması ve içerdikleri bazı aromatik aminlerin mutajenik ve karsinojenik özelliklerinin belirlenmesi yıllarca mesane kanserinin artıcı olduğu yönünde bilgiler olmasına karşın son zamanlarda yapılan metanalizler neticesinde kişisel saç boyasının kullanımının mesane kanserini artırıcı özellikte olmadığı gösterilmiştir (10,11).

2.2.1. Sigara

Sigara içimi ile mesane kanseri ilişkisi yaklaşık olarak 50 yıldır bilinmektedir (12). Sigara tüm mesane kanserlerinin %30-%50'sinden sorumludur ve mesane kanser riskini 2–3 kat artırır. Sigara içiciliğinin süresi ve yoğunluğuna göre risk artışında artma gözlenmiştir. Yirmi yılın sonunda 2 kat, 40 yılın sonunda ise 5 kat risk artışı olduğu görülmüş, günde 15–20 adet sigara içmek 4,5 kat artırırken daha fazla tüketilen sigara sayısının riski artırmadığı gözlenmiştir (13).

Sigaranın mesane kanseri yapıcı etkisi cinsiyetten bağımsızdır. Kadınlar sigara kaynaklı kanser riskine en az erkekler kadar duyarlıdır (14). Erkeklerle benzer sigara içme alışkanlığına sahip kadınların kanında daha yüksek oranda 3- ve 4-aminobifenil-hemoglobin komplekslerinin saptanması epidemiyolojik verileri destekler niteliktedir (5).

Sigarayı bıraktıktan sonra göreceli kanser riski zamanla azalır. Başlangıçta hızlı bir düşüş olur; 1-4 yıl sonra mesane kanseri riski %30 azalmıştır ancak hiçbir zaman hiç sigara içmeyenlerin seviyesine inmez (15).

Sigara, kimyasal karsinojenler ve reaktif oksijen türevlerince zengin olmasına karşın, mesane kanserine yol açan özgül karsinojenler tam olarak belirlenememiştir. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), aromatik aminler, N-nitrozo bileşikleri ve ansature aldehitler, sigarada bulunan potansiyel karsinojenlerdir (16,17).

Sigara dumanının derin inhalasyonu, mesane kanseri riskini artırır (18). Filtre uçlu sigaraların karsinojen ajanları azaltma gibi görevleri varsa bile çok azdır (18).

Diyetle alınacak bazı vitamin ve antioksidanların son zamanlarda sigaranın karsinojen etkisini azaltığına yönelik çalışmalar izlenmektedir. Özellikle diyetle alınan yüksek miktarda karotenoidler ve vitamin C tüketiminin sigara içenlerde 3- ve

4-aminobifenil-hemoglobin kompleksi düzeyini azalttığı ve mesane kanseri riskinde azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (19).

2.2.2. Diğer Risk Faktörleri

Şistozomiazis ve mesane kanseri ilişkisi uzun yıllar bilinmektedir. Şistozomiazis ile ilişkili karsinogenezin ayrıntıları iyi bilinmemekle birlikte kronik inflamasyonun tetiklediği hatalı genetik değişimlerden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür (20-22). Şistozomiazis ile ilişkili mesane kanserinde baskın histolojik tip skuamöz hücreli karsinom olup sıklıkla p53 ve siklin bağımlı kinaz inhibitör-2 tümör baskılayıcı gen mutasyonları ile ilişkilidir (22-24).

Siklofosamid, belirgin bir doz cevap eğrisi yaratarak mesane kanseri riskinde artma yapar. Siklofosamidin yıkım ürünlerinden akrolein ve fosamid mustard DNA'ya bağlanarak mutasyonlara neden olur (25-27). Siklofosamid tedavisi sırasında mesna uygulanması ile yıkım ürünlerinden akrolein inaktive olması ile mesane kanseri riski azaltılmış olur (27).

Radyoterapi mesane kanseri gelişim için bir risk faktörüdür. Over kanserli olgularda ve prostat kanserli hastalarda uzun dönem takiplerde mesane kanserinin istatistiksel anlamda artış gösterdiği görülmüştür (28,29).

Alkol kullanımının birçok kanser epidemiyolojisinde izlenmesine karşın mesane kanseri ile ilişkisinde küçük bir risk artışı olduğu gözlenmiştir (30,31).

Kahve tüketimi ve mesane kanseri ilişkisi uzun yıllar yapılan çalışmalara rağmen net olarak ortaya konulabilmiş değildir. Kahve tüketiminin sigara etkisinden ayıklamak zor olduğu için epidemiyolojik veriler çelişkilidir (32). Güncel veriler kabul edilebilir kahve tüketiminin riski artırmadığı fakat günlük 10 fincan üzeri tüketimin hafif bir risk artışına sebep olduğu bildirilmiştir (33).

Yapay tatlandırıcılarda bulunan sakkarin ve siklamatin yüksek dozlarda hayvan deneylerde kullanımı ile mesane kanseri ilişkisi gösterilmesine rağmen insanlarda inandırıcı bir veriler elde edilememiştir (34,35)

Arsenik içeriği yüksek olan içme suyu kullanımında mesane kanseri ile ilişkili birçok epidemiyolojik çalışmalar yayınlanmıştır (36-39). Arseniğin mesane kanseri oluşturma mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen DNA

tamir mekanizmalarındaki aksamadan kaynaklanmasının muhtemel olabileceğinden şüphelenilmiştir (40).

İçme suyunun kalitesinin ve miktarının artırılması ile mesane kanseri sıklığının azaltılabileceği iddia edilmiştir. Ancak eldeki veriler tartışmalıdır (36).

2.3 Moleküler Biyoloji ve Patogenez

Karsinojenler hedef hücre DNA'sında lezyonlar oluştururlar ve tümörögenezisi hem başlatır hem devam ettirirler. Genetik değişikliklerin oluşumunda çok farklı potansiyel mekanizmalar rol alır. Bunlardan biri onkogenlerin indüksiyonu olup, bu normal genin değişik maling fenotip kodlayan gene dönüşmesi ve normal büyüme mekanizması kontrolünden çıkmasına imkan veren hücrelere dönüşmesini içerir. Mesane kanserine eşlik eden onkogenler, en az birkaç çalışmada yüksek histolojik grade ile birlikte bulunan p21 ras onkogenini kapsayan ras gen ailesini içerir (41,42). Her ne kadar bazı çalışmalarda transizyonel hücreli kanserlerde neredeyse %50 ras mutasyonu saptansa da (42) bazı çalışmalarda çok daha düşük oranda rapor edilmiştir (43).

Onkogenler daha kolay farkedilse de, karsinogenesis sürecinde, hücre büyümesi kontrolü, DNA tamiri yada apoptozisini sağlayan proteinleri kodlayan tümör supresör genlerdeki inaktivasyon da eşit etkide bir mekanizmadır. Birkaç supresör gen mesane kanseri ile yakın olarak ilişkilendirilmiştir. Bunlar p53 (kromozom 17p'de); 13q'daki retinoblastom (Rb) geni; p19 ve p16 proteinleri genlerinin bulunduğu 9. kromozomun 9p'deki 9p21 bölümü; ve 9q'nun 9q32-33 bölümüdür.

P53 geni insan kanserlerinde en sık değişikliğe uğrayan gendir (44,45). P53 geninin görevleri arasında hücre proliferasyonunu süprese eden bir transkripsiyon faktör gibi davranmak (44), hasarlı DNA'lı hücreleri apoptozise yönlendirmek, hasarlı DNA'ların onarımına katkıda bulunmak yer alır (46). Bu yüzden p53 anomalili mesane kanserlerinin daha agresif davranışlı görünmesi sürpriz değildir (47,48).

Retinoblastom geninin normal protein ürünü (pRb), bir kaç siklin bağımlı kinaz ile fosforlanır, fosforlanmış proteinler hücre çekirdeğinde bulunur ve hücre

siklusunda çeşitli basamakları kontrol eder. pRb'nin mutasyon yada delesyon yoluyla inaktivasyonundan dolayı hücreler G1'den S fazına daha kolay geçerler, bu da hücre proliferasyonunu stimüle eder. Bu, mesane kanserlerindeki 13q ve 9. kromozomlardaki nonrandom delesyonlarda gösterilmiş ve p15, p16, p21, p27 ve p19 genlerindeki anormallikler de moleküler çalışmalarla doğrulanmıştır (49).

Karsinojenik genetik mekanizmaların bir tipi de büyüme faktörlerini yada bunların reseptörlerini kodlayan normal genlerin amplifikasyonu yada overekspresyonunu içerir. Messing, Neal ve arkadaşları mesane kanserlerinde EGF reseptörlerinin anormal ekspresyonunun bulunduğunu ve bunun daha agresif biyolojik aktiviteyle ilişkili olduğunu göstermiştir (50,51).

2.4. Mesane Kanserlerinin Patolojisi

Mesane duvarı lümeden dışa doğru, yüzeysel olarak epitelyum ve lamina propia ile daha derinde muskularis propia (detrusör kas), yağ dokusu ve adventisya/seroza tabakalarından oluşur (52). Malign mesane tümörlerinin büyük çoğunluğu epitelyal kökenlidir (52,53). Pür skuamoz ve adenokarsinomlar %5 oranında gözlenir (53,68). Geriye kalan %10 oranındaki tümörler ise mezenkimal ve komşuluk yolu veya uzak metastaz ile gelen tümörlerdir (53,68,69) (Tablo 2.1). Ürotelyal karsinomlar erişkinlerde özellikle 60 yaşından sonra izlenir. Çocuk yada adolosanlarda papillom yada düşük malignite potansiyalli papiller ürotelyal neoplazmlar görülür (54).

Tablo 2.1. Mesane Tümörlerinin Sınıflaması

| |
|----------------------------------|
| İnvazif Ürotelyal Tümörler |
| Non-invazif Ürotelyal Tümörler |
| Skvamöz Neoplaziler |
| Glandüler Neoplaziler |
| Nöroendrokin Tümörler |
| Mezenkimal Tümörler |
| Hematopoetik-Lenfoid Neoplaziler |
| Sekonder Tümörler |

Bugüne kadar papiller ürotelyal hücreli neoplazilerin derecelendirilmesi ve sınıflaması ile birçok çalışma yapılmış. İlk olarak 1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından mesane tümörleri, papillom ve üç dereceye ayrılan transisyonel hücreli karsinom olarak ayrılmıştır. 1998 yılında "The Bladder Consensus Conference Committee" ortak bir terminoloji geliştirmek amacı ile WHO/ISUP 1998 adı altında yeni bir sınıflama önermişlerdir (55). Bu sınıflama 2004 WHO kitapçığında değiştirilmeden kabul edilmiştir (55) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Papiller Ürotelyal Karsinomların WHO 1998 sınıflandırmasının WHO 2004 sınıflandırılmasıyla ilişkisi

| 1973 WHO | 2004 WHO |
|-----------|--|
| Papillom | Papillom |
| Grade I | Düşük Malignite Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazm |
| Grade II | Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom |
| Grade III | Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom |

2.4.1. Papiller Lezyonlar

Ortak yapısal özellikleri fibrovasküler destek dokusu olan papiller lezyonlar sistoskopik incelemede ekzofitik özellikleri ile fark edilir. Histolojik olarak yapısal ve sitolojik özelliklerine göre sınıflandırılırlar.

Papillom

Küçük boyutlu ve soliter lezyonlar olup ekzofitik papiller yapıda izlenir. Ürotelyum normal kalınlıkta olup sitolojik atipi izlenmez. Seyrek olarak endofitik (inverted) büyüme paterni gösteren papillom ise lamina propria içine invaze olan düşük dereceli karsinom ile karışabilir (56,57).

Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi (DMPÜN)

DMPÜN ureter ağzına yakın, lateral ve posterior duvarda daha sık gözlenir. Histolojik olarak papilloma benzer fakat hücresel atipi yok yada hafif derecededir. Ancak histopatolojik incelemede patologlar arası değişkenlik oranı yüksek olabileceğinden bu olguların pratikte düşük dereceli karsinom gibi değerlendirilmeleri uygun olacaktır (58,59).

Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

Ürotelyum hücre diziliminde bozukluk, sitolojik atipi, tek hücre nekrozu ve genel olarak ürotelyumun bazal seviyesini aşmayan mitotik figürler izlenir. Bu lezyonda progresyon %3-10 arası rekürrens ise %34-38 oranında bildirilmektedir (60).

Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Lezyonlar

Yapısal karmaşa ve sitolojik atipi ön plandadır. Düşük derecelilerinin aksine mitotik figürler bazal membranın orta ve üst tabakalarında yaygın olarak gözlenir (53-58). İnvaziv kansere dönüşüm oranı %8-35 oranında olup %34-74 oranlarında rekürrens gözlenir (61).

2.4.2 Papiller Olmayan "Flat" Lezyonlar

Ürotelyal Hiperplazi

Ürotelyum kalınlığı artışı olmasına rağmen hücresel atipi bulunmaz. Kendi başına preneoplastik olduğu yönünde kanıt yoktur (62).

Reaktif Atipi

İntravezikal kateter, radyasyon veya enfeksiyona bağlı olarak gelişen ürotelyum nükleuslarında irileşme ve kabalaşma gözlenen benign bir lezyondur (63).

Displazi

Düşük dereceli intraürotelyal lezyonlarda polarite kaybı, nükleer kontur düzensizliği ve irileşme ve bazal membranı geçmeyen mitotik figürler, dikkat çekici bulgulardır. Genel olarak displazi mesane tümörü olan olgulara eşlik eder ve hastalığın progresyonu için belirteç kabul edilir (63,64).

Karsinoma İn Situ (Yüksek Dereceli İntraürotelyal Lezyon)

Sitolojik olarak malign hücrelerin ürotelyal epitelin tamamında izlenmesidir. Klinik olarak De nova papiller tümörler takip sırasında yada papiller tümörler sonrası izlenebilirler (61). P53 mutasyonu, anöploidi sık saptanır ve beş yıl içinde olguların yaklaşık %50'sinde invaziv kanser gelişebilir. Makroskopik olarak mesanede multifokal, eritamatöz, ödematöz ve eroziv olarak görülebilir (62).

2.4.3. İnvazif Neoplazmlar

Ürotelyal karsinomların patolojik evrelemesi tümörün mesane duvarında veya dışında ne kadar yayıldığı esasına dayanır. Lokalize mesane kanserinde muskularis propia invazyonu tedavi ve prognoz açısından en önemli belirleyicidir. Kas tutulumu olmayan tümörler genellikle TUR ile tedavi edilirken kas tutulumu olan tümörler sistektomi yada radyoterapi ile tedavi edilirler (63).

İnvazif ürotelyal karsinomların subtipleri: genellikle daha yaşlı erkeklerde görülen daha kötü prognozlu tümörlerdir (*Plazmositoid Karsinom, Mikropapiller Karsinom, Lenfoepitelioma benzeri karsinom, Küçük Hücreli Karsinom, Sarkomatoid Ürotelyal Karsinom, Nested Karsinom..*). Bu tümörler genellikle klasik invazif karsinom gibi tedavi edilirken küçük hücreli karsinom ve Lenfoepitelioma benzeri karsinom kemoterapi ile tedavi edilir (65-67).

Skumöz Hücreli Karsinom

Mesanenin skuamöz hücreli karsinomu ABD ve Avrupa'da seyrek olarak ortalama 60'lı yaşlardan sonra görülürken (%1-3) şistozomiazisin endemik olarak

görüldüğü yerlerde 50'li yaşlarda sık olarak gözlenir. Endemik bölgelerde iyi ve orta diferansiye olup diğer yerlerde kasa invaze ileri evrelerde ortaya çıkar (68).

Adenokarsinom

Saf glandüler morfolojideki adenokarsinom, mesanede yaklaşık %1-2 oranında görülür ve primer adenokarsinom ile urakal karsinomu içerir. Olağan ürotelyal karsinom ile kıyaslandığında mesanenin posterior duvarı ve trigonda ve tek lezyon olarak görülürler. Mesane ekstrofisi olgularında görülen tümörlerin büyük çoğunluğu adenokarsinomdur.

Adenokarsinomlar kural olarak tanıda metastaz veya komşuluk yoluyla yayılım dışlandıktan sonra tanı konulur. Primer veya metastatik adenokarsinom ayırımında immünohistokimyasal inceleme faydalıdır (69).

Küçük Hücreli veya Nöroendokrin Tümör

Mesanenin küçük hücreli karsinomu nadir ve tüm mesane kanserlerinin %0.5'inden azını oluşturur. Bu gruptaki tümörlerde oldukça agresif ve tanı anında %95 oranında invazyon gözlenirler (70,71). Olguların %65' inde sigara öyküsü vardır. Yaş aralığı 20-91 arasında değişmektedir. E/K oranı 3-5/1 olarak bildirilmiştir (70). Mesane yan duvarı en sık gözlenen anatomik bölgedir (71). Lenf nodu metastazı %66 olguda görülebilir ve karaciğer, akciğer ve kemiklere uzak metastazlar yapabilir.

Karsinoid

Mesanede primer karsinoid son derece nadir olarak gözlenir. Bu kitlelere benign seyirli olmasına rağmen %30 oranında metastaz yapabildiği bildirilmiştir (72).

Mezenkimal tümörler

Leiomyom en sık görülen mezenkimal tümör olmakla beraber tüm mesane tümörlerinin %0.43' ünü oluşturur (73). Kadın ve erkekte eşit olarak görülür. Görüldükleri yaş aralığı 22-78 olarak bildirilmiştir (74). Çoğu insidental olarak saptanırlar. Ancak bu tümörler büyüdüklerinde prostatizm semptomları, hematüri ve üriner obstrüksiyon oluşturabilir (74).

Leiomyosarkom

Mesanenin en sık görülen non epitelyal malign tümörüdür. Başka bir tümör sebebiyle verilen kemoterapi ve radyoterapi ile prevalansı artar. Görülme sıklığı

erkeklerde 3 kat fazla olup 22-88 yaşlar arasında görülür. Tanı anında ileri evrelerde olup agresif seyirlidir (73).

Sekonder Tümörler: Mesanenin sekonder tümörleri daha çok anatomik olarak komşu organlardan direk yayılım şeklinde görülür. Uzak metastazlar nadirdir. Komşuluk yoluyla yayılım daha çok prostat, kolon ve serviksten gözlenir (75).

2.5. Sitoloji ve Tümör Belirleyiciler

2.5.1. Sitoloji

Üriner sitolojinin mesane kanserlerinin duyarlılığı oldukça düşük olup %10-76 arasında değişmektedir (76,77). Birden fazla idrar örneği ile yapılan çalışmalarda duyarlılık artar. Bu nedenle hasta başına en az üç idrar örneği alınması önerilir (78,79). Duyarlılık mesane tümörünün derecesine de bağlı olup düşük dereceli tümörlerde %15-30 yüksek derecelilere oranla daha düşüktür (80,81). İdrar örneğinin kalitesi, dökülen hücre sayısı ve patoloğun deneyimi duyarlılığı etkileyen faktörlerdir (81). Üriner sitolojinin özgüllüğü ise duyarlılığın aksine yüksek olup %95 ila %100 arasındadır. Yüksek dereceli ürotelyal karsinomlarda yanlış pozitif tanı oldukça nadirdir. Biyopsinin yanlış çıkması sitolojik tanının yanlış olduğunu göstermez. Tümör sistoskopide görülmemiş olabileceği gibi primer tümör böbrek, üreter yada başka bir bölgede yerleşmiş olabilir (82).

Üriner sitolojinin düşük dereceli tümörleri saptamada duyarlılığının düşük olması ve sistoskopinin pahalı ve rahatsız edici olması sebebiyle ürotelyal karsinom saptamada ve progresyonu belirlemede daha iyi bir test gelişme çabaları sürmektedir. Bu testlerden bazıları floresan in situ hibridizasyon (FISH), DNA anöploidi (Flow sitometri) (82) olup en umut vadeden FISH, p16 tümör süpressör geninde 9p21 lokusunun kaybı ve kromozom 3, 7, 17' deki anöploidiyi saptayan multiprob bir testtir (83). Yapılan bir metanalizde tüm evre ve dereceli mesane kanserlerinin saptanmasında FISH'in duyarlılığı sitolojiden yüksek bulunmuştur (84). FISH' in sitolojiye ek olarak sitopatolojide deneyimli kişilerce kullanımı tanısal doğrulu artırmaktadır (82-84).

2.5.2. Tümör Belirleyiciler

Son yıllarda, idrarda tümör belirteçlerinin değerlendirilmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Mesane Tümör Antijeni (BTA), Nükleer Matriks Proteini 22 (NMP22), fibrin yıkım ürünleri, kuantisit, immunosit bu amaçla kullanılabilirler. Bunların birçoğunun mesane kanseri için daha yüksek sensitivitesi, daha düşük spesifitesi vardır. Bu nedenle yanlış pozitif testler gereksiz görüntülemeye ve mesane biyopsilerine yol açar. Bu gibi testlerin, yüzeysel mesane kanserindeki karar verme sürecinde, tedavi ve prognozda ilave bilgiler sağlayıp sağlamayacağı, konuyla ilgili çok merkezli prospektif verilerin eksikliği nedeniyle henüz bilinmemektedir (85,86).

2.6. Mesane Kanselerinde Semptomlar, Tanı ve Görüntüleme

2.6.1. Mesane Kanselerinde Semptomlar

Mesane kanselerlerinin en sık semptomu ağrısız hematüri olup, hastaların %85'inde görülür. Mikroskopik hematüri ise hemen hemen bütün hastalarda vardır. Mesane iritatif semptomları ise ikinci sıklıkla, hastaların %20'sinde gözlenir karsinoma in situ (CİS) yada invazif mesane kanserini düşündürür (87). Üreteral obstrüksiyona bağlı şiddetli böğür ağrısı ve akut pyelonefrit, üşüme titreme görülebilir. Diğer semptomlar ise pelvik kitle ve lenfatik obstrüksiyona bağlı olarak görülen lenfödemdir (88).

2.6.2. Tanı

Mesane kanserinin tanısında halen altın standart olarak kabul edilen yöntem sistoskopidir. Sistoskopi rijid yada fleksibl olabilir. Uygulama için soğuk ışık kaynağı, fiberoptik ışık kablosu, irrigasyon sıvısı ve irrigasyon seti gereklidir. Teleskoplar farklı dereceldedir. "0" derece ile doğrudan düz gözleme yapılır, "30" derece ile mesane tabanı ve mesane duvarının anterolateral kısmı görülebilir. 70-90 dereceli teleskoplar ise mesane tavan ve mesane boynunun değerlendirilmesi için daha uygun teleskoplardır.

Fleksible sistoskoplarda irrigasyon sıvısı ve ışık kablosu doğrudan gövdeye bağlanır. Yanda bulunan ve başparmakla kontrol edilen kol ile uç kısmı 180–220 derece kadar kıvrılabilir. Gerek rijid gerekse fleksible sistoskoplara bir monitöre bağlanarak görüntü ve kayıt alınabilir (89).

2.6.3. Görüntüleme

Mesane tümörleri tanısında altın standart sistoskopik görüntüleme eşliğinde histopatolojik tanı olup radyolojik görüntüleme, gelişen teknoloji sayesinde mesane kanseri tanısı evrelemesi ve takibinde önemli rol alır hale gelmiştir.

IVP

Geçmişte ağrısız hematüri nedeni ile başvuruda bulunan olguların değerlendirilmesinde ilk olarak kullanılırdı. O dönem yapılan çalışmalarda mesane kanserinin tespitinde doğruluk oranının %26-86 oranında olduğu bildirilmiştir (90,91). Ancak yapılan çalışmalarda olgulara IVP yapılmaması durumunda mesanenin malign patolojisinin tespitinde problem oluşturmadığı ortaya çıkmıştır (92,93).

Bilgisayarlı tomografi ile yapılan BT ürografinin klinik kullanıma girmesi ile İVP'nin renal toplayıcı sistem ve üreterlerin görüntülemeindeki üstünlüğü tartışılır hale gelmiştir (94,95).

Ultrasonografi (USG)

Uygulanması kolay, ucuz, non-invaziv ve tekrar edilebilir olması en büyük avantajı olup mesanenin dolu olması dışında ek bir hazırlık gerekmez (96,97). USG'nin başarısı için uygulayıcının deneyimi kadar tümöral kitlenin yeri ve büyüklüğü de önemlidir. 0.5 cm'den küçük kubbe ve mesane boynundaki kitleler kolaylıkla gözden kaçabilir (98,99). Yer ve büyüklük dikkate alınmaksızın mesane kanserlerinin %82-96'sı USG ile tespit edilebilir (99). Dopler incelemenin evreleme ve derecelendirmede katkısı yoktur (100). Her ne kadar tümör mesane dışı doku ve organları tuttuğunda evrelemedeki doğruluğu azalsa da mesane duvarındaki tutulum derecesi hakkında en kesin bilgiyi üretral yoldan yapılan USG görüntüleri ile elde edilir (101). Yapılmış bir çalışmada, patolojik evre ile transüretral USG bulguları arasında yüzeysel mesane tümörleri için %100 korelasyon saptanırken, invazif tümörler için yüksek korelasyon %96–98 olduğu bildirilmiştir (101).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Mesane kanserinin evrelemesinde BT' nin başarısı ile ilgili literatürlerde farklı sonuçlar gözlenmektedir. Klasik bilgi olarak tümör evresi yükseldikçe başarının arttığı ve en önemli kullanım alanının T2b (derin kas invazyonu) ve evre T3 (ekstra vezikal yayılım) olan tümörlerin ayırımında olduğu bildirilmekte ise de (102,103) bazı çalışmalarda özellikle lokal evrelemede BT'nin güvenilir bir teknik olmadığı savunulmaktadır (104). BT'de mesane tümörü, duvarda kalınlaşma ve artmış opaklaşma şeklinde izlenir. Kontrastsız BT'ler de tümör dokusu mesane dokusu ile aynı dansitede gözlenir IV kontrast madde sonrası yaklaşık 60. saniyede opaklaşma gözlenir (105). Transüretal rezeksiyon sonrası gelişen fokal kalınlaşma ve perivezikal dokuda yağ dokudaki dansite artışı tümörü ve derin invazyonu taklit ederek üst evrelemeye neden olabilir. Bu nedenle özgünlüğün artırılması için en uygun BT incelemesinin TUR'dan sonra en az 7 günden sonra yapılması önerilir (106). Lenf nodlarında büyüme ve uzak metastazlar BT ile tespit edilebilir. Ancak BT ile lenf nodlarındaki büyümenin metastatik yada reaksiyoner olup olmadığını gösteren güvenilir bir kanıt bulunamamaktadır (107).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG mesane tümörü tespiti için bir tarama testi değildir ve genellikle tümör varlığı ispatlanmış olgularda uygulanır (108). Literatürde MRG' nin evrelemedeki doğruluğu %50-%90 arasında bildirilmiştir (109,110). MRG ile erken evre tümörleri (Tis, Ta, T1 ve T2a) güvenilir bir şekilde ayıramamaktadır (111). Ancak Takeda ve arkadaşları endorektal koil ile yaptıkları çalışmada, kontrastlanma sonrası belirgin bir submukozal opaklaşma olduğunu ve bu şekilde mesane duvarının 3 tabakaya ayrılabilmesini saptamış ve Tis,T1 ve T2 tümörlerin ayrılabilmesini söylemişlerdir (112). Tekes ve arkadaşları ise dinamik kontrastlı MRG inceleme ile kas invazif olmayan tümörlerin; invazif tümörlerden ve organ sınırlı tümörlerin, perivezikal invazyonu olanlardan ayırımında doğruluğu sırası ile %85-82 olarak belirtmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada tümör evrelemesinin en sık yanılığının üst evrelemede olduğunu belirtmişlerdir (113). MRG aynı zamanda radyoterapi öncesinde prognostik bilgi sağlama açısından (114), kemoterapi ve radyoterapiye cevaben değerlendirilmesinde kullanılabilir (115).

Sanal Sistoskopi

Konvansiyonel sistoskopi mesane kanserinin değerlendirilmesinde altın standart yöntem kabul edilsede invaziv bir işlem olması; mesane boynu, tavan ve intradivertiküler lezyonların görüntülemesinin zorlukları sebebiyle görüntüleme teknolojisindeki gelişimlere paralel olarak sanal inceleme teknikleri ortaya çıkmıştır (116,117). BT ile mesaneye hava veya kontrast vererek, MRG ile de idrar dolu mesane olmak üzere birçok farklı teknik kullanılarak sanal sistoskopi için kaynak görüntü oluşturulabilir (118,119). Tüm tekniklerde endoskopik görüntünün oluşturulabilmesi için esas olan, mesane duvarı ve lümen arasında yeterli dansite veya intensite gradiyenti oluşturulması gereğidir. Daha sonra elde edilen görüntüler bilgisayar ortamında 3 boyutlu işlenerek sanal endoskopik görüntüler elde edilir.

PET

Florodeoksiglukoz (FDG)'un yüksek miktarda üriner sisteme atılması ve buna bağlı mesane yüzeyinde görüntüleme artefakları nedeniyle PET mesane kanserinin tespiti ve takibinde sınırlı yarar sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada mesane boynu kanserinde lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde %67 duyarlılık, %86 özgüllük ve %84 negatif öngörü değeri bildirilmiştir (120). PET pelvisteki rekürren tümör tespitinde, lokal rekürren tümör ile radyoterapi ve cerrahi sonrası fibrozis veya nekrozun ayırımında faydalı olabilir (121).

2.7 Mesane Kanserinin Doğal Seyri ve Evreleme

2.7.1 Mesane Tümörlerinin Doğal Seyri

Yeni tanı konulan tüm mesane kanserlerinin yaklaşık %70'i kasa invazif olmayan (yüzeysel) kanserlerdir ve bunların yaklaşık %30'u multifokaldir. Yüzeysel mesane tümörlerinin yaklaşık %70'i tekrarlayacak, %30'u progresyon göstererek kasa invaze veya metastatik hastalığa dönüşeceklerdir (128,129). Bunun istisnası CIS ve T1G3'dür. Bunlar yüzeysel mesane tümörü kabul edilmesine karşın progresyon oranları %50'ler civarındadır (130). Yaklaşık %20-30 olgu ise tanı anında kasa invaze tümörlerdir. Yeni saptanan kasa invaze tümörlerde yaklaşık %50'sinde ilk tanı anında nodal yada metastatik hastalık bulunmakta ve yaklaşık 1 yıl içinde de bu

hastalarda metastazlara ait klinik semptomlar belirgin hale gelmektedir (131). Kas invazyonlu mesane kanseri öldürücü bir hastalık olup agresif tedavi gerektirir. Etkin kemoterapi ilaçlarının bulunmasından önce, ortalama yaşam çok nadir olarak 3 aydan 6 aya uzamaktaydı (132). Tedavi edilmez ise; lokal ileri evre veya metastatik hastaların %85'i hastalıkları sebebiyle ölmekteydi (131,132).

2.7.2 Evreleme

Mesane kanseri için en önemli prognostik faktörlerden birisi patolojik evrelemedir. Evreleme hem homojen hasta popülasyonundan oluşan klinik çalışmaların dizayn edilmesini hem de farklı merkezlerden elde edilen klinik ve patolojik bulguların karşılaştırılmasını mümkün kılar (122). Mesane kanserleri için “*Union International Contre le Cancer*” (UICC) tarafından uygun bulunan ve genel olarak kabul gören 2002 TNM evrelemesi, 2009’da güncellenmiştir (123). Bu güncellemede lenf nodu tutulumu, lokalizasyon ve tek/multiple tutulumu temelinde yeniden şekillendirilmiştir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Mesane Kanserinin 2002 TNM evrelemesi (2009 güncellemesi)

| | |
|------------------------|--|
| T-Primer Tümör | |
| Tx | Primer tümör belirlenememiştir. |
| T0 | Primer tümör için kanıt yoktur. |
| Ta | Noninvazif papiller kanser |
| Tis | Karsinoma insitu. (flat tümör) |
| T1 | Tümör subepitelyal konnektif dokuya yayılmıştır. |
| T2a | Tümör yüzeysel kas tabakasına (iç yarı) yayılmıştır. |
| T2b | Tümör derin kas tabakasına (dış yarı) yayılmıştır. |
| T3a | Tümör perivezikal dokuya mikroskopik yayılmıştır. |
| T3b | Tümör perivezikal dokuya makroskopik yayılmıştır. |
| T4a | Tümör prostat, uterus veya vajene yayılmıştır. |
| T4b | Tümör pelvik duvara yada abdomene yayılmıştır. |
| N-Lenf Nodu | |
| Nx | Lenf nodu belirlenememiştir. |
| N0 | Rejyonel lenf nodu metastazı yoktur. |
| N1 | Tek bir lenf nodu metastazı vardır.(hipogastrik, obturator, eksternal iliak yada presakral lenf nodu metastazı. |
| N2 | Multiple lenf nodu metastazı vardır.(hipogastrik, obturator, eksternal iliak yada presakral lenf nodu metastazı. |
| N3 | Common iliak lenf nodlarına metastazı vardır. |
| M-Uzak Metastaz | |
| M0 | Uzak metastaz yoktur. |
| M1 | Uzak metastaz vardır. |

2.7.3. Yüzeysel ve İnfiltratif Tümörlerin Tanımlanmalarındaki Belirsizlikler

Mukozada sınırlı, papiller bir tümör, TNM sistemine göre evre Ta olarak kabul edilir. Lamina propria'yı istila eden tümörler, evre T1'dir. Ta ve T1 tümörler TUR ile alınabildiğinden, terapötik amaçla yüzeysel mesane kanseri adı altında

toplanır. Mukozada sınırlı olan ve çoğu zaman karsinoma in situ olarak adlandırılan basık, yüksek dereceli tümörler de (CIS) bu başlık altında yer alır. Ancak moleküler biyoloji teknikleri ve klinik deneyimler, CIS ve T1 lezyonların ileri derecede habis, istila potansiyeline sahip lezyonlar olduğunu göstermiştir (124,125). Evre ve derece belirlenmesinde gözlemciler arasındaki ve aynı gözlemcinin değişik zamanlarda yaptığı değerlendirmeler arasında farklılıklar olabilmektedir. Transitional cell carcinoma teşhis kriterlerinin net ve kesin olmasına karşılık patologlar arasında, displazi ve CIS tanımlaması bakımından hatırı sayılır görüş farklılıkları vardır. Bu bakımdan aynı gözlemcinin değişik zamanlardaki değerlendirme sonuçları da farklı olabilir (126,127).

2.8 Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Klinik Prognostik Faktörler Risk Grupları

Kasa invaze olmayan mesane tümörleri birbirlerinden çok farklı klinik ve histopatolojik özellikteki tümörleri barındıran heterojen bir gruptur. Bu hastaların prognostik faktörlerin belirlenmesi ve risk gruplarının oluşturulması hayati önem taşımaktadır. Üzerinde en çok çalışılanlardan bazıları; tümör evresi, derecesi, tümör boyutu, tümörün tekil yada çoğul oluşu, ilk sistoskopisinde/ilk yıl içinde nüks olması, eşlik eden CIS ve intravesikal ilaç uygulamalarıdır (138). Bu faktörlerin kombine edilmesi ile oluşturulan risk grupları sınıflandırılmasının tedavi şekli ve izlem protokollerinin seçilmesinde yararlı olduğuna inanılmaktadır (139) (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörlerinde Risk Grupları

| Düşük Risk Grubu | Orta Risk Grubu | Yüksek Risk Grubu |
|-------------------------------|--|--|
| TaG1 T1G1, <3cm, tek tümör | T1G1, multiple tümör TaG2 T1G2, >3 cm, tek tümör | T1G2, multiple tümör TaG3 T1G3 Karsinoma in situ İlk 3 ayda nüks |

2.9. Kasa İnvazif Olmayan (Yüzeyel) Mesane Kanserlerinde Tedavi

2.9.1 Transüretral Rezeksiyon (TUR-M)

Yüzeyel mesane tümörlü hastalarda öncelikle uygulanacak tedavi yöntemi transüretral rezeksiyondur (TUR). TUR'un iki amacı vardır. Bunlardan birincisi, histopatolojik evrelendirme için yeterli örneğin alınması ikincisi ise tümör kitlesinin tümüyle ortadan kaldırılmasıdır (133).

Yüzeyel mesane tümörlerinde tekniğine uygun komplet TUR-M için standart tedavi spinal yada genel anestezi altında, 90 derecelik loopla monopolar veya bipolara elektrokoterin kullanılmasıyla yapılan rezeksiyondur. Komplet TUR-M için tüm görülebilen lezyonların rezeksiyonu, tümör sınırındaki normal mukoza görülebilen kadar rezeksiyon, tümör tabanındaki normal kas tabakası görülebilen kadar rezeksiyon ve mümkünse prosedür tamamlandıktan sonra farklı bir cerrahın tümör kalmadığını doğrulamak için mesane lümenini doğrulaması temel cerrahi prensiplerdir (134).

Mesane değerlendirilirken manitollü irigasyon solusyonları ile mesane yarı yarıya boş tutulması gerekmektedir. Çok dolu mesanede bazı lezyonlar gözden kaçabilir. Küçük lezyonlar silinebilir. Zor görülen lezyonlar görüldükleri an rezekte yada koterize edilmelidir. 30 derecelik lens ile görülemeyen anterior lezyonlar 70 derecelik lens ile daha rahat gözlemlenir (134).

Yinelenen TUR-M (ReTUR-M)

Tekniğine uygun olarak yapılan TUR-M sonrasında elde edilen bilgiler ışında olgulara izlem ve radikal sistektomi arasında değişebilen ek tedavi seçenekleri sunulabilmektedir. Gerek evreleme gerekse tedavi açısından önemli bir teknik olmasına karşın 2 ila 6 hafta sonra yapılan ReTUR-M sonuçları değerlendirildiğinde %15–53 oranında rezidüel tümör saptandığı ve olguların %4–29'unda tümör evresinin adele invazif evreye yükseldiği gösterilmiştir (135).

Tüm bu çalışmaların sonuçları yüzeyel mesane tümörlerinde ek tedavi seçeneklerine geçilmeden önce doğru bir evreleme yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu

nedenle yüksek riskli yüzeyel hastalığı bulunan, tümör yükü fazla olan orta risk grubundaki hastalara ve TUR-M materyalinde kas tabakası bulunmayan olgularda tedavinin doğru olarak yönlendirilebilmesi için mutlaka ReTUR-M yapılmalıdır (133).

2.9.2 Lazer Vaporizasyon

Yüzeyel mesane tümörü tedavisinde TUR'a alternatif olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu amaçla neodymium-yttrium-aluminum-gamet (Nd-YAG) lazerler kullanılır. Tedavi sonuçları karşılaştırıldığında laser kullanımının daha düşük nüks oranına yol açtığına dair çalışmalar bulunmasına karşın yüksek maliyeti nedeniyle seçilmiş vakalarda tercih edilmektedir. Bu yöntemin avantajları; sedasyon veya lokal anestezi altında yapılabilmesi, obturator refleksine neden olmamasıdır. En önemli dezavantajı ise histopatolojik inceleme için doku alınamamasıdır (137).

2.10 İntrakaviter Kemoterapi

TUR-M'den sonraki 6 saat içinde uygulanan tek doz epirubicin ve mitomycin, rekürrensi %50 oranında düşürdüğünden mesane perforasyon şüphesi olan vakalar dışında tüm yüzeyel mesane tümörlü hastalarda önerilmektedir (140). Mesane içindeki açık yaraların varlığında sistemik yan etki tehlikesinden dolayı BCG bu durumda (erken instillasyon) kontrendikedir. Tek doz intravezikal uygulama, orta risk grubundaki idame ilaç tedavisi ihtiyacını da ortadan kaldırabilir (140)

Tek, düşük grade'li, Ta/T1, < 3 cm tümörlerde tek doz instillasyon sonrası rekürrens oranı çok düşük olduğundan; genellikle ek herhangi bir tedaviye gereksinim duyulmayabilir (140,141).

Yüksek riskli hastalarda (örneğin Ta-T1, rekürren, multipl tümörler) 4-8 haftalık kür tedavileri uygulanmalıdır. Ciddi mesane iritasyonu bulguları varlığında yakınmaları ağırlaştırmamak için ve daha sonra gelişecek mesane kontraksiyonunu önlemek üzere tedavi ertelenmeli veya durdurulmalıdır (142,143)

İdame Kemoterapisi

Kemoterapötik ajanların instillasyonlarının tekrarlanması yararları net olarak tanımlanmamıştır. Ancak rekürrens ve progresyon olasılığı yüksek hastalarda ilk indüksiyon tedavisini takiben aylık intravezikal uygulamalara devam edilmesi önerilmektedir. Orta riskli hastalarda idame kemoterapisinin 6 aydan daha uzun sürdürülmesinin, rekürrensleri ve/veya progresyonu önlemede bir yararı olduğu kanıtlanmamıştır (141).

Rekürren Hastalığın Tedavisi

Bu durumda başlangıç tedavisi yeniden uygulanabilir. Yüksek riskli ve multipl rekürren hastalıkta ise intravezikal ajan BCG ile değiştirilmelidir (142). Kas invazyonu gelişen T1 hastalar ise invazif hastalığa uygun şekilde tedavi edilmelidir (142,143).

İntravezikal Uygulanan Kemoterapötik ajanlar

Bugün yüzeysel mesane tümörlerinin intravezikal tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir (143). En sık kullanılan ilaçlar mitomycin, epirubicin ve doxorubicin'dir. Bu ajanlar 30-50 ml serum fizyolojik ile dilüe edilerek mesane içine verilir ve burada 1-2 saat bekletilir. Sıklıkla önerilen dozlar mitomycin için 20-40 mg, epirubicin için 50-80 mg ve doxorubicin için 50 mg'dır. Uygulamadan önce ilacın fazla dilüe olmaması için hastalara sıvı kısıtlaması uygulanabilir. Kimyasal sistit gibi görece sık görülen yan etkiler genellikle tedavinin yoğunluğu (konsantre ilaç uygulaması, sık intravezikal instillasyon) ile ilgilidir. Tedavinin kesilmesini takiben yakınmaların büyük bir çoğunluğu kendiliğinden geçer. Mitomycin uygulamaları sırasında temasa bağlı genellikle ellerde ve genital bölgede allerjik deri reaksiyonları görülebilir. İdrar yaptıktan sonra ellerin ve genital bölgenin yıkanması ile önlenir (143).

İntravezikal BCG tedavisi

İntravezikal immunoterapide en sık kullanılan ajan olmasına rağmen BCG'nin etki mekanizması halen tam olarak bilinmemekle birlikte etkisi mesane yüzeyindeki ekstraselüler protein olan fibronektine bağlanmasıyla başlar (142) ve bunu mesane mukozasında; CD4, CD8 ve makrofajlarla oluşan yoğun inflamatuvar tepki ile devam ettirir (145). Yüksek riskli yüzeysel mesane tümörlerinde bilinen en etkili ajandır. Son zamanlarda progresyonu da önlediği yolunda yayımlar

bulunmaktadır (144). Ancak aksini iddia eden araştırmalar da olduğundan bu sonuçlar henüz geniş olarak kabul görmemiştir (142). 6 haftalık instillasyon tedavisi immunolojik yanıtı uyarmak için gereklidir. Papiller düşük grade'li T1 tümörlerde tam doz ile aynı etkinlik sağlandığından yan etki olasılığını azaltmak üzere doz % 25 azaltılabilir (145). Farklı BCG suşlarının birbirlerine üstünlüğü de yoktur (145).

En sık görülen yan etkiler, mesane irritasyonuna bağlıdır. Ancak BCG sepsisi, granülatöz prostatit, orşit ve hepatit gibi nadir görülen bazı ciddi komplikasyonlarının yanısıra grip benzeri hafif yakınmalar da ortaya çıkabilir. Nonsteroidal anti-inflamatuarlar, spazmolitikler irritatif semptomları gidermede genelde yeterlidir. Rutin antibiyotik kullanımı BCG'nin etkisini azaltacağından rutin önerilmemektedir. semptomatik granülatöz prostatit hastalarına 3 ay süreyle izoniazid ve rifampisin önerilmektedir (145,146). hematüri bulunduğunda veya TUR-M'den kısa bir süre sonra üretra ve mesanede açık yaralar olabildiğinden intravezikal BCG uygulaması yapılmamalıdır. TUR-M'den sonra instillasyonlara başlamak için 14 gün beklenmesi önerilmektedir. Aynı nedenlerle olası yan etkilerinden dolayı BCG düşük riskli hastalarda önerilmemektedir (146).

Üç yıl süren BCG idame tedavilerinden sonra daha düşük rekürrens oranları bildirilmiştir. 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda yapılan bu yoğun idame tedavisinin tüm hastalarda gerekli olup olmadığı bilinmemektedir. Yüksek rekürrens oranlı ve yüksek risk grubundaki hastalara uygulanması önerilmektedir (147).

Başarısız BCG intravezikal tedavisinden sonra kemoterapi hala etkili bir tedavi şekli olabilir. BCG ile birlikte (ardışık) kemoterapötik ajanların kullanılması halen araştırılmaktadır (148).

İmmünomodülatörler

İnterferon, interlökin ve keyhole limphet hemosiyanın, hastalık nükslerinin önlenmesinde başarılı sonuç verdiği ve kemoterapötikler kadar aktif olduğu kanıtlanan diğer immünomodülatörlerdendir.(147,148)

CIS'nun Tedavisi

Cis'nun günümüzde standart tedavisi 6 hafta süreyle verilen intravezikal BCG uygulamasıdır. Hastaların % 70'inde tam yanıt almak mümkündür. Sitoloji ve biyopsinin pozitif olduğu durumlarda ikinci bir kür intravezikal tedavi yapılabilir ve % 15'lik tam yanıt daha sağlanabilir. Yüksek malign potansiyelli bu hastalık için

rekürrensleri önlemek amacıyla 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 ve 36 aylarda idame instillasyonları önerilmektedir. İkinci kür sonrası da başarı sağlanamazsa veya erken rekürrens oluşursa sistektomi ve ürektomi endikedir (148,149). Bununla birlikte vakaların yaklaşık % 70 inde mesaneyi korumak mümkündür.

2.11. T1 G3 Mesane Tümörlerinin Tedavisi

T1G3 mesane tümörlerinin yüksek progresyon olasılığından dolayı bazı otörler mükemmel sağkalım oranlarını ileri sürerek erken sistektomi önermektedirler. Bu vakaların % 50 sinde intavezikal BCG yada kemoterapi ile mesanenin korunması mümkündür (147). T1G3 tümörlerin gerçekten erken sistektomiye gereksinimi olup olmadığı net değildir. Ancak tümörün papiller veya solid görünümü, yüksek rekürrens oranı, multipl olması ve birlikte CiS bulunup bulunmaması gibi bazı etkenler bu kararı almada etken olabilir (149).

2.12. Yüzeysel Mesane Kanserlerinde Takip

Yüzeysel mesane kanseri üzerinde yapılan bütün çalışmalarda nükslere en çok, izleme döneminin ilk 2 yılı içerisinde rastlanmakta ve daha sonra, tümör varlığı ile karşılaşılan sistoskopi sayısı azalmaktadır. Üçüncü ayda nüksetmeyen, düşük riskli (tek, primer, Ta G1, çap <3cm) tümörlerde, izleme amacıyla yapılacak sistoskopi; nüks riskinin fazla olmaması nedeniyle (150) dokuzuncu aya kadar geciktirilebilir ve daha sonra da 5 yıla varan süreler boyunca yılda 1 defa tekrarlanabilir. Kanserin nüksettiği vakaların %95'inden fazlasındaki histolojik bulgular, birinci TUR-M sırasında karşılaşılanlarla aynıdır. Riski çok yüksek tümörlerde en fazla kullanılan izleme şeması, ilk 2 yıl her 3 ayda bir sistoskopi yapılması şeklindedir. Bu tetkik, üçüncü yıl her 4 ayda bir, bunu takiben 5. yıla kadar her 6 ayda bir, daha sonra da yılda 1 yapılmalıdır. Orta riskli tümörlerdeki izleme şeması, yukarıda sözü edilen prognoz faktörlerine bakılarak, yüksek ve düşük riskli tümörlerde uygulananların arasında bir yerdedir. Hastalık nüksettiğinde, sistoskopiyle izleme programını yeniden başlatılmalıdır. Sürekli nüks görülen hastalarda bu, ölüme veya sistektomi yapılınca kadar devam eder. TUR-M sonrası ilk 4 yıl içerisinde nüks

görülen hastalarda aynı durum, yaşam boyu tekrarlamaktadır (151). Elimizdeki verilere göre 5 yıl içerisinde herhangi bir nüks görülmeyen tek TaG1 tümörlerde, izlemin beşinci yılsonunda durdurulması önerilebilir. Diğer bütün vakalarda ise bu izleme, 10 yıl; yüksek risk grubunda ise ömür boyunca devam etmelidir (152).

Bazı merkezler yüzeysel mesane kanserinin izlenmesinde sistoskopinin yerine, travmatik olmaması nedeniyle ultrasonografiyi tercih etmektedir (153). Ultrasonografi, birkaç milimetre çapındaki yüzeysel mesane kanserini gösterebilirse de bu yöntemin sistokopiye kıyasla ne derece güvenilir olduğu henüz gösterilmemiştir.

Sitolojik preparatlar, düşük gradeli yüzeysel mesane kanserindeki anormallikleri çoğu zaman gösterememektedir (80,81,154). Sitolojik idrar muayenesinin başlıca amacı, CIS gibi agresif yüzeysel mesane kanserlerinin ortaya çıkarılması veya izlenmesidir. Sitolojik bulgunun negatif olması, mesanede papiller lezyon bulunma olasılığını kesin olarak uzaklaştıramadığından düşük gradeli tümörlerin izleminde pek az yer tutar (80).

Intravenöz piyelografi (IVP), yüzeysel mesane kanserinin izlenmesi sırasında üst üriner sistemde tümör gelişmesi, son derece ender olduğundan, rutin olarak IVP yapılmasına ihtiyaç yoktur (90,91,143). Çok fazla sigara içenler, sanayi işçileri ve yüksek riskli tümörü olanlar gibi özel hasta gruplarında yada vesikoureteral reflü vakalarında, üriner kanal tümörlerine yüksek bir sıklıkta rastlanır. En yüksek sıklık, CIS lezyonlarda beklendiğinden, izleme sırasında sitolojik bulgular pozitif geldiği sürece, intravenöz piyelografi de yapılmalıdır (143).

Nüks vakalarında, görünümü normal olan mukozadan rastgele biyopsi yapılması pek net bir değere sahip bulunmayan bu uygulama, tehlikeli olabilir ve tümör hücrelerinin implantasyonunu teşvik edebilir (155). Bu nedenle yalnızca, görünen ürotelyal lezyon bölgelerinden biyopsi almak yeterlidir. Ancak sitolojik bulguları pozitif olan, buna karşılık gözle görülen lezyon bulunmayan hastalarda, CIS'in fark edilebilmesi için bu yöntem ihtiyacı vardır. Bu durumda prostatik üretradan TUR biyopsi de yapılmalıdır. Mesanede CIS görüldüğünde, prostat biyopsisine de ihtiyaç vardır (156).

2.13. İnvazif Mesane Tümörlerinde Tedavi

Kas invazif tümörlerin tedavisinde altın standart radikal sistektomi ve beraberinde yapılan pelvik lenfadenektomidir (157).

İnvazif mesane tümörü sebebiyle radikal sistektomi yapılan hastaların yaklaşık %10–15 'inde tümöre rastlanmaması, ve sisplatin bazlı kemoterapinin radyoterapi ile sinerjik etki gösterdiğinin saptanması üzerine son yıllarda organ koruyucu tedaviler seçilmiş merkezlerde kullanılmakta ve radikal sistektomi ancak cevapsız olgulara saklanmaktadır (158,159).

Mesane koruyucu tedavi yaklaşımında ideal hastaların; erken tümör evresine (T2), tümör çapının 5' den küçük olması, tümörün unifokal olması, hidronefrozunun olmaması, tedavi başlangıcında tam TUR yapılmış olması ve indüksiyon RT-KT sonrası kontrol sistoskopisinde tam cevap elde edilmiş olması gerekmektedir (160–162).

Sistektomi için birincil endikasyon; kas invazif mesane kanseri T2-T4a, N0-NX, M0'dır. Diğer endikasyonlar; yüksek riskli yüzeyel tümörler (T1G3 and BCG dirençli CIS) ve konservatif yöntemlerle kontrol edilemeyen geniş papiller tümörlerdir (163). Cerrahi dışı tedavi yöntemlerine cevap vermeyenlerde veya mesane koruyucu tedavi sonrasında relaps olanlarda; ilave olarak değişici epitelyum hücreli kanser dışı tümörlerde kurtarma sistektomisi endikedir. Eşlik eden ciddi hastalıkları olanlarda ve cerrahi riski kabul etmeyenlerde sistektomi yapılmaz (164).

Radikal sistektomi sonrası uzun dönemli takiplerde hastalığın seyrini etkileyen en önemli prognostik faktörlerin tümör evresi ve lenf nodu tutulumu olduğu bildirilmiştir (165). Hastalığa bağlı ölümler en çok ilk 3 yıl içinde gözlenirken 3 yıldan sonra yaşlı hasta grubunda ölümlerin mesane tümörü dışındaki diğer eşlik eden hastalıklar sebebiyle olduğu görülmüştür (166).

2.14. Metastatik Tümörlerde Tedavi

Çevre dokulara ve karın duvarına infiltrate tümörde sistektomi yapılsada faydasızdır. Kemoterapideki gelişmelere ve yeni ajanların da kullanımına rağmen metastatik mesane kanserinde halen ortanca sağkalım 1 yıl civarındadır. Buna karşın

kemoterapi ile hastaların hayat kalitelerinde düzelme sağlanmıştır (167). KT' ye yanıt oranı %12-73 arasında olup tam yanıt %0-35 arasında değişmektedir (168). Mevcut veriler ışığında performans durumuna göre en ideal tedavinin cisplatin bazlı tedaviler olduğudur (169).

Kemoterapi uygulanan hastaların uzun süreli izlemleri ile prognoza etki eden faktörler araştırılmış ve performans durumu ve organ metastazının olup olmasının en önemli 2 prognostik faktör olduğu ortaya çıkmıştır (170).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Haziran 1995 ve Haziran 2013 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda primer mesane tümörü ön tanısı ile tek cerrah tarafından transüretral mesane rezeksiyonu (TUR-M) yapılan ve patoloji sonucu mesane kanseri rapor edilen en az 1 yıllık takibi olan 499 hastanın klinik ve demografik verileri incelendi. Hastalara ait klinik, radyolojik ve patolojik parametreler aynı cerrahın kayıtlarından temin edildi.

Düşük riskli Ta tümörlü hastaların 3. ay sistoskopileri negatif ise takip eden 9. ayda, sonraki sistoskopileri ise, 5 yıl boyunca yılda bir kez yapıldı. Yüksek risk pTa ve pT1 tümörlü hastalara da, 4-6 hafta sonra ReTUR'u takip eden 3'er aylık periyotlarla sistoskopi yapıldı. Hastalara 2 yılda bir üst üriner sistem görüntülemesi amacıyla IVP yapıldı.

T2 tümöre sahip hastalara, ilk rezeksiyonlarında, tümörün tamamen rezeke edilebildiğinden emin olunan ve yapılan ReTUR'da malignite saptanmışsa, 3'er aylık sistoskopi kontrolü ile konservatif tedavi uygulandı. Diğer pT2 evreli hastalara tanı anında tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS), toraks ve abdominopelvik tomografi (TAP BT) çekildi. Tanımlanmış metastaz saptanmayan ve komorbiditesi olmayan hastalara radikal sistektomi+pelvik lenfadenektomi ve ileal konduit yapıldı. Post-op 6-8 hafta sonra IVP çekilerek üst üriner sistem ve anastomoz kontrol edildi. Hastalar 6 aylık periyotlarla iki yönlü akciğer grafisi ve yıllık TAP BT ile takip edildi. Cerrahi kabul etmeyen, komorbiditesi yüksek, tanı anında veya takipte metastaz saptanan hastalar radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji ile konsülte edilerek tedavileri sağlandı.

En az 1 yıl takibi olmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların son durumları "ENLİL hastane bilgi sistemi ve MERNİS ölüm tutanaklarından öğrenildi.

Veriler SPSS 22 programı yardımıyla hazırlanan veritabanına girildi ve istatistik testleri yine bu program ile yapıldı. Çalışmada sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu kullanılarak yapıldı. Progresyona kadar geçen süre tanı anından nüks, metastaz veya nüks olmadan başka nedenle ölüm gelişene kadar geçen süre; genel sağkalım ise tanı anından ölüme kadar geçen süre olarak dikkate alındı. Cox proportional hazard modeli birden fazla değişkenin sağkalıma etkisini

değerlendirmede kullanıldı. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar Log-Rank testi kullanılarak oluşturuldu. İkili karşılaştırmalarda Ki-kare testi kullanıldı.

Bu çalışma için 9 Haziran 2014 tarihinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 80558721/158 sayılı karar ile izin alınmıştır.

4. BULGULAR

Haziran 1995 ve Haziran 2013 tarihleri arasında kliniğimizde mesane kanseri sebebiyle, transüretal mesane rezeksiyonu (TUR-M) yapılan 721 hasta mevcuttu. 510 hastanın (%70,7) Ta ve T1, 211 hastanın (%29,2) T2 evresinde olduğu tespit edildi. Ta ve T1 evresinden 116 (%16), T2 evresinden 106 hasta (%14,7), primer rezeksiyonlarının başka cerrah tarafından yapılan ve 1 yıllık takibi olmayan hastalar çalışma dışında bırakılarak toplam 499 hasta (%69,3) çalışmaya dahil edildi.

Hastaların verileri değerlendirildiğinde, hastaların 450'si erkek (%90,2), 49'u kadındı (%9,8). Erkek/kadın oranı 9.1, yaş ortalaması 60,6 (21–85) idi. Ortanca takip süresi 62,2 ay (12–232) olup izlem sonunda 92 hastanın (%18,4) tümör nedeniyle kaybedildiği görüldü.

Tanı anında veya takipte 44 hastada ikincil primer tümör olduğu görüldü (%8,8). En sık izlenen ikinci tümör, 16 hastayla prostat kanseri (%36) olup diğer sırayla 7 hasta gastrointestinal sistem kanseri (%15), 5 hasta böbrek kanseri (%11), 4'er hasta akciğer ve larinks kanseri (%9), 3 hasta hematolojik kanser (%3,6), 2'şer hasta tiroid ve serviks kanseri (%4,5), ve 1'er hasta pankreas ve glial tümör (%2,2) gözlenirken, 1 hastanın hem larinks hem de hematolojik kanserinin olduğu görüldü.

Hastaların patolojileri ile değerlendirildiğinde, 198 hastanın Ta evresinde (%39,6), 196 hastanın T1 evresinde (%39,2), 105 hastanın ise T2 evresinde (%21,2) olduğu saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hastaların Evre ve Grade dağılımı

| Evre | Derece | Hasta sayısı | Yüzde (%) |
|--------|--------|--------------|-----------|
| Ta | G1 | 111 | 22,2 |
| | G2 | 61 | 12,2 |
| | G3 | 26 | 5,2 |
| T1 | G1 | 28 | 5,6 |
| | G2 | 66 | 13,2 |
| | G3 | 102 | 20,4 |
| T2 | G3 | 105 | 21 |
| Toplam | | 499 | 100 |

4.1. Ta Evresindeki Hastaların Genel Özellikleri

Ta evresinde 198 hastanın 178'i erkek (%89,9), 20'si kadın (%20) idi. Erkek/kadın oranı 8.9, yaş ortalaması 58,8 (21–80), ortalama takip süresi ise 72 ay (13-232) idi. Hastaların 111'i Grade I (%56,1), 61'i Grade II (%30,8), 26'sı Grade III (%13,1) dereceli iken 7 hastada da CIS saptandı (%3,5). Hastaların tümör boyutu ve sayıları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Tümör boyutu ve sayıları

| | | Tümör boyutu | | Toplam |
|--------------|--------------------|----------------|---------------|---------------|
| | | < 3cm | > 3 cm | |
| Tümör sayısı | Tek tümör | 96 (%48,4) | 3 (%1,5) | 99 (%50) |
| | Birden fazla tümör | 57 (%28,7) | 42 (%21,2) | 99 (%50) |
| Toplam | | 153 (%77,2) | 45 (%22,7) | 198 (%100) |

Tümör yükü fazla ve yüksek risk grubunda olan 30 hastaya ilk rezeksiyondan 4–6 hafta sonra ReTUR yapıldı (%15,2). ReTUR sonucunda 9 hastanın rezidiv tümörü (%70), 3 hastanın da CIS'ı saptandı (Tablo 4.3).

| | | |
|--|---------|--------|
| | ReTUR-M | Toplam |
|--|---------|--------|

| | | Tm yok | TaG1 | TaG2 | TaG3 | T1G2 | |
|--------|------|--------|------|------|------|------|----|
| TUR-M | TaG1 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| | TaG2 | 11 | 1 | 2 | 0 | 0 | 14 |
| | TaG3 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 9 |
| Toplam | | 21 | 2 | 3 | 3 | 1 | 30 |

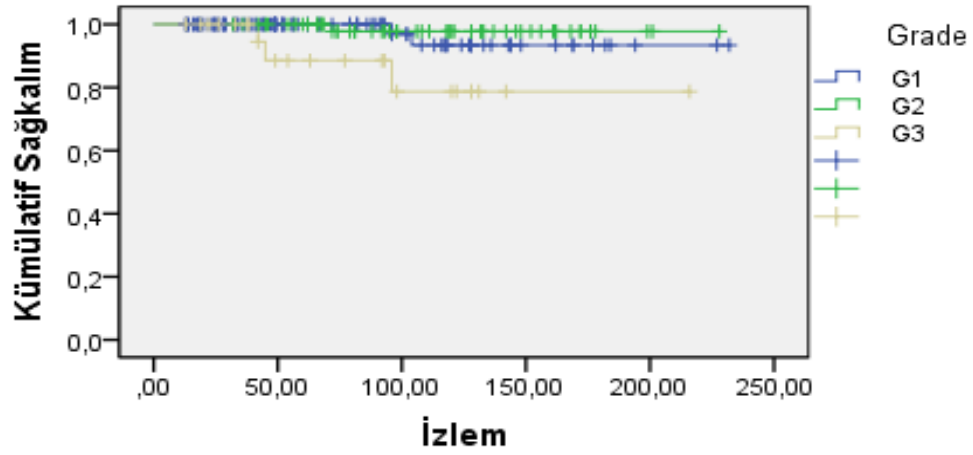
Tablo 4.3. Hastaların TUR ve ReTUR patolojileri

İzlem süresince 81 hastada nüks (%40,9) gözlenirken 47'si ilk bir yılda (%57,3), 18'i ise ilk üç ayda nüksetti (%21,9). Progresyon ise 22 hastada gözlendi (%11,1). Hastaların 4'ünde derece (%18,1), 15'inde pT1 (%68,1) 3'ünde ise pT2 progresyonu (%13,6) görüldü. pT2 progresyonu görülen 1 hastaya 22.ayda radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomiye takiben kemoterapi verildi. Post-op 3. ay tümöre bağlı sebepten ex oldu. Geriye kalan 2 hastaya da, tümörlerinin 3 cm'den küçük ve tek olması ve yapılan rezeksiyonu takiben ReTUR'da tümör saptanmaması üzerine konservatif tedavi uygulandı. Hastalar halen kendi mesaneleri ile yaşamaktadırlar.

4.1.1. Ta Tümörlerde Genel Sağkalım Analizi

İzlem sonunda hastalığın prognozuna etki edebileceği düşünülen parametreler tek değişkenli (univariate) analizle değerlendirilmiştir.

Hastaların 10 yıllık genel sağkalımı %92,2 idi. Grade I, II, III'ün 10 yıllık genel sağkalımları ise sırası ile %98,4, %91,7, %88,9 olup grade artışı ile genel sağkalımın azaldığı görüldü. İstatiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Ta tümörlerde Grade'e göre genel sağkalım eğrisi

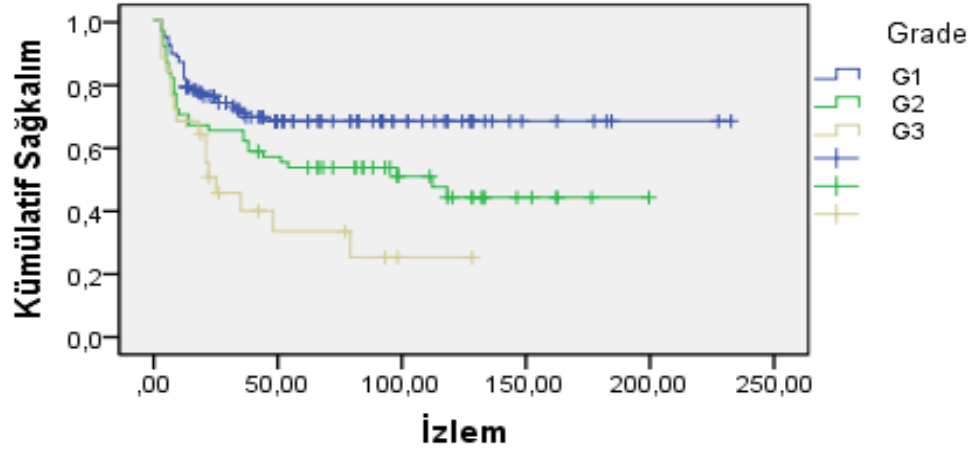
4.1.2. Ta Tümörlerde Nüksüz ve Progresyonsuz Sağkalım Analizi

Ta tümörlerde 1 yıllık nüksüz sağkalımın %76, 5 yıllık %64, 10 yıllık %52 olduğu, progresyonsuz sağkalımın ise 1 yıllık %98, 5 yıllık %89,2, 10 yıllık ise %83,6 olduğu görüldü.

Hastaların Grade (derece) artışı ile göre nüksüz sağkalımında azalma görülmekte, istatistiksel olarak sınırlı da olsa anlamlıydı ($p=0,045$) (Tablo 4.4) (Şekil 4.2).

Tablo 4.4. Ta tümörlerde Grade'in nüksüz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl | 5 yıl |
|-----------|-------|-------|-------|
| Grade I | % 82 | % 76 | % 72 |
| Grade II | % 75 | % 68 | % 63 |
| Grade III | % 72 | % 62 | % 55 |

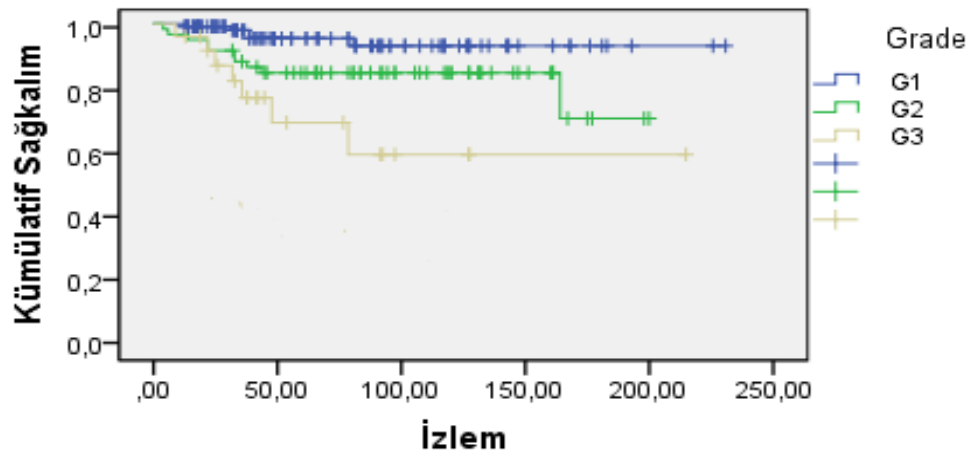


Şekil 4.2. Ta tümörlerde Grade'ye göre nüksüz sağkalım eğrisi

Ta tümörlerde Grade artışı ile progresyonsuz sağkalımda da azalma görülmektedir. İstatiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0,01$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.3)

Tablo 4.5. Ta tümörlerde Grade'in progresyonsuz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl | 5 yıl |
|-----------|--------|--------|--------|
| Grade I | % 99,1 | % 95,8 | % 93,6 |
| Grade II | % 96,2 | % 89,7 | % 82,8 |
| Grade III | % 92,4 | % 82 | % 79 |

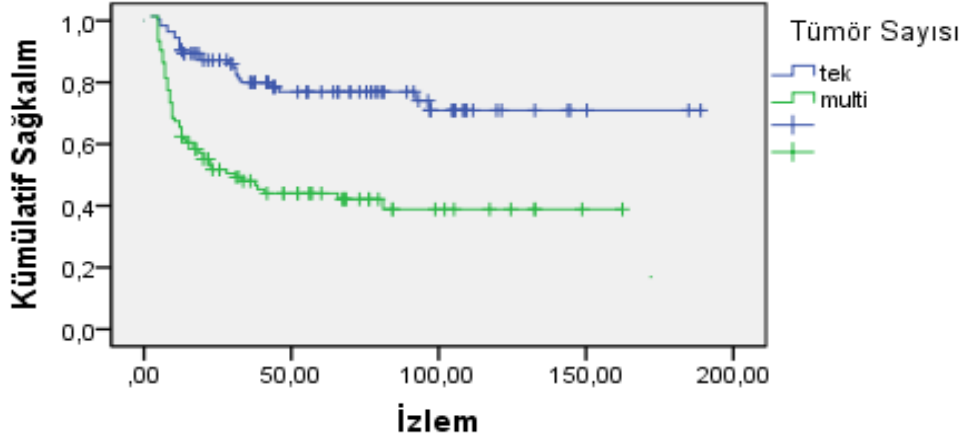


Şekil 4.3. Ta tümörlerde Grade'ye göre progresyonsuz sağkalım eğrisi

Tümör sayısı olarak tek tümörler, multiple olanlara oranla nüksüz sağkalım avantajı göstermiştir. İstatiksel olarak ileri derece anlamlıdır ($p<0,001$) (Tablo 4.6) (Şekil 4.4).

Tablo 4.6. Ta tümörlerde tümör sayısının nüksüz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl | 5 yıl |
|----------------|-------|-------|-------|
| Tek Tümör | %89 | % 81 | % 77 |
| Multiple Tümör | % 63 | % 45 | % 40 |

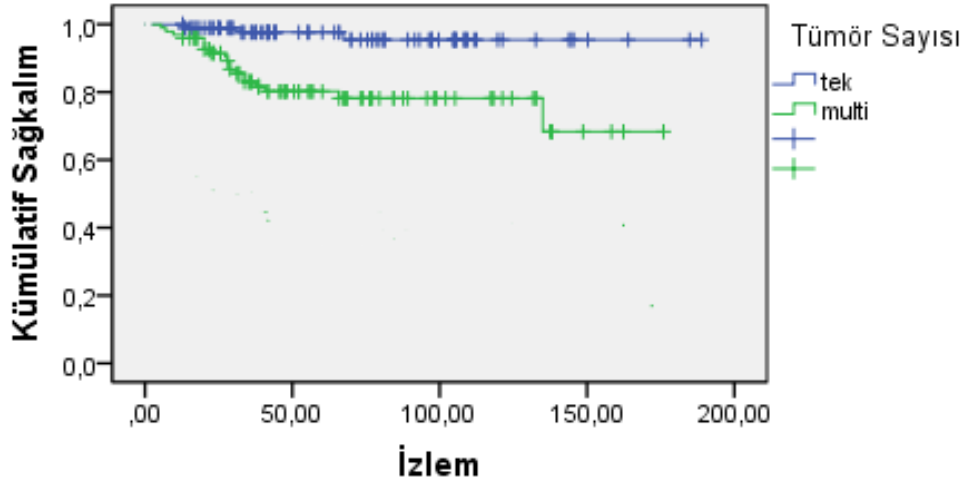


Şekil 4.4. Ta tümörlerde tümör sayısının nüksüz sağkalım eğrisi

Tek tümörler, birden çok olanlara oranla progresyonsuz sağkalım avantajı göstermiştir ($p<0,003$). (Tablo 4.7) (Şekil 4.5).

Tablo 4.7. Ta tümörlerde tümör sayısının progresyonsuz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl | 5 yıl |
|----------------|-------|-------|-------|
| Tek Tümör | %97 | %93 | % 89 |
| Multiple Tümör | % 95 | % 86 | % 48 |

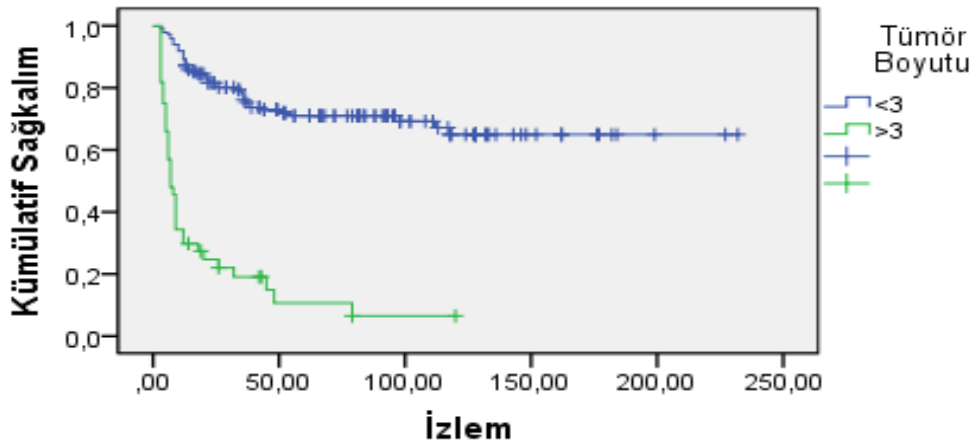


Şekil 4.5. Ta tümörlerde tümör sayısının progresyonsuz sağkalım eğrisi

Boyut olarak 3 cm'den küçük olan tümörlerin 3 cm'den büyük olanlara oranla anlamlı derece nüksüz sağkalım avantajı göstermiştir ($p<0,001$) (Tablo 4.8) (Şekil 4.6).

Tablo 4.8. Ta tümörlerde tümör boyutunun nüksüz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 5 yıl | 10 yıl |
|----------------|-------|-------|--------|
| 3 cm'den küçük | %89 | %70 | %65 |
| 3 cm'den büyük | %39 | %14 | %10 |

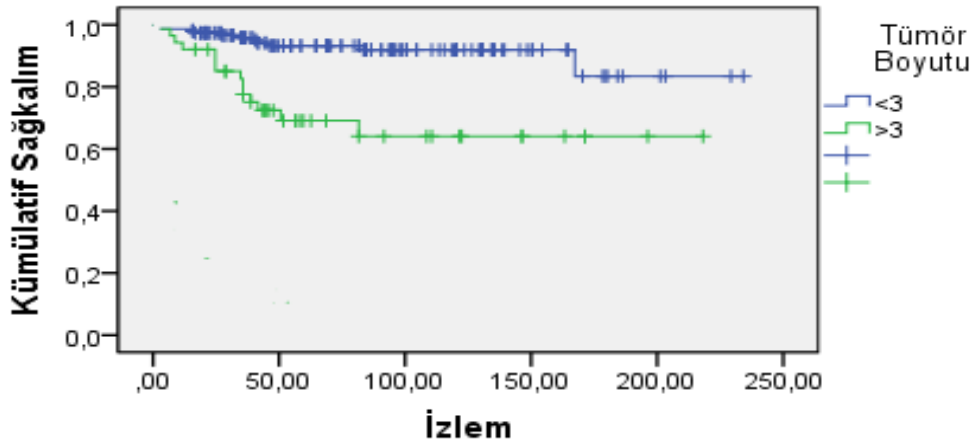


Şekil 4.6. Ta tümörlerde tümör boyutunun nüksüz sağkalım eğrisi

Boyutu 3 cm'den küçük tümörlerin, 3 cm'den büyük olanlara oranla önemli derecede progresyonsuz sağkalım avantajına sahip olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.7).

Tablo 4.9. Ta tümörlerde tümör boyutunun progresyonsuz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl |
|----------------|-------|-------|
| 3 cm'den küçük | % 99 | % 96 |
| 3 cm'den büyük | % 91 | % 73 |

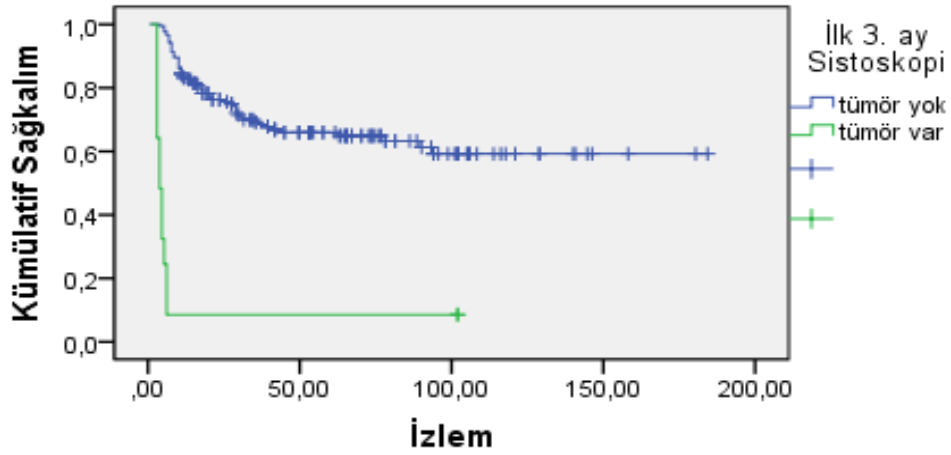


Şekil 4.7. Ta tümörlerde tümör boyutunun progresyonsuz sağkalım eğrisi

Hastaların yapılan ilk 3. ay sistoskopilerinde tümörü olmayanların, tümörü olanlara oranla nüksüz sağkalımda avantajlı olduğu görülmektedir ($p<0,001$) (Tablo 4.10) (Şekil 4.8).

Tablo 4.10. Ta tümörlerde ilk 3. ay sistoskopinin nüksüz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 5 yıl |
|--------------------------|--------|--------|
| İlk sistoskopi tümör yok | % 86,2 | % 66,8 |
| İlk sistoskopi tümör var | % 24,3 | % 8,7 |

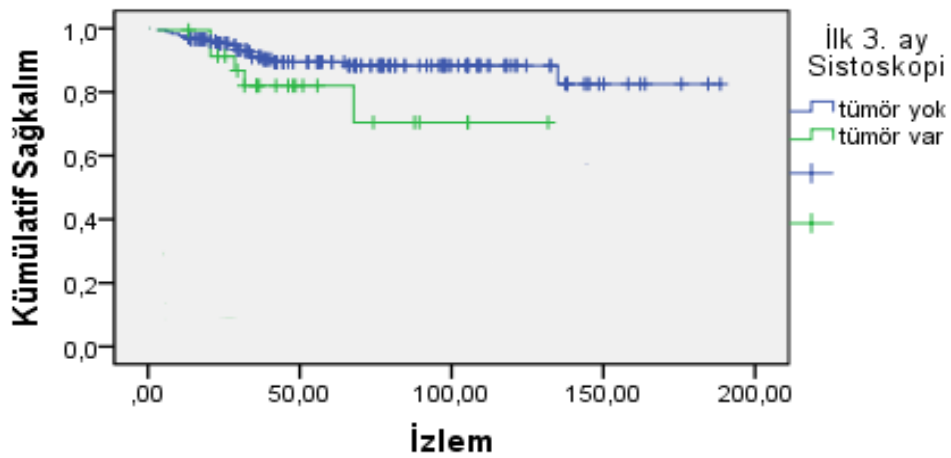


Şekil 4.8. Ta tümörlerde ilk 3. ay sistoskopinin nüksüz sağkalım eğrisi

Hastaların yapılan ilk 3. ay sistoskopilerinde tümörü olmayanların, tümörü olanlara oranlara progresyonsuz sağkalımda avantajlı görülüyor olsa da istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,12$) (Tablo 4.11) (Şekil 4.9).

Tablo 4.11. Ta tümörlerde ilk 3. ay sistoskopinin progresyonsuz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl |
|--------------------------|--------|-------|
| İlk sistoskopi tümör yok | % 97,7 | % 92 |
| İlk sistoskopi tümör var | % 92 | % 82 |

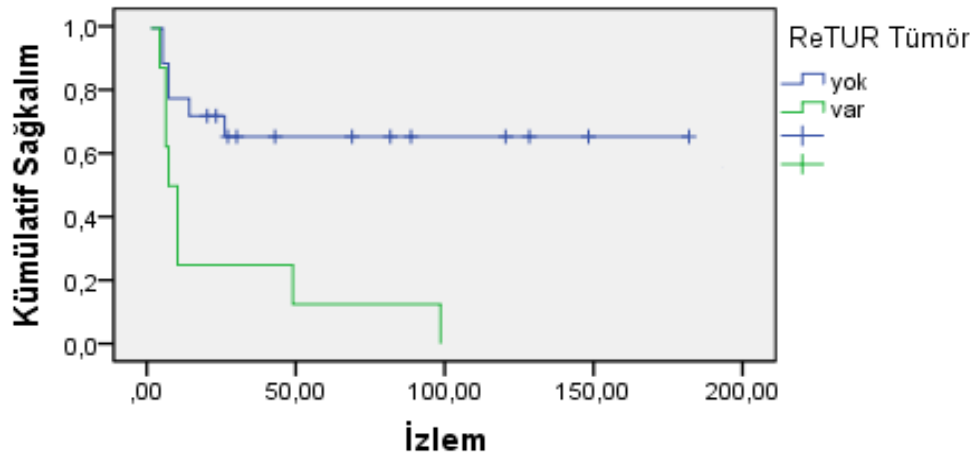


Şekil 4.9. Ta tümörlerde ilk 3. ay sistoskopinin progresyonsuz sağkalım eğrisi

Yüksek volum ve yüksek risk sebebiyle 30 hastaya 4-6 hafta sonra yapılan ReTUR'da tümör gözlenmeyen hastaların nüksüz sağkalım avantajı olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo 4.12) (Şekil 4.10).

Tablo 4.12. Ta tümörlerde ReTUR sonucunun nüksüz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl |
|--------------------|-------|-------|
| ReTUR patoloji yok | % 72 | % 63 |
| ReTUR patoloji var | % 24 | % 13 |

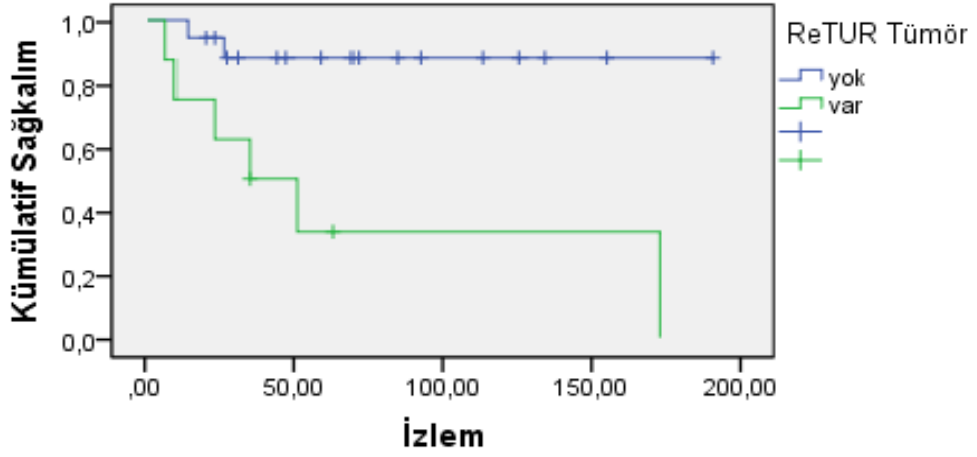


Şekil 4.10. Ta tümörlerde ReTUR sonucunun nüksüz sağkalım eğrisi

ReTUR'da tümör gözlenmeyen hastaların progresyonsuz sağkalımda da avantajlı olduğu görüldü ($p<0,05$).

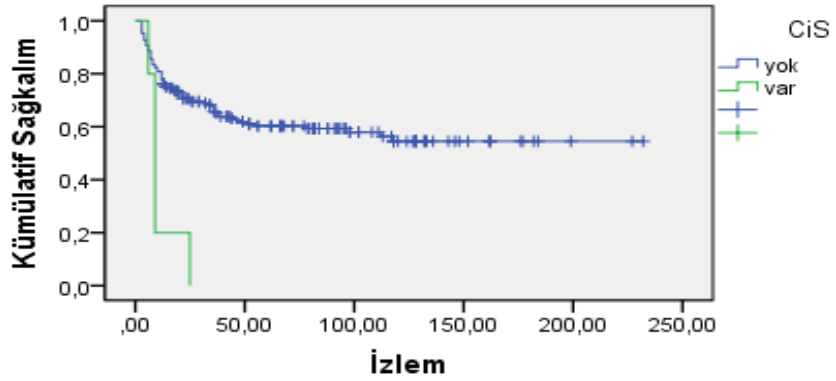
Tablo 4.13. Ta tümörlerde ReTUR sonucunun progresyonsuz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl |
|--------------------|-------|-------|
| ReTUR patoloji yok | % 94 | % 87 |
| ReTUR patoloji var | % 75 | % 50 |



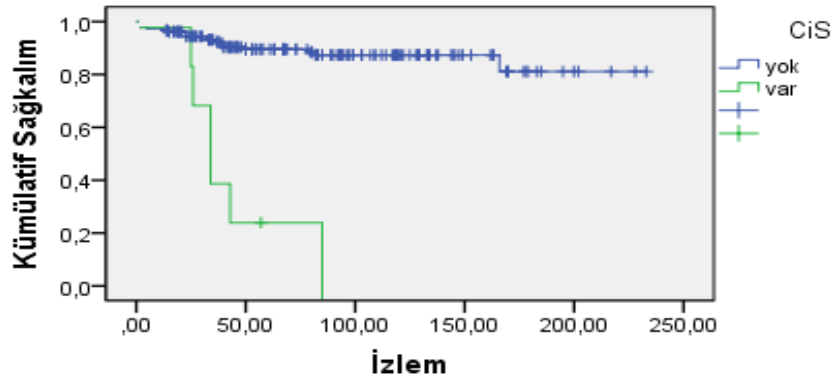
Şekil 4.11. Ta tümörlerde ReTUR sonucunun progresyonsuz sağkalım eğrisi

Patolojisinde CIS'ı olan hastaların 1 yıllık nüksüz sağkalımı %28 iken olmayan hastaların %81'lere yükselmektedir ve istatistiksel olarak önemli derece de anlam ifade etmektedir ($p < 0,001$) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Ta tümörlerde CIS'in nüksüz sağkalım eğrisi

Aynı şekilde CIS'ı olan hastaların 3 yıllık progresyonsuz sağkalım %42 iken CIS 'olmayan hastaların %96'lara yükselmektedir ve istatistiksel olarak ileri derece anlam ifade etmektedir ($p < 0,001$) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Ta tümörlerde CIS'in progresyonsuz sağkalım eğrisi

Yapılan çok değişkenli analizde tümör boyutu, tümör sayısı, ilk 3. ayda yapılan sistoskopi, ve CIS'in Ta tümörlerde nüksüz sağkalıma etki eden bağımsız prognostik faktörler olduğu, Grade, tümör boyutu, tümör sayısı, CIS'in da Ta tümörlerde progresyonsuz sağkalıma etki eden bağımsız prognostik faktörler olduğu bulunmuştur.

4.2. T1 Evresindeki Hastaların Genel Özellikleri

T1 evresinde 196 hastanın 182'si erkek (%92,9), 14'ü kadın (%7,1) idi. Erkek/kadın oranı 13/1, yaş ortalaması 61,3 (31-82), ortalama takip süresi ise 66 ay (13-211) idi.

Hastaların 28'i Grade I (%14,3), 66'sı Grade II (%33,6), 102'si Grade III (%47,4) derecesinde iken 28 hastada (%14,2) CIS, 22 hastada (%11,2) lenfovasküler invazyon (LVI), 7 hastada (%3,6) mikropapiller varyant saptandı. Hastaların tümör boyutları ve sayıları Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Hastaların tümör boyutları ve sayıları

| | | Tümör boyutu | | Toplam |
|--------------|--------------------|----------------|---------------|----------------|
| | | < 3cm | > 3 cm | |
| Tümör sayısı | Tek tümör | 36 (%18,3) | 17 (%8,6) | 53 (%37) |
| | Birden fazla tümör | 112 (%57,1) | 31 (%15,8) | 143 (%72,9) |
| Toplam | | 148 (%75,5) | 48 (%24,4) | 196 (%100) |

TUR-M'yi takiben 4–6 hafta sonra yapılan ReTUR-M'de 119 hasta'da tümör saptanmadığı (%60,9), 1 hastanın ReTUR'unda T2 tümör olmak üzere toplam 15 hastada ilk patolojisinden düşük evrelendirme yapıldığı gözlemlendi (%7,6) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15 hastaların TUR ve ReTUR patolojileri

| | | ReTUR-M | | | | | | | | Toplam |
|--------|------|-----------|------|------|------|------|------|------|----|--------|
| | | Tümör yok | TaG1 | TaG2 | TaG3 | T1G1 | T1G2 | T1G3 | T2 | |
| TUR-M | T1G1 | 25 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 28 |
| | T1G2 | 49 | 11 | 6 | 0 | 1 | 2 | 14 | 1 | 84 |
| | T1G3 | 45 | 12 | 0 | 13 | 2 | 2 | 10 | 0 | 84 |
| Toplam | | 119 | 25 | 7 | 13 | 3 | 8 | 20 | 1 | 196 |

İlk patolojisinde CİS olan 28 hasta'nın, 16'sının ReTUR patolojisinde CİS gözlenmez iken (%57,1), ilk patolojisinde CİS gözlenmeyen 168 hastanın ise 2'sinde (%1,19) ReTUR patolojisinde CİS saptandı.

Hastaların 109'unda nüks görüldü (%55,6). İlk üç ayda nüks 28 hastada gözlenirken (%14,2), ilk 6 ayda 44 hastada nüks görüldü (%22,4). Takipteki 4 hastaya yinelenen pT1 nüksü ve CİS sebebiyle radikal sistektomi yapıldı (%2). Bu 4 olgunu sistektomi spesmeninde 2'sinde pT0, 1'inde pT1, diğesinde ise pT4 hastalık görüldü.

Progresyon 36 hastada gözlenirken (%18,3), 27'si kasa invazif (%13,7) idi. hastaların takipte 9'unda da metastaz saptandı (%4,5).

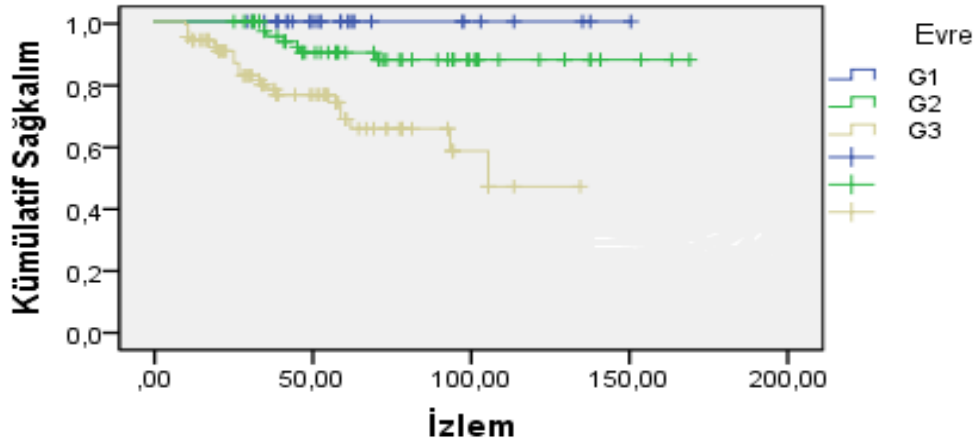
—Biri ReTUR sonucunda olmak üzere— kasa invazif progresyon gösteren toplam 3 hastaya konservatif tedavi uygulandı. Konservatif tedavi uygulanan bir olgunun takibinde 15. ayda pTa nüksü gözlendi ve 73. ayda tümör dışı nedenle ex olurken bir olgunun ise 38.ayda akciğer metastazı saptandı ve hastaya metastazektomi yapıldı. Diğeri olgunun ise takibinde 33. ayda pT2 nüksüyle beraber mikropapiller varyant saptanması üzerine hastaya radyokemoterapi başlandı.

Geri kalan 25 hastanın 9'una radikal sistektomi yapılırken (%34,6), 14'ü ek rahatsızlıkları sebebiyle kemoradyoterapiye yönlendirildi (%53,8). Hastaların 2'sine genel durum bozukluğu sebebiyle herhangi bir tedavi uygulanamadı (%7,6).

4.2.1 T1 Tümörlerde Genel Sağkalım

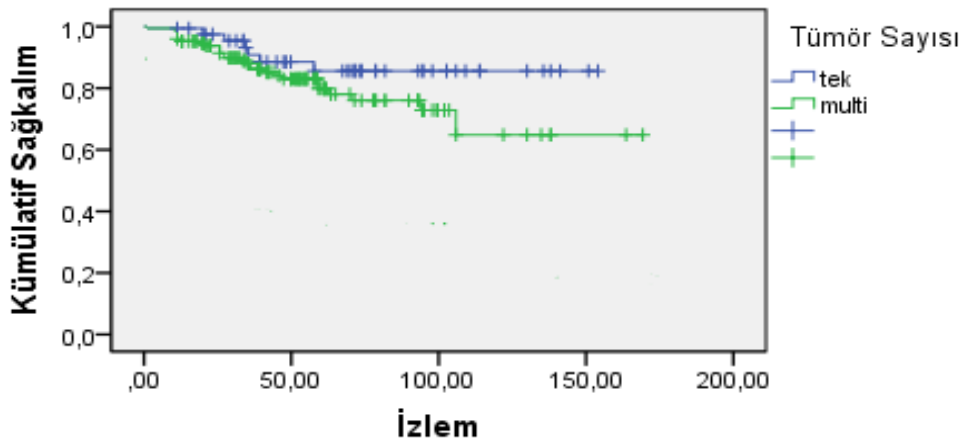
T1 tümörlü hastaların 10 yıllık genel sağkalımları %76,7 idi.

T1 tümörlerde, tümör Grade'inin genel sağkalımda anlamlı olduğu görülmektedir. Grade'ler arasında 10 yıllık genel sağkalım oranları GI, GII ve GIII sırası ile %83, %76, %62 idi ($p<0,01$) (Şekil 4.14).



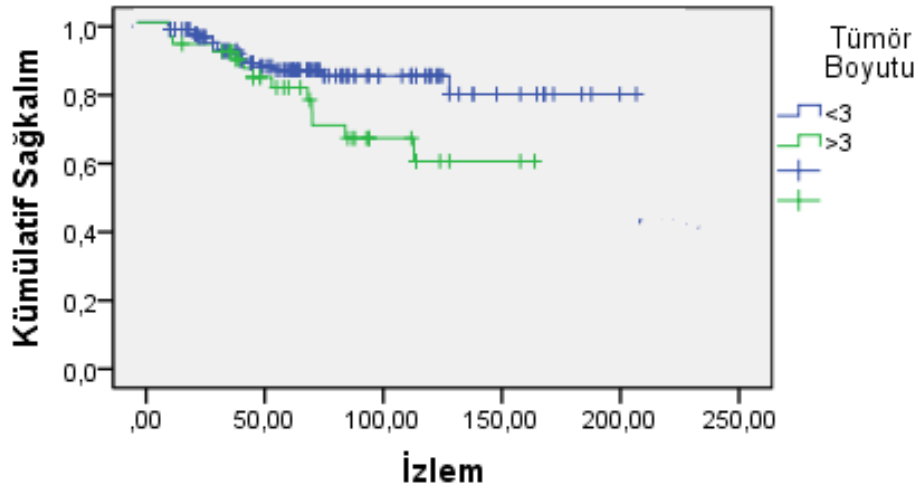
Şekil 4.14. T1 tümörlerde Grade'e göre genel sağkalım eğrisi

Tümör sayısı tek olan hastaların 5 ve 10 yıllık genel sağkalımları sırası ile %87 ve %82 iken çoklu tümörü olan hastaların %82 ve %71 idi. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,11$) (Şekil 4.15).



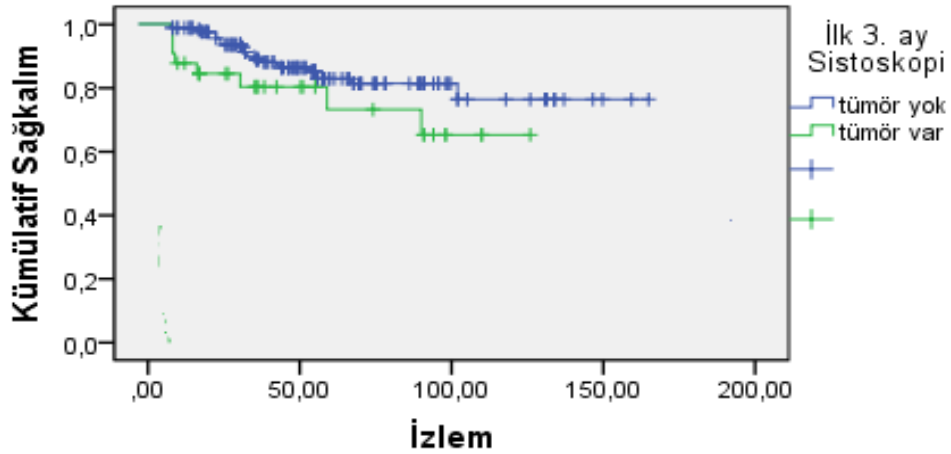
Şekil 4.15. T1 tümörlerde tümör sayısına göre genel sağkalım eğrisi

Tümör boyutu 3 cm'den küçük tümörlerin 5 ve 10 yıllık genel sağkalımları sırası ile %85 ve %78 iken, 3 cm'den büyük tümörlerde bu oranların %79 ve %58 olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. T1 tümörlerde tümör boyutuna göre genel sağkalım eğrisi

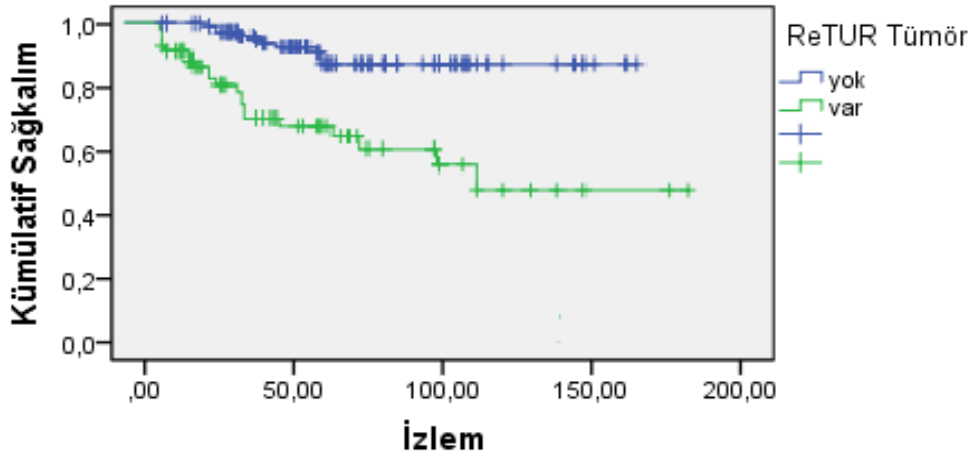
Hastaların yapılan ilk 3. ay sistoskopilerinde tümörü olmayanların, tümörü olanlara oranlara genel sağkalımda avantajlı görülüyor olsa da istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. T1 tümörlerde ilk 3. ay sistoskopinin genel sağkalım eğrisi

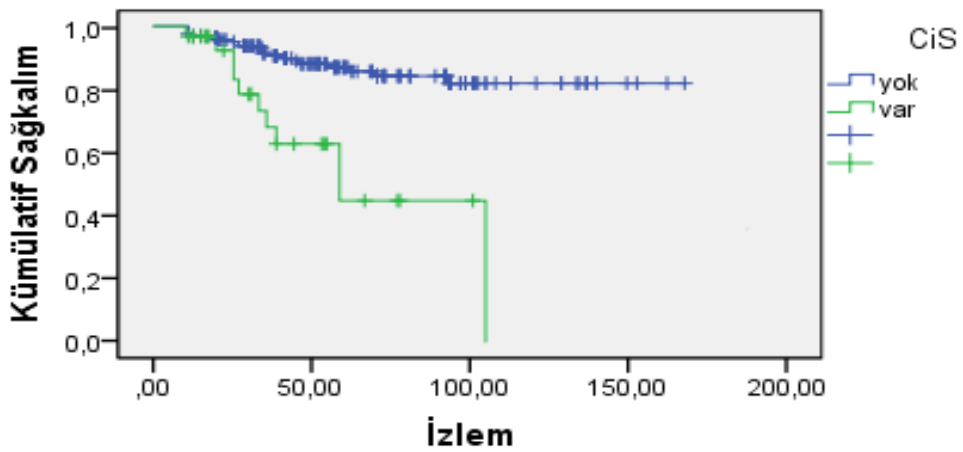
Primer rezeksiyondan 4–6 hafta sonra yapılan ReTUR sonucunda tümörü olmayan hastaların 3 ve 5 yıllık genel sağkalımları sırası ile %97 ve %93 iken

tümörü olan hastaların sırası ile %83 ve %63 olduğu görüldü. İstatiksel fark olarak ileri derece anlamlıdır ($p<0,001$) (Şekil 4.18).



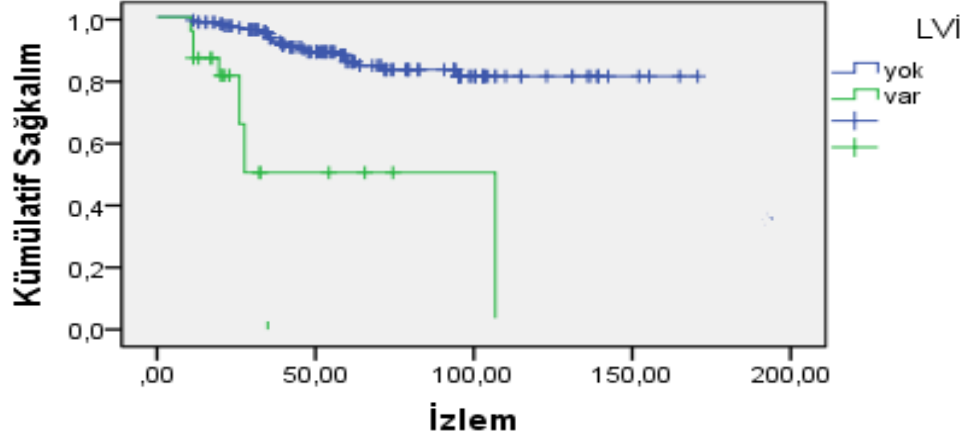
Şekil 4.18 T1 tümörlerde ReTUR sonucunun genel sağkalım eğrisi

Patolojisinde CIS olmayanların 5 ve 10 yıllık genel sağkalımları sırası ile %88 ve %81 iken, CIS olanların ise %52 ve %18 olduğu görüldü. Aralarında istatiksel olarak fark mevcuttu ($p<0,01$) (Şekil 4.19).



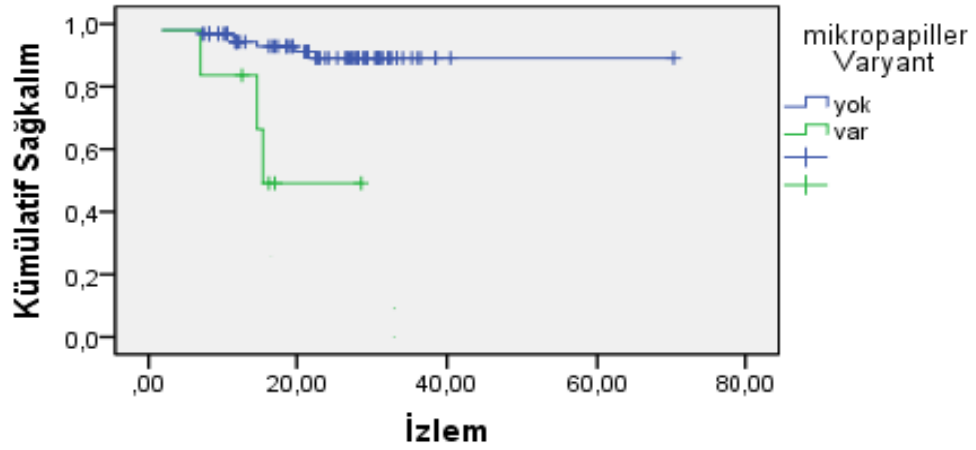
Şekil 4.19 T1 tümörlerde CIS'in genel sağkalım eğrisi

Patolojisinde lenfovaküler invazyonu (LVİ) olmayan hastaların 3 yıllık genel sağkalımı %95 iken, olanların 3 yıllık genel sağkalımları %48 olduğu görüldü. İstatiksel fark mevcuttu ($p<0,03$) (Şekil 4.20).



Şekil 4.20 T1 tümörlerde LVİ'nun genel sağkalım eğrisi

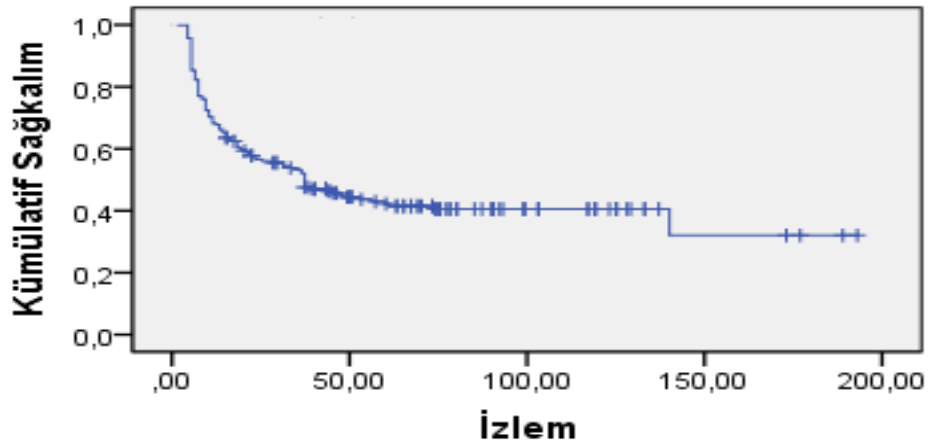
T1 tümürlü hastaların patolojisinde 7 hastada eşlik eden mikropapiller varyant görüldü. Fakat son yıllarda tanımlanan bir parametre olması sebebiyle 2005 yılından sonraki hastalar çalışmaya dahil edildi. Analizler için çalışmaya 92 hasta dahil edildi. Eşlik eden mikropapiller varyantı olmayan hastaların 3 yıllık genel sağkalımı %93 iken olanların %51 olduğu, istatiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$) (Şekil 4.21).



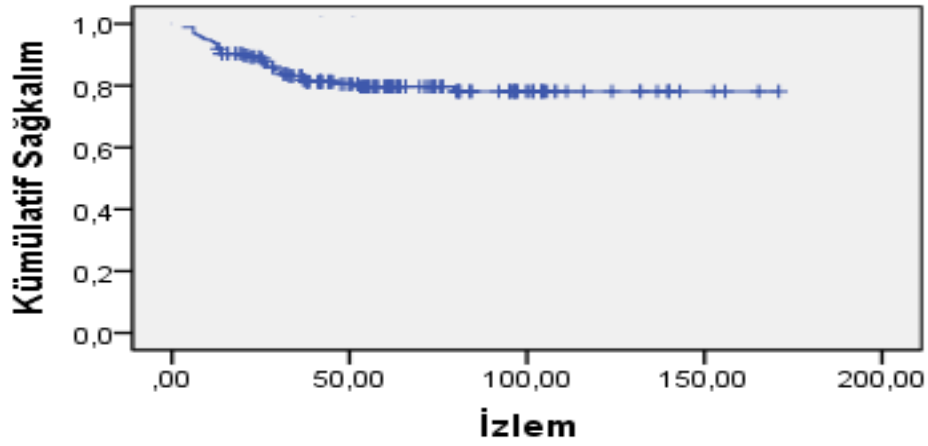
Şekil 4.21 T1 tümörlerde mikropapiller varyantın genel sağkalım eğrisi

4.2.2 T1 Tümörlerde Nüksüz ve Progresyonsuz Sağkalım

T1 tümörlerin 1, 5 ve 10 yıllık nüksüz sağkalımları %66, %42 ve %34 iken (Şekil 4.22) progresyonsuz sağkalımları ise %94, %80 ve %76 idi (Şekil 4.23).



Şekil 4.22. T1 tümörlerde nüksüz sağkalım eğrisi

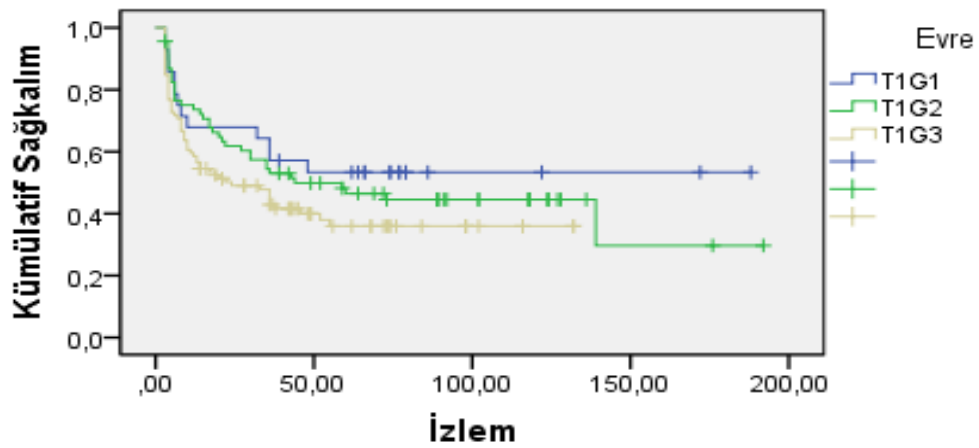


Şekil 4.23. T1 tümörlerde progresyonsuz sağkalım eğrisi

Tümörün Grade'i artıka hastaların nüksüz sağkalımında da azalma görülmektedir ($p<0,05$) (Tablo 4.16) (Şekil 4.24).

Tablo 4.16. T1 tümörlerde Grade'in nüksüz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl | 5 yıl |
|-----------|-------|-------|-------|
| Grade I | % 73 | % 57 | % 53 |
| Grade II | % 67 | % 53 | % 50 |
| Grade III | % 58 | % 48 | % 46 |

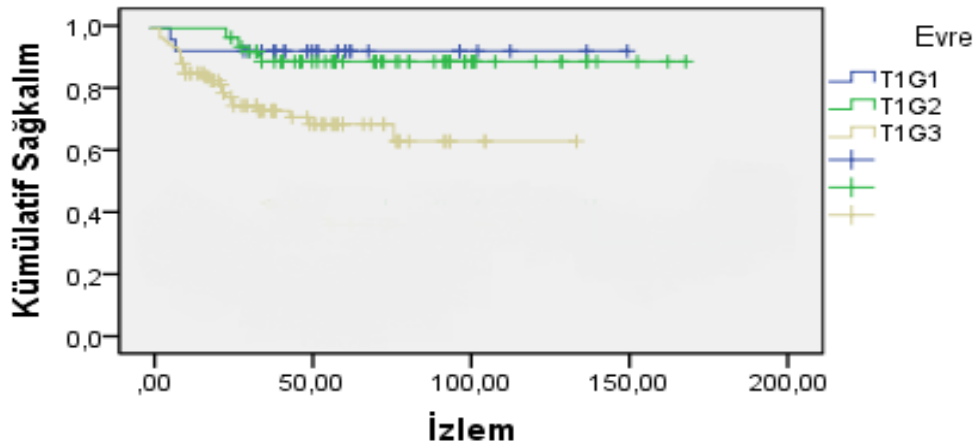


Şekil 4.24. T1 tümörlerde evrenin nüksüz sağkalım eğrisi

Tümörün Grade'i artıkça hastaların progresyonsuz sağkalımında da azalma görülmektedir ($p<0,03$) (Tablo 4.17) (Şekil 4.25).

Tablo 4.17. T1 tümörlerde Grade'in progresyonsuz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl | 5 yıl |
|-----------|-------|-------|-------|
| Grade I | % 97 | % 92 | % 88 |
| Grade II | % 92 | % 87 | % 79 |
| Grade III | % 89 | % 79 | % 74 |

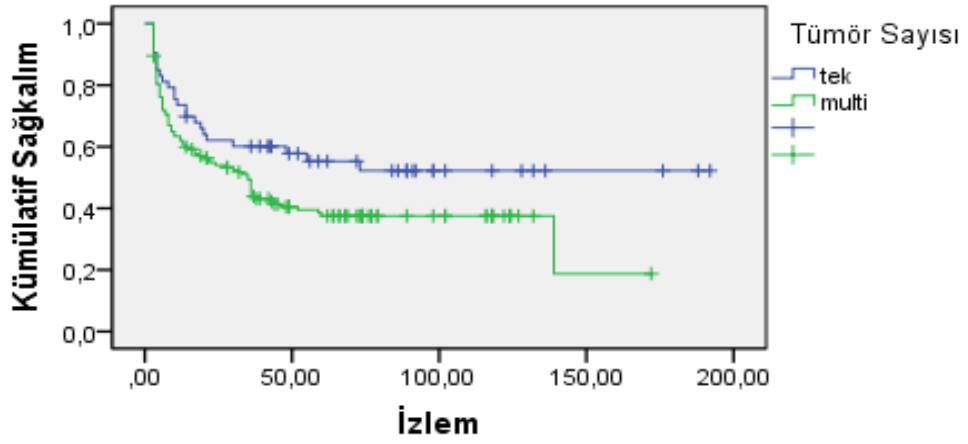


Şekil 4.25. T1 tümörlerde evrenin progresyonsuz sağkalım eğrisi

Tümör sayısı olarak tek tümörler, multiple olanlara oranla nüksüz sağkalım avantajı göstermiştir. İstatiksel olarakta fark vardır ($p<0,05$) (Tablo 4.18) (Şekil 4.26).

Tablo 4.18. T1 tümörlerde tümör sayısının nüksüz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl | 5 yıl |
|----------------|-------|-------|-------|
| Tek Tümör | %73 | %62 | % 47 |
| Multiple Tümör | % 64 | % 43 | % 37 |

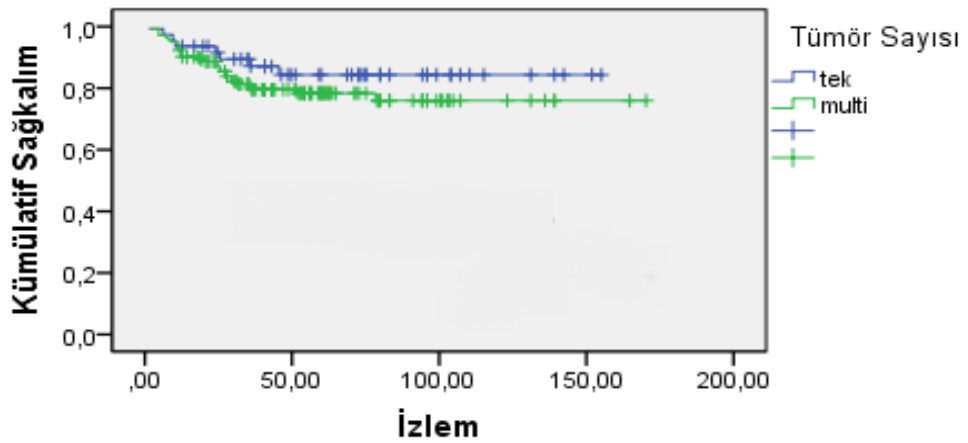


Şekil 4.26. T1 tümörlerde tümör sayısının nüksüz sağkalım eğrisi

Tek tümörlerin progresyonsuz sağkalımda sağkalım avantajı olduğu görülse de istatistiksel olarak aralarında fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.19) (Şekil 4.27).

Tablo 4.19. T1 tümörlerde tümör sayısının progresyonsuz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl | 5 yıl |
|----------------|-------|-------|-------|
| Tek Tümör | % 73 | % 62 | % 47 |
| Multiple Tümör | % 64 | % 43 | % 37 |

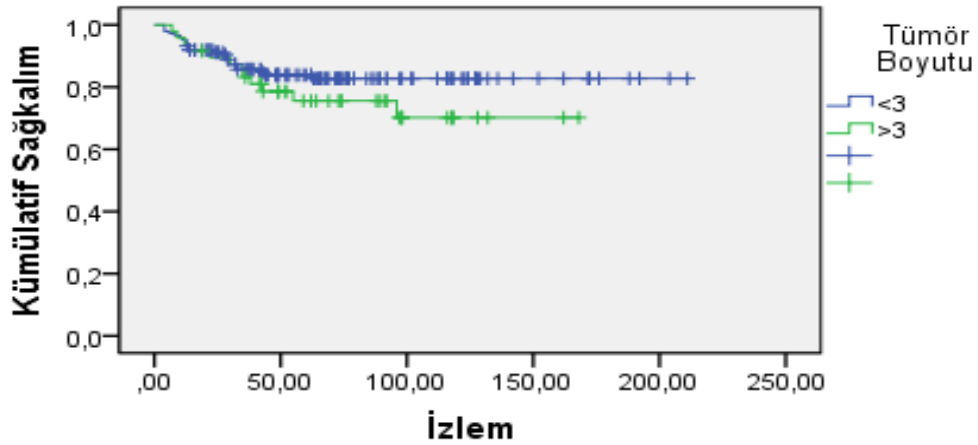


Şekil 4.27. T1 tümörlerde tümör sayısının progresyonsuz sağkalım eğrisi

Boyut olarak 3 cm'den küçük olan tümörler, 3 cm'den büyük olanlara oranla nüksüz sağkalım avantajı göstermiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.20) (Şekil 4.28).

Tablo 4.20. T1 tümörlerde tümör boyutunun nüksüz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl | 5 yıl |
|----------------|-------|-------|-------|
| 3 cm'den küçük | %68 | %60 | %57 |
| 3 cm'den büyük | %60 | %51 | %40 |

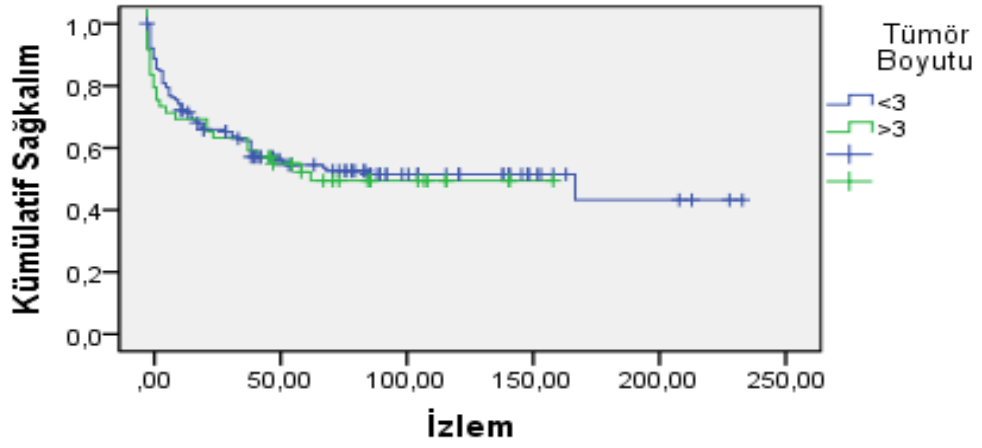


Şekil 4.28. T1 tümörlerde tümör boyutunun nüksüz sağkalım eğrisi

Progresyonsuz sağkalım da boyut olarak 3 cm'den küçük olan tümörlerle, 3 cm'den büyük tümörlerin arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.21) (Şekil 4.29).

Tablo 4.21. T1 tümörlerde tümör boyutunun progresyonsuz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl | 5 yıl |
|----------------|-------|-------|-------|
| 3 cm'den küçük | %95 | %85 | %82 |
| 3 cm'den büyük | %91 | %80 | %76 |

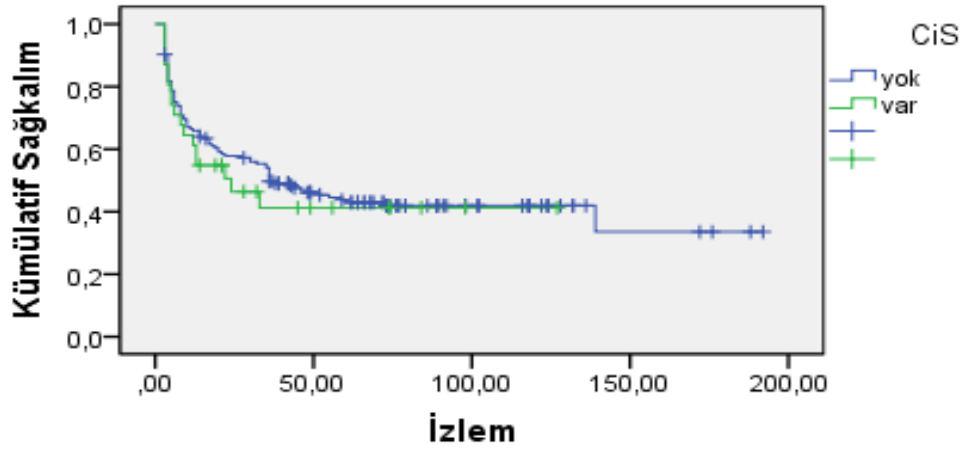


Şekil 4.29. T1 tümörlerde tümör boyutunun progresyonsuz sağkalım eğrisi

Patolojinde CIS olan hastaların, olmayanlara oranla, 1 ve 3 yıllık nüksüz sağkalımı düşük olsada istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.22) (Şekil 4.30).

Tablo 4.22. T1 tümörlerde CIS'in yıllara sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl |
|---------|-------|-------|
| CİS (-) | % 65 | % 49 |
| CİS (+) | % 61 | % 40 |

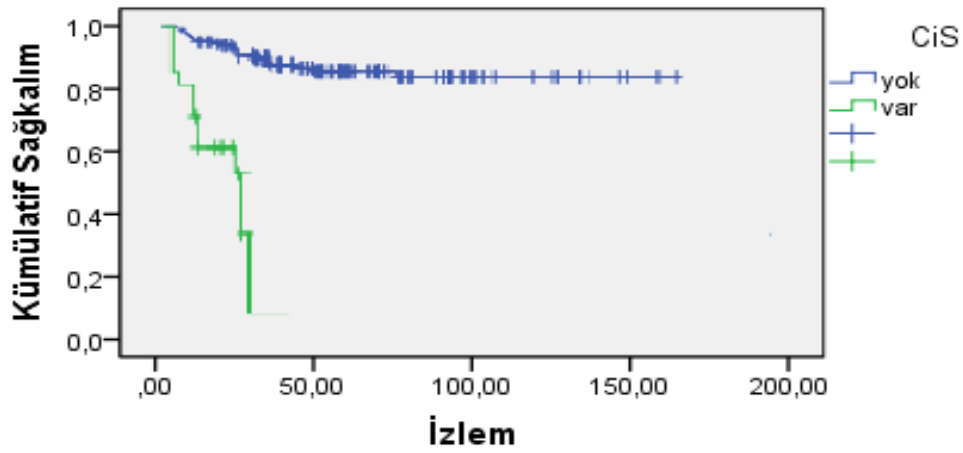


Şekil 4.30. T1 tümörlerde CIS'in nüksüz sağkalım eğrisi

Patolojinde CIS olan hastaların, olmayanlara oranla 1 ve 3 yıllık progresyonsuz sağkalımı düşük olduğu, nüksüz sağkalımın aksine aralarında istatistiksel olarak ileri derecede fark olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo 4.23) (Şekil 4.31).

Tablo 4.23. T1 tümörlerde CIS'in progresyonsuz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl |
|---------|-------|-------|
| CİS (-) | % 96 | % 90 |
| CİS (+) | % 72 | % 38 |

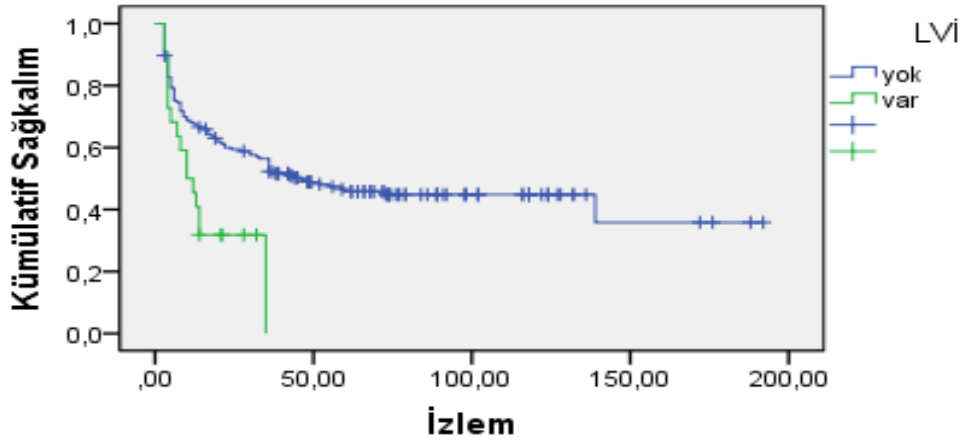


Şekil 4.31. T1 tümörlerde CIS'in progresyonsuz sağkalım eğrisi

Patolojik olarak lenfovasküler invazyonu olmayan hastaların, olanlara oranla nüksüz sağkalımda avantajlı olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo 4.24) (Şekil 4.32).

Tablo 4.24. T1 tümörlerde LVİ'nin nüksüz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl |
|---------|-------|-------|
| LVİ (-) | % 67 | % 52 |
| LVİ (+) | % 45 | % 11 |

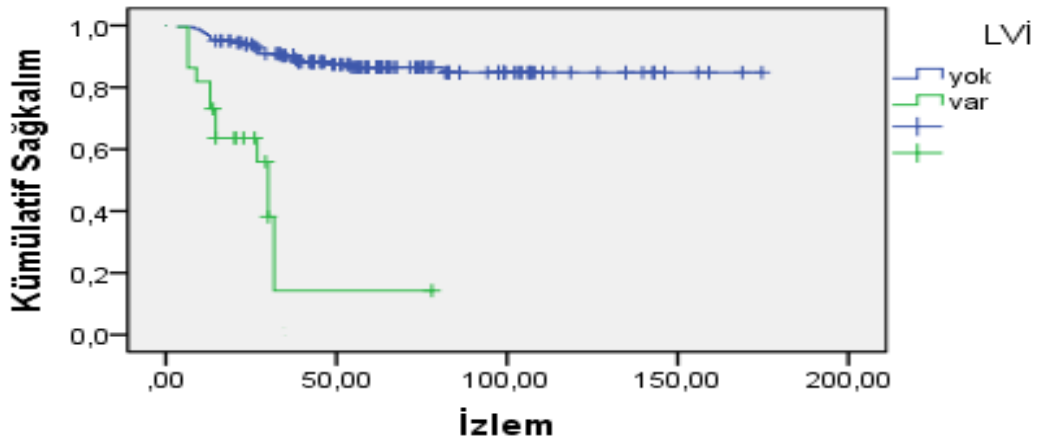


Şekil 4.32. T1 tümörlerde LVI'nin nüksüz sağkalım eğrisi

LVI olmayan hastaların progresyonsuz sağkalımda da avantajlı olduğu görüldü ($p < 0,001$) (Tablo 4.25) (Şekil 4.33).

Tablo 4.25. T1 tümörlerde LVI'nin progresyonsuz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl |
|---------|-------|-------|
| LVI (-) | % 96 | % 91 |
| LVI (+) | % 69 | % 35 |

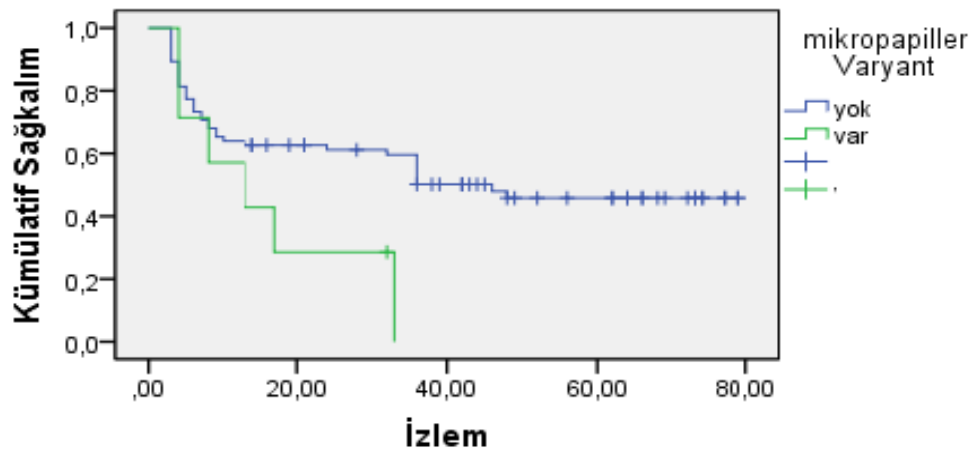


Şekil 4.33. T1 tümörlerde LVI'nin progresyonsuz sağkalım eğrisi

T1 patolojisine eşlik eden mikropapiller varyant saptanan hastaların 1 ve 3 yıllık nüksüz sağkalımlarında anlamlı derecede azalma olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4.26) (Şekil 4.34).

Tablo 4.26. T1 tümörlerde mikropapiller varyantın nüksüz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl |
|---------------------------|-------|-------|
| Mikropapiller Varyant (-) | % 62 | % 50 |
| Mikropapiller Varyant (+) | % 42 | % 0 |

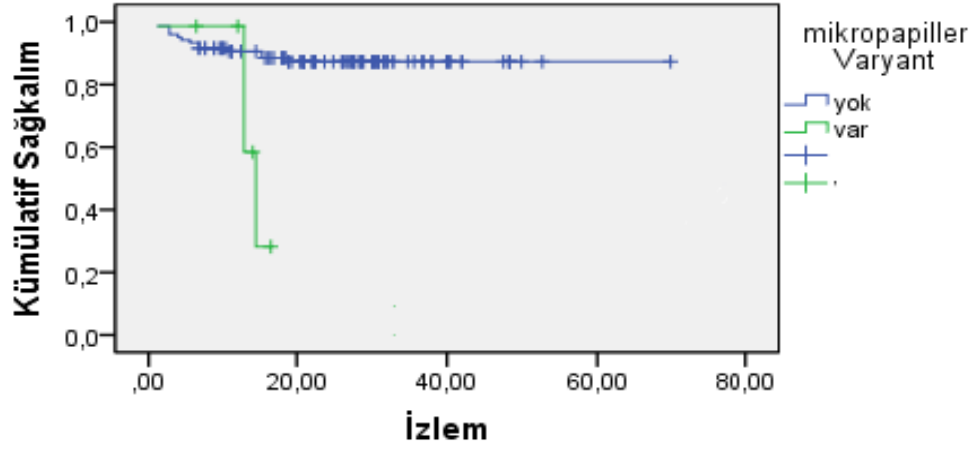


Şekil 4.34. T1 tümörlerde mikropapiller varyantın nüksüz sağkalım eğrisi

Mikropapiller varyanta sahip hastaların progresyonsuz sağkalımlarının da anlamlı oranda azaldığı görülmektedir ($p<0,03$) (Tablo 4.27) (Şekil 4.35).

Tablo 4.27. T1 tümörlerde mikropapiller varyantın progresyonsuz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl |
|---------------------------|-------|-------|
| Mikropapiller Varyant (-) | % 95 | % 87 |
| Mikropapiller Varyant (+) | % 88 | % 33 |

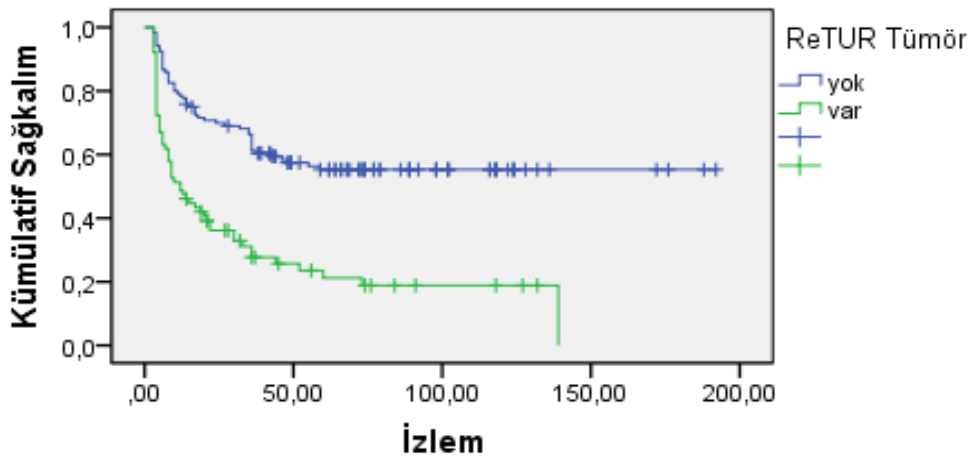


Şekil 4.35. T1 tümörlerde mikropapiller varyantın progresyonsuz sağkalım eğrisi

Primer rezeksiyondan 4–6 hafta sonra yapılan ReTUR sonucunda tümörü olmayan hastaların nüksüz sağkalım analizinde, tümörü olan hastalara oranla nüksüz sağkalım avantajı olduğu görüldü ($p < 0,001$) (Tablo 4.28) (Şekil 4.36).

Tablo 4.28. T1 tümörlerde ReTUR sonucunun nüksüz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl |
|--------------------|-------|-------|
| ReTUR patoloji yok | % 78 | % 60 |
| ReTUR patoloji var | % 48 | % 27 |

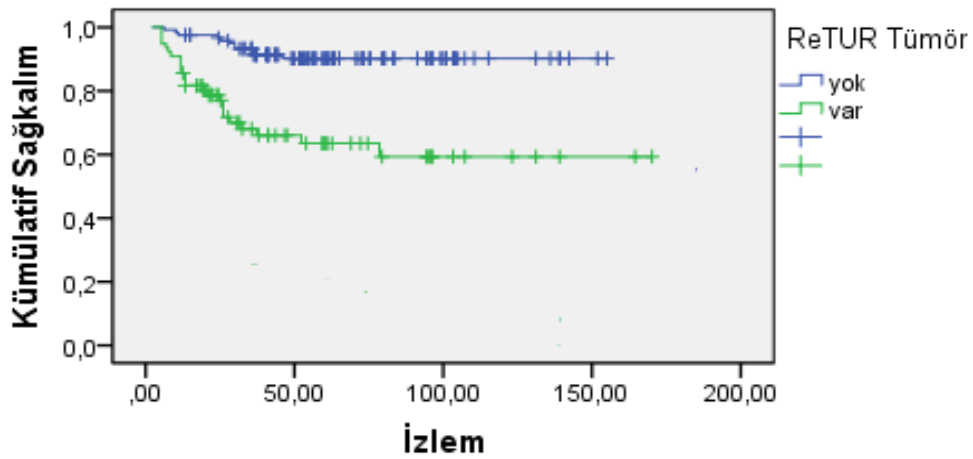


Şekil 4.36. T1 tümörlerde ReTUR sonucunun nüksüz sağkalım eğrisi

ReTUR'da tümörü olmayan hastaların progresyonsuz sağkalımda da avantajlı olduğu görülmektedir ($p<0,001$) (Tablo 4.29) (Şekil 4.37).

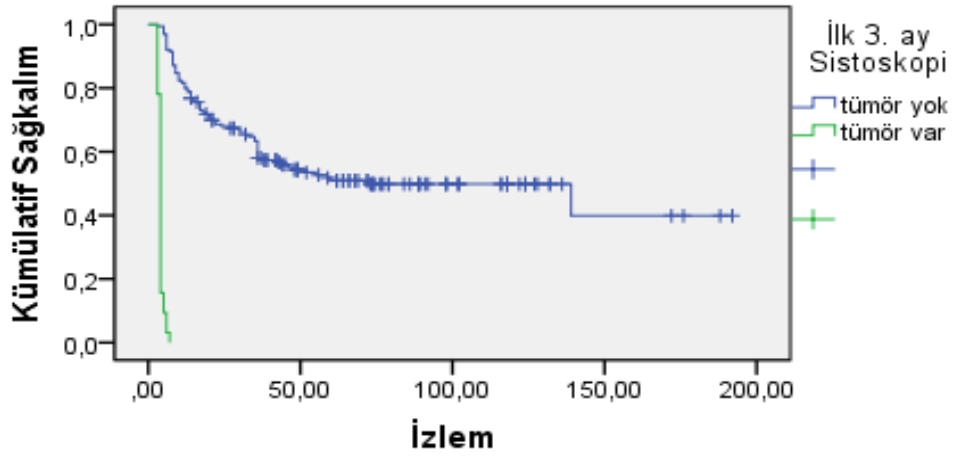
Tablo 4.29. T1 tümörlerde ReTUR sonucunun progresyonsuz sağkalım oranları

| | 1 yıl | 3 yıl |
|--------------------|-------|-------|
| ReTUR patoloji yok | % 94 | % 90 |
| ReTUR patoloji var | % 72 | % 56 |



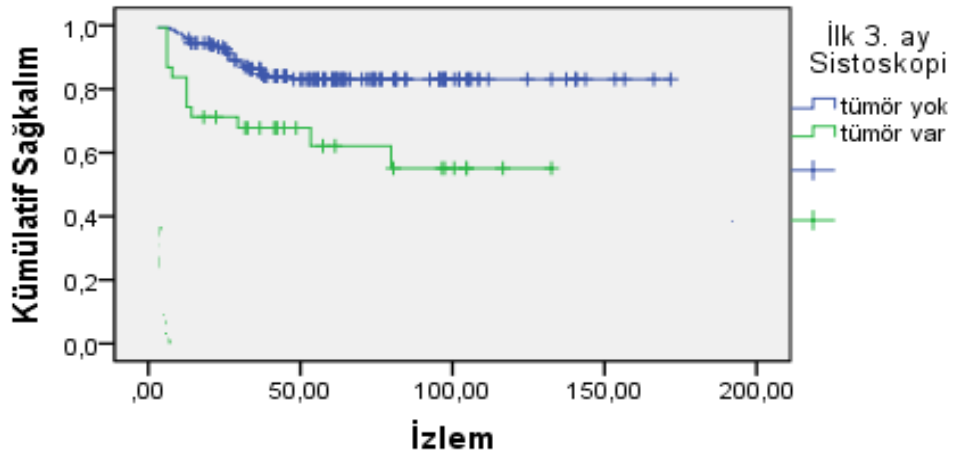
Şekil 4.37. T1 tümörlerde ReTUR sonucunun progresyonsuz sağkalım eğrisi

İlk 3. ay sistoskapisinde tümörü olmayan hastaların 1 yıllık nüksüz sağkalımı %79 iken, tümörü olan hastaların ise %12 idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak ileri derece anlamlıydı ($p<0,001$) (Şekil 4.38).



Şekil 4.38. T1 tümörlerde ilk 3. ay sistoskopinin nüksüz sağkalım eğrisi

İlk 3. ay sistoskopisinde tümörü olmayan hastaların 1 ve 3 yıllık progresyonsuz sağkalımı %96 ve %86 iken, tümörü olan hastaların ise %75 ve %67 idi. aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,03$) (Şekil 4.39).



Şekil 4.39. T1 tümörlerde ilk 3. ay sistoskopinin progresyonsuz sağkalım eğrisi

Yapılan çok değişkenli analizde T1 tümörlerde Grade, ReTUR sonucu, CIS ve LVİ'nun genel sağkalıma etkili prognostik faktörler olduğu, ReTUR sonucu, ilk 3 ayda yapılan sistoskopiye tümör olup olmaması, tümör boyutu, tümör sayısı ve LVİ'nun nüksüz sağkalımda bağımsız prognostik faktörler olduğu, Grade, CIS, LVİ ve ReTUR sonucunun da T1 tümörlerde bağımsız prognostik faktörler olduğu

bulunmuştur. Tek değişkenli varyans analizlerinde mikropapiller varyantın prognostik bir parametre olabileceği, fakat gerek CIS, LVİ ve yüksek grade'li tümörlerle birlikteliği gerekse son yıllarda tanımlanan bir parametre oluşu ve kümülatif bir dağılım sergilemesi sebebiyle şu anki verilerle bir sonuca varmak mümkün gözükmemektedir.

4.3. T2 Evresindeki Hastaların Değerlendirilmesi

pT2 evresindeki 105 hastanın 90'ı erkek (%85,7), 15'ü kadın (%14,2), erkek/kadın oranı 6, ortalama yaşı 63,3 (39-85), ortanca takip süresi 42,2 (12-195) ay idi. Tümörlerin 28'i papiller (%26,7), 42'si solid (%40), 35'i ise (%33,3) mixt tipte idi. Hastaların 80'inde LVİ (%76,1), 17'sinde CİS (%16,1), 11'inde mikropapiller varyant (%10,4) tespit edildi.

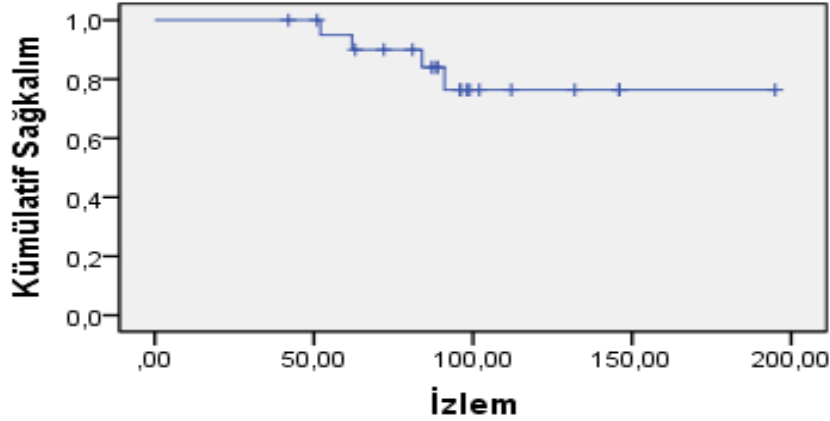
İlk TUR'larında tümörün tamamen rezeke edildiğinden emin olunan ve 4-6 hafta sonra yapılan ReTUR'da malignite saptanmayan 22 hasta (%20,9) konservatif izleme alındı. Hastaların 2'si kadın (%9,1), 20'si erkekti (%90,9). Yaş ortalamaları 66,4 (45-83), ortalama takip süreleri ise 69,2 ay (44-166) idi. Hastaların 16'sının tümörü tek odak, 4 cm'den küçük olup (%72,7), 6'sının tümörü en fazla 3 odakta ve 3 cm'den küçüktü (%27,3). Takipte 6 hastada pTa nüksü (%22,2), 3 hastada pT1 (%13,6), 2 hastada da pT2 nüksü (%9) saptandı. pT2 nüksü saptanan 2 hastaya 10. ve 66. aylarda radikal sistektomi yapıldı. Biri RS yapılan hasta olmak üzere toplam 2 hastada metastaz gelişti. Metastaz gelişen hastanın ilk patolojisinde LVİ saptandı. İzlem süresinde 4 hasta ex oldu (%18,1).

Geriye kalan 83 hastanın (%79), 28'ine radikal sistektomi (%33,7), 35'ine radikal sistektomi+radyokemoterapi verilirken (%42,1), 9'una tanı anında metastatik olması (%10,8), 11'ine ise operasyon reddi ve/veya ek hastalıkları sebebiyle radyokemoterapi verildi (%13,3). Takipte 19 hastada uzak organ metastazı gelişti (%22,8).

Radikal sistektomi yapılan hastaların patolojilerinde 4 'ünde T0 (%6,3), 12'sinde T1 ve T2 (%19,1), 36'sında T3 (%57,1), 11'inde ise T4 (%17,5) tümör görüldü. Lenf nodu tutulumu ise 33 hastada gözlemlendi (%52,3). Radikal sistektomi yapılan hastaların 17'sinde takip sırasında organ metastazı geliştiği saptandı (%26,9).

4.3.1. T2 Konservatif Tedavi Edilen Hastaların Sağkalım Analizleri

Hastaların 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %88,2 ve %54,8 idi (Şekil 4.40). Genel sağkalımda tümör sayısı ($p<0,05$), nüks öyküsü ($p<0,03$), nüks patolojisinin ($p<0,01$) etkili olduğu görüldü.



Şekil 4.40. T2 konservatif tedaviedilen hastaların genel sağkalım eğrisi

Hastaların 1. ve 5. yıl nüksüz sağkalım oranları ise %75 ve %44,5 idi. Tümör sayısının ($p<0,05$), nüks patolojisinin ($p<0,01$) ve lenfovasküler invazyonun ($p<0,01$) hastaliksız sağkalımda etkili parametreler olduğu saptanmıştır.

4.3.2. T2 Radikal Sistektomi Yapılan Hastaların Sağkalım Analizleri

Primer pT2 tanısı ile RS yapılan 63 hastanın patoloji sonuçları değerlendirildiğinde (Tablo 4.30), 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %58 ve %41 olup genel sağkalımda, LVİ'nin ve mikropapiller varyantın etkisiz olduğu görüldü ($p=0,23$ ve $p=0,19$).

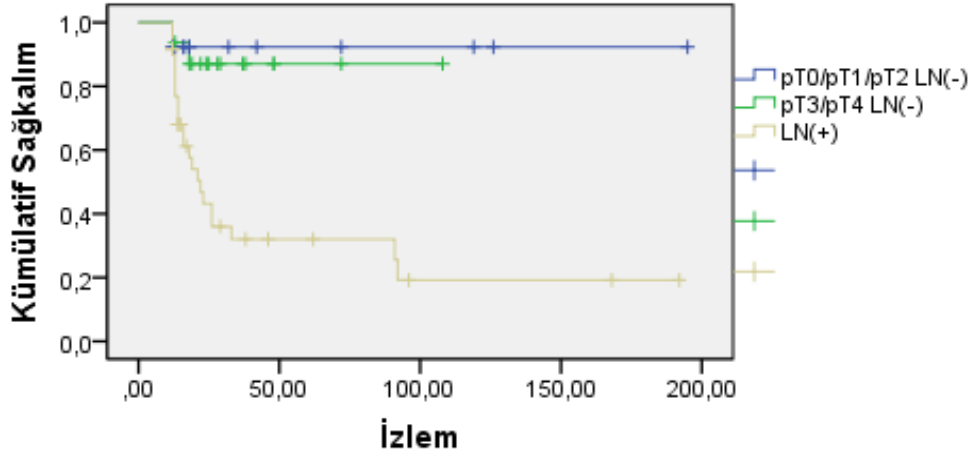
Patolojik evre ve lenf nodu tutulumuna göre hastalar; “pT0/pT1/pT2 lenf nodu negatif”, “pT3/pT4 lenf nodu negatif” ve “evreden bağımsız olarak lenf nodu tutulumu olan” olarak 3 gruba ayrılarak yapılan genel sağkalım analizlerinde lenf nodu tutulumu olmayan düşük evreli grubun avantajlı olduğu görülmektedir ($p<0,001$) (Tablo 4.31) (Şekil 4.41).

Tablo 4.30. Radiakal sistektomi patolojileri

| T-Tümör | Sayı | Yüzde (%) |
|--------------------|-------------|------------------|
| T0 | 4 | 6,2 |
| T1 | 1 | 1,5 |
| T2 | 12 | 18,5 |
| T3 | 37 | 56,9 |
| T4 | 11 | 16,9 |
| N-Lenf Nodu | | |
| N0 | 31 | 47,7 |
| N1 | 13 | 20 |
| N2 | 13 | 20 |
| N3 | 8 | 12,3 |

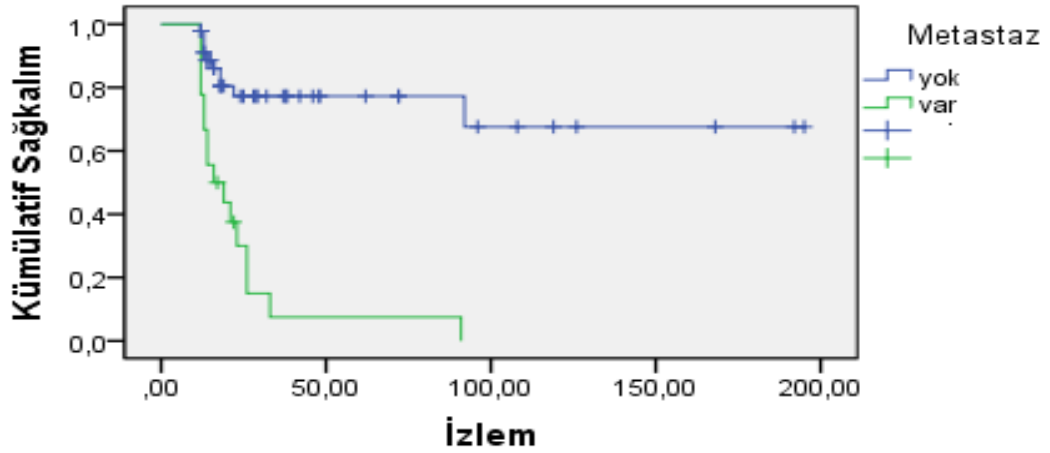
Tablo 4.31. Radikal sistektomi patolojilerine göre genel sağkalım oranları

| | | 1. yıl (%) | 5. yıl (%) |
|---------|-------------------|------------|------------|
| Gruplar | pT0/pT1/pT2 LN(-) | 90 | 75 |
| | pT3/pT4 LN(-) | 87 | 45 |
| | LN(+) | 76 | 29 |



Şekil 4.41. Radikal sistektomi patolojilerine göre genel sağkalım eğrisi

Hastalarda metastaz gelişimi genel sağkalımı anlamlı oranda azaltmaktadır. Metastaz saptanmayanların 2 yıllık sağkalım oranı %77 iken metastaz saptananların %29 olduğu görülmüştür ($p < 0,001$) (Şekil 4.42).



Şekil 4.42. Radikal sistektomi sonrası metastazın genel sağkalım eğrisi

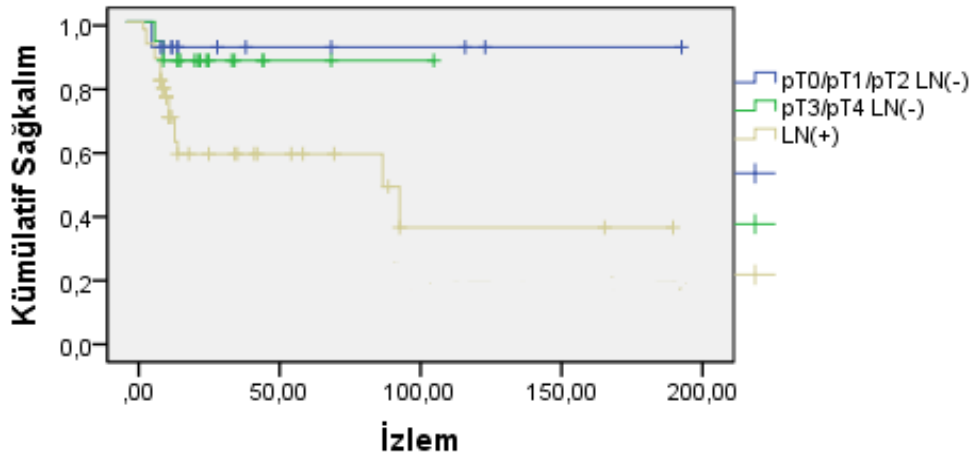
T2 Radikal Sistektomi Sonrası Hastalısız Sağkalım Analizleri

Hastaların 5 yıllık hastalısız sağkalımı %65 olduğu, tümör tipi, LVİ ve mikropapiller varyantın etkisiz olduğu saptandı ($p=0,14$, $p=0,19$, $p=0,17$).

Hastaların evre ve lenf nodu tutulumuna göre yapılan değerlendirmede aralarında hastalıksız sağkalımda önemli bir fark olduğu saptandı ($p<0,03$) (Tablo 4.32) (Şekil 4.43).

Tablo 4.32. Radikal sitektomi patoloji sonucuna göre hastalıksız sağkalım oranları

| | | 1. yıl (%) | 5. yıl (%) |
|---------|-------------------|------------|------------|
| Gruplar | pT0/pT1/pT2 LN(-) | 92 | 87 |
| | pT3/pT4 LN(-) | 90 | 64 |
| | LN(+) | 80 | 39 |



Şekil 4.43. Radikal sistektomi patolojilerine göre hastalıksız sağkalım eğrisi

Yapılan çok değişkenli analizde lenf nodu tutulumunun hastalıksız sağkalımda bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermektedir.

Radikal sistektomi yapılmayarak RT-KT verilen hastaların 1 yıllık genel sağkalımı %79, 3 yıllık genel sağkalımın ise %21 olduğu, 3 yıllık hastalıksız sağkalımın ise %32 olduğu saptandı.

4.4 Yüzeyel Mesane Tümörü Tanılı Takipte pT2 Hastalık Gelişen Hastaların Analizleri

Kasa invazif olmayan mesane tümörü sebebiyle takipte olan 30 hastada T2 tümör progresyonu gerçekleşti (%7,6). Hastaların 26'sı erkek (%86,7), 4'ü kadın (%13,3) idi. Yaş ortalamaları 64,2 yıl (47-82), ortanca takip süreleri ise 41,5 ay (14-76) idi. Hastaların ilk tanılarını aldıktan progresyona kadar geçen sürede ortalama nüks sayısı 3,2 (3-7) olup, ortanca süre ise 28,5 ay (4-96) idi.

Tanı anında hastaların 3'ünde TaG3, 10'unda T1G2 ve 17'sinde de T1G3 tümörü olup 5'inde CIS mevcuttu. Hastalara yapılan ReTUR'da 22'sinde rezidiv tümör saptandı. Rezidiv tümörlerin yarı yarıya pTa ve pT1 hastalık olduğu gözlemlendi. Hastaların 10'una radikal sistektomi, 14'üne radyokemoterapi, 4'üne ise konservatif tedavi uygulandı. Hastaların 2'si post op genel durum bozukluğu sebebiyle herhangi bir tedavi uygulanamadı. Hastaların 9'unda (%30) metastaz görüldü.

Kasa invazif progresyon sebebiyle radikal sistektomi yapılan 10 hasta (Grup I), ve primer tanısı kasa invazif olup radikal sistektomi yapılan 63 hasta (Grup II) karşılaştırıldı. Grup I'de 1 kadın, 9 erkek, Grup II'de 11 kadın, 52 erkek hasta mevcuttu. Ortalama yaş 1. grupta 64,2 (58-73) iken 2. grupta 61,7 (39-77) idi. Grup I'deki hastaların ortalama takip süreleri 32,5 ay (18-117), ortalama progresyon zamanı 19,2 ay (8-44) ve pT2 hastalık meydana gelene kadar ki ortalama nüks sayısı 2,6 idi. Grup II'deki hastaların ortalama takip süresi 38,6 ay (14-196), ortalama metastaz gelişim süresi ise 16,5 ay (6-94) idi. Gruplar arası takip süreleri istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü. ($p>0,05$) (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. Grupların Radikal sistektomi patoloji sonuçlarının dağılımı

| | Tümör Lenf Nodu | | | Total |
|---------|-------------------|---------------|-------|-------|
| | pT0/pT1/pT2 LN(-) | pT3/pT4 LN(-) | LN(+) | |
| Grup I | 0 | 1 | 9 | 10 |
| Grup II | 12 | 16 | 35 | 63 |
| Total | 13 | 17 | 45 | 73 |

Grup I hastaların 2 yıllık genel sağkalımları %58 iken Grup (II) hastaların 2 yıllık genel sağkalımı ise %66 idi. Aralarında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup (I) hastaların T2 progresyon gösterdikleri zaman tanı anı kabul edildiği ardından Grup (II) hastalarla karşılaştırıldığında; Grup (I) hastaların 2 yıllık sağkalımı %22'ye düştüğü aralarındaki farkın anlamlı olduğu ($p<0,01$), hastalısız sağkalımda ise pT2 tanı itibariyle Grup (I)'in %37 iken Grup (II)'nin ise %74 olduğu aralarındaki farkın yine anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Onkolojide düşük ve yüksek riskli hastaların tanımlanması, en önemli sorunlardan birisidir. Hastalığın zamanında progresyon ve mortaliteden korunmak amacıyla gerektiğinde agresif tedavisi ne kadar önemliyse, sık rezeksiyon, ilaç uygulamaları, bunların olası yan etkileri ve komplikasyonları gibi gereksiz işlemlerle hayat kalitesini bozmamak ve ekonomik yükü artırmamak bir o kadar önemlidir. Mesane kanserlerinde TUR-M altın standart tedavidir (133,134). Tümör ve çevresindeki sağlam dokunun rezeksiyonunu takiben tümör tabanının rezeksiyonu ile hem tümör tedavisi hem de bundan sonraki tedavi şeklini belirleyecek olan uygun evreleme yapılır (133,134,157).

Mesane kanserleri erkeklerde kadınlardan 4 kat fazla ve en sık 6 ve 7. dekatta görülür (3,4). Çalışmamızdaki 499 hastanın erkek/kadın oranı 9.1 olmakla birlikte hastalarımızın %64,3'ü 6 ve 7. dekatta görülmekteydi.

Yeni tanı alan mesane kanserlerinin %60-80'i yüzeysel (kasa invazif olmayan) tümörler olup büyük çoğunluğu da düşük derecelidir (128,129). Bizim çalışmamızda da %78,8 oranında yüzeysel mesane tümörü saptandı.

Yüzeysel mesane kanserleri bir uçta düşük dereceli pTa, diğer uçta ise yüksek dereceli pT1 hastalığı birbirinden farklı klinik ve patolojik özellikleri ile barındıran heterojen bir gruptur. Yüzeysel mesane tümörlerinin yaklaşık %70'i nüksederken, %20-30'u daha ileri evre veya patolojik dereceye progrese olur (128-131). Bu sebepten bu gruptaki hastaların yüksek progresyon olasılıklarının tanımlanması hayati önem taşımaktadır. Çalışmamızda Ta ve T1 tümörlerin %48,5'inde rekürrens, %14,5'inde progresyon, %7,6'inin ise kasa invaze olduğu tespit edildi.

Ta ve T1 tümörler, invazif olmayan tümörler olarak isimlendirilmekle beraber T1 tümörlerin bazal membrana ulaşmaları onların invazif karakterleri için ipucu sayılabilir. Rodrigues ve arkadaşları, ortalama 4,2 yıl izlenen 1529 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tümör evresinin rekürrense dair prognostik bir faktör olmadığını belirtmişlerdir (173). Ta ve T1 mesane kanserli hastalarda rekürrens ve progresyon risklerinin tahmini için EORTC'nin (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) yedi çalışmasından 2596 hasta değerlendirilmeye alınmış, evrenin rekürrens üzerine etkili olduğu, fakat çok değişkenli analizde tek başına evrenin rekürrens üzerine prognostik bir etkisinin olmadığı, progresyonda ise evrenin

tek başına prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır. (174). Palmar ve Kurth'un yaptığı bir çalışmada ise T1 evresindeki tümörlerde kas invazyonun 2 kat fazla olduğu belirtilmiştir (171,172). Bizim çalışmamızda, Ta tümörlerin %40,9'u, T1 tümörlerin ise %55,6'sının nüks ettiği, 5 yıllık nüksüz sağkalımlarının sırası ile %64 ve %42 olduğu ve aralarında istatistiksel olarak fark olduğu saptandı ($p<0,05$). Yapılan çok değişkenli analizde bizim çalışmamızda da evrenin tek başına rekürrens üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü. T1 tümörlerin Ta tümörlere oranla da (27/3) 9 kat kasa invazif olduğu görüldü.

Derece (Grade, G) ile progresyon arasındaki ilişkiyi araştıran Rodrigues ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada kasa invazif olmayan mesane tümörlerinde progresyon ve mortalite açısından en önemli parametrenin G3 hastalık olduğunu belirtmişlerdir (138). Herr ve arkadaşları da Ta yüksek dereceli tümörlerin %25 ila %39 progrese olduğunu ve sonucunda Grade'in kasa invazif olmayan mesane tümörlerinde önemli bir prognostik parametre olduğunu bildirmişlerdir (124). Literatür bilgileri ışığında evre artışına paralel olarak progresyon riskinin arttığı fakat yüksek dereceli tümörlerde bu farkın önemli ölçüde azaldığını görmekteyiz. (125). Çalışmamızda Ta ve T1 tümörlerde, Grade arttıkça progresyonsuz sağkalım oranlarında azalma saptandı. İstatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,01$ ve $p=0,03$). TaG3 tümörlerde yaklaşık %30, T1G3 tümörlerde ise %33 progresyon gözlenirken, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranlarının %82 ve %79 olduğu ve bu oranlar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü. ($p>0,05$). Literatür bilgileri ışığında yazarların TaG3 ve T1G3 tümörlerin progresyon riskinin yüksek olduğu ve birbirlerine yakın olduğu konusunda hemfikirdirler (175).

Tümör sayısının rekürrens ile ilişkisi birçok çalışmada sorgulanmıştır. Heney ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pTa ve pT1 tümörlerde tümör sayısı tekil ve çoğul olarak irdelendiğinde nüks oranlarında artış saptanmıştır. (1,3,8). Bizim çalışmamızda da tümör sayısı tekil ve çoğul olarak gruplandırıldığında Ta tümörlerde gerek nüksüz gerekse progresyonsuz sağkalımda tümör sayısının istatistiksel olarak ileri derece anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$, $p<0,003$). T1 tümörlerde tümör sayısının genel ve progresyonsuz sağkalım üzerinde istatistiksel bir fark saptanmadığı ($p>0,05$), rekürrensiz sağkalımda ise tekil tümörlerin 3 yıllık sağkalımı %62,1 çoğul tümörlerin %43,4 olduğu ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

Yapılan çok değişkenli analizde Ta tümörlerde tümör sayısının rekürrensiz ve progresyonsuz sağkalıma etki eden bağımsız prognostik bir faktör olduğu, T1 tümörlerde ise sadece rekürrensiz sağkalıma etki eden bağımsız prognostik bir faktör olduğu bulunmuştur.

Tümör boyutunun tümör nüksü ve progresyonu ile yapılan çalışmalarda tümör boyutunun artışıyla nüks ve progresyon oranlarının da arttığı bildirilmektedir. Tümör boyut ve progresyon ilişkisinin incelendiği iki çalışmada kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin 0-2.5 cm, 2.5-4,9 cm ve 5 cm üstü olarak gruplandırıldığı ve 2 yıllık rekürrens oranlarının sırası ile %29, %49 ve %69 olduğu bulunmuştur. Diğer çalışmada ise tümörler 0-4.9 cm ve 5 cm üstü olarak gruplandırılmış bu çalışmada da progresyon oranları %9 ve %35 olarak bulunmuştur. (171). Bizim çalışmamızda da yüzeysel tümörler 3 cm'den küçük ve büyük olarak gruplandırıldığında rekürrens oranları sırası %41,3 ve %70,8, progresyon oranları ise %10,7 ve %27,1 olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,02$). Fakat yapılan çalışmaların aynı tümör evresinde olmadığı üzerinde düşünülmesi gereken bir noktadır. Ta ve T1 tümörlerin ayrı ayrı tümör boyutlarına göre değerlendirildiğinde, Ta tümörlerde tümör boyutunun nüksüz ve progresyonsuz sağkalımda önemli bir prognostik faktör olduğu ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$), pT1 tümörlerde ise genel ve nüksüz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0,05$ ve $p < 0,05$), fakat progresyonsuz sağkalıma etkisinin olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Yapılan çok değişkenli analizde Ta tümörlerde tümör boyutunun rekürrensiz ve progresyonsuz sağkalıma etki eden bağımsız prognostik bir faktör olduğu, T1 tümörlerde ise sadece rekürrensiz sağkalıma etki eden bağımsız prognostik bir faktör olduğu bulunmuştur.

Yüzeysel mesane kanserlerinin %5-%10'unda karsinoma insitu (CIS) saptanmaktadır (176). CIS multifokaldir ve %90 oranında yüksek dereceli tümörler ile birlikte görülür (177). Yapılan çalışmalarda kasa invazif olmayan mesane kanserlerinde CIS eşlik etmesi durumunda progresyon oranlarının %8 ila %49 arttığını ve CIS'in progresyonsuz sağkalımda önemli bir prognostik parametre olduğu saptanmıştır (178). Bizim çalışmamızda da yüzeysel mesane tümörlü hastaların %8,3'ünde CIS, CIS'in da %84,3 oranında da yüksek dereceli kanserler ile birlikte olduğu görüldü ve yapılan Ki-Kare testinde anlamlı fark mevcuttu ($p = 0,001$). CIS'ı olan Ta ve T1 tümörlü hastaların %12'sinde progresyon, %3'ünde ise metastaz

gelişti. Hastaların 2 yıllık progresyonsuz sağkalımları Ta ve T1 tümörler için sırası ile %85,1 ve %78,1 olduğu görüldü ($p<0,001$, $p<0,001$). Yapılan çok değişkenli analizde Ta tümörlerde CIS'in rekürrensiz ve progresyonsuz sağkalıma etki eden bağımsız prognostik bir faktör olduğu, T1 tümörlerde ise genel ve progresyonsuz sağkalıma etkili bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur. T1 tümörlerde CIS'in rekürrensiz sağkalımda etkili olmasına karşın çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olmadığı bulunmuştur.

Fitzpatrik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilk kontrol sistoskopisinin mesane kanserlerinde prognostik bir parametre olarak kullanılabileceğini, Ta hastalarında ilk kontrolde tümör saptanmayan hastaların %20, saptananların ise %90 oranında nüks olasılığı olduğunu belirtmiştir (179). Daha sonra farklı risk grupları, evre ve tedavi protokolleri ile yapılan çalışmalar neticesinde de ilk kontrol sistoskopisinde nüks saptanan hastaların rekürrensiz ve progresyonsuz sağkalımda dezavantaja sahip olduğu ve bu parametrenin önemli bir prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir (171,174). Çalışmamızda Ta tümörlerin ilk kontrol sistoskopilerinde tümör saptananların 1 yıllık nüksüz sağkalımları %24,6 iken tümör saptanmayanlarda %86,2 olduğu ($p<0,001$), T1 tümörlerde ise ilk sistoskopide tümör olanların 1 yıllık nüksüz sağkalımları %12 iken tümör olmayanların %79 olduğu ($p<0,001$), progresyonsuz sağkalımlarının ise %75 ve %96 olduğu görüldü ($p<0,03$). Yapılan çok değişkenli analizde Ta ve T1 tümörlerde ilk sistoskopide tümör görülmesi rekürrensiz sağkalıma etki eden bağımsız prognostik bir faktör olduğu bulunmuştur. T1 tümörlerde ilk sistoskopide tümör görülmesi progresyonsuz sağkalımda prognostik bir faktör olmasına karşın çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olmadığı bulunmuştur.

Yapılan çalışmalar neticesinde tümör sayısı, derecesi ve evresinin artışına paralel olarak, ilk TUR-M'den 4–6 hafta sonra yapılan değerlendirmede %4 ila %78 oranında rezidiv tümör saptandığı belirtilmiştir (133). Zurkirchen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada deneyimli ellerde rezidiv tümör oranı %26 iken deneyimsiz ürologlarda bu oranın %37 olduğu ve ReTUR sonucunda, %9-%49 oranında düşük evrelendirme yapıldığı saptanmıştır (180). Brausi Satoh'un yaptığı bir çalışmada ise 1979-83 ve 1987-89 yılları arasında aynı ürologun yaptığı rezeksiyonlar sonucunda rezidiv tümörün %9,1'den %6,3'e düştüğü belirtilmiştir (181). Çalışmamızda Ta

evresinde yüksek volüm sebebiyle 30 hastaya ReTUR yapıldı ve 9'unda (%30) rezidiv tümör saptandı. T1 evresinde ise 196 hastadan 77'sinde rezidiv tümör saptandı (%39,1). T1 evresinde yapılan ReTUR sonucuna göre 3 yıllık nüksüz sağkalım oranı tümör saptanmayanlarda %66 iken tümör saptananlarda %27 olup istatikselsel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Hastaların ReTUR sonucunda 18'inin gerek derece gerekse evre olarak düşük, 2 hastada da CIS saptanması nedeniyle toplamda 20 hastada düşük evrelendirme yapıldığı görülmektedir (%8,8). Gerek literatür gerekse çalışmamızın sonucunda deneyimli ellerde bile ortalama her 4 hastanın birinde tümör kaldığı gözlenmektedir. Kalan tümörlerde de evreleme hataları göz önünde bulundurulacak olursa, yüksek riskli Ta ve tüm T1 tümörlerde ReTUR yapılmasının gerek nüksüz gerekse progresyonsuz sağkalımda ne kadar önemli olduğunu görmekteyiz.

Lenfovaküler invazyonun (LVİ) prognostik bir parametre olarak değerlendirilen bir çalışmada yeni tanı almış T1 mesane tümörlü hastalarda LVİ'nin %28 oranında görüldüğünü ve progresyon ve metastazın sırası ile %16 ve %8,5 oranında geliştiğini ve progresyonsuz ve genel sağkalımda tek başına prognostik bir parametre olduğunu belirtiyor (182). Bizim çalışmamızda %11,2 oranında LVİ gözlenirken, %40 kasa invazif progresyon, %13 metastatik hastalık gelişti. LVİ pozitif ve negatif hastaların 3 yıllık progresyonsuz sağkalımı %35 ve %91 olup istatikselsel olarak ileri derece anlamlıdır ($p<0,001$). Yapılan çok değişkenli analizde T1 tümörlerde LVİ'nin genel, rekürrensiz ve progresyonsuz sağkalımda bağımsız prognostik bir faktör olduğu bulunmuştur.

Yakın geçmişte, mikropapiller varyantın kötü prognozla bağlantılı olduğu belirlenmiş, erken sistektomi önerilmiştir (183). Çalışmamızda 9'u Ta ve T1, 10'u T2 olmak üzere toplam 19 hastada mikropapiller varyant tespit edildi. Yüzeysel hastalık sebebiyle takipte olan hastaların 3'ünde T2 progresyonu gözlenirken (%33,3), tanı anında T2 olan hastalara yapılan evreleme neticesinde 3'ünde metastatik hastalık saptandı (%30). Mikropapiller varyant saptanmayan Ta ve T1 hastaların 3 yıllık progresyonsuz sağkalımı %87 iken mikropapiller varyant mevcudiyetinde bu oran %38'lere kadar düşmektedir. EORTC'nin 7 çalışmasının sonuçlarının değerlendirildiği bir makalede, LVİ ve mikropapiller varyantın üzerinde durularak, bu iki parametrenin mevcut risk tablolarına eklenmesiyle prognozun

öngörülebilirliğinin artacağını belirtmiştir (174). Bizde bu konu ile takip eden süreler içinde daha kapsamlı çalışmaların yapılmasının uygun olacağı kanısındayız. Kasa invazif mesane kanserlerinin standart tedavisi radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonudur. Buna karşın RS serilerinde %10 civarında tümöre rastlanılmamaktadır (157,158). Bundan esinlenerek kanserli bazı olguların sadece derin TUR-M (DTUR-M) ile mesanenin konservatif tedavi edilebileceğine dair literatürde görüşler vardır. Teknik olarak mutlaka tümör, tümör tabanı serozaya kadar tamamen rezeke edilmeli, tümör periferi sağlam doku ile beraber rezeke edilerek gerektiğinde şüpheli alanlardan biopsiler alınarak CIS'nun olmadığı teyit edilmelidir (160). Herr ve arkadaşlarının kasa invazif mesane tümörü tanımlı ReTUR sonucunda pT0 ve pT1 hastalık saptanan 151 hasta ile yapmış olduğu çalışmada bir grup hastaya erken sistektomi, diğer grup hastaya ise DTUR-M yapılmış ve 5 yıllık sağkalımlarının iki grupta birbirine yakın olduğu fakat DTUR-M ile takip edilen hastaların 1/3'ünde pT2 nüksü ve %16'sında metastaz saptanmış ve ex olmuştur (184). Solsona ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise konservatif tedavi uygulanan kasa invazif mesane kanserli hastalarda %27-%34 oranında progresyon görülmüş ve tümör sayısı birden çok büyük olan ve CIS saptanan hastaların sağkalım sonuçlarının çok daha kötü olduğu bildirilmiştir (185). DTUR-M yapılarak konservatif izleme alınan hastaların %14'ü ex olmuştur. Yapılan değerlendirmede tümör sayısı, nüks öyküsü ve nüks patolojisinin gerek genel gerekse nüksüz sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olduğu LVİ'nin ise hastaliksız sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik bir parametre olduğu bulunmuştur. Her ne kadar konservatif tedavi ile hastaların kendi mesaneleri ile yaşama şansı verilsede bu tedavinin, seçilmiş, yakın takipte olan hastalarda dahi, gerek çalışmamız gerekse literatür sonuçlarıyla yaklaşık %15'inin kansere bağlı sebeplerden ex olduğu görülmektedir. DTUR-M ve radikal sistektomiye karşılaştıracak randomize prospektif çalışmaların gerek etik nedenlerle gerekse hasta gruplarının seçiminin zor olması sebebiyle yapılması mümkün gözükmemektedir. Komorbiditesi yüksek, yaşam süresi kısıtlı olan yaşlı hastalarda söz konusu tedavi uygulanabilir düşüncesindeyiz.

Kasa invazif mesane kanserlerinin tedavisinde altın standart radikal sistektomi ve beraberinde yapılan pelvik lenf nod diseksiyonudur (157). RS geçiren hastaların, yaşam sürelerini tahmin etmede kullanılabilecek prognostik faktörlerin

belirlenebilmesi için çok fazla çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda üzerinde durulan tümörün evresi, lenf nodu tutulumu ve T2 hastalarda tümör boyutunun 3 cm'den büyük olmasıdır (165,186). Derecenin ise özellikle T2 evresinde olmak üzere invazif tümörlerin hiçbir evresinde prognostik faktör olarak kullanılması önerilmemektedir (186,187). Stein ve arkadaşları RS ile tedavi edilmiş kasa invazif mesane kanserli hastalarda, hastalığın seyrini etkileyen en önemli parametrenin tümör evresi ve lenf nodu tutulumu olduğunu ve radikal sistektomi sonrası hastaliksız ve 5 yıllık genel sağkalımı %68 ve %66 olarak belirtmiştir (165). Aynı çalışmada Patolojik evre ve lenf nodu tutulumuna göre hastalar; “pT0/pT1/pT2 lenf nodu negatif”, “pT3/pT4 lenf nodu negatif” ve “evreden bağımsız olarak lenf nodu tutulumu olan” olarak 3 gruba ayrıldığında lenf nodu tutumu olmayan hastaların gerek hastaliksız gerekse genel sağkalımda avantajlı olduğu, aynı gruptan düşük evreli olanların, hastaliksız ve genel sağkalımda avantajlı olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da kasa invazif mesane kanserli RS yapılan hastaların 5 yıllık hastaliksız ve genel sağkalımları %65 ve %58 olarak bulunmuştur. Evreden bağımsız olarak lenf nodu tutulumu olmayan hastaların 5 yıllık hastaliksız ve genel sağkalımları %87 ve %75 iken lenf nodu pozitifliğinde bu oranın %39 ve %29'a düştüğü, lenf nodu tutulumunun gerek hastaliksız gerekse genel sağkalımda anlamlı prognostik bir gösterge olduğu görülmüştür ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Lenf nodu negatif hastaların evreler arasında 5 yıllık hastaliksız sağkalımı pT0/pT1/pT2 için %87, pT3/pT4 için %64 olup aralarında anlamlı fark mevcuttu ($p<0,01$), yine 5 yıllık genel sağkalımları ise pT0/pT1/pT2 için %75, pT3/pT4 için %45 olup aralarında istatistiksel olarak fark saptandı ($p<0,01$).

RS sonrası hastalarda 2 yıl içinde %50'sinde metastaz gelişmekte ve hastalar kaybedilmektedir. Metastazların özellikle ilk 2 yıl içinde olmaktadır ve bunun asıl sebebi de mevcut olan mikrometastazlardır (188-189). Literatürde mikrometastazlara yönelik neoadjuvan kemoterapi ile ilgili birçok randomize çalışmalar yapılmış olup sonuçları değerlendirildiğinde önemli bir kısmında metodolojik sorunlar saptanmıştır (190). Son zamanlarda yayınlanan bir meta-analizde, lokal tedavi şekline bakılmaksızın her evredeki hasta grubunda uygulanan neoadjuvan kemoterapinin 5 yıllık sağkalımda %5 mutlak fayda sağladığı, ve bu sonuçlarla RS öncesi standart bir tedavi olduğu ve hastalara önerilmesi gerektiği savunulmuştur (191,192).

Hastalarımızın RS sonrası ortalama 16. ayda (6-90) %26,9’unda metastaz geliştiği, metastatik hastalık gelişmeyenlerin 2 yıllık genel sağkalımları %77 iken metastaz gelişenlerin sağkalımlarının %29’a düştüğü görülmüştür. Yapılan çok değişkenli analizde RS sonrası evre, lenf nodu tutulumu ve metastatik hastalık olup olmaması genel sağkalımda bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Hastaliksız sağkalımda ise evre ve lenf nodu tutulumunun bağımsız prognostik faktör olduğu bulunmuştur.

Ülkemizde primer ve progresif kasa invazif kanser sebebiyle RS yapılan hastaların prognozlarını karşılaştıran bir çalışmada genel sağkalımları açısından aralarında bir fark olmadığı (193), yine çok merkezli 242 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada da 2 ve 5 yıllık genel sağkalımlarının iki hasta grubunda da istatistiksel olarak benzer oldukları bildirilmiştir (194). Barthold’un yaptığı çalışmada hastaların pT2 progresyonu gösterdikleri an, tanı anı olarak kabul edildiğinde progresif invazif hastaların sağkalımlarının ileri derece düşük olduğu bunun sebebinde önceki rezeksiyonlar ve mikrometastazlar olabileceğini öne sürmüştür (195). Bizim çalışmamızda da progresif ve primer kasa invazif mesane kanserli hastalarda 2 yıllık sağkalımları arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (%58-%66, $p>0,05$). Literatür bilgileriyle uyumluydu. Radikal sistektomi yapılan progresif kasa invazif mesane kanserli hastalar, T2 progresyon gösterdikleri zaman tanı anı kabul edildiği zaman yapılan karşılaştırmada hastaların genel sağkalımlarının %58’den %22’ye düştüğü ve primer hastalarla aralarında fark olduğu ($p<0,01$), 2 yıllık hastaliksız sağkalımın ise progresif hastaların %37 iken primer hastaların %74 olduğu ve aralarındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Primer mesane tümörü ön tansısı ile rezeksiyon yapılan, patoloji sonucu ile mesane kanseri tanısı alan ve en az bir yıllık takibi olan 499 hastanın verileri değerlendirildiğinde hastaların, 450'si erkek (%90,2), 49'u kadındı (%9,8). Erkek/kadın oranı (450/49) 9.1, yaş ortalaması 60,6 (21–85) idi. Ortanca takip süresi 62,2 ay (12–232) olup izlem sonunda 92 hastanın (%18,4) tümör nedeniyle kaybedildiği görüldü.
2. Hastaların patolojileri ile değerlendirildiğinde, 198 hastanın Ta evresinde (%39,6), 196 hastanın T1 evresinde (%39,2), 105 hastanın ise T2 evresinde (%21,2) olduğu saptandı.
3. Ta evresinde 198 hastanın 178'i erkek (%89,9), 20'si kadın (%20) idi. Erkek/kadın oranı (178/20) 8.9, yaş ortalaması 58,8 (21–80), ortanca takip süresi ise 72 ay (13-232) idi. Hastaların 111'i Grade I (%56,1), 61'i Grade II (%30,8), 26'sı Grade III (%13,1) patolojisinde iken 7 hastada da CIS saptandı (%3,5).
4. Ta evresinde hastaların %40,9'unda nüks, %1,51'inde ise pT2 progresyonu görüldü.
5. Ta evresindeki hastaların 10 yıllık genel sağkalımı %92,2 idi. Grade I, II, III'ün 10 yıllık genel sağkalımları ise sırası ile %98,4, %91,7, %88,9 olup grade artışı ile genel sağkalımın azaldığı görüldü. İstatiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).
6. Ta tümörlerde 1 yıllık nüksüz sağkalımın %76, 5 yıllık %64, 10 yıllık %52 olduğu, Ta tümörlerde progresyonsuz sağkalımın ise 1 yıllık %98, 5 yıllık %89,2, 10 yıllık ise %83,6 olduğu görüldü.
7. Ta tümörlerde Grade artışı ile progresyonsuz sağkalımın azaldığı istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,01$). Yapılan çok değişkenli analizde tümör grade'i genel ve progresyonsuz sağkalımda bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur.
8. Ta tümörlerde, tek tümörlerin multiple olanlara oranla nüksüz ve progresyonsuz sağkalımda avantajlı olduğu ($p<0,001$ ve $p<0,003$), çok

- değişkenli analizde tümör sayısının nüksüz ve progresyonsuz sağkalımda bağımsız prognostik bir faktör olduğu bulundu.
9. Ta tümörlerde, tümör boyutu 3 cm'den küçük olanların büyük olanlara oranla nüksüz ve progresyonsuz sağkalımda avantajlı olduğu ($p<0,001$ ve $p<0,001$), çok değişkenli analizde tümör sayısının nüksüz ve progresyonsuz sağkalımda bağımsız prognostik bir faktör olduğu bulundu.
 10. Ta tümörlerin 3.ayda yapılan sistoskopilerinde tümör saptanmayan hastaların saptananlara oranla nüksüz sağkalımda avantajlı olduğu görüldü ($p<0,001$). Progresyonsuz sağkalıma ise etkili olmadığı görüldü ($p=0,12$). Çok değişkenli analizde 3.ayda yapılan sistoskopinin nüksüz sağkalımda bağımsız prognostik faktör olduğu bulundu.
 11. Ta tümörlerde, CİS'i olmayan hastaların oranla nüksüz ve progresyonsuz sağkalımda avantajlı olduğu ($p<0,001$ ve $p<0,001$), çok değişkenli analizde ise CİS'in nüksüz ve progresyonsuz sağkalımda bağımsız prognostik bir faktör olduğu bulundu.
 12. T1 evresinde 196 hastanın 182'si erkek (%92,9), 14'ü kadın (%7,1) idi. Erkek/kadın oranı (182/14) 13, yaş ortalaması 61,3 (31–82), ortanca takip süresi ise 66 ay (13–211) idi. Hastaların 28'i Grade I (%14,3), 66'sı Grade II (%33,6), 102'si Grade III (%47,4) derecesinde iken 28 hastada (%14,2) CİS, 22 hastada (%11,2) lenfovasküler invazyon (LVİ), 7 hastada (%3,6) mikropapiller varyant saptandı.
 13. T1 evresindeki hastaların 4-6 hafta sonra yapılan ReTUR'larında %39,2'unun tümörü olduğu, %8,8'inin düşük evrelendirildiği görüldü.
 14. T1 evresindeki hastaların 109'unda nüks (%55,6), 27'sinde ise kasa invazif progresyon (%13,7), 9'unda da takipte metastaz saptandı (%4,5). Sık nüks ve yüksek risk sebebiyle 4 hastaya radikal sistektomi yapıldı (%2).
 15. T1 tümürlü hastaların 10 yıllık genel sağkalımı %76,7 iken, 5 yıllık nüksüz ve progresyonsuz sağkalımları sırası ile %42 ve %80 idi.
 16. T1 evresinde grade artışıyla genel, nüksüz ve progresyonsuz sağkalımın azaldığı, istatikselsel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,03$). Ancak çok değişkenli analizde Grade'in sadece genel ve progresyonsuz sağkalımda bağımsız prognostik bir faktör olduğu ortaya çıktı.

17. T1 evresinde, tümör sayısının genel ve progresyonsuz sağkalıma etkili prognostik bir faktör olmadığı ($p>0,05$ ve $p>0,05$), nüksüz sağkalımda ise tek tümörü olanların multiple olanlara oranla avantajlı olduğu bulundu ($p<0,05$).
18. T1 tümörlerde 3 cm'den küçük tümörlerin 3 cm'den büyüklere oranla genel ve nüksüz sağkalım avantajı elde ettiği ($p<0,05$ ve $p<0,05$), progresyonsuz sağkalımda tümör boyutunun etkisiz olduğu bulundu ($p>0,05$). Çok değişkenli analizde tümör boyutunun sadece nüksüz sağkalımda bağımsız prognostik bir faktör olduğu bulundu.
19. T1 tümürlü hastalara 3.ayda yapılan sistoskopide tümörü olan ve olmayan hastaların genel sağkalımda aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). Fakat tümörü olmayan hastaların olanlara oranla nüksüz ve progresyonsuz sağkalımda avantajlı olduğu ($p<0,001$, $p<0,03$), çok değişkenli analizde 3.ay sistoskopi sonucunun nüksüz sağkalımda bağımsız prognostik faktör olduğu bulundu.
20. T1 tümörlerde CİS olmayan hastaların, olanlara oranla genel ve progresyonsuz sağkalımda avantajlı olduğu ($p<0,01$ ve $p<0,001$), nüksüz sağkalımda ise CİS'in etkili olmadığı görüldü ($p>0,05$). Çok değişkenli analizde CİS'in genel ve progresyonsuz sağkalımda bağımsız prognostik faktör olduğu bulundu.
21. T1 tümörlerde LVI'nin genel, nüksüz ve progresyonsuz sağkalıma olumsuz etki ettiği ($p<0,03$, $p<0,001$, $p<0,001$), çok değişkenli analizde LVI'nin genel, nüksüz ve progresyonsuz sağkalımda bağımsız prognostik faktör olduğu bulundu.
22. T1 tümörlere yapılan ReTUR'da tümör gözlenmeyen hastaların, gözlenenlere oranla genel, nüksüz ve progresyonsuz sağkalımda avantajlı olduğu ($p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$), yapılan çok değişkenli analizde ReTUR sonucunun genel, nüksüz ve progresyonsuz sağkalımda bağımsız prognostik faktör olduğu görüldü.
23. TaG3 ve T1G3 tümörler arasında progresyonsuz sağkalımda aralarında fark saptanmadı ($p>0,05$).

24. Primer kasa invasif mesane kanseri tanılı 105 hastanın 90'ı erkek (%85,7), 15'i kadın (%14,2), erkek/kadın oranı (90/15) 6, ortalama yaşı 63,3 (39-85), ortanca takip süresi 25,5 (12-195) ay idi.
25. Primer kasa invasif mesane kanseri sebebiyle konservatif izleme alınan hastaların 10 yıllık genel ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %54,8 ve %44,5 iken; tümör sayısı ($p<0,05$), nüks öyküsü ($p<0,03$) ve nüks patolojisi ($p<0,01$) genel sağkalımda etkili prognostik faktörler olduğu, tümör sayısının ($p<0,05$), nüks patolojisinin ($p<0,01$) ve lenfovasküler invazyonun ($p<0,01$) hastalıksız sağkalımda etkili prognostik faktörler olduğu görüldü.
26. Primer ve progresif kasa invasif mesane kanseri tanısıyla konservatif izleme alınan hastaların %14'ünün tümör sebebiyle ex olduğu görüldü.
27. Primer kasa invasif mesane kanseri tanısı sebebiyle RS yapılan 63 hastanın 5 yıllık hastalıksız ve genel sağkalımları %65 ve %58 olarak bulunmuştur.
28. Primer kasa invasif mesane kanseri tanısı sebebiyle RS yapılan hastalarda LN pozitifliğinde genel ve hastalıksız sağkalımın önemli derece azaldığı saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$).
29. Primer kasa invasif mesane kanseri tanısı sebebiyle RS yapılan ve LN negatif olan hastalarda evre'nin genel ve hastalıksız sağkalımda prognostik bir parametre olduğu görüldü ($p<0,01$ ve $p<0,01$).
30. Primer ve progresif kasa invasif mesane kanseri tanısıyla RS yapılan hastaların genel sağkalımlarında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). Progresif hastalık grubunun tanı anı progresyon gösterdiği zaman baz alındığında ise hastalıksız ve genel sağkalımda anlamlı fark saptandı ($p<0,05$ ve $p<0,01$).

Mesane kanseri bir uçta kendi içinde farklı biyolojik davranışa sahip yüzeyel tümörleri diğer uçta ise doğal seyri gereği metastatik hastalık ve ölümlerle sonuçlanan kasa invasif tümörleri barındıran heterojen bir hastalıktır. Teknolojinin paralelinde tıptaki gelişmelere rağmen hâlihazırda kullandığımız klinik ve patolojik prognostik faktörler hastanın nüks veya progresyon açısından bireysel riskinin ne olduğu sorusunu yanıtızsız bırakmakta, hastalığın nüks ve progresyonuna dair ise öngördüğü tanımlamalar düşük, orta ve yüksek riskli grup gibi belirsiz subjektif tanımlamaların

ötesine geçememektedir. Tümör davranışını daha iyi öngören histolojik tiplerin tanımlanması, etkin ve pratik moleküler belirteçlerin bulunması ile bu konuda daha net veriler elde etmek mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statics 2006. CA Cancer J Clin. 2006;56:106-130.
2. Gloeckler LA, Reichman ME, Lewis DR, et al. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program. The Oncologist 2003;8:541-543.
3. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları (1995-96). Üroonkoloji Bülteni 2004;1:2-9
4. Howe HL, Wingo PA, Thun M, et al. Anual report to the nation. J Natl Cancer Ins. 2001;93:824-842.
5. Castelao JE, Yuan JM, Skipper PL, et al. Gender and smoking related bladder cancer risk. J. Natl Cancer Ins. 2001;93:538-545.
6. Eser S, Yakut C, Özdemir R, et al. Cancer Incidence Rates in Turkey in 2006: A Detailed RegistryBased Estimation. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2010;11:1731-39.
7. Jichlinski P, Leisinger HJ. Fluoresence cystoscopy in the management of bladder cancer: a help fort he urologist. Urol. Int. 2000;74(2):97-101.
8. Schwaibold H, Treibor U, et al. Signifiante of second TUR for T1 bladder cancer. J Urol. 2000;37:101-104.
9. Reading J, Hall RR, et al. The application of of a prognostik factor analysis for Ta, T1 bladder cancer in routine urological practise. Br J Urol. 1995;75:604–607.
10. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. J Urol 1991;145:45–50.
11. Stephan J, Steven C. Non-muscle Invasive bladder cancer (Ta,T1 and CIS). Campbell-Walsh Urology-9th ed. 2007;2:2447–2467.
12. Hueper WC, Wiley FH, Wolfe HD. Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of beta-naphtylamine. J. Ind Hyg Toxicol. 1938;20:46–84.

13. Case RA, Hosker ME, Mc Donald et al. Tumors of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. I. The role of aniline, benzidine, alpha- naphthylamine, and betanaphthylamine. *Br J Ind Med.* 1954;11:75-104.
14. Bofetta P, Silverman DT. A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure. *Epidemiology* 2001;12:125-130.
15. Takkouche B, Etminan M, Montes-Martinias A. Personal use of hair dyes and risk of cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2005;293:2516-2525.
16. Gago-Dominguez M, Chan KK, Ross RK, et al. Permanent hair dyes and bladder cancer risk. *Int J Cancer* 2001;94:905-906.
17. Lilienfeld AM, Levin ML, Moore GE. The association of smoking with cancer of the urinary bladder in humans. *AMA Arch Intern Med.* 1956;98:129-135.
18. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, et al. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk. A meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000;89:630-639.
19. Pelucchi C, Va Vecchia C, Negri E, et al. Smoking and other risk factors for bladder cancer in women. *Preventive medicine* 2002;35:114-120.
20. Brennan P, Bagillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men. A pooled analysis of 11 case control studies. *Int J Cancer* 2000;86:289-294.
21. Hoffman D, Masuda Y, Wynder EL. Alfa-naphthylamine and beta-naphthylamine in cigarette smoke. *Nature* 1969;221:255-256.
22. Partrianakos C, Hoffman D. On the analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *J Anal Toxicol.* 1979;3:150-154.
23. Morrison AS, Buring JE, Verhoek WG, et al. An international study of smoking and bladder cancer *J Urol.* 1984;131:650-654.
24. Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, et al. Carotenoids/vitamin C and smoking related bladder cancer. *Int J Cancer* 2004;110:417-423.
25. Bedwani R, Rengenathan E, El Kwahsky F. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer* 1998;77:1186-1189.

26. Cohen SM, Jahonsson SL. Epidemiology and etiology of bladder cancer Urol Clin North Am. 1992;19:421-428.
27. Abdel Mohsen MA, Hassan AA, El-Swedy SM, et al. Biomonitoring of n-nitroso compounds, nitrite and nitrate in the urine of Egyptian bladder cancer patients with or without Schistosoma haematobium infection. Int J Cancer 1999;82:789-794.
28. Abdel-Tawab GA, Abdoul-Azam T, et al. The correlation between certain tryptophan metabolites and the N-nitrosamine content in the urine of bilharzial cancer patients. J Urol. 1986;135:826-830.
29. Ross AGP, Bartley PB, Sleight AC. Schistomiasis. N Engl J Med. 2002;346:1212-1220.
30. O'Keane JC. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide. N Engl J Med. 1988;319:871.
31. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-hodgking's lymphoma. J Natl Cancer Inst. 1995;87:524-530.
32. Habs MR, Schmahl D. Prevention of urinary bladder tumors in cyclophosphamide-treated rats by additional medication with the uroprotectors sodium 2-mercaptoethanesulfonate (mesna) and disodium 2,2'-dithio-bis-ethane-sulfonate (dimesna). Cancer 1983:606-609.
33. Kaldor JM, Dy NE, Kitellman B, et al. Bladder tumors following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case control study. Int J Cancer 1995;631:1-6.
34. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. Cancer 2000;88:398-406.
35. Zeegers MP, Volovics A, Dorant E, et al. Alcohol consumption and bladder cancer risk: results from The Netherlands Cohort Study. Am J Epidemiol. 2001;153:38-41.
36. Djousse L, Schatzkin A, Chibnik LB, et al. Alcohol consumption and the risk of bladder cancer in the Framingham Heart Study. J Natl Cancer Inst. 2004;96:1397-1400.

37. Viscoli CM, Lachs MS, Horwitz RI. Bladder cancer and coffee drinking: a summary of case-control research. *Lancet* 1993;341:1432-1437.
38. Sala M, Cordier S, Chang-Claude J, et al. Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries. *Cancer Causes Control* 2000;11:925-931.
39. Sontag JM. Experimental identification of genitourinary carcinogens. *Urol Clin North Am.* 1980;7:803-814.
40. Weihrauch MR, Diehl V. Artificial sweeteners: do they bear a carcinogenic risk ? *Annals of Oncology* 2004:1460-1465.
41. Chiang HS, Guo HR, Hong CL, et al. The incidence of bladder cancer in the black foot disease endemic area in Taiwan. *Br J Urol.* 1993;71:274-278
42. Chiou HY, Chiou ST, Hsu HY, et al. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow up study of 8102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol.* 2001;153:422-423.
43. Smith AH, Goycoea M, Haqua R, et al. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic drinking water. *Am J Epidemiol.* 1998;147:660-669.
44. Bates MN, Rey OA, Biggs ML, et al. Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol.* 2004;159:381-389.
45. Moore LE, Smith AH, Clarence E, et al. Arsenic related chromosomal alterations in bladder cancer. *J Natl Cancer Ins.* 2002;94:1688-1696
46. Viola MV, Fromowitz F, Oraves S, et al. Ras oncogene p21 expressed is increased in premalignant lesions of high grade bladder carcinomas. *J Exp Med.* 1985;161:1213
47. Czerniak B, Hers F. Molecular biology of common tumors of the urinary tract. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1995, pp 354-364.
48. Knowless MA, Willimson M. Mutation of H-Ras is infrequent in bladder cancer: Confirmation by single-strand conformation polymorphism analysis, designed restriction fragment length polymorphisms and direct sequencing. *Cancer Res.* 1993;53:133.
49. Vogelstein B. A deadly inheritance. *Nature* 1990;348:681

50. Harris CC, Holstein M. Clinical implications of the p53 tumor suppressor gene. *N Engl J Med*. 1993;329:1318
51. Lazono G, Elledge SJ. P53 needs nucleotides to repair DNA. *Nature* 200;404:56
52. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *New Engl J Med* 1994;331:1259.
53. Cordon-Cardo C. Mutation of cell cycle regulators-biological and clinical implications for human neoplasia *Am J Pathol* 1995;147:545.
54. Babu VR, Miles BJ, Cerney JC, et al. Chromosome 21q22 deletion: a specific chromosome change in a new bladder cancer subgroup. *Cancer Genet Cytogenet* 1989;38:127.
55. Messing EM. Clinical implications of the expression of epidermal growth factor receptors in human transitional cell carcinoma *Cancer Res*. 1990;50:25-30.
56. Neal DE, Sharples L, Smith K, et al. The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. *Cancer* 1990;65:1615-1619.
57. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. *Histology text and atlas*. 4th ed Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins; 2003;640-641.
58. Eble J, Sauter G, Epstein J, et al. *Pathology and genetics of tumors of the urinary system male genital organs*, Lyon, France, IARC Pres, 2004;90-157.
59. McKenney JK, Vankalakunti M, et al. *Diagnostic pathology genitourinary 1st edition* Canada Amirsys. 2010;48:2
60. Epstein JI. Diagnosis and classification of flat, papillary and invasive urothelial carcinoma: the WHO/ISUP consensus. *Int J Surg* 2010;18:1074-1115.
61. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. *Eur J Cancer* 1995;31:1840-1846.
62. Miyamoto H, Miller S, Fajardo D, et al. Non-invasive papillary urothelial neoplasms. The 2004 WHO/ISUP classification system. *Pathology International* 2010;60:1-8.
63. Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Global cancer statistics CA. *Cancer J Clin*. 2002;55:74-108.

64. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EUA Guidelines on non muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2011;59:997-1008.
65. Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R. Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder. *Histopathology* 2008;53:621-633
66. Mckenny JK, et al. Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2001;23:356-362
67. Reuter VE. Non invazive papillary urothelial carcinoma, high grade. *Pathology&Genetics. Tumors of urinary system and male genital organs* Lyon:IARC press, 2004
68. Oberman EC, Junker K, et al. Frequent genetic alterations in flat urothelial hyperplasis and concomittant papillary cancer as detected by CGH, LOH and FISH analyses. *J Pathol* 2003;199:50-57
69. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, et al. Flat intraurothelial lesions of urinary bladder. *Cancer* 2000;88:625-631.
70. Eble JN, Young RH. Carcinoma of the urinary bladder: rewiew of its divers morphology. *Semin Diagn. Pathol.* 1997;14:98-108
71. Trias I, Albaga F, Condom E, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 20 cases and rewiew of 134 publised cases. *Eur Urol.* 2001;39:85-90
72. Lopez A, Luque RJ, Vicioso L, et al. Lymphoepithelioma like carcinoma of urinary bladder : a clinicopathologic study of 13 cases. *Virchows Arch.* 2001;438:552-557.
73. Mehdat S, Mohamed SZ, Grahame H, et al. Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non bilharzial urinary bladder: a rewiew of the etiological features, natural history and management. *Int J Clin Oncol.* 2005;10:20-25.
74. Zaghoul MS, et al. Long term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder : a report on 192 patients. *Urol Oncol.* 2006;24:13-20
75. Cheng L, Pan CX, Yang XJ. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer* 2004;101957-962
76. Sved P, Gomez P, Manoharan M, et al. Small cell carcinoma of the bladder. *BJU Int.* 2004;94:12-17.

77. Martignoti G, Eble JN. Carcinoid tumors of the urinary bladder: Immunohistochemical study of 2 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:22-24
78. Ahlstorm H, Letocha H, et al. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of urinary bladder cancer. *Acta Radiol.* 1996;37:180-185.
79. Knoll LD, Segura JW, et al. Leiomyoma of the bladder. *J Urol.* 1986;136:906-908.
80. Bates AW, et al. The significance of secondary neoplasms of the urinary and male genital tract. *Virchow Arch.* 2002;6:640-647.
81. Karakiewics PL, Benayoun S, Zippe C, et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2006;97:997-1001.
82. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology* 2003;61:109-118.
83. Renshaw AA. Urine and bladder washings. cytology diagnostic principles and clinic correlates. 2009;105-127
84. Tilki D, Burger M, Dalbagni G. Urine markers for detection and surveillance of non invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2011;60:484-492.
85. Becker M, Tilki D, Szarvas T, et al. Urine based markers of angiogenesis in bladder cancer. *Urologe* 2009;48:609-614.
86. Talwar R, Sinha T, Karan SC, et al. Voided urinary cytology in bladder cancer: is it time to review the indications? *Urology* 2007;70:267-271.
87. Bubendorf L. Multiprobe fluorescence in situ hybridization (UroVyzon) for the detection of urothelial carcinoma FISHing for the right catch *Acta Cytol.* 2011;55:113-119.
88. Sokolova IA, Halling KC, Jenkins RB, et al. The development of a multitarget, multicolor fluorescence in situ hybridization assay for the detection of urothelial carcinoma in urine *J Mol Diagn.* 2000;2:116-123.
89. Hajdinjak T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers. Meta – analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. *Urol Oncol.* 2008;26:646-651.

90. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology. *Urol.* 2003;61:109-118
91. Landman J, Chang Y, Kavalier E, et al. Sensitivity and specificity of NMP-22, telomerase and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology* 1998;52:392-408.
92. Dominique KC, Gattegno B. Superficial bladder tumors. *Eur Urol.* 2002;42:533-541
93. Catalona WJ. Bladder cancer. *Adult and Pediatric Urology.* 1987:1135-1182.
94. Özen H, Tekgül S, Türkeri L. Sistoskopi TÜYK sınavı hazırlık kursu: Uludağ, Bursa;2004:9-11.
95. Corrigan NT, Crooks J, Shand J. Are dedicated bladder films necessary as part of intravenous urography for hematuria ? *BJU Int.* 2000;87:806-810.
96. Amar AD, Das S. Pre-cystoscopic diagnosis of bladder tumor by modified intravenous urography. *Br J Urol.* 1984;56:381-384.
97. Herrans F, Diez- JM, et al. Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 1999;36:221-224.
98. Mishra VC, Rowe E, et al. Role of i.v urography in patients with hematuria. *Scand J Urol. Nephrol.* 2004;38:236-239.
99. Lang EK, Macchia RJ, Thomas R, et al. Computerized tomography tailored for the assessment of microscopic hematuria. *J Urol.* 2002;167:547-554.
100. McCarty CL, Cowan NC. Multidetector CT urography for urothelial imaging. *Radiology* 2002;225-237.
101. Yip KH, Peh WCG, Tam PC. Day case hematuria diagnostic service: use of USG and flexible cystoscopy. *Urology* 1998;52:762-766.
102. Malone PR. Transabdominal ultrasound surveillance for bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 1989;16:823-827.
103. Itzhak Y, Singer D. ultrasonographic assessment of bladder tumors: I. Tumor detection. *J Urol.* 1980;126:131-133.
104. Malone Pr, Weston J, et al. The use of transabdominal ultrasound in the detection of bladder tumors. *Br J Urol.* 1986;58:520-524.

105. Karahan OI, Yikilmaz A, et al. Color doppler ultrasonography findings of bladder tumors: correlation with stage and histopathologic grade. *Acta Radiol.* 2004;45:481-486.
106. Horiuchi K, Tsuboi N, Shimizu H, et al. High frequency endoluminal ultrasonography for staging transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2000;56:404-407.
107. See WA, Fuller JR. Staging of advanced bladder cancer. Current concepts and pitfalls. *Urol Clin North Am.* 1992;19:663-683.
108. Amendola MA, Glazer GM, et al. Staging of bladder carcinoma: MRI-CT surgical correlation. *Am J Roentgen.* 1986;146:1179-83.
109. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging bladder cancer. *J Urol.* 2000;163:1693-1696.
110. Moon WK, Kim SH, Cho JM. Calcified bladder tumors: Ct features. *Acta Radiol* 1992;33:440-443.
111. Kim JK, Parks SY, et al. Bladder cancer: analysis of multidetector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004;231:725-731.
112. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof G. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma. *Am J Roentgenol.* 1996;167:1503-1507.
113. Barentz JO, Ruis SH, et al. The role of MR imaging in carcinoma of the urinary bladder. *Am J Roentgen.* 1993;160:937-947
114. Tachibana M, Baba S, Deguchi N. Efficacy of gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid enhanced magnetic resonance imaging for urinary bladder cancer. *J Urol.* 1991;145:1169-1173
115. Nuerburg JM, Bohndorf K, Sohn M. Urinary bladder neoplasms: evaluation with contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 1989;172:739-743.
116. Fisher MR, Hricak H. Urinary bladder MR imaging. *Radiology* 1985;157:471-477.
119. Tekes A, Kamel I, Imam K. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. *Am J Roentgenol.* 2005;184:121-127.

120. Robinson P, Collins CD, Ryder WD. Relationship of MRI and clinical staging to outcome in invasive bladder cancer treated by radiotherapy. *Clin Radiol.* 2000;55:301-306.
121. Barentz JO, Berger-Hartog O, Witjes JA. Evaluation of chemotherapy in advanced urinary bladder cancer with fast dynamic contrast-enhanced MRI imaging *Radiology* 1998;207:791-797.
122. Fenion HM, Bell TV, et al. Virtual cystoscopy: early clinical experience. *Radiology* 1997;205:272-275.
123. Vining DJ, Zagoria RJ, Liu K. Ct cystoscopy: an innovation in bladder imaging. *Am J Roentgenol.* 1996;166:409-410
124. Song JH, Francis IR, Platt JF. Bladder tumors detecting virtual cystoscopy. *Radiology* 2001;218:95-100
125. Yazgan C, Fitos S, Atasoy C. Virtual cystoscopy of the evaluation of bladder tumors. *Clin Imaging.* 2004;28:138-142.
126. Bachor R, Kotzerke J, reske SN. lymph node staging of bladder neck carcinoma with PET. *Urologe* 1999;38:46-50
127. Heicappel R, Muller –Matheis V. Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by PET. *Eur Urol.* 1999;36:582-587.
128. Van TH, substaging pathologically organ confined (pT2) prostate cancer: an exercise in futility? *Eur Urol.* 2006;49:209-211.
129. Edge SB. *AJCC cancer staging manual*, 7th ed. Newyork: Springer, 2010.
130. Herr HW: Tumour progression and survival in patients with T1 G3 bladder tumours: 15 year outcome. *Br J Urol* 1997;80:762-765.
131. Cookson MS, Herr H, Zhang W, Soloway S, Sogani P, Fair W: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. *J Urol* 1997;158:62-67.
132. Tosini I, Wagner U, Sauter G et al. Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2000; 85: 48-53.
133. Billerey C, Boccon-Gibod L. Etudes des variations inter pathologistes dans revaluation du grade et du stade des tumeurs vesicales. *Progres en Urologie* 1996;6:49-57.

134. Cancer statistics registration: OPCS-a publication of government Statistical Service OPCS-2001
135. Lutzeyer W, Rubben H. Prognostik parameters in superficial bladder cancer: an analyses of 315 cases. *J Urol.* 1982;127:250-252.
136. Althausen AF, Prout GR. Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol.* 1976;116:575-580.
137. Ahmed HU, Arya M, Patel HRH. Bladder carcinoma: understanding advanced and metastatic disease with the potential molecular therapeutic targets. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2005;5:1011-1022.
138. Prout G, Marshal VF. The prognosis with untreated bladder tumors. *Cancer* 1956;9:551-558.
139. Herr HW. The value of second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* 1999;162:74-76
140. Furuse H, Ozono S. Transurethral resection of the bladder tumor (TURBT) for non invasive bladder cancer. *Int J Urol.* 2010;57:843-849.
141. Dalbagni G. Bladder cancer: restaging TUR reduces recurrences and progression risk. *Nat Rev Urol.* 2010;12:49-50.
142. Ataus S. Yüzeyel mesane tümörlerinde Re-TUR. *Üroonkoloji Bülteni.* 2003;2:13-16.
143. Millan-Rodriguez F, Ghecile G, Salvador B, et al. primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol.* 200;164:680-686
144. Allard P, Bernard P, Frade Y, et al. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer : a proposed prognostic index. *J Urol.* 1998;81:692
145. Oosterlinck W, KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R, or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149: 749-752.
146. Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw H, Sylvester R. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder *J Urol* 1995; 153: 934-941.

147. Wijkstrom H, Lundholm C, Wesler K, Busch C, Norlen BJ. 5- year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and Urol 1999; 161:1124-1127.
148. Stanley Bruce Malkowicz, MD Management of superficial bladder cancer In Campbell's Urology, Eight Edition, 4th volume W.B. Saunders, USA 2002: pp 2785-2802.
149. Herr HW, Laudone VP, Badalament RA, Oettgen HF, Sogani PC, Freedman Progression of superficial bladder cancer. J Clin Oncol 1988; 6: 1450-1455.
150. Pagano F, Bassi P, Piazza N, Abatangelo G, Drago Ferrante GL, Milan C. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. Eur Urol 1995; 27(Suppl 1): 19-21.
151. Lamm DL. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder Cancer. Urol Clin North Am 1992; 19: 573-580.
152. Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein B, Crisman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimers JT, Crawford ED. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and Tis transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized prospective Southwest Oncology Group study. J Urol 2000; 163:1124-1129.
153. Joudi FN, O'Donnell MA. Second line intravesical therapy versus cystectomy for BCG failures. Curr Opin Urol. 2004;14:271-275.
154. Chang SS, Cookson MS. Radical cystectomy for bladder cancer: the case for early intervention. Urol Clin N Am. 2005;32:147-155.
155. Morris SB, Gordon EM, Shearer RJ, Woodhouse CRJ. Superficial bladder cancer: for how long should a tumour-free patient have check cystoscopies? Br J Urol 1995; 75:193-196
156. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL, Walzer Y, Soloway M . The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1, transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. J Urol 1995; 153:1823-1827.
157. Thompson RA Jr, Campbell EW, Kramer HC, Jacobs SC, Naslund MJ. Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. J Urol 1993; 149:10-14.

158. Genster HG. Prolonging follow-up intervals for non invasive bladder tumours: a randomized trial. *Scand J Urol Nephrol Supp* 1995; 172:33-36.
159. Solsona E, Iborra I, Ricos J, Dumont R, Casanova J, Calabuig C. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. *Urology* 1997; 49: 347-352.
160. Oosterlinck W, Kurth K, Schroder F, Sylvester R, Hammond B, members of the EORTC GU Group. A plea of cold biopsy, figuration and immediate Abladder instillation with epirubicin in small superficial bladder tumours. *Eur Urol* 1993; 23: 457-459.
161. Solsona E, Iborra IV, Mouros JL, Casanova JL, Almenar S. The prostate involvement as prognostic factor in patients with superficial bladder tumors. *J Urol* 1995; 154:1740-1743.
162. Stenzl A, Nagle U, Kuczyk M, et al. Cystectomy- Technical considerations in male and female patients. *EAU Update series*. 2005;3:138-146
163. Herr HW. Uncertainty and outcome of invasive bladder tumors. *Urol Oncol*. 1996;92-97.
164. Shipley WU, Kaufman DS, Mcdougal WS. Cancer of the bladder urether and renal pelvis. *Cancer Principles and Practise of Oncology*. 2005:1168
165. Rödel C, Grabenbayer GG, Kühn R. Combined modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long term results. *J Clin Oncol*. 2002;20:3061-3071
166. Shipley WU, Kaufman DS, Kaufman DS. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:3576-3583
167. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E. Selective bladder perservation bt combined modality protocol treatment. *Urology* 2002;60:62-68
168. Hinman F Jr. Bladder excision. *Atlas of Urologic Surgery* 2nd ed. Philadelphia 1998:499-542
169. Stein JP, Skinner DG, Montie JE. Radical cystectomy and pelvic ymphadenectomy in traetment of infiltratif bladder cancer. *Humana Pres*; 2001:267-307

170. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer, long term results in 1054 patients. *J Clin Oncol.* 2001;19:666-675
171. Bassi P. Outcome of invasive bladder cancer. *Curr Op.Urol.* 2000;10:459-
172. Hussain SA, James ND. The systemic treatment of advanced and metastatic bladder cancer. *Lancet Oncol.* 2003;4:489-493
173. Juffs HG, Moore MJ. The role of systemic chemotherapy in the management of muscle invasive bladder cancer. *Lancet Oncol.* 2002;3:738-747
174. Shipley WU, Kaufman DS, et al. Cancers of the genitourinary system. In: DeVita VT, Hellman S. *Practise and principles of oncology.* 7th edition Philadelphia, Lippincott and Williams; 2004:1168-1192
178. Bojorin DF, Dodd PM. Long term survival in metastatic transitional cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol.* 1999;17:3173-3181
179. Parmar MK, Freedman LS. Prognostic factors for recurrence and follow up policies in the treatment of the superficial bladder cancer. *J.Urol.* 1989;142:289-293
180. Kurth K, Denis L. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. *Eur J Cancer* 1995;31:1840-1855.
181. Millan-Rodriguez F, Ghechile-Toniolo, et al. Multivariate analysis of prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol.* 163:73-78
182. Richard J. Sylvester, Adrian P. M van der Meijden, Willem Oosterlinck, J. Ifred Witjes, Christian Bouffoux, Louis Denis. 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 TC trials. *Eur Urol.* 2006 Mar;49(3):466-5.
183. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol.* 1983;130:1083-1086
184. Lamm DL, Herr HW, Jakse G. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol. Oncol.* 1998;4:130-138

185. Kaasinen E, Wijkstorm H. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus Bcg alone in treatment of carcinoma in situ. *Eur Urol* 2003;43:637
186. Wolf H, Melsen F Pedersen. Natural history of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 1994;157:147-151.
187. Fitzpatrick JM, West AB. Superficial bladder tumors stage pTa grade 1-2 recurrence and pattern *J Urol*. 1986;135:920-926
188. Zurkirchen TS, Gaspert A. Second trans urethral resection of superficial bladder carcinoma of the bladder: a must for even the experienced urologists. *J Urol*. 2001;165:190-195.
189. Satoh E, Miyao N. Prediction of muscle invasion of bladder cancer by cystoscopy. *Eur. Urol*. 2002;41:178-181
190. Kang Su Cho, Ho Kyung Seo, Jae Young Joung, Weon Seo Park, Jae Y. Ro, Kyung Seok Han, Jinsoo Chung and Kang Hyun Lee. Lymphovascular Invasion in Transurethral Resection Specimens as Predictor of Progression and Metastasis in Patients with Newly Diagnosed T1 Bladder Urothelial Cancer. *The Journal of Urology* 2009; 182: 2625- 2631.
191. Maranchie J, Bouyounes B, Zhang P, et al. Clinical and pathological characteristics of micropapillary transitional carcinoma: a highly aggressive variant.
192. Herr HW. Transurethral resection of muscle invasive bladder cancer, 10 years outcome: *J Urol* 200;193:34-45
193. Salsona E, Iborra I, Ricos JV. Feasibility of trans urethral resection for muscle infiltrating bladder cancer. *J. Urol*.1998;159:95-99
194. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H. Patterns of metastases in muscle ve bladder cancer (pT2-pT4) an autopsy study on 367 patients. *Urol*. .199;62:69-75
195. Türkölmez K¹, Tokgöz H, Reşorlu B, Köse K, Bedük Y. Muscle-invasive bladder cancer: predictive factors and prognostic difference between primary and progressive tumors. *Urology*. 2007 Sep;70(3):477-81.

