

**T.C**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÜROLOJİ ANABİLİMDALI**

**KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE TÜMÖRLERİ :**

**NEREDEYİZ ?**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. L. MUSTAFA ÖZBEK**

**SAMSUN / 2017**



**T.C**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÜROLOJİ ANABİLİMDALI**

**KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE TÜMÖRLERİ :**

**NEREDEYİZ ?**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. L. Mustafa ÖZBEK**

**Tez Danışmanı**  
**Prof.Dr.Şaban SARIKAYA**

**SAMSUN / 2017**

## **Teşekkür...**

Bizlere her konuda örnek olan, tecrübelerinden, kişiliğinden çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan her zaman gurur duyduğum bölüm başkanımız Prof.Dr.Şaban Sarıkaya 'ya,

Asistanlığım boyunca bilgi birikimini, cerrahi bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tez hazırlama süresince yardımcı olan hocalarım Doç.Dr.Ender Özden'e ve Doç.Dr.Y.Bostancı'ya,

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan değerli hocalarım Prof.Dr.A.Faik.Yılmaz'a , Prof.Dr.R.Büyükalpelli'ye , Prof.Dr.R.Aşçı'ya ,Prof.Dr.R.C.Germiyoğlu'na ,Prof.Dr.Y.K.Yakupoğlu'na , Doç.Dr.K.Önem'e,Doç.Dr.B.Reşorlu'ya ,

6 senelik eğitimim boyunca gece gündüz beraber çalıştığım değerli arkadaşlarım Dr.Mehmet Özen'e , Dr.Süleyman Öner'e ,Dr.Fatih Kocamanoğlu'na, Dr.Murat Gülşen'e ,Dr.Mesut Şengül'e ,Dr.Elvin İsmailov'a

Bir dönem beraber çalıştığımız kıdemli abilerime, yan dal uzmanı abilerime, Azerbaycandan gelip staj yapan doktor arkadaşlarıma , gece gündüz çalışan intörn stajyer doktor adaylarına,

Tecrübesiyle ve gülen yüzüyle yoğun üroloji servisini idare eden servis sorumlumuz Hemşire Arzu Samsun ile büyük bir özveriyle çalışan tüm hemşire, sağlık personeli, ATT, hasta bakıcı, temizlik personeli, sekreter arkadaşlara ,

Yıllarca beraber çalıştığım en zor zamanlarda bizlere yardımcı olan ameliyathane hemşireleri Tuğba Şeren'a , Kevser Turan'a ve teknisyenleri Ahmet Kaya'ya ve Hüseyin Ergin'e

Poliklinkte beraber çalıştığımız tüm sekreter, personel arkadaşlara ,

ESWL bölümü hemşiresi, personeli ve teknisyen arkadaşlara ,

Tüp Bebek bölümünde beraber çalıştığım hemşire ve personel arkadaşlara ,

Desteklerini tüm hayatım boyunca hissettiğim, beni bu günlere getiren sevgili anneme ve babama,

Abim Erdinç Özbek'e ve kardeşim Burak Özbek'e,

Yeğenlerim Azra Özbek'e ve Zehra Özbek'e

Zor zamanları beraber aştığımız desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili eşim Tuğba Özbek'e ve oğlum Yiğit Özbek'e teşekkür ederim.

Dr.L.Mustafa Özbek  
Samsun, 2017

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
TABLO LİSTESİ .....	ii
ŞEKİL LİSTESİ .....	iii
ABSTRACT .....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	vi
ABSTRACT AND KEYWORDS.....	vii
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER .....	2
GEREÇ VE YÖNTEM .....	27
BULGULAR .....	29
TARTIŞMA .....	64
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	82
KAYNAKLAR.....	84

**TABLO LİSTESİ****Sayfa no**

Tablo 1	Mesane kanseri evrelemesi .....	8
Tablo 2	EAU nüks skoru tablosu .....	13
Tablo 3.	Başvuru semptomları .....	29
Tablo 4.	Hastaların genel ve kanser özellikleri .....	29
Tablo 5.	Evre ile nüks,progresyon ve metastaz ilişkisi .....	30
Tablo 6.	Evre Ta genel özellikleri .....	31
Tablo 7 .	Evre Ta nüks ilişkisi.....	32
Tablo 8.	Evre Ta progresyon ilişkisi .....	33
Tablo 9.	Evre Ta metastaz ilişkisi .....	34
Tablo 10.	Evre Ta İKKT ilişkisi.....	35
Tablo 11.	Evre Ta İKKT karşılaştırılması.....	36
Tablo 12	Evre Ta ve Evre T1 İKKT karşılaştırılması.....	37
Tablo 13.	Mitomisin – C ve Epirubisin karşılaştırılması .....	38
Tablo 14	Evre Ta nüks ve progresyon zamanlarının karşılaştırılması .....	41
Tablo 15	Evre T1 genel özellikleri.....	41
Tablo 16.	Evre T1 nüks ilişkisi .....	42
Tablo 17.	Evre T1 progresyon ilişkisi .....	43
Tablo 18.	Evre T1 metastaz ilişkisi.....	44
Tablo 19.	Evre T1 BCG alanlarda prognoz.....	45
Tablo 20.	Evre T1 BCG karşılaştırma.....	46
Tablo 21.	Evre T1 ve Evre Ta BCG karşılaştırma .....	47
Tablo 22.	Evre Ta nüks, progresyon ve metastaz zamanlarının karşılaştırılması .....	48
Tablo 23.	Yüksek dereceli Ta, Düşük dereceli T1 Re-TUR karşılaştırılması.....	50
Tablo 24.	Evre Ta Tek ve Çok değişkenli analiz .....	52
Tablo 25.	Evre T1 Tek ve Çok değişkenli analiz .....	53
Tablo 26.	Evre Ta ve Evre T1 Tek ve Çok değişkenli analiz sonuçları.....	54
Tablo 27.	CIS nüks,progresyon ve metastaz tablosu .....	55
Tablo 28.	CIS BCG'ye gore nüks ve progresyon zaman karşılaştırılması.....	56
Tablo 29.	Kasa invazyon ve Radikal sistekyomiye kadar geçen süre.....	57
Tablo 30.	Radikal sistektomi sonuçları .....	57

## ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 1. Mesane diyagramı .....	15
Şekil 2. Evre Ta nüksüz sağkalım eğrisi .....	39
Şekil 3. Evre Ta progresyonsuz sağkalım eğrisi .....	39
Şekil 4. Evre T1 nüksüz sağkalım eğrisi .....	48
Şekil 5. Evre T1 progresyonsuz sağkalım eğrisi .....	48
Şekil 6. Evre Ta ve Evre T1 genelsağkalım eğrisi .....	57
Şekil 7. Sigara kullananlarda sağkalım eğrisi .....	58
Şekil 8. Tümör sayısının genel sağkalım eğrisi .....	59
Şekil 9. Rezeksiyon çeşidine göre genel sağkalım eğrisi .....	60
Şekil 10. Dereceye göre genel sağkalım eğrisi .....	61
Şekil 11. Tümör boyutuna göre sağkalım eğrisi .....	62

## **KISALTMALAR**

İKKT: İntrakaviter kemoterapi

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

AUA: Amerikan Üroloji Derneği

BCG : Bacillus Calmette-Guerin

CİS : Karsinoma in situ

TUR-M : Mesane Transuretral rezeksiyon

TNM : Tumor ,node, metastasis

USG : Ultrasonografi

BT : Bilgisayarlı tomografi

MR :Manyetik rezonans

KT : Kemoterapi

RS : Radikal Sistektomi

PDD: Fotodinamik tanı

TDİKKT :Tek doz İntrakaviter kemoterapi



## ÖZET

**Kasa invaze olmayan mesane tümörleri : Neredeyiz? Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Samsun 2017.** Bu çalışmada mesane kanserlerinde etkili olabileceği düşünülen prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla Ocak 2009 ve Ocak 2016 yılları arasında Samsun OndokuzMayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda primer mesane tümörü ön tanısı ile transüretral mesane rezeksiyonu (TUR-M) yapılan ve patoloji sonucu ürotelyal karsinom rapor edilen en az 1 yıllık takibi olan 363 hastanın klinik ve demografik verileri incelendi. Hastaların 336'sı erkek (%92,6), 27'si kadındı (%7,4). Erkek/kadın oranı 9/1, yaş ortalaması 68,9 (36-92) idi. Ortalama takip süresi 62 ay (14-245).Ortalama tümör çapı 3.5 cm (1-12) olarak bulundu.363 adet hastanın 187 tanesi Ta evresinde ,173 tanesi T1 evresinde ve 3 tanesi Karsinoma in situ tanısı almış olarak incelendi. İncelememizde tümörlerin %47,9'u nüks ederken, %20,9'unda progresyon, %12,4 inde metastaz,%11'inde kasa invazyon saptandı.Ta tümörlerin %42,8'i, T1 tümörlerin ise %67,6'sının nüksettiği, 5 yıllık nüksüz sağkalımlarının sırası ile %65 ve %40 olduğu saptandı. T1 tümörlerin Ta tümörlere oranla da (34/6) 6 kat kasa invaziv olduğu görüldü.Çalışmamızda yapılan çok değişkenli analize göre; Ta evresindeki hastaların sigara kullanması,yüksek dereceli ve multiple odakta tümörü olması nüks riskini arttırken,T1 evresinde multiple odakta tümörü olmasının nüksü arttırdığı izlendi.Ta evresinde hastaların kadın olması,sigara kullanması ve 3 cm üzerinde tümörü olması progresyon riskini arttırken,T1 evresindeki multiple odaklı ve 3 cm üzeri tümörlerin progresyon riskini arttırdığı gözlemlendi.Ta evresindeki hastaları metastaz riski açısından incelediğimizde ise kadın hastaların ve 3 cm üzeri tümörlerin riski arttırdığı görüldü.T1 evresindeki hastaların multiple odaklı ve 3 cm üzeri tümörü olmasının metastaz riskini arttığı görülmüştür. BCG alan T1 evresindeki hastalarda %33,7 nüks , %15,5 progresyon , 14,2 metastaz gelişirken,BCG almayanlarda %65,6 nüks, %39,6 progresyon , %29,1 metastaz izlendi.Bu sonuçlarla BCG kullanımının Nüksü, Progresyonu ve metastazı azalttığı görüldü. İKKT alan Ta hastalarında ise %50,0 nüks %17,6 progresyon %1,4 metastaz saptandı.Ta tanılı 6 hafta İKKT almamış olan hastalarda %19,3 nüks , %7,4 progresyon, %5,0 metastaz saptandı.İKKT kullanımının nüksü arttırdığı görüldü. Kliniğimizdeki bu çalışmadaki amaç parametrelerin kliniğimizdeki tedavi ettiğimiz hastaların prognozuna nasıl etki ettiğini değerlendirmek , gelecekte hastalığın seyrini ve doğru tedaviyi öngörmektir.

Anahtar Kelimeler: Mesane ürotelyal karsinom,Nüks,progresyon

## ABSTRACT

Non-muscle invasive bladder cancer : Where are we? **Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Urology, Samsun 2017.**In this study we aimed to evaluate of the prognostic factors in bladder cancers. Between January 2009 and January 2016 363 patients diagnosed with primary bladder cancer in Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Urology, which pathology report was urotelial carcinoma and at least 1 year follow-up .336 of the patients were male (92.6%) and 27 were female (7.4%). The male to female ratio was 9/1 and the average age was 68.9 (36-92). The mean follow-up time was 62 months (14-245). The tumor diameter was 3.5 cm (1-12). Of the 363 patients, 187 were diagnosed with Ta, 173 with T1, and 3 with Carcinoma in situ. In our study, 47.9% of the tumors were recurred, 20.9% progression, 12.4% indent metastasis and 11% muscle invasion were detected. It was found that 42.8% of Ta tumors and 67.6% of T1 tumors were recurred and 65% and 40% of 5 year recurrence free survivals respectively. T1 tumors were found to be 6 times more invasive than Ta tumors (34/6) According to the multivariate analysis of our work; It has been observed that patients with Ta-smoking increase recurrence risk, which is a high-grade and multiple focus tumor, increases the recurrence of multiple focus tumors in the T1 phase. The presence of female patients, smoking and a tumor over 3 cm increases the risk of progression, It was observed that the patients increased the risk of progression above 3 cm. When we examined the risk of metastasis in the patients with the disease, the risk was increased in female patients and above 3 cm tumors. Multiple and 3 cm above the tumor showed increased risk of metastasis. T1 patients; 33.6% recurrence, 15.5% progression, 14.2 metastases were detected in patients with BCG,.Recurrence of BCG use, It was seen to reduce progression and metastasis. In patients with ICCT in Ta,% 50.0 recurrence% 17.6% progression% 1.4 metastasis was detected. Patients who did not receive ICCT for 6 weeks had a recurrence rate of 19.3%, progression of 7.4%, and metastasis of 5.0%. The use of ICCT was found to increase recurrence. The purpose of this study in our clinic is to evaluate the effects of the parameters on the prognosis of the patients treated in our clinic, to anticipate the course of the disease and correct treatment in the future.

Key words: Non-muscle bladder urotelial cancer, recurrence, progression

## **GİRİŞ ve AMAÇ**

Mesane kanseri dünyada ve ülkemizde sık görülen bir kanser türüdür. Etiyolojik faktörler sigara, mesleki karsinojenler, mesanede yabancı cisim, enfeksiyonlar, pelvik radyasyon , kemoterapötik ajanlar , analjezikler,gıdalar ve genetik olarak sayılabilir. Hastalar %90'nın üzerinde ağrısız makroskopik hematüri ile başvurur ve hastaların tanısında ve tedavisinde ilk olarak Transüretral mesane rezeksiyonu yapılır (1). Spesmenlerin histopatolojik incelenmesi sonucuna göre evreleme amaçlı ileri tetkik yapmak gerekebilir.Mesane kanserinde tanı anında kasa invaziv olmayan,kasa invaze veya metastatik olarak ayrılır.Kasa invazyon varsa ve uzak metastaz yoksa ilk seçenek radikal sistektomidir.İkinci seçenek sistemik kemoterapidir.Metastatik hastalığın ise mortalitesi çok yüksektir ve tedavi olarak sistemik KT veya radyoterapi verilir(1). Eskiden yüzeysel mesane kanseri olarak adlandırılan bu hastalığın kendi içinde tedavilerinin ve prognozlarının çok farklı olması sebebiyle günümüzde bu hastalığa 'Kasa invaze olmayan mesane kanseri' denilmektedir (1). Kasa invaze olmayan mesane kanseri yüksek veya düşük dereceli, Ta veya T1 evresi ile CİS 'i kapsar ve mesane koruyucu yaklaşımla nüks oranı %50-70 ,progresyon oranı %20-30 civarındadır (1-3). Bu hastalarda evrelemeye ve risk gruplarına göre tedavi planı belirlenir.Buradaki asıl sorun evrelemeyi doğru yapmaktır çünkü kasa invaziv olmayan tümörlerin bir kısmı aslında kasa invazedir veya kısa zamanda kasa invazyon gösterebilir.(1-3)Tümörün nüks etmesi progrrese olması veya metastatik olması bazı parametrelere bağlıdır. Bu parametreler cinsiyet,sigara kullanımı, tümörün evresi,derecesi,boyutu,rezeksiyon tipi ve multifokalitesi, intrakaviter tedaviler olarak belirlenebilir.Amacımız bu parametrelerin kliniğimizde tedavi ettiğimiz hastaların prognoz ile ilişkilerini değerlendirmek; tümör nüksünü progresyonunu ve metastaz oranını etkileyen faktörleri öngörebilmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Mesane kanseri meme, akciğer, prostat ve kolorektal kanserlerinden sonra en sık saptanan kanserler arasında beşinci sıradadır. Dünyada en sık tanı alan 11.kanserdir, erkeklerde tüm malign tümörlerin %6-8'ini, kadınlarda ise %2-3'ünü oluşturur(1,2).Erkeklerde prostat akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra dördüncü sırada yer alır.(3) İnsidans ve prevalans oranları yaşla birlikte artarak yaşamın. sekizinci on yılında en üst seviyeye ulaşmaktadır.Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde tüm kanserlerin %6'sını, kadınlarda ise %2'sini oluşturur (5). Ortalama görülme yaşı 65-70'tir. Nadiren 40 yaş altında görülmekle beraber, genelde yaşlılardaki tümörlere göre daha iyi bir histolojik yapıya sahiptirler ve daha iyi prognoz gösterirler. Erkeklerde kadınlara oranla 2,5 kat daha fazla görülmektedir (6). Kadınlarda görülen mesane kanserlerinin daha agresif seyrettiği ve sağkalımın erkeklere göre daha düşük olduğu bilinmektedir. Mesane tümörünün sıklığı bölgelere ve ülkelere göre de değişkenlik göstermektedir. Avrupa, Kuzey Amerika ve Kuzey Afrika ülkeleri yüksek riskli olarak bildirilmiştir.(3).

Ülkemizde daha çok Karadeniz bölgesinde görüldüğü belirtilmişse de son yıllardaki istatistiklerde bunu İç Anadolu ve Ege bölgesi ile paylaşmaktadır (2). Ülkemizde epidemiyolojik bilgilerin kısıtlılığı nedeniyle kanser insidans verileri yetersizdir. 2006 yılında Eser ve ark.' tarafından sekiz ilin (İzmir, Eskişehir, Trabzon, Edirne, Erzurum, Antalya, Samsun, Bursa) kanser kayıt verilerine göre yapılan çalışmada, mesane kanserinin yaşa standardize insidans hızı erkeklerde 19.6/100.000, kadınlarda ise 2.5/100.000 olarak belirlenmiştir. İllere göre insidans hızı erkeklerde İzmir'de 24.8, Eskişehir'de 24.8, Trabzon'da 24.1, Edirne'de 18.8, Erzurum'da 18.5, Antalya'da 17.2, Samsun'da 16.8, Bursa'da 15.3 olarak bulunmuştur(12). Bu çalışmada; mesane kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde üçüncü sırada yer alırken, kadınlarda ise 13. sırada olduğu saptanmıştır.

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 (12).

## **2.2 ETİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ**

Mesane kanserinde etiyolojik faktörler arasında mesleki karsinojenler, sigara, kronik enfeksiyonlar, mesanede taş veya yabancı cisimler, pelvik radyasyon, sitotoksik kemoterapi, bazı analjezikler ve gıdaların yanı sıra genetik faktörler sayılabilir. Sigara mesane kanserlerinin bilinen en önemli etiyolojik faktördür. Her ne kadar bu ilişki akciğer kanserlerindeki kadar belirgin değilse de, mesane kanseri sigara ilişkisi bir çok kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Sigara içenler içmeyenlere göre ortalama 4 kat artmış risk altındadır. 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 (13). Erkeklerle benzer sigara içme alışkanlığına sahip kadınların kanında daha yüksek oranda 3- ve 4-aminobifenil-hemoglobin komplekslerinin saptanması epidemiyolojik verileri destekler niteliktedir (14). 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 bileşikler ve ansature aldehitler, sigarada bulunan potansiyel karsinojenlerdir (15)

Bütün mesane kanserlerinin %20'si mesleki karsinojenlere bağlı gelişmektedir. Boya, deri, petrol, lastik, alüminyum ve kimyasal sanayide kullanılmakta olan anilin, o-toluidin, 2-

naftilamin, 4-aminobifenil ve benzidin bu endüstrilerde çalışan işçiler için kanserojen özellik taşımaktadır (7).

Şistozomiazis ve mesane kanseri ilişkisi uzun yıllar bilinmektedir. 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 (16).

Siklofosfamid, belirgin bir doz cevap eğrisi yaratarak mesane kanseri riskinde artma yapar. Siklofosfamidin yıkım ürünlerinden akrolein ve fosfamid mustard DNA'ya bağlanarak mutasyonlara neden olur (16). Siklofosfamid tedavisi sırasında mesna uygulanması ile yıkım ürünlerinden akrolein inaktive olması ile mesane kanseri riski azaltılmış olur (17).

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 (17)

## **2.3 SINIFLAMA VE PATOLOJİ**

### **2.3.1 Histopatoloji**

Değişici epitel hücreli karsinom, mesane epitelinin malign neoplazmı olup ürotelyal karsinomların yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (18).

#### **2.3.1.1 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.

### **2.3.1.1.2 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 (19).

### **2.3.1.1.3 Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi (DMPÜN)**

DMPÜN üreter 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 (20).

### **2.3.1.1.4 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 (21).

### **2.3.1.1.5 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 (93-98). İnvaziv kansere dönüşüm oranı %8-35 oranında olup %34-74 oranlarında rekürrens gözlenir (21).

### **2.3.1.2 Papiller Olmayan "Flat" Lezyonlar**

#### **2.3.1.2.1 Ürotelyal Hiperplazi**

Ürotelyum kalınlığı artışı olmasına rağmen hücresel atipi bulunmaz. Kendi başına preneoplastik olduğu yönünde kanıt yoktur (21).

#### **2.3.1.2.2 Reaktif Atipi**

İntravezikal kateter, radyasyon veya enfeksiyona bağlı olarak gelişen ürotelyum nükleuslarında irileşme ve kabalaşma gözlenen benign bir lezyondur (22).

#### **2.3.1.2.3 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 (22).

#### **2.3.1.2.4 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 (101). 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 (21).



### **2.3.1.3 İnvaziv 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 (22).

İnvaziv ürotelyal karsinomların subtipleri: genellikle daha yaşlı erkeklerde görülen daha kötü prognozlu tümörlerdir Bu tümörler genellikle klasik invaziv karsinom gibi tedavi edilirken küçük hücreli karsinom ve lenfoepitelioma benzeri karsinom kemoterapi ile tedavi edilir (23).

### **2.3.2 Mesane Tümörlerinin Doğal Seyri**

Yeni tanı konulan tüm mesane kanserlerinin yaklaşık %70'i kasa invazivolmayan kanserlerdir ve bunların yaklaşık %30'u multifokaldir. Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin yaklaşık %70'i tekrarlayacak, %30'u progresyon göstererek kasa invaze veya metastatik hastalığa dönüşeceklerdir (24). Bunun istisnası CIS ve T1 Yüksek dereceli tümörlerdir. Bunlar kasa invaze olmayan mesane tümörü kabul edilmesine karşın progresyon oranları %50'ler civarındadır (25). Yaklaşık %20-30 olgu ise tanı anında kasa invaze tümörlerdir. Yeni saptanan kasa invaze tümörlerde yaklaşık %50'sinde ilk tanı anında nodal ya da metastatik hastalık bulunmakta ve yaklaşık 1 yıl içinde de bu hastalarda metastazlara ait klinik semptomlar belirgin hale gelmektedir (28). 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 (27). Tedavi edilmez ise; lokal ileri evre veya metastatik hastaların %85'i hastalıkları sebebiyle ölmekteydi (27,28).

## 2.4 EVRELEME

Evreleme, tümörün agresifliğinin göstergelerinden biri olup tümörün mesane duvarına ne derinlikte ilerlediğini göstermektedir. Evrelendirme, 2009 yılında yeniden belirlenen Union International Contre le Cancer ( UICC ) TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) klasifikasyonuna göre yapılmakta olup Tablo-1’de gösterilmiştir.

**Tablo-1:** Mesane kanseri 2002 TNM evrelemesi ( 2009 güncellemesi)

<b>T – Primer tümör</b>	
TX	Primer tümör belirlenmemiştir.
T0	Primer tümör için kanıt yoktur.
Ta	Noninvaziv papiller kanser
Tis	Karsinoma insitu- (flat tümör)
T1	Tümör subepitelyal konnektif dokuya yayılmıştır.
T2	Tümör kas tabakasına yayılmıştır
T2a	Tümör yüzeysel kas tabakasına (iç yarı) yayılmıştır.
T2b	Tümör derin kas tabakasına (dış yarı) yayılmıştır.
T3	Tümör perivezikal yağlı dokuya yayılmıştır
T3a	Tümör perivezikal dokuya mikroskopik yayılmıştır.
T3b	Tümör perivezikal dokuya makroskopik yayılmıştır.
T4	Tümör prostatik stroma, seminal vezikül, uterus, vajene veya pelvik ya da abdominal duvara yayılmıştır.
T4a	Tümör prostatik stroma, seminal vezikül, uterus veya vajene yayılmıştır.
T4b	Tümör pelvik ya da abdominal duvara yayılmıştır.
<b>N – Bölgesel Lenf nodları</b>	
NX	Lenf nodu belirlenmemiştir.
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yoktur.
N1	Tek bir bölgesel lenf nodu metastazı vardır-(hipogastrik, obturator, eksternal iliak ya da presakral lenf nodu metastazı).
N2	Multiple bölgesel lenf nodu metastazı vardır-(hipogastrik, obturator, eksternal iliak ya da presakral lenf nodu metastazı).
N3	Common iliak lenf nodlarına metastazı vardır.
<b>M – Uzak Metastaz</b>	
M0	Metastaz yok
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b	Diğer uzak metastazlar

## 2.5 TANI

Gros ağrısız hematüri yeni tanı konulan mesane tümörlü hastaların %85 inde birincil semptomdur ve mikroskobik hematüri gerçekte tüm hastalarda oluşur.Hematüri genellikle aralıklıdır ve ilk ataktan sonra idrar incelemesi normal olsa bile tekrar mutlaka incelenmelidir.  
(2)

Mesane tümörlü hastaların genellikle tipik bir fizik muayene bulgusu yoktur. Fakat anestezi altında boş mesane ile yapılacak bimanuel muayenede varsa pelvik kitle ve fiksasyon saptanabilir. Özellikle TUR sonrası bu muayenenin tekrarlanması ile geride kitle saptanırsa tümörün ileri evre olduğu söylenebilir. Mesane kanseri tanısında idrar sitolojisi, radyolojik görüntüleme, mesane tümör belirteçleri ve sistoskopi başvurulabilecek yöntemlerdir.PSA bakılması önerilir çünkü gros hematürilerin %10'u prostat kanseri ile ilişkilidir.(27) Hiçbiri %100 duyarlı olmakla birlikte şu an için mesane kanseri tanısında kullanılan ana tanı aracı sistoskopidir.

Sitoloji, idrardaki mesane yüzeyinden dökülmüş hücrelerin mikroskopik olarak incelenmesidir. Dökülen hücreler arasında normal veya neoplazik hücreler olabilir. Klasik olarak tümör hücreleri büyük nükleuslu, düzensiz ve yoğun bir kromatin ağı içeren yapıdadırlar. Özgüllüğü %100'e yaklaşmaktadır. Düşük dereceli tümörlerde yanlış negatif sonuçlar artmakta olup literatürde %35-%65 arasında değişen duyarlılık oranları bildirilmektedir, yüksek dereceli karsinomlarda ise %80'e ulaşan değerler bildirilmektedir (23,24).

### **2.5.1 Ultrasonografi (USG)**

USG, invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemi olup abdominopelvik ve transrektal olarak yapılabilir. Dolu mesane anekoik görünüm verdiği için mesane içindeki tümöral oluşum, mesane duvarından kaynaklanan bir dolmuş defekti meydana getirmekte ve saptanabilmektedir. USG'nin avantajları; ucuz, özel bir hasta hazırlığı gerektirmeyen ve günümüzde her yerde kolayca ulaşılabilecek bir tetkik olması, kontrast madde kullanımının riskli olduğu hastalarda yapılabilmesi olarak sayılabilir. Dezavantajları ise; kötü rezolüsyon, kötü yumuşak doku kontrastı, işlemi yapan kişinin tecrübesine bağlı olması ve tümör boyutuna bağlı olarak yanıltıcı olabilmesi olarak sayılabilir. USG; mesane boynu, kubbesi ve ön duvarındaki lezyonları tanımlamada yetersiz kalabilmektedir. Transrektal veya transvajinal yaklaşımlar ile yapılan ultrasonografi mesaneye yaklaşma sağladığından ve daha yüksek frekanslı probalar kullanıldığından duyarlılığı arttırmaktadır. Son zamanlarda transüretal veya endoluminal ultrasonografi tekniklerinin kullanılması, mini probalar kullanılarak, çok yüksek frekanslarda (20 MHz) intravezikal görüntüleme yapabilmeyi sağlamaktadır. Ancak bu teknikler özellikle yüzeysel (T<sub>a</sub> ve T<sub>1</sub>) hastalıkta mükemmel sonuç ve klinik evre ile uyum sağlarken, daha ileri evre hastalıklarda yüksek frekansın penetrasyon gücündeki azalmaya bağlı olarak yanıltıcı olabilmektedir. Ayrıca bu teknikler invaziv bir metod gerektirdiğinden sıklıkla sedasyon altında yapılabilen ve sistoskopi ile kıyaslandığında daha düşük duyarlılığa sahip olmaktadır (25).

### **2.5.2 İntravenöz Piyelografi (İVP)**

İVP diğer bir yöntem olup iyonize kontrast maddenin enjekte edilmesinden sonra direkt görüntülerinin alınması esasına dayanmaktadır. Bu yöntem, duyarlılığının yüksek olmamasına rağmen üst üriner sistemde aynı anda bulunabilecek ürotelyal tümörleri değerlendirmek için faydalıdır. Büyük tümörler kendini sistogram fazında mesanede dolmuş defekti şeklinde gösterir. İVP özellikle küçük lezyonlarda ve CIS'da düşük duyarlılığa sahiptir.

### 2.5.3 Sistoskopi

Sistoskopi, mesane mukozasının sistoskop aracılığı ile vizüel olarak kontrolüdür. Sistoskopi, rijid veya fleksibl sistoskoplara yapılabilir. Rijid sistoskopların; optiklerinin daha iyi olması, işlem kanallarının daha geniş olması nedeniyle aksesuar enstrümanların kullanımına daha kolay olanak sağlaması ve manipulasyon kolaylığı gibi avantajları vardır. Fleksibl sistoskopların ise; hasta açısından daha konforlu olması, yüksek mesane boynunu daha kolay aşabilmesi ve enstrüman ucunun rotasyon yeteneği sayesinde hemen her açıdan mesanenin inspeksiyonunun yapılabilmesi gibi avantajları mevcuttur. Her tanı aracının avantaj ve dezavantajı bulunmaktadır. Sistoskopi için dezavantajlar; insana bağlı hatalara açık olması, prosedürün kısıtlamaları (enflamatuvar olaylar, hipertrofiye prostat, kanama, divertiküllerin varlığı vb. nedenlerden ötürü kötü görüntü) ve düz lezyonların (karsinoma in situ) tanımlanmasındaki zorluk olarak sayılabilir. Sistoskopi için yanlış negatif sonucun %10-40 arasında değişen oranlarda olduğu tahmin edilmektedir (26). Bu nedenle genellikle sitoloji ile desteklenmektedir. 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, kasa invaziv olmayan mesane kanserindeki karar verme sürecinde, tedavi ve prognozda ilave bilgiler sağlayıp sağlamayacağı, konuyla ilgili çok merkezli prospektif verilerin eksikliği nedeniyle henüz bilinmemektedir (29,30).

#### **2.5.4 Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Mesane kanserinin evrelemede 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 (31,32) bazı çalışmalarda özellikle lokal evrelemede BT'nin güvenilir bir teknik olmadığı savunulmaktadır (33). 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 enjeksiyonu sonrası yaklaşık 60. saniyede opaklaşma gözlenir (34). TUR 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 (35). 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 (36).

#### **2.5.5 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

MRG mesane tümörü tespiti için bir tarama testi değildir ve genellikle tümör varlığı ispatlanmış olgularda uygulanır (37). Literatürde MRG' nin evrelemedeki doğruluğu %50-%90 arasında bildirilmiştir (38,39). MRG ile erken evre tümörleri (Tis, Ta, T1 ve T2a) güvenilir bir şekilde ayıramamaktadır (40). Ancak Takeda ve ark.endorektal koil ile yaptıkları çalışmada, kontrastlanma sonrası belirgin bir submukozal opaklaşma olduğunu ve bu şekilde mesane duvarının 3 tabakaya ayrılabilirdiğini saptamış ve Tis,T1 ve T2 tümörlerin ayrılabilirdiğini söylemişlerdir (41). Tekes ve ark.ise dinamik kontrastlı MRG inceleme ile kas invaziv olmayan tümörlerin; invaziv tümörlerden ve organ sınırlı tümörlerin; perivezikal invazyonu olanlardan ayırımında doğruluğu sırası ile %85-82 olarak belirtmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada tümör evrelemede en sık yanılmanın üst evrelemede olduğunu belirtmişlerdir (42).MRG aynı zamanda radyoterapi öncesinde prognostik bilgi sağlama açısından (43), kemoterapi ve radyoterapiye cevaben değerlendirilmesinde kullanılabilir (44).

## 2.6 PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Kasa invaziv olmayan mesane tümörleri ile ilgili birçok büyük çalışma grupları, çeşitli prognostik faktörler ile ilgili tanımlamalarda bulunmuşlardır (45,46). İnvaziv hastalığa dönüşümde en önemli faktörler grade ve T kategorisidir.EAU kılavuzunda nüks ve progresyon oranın tahmin edilebilmesi için skora tablosu yapılmıştır.(Tablo-2). Prognostik faktörler baz alınarak, kasa invaziv olmayan mesane tümörleri aşağıdaki gibi risk gruplarına ayrılabilir:

a-Düşük riskli tümörler: Tek, Ta, düşük dereceli , <3 cm büyüklük

b-Yüksek riskli tümörler: T1, yüksek dereceli, multifokal veya yüksek rekürrensli, Tis

c-Orta riskli tümörler: Tüm diğer tümörler, Ta-T1, multifokal, Tümör çapı >3 cm

**Tablo-2 EAU risk sınıflaması**

<b>Faktör</b>		<b>Nüks skoru</b>	<b>Progresyon skoru</b>
<b>Tümör sayısı</b>	<b>tek</b>	0	0
	<b>2-7</b>	3	3
	<b>&gt;8</b>	6	3
<b>Tümör çapı</b>	<b>&lt;3</b>	0	0
	<b>&gt;3</b>	3	3
<b>Önceki nüks oranı</b>	<b>Primer</b>	0	0
	<b>&lt;1 nüks /yıl</b>	2	2
	<b>&gt;1 nüks/yıl</b>	4	2
<b>Evre</b>	<b>Ta</b>	0	0
	<b>T1</b>	1	4
<b>Cis birlikteliği</b>	<b>yok</b>	0	0
	<b>var</b>	1	6
<b>Derece</b>	<b>G1</b>	0	0
	<b>G2</b>	1	0
	<b>G3</b>	2	5
<b>Toplam skor</b>		0-17	0-23

2017 yılı Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda kasa invazive olmayan mesane tümörünün primer değerlendirilmesinde öneriler (44);

-Hasta anamnezi alınmalı

-Hematüri ile başvuran hastalarda üriner sistem USG ilk değerlendirmede kullanılabilir

- İlk tanı anında seçilmiş olgularda BT-Ürografi (veya İVP) ile ileri görüntüleme yapılmalıdır.(Örnek olarak trigon tümörleri,multiple veya yüksek dereceli tümörü olanlar)

-Mesane kanseri şüphesi oluşturan bulguları olan hastalara sistoskopi yapılması önerilir.Sistoskopi yerine sitoloji veya herhangi bir non-invaziv test alternatif olamaz

-Sistoksopide tümörün bütün makroskopik özellikleri (yeri,boyutu,sayısı ve görünümü) ve mukozal anormallikler belirtilmeli.Mesane diyagramı (Şekil-1) kullanılması önerilmektedir.

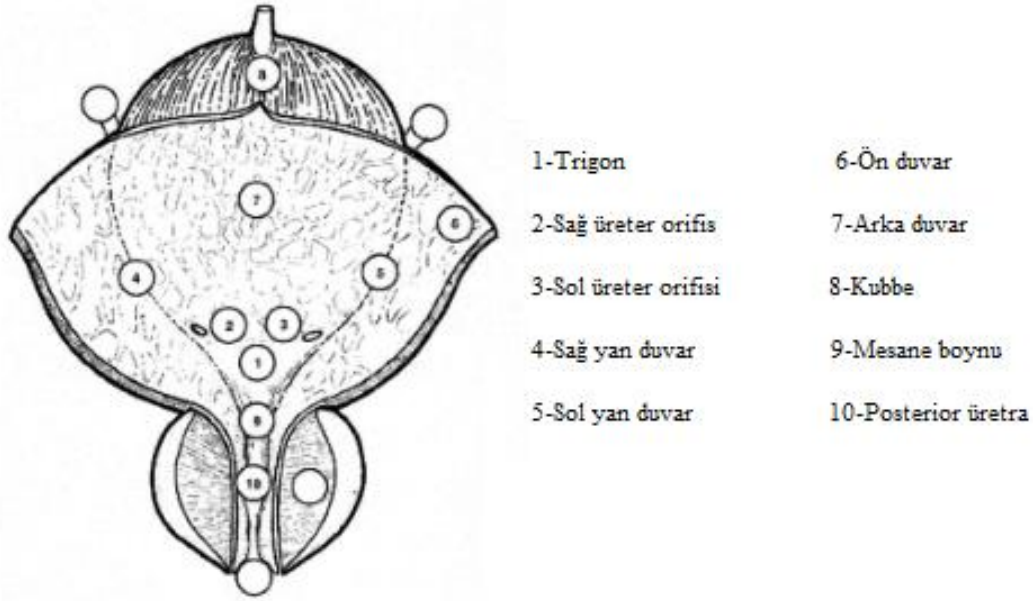
-Yüksek dereceli tümörleri saptamada sistoskopiye yardımcı olarak idrarın sitolojik incelenmesi yapılabilir.

-Sitoloji için taze idrar örneği kullanılmalıdır.Sabah idrarı yüksek sitoliz oranından dolayı uygun değildir.

-Şüpheli ilk idrar sitoloji durumunda sitoloji tekrar edilmeli.



**Şekil-1: Mesane diyagramı**



## **2.7 TEDAVİ**

### **2.7.1 Transüretral Rezeksiyon (TUR-M)**

Kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinde öncelikle uygulanacak standart tedavi yöntemi, spinal ya da genel anestezi altında, 90 derecelik loople monopolar veya bipolar elektrokoterin kullanılmasıyla tekniğine uygun yapılan komplet rezeksiyondur ve en kritik aşamayı içerir. TUR, başlangıç tedavisidir ve iki amacı vardır. Birincisi görünen tüm tümörleri çıkarmak ikincisi ise evre ve dereceyi belirlemek için spesmen sağlamaktır-(48). Tümör büyük ve invaziv görünümlü ise TUR öncesi ve sonrası bi manuel muayene yapmak faydalı olacaktır.Fiksasyon veya rezeksiyon sonrası palpe edilen kitle varlığı lokal ileri hastalığı düşündürür.

Komplet TUR-M için tüm görülebilen lezyonların rezeksiyonu, tümör sınırındaki normal mukoza görülebilene kadar rezeksiyon, tümör tabanındaki normal kas tabakası görülebilene kadar rezeksiyon ve mümkünse prosedür tamamlandıktan sonra farklı bir cerrahın tümör kalmadığını doğrulamak için mesane lümenini doğrulaması temel cerrahi prensiplerdir (49).

Mesane değerlendirilirken yarı yarıya boş tutulması gerekmektedir. Mesaneyi sadece içerisini görebilecek kadar doldurularak yapılan devamlı irigasyon mesane duvar hareketini minimize eder ve aşırı distansiyon nedeniyle oluşan detrusör incelmesini azaltır. Çok dolu mesanede bazı lezyonlar gözden kaçabilir. Küçük lezyonlar silinebilir. Zor görülen lezyonlar görüldükleri an rezeke ya da koterize edilmelidir. 30 derecelik lens ile görülemeyen anterior lezyonlar 70 derecelik lens ile daha rahat gözlemlenir (49).

2017 yılının Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda TUR-M basamakları sistematik şekilde anlatılmıştır (44) ;

- Anestezi altında bi manuel muayene yapılmalı
- Vizüel kontrol altında rezektoskop ile girilerek tüm üretra görülmelidir
- Mesanenin tüm ürotelyal yüzeyi incelenmelidir
- Prostatik üretradan gerekirse biyopsi alınmalı
- Gerektiğinde punch biyopsi alınmalı
- Tümör rezeke edilmelidir
- Cerrahi sırasında bulgular rapor/kayıt edilmeli
- Patolojik değerlendirme için alınan parçanın tam olarak tanımı yapılmalı

TUR-M basamakları ;

-Rezeksiyon tek ya da parçalar halinde (tümörün egzofitik kısmı, altta yatan mesane duvarı, tümör rezeksiyon sınırları) uygulanmalı. Speysmen, Ta düşük dereceli tümörler dışında kas tabakasını da içermelidir.

-TUR-M sırasında doku bozulmasını önlemek için koterizasyondan kaçınılmalı.

-Anormal görünen ürotelyumdan biyopsi alınması önerilmektedir.Sitoloji pozitifliğinde veya yüksek dereceli egzofitik tümör (papiller olmayan görünüm)şüphesinde normal dokulardan da (trigon,kubbe sağ sol anterior ve posterior duvar) biyopsi önerilmektedir.Eğer yeterli donanım varsa PDD (Fotodinamik tanı) eşliğinde biyopsi önerilir.

-Mesane boynu tümörü olgularında, mesanede CİS veya CİS kuşkusu varsa, mesanede tümör olmadığı halde sitoloji pozitif ise veya görünürde prostatik üretrada anormallikler varsa

prostatik üretradan biyopsi alınmalı.İlk işlem sırasında biyopsi yapılmamışsa ikinci rezeksiyonda biyopsi işlemi yapılmalıdır.

-Prostatik üretradaki anormal görülen yerlerden ve saat 5 ve 7 hizasındaki prekolliküler alandan rezektoskop ile biyopsi alınmalıdır.Primer kasa invaze olmamış tümörlerde stromal invazyondan kuşkulandırmıyorsa forsepsle ve soğuk bıçakla biyopsi de alınabilir.

-Farklı yerlerden alınan rezeksiyon ve biyopsi örnekleri ayrı kaplarda ve ayrı etiketlerle patoloğa ulaştırılmalıdır.

-TUR-M raporunda rezeksiyonun boyutu ve komplet rezeksiyon olup olmadığının yanı sıra tümörün görünümünde belirtilerek işlemin tüm basamakları tanımlanmalıdır.

-Sitolojinin pozitif olduğu ancak sistoskopide tümörün görülmediği durumlarda CİS (random ya da PDD eşliğinde biyopsi ile), üst üriner sistem tümörleri ve prostatik üretra tümörleri (prostatik üretra biyopsisi ile) dışlanmalıdır.

### 2.7.2 Yinelenen TUR-M (ReTUR-M)

Aşırı tümör volümü, anatomik ulaşılmazlık, erken sonlandırmayı gerektiren medikal instabilite ve perforasyon riski nedeniyle komplet rezeksiyon her zaman mümkün olmayabilir. Bunun yanında yüksek riskli hastalarda re-TUR yapılmalıdır. 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 kasa invaziv evreye yükseldiği gösterilmiştir (50). Tüm bu çalışmaların sonuçları kasa inaziv olmayan mesane tümörlerinde ek tedavi seçeneklerine geçilmeden önce doğru bir evreleme yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle yüksek riskli yüzeysel 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 (48). 2017 yılının Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda Re-TURM yapılması gereken durumlar şu şekilde sıralanmıştır (44);

-İlk TUR-M inkomplet/şüpheli ise

-İlk rezeksiyonda primer CİS veya Ta G1 dışındaki patolojilerde piyeste kas tabakası izlenmemişse

-Tüm T1 tümörlerde

-Tüm Yüksek dereceli/G3 tümörlerde (primer CİS harici)

### 2.7.3 İntrakaviter Kemoterapi

TUR-M'den sonraki 6 saat içinde uygulanan tek doz epirubicin veya mitomycin, rekürrensi %50 oranında düşürdüğünden mesane perforasyon şüphesi olan vakalar dışında tüm kasa invaziv olmayan mesane tümürlü hastalarda önerilmektedir. 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 (51)

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 (53,54).

Yüksek riskli hastalarda (örneğin Ta-T1, rekürren, multipl tümörler ) 4-8 haftalık kür tedavileri uygulanmalıdır. Ciddi mesane irritasyonu bulguları varlığında yakınmaları ağırlaştırmamak için ve daha sonra gelişecek mesane kontraksiyonunu önlemek üzere tedavi ertelenmeli veya durdurulmalıdır (53,54)

#### **2.7.4 İdame Kemoterapisi**

Kemoterapötik ajanların instillasyonlarının tekrarlanması yarar net olarak tanımlanmamıştır. Ancak rekürrens ve progresyon olasılığı yüksek hastalarda ilk indüksiyon tedavisini takiben aylık intravezikal uygulamalara devam edilmesi önerilmektedir. Orta riskli hastalarda idame kemoterapisinin 6 aydan daha uzun sürdürülmesinin, rekürrensleri ve/veya progresyonu önlemede bir yararı olduğu kanıtlanmamıştır (52).

#### **2.7.5 Rekürren Hastalığın Tedavisi**

Bu durumda başlangıç tedavisi yeniden uygulanabilir. Yüksek riskli ve multipl rekürren hastalıkta ise intravezikal ajan BCG ile değiştirilmelidir (53). Kas invazyonu gelişen T1 hastalar ise invasiv hastalığa uygun şekilde tedavi edilmelidir (53,54).

## 2.7.6 İntravezikal Uygulanan Kemoterapötik Ajanlar

Bugün kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinin intravezikal tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir (54).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 instilasyon) 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 önlenbilir (54).

2017 yılının Avrupa Üroloji Derneğinin önerileri (44) ;

-TUR-M sonrası yılda  $\leq 1$  rekürrens gösteren muhtemel düşük – orta risk tümörlerde ve EORTC rekürrens skoru  $< 5$  tümörlerde ilk 24 saatte erken tek doz instilasyon önerilmektedir

-Erken dönem tek doz kemoterapi yaygın TUR-M sonrası intra veya ekstraperitoneal perforasyon şüphesi olanlarda veya belirgin kanaması olanlarda atlanmalıdır.

-Uygulama sonrası mesane sondasının akımının kontrol edilmesi için hemşirelere/hastabakıcılara bilgi verilmelidir.

-İntravezikal kemoterapi takvimi optimal olarak belirlenmemiş olsa da tedavi bir yılı geçmemelidir

- İntravezikal kemoterapide ilacın optimal pH da etki göstermesi için işlem öncesi ve sırasında sıvı alımının azaltılması önerilir.

-İnstilasyon süresi 1-2 saat olmalıdır

### 2.7.7 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 (53) ve bunu mesane mukozasında; CD4, CD8 ve makrofajlarla oluşan yoğun inflamatuvar tepki ile devam ettirir (56).Yüksek riskli kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinde bilinen en etkili ajandır.Son zamanlarda progresyonu da önlediği yolunda yayınlar bulunmaktadır (136).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 (56).Farklı BCG suşlarının birbirlerine üstünlüğü de yoktur (56).

En sık görülen yan etkiler, mesane irritasyonuna bağlıdır.Ancak BCG sepsisi, granüloamatöz prostatit, orşit ve hepatit gibi nadir görülen bazı ciddi komplikasyonlarının yanısıra grip benzeri hafif yakınmalar da ortaya çıkabilir.Nonsteroidal anti-inflamatuvarlar, spazmolitikler irritatif semptomları gidermede genelde yeterlidir.Rutin antibiyotik kullanımı BCG'nin etkisini azaltacağından rutin önerilmemektedir. Semptomatik granüloamatöz prostatit hastalarına 3 ay süreyle izoniazid ve rifampisin önerilmektedir (55,57). hematüri bulunduğu 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 (57).

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 (57).

Başarısız BCG intravezikal tedavisinden sonra kemoterapi hala etkili bir tedavi şekli olabilir.BCG ile birlikte (ardışık) kemoterapötik ajanların kullanılması halen araştırılmaktadır (55).

2017 yılının Avrupa Üroloji Derneğinin önerileri (44) ;

-Orta ve yüksek riskli tümörlerde TUR-M sonrası BCG rekürensisi azaltmaktadır ve tek başına TUR-M veya TUR-M+İntravazikal Kemoterapi den daha üstün olduğu gösterilmiştir

-Optimal etkinlik için idame verilmelidir.

-3 yıllık idame BCG 1yıllık idame tedaviden yüksek risk grubu (Orta risk grubu dahil değil) hastalarda rekürensisi önleme açısından daha etkilidir.

-Önceki intrakaviter kemoterapi tedavilerin BCG ye etkisi yoktur

-BCG başarısızlığında Radikal sistektomi düşünülmelidir.

-BCG için kesin kontraendikasyonlar;

-TUR-M sonrası ilk 2 hafta içinde

-Makroskopik hematürisi olan hastalarda

-Travmatik üretra kateterizasyonu sonrası

-Semptomatik idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda



### **2.7.8 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 rekürrenslere 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 düşünülebilir (58). Bununla birlikte vakaların yaklaşık % 70 inde mesaneyi korumak mümkündür.

### **2.7.9 T1 Yüksek Dereceli Ürotelyal Mesane Tümörlerinin Tedavisi**

T1 Yüksek dereceli ürotelyal mesane tümörlerinin yüksek progresyon olasılığından dolayı bazı otörler mükemmel sağkalım oranlarını ileri sürerek erken sistektomi önermektedirler. Bu vakaların % 50 sinde intravezikal BCG ya da kemoterapi ile mesanenin korunması mümkündür (54). Ancak 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 (55).

2017 yılının Avrupa Üroloji Derneği kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinde adjuvan tedavi için önerilerini şu şekilde vermiştir (44) ;

- Hastalara öncelikle sigara bırakılması önerilmelidir
- TUR-M sonrası risk gruplarına göre intravezikal tedavi belirlenmeli
- Düşük riskli veya öncesinde düşük rekürrens riski olan orta riskli olduğu düşünülen mesane tümörlerinde postoperatif erken dönemde intrakaviter kemoterapi önerilmektedir

-Orta riskli tümörlerde (Hemen instilasyon yapılan veya yapılmayan) 1 yıl tam doz BCG tedavisi (indüksiyon tedavisine ek 3,6,12. aylarda 3 haftalık instilasyon) veya en fazla 1 yıl olacak şekilde idame kemoterapi önerilmektedir. Son tedavi kararı tedavilerin etkinliği ve yan etkisine bağlı olarak düşünülmelidir.

-Yüksek riskli tümörlerde 1-3 yıl tam doz intravezikal BCG (indüksiyona ek olarak 3,6,12,18,24,36. aylarda 3 haftalık instilasyon şeklinde) uygulanmalıdır. İkinci ve üçüncü yıl uygulamalarının faydaları kar zarar oranına göre değerlendirilmelidir.

-Prostatik üretradaki epitel dokusunda CİS olan hastalarda intravezikal BCG uygulanması sonrası TUR-P önerilir

-BCG başarısız hastalarda radikal sistektomi endikedir

- Yüksek tümör progresyonu olan hastalarda erken dönemde radikal sistektomi düşünülmelidir

## **2.8 Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanserlerinde Takip**

Kasa invaziv olmayan 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 düşük dereceli, çap <3cm) tümörlerde, izleme amacıyla yapılacak sistoskopi; nüks riskinin fazla olmaması nedeniyle (58) 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 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 yapılincaya kadar devam eder.

TUR-M sonrası ilk 4 yıl içerisinde nüks görülen hastalarda aynı durum, yaşam boyu tekrarlamaktadır (62).Elimizdeki verilere göre 5 yıl içerisinde herhangi bir nüks görülmeyen tek Ta düşük dereceli tümörlerde, izlemin beşinci yıl sonunda durdurulması önerilebilir.Diğer bütün vakalarda ise bu izleme, 10 yıl; yüksek risk grubunda ise ömür boyunca devam etmelidir (63).

Bazı merkezler kasa invaziv olmayan mesane kanserinin izlenmesinde sistoskopinin yerine, travmatik olmaması nedeniyle ultrasonografiyi tercih etmektedir (64).USG, birkaç milimetre çapındaki yüzeysel mesane kanserini gösterebilirse de bu yöntemin sistokopiye kıyasla ne derece güvenilir olduğu henüz gösterilmemiştir.

Sitolojik preparatlar, düşük gradeli kasa invaziv olmayan mesane kanserindeki anormallikleri çoğu zaman gösterememektedir (65,66.). 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 (69).

Kasa invaziv olmayan mesane kanserinin izlenmesi sırasında üst üriner sistemde tümör gelişmesi, son derece ender olduğundan, rutin olarak IVP yapılmasına ihtiyaç yoktur (62,63). Çok fazla sigara içenler, sanayi işçileri ve yüksek riskli tümörü olanlar gibi özel hasta gruplarında ya da vesikoüreteral reflü vakalarında, üriner kanal tümörlerine yüksek bir sıklıkta rastlanır.En yüksek sıklık, CIS lezyonlarda beklendiğinden, izleme sırasında sitolojik bulgular pozitif geldiği sürece, IVP de yapılmalıdır (70).

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 (71).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.Mesane CIS görüldüğünde, prostat biyopsisine de ihtiyaç vardır (72).2017 yılı Avrupa Üroloji Derneği klavuzunda kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinde takip için önerileri şu şekilde verilmiştir (44) ;

-Ta,T1 ve CİS tümörlerinin takibi düzenli sistoskopidir

-Düşük riskli olgularda 3 ayda bir sistoskopi yapılmalıdır.Negatif çıkarsa daha sonraki sistoskopinin 9 ay sonra ,takiben 5yıl boyunca yılda bir yapılması tavsiye edilir

-Yüksek riskli tümörü olanlarda 3 ayda bir sistoksopi yapılmalı ve üriner sitoloji alınmalı.Eğer negatifse daha sonraki sistoskopi ve sitoloji 2 sene boyunca 3 ayda bir,ve 5 seneye kadar 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir tekrarlanmalıdır.

-Orta riskli tümörü olan olgularda kişisel ve sübjektif faktörlere uyumlu olarak sistoskopi ve sitoloji kullanılarak yukardakilerinaraıdan birizlem şeması belirlenmelidir.

-Yüksek riskli tümörlerde yıllık olarak üst üriner sistem görüntülmesi (BT-Ürografi / İVP ) tavsiye edilmektedir.

-Günübirlik sistoksopide şüpheli bulgular varsa veya sitoloji pozitif ise genel anestezi altında sistoskopi yapılmalı ve mesane biyopsileri alınmalıdır.

-CİS olan olgularda intravezikal tedavi sonrası ( 3. veya 6.ayda) random biyopsi veya PDD eşliğinde biyopsi önerilir.

-Mesanede görünür tümörü olmayan ve sitolojisi pozitif olan olguların izlemi sırasında randomize biyopsiler ya da ektravezikal yerleşimlerin araştırılması (BT ürografi/prostatik üretra biyopsileri) tavsiye edilmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 2017/294 sayılı izni ile çalışma yapılmıştır.

Ocak 2009 - Ocak 2016 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve mesane tümörü ön tanısıyla TUR-M yapılan, patoloji raporu ürotelyal karsinom raporlanan ve en az 1 yıllık takipleri olan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. İlk tanıda TUR-M patolojisi T2 gelen, takipleri 1 yılın altında olan, TUR-M sonrası kontrole hiç gelmemiş, başka sebeplerden dolayı kısa zaman sonra yaşamını yitirmiş veya kayıtları tam olmayan hastalar inceleme dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların kayıtlardan başvuru semptomları ,yaş, cinsiyet, sigara kullanıp kullanmadığı, sistoskopideki tümör çapları ve tümörün multifokal olup olmadığı incelendi. Yüksek riskli hastalara BT veya MR ile evreleme amaçlı radyolojik görüntüleme yapıldı. Tüm spesimenler rutin patolojik incelemeye alındı. Tümör evresi 2009 American Joint Committee on Cancer TNM sınıflamasına ve tümör derecesi 2004 WHO sınıflamasına göre değerlendirildi. Başvuru semptomları nüks ve progresyon açısından karşılaştırıldı. Evreye göre cinsiyet, sigara kullanımı , multifokalite ,tümör boyutu , tümör derecesi ve rezeksiyon tipi nüks, progresyon ve metastaz açısından incelendi. Ta evresindeki İKKT kullanan ve kullanmayan hastaların tümör boyutu, multifokal tümörü , tümör derecesi, rezeksiyon tipi nüks, progresyon ve metastaz açısından incelendi. T1 evresindeki BCG kullanan ve kullanmayan hastaların tümör boyutu, multifokal tümörü , tümör derecesi, rezeksiyon tipi nüks, progresyon ve metastaz açısından incelendi. BCG alan T1 evresindeki hastalar ile Ta evresindeki hastalar karşılaştırıldı. İKKT alan Ta evresindeki hastalar ile T1 evresindeki hastalar karşılaştırıldı. Postoperatif erken dönemde ve idame olarak kullanılan İntrakaviter kemoterpötik ajanlar nüks açısından karşılaştırıldı. Ta ve T1 evresindeki hastaların nüks ve progresyon zamanları multifokalite, tümör boyutu ve intrakaviter tedaviye göre karşılaştırıldı. Evreye göre nüksüz sağkalım, progresyonsuz sağkalım , genel sağkalım analizleri yapıldı. Tümör boyutunun, tümör evresinin, tümör derecesinin, multifokalitenin, sigara kullanımının genel sağkalıma etkileri analiz edildi. Evreye ve tümör derecesine göre re-TUR sonuçları karşılaştırıldı. CİS tanılı hastaların yüksek dereceli tümörler ile karşılaştırılması yapıldı ve nüks , progresyon zamanları karşılaştırıldı. Evreye göre kasa invazyon süreleri karşılaştırıldı ve radikal sistektomi sonuçları incelendi.

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ile incelendi. Normal dağılımı olmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Nicel veriler ortanca (min-mak) şeklinde sunulurken nitel veriler frekans (yüzde) şeklinde sunuldu. Çalışmada sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu kullanılarak yapıldı. Grupların karşılaştırılmalarında tek değişkenli regresyon ve çok değişkenli regresyon analiz metodu uygulandı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.



#### 4. BULGULAR

Toplam 491 hastanın kayıtları incelendi.128 hasta inceleme dışı bırakıldı.Toplam 363 çalışmaya dahil edildi.Hastalarının yaş ortalaması 68,9 (36-92) yıl, ortalama tümör çapı 3,5 (0,5-12) cm, ortalama takip süresi 62 (14-245) ay olarak bulundu.Hastaların %91,1'i makroskopik hematuria ile başvurduken, %5,7'si irritatif semptomlar ile başvurdu.Yapılan analizde irritatif semptomların nüks ve progresyon oranları hematüriye göre anlamlı bulunmuştur.Bulgular Tablo -2'de verilmiştir.Kasa invaze olmayan mesane tümörlü olgunun genel ve kanser özellikleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

**Tablo- 3.Başvuru semptomları**

Hasta sayısı(n)	n	Başvuru semptomu (%)	Nüks n (%)	p	Progresyon n(%)	p
	331	Hematüri (91,1)	176(53,2)	<b>0,013</b>	67(20,2)	<b>0,003</b>
	21	İrritatif semptomlar (5,7)	17(81,0)		10(47,6)	
	11	Nonspesifik (3,2)	4(36,3)		0	

**Tablo-4. Hastaların genel ve kanser özellikleri**

		n (%)
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	336 (92,6)
	Kadın	27 (7,4)
<b>Sigara</b>	Kullanan	232 (63,9)
	Kullanmayan	131 (36,1)
<b>Tümör sayısı</b>	Tek odak	191 (52,6)
	Multiple odak	172 (47,4)
<b>Tümör çapı</b>	≤ 3 cm	228 (62,8)
	>3 cm	135 (37,2)
<b>Evre</b>	pTa	187 (51,5)
	pT1	173 (47,6)
	CİS	3 (0,9)
<b>Derece</b>	Düşük	185 (51)
	Yüksek	178 (49)
<b>İntrakaviter tedavi</b>	BCG (1-3 yıl)	104 (28)
	İntrakaviter KT (6 hafta)	94 (25)
<b>Takip</b>	Nüks	197 (47,9)
	Progresyon	77 (20,9)
	Metastaz	46 (12,4)
<b>Toplam</b>		363 (100)

Patolojik evre Ta olan 187 hasta ve T1 olan 173 hastanın nüks, progresyon ve metastaz ilişkisi Tablo-3’de verilmiştir.T1 evresindeki hastaların Ta evresine göre nüks progresyon ve metastaz riski daha yüksek bulundu.

**Tablo-5: Evre ile nüks, progresyon ve metastaz ilişkisi(Ki-kare testi)**

	<b>Ta</b>	<b>T1</b>	<b>p</b>
<b>n</b>	187	173	
<b>Nüks</b>			
Var	80 (%42,8)	117 (%67,6)	<b>0,021</b>
Yok	107	56	
<b>Progresyon</b>			
Var	27 (%14,4)	50 (%28,9)	<b>0,014</b>
Yok	160	123	
<b>Metastaz</b>			
Var	7 (%3,7)	39 (%22,5)	<b>&lt;0,001</b>
Yok	180	134	



## Evre Ta Genel Özellikler

Ta evresindeki 187 hastanın yaş ortalaması 67,2 (38-92) yıl, ortalama tümör çapı 2,7 (1-12) cm idi. Hastaların genel özellikleri Tablo-5’de gösterilmiştir.

**Tablo-6: Evre Ta genel özellikler**

<b>n</b>	<b>187</b>
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	177 (%94,7)
Kadın	10 (%5,3)
<b>Sigara</b>	
Kullanan	115 (%61,5)
Kullanmayan	72 (%38,5)
<b>Tümör Sayı</b>	
Tek odak	122 (%65,2)
Multiple odak	65 (%34,8)
<b>Tümör çapı</b>	
> 3 cm	34 (%18,2)
≤3 cm	153 (%81,8)
<b>Postoperatif erken dönem tek doz İKKT</b>	
Var	170 (%90)
Yok	17 (%9)
<b>Derece</b>	
Düşük	169 (%90,4)
Yüksek	18 (%9,6)
<b>Karsinoma in situ (CİS)</b>	
Var	3 (%1,6)
Yok	184 (%98,4)
<b>Altı haftalık İKKT</b>	
Var	68 (%36,4)
Yok	119 (%63,6)
<b>BCG kullanımı</b>	
Var	24(%12,8)
Yok	163 (%87,2)

## Evre Ta Nükse Etkili Faktörler

Ta evresinde 80 (%42,7) hastada nüks izlendi. Multiple odaklı, İKKT alan ve BCG alan tümörlerde nüks riski artarken cinsiyet, sigara kullanımı, tümör boyut ve derecesiyle nüks arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi. Komplet rezeksiyon yapılan hastalarda tümörün multiple odaklı olması nüks riskini artırırken bu grupta tümörün derecesinin etkili olmadığı saptandı.

Evre Ta nüks özellikleri Tablo-6'de verilmiştir.

**Tablo-7: Evre Ta nüks tablosu (Ki-kare testi)**

Ta	Nüks			p
	Var (n)	Yok (n)	Oran (%)	
<b>Ta</b>	80	107		
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	76	101	42,9	0,855
Kadın	4	6	40,0	
<b>Sigara</b>				
Sigara var	53	62	46,1	0,248
Sigara yok	27	45	37,5	
<b>Tümör sayısı</b>				
Tek odak	35	87	28,7	<0,001
Multiple odak	45	20	69,2	
<b>Tümör boyutu</b>				
> 3 cm	17	18	49,2	0,385
≤3 cm	63	89	41,8	
<b>Derece</b>				
Yüksek dereceli	7	11	38,9	0,726
Düşük dereceli	73	96	43,2	
<b>Komplet rezeksiyon</b>				
Tek odak	35	86	28,9	<0,001
Multiple	36	13	73,5	
Düşük derece	65	89	42,2	0,716
Yüksek derece	6	10	37,5	

## Evre Ta Progresyona Etkili Faktörler

Ta evresinde 28 (%14,9) hastada progresyon görüldü. Progresyonlacinsiyet arasında fark izlenmezken sigara kullanımında riskin arttığı görüldü.Tümör derecesinde farklılık gözlenmezken multiple odaklı ve 3 cm den büyük tümörlerde progresyon riskinin arttığı saptandı.Komplet rezeksiyon yapılan hastalarda tümörün multiple odaklı olması durumunda progresyon riskinin arttığı görüldü.BCG alan hastalarda nüks riski artarken,İKKT alanlarda farklılık gözlenmedi.

Evre Ta progresyon özellikleri Tablo-7'da gösterilmiştir.

**Tablo-8: Evre Ta progresyon tablosu** (Ki-kare testi)

Ta		Progresyon			p
		Var (n)	Yok (n)	Oran(%)	
Ta	n	28	159		
Cinsiyet	Erkek	25	152	13,6	0,150
	Kadın	3	7	30,0	
Tümör sayısı	Tek odak	10	112	8,2	<b>0,001</b>
	Multiple odak	18	47	26,2	
Tümör boyutu	≤3 cm	15	138	9,8	<b>&lt;0,001</b>
	> 3 cm	13	21	36,4	
Derece	Düşük dereceli	24	145	13,7	0,329
	Yüksek dereceli	4	14	22,2	
Sigara	Sigara var	23	92	19,1	<b>0,021</b>
	Sigara yok	5	67	6,9	
Komplet	n	20	150	11,8	
	Multiple odak	10	39	20,4	<b>0,025</b>
	Tek odak	10	112	8,2	
	Düşük dereceli	24	145	13,7	0,329
	Yüksek dereceli	4	14	22,2	

## Evre Ta Metastaza Etkili Faktörler

Evre Ta'da 7 (%3,7) hastada metastaz izlendi. Cinsiyet, sigara kullanımı ve tümör derecesiyle metastaz gelişme riski arasında farklılık izlenmezken multiple, 3 cm üstü ve inkomplet rezeksiyon yapılan tümörlerde artmış metastaz riski saptandı. İKKT ve BCG alanlarda metastaz açısından fark izlenmedi.

Evre Ta metastaz özellikleri Tablo-8'de gösterilmiştir.

**Tablo-9: Evre Ta metastaz tablosu(Ki-kare testi)**

		Metastaz			p
		Var (n)	Yok (n)	Oran (%)	
<b>Ta</b>	n	7	180	3,7	
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	6	171	3,4	0,324
	Kadın	1	9	10	
<b>Tümör sayı</b>	Tek odak	2	121	1,6	<b>0,047</b>
	Multiple odak	5	59	7,8	
<b>Tümör boyutu</b>	≤3 cm	3	150	2	<b>0,020</b>
	> 3 cm	4	30	12,1	
<b>Derece</b>	Düşük dereceli	6	163	3,6	0,514
	Yüksek dereceli	1	17	5,6	
<b>Sigara</b>	Sigara var	5	110	4,3	0,582
	Sigara yok	2	70	2,8	
<b>Komplet&amp;inkomplet</b>	Komplet	4	166	2,3	<b>0,015</b>
	İnkomplet	3	14	18,8	
<b>Komplet rezeksiyon</b>	Yüksek dereceli	0	16	%0	0,514
	Düşük dereceli	4	150	%2,6	
	Tek odak	2	119	%1,7	0,344
	Multiple odak	2	47	%4,1	
<b>İnkomplet rezeksiyon</b>	Düşük dereceli	2	12	%14,3	0,226
	Yüksek dereceli	1	1	%50	
	Tek odak	0	1	%0	0,620
	Multiple odak	3	12	%20	

## Ta İntrakaviter Tedaviler

### Evre Ta İntrakaviter Kemoterapi

68 hasta altı haftalık (17 hasta Mitomisin-C, 51 hasta Epirubisin) intrakaviter kemoterapi aldı. Hastaların tanı alıp intrakaviter tedaviye başlamaları 4,9 (1-42,9) ayı buldu. 34 hastada nüks,12 hastada progresyon 1 hastada metastaz izlendi.İKKT alan hastalarda Multiple tümörler nüks riskini arttırken 3 cm üzeri tümörler progresyon ve metastaz riskini arttırdığı görüldü.İKKT almayan hastalarda ise multiple tümörlerde nüks,progresyon ve metastaz riski artarken 3 cm üzeri tümörler progresyon riskini arttırdığı görüldü.

EvreTa İKKT özellikleri Tablo-9 gösterilmiştir.

**Tablo- 10. Evre Ta İKKT Tablosu(Ki-kare testi)**

Ta		Nüks			p	Progresyon		p	Metastaz		p
		n	var	yok		var	yok		var	yok	
İKKT alan	n	68	34(50,0)	34		12	56		1	67	
	≤3 cm	58	28(48,3)	30	0,493	8(13,8)	50	<b>0,045</b>	0	58	<b>0,015</b>
	> 3 cm	10	6(60,0)	4		4(40,0)	6		1(10,0)	9	
	Tek odak	35	13(37,1)	22	<b>0,029</b>	5(14,3)	30	0,454	0	35	0,299
	Multiple odak	33	21(63,6)	12		7(21,2)	26		1(3)	32	
	Düşük dereceli	63	33(52,4)	30	0,163	12(19,0)	51	0,282	1(1,6)	62	0,777
	Yüksek dereceli	5	1(20,0)	4		0	5		0	5	
	Komplet	64	32(50)	32		11(17,2)	53		1(1,6)	63	
İKKT almayan	n	119	23(19,3)	96		16(13,4)	103		6(5,0)	113	
	≤3 cm	95	15(15,8)	80	0,052	7(7,4)	88	<b>0,001</b>	3(3,2)	92	0,062
	> 3 cm	24	8(33,3)	16		9(37,5)	15		3(12,5)	21	
	Tek odak	87	9(10,3)	78	<b>0,001</b>	5(5,7)	82	<b>0,001</b>	2(2,3)	85	<b>0,024</b>
	Multiple odak	32	14(43,8)	18		11(34,4)	21		4(12,5)	28	
	Düşük dereceli	106	19(17,9)	87	0,268	12(11,3)	94	0,052	5(4,7)	101	0,644
	Yüksek dereceli	13	4(30,8)	9		4(30,8)	9		1(7,7)	12	
Komplet	106	19	87		9	97		3	103		

## Evre Ta İKKT karşılaştırılması

Evre Ta İKKT alan 68 hasta ile almayan 119 hasta karşılaştırıldığında , İKKT alanlarda nüks oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Progresyon ve metastaz açısından fark izlenmedi. Evre Ta İKKT karşılaştırma Tablo-10'da verilmiştir.

**Tablo-11. Evre Ta İKKT karşılaştırılması(Ki-kare testi)**

	n	Nüks		p	Progresyon		p	Metastaz		p
		var	yok		var	yok		var	yok	
<b>İKKT alan</b>	68	34(50,0)	34	<b>0,001</b>	12(17,6)	56	0,439	1(1,4)	67	0,216
<b>İKKT almayan</b>	119	23(19,3)	96		16(13,4)	103		6(5,0)	113	

## İKKT alan Evre Ta ve Evre T1 karşılaştırılması

Evre Ta İKKT alan 68 hasta ile Evre T1 İKKT alan 26 hasta karşılaştırıldığında nüks, progresyon ve metastaz oranları istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

İKKT alan Evre Ta ve Evre T1 karşılaştırılması Tablo-11'de verilmiştir.

**Tablo-12. İKKT alan Evre Ta ve Evre T1 karşılaştırılması(Ki-kare testi)**

	n	Nüks		p	Progresyon		p	Metastaz		p
		var	yok		var	yok		var	yok	
<b>İKKT alan Ta</b>	68	34(50,0)	34	0,316	12(17,6)	56	0,794	1(1,5)	67	0,125
<b>İKKT alan T1</b>	26	16(61,5)	10		4(15,4)	22		2(7,7)	24	

### **Evre Ta Erken Tek Doz İntrakaviter Kemoterapi**

Evre Ta tanılı 170 hastayapostoperatif erken dönemde intrakaviterkemoterapi verildi (31 hastaya Mitomisin-C, 139 hastaya Epirubisin).Ortanca takip süresi 62 ay (10-245) idi.Takiplerde hastada74 hastada nüksaptandı. Mitomisin-C ile Epirubisinkarşılaştırılmasında yapılan istatistiksel analizde fark izlenmedi.

Mitomisin-C ile Epirubisin karşılaştırılması Tablo -12'de verilmiştir.

**Tablo-13.Mitomisin-C ile Epirubisin karşılaştırılması(Ki-kare testi)**

		Hasta sayısı (N)	Nüks		Nüks oranı(%)	p
			Var(n)	Yok(n)		
Postoperatif erken dönem İKKT	Mitomisin-c 40 mg	31	16	15	51,6	0,498
	Epirubisin 50 mg	139	58	81	46,1	
İdame İKKT	Mitomisin-c 40 mg	17	8	9	47,0	0,482
	Epirubisin 50 mg	51	23	28	45	

#### **Evre Ta Nüks ve Progresyon Zamanı**

187 Evre Ta hastanın 80 tanesinde nüks izlenmiş olup İKKT alan hastaların takiplerinde nüks etmelerine göre değerlendirme yapıldığı için bu sayı 57 olarak belirlendi. nükse kadar geçen ortalama zaman 14 (1-120) ay hesaplandı. 187 Ta tanılı hastanın 28 tanesinde progresyon izlenmiş olup progresyona kadar geçen zaman ortalama 23,1 (1-78) ay hesaplandı. 80 nüks gelişen hastanın 41 (%42) tanesi ilk yıl içinde nüks etmiştir. 28 progresyon gösteren hastanın 8 (%25) tanesi ilk bir yıl içinde progresyon göstermiştir.

Evre Ta grubu hastaların nüks ve progresyon zamanlarının karşılaştırılması Tablo- 13'te verilmiştir.



**Tablo- 14. Ta grubu hastaların nüks ve progresyon zamanlarının karşılaştırılması(Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri)**

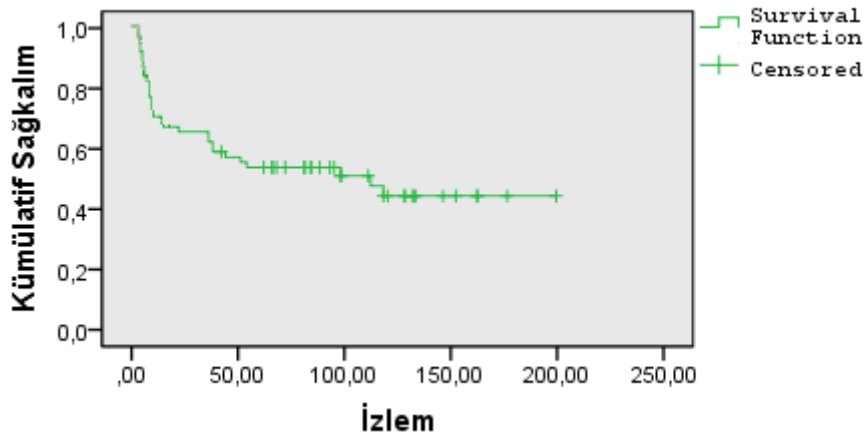
Nüks		Hasta sayısı(n)	Nüks zamanı(ay)	Standart sapma (±)	p	
	n		57*	14,0		19,6
	Tek odak	35	15,7	20	0,356	
	Multiple odak	45	13,0	19,1		
	≤3 cm	63	13,1	13,3	0,989	
	>3cm	17	13,0	26,6		
	İKKT alan	34	13,5	24,5	0,132	
	İKKT almayan	23	15,2	18,5		
Progresyon			Progresyon zamanı(ay)		p	
	N	28	23,1	25		
		Tek odak	10	35,0	28,8	<0,001
		Multiple odak	18	17,5	21,5	
		≤3 cm	15	31,0	28,9	<0,001
		> 3 cm	13	12,3	12,5	
		İKKT alan	12	35,0	15,5	<0,001
		İKKT almayan	16	15,6	18,5	

\* : İKKT alanlarda nüks sayısı tedaviye başladıktan sonra gözönünde bulundurulmuştur.

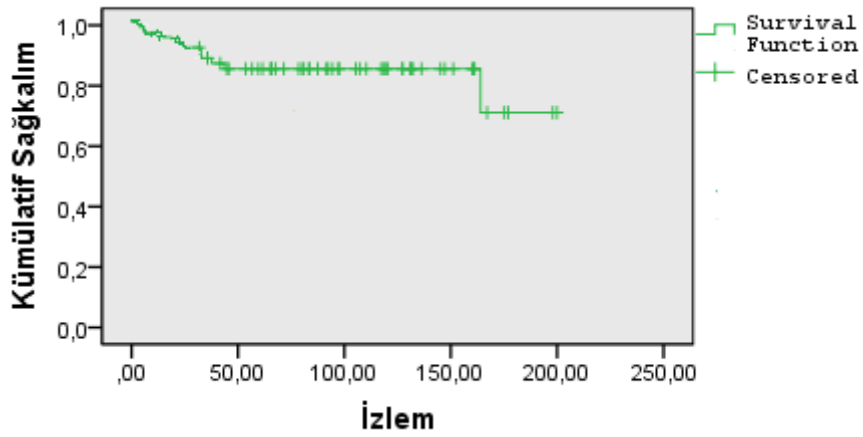
## Evre Ta Sağkalım

Ortalama takip süresi 62 ay (14-245) olan Ta tümörlerde 1 ve 5 yıllık nüksüzsაękalımın sırasıyla %76 ve %65 (Şekil-2), 1 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalımın ise %88 ve %82 (Şekil-3) olduğu görüldü.

Şekil-2: Ta hastalarda nüksüz sağkalım (Kaplan-Meier )



Şekil-3: Ta hastalarda progresyonsuz sağkalım (Kaplan-Meier )



## Evre T1 Genel Özellikler

T1 evresindeki 173 hastanın yaş ortalaması 70,9 (36-92) yıl, ortalama tümör çapı 4.4 (1-12) cm idi. Hastaların genel özellikleri Tablo-14'te gösterilmiştir.

**Tablo-15. Evre T1 genel özellikler**

<b>n</b>	<b>173 (%)</b>
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	156 (%90,1)
Kadın	17(%9,9)
<b>Sigara</b>	
Var	113(%65)
Yok	60(%35)
<b>Tümör sayı</b>	
Tek odak	68 (%39)
Multiple odak	105(%61)
<b>Tümör çapı</b>	
> 3 cm	100 (%58)
≤3 cm	73 (%42,2)
<b>Rezeksiyon</b>	
Komplet	119 (%68)
İnkomplet	54 (%32)
<b>Postoperatif erken dönemde İKKT</b>	
Var	140 (%81)
Yok	33 (%19)
<b>Derece</b>	
Düşük dereceli	17 (%9)
Yüksek dereceli	156 (%91)
<b>Karsinoma in situ (CİS)varlığı</b>	
Var	8 (%5)
Yok	165 (%95)
<b>BCG kullanımı</b>	
Var	77 (%44,5)
Yok	96 (%55,5)
<b>İdame İKKT</b>	
Var	26 (%15)
Yok	147 (%85)

## Evre T1 Nükse Etkili Faktörler

T1 evresinde 117 (%67,6) hastada nüks izlendi (Tablo-3).İKKT alanlarda,Multiple odaklı tümörlerde ve 3 cm üstü tümörlerde nüks riski artmış izlendi.Komplet yapılan hastalarda ise multiple odakta risk artarken tumor boyutunun farklılık göstermediği izlendi.

Evre T1 nüks özellikleri Tablo-15'te verilmiştir.

**Tablo-16: Evre T1 nüks tablosu (Ki-Kare testi)**

	Nüks				p
	n	Var (n)	Yok (n)	Oran (%)	
<b>T1</b>	<b>n</b>	117	56	67,6	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	105	51	67,3	0,784
	<b>Kadın</b>	12	5	70,6	
<b>Komplet</b>	<b>Komplet</b>	76	43		
	<b>≤3 cm</b>	42	29	59,2	0,193
	<b>&gt; 3 cm</b>	34	14	70,8	
	<b>Tek odak</b>	34	32	51,5	<b>0,002</b>
	<b>Multiple odak</b>	42	11	79,2	
<b>Tümör sayısı</b>	<b>Tek odak</b>	36	32	52,9	<b>0,001</b>
	<b>Multiple odak</b>	81	24	77,1	
<b>Sigara</b>	<b>Sigara var</b>	79	34	69,9	0,379
	<b>Sigara yok</b>	38	22	63,3	
<b>Tümör boyutu</b>	<b>≤3 cm</b>	43	30	58,9	<b>0,036</b>
	<b>&gt; 3 cm</b>	74	26	74,0	
<b>Derece</b>	<b>Düşük dereceli</b>	13	4	76,5	0,412
	<b>Yüksek dereceli</b>	104	52	66,7	

## Evre T1 Progresyona Etkili Faktörler

T1 evresinde 50 (%28,9) hastada progresyon görüldü .İnkomplet yapılan ,Multiple odaklı ve 3 cm üstü tümörlerde artmış progresyon riski görüldü.Komplet yapılan hastalarda da multiple ve 3 cm üstü tümörelere artmış risk izlendi.

Evre T1 progresyon özellikleri Tablo-16’da gösterilmiştir.

**Tablo-17: Evre T1 progresyon tablosu (Ki-Kare testi)**

	Progresyon				p
		Var(n)	Yok(n)	Oran (%)	
<b>T1</b>	<b>n</b>	50	123	28,9	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	45	111	28,8	0,961
	<b>Kadın</b>	5	12	29,4	
<b>Tümör sayısı</b>	<b>Tek odak</b>	9	59	13,2	<b>0,001</b>
	<b>Multiple odak</b>	41	64	39,0	
<b>Sigara</b>	<b>Sigara var</b>	38	75	33,6	0,060
	<b>Sigara yok</b>	12	48	20,0	
<b>Tümör boyutu</b>	<b>≤3 cm</b>	9	64	12,3	<b>0,001</b>
	<b>&gt; 3 cm</b>	41	59	41,0	
<b>Derece</b>	<b>Düşük derece</b>	2	15	11,8	0,101
	<b>Yüksek derece</b>	48	108	30,8	
<b>Komplet</b>	<b>n</b>	26	93	21,8	<b>0,001</b>
	<b>≤3 cm</b>	8	63	11,3	
	<b>&gt; 3 cm</b>	18	30	37,5	
	<b>Tek odak</b>	8	58	12,1	
	<b>Multiple odak</b>	18	35	34,0	<b>0,004</b>
<b>İnkomplet</b>	<b>n</b>	24	30	44,4	0,872
	<b>≤3 cm</b>	1	1	50,0	
	<b>&gt; 3 cm</b>	23	29	44,2	
	<b>Tek odak</b>	1	1	50,0	
	<b>Multiple odak</b>	23	29	44,2	0,872

## Evre T1 Metastaza Etkili Faktörler

Evre T1’da 39 (%22,5) hastada metastaz izlendi .İnkomplet yapılan, Multiple odaklı ve 3 cm üstü tümörlerde artmış metastaz riski izlendi.

Evre T1 metastaz özellikleri Tablo-17’de gösterilmiştir.

**Tablo-18. Evre T1 metastaz tablosu (Ki-Kare testi)**

	Metastaz				p
		Var (n)	Yok (n)	Oran (%)	
<b>T1</b>	<b>(n)</b>	39	134	22,5	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	36	120	23,1	0,611
	<b>Kadın</b>	3	14	17,6	
<b>Sigara</b>	<b>Sigara var</b>	26	87	23,0	0,841
	<b>Sigara yok</b>	13	47	21,7	
<b>Tümör boyutu</b>	<b>≤3 cm</b>	9	64	12,3	<b>0,006</b>
	<b>&gt; 3 cm</b>	30	70	30,0	
<b>Tümör sayısı</b>	<b>Tek odak</b>	7	61	10,3	<b>0,002</b>
	<b>Multiple odak</b>	32	73	30,5	
<b>Derece</b>	<b>Düşük dereceli</b>	1	16	5,9	0,083
	<b>Yüksek dereceli</b>	38	118	24,4	
<b>Komplet</b>	<b>(n)</b>	20	99	16,8	<b>0,007</b>
<b>İnkomplet</b>	<b>(n)</b>	19	35	35,2	

## Evre T1 İnttrakaviter tedaviler

### Evre T1, BCG Kullanımıyla Nüks, Progresyon ve Metastaz İlişkisi

77 hasta intrakaviter BCG aldı. BCG kullanımının Evre T1 hastalarda nüks, progresyon ve metastaz riskini azalttığı görüldü (Tablo-16).

Evre T1 BCG almayan 58 hastada nüks gözlenmiş olup, nükse kadar geçen ortalama zaman 5,4 (1-48) ay hesaplandı.

Evre T1, BCG Kullanımıyla Nüks, Progresyon ve Metastaz İlişkisi Tablo- ve Tablo- 18 verilmiştir

**Tablo-19: Evre T1 BCG alan ve almayan hastalarda prognoz (Ki-Kare testi)**

T1	BCG		p
	Var	Yok	
n (%)	77	96	
<b>Nüks</b>			
Var	26 (%33,7)	58 (%60,4)	<0,001
Yok	51	38	
<b>Progresyon</b>			
Var	12 (%15,5)	38 (%39,6)	<0,001
Yok	65	58	
<b>Metastaz</b>			
Var	11 (%14,2)	28 (%29,1)	<0,001
Yok	66	68	

**Tablo-20 : Evre T1 BCG alan ve almayan hastalarda prognoza etki eden faktörler**

**(Ki-Kare testi)**

T1		Nüks			p	Progresyon		p	Metastaz		p
		n	var	yok		var	yok		var	yok	
<b>BCG alan</b>	<b>n</b>	77	26	51		12	65		11	66	
	<b>≤3 cm</b>	41	11(26,8)	30	0,170	3(7,3)	38	<b>0,033</b>	3(7,3)	38	0,062
	<b>&gt; 3 cm</b>	36	15(41,7)	21		9(25,0)	27		8(22,2)	28	
	<b>Tek odak</b>	37	6(16,2)	31	<b>0,002</b>	3(8,1)	34	0,082	3(8,1)	34	0,136
	<b>Multiple odak</b>	40	20(50)	20		9(22,5)	31		8(20,0)	32	
	<b>Düşük dereceli</b>	7	2(28,6)	5	0,761	1(1,8)	56	<b>0,007</b>	1(14,3)	6	1,000
	<b>Yüksek dereceli</b>	70	24(34,3)	46		11(15,7)	59		10(14,3)	60	
	<b>Komplet</b>	62	20	42		9	53		8	54	
<b>BCG almayan</b>	<b>n</b>	96	58(60,4)	38		38	58		28	68	
	<b>≤3 cm</b>	32	13(40,6)	19	<b>0,005</b>	6(18,8)	26	<b>0,003</b>	6(18,6)	26	0,112
	<b>&gt; 3 cm</b>	64	45(70,3)	19		32(50,0)	32		22(34,4)	42	
	<b>Tek odak</b>	31	15(48,4)	16	0,096	6(19,4)	25	<b>0,005</b>	4(12,9)	27	<b>0,015</b>
	<b>Multiple odak</b>	65	43(66,2)	22		32(49,2)	33		24(36,9)	41	
	<b>Düşük dereceli</b>	10	5(50,0)	5	0,477	1(10,0)	9	<b>0,043</b>	0(0)	28	<b>0,032</b>
	<b>Yüksek dereceli</b>	86	53(61,6)	33		37(43,0)	49		10(14,7)	58	
	<b>Komplet</b>	32	25			17	40		12	16	



## BCG alan Evre T1 ve Evre Ta hastalarının karşılaştırılması

BCG alan 77 T1evresindeki ve yüksek riskli grupta olduğu için BCG alan 24 Ta evresindeki hastanın karşılaştırılmasında ; Ta evresindeki hastaların nüks ve progresyon riski daha yüksek iken metastaz oranlarında farklılık saptanmadı.

BCG alan Evre T1 ve Evre Ta hastalarının karşılaştırılması Tablo – 20’de verilmiştir.

**Tablo 21. BCG alan Evre T1 ve Evre Ta hastalarının karşılaştırılması**

(Ki-Kare testi)

	n	Nüks		p	Progresyon		p	Metastaz		p
		var	yok		var	yok		var	yok	
<b>BCG alan T1</b>	77	26(33,8)	51	<b>0,004</b>	12(15,6)	65	<b>0,021</b>	11(14,3)	66	0,447
<b>BCG alan Ta</b>	24	16(66,7)	8		9(37,5)	15		2(8,3)	22	

### Evre T1 Nüks ve Progresyon Zamanı

173 T1 tanıılı hastanın 117'sinde nüks izlenmiş olup nükse kadar geçen zaman ortalama 6,1 (1-66) ay hesaplandı. Bunlardan 72 tanesi ilk yıl içinde nüks (%60) etmiştir.

173 T1 tanıılı hastanın 50'sinde progresyon izlenmiş olup progresyona kadar geçen zaman ortalama 11,4 (1-46) ay hesaplandı. Bunlardan 24'ü ilk yıl içinde progresyon (%45) göstermiştir Evre T1 BCG almayan 58 hastada progresyon gözlenmiş olup, progresyona kadar geçen ortalama zaman 8 (1-34) ay hesaplandı. Evre T1 BCG alan 54 hastada nüks gözlenmiş olup, nükse kadar geçen ortalama zaman 6,7 (1-66) ay hesaplandı. Evre T1 BCG alan 12 hastada progresyon gözlenmiş olup, progresyona kadar geçen ortalama zaman 21 (1-46) ay hesaplandı. Evre T1 grubu nüks ve progresyon zamanının incelenmesi Tablo-21'de verilmiştir.

**Tablo-22. T1 grubu nüks ve progresyon zamanının incelenmesi (Ki-Kare testi)**

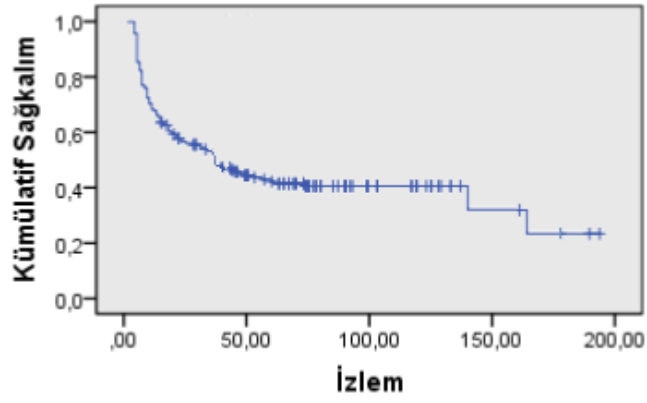
<b>Nüks</b>	<b>Hasta sayısı(n)</b>	<b>Nüks zamanı (ay)</b>	<b>Standart sapma (±)</b>	<b>p</b>
n	117*	6,1	9,4	
Tek odak	36	8,1	12,5	<b>0,035</b>
Multiple odak	81	5,2	7,8	
≤3 cm	43	6,0	11,1	0,976
> 3 cm	74	6,1	8,6	
BCG alan	26*	8,9	13,5	<b>0,007</b>
BCG almayan	58	5,4	9,2	
<b>Progresyon</b>		<b>Progresyon zamanı (ay)</b>		<b>p</b>
n	50	11,4	11,3	
Tek odak	9	11,6	9,7	0,378
Multiple odak	41	10,8	9,8	
≤3 cm	9	12,7	14,3	0,289
> 3 cm	41	10,6	11,5	
BCG alan	12	21,0	14,3	<b>&lt;0,001</b>
BCG almayan	58	8,0	6,7	

\* : BCG alan hastaların nüks durumu tedaviye başladıktan sonra gözönünde bulundurulmuştur.

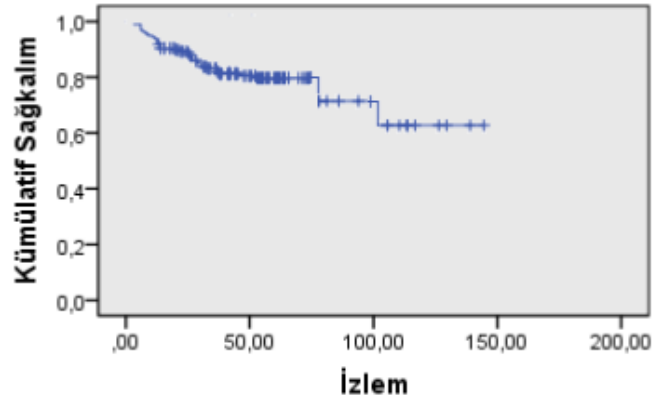
## Evre T1 Sağkalım

Evre T1 tümörlerin 1 ve 5 yıllık nüksüz sağkalımları %63 ve %40 (Şekil-4), progresyonsuz sağkalımları ise sırasıyla %86, %65 idi (Şekil-5)

Şekil-4: T1 hastalarda nüksüz sağkalım (Kaplan -Meier)



Şekil-5: T1 hastalarda progresyonsuz sağkalım(Kaplan -Meier)



### Yüksek dereceli Ta ve Düşük dereceli T1 hastaların Re-TUR'a göre karşılaştırılması

Dereceye ve komplet olmasına göre tümörlerin Re-TUR a göre karşılaştırılması tablo- 22'de verilmiştir.

**Tablo-23. Yüksek dereceli Ta,T1 ve Düşük dereceli T1 hastaların Re-TUR'a göre karşılaştırılması**

Re-TUR yapılan	N	Re-TUR						Takiplerde Progresyon	Takiplerde Metastaz
		Tümör yok	Düşük dereceli	Yüksek dereceli					
			Ta	Ta	T1	T2	CİS		
Yüksek dereceli Ta	18	6(33,3)	6	1	1	1	2	3(16,6)	0
Düşük dereceli T1	17	5(29,4)	3	1	7	1	-	2(11,7)	1(5,8)
Yüksek dereceli T1	141	46(32,6)	13	4	56	20	2	41(29,1)	32(22,7)
Komplet yüksek dereceli	122	56(45,9)	18	4	31	7	3	28(23)	20(16,4)

Yapılan Tek değişkenli analizde .Ta evresindeki hastaların multiple tümörü olması BCG ve İKKT alması nüksü arttırken ,Çok değişkenli analizde bu bulgulara ilaveten sigara kullanımının olması, tümör çapının 3 cm den büyük olmasının ve yüksek dereceli tumor olmasının nüks riskini arttırdığı görüldü.Progresyon açısından bakıldığı zaman tek değişkenli analizde Sigara kullanmak,multiple tumor ,3 cm üzeri tumor BCG kullanımında riski arttırken ,Çok değişkenli analizde kadın hastalarda ,sigara kullananlarda,3 cm üstü tümörlerde risk artarken,BCG kullananlarda riskin azaldığı görüldü.Tek ve Çok değişkenli analizde Multiple ve 3 cm üzeri tümörlerde risk artarken , Kadın hastalarda tek değişkenli analizde farklılık izlenmez iken çok değişkenli analizde artmış risk izlendi.

Evre Ta ve T1 hastalarda nüks, progresyon ve metastaza etkili faktörler tek ve çok değişkenli analizlerle ayrıntılı olarak Tablo-23, Tablo-24 ve Tablo-25'te sunulmuştur.

**Tablo-24: Evre Ta hastalarda nüks, progresyon ve metastaz ilişkisi(Tek değişkenli regresyon ve çok değişkenli regresyon analiz metodu)**

<b>Ta</b>		<b>Tek Değişkenli analiz</b>		<b>Çok değişkenli analiz</b>	
<b>Nüks</b>			<b>p</b>		<b>p</b>
	<b>Cinsiyet</b>	Cinsiyet farkı yok	0,855	Cinsiyet farkı yok	0,781
	<b>Sigara</b>	Etkisi yok	0,248	Kullanmak riski arttırıyor	<b><u>0,026</u></b>
	<b>Sayı</b>	Multiple odakta risk artıyor	<b>0,001</b>	Multiple odakta risk artıyor	<b>0,024</b>
	<b>Boyut</b>	Tümör çapının etkisi yok	0,385	Tümör çapının artması riski arttırıyor	<b><u>0,045</u></b>
	<b>Derece</b>	Derece etkili değil	0,726	Yüksek dereceli tümörlerde risk artıyor	<b>0,048</b>
	<b>İKKT</b>	İKKT alanlarda risk artıyor	<b>0,001</b>	İKKT alanlarda risk artıyor	<b>0,022</b>
	<b>BCG</b>	BCG alanlarda risk artıyor	<b>0,001</b>	BCG alanlarda risk artıyor	<b>0,023</b>
<b>Progresyon</b>					
	<b>Cinsiyet</b>	Cinsiyet farkı yok	0,150	Kadınlarda risk yüksek	<b>0,007</b>
	<b>Sigara</b>	Kullanmak riski arttırıyor	<b>0,021</b>	Kullanmak riski arttırıyor	<b>0,021</b>
	<b>Sayı</b>	Multiple odakta risk artıyor	<b>0,001</b>	Tümör sayısı etkili değil	0,456
	<b>Boyut</b>	Tümör çapının artması riski arttırıyor	<b>0,001</b>	Tümör çapının artması riski arttırıyor	<b>0,014</b>
	<b>Derece</b>	Derece etkili değil	0,329	Derece etkili değil	0,951
	<b>İKKT</b>	Fark yok	0,439	İKKT kullanmak Etkili değil	0,471
	<b>BCG</b>	BCG alanlarda risk artıyor	<b>0,001</b>	BCG kullanımı riski azaltıyor	<b>0,045</b>
<b>Metastaz</b>					
	<b>Cinsiyet</b>	Cinsiyet farkı yok	0,324	Kadınlarda risk yüksek	<b>0,047</b>
	<b>Sigara</b>	Etkisi yok	0,582	Etkisi yok	0,777
	<b>Sayı</b>	Multiple odakta risk artıyor	<b>0,047</b>	Tümör sayısı etkili değil	<b>0,236</b>
	<b>Boyut</b>	Tümör çapının artması riski arttırıyor	<b>0,020</b>	Tümör çapının artması riski arttırıyor	<b>0,049</b>
	<b>Derece</b>	Derece etkili değil	0,514	Derece etkili değil	0,749
	<b>İKKT</b>	İKKT kullanmak Etkili değil	0,216	İKKT kullanmak Etkili değil	0,126
	<b>BCG</b>	BCG kullanımının etkisi yok	0,250	BCG kullanımının etkisi yok	0,526

T1 evresindeki hastaların multiple ve 3 cm üzeri tümörü olması tek değişkenli analize göre riski arttırırken ,Çok değişkenli analizde multiple odaklı tümörolması nüks riskini arttırması bakımından anlamlı bulunmuştur.BCG kullanımı nüksü azaltırkenİKKT kullanımı farklılık göstermedi. ProgresyonMetastaz açısından tek değişkenli ve çok değişkenli analizdemultiple tumor ve 3 cm üzeri tumorde risk arttırırken ,BCG kullananlarda riskin azaldığı görüldü.

**Tablo-25: Evre T1 hastalarda nüks, progresyon ve metastaz ilişkisi** (Tek değişkenli regresyon ve çok değişkenli regresyon analiz metodu)

<b>T1</b>		<b>Tek Değişkenli analiz</b>		<b>Çok değişkenli analiz</b>	
<b>Nüks</b>			<b>p</b>		<b>p</b>
	<b>Cinsiyet</b>	Cinsiyet farkı yok	0,784	Cinsiyet farkı yok	0,612
	<b>Sigara</b>	Etkisi yok	0,379	Etkisi yok	0,220
	<b>Sayı</b>	Multiple odakta risk artıyor	<b>0,007</b>	Multiple odakta risk artıyor	<b>0,011</b>
	<b>Boyut</b>	Tümör çapının artması riski arttırıyor	<b>0,036</b>	Tümör çapının farkı yok	0,350
	<b>Derece</b>	Derece etkili değil	0,412	Derece etkili değil	0,456
	<b>İKKT</b>	İKKT kullanmak Etkili değil	0,221	İKKT kullanmak Etkili değil	0,179
	<b>BCG</b>	BCG alanlarda risk azalıyor	<b>0,001</b>	BCG kullanımı riski azaltıyor	<b>0,012</b>
<b>Progresyon</b>					
	<b>Cinsiyet</b>	Cinsiyet farkı yok	0,961	Cinsiyet farkı yok	0,360
	<b>Sigara</b>	Etkisi yok	0,060	Etkisi yok	0,106
	<b>Sayı</b>	Multiple tümörlerde risk artıyor	<b>0,001</b>	Multiple tümörlerde risk artıyor	<b>0,015</b>
	<b>Boyut</b>	Tümör çapının artması riski arttırıyor	<b>0,001</b>	Tümör çapının artması riski arttırıyor	<b>0,046</b>
	<b>Derece</b>	Derece etkili değil	0,101	Derece etkili değil	0,794
	<b>İKKT</b>	İKKT kullanmak Etkili değil	0,301	İKKT kullanmak Etkili değil	0,062
	<b>BCG</b>	BCG kullanımı riski azaltıyor	<b>0,001</b>	BCG kullanımı riski azaltıyor	<b>0,002</b>
<b>Metastaz</b>					
	<b>Cinsiyet</b>	Cinsiyet farkı yok	0,611	Cinsiyet farkı yok	0,357
	<b>Sigara</b>	Etkisi yok	0,841	Etkisi yok	0,782
	<b>Sayı</b>	Multiple tümörlerde risk artıyor	<b>0,002</b>	Multiple tümörlerde risk artıyor	<b>0,046</b>
	<b>Boyut</b>	Tümör çapının artması riski arttırıyor	<b>0,006</b>	Tümör çapının artması riski arttırıyor	<b>0,039</b>
	<b>Derece</b>	Derece etkili değil	0,083	Derece etkili değil	0,266
	<b>İKKT</b>	İKKT kullanmak Etkili değil	0,272	İKKT kullanmak Etkili değil	0,088
	<b>BCG</b>	BCG kullanımı riski azaltıyor	<b>0,001</b>	BCG kullanımı riski azaltıyor	<b>0,049</b>

**Tablo-26: Evre Ta ve T1 hastalarda nüks, progresyon ve metastaza etkili faktörler (çok değişkenli regresyon analiz metodu)**

		<b>Ta</b>	<b>T1</b>	<b>pTa</b>	<b>pT1</b>
<b>Nüks</b>					
	<b>Cinsiyet</b>	Cinsiyet farkı yok	Cinsiyet farkı yok	0,781	0,612
	<b>Sigara kullanımı</b>	Riski arttırıyor	Etkisi yok	<b>0,026</b>	0,220
	<b>Tümör sayısı</b>	Multiple odakta risk artıyor	Multiple odakta risk artıyor	<b>0,024</b>	<b>0,011</b>
	<b>3cm üstü</b>	Tümör çapının artması riski arttırıyor	Tümör çapının farkı yok	<b>0,045</b>	0,350
	<b>Derece</b>	Yüksek dereceli tümörlerde risk artıyor	Derece etkili değil	0,048	0,456
	<b>İKKT</b>	İKKT alanlarda risk artıyor	İKKT kullanmak Etkili değil	<b>0,022</b>	0,179
	<b>BCG</b>	BCG alanlarda risk artıyor	BCG alanlarda risk azalıyor	<b>0,023</b>	0,147
<b>Progresyon</b>					
	<b>Cinsiyet</b>	Kadınlarda risk yüksek	Cinsiyet farkı yok	<b>0,007</b>	0,360
	<b>Sigara</b>	Riski arttırıyor	Etkisi yok	<b>0,021</b>	0,106
	<b>Tümör sayısı</b>	Tümör sayısı etkili değil	Multiple tümörlerde risk artıyor	0,456	<b>0,015</b>
	<b>3cm üstü</b>	Tümör çapının artması riski arttırıyor	Tümör çapının artması riski arttırıyor	<b>0,014</b>	<b>0,046</b>
	<b>Derece</b>	Derece etkili değil	Derece etkili değil	0,951	0,794
	<b>İKKT</b>	İKKT kullanmak Etkili değil	İKKT kullanmak Etkili değil	0,471	0,062
	<b>BCG</b>	BCG kullanımı riski azaltıyor	BCG kullanımı riski azaltıyor	<b>0,045</b>	<b>0,002</b>
<b>Metastaz</b>					
	<b>Cinsiyet</b>	Kadınlarda risk yüksek	Cinsiyet farkı yok	0,047	0,357
	<b>Sigara</b>	Etkisi yok	Etkisi yok	0,777	0,782
	<b>Tümör sayısı</b>	Tümör sayısı etkili değil	Multiple tümörlerde risk artıyor	0,236	0,046
	<b>3cm üstü</b>	Tümör çapının artması riski arttırıyor	Tümör çapının artması riski arttırıyor	<b>0,049</b>	<b>0,039</b>
	<b>Derece</b>	Derece etkili değil	Derece etkili değil	0,749	0,266
	<b>İKKT</b>	İKKT kullanmak Etkili değil	İKKT kullanmak Etkili değil	0,126	0,088
	<b>BCG</b>	BCG etkisi yok	BCG kullanımı riski azaltıyor	0,526	<b>0,049</b>



## CIS Saptanan Hastaların prognozu

Patoloji raporunda Cis olan hastalar ile yüksek dereceli karşılaştırıldığında farklılık izlenmedi ancak Cis olan hastalar ile yüksek dereceli ve düşük dereceli grupla birlikte karşılaştırıldığında nüks ve progresyon riskinin yüksek olduğu hastaların prognozları metastaz da ise farklılık saptanmadığı izlendi.

**Tablo 27. CİS evresindeki hastaların nüks progresyon ve metastaz açısından incelenmesi (Ki-Kare testi)**

	Hasta sayısı(n)	Nüks				Progresyon				Metastaz			
		var	yok	oran	p	var	yok	oran	p	var	yok	oran	p
CİS+	17	11	5	68,8	0,223	8	9	47,0	0,103	3	14	17,6	0,719
Yüksek dereceli(CİS hariç)	157	83	74	52,8		44	113	28,0		33	124	21,0	
CİS+	17	11	5	68,8	<b>0,038</b>	9	8	52,9	<b>0,004</b>	3	14	17,6	0,494
Yüksek dereceliCis hariç)+ Düşük dereceli	346	168	178	48,5		73	273	26,7		44	302	12,7	

CİS saptanan 17 hastadan 9'unda ortalama 4,2 ay (1-19) sonra nüks, 5'inde ortalama 3,6 ay (1-8) ay sonra progresyon gelişti CIS saptanan toplam 17 hastadan BCG almayan 11 hastadan 6'sında ortalama 2 (1-4) ayda nüks, 5'inde ortalama 3,6 (1-8)ay sonra progresyon gelişti .Yüksek risk kasa invaze olmayan mesane tümörü nedeniyle BCG alıp takiplerinde nüks gelişen 3 CİS hastasının ortalama nüks zamanı 8,6 ay (1-19), hiçbir hastada progresyon gelişmedi

CİS evresindeki hastaların BCG'ye göre nüks ve progresyon zamanının incelenmesi

Tablo – 27'de verilmiştir

**Tablo-28. CİS evresindeki hastaların BCG'ye göre nüks ve progresyon zamanının incelenmesi**

CİS		Hasta sayısı(n)	Nüks zamanı (ay)	Standart sapma(+/-)	p
		11	4,2	5,8	
Nüks	BCG alan	4	8,6	9,2	<0,001
	BCG almayan	7	2	1,2	
			Progresyon zamanı(ay)		
		8	3,6	2,9	
Progresyon	BCG alan	0	0	0	
	BCG almayan	8	3,6	2,9	

### **Kasa İnvaze Olmayan Hastaların Takibinde T2'ye progresyon Gösterenlerin Özellikleri**

Evre Ta ve T1 hastalarda ilk TUR dan Kasa invazyon evRadikal sistektomiye kadar geçen süre incelendiğinde Ta olanlarda ortalama değer 36,3 ay iken T1 olanlarda 19,6ay olarak elde edilmiştir. T1 evresindeki hastaların Kasa invazyon ve Radikal sistektomiye kadar geçen süre Ta evresine göre anlamlı olarak kısadır.17 hastaya kasa invazyon göstermeden yüksek riskli kabul edildiği için radikal sistektomi yapılmıştır.

**Tablo-29.Kasa invazyon gösteren hastaların progresyon ve Kasa invaze olan veya olmayan hastaların Radikal sistektomiye kadar geçen süreleri(Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri kullanıldı.)**

	n	Kasa invazyon(n)(%)	Kasa invazyon süresi(ay)	p	Radikal Sistektomi(n)(%)	Radikal Sistektomiye kadar geçen süre (ay)	p
<b>Ta</b>	187	6 (3,2)	36,3(3-72)	<b>&lt;0,001</b>	11 (5,8)	27,1 (9,9 – 47,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>T1</b>	173	34 (19,6)	19,6(1-76)		46 (26,5)	10,5 (0,1 – 79,9)	

**Tablo-30.RS patoloji sonuçları**

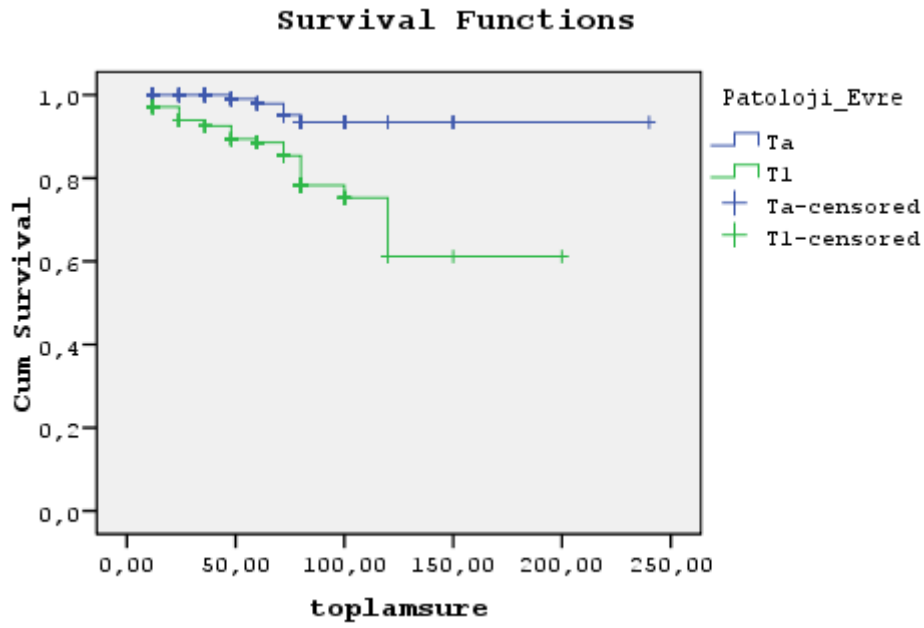
	n	Ta(%)	T1(%)	T2(%)	T3(%)	T4(%)	CİS(%)
<b>RS</b>	57	-	11(19,3)	15(26,3)	19(33,3)	10(17,5)	2(3,5)

## Parametrelere göre sağkalım tabloları

Şekil-6 Evreye göre genel sağkalım eğrisi (Kaplan-Meier)

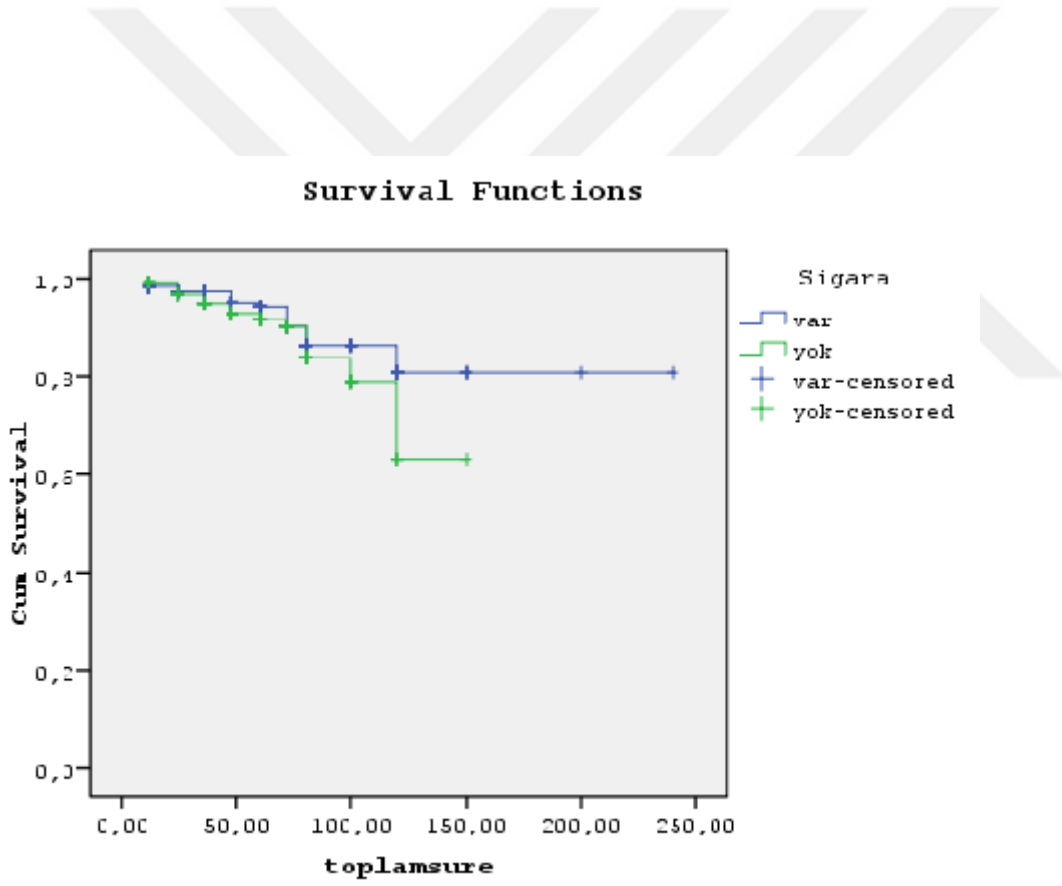
Toplam 33 hasta (%9) tumor nedeniyle kaybedilmiştir.8 hasta Ta evresinde 25 hasta T1 evresinde idi.

T1 evresindeki hastaların genel sağkalımları Ta grubuna göre anlamlı düşüktür.( $p<0,001$ )



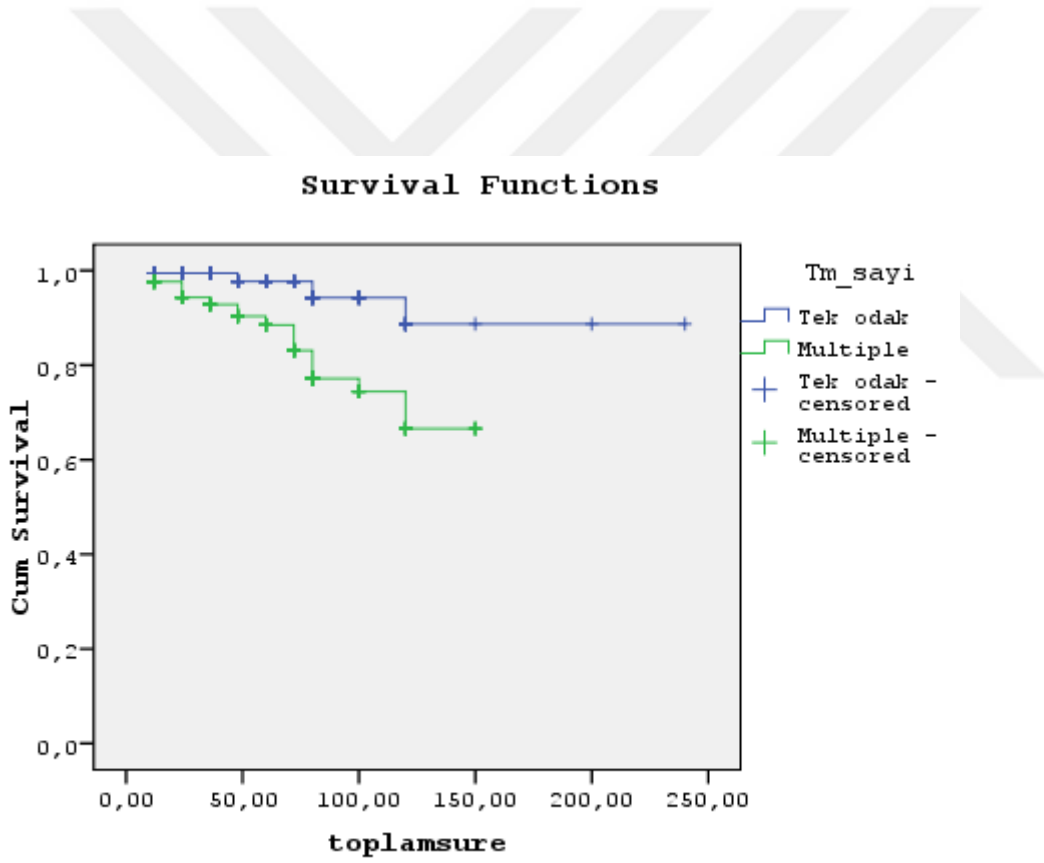
Şekil- 7 Sigara kullanımına göre genel sağkalım eğrisi (Kaplan-Meier)

Sigara kullanımının genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(P =0,468)



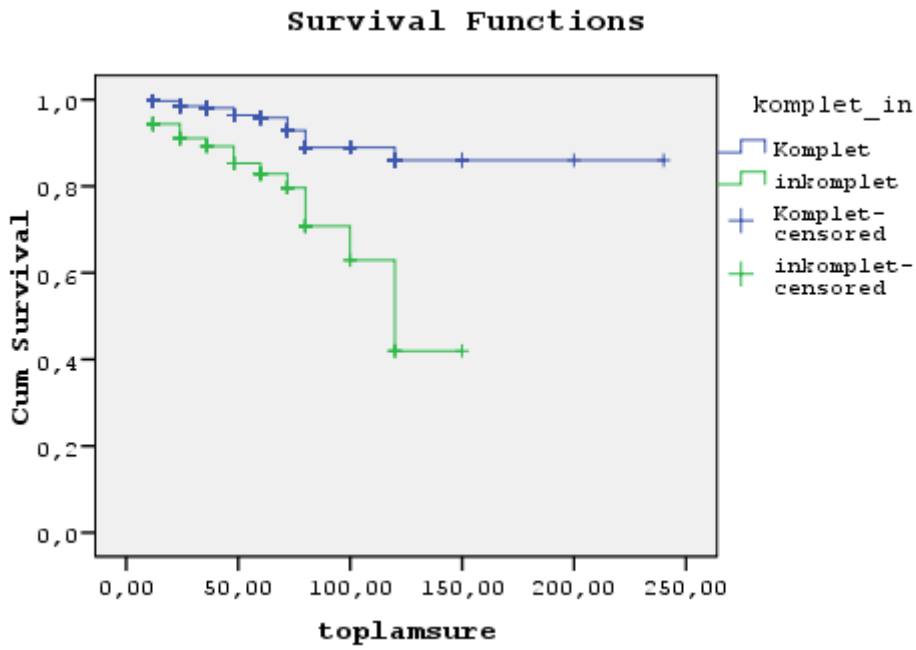
Şekil-8 Tümör sayısına göre sağkalım eğrisi(Kaplan-Meier)

Multiple tümörlerde genel sağkalım tek odağa göre daha düşüktür.( $p<0.001$ )



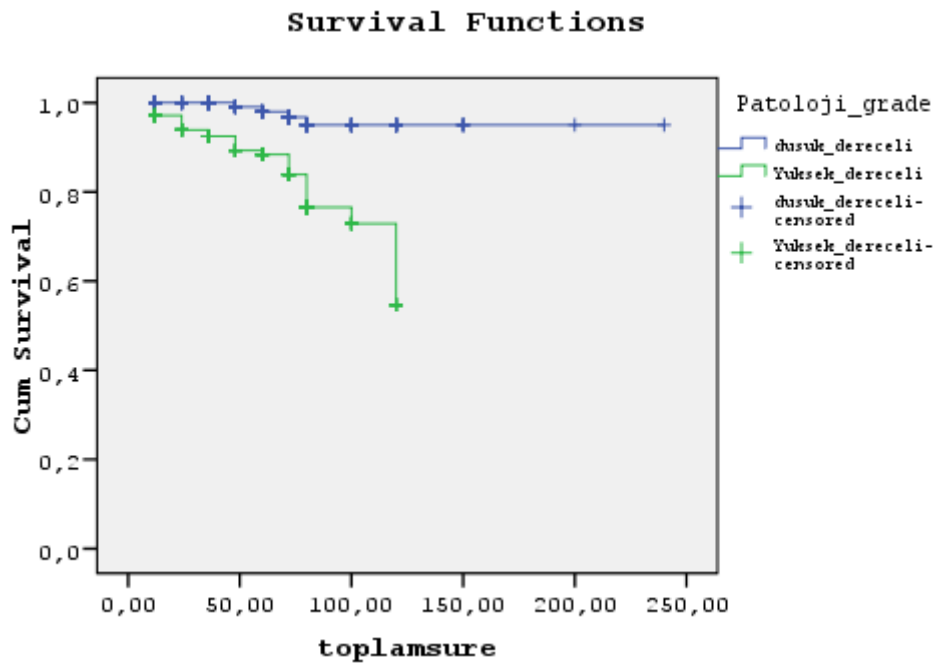
## Şekil-9 Rezeksiyon tipine göre sağkalım eğrisi(Kaplan-Meier)

Komplet yapılan tümörlerde genel sağkalım inkomplet yapılarına göre daha yüksektir.( $p<0.001$ )



**Şekil-10 Patolojik dereceye göre sağkalım eğrisi(Kaplan-Meier)**

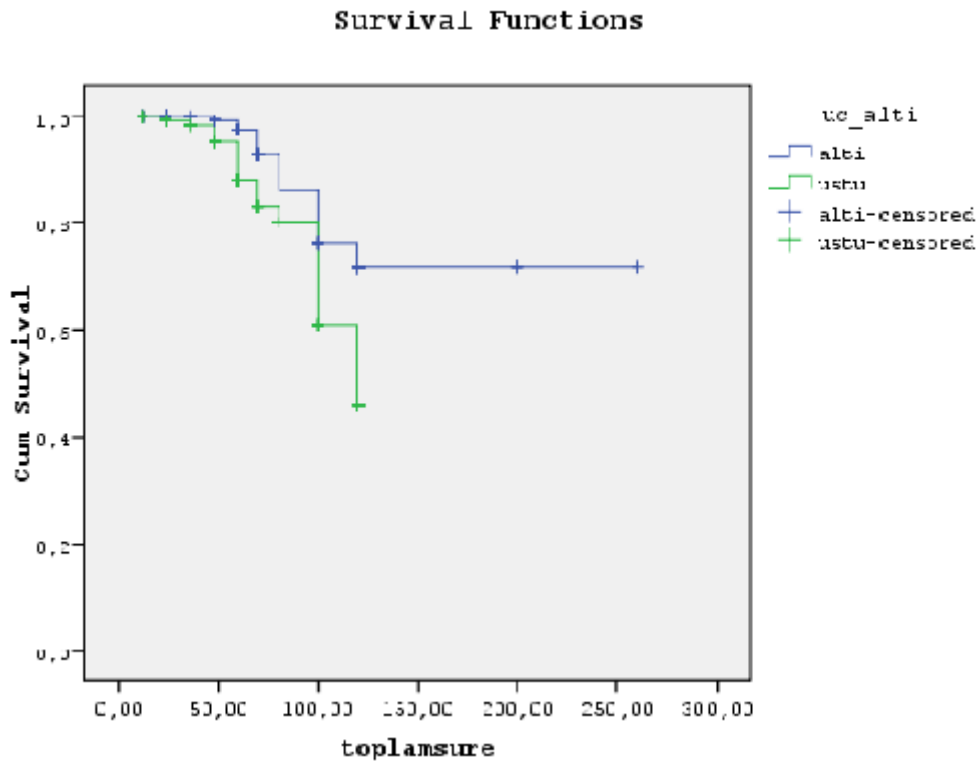
Yüksek dereceli tümörlerde genel sağkalım düşük derecelihastalara göre daha düşüktür.( $p<0.001$ )





### Şekil-10 Patolojik dereceye göre sağkalım eğrisi(Kaplan-Meier)

3cm üstü tümörlerde genel sağkalım 3 cm altı hastalara göre daha düşüktür.(p=0.006)



## 5. TARTIŞMA

Mesane kanseri dünyada ve ülkemizde yaygın görülen kanserler arasındadır. İlk tanı anında %75'i kasa invaze olmamış şekilde karşımıza çıkar (1). Kliniğimizde yapılan retrospektif incelemede bu oranın literatüre uyumlu olarak %78 olduğu görüldü.2000 yılında yine kliniğimizde yapılan çalışmaya göre hastaların başvuruda yüzeysel tümör saptama oranı %48 belirtilmişti (119). Bu sonuçlara göre hastaların son 10 yıllık dönemde daha erken evrede yakalandığını söylemek mümkün.Mohre ve ark.'na göre İrritatif işeme semptomları CİS için riski ikiye katlayabilir(%5-10). Tissot ve ark'nın 2004'te yaptığı araştırmada İntersisyel sistit tanısı alan 600 hastanın tekrar incelemesi ile %1 ürotelyal karsinom tanısının atlandığı ve bu hastaların yarısından fazlasında hematürisinin olmadığı gösterilmiştir,bu nedenle hematüri veya açıklanamayan irritatif işeme semptomları olan hastalara sistoskopi ve üst üriner sistem inceleme endikasyonu vardır (1). Mesane kanserinde hastaların %85-90'ında ağrısız hematüri mevcuttur. Çalışmamızda da benzer şekilde %91,1 hastada ilk semptom ağrısız hematüri , %5,7 hastada irritatif belirtiler belirtilmiş.İrritatif belirtileri olan hastaların tanı anında daha ileri evre olduğunu ve nüks ve progresyon oranlarının daha fazla olduğunu gözlemledik.Bunun sebebi irritatif belirtilerin mesane tümörü tanısını geciktirmesi olabilir.

Mesane kanserleri hastanın erkeklerde kadınlardan 3-4 kat fazla ve en sık 6 ve 7. dekatta görülür (3,4). Bazı kaynaklarda kadınların erkeklere nazaran daha kötü prognoz gösterdikleri belirtilmiş(120).

Çalışmamızda toplam 363 kasa invaze olmayan hastanın 333 tanesi Erkek (%91),30 tanesi kadın (%9)hasta idi. Hastaların erkek/kadın oranı 9/1 görülmekteydi.2000 yılında yine üniversitemzide yapılan retrospektif çalışmada bu oranın 6,7/1 olduğu görülmekte.(119).Literatüre baktığımızda mesane kanserlerinin ortalama görülme yaşı 65-70'tir.Nadiren 40 yaş altında görülmekle beraber, genelde yaşlılardaki tümörlere göre daha iyi bir histolojik yapıya sahiptirler ve daha iyi prognoz gösterirler (6).Çalışmamızdahastaların %64,6' sını 6.ve 7. dekatta izlendi.Ta evresinde olan hastaların ortanca yaş değeri 69 iken , T1 grubunda olanların 72 ve Cis grubunda olanlarında 61,5 olarak elde edilmiştir.

Ta evresindekiKadın hastaların yaş ortlaması 63,1 (39-79), Ortalama tümör çapı 2 cm (1-3) izlendi.Hastaların hiçbiri sigara içmiyordu. 9 tanesinde tek odak 1 tanesinde multiple

tümörü vardı.1 hasta BCG, 7 hasta İKKT aldı.İKKT alan bir hasta takibinin 6.yılında T2 ye progrese oldu ve metastazları gelişti.KT planlandı ve 4 ay sonra hayatını kaybetti.2 hastadanbiri takiplerinin 4.yılında diğeri ise 7.yılında T1'e progrese oldu.Bu iki hastaya BCG başlandı.Takiplerinde nüks veya metastaz izlenmedi.T1 tanısı alan Kadınların yaş ortalaması 71,8 (50-92),Ortalama tümör çapı 5,5cm (1,5-10) saptandı. 13 tanesinde multiple tümör vardı.1 hastada CİS eşlik ediyordu.1 hasta BCG aldığı ve nüksü olmadığı öğrenildi.

T1 evresindeki kadın hastaların 1 tanesi düşük dereceli,12 tanesi yüksek dereceli izlendi.Düşük dereceli tümörü olan hastanın 2.1 ay sonra yapılan re-TUR'unda tümörü saptanmadı.Takiplerinde nüksü veya metastazı izlenmedi.

T1 evresindeki kadın hastaların 8 tanesinin rezeksiyonu inkomplet iken 9 hasta komplet izlendi.Komplet olan hastaların yapılan Re-TURM'de 6 tanesinde tümör izlenmedi.Tümör izlenmeyen hastanın bir tanesinde 4 ay sonra nüks gelişti ve 4 ay sonra BCG başlandı ve 16 ay sonra T2 ye progrese oldu.

T1 evresindeki kadın hastaların 3 tanesine RS yapıldı.10 cm üzeri T1 olan bir hastaya 3 ay içinde RS yapıldı. Bir hastanın Patolojisi T2(Mezenkimal kompenent) raporlandı ve 1yıl içinde metastaz gelişti.KT başlandı.Diğer hastaya 2 ay sonra BCG başlandı. 7 ay sonra T2 ye progrese oldu ve RS yapıldı.Patoloji T3 raporlandı ve metastatik LN saptandı.KT başlandı. Diğer hastaya ise 2 ay sonra İKKT başlandı.8 ay sonra T2 ye progrese oldu.RS yapıldı.Patolojisi T4 raporlandı.Tüm RS yapılan hastalarda metastaz gelişti.Multiple tümörü olan re-TUR da tumor saptanmayan bir hastanın takiplerinin 16.ayında üst üriner sistemde tümör saptandı.Bu sonuçlar T1 evresindeki kadın hastalarda progresyon ihtimalinin yüksek olduğunu gösteriyor.

Ta evresindeki hastaların yapılan tek değişkenli analizde nüks,progresyon ve metastaz açısından cinsiyet farkı görülmez iken .çok değişkenli analizde Kadın hastaların progresyon ve metastaz riski erkek hastalara göre anlamlı bulunmuştur (p=0,007,p=0,047). T1 evresinde ise cinsiyet farkı saptanmamıştır.

Tütün ürotelyal kanser oluşumunun blinen ana nedenidir.Erkekler ve Kadınlardaki tüm ürotelyal kanserlerin sırası ile %60 ve %30'undan sorumludur.Sigara içmenin ürotelyal kanser gelişiminde toplam 2-6 kat daha yüksek riski vardır ve içmenin yoğunluğu ve süresiyle doğru orantılıdır.(1). Çalışmamızda da toplam 363 hastanın 232'si (%63,9) sigara kullanıyordu veya uzun süre kullanmış idi. Eski kayıtlarda hastanın ne kadar süre sigara kullandığı,ne zaman bıraktığı,TUR-M sonrası sigara içmeye devam edip etmediği gibi bilgilere ulaşmak mümkün olmadığı için sigaranın net etkisini öngörmek mümkün olmamıştır. Bu bilgiler ışığında Ta evresindeki sigara içen hastaların nüks ve progresyon oranları içmeyenlere göre anlamlı bulunmuştur (p=0,026,p=0,021).

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. (32). Bizim çalışmamızda da Ta evresinde ortanca değer 2 cm iken T1 de 4 cm ve Cis de 3cm olarak elde edilmiştir. Ta, T1 arasında tümör çapları açısından fark vardır. En yüksek tümör çapı T1 grubunda elde edilirken en düşüğü Ta grubunda elde edilmiştir.Tümör çapının artması Ta evresinde nüks,progresyon ve metastaz riskini arttırırken,T1 evresindeki hastalarda progresyon ve metastaz riskini arttırmıştır.

Rodriguez ve ark. (78) çalışmalarında 3 cm.'den büyük tümörlerde, 3 cm.'denküçük tümörlere oranla 1.6 kat daha fazla nüks saptamışlar. Yapılan diğer bazı çalışmaların sonucunda da tümör çapı ile tümör nüksü arasında anlamlı ilişki olduğu ve tümör çapı arttıkça tümörün nüks olasılığının arttığı rapor edilmiştir. Bu verilerin sonucunda tümör çapının anlamlı bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır(79). Bazı çalışmalarda ise tümör çapı ile nüks arasında ilişki bulunamamış ve tümör çapının tümör nüksüne etkili bir prognostik faktör olmadığı belirtilmiştir (80-81).

Çalışmamızda Tümör çapının artması Ta evresinde nüks (p=0,045), progresyon (p=0,014) ve metastaz (p=0,049) riskini arttırırken,T1 evresindeki hastalarda progresyon(p=0,046) ve metastaz (p=0,039) riskini arttırmıştır.

Mesane kanseri olan hastaların yaklaşık %75 i mukozaya(Ta,CİS) veya submukozaya(T1) sınırlıdır.40 yaş altındaki genç hastalarda bu yüzde daha fazladır(68). Ta , T1 ve CİS olan hastalarda uzun survey nedeni ile yüksek prevelans izlenir ve kansere özgü mortalite T2-T4 tümörlere göre daha azdır.(69,70) Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin yaklaşık %70'i nüksederken, %20-30'u daha ileri evre veya patolojik dereceye progrese olur (48,49). Bu sebepten bu gruptaki hastaların yüksek nüks ve progresyon olasılıklarının tanımlanması hayati önem taşımaktadır. Çalışmamızda Ta ve T1 tümörlerin %47,9'u nüks ederken, %20,9'unda progresyon, %11 inde kasa invazyon saptandı.

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(35).Çalışmamızda da evrenin rekürrens , progresyon ve metastaz üzerine etkisi olduğu görülmekte.

Palmar ve Kurth'un yaptığı bir çalışmalarda ise T1 evresindeki tümörlerde kas invazyonunun 2 kat fazla olduğu belirtilmiştir (171,172). Çalışmamızda ise T1 tümörlerde Ta tümörlere göre 5,6 kat daha fazla kas invazyonu izlenmiştir.

Çalışmamızda, Ta tümörlerin % 42,8 'i, T1 tümörlerin ise % 67,6'sının nüksettiği, 5 yıllık nüksüz sağkalımlarının sırası ile %65 ve %40 olduğu ve aralarında istatistiksel olarak fark olduğu saptandı (p=0,013).Genel sağkalım üzerine etkili parametrelerin multiple,yüksek dereceli ve komplet rezeksiyon yapılan tümörler olduğu görüldü.

Derece ile progresyon arasındaki ilişkiyi araştıran Rodrigues ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada kasa invazif olmayan mesane tümörlerinde progresyon ve mortalite açısından en önemli parametrenin yüksek dereceli hastalık olduğunu belirtmişlerdir (71). Herr ve arkadaşları da Ta yüksek dereceli tümörlerin %25 ila %39 progrese olduğunu ve sonucunda Grade'in kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinde önemli bir prognostik parametre olduğunu bildirmişlerdir (72).alışmamızdaYksek dereceli (CİS dahil) hastaların nüks oranı %63,7 , progresyon oranı ise %29,8 izlenmiştir.

Dalesio ve ark.( 73) alışmasında ilk 1 yıl içinde meydana gelen nükslerde,grade 1 ve grade 2 tümörler arasında nüks açısından önemli bir fark bulmazken (%30-38); grade 3 tümörlerde yüksek oranda (% 70) nüks bulmuşlardır. Heney ve ark.(74) yaptığı çalışmada ilk 3 yıl içinde gelişen nüks oranları grade 1 tümörlerde %50, grade 2 tümörlerde % 59 ve grade 3 tümörlerde % 80 olarak bulunmuş. Schapersve ark. (75) Ta ve T1 tümörleri yüksek ve düşük dereceli tümörler olmak üzere ikigruba ayırmışlar ve yüksek dereceli tümörlerde prognozun daha kötü olduğunu, busınıflandırmada evre ve mitotik indeks arasında güçlü bir ilişki bulunduğunubildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise ilk bir yıldaki nüksle tümör derecesi arasındakiilişki bulunamamıştır (76).Palou ve ark. (77) yaptığı çalışmada 616 hastanın286'sında gelişen rekrenslerin % 15'i grade 1, % 66'sı grade 2 ve % 18'i grade 3olarak hesaplanmış.

Yüksek dereceli papiller tümörlerin lamina propriaya derinleşmeden mukoza ile sınırlı kalması nadir görülen bir durumdur. Bu çalışmalarda yüksek dereceli Ta mesane kanseri insidansının %3 ile %18 arasında seyrettiği izlenmiş. T1 ve Ta tümörlerin birlikte değerlendirildiği çalışmalarda yüksek dereceli Ta tümörlerin insidansının %1,7 ila %9,3 arasında değiştiği görülmüş ve ortalama %4,1 olarak bulunmuştur (121).Patolojik tanıdaki yanılma olasılıkları düşünüldüğünde yüksek dereceli Ta tümörlerde re-TUR ayrı bir önem kazanmaktadır .Han ve ark. kas invaziv olmayan mesane kanseri olgularını değerlendirdikleri çalışmalarında 25 Ta tümörün 16'sında (%64) rezidüel tümör saptamışlardır. İkinci TUR sonrasında bu olgulardan ikisinde evre değişmiş (%8), birinde (%4) T1, diğerinde de (%4) T2 tümör saptamışlardır(122).

Bizim çalışmamızda Ta evresindeki 169 hastanın tümörüdür düşük dereceli (%90,4) iken 18 hastada yüksek dereceli (%9,6) saptandı.Yüksek dereceli 18 Ta tümörün 12'sinde (%66) rezidü tümör saptanmış Yüksek dereceli saptanan hastaların 9 tanesi (%50) multiple tümördü.2 hasta inkomplet oldu.14 hastaya(2 inkomplet hasta dahil) ortalama 2 ay sonra ReTUR-M yapıldı.1 hastada T2 , 1 hastada T1, 2 hastada CİS saptandı.6 hastada tumor saptanmadı. Re TUR da Tümör saptanmayan bu 6 hastanın 3 tanesi 6 haftalık İKKT aldı.bu 6 hastanın yaklaşık ortalama 7 yıllık (4-11) takiplerinde nüks saptanmadı.CİS saptanan 2 hastaya yaklaşık 1,5 ay sonra BCG başlandı. 6 yıllık Takiplerinde nüks veya metastaz saptanmadı.T2 saptanan hastaya yaşından dolayı RS yapılamadı.KT sonrası 2 yıl nüksüve metastazı olmadı.Mesane kanseri dışı sebeplerden hayatını kaybetti.T1 saptanan hastada ise multiple geniş tumor olduğundan 6 ay sonra RS yapıldı.Spesmende T1 saptandı,3 yıldır nüks veya metastaz izlenmedi.Re-TUR da patolojisi Ta olan 6 hastadan iki tanesinden birine BCG başlandı ve 2 yıl boyunca 4 kez TUR-M yapıldı.Geniş çaplı nüks eden Tümörü olduğundan RS önerildi.Hasta Kabul etmedi.Diğer hasta ise takibinin 55.ayında T2' ye progresse oldu.Yaşından dolayı RS yapılmayan hastaya KT önerildi.Takiplerinde nüks veya metastaz saptanmadı. Düşük dereceli Ta evresindeki hastaların bir tanesi ilk TUR patolojisi düşük dereceli Ta iken , takiplerinde yüksek dereceli Ta ya progresse olmuştur.Bu hasta İKKT 4 yıllık takiplerinde nüks veya metastaz izlenmemiştir.Literatür bilgileri ışığında yazarların Ta yüksek dereceli ve T1 yüksek dereceli tümörlerin nüks ve progresyon riskinin yüksek olduğu ve birbirlerine yakın olduğu konusunda hemfikirdirler (36).

Düşük dereceli T1 tanılı 17 hasta incelendiğinde,nüks oranının %76,6 progresyon oranının %11,8 olduğu görüldü.7 tanesi BCG aldı,7 tane 6 hafta İKKT Epirubisin aldı.1 hasta hem BCG hem İKKT aldı. Hastaların 2 tanesi progresse oldu ki bunlardan bir tanesi BCG alan hasta idi,38.ayında T2 ye progrse oldu.Diğer hasta ise 3.ayında T2 ye progresse oldu.RS yapıldı.Patolojisi T2 raporlandı.Takiplerinde metastaz saptanmadı.

Ta olanların düşük dereceli olma oranı %91,7 iken yüksek dereceli oranı %8,3 olarak daha düşük elde edilmiştir. Benzer şekilde T1 olanların düşük dereceli olma oranı %9,1 iken yüksek dereceli olanlar %90,9 ile daha yüksek elde edilmiştir. Karşılaştırmalarda İstatistiksel olarak sağlıklı bir sonuç elde edilememiştir çünkü Ta grubunun %90 üzerinde düşük T1 grubunun ise %90 üzerinde yüksek derecelidir. Bu yüzden hastaları yüksek dereceli ve düşük dereceli olarak grupladığımızda sadece Ta evresindeki hastalarda yüksek dereceli tümörler nüks ve progresyon için yüksek risk faktörü olarak bulundu ( $p=0,048$ ). Yüksek dereceli grubun düşük dereceli gruba göre progresyon ve metastaz riskinin yüksek olduğu görülüyor ( $p<0,001, p<0,001$ ).

Re-TUR genellikle T1 tümörlerin değerlendirilmesinde uygundur çünkü spesmenlerin %25'ine kadarında tekrarlayan bir TUR ,daha kötü prognostik bulgular ortaya koyabilir. Bu durum vakaların yaklaşık yarısında görülebilen ilk patoloji raporunda kas tabakasının izlenmediği durumlarda daha uygundur. Vanderbilt Üniversitesi'nden bir grup kas olmadığı zaman T1 lezyonlarda %64 oranında düşük evreleme riski, spesimde kas olduğu durumlarda ise bu oranın %30 olduğunu belirtmişler. T1 ve Yüksek dereceli Ta tümörlerin Re-TUR 'u hak ettiği konusunda konsensus mevcuttur(1).

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 rezidü tümör saptandığı belirtilmiştir (52). Zurkirchen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada deneyimli ellerde rezidü tümör oranı %26 iken deneyimsiz ürologlarda bu oranın %37 olduğu ve ReTUR sonucunda, %9-%49 oranında düşük evrelendirme yapıldığı saptanmıştır (114). 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 (115)

Dalbagni ve ark.(116) yaptığı çalışmada yüzeyel mesane kanserli hastalarda tekrar evrelendirme için yaptıkları transüretal rezeksiyonda 71 hastanın 44'ünde (% 61,9) rezidüel



tümör saptamışlardır. Herr ve ark. (117) yaptıkları ikinci transüretal rezeksiyonda 150 olgunun 114'ünde (% 76) rezidüel tümör tespit etmişlerdir.

Grimm ve ark. (118) çalışmasında 83 hastaya ortalama 7 hafta sonra Re-TUR uygulanmış. İnkomplet rezeksiyonlar çıkartıldığında bütün Re- TUR'ların Ta'larda %27 ve T1'lerde % 53 olmak üzere toplamda % 33'ünde rezidüel tümör bulunmuştur. Grimm ve ark. (118) çalışmasında tekrarlanan transüretal rezeksiyonlarda rezidüel tümör tespit edilen olguların lokalizasyonları değerlendirilmiş ve % 46'sı primer alanda tespit edilirken %19'unun farklı bir lokalizasyonda olduğu bulunmuştur. En sık olarak da T1 tümörlerde olmak üzere rezidüel tümörlerin % 35'i TUR sonrası aynı alanda ve en az bir farklı alanda tespit edilmiştir. Bu sonuçlar en iyi ellerde bile komplet transüretal rezeksiyonun mümkün olamayabileceğini ve özellikle T1 tümörlerin tam rezeksiyonunun ilk transüretal rezeksiyonda yapıldığını kesin söylemenin zor olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

Çalışmamızda Ta evresindeki 171 hastanın ilk TUR-M de komplet olduğu kabul edildi. Komplet yapılan bu hastaların 73 tanesinde (%42,9) kontrollerde yaklaşık 12. Ayda (1-80) tümör saptandı.

Ta evresindeki 17 hastada inkomplet TUR yapıp 11 hastaya erken dönemde Re-TUR yapıldı. Bunların 4 tanesi düşük dereceli Ta, 1 tanesi yüksek dereceli Ta , 1 tanesi düşük dereceli T1, 2 tanesi yüksek dereceli T1, 1 tanesi T2 , 1 Tanesi CİS , 1 tanesinde ise spersmende tümör olmadığı rapor edildi. Tümör saptanmayan olguya 5 ay sonra TUR-M yapıldı. Patolojisi düşük dereceli Ta olarak raporlandı. Kontrollerinde nüks izlenmedi. Re-TUR'da 5 tane Ta olan hastanın 1 tanesi yüksek dereceli olduğu için 1.5 ay sonra BCG başlandı. 2 tanesine 1 ay sonra İKKT verildi. Ta evresinde olan bu 5 hastaların takibinde tekrar nüks izlenmedi. 3 tane T1 olan hastanın bir tanesi düşük dereceli idi ve İKKT 1 ay sonra başlandı. Bir tanesine BCG 1.5 ay sonra başlandı. Bu 2 hastada takiplerinde nuks veya metastaz izlenmedi. Diğer T1 tanılı hasta ise yaklaşık 3 ay sonra T2 ye progrese oldu. 1,5 ay sonra RS yapıldı. Patoloji raporu T3 ( Sarkomatoid differansiyon) geldi. Spesmende prostata invazyon saptandığından metastatik kabul edildi ve adjuvant KT verildi. RS sonrası takibinin 4. ayında hasta hayatını kaybetti. T2 tanılı hasta ise 88 yaşında olduğundan KT planlandı ancak

2 doz aldıktan sonra durumu kötüleşti ve hayatını kaybetti. CİS tanılı hastaya ise 1,5 ay sonra BCG başlandı.Takiplerinde nüks veya metastaz saptanmadı. Bu 17 inkomplet olan Ta evresinde re-TUR yapılan hastaların dışında kalan 6 hastanın tümör boyutu 10 cm üzeri ve yaygın olduğu için ortalama 3 ay(1-5) içinde RS yapıldı. Hastaların 4 tanesi T2 , 1 tanesi T3, 1 tanesi T1 rapor edildi.

T1 evresindeki 119 hastanın ise ilk TUR-M sonrası komplet (%68)olduğu düşünüldü.54 hasta inkomplet (%32) oldu.119 komplet olan hastaların 67 hastanın ReTUR da tümörü(%56) mevcuttu.Bu rezidü tümör oranı literature ile paralellik gösteriyordu. T1 evresindeki hastalara yaklaşık 2 ay (0,5-6)sonra yapılan Re-TUR 'da 21 hastada Ta, 63 hastada T1, 21 hastada T2 , 2 hastada CİS saptanırken 51 hastada tümör saptanmadı.Re-TUR da tümör saptanan hastaların 23 tanesinde tek odakta tümör saptanırken, 84'ünde multiple tumor saptandı.

Düşük dereceli T1 tanılı 17 hasta incelendiğinde,nüks oranının %76,6 progresyon oranının %11,8 olduğu görüldü. Yapılan Re-TUR'da 5 hastada tümör izlenmez iken 3 hastada düşük dereceli Ta, 1 yüksek dereceli Ta, 7 tane yüksek dereceli T1, 1 tanesi T2 saptandı. Hastaların 7 tanesi BCG aldı,7 tanesi de İKKT aldı.1 hasta hem BCG hem İKKT aldı.Takiplerde 2 hasta progrese oldu.Bir tanesi BCG alan hasta idi ve 38.ayında T2 ye progrese oldu.Diğer hasta ise 3.ayında T2 ye progrese oldu.RS yapıldı.T2 raporlandı.Takiplerinde Metastaz saptanmadı.

Bizim yaptığımız çalışmada 122 komplet olduğu düşünülen yüksek dereceli hastaların %54'sında 1,5 ay sonra yapılan ReTUR da tümörü (22 Ta ,31 T1, 7 T2, 3 CİS) olduğu görüldü.TUR işlemi sırasında komplet olduğunu düşündüğümüz vakalar komplet olmamış olabilceği gözardı edilmemelidir.T1 evresindeki 158 hastaya Re-TUR yapılmıştı.Bu hastaların 21 'inde (%13,2) T2 saptandı.Bu hastalar erken dönemde doğru evreleme ile sistektomi şansında sahip olmuşlardır.Yüksek riskli Ta ve tüm T1 tümörlerde ReTUR yapılmasının prognoz açısından ne kadar önemli olduğunu görmekteyiz.

Tümör sayısının rekürrens ile ilişkisi birçok çalışmada sorgulanmıştır. Heney ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Ta ve T1 tümörlerde tümör sayısı tekil ve çoğul olarak irdelendiğinde nüks oranlarında artış saptanmıştır. Çalışmamızda Ta evresindeki 122 Tek odakta tümörü olan hastaların bir tanesi hariç komplet rezeksiyon yapıldı. Komplet rezeksiyon yapılan tek odaklı tümörü olan hastaların nüks oranı %28 izlendi ve yaklaşık 13 ay(1-80) sonra nüks geliştiği izlendi. İki hasta 7 yıl ve 4 yıl sonra T1'e, 1 hasta 6 yıl sonra T2 ye progrese oldu. T2 ye progrese olan hastada metastaz gelişti. Kemoterapi sonrası 4. ayında hayatını kaybetti. 7 yıl sonra T1 e progrese olan hastaya BCG başlandı. 4 yıldır sistoskopi ve görüntülemelerinde nüks veya metastaz yok.

65 multiple tümörü olan Ta hastanın takiplerinde 45 tanesinde (%69,2) nüks gelişirken 18 tanesinde progresyon saptandı 5 hastada metastaz gelişti. Nüks gelişen hastaların ortalama 14,2 (2-60) ay sonra 15'inde progresyon gelişti, bunların 9 tanesi T1'e, T1'lerin 1 tanesi ile birlikte 4 tane T2 ye, 1 tane CİS e progresyon görüldü. Bu nüks gelişen 6 tane T1 ve 1 tane CİS hastasına BCG başlandı. BCG başlananlarda ortalama 22 aylık takiplerde nüks veya metastaz izlenmedi. 1 tane T1 hastaya BCG'ye rağmen nüks izlenmesini takiben 60. ayda RS yapıldı. Patolojisi T1 geldi. 3 tane T2 tanılı hastaya RS yapıldı. 2 tanesinin patolojisi T2, 1 Tanesinin T3 (Sarkomatoid differansiasyon) raporlandı. Metastaz izlenmedi. 1 tane 22. ayda BCG almamış T2'ye progrese olan ameliyat olması riskli olan 83 yaşında hastaya KT verildi, KT tamamlayamadan mesane kanseri dışı sebeplerden hayatını kaybetti. 45 tane nüksü olan hastanın 33 tanesine ortalama 5,2 (2-43) ay sonra İKKT verildi. 7 tanesi progrese oldu, progresyon olanların 2 tanesi daha sonra BCG de aldı. Nüks eden T1 tanılı BCG ve İKKT alan bu hastaya, takibinin 6 yılında RS yapıldı, patolojisi T1 raporlandı. Patoloji spesmeninde Metastaz saptanmadı. Takibinin 3. yılında T1 e Progrese olan İKKT alan ancak BCG almayan hastaya 86. ayda RS yapıldı. Patolojisi T1 geldi. Patoloji spesmeninde Metastaz saptanmadı.

T1 evresinde ise 68 hastada tek odakta (%39,3) tumor saptanırken 105 hastada multiple tumor (%61,7) mevcuttu.

T1 evresinde Tek odakta tümörü olan 3 hasta inkomplet oldu. 1 tanesi 3 ay sonra T2' ye progrese oldu. Diğer hastaya Re-TUR sonrası 4 ay sonra BCG başlandı. Takiplerinde nüksü

olmadı.65 komplet olan hastalara ortalama 2 ay sonra ReTUR-M yapıldı.1 hastaya tumor boyutu10 cm üzeri olduğu için RS yapıldı.Patolojisi T3 raporlandı.ReTUR yapılan 65 hastanın 39'unda tumor saptanmadı.7 hastada Ta,15 hastada T1 ,3 hastada T2 ,1 hastada CİS saptandı. Ta evresindeki 7 hastanın bir tanesine BCG,geri kalan 6 tanesine İKKT başlandı.Bu hastaların takibinde progresyon veya metastaz saptanmadı.T1 tanılı 15 hastanın 11 tanesine 2 ay sonra BCG başlandı.BCG alanların yaklaşık 48 aylık(6-132) takiplerinde nüks veya metastaz saptanmadı. Re-TUR'da Tümör saptanmayan 39 hastanın 23 tanesi BCG aldı, 16 tanesi BCG almadı,(6 tanesi İKKT aldı).BCG ve İKKT almayanların 4 tanesi düşük dereceli idi. BCG almayan 2 hastada ortalama 13 ay içinde Ta nüksü gelişti.Geri kalanların takiplerinde nüks veya metastaz saptanmadı.23 tane BCG alan hastaların 5'inde nüks 2'sinde progresyon 2' sinde metastaz izlendi.Progresyon saptanan hastaların 2 tanesi; biri 6 ay, biri de 12 ay sonra T2'ye progrese oldu.12 ay sonra progrese olan hastaya RS yapıldı.Patoloji raporu T2 raporlandı.LN'da Metastaz saptanması üzerine KT aldı.6 ay sonra progrese olan hasta ise 4 ay içinde metastaz gelişti ve KT aldı.4 tanesi ise İKKT aldı.İKKT alan 1 hasta 3.yılında metastatik oldu.KT başlandı.40.ayda hayatını kaybetti.1 tanesi 36.ayında nüks T1 nedeniyle RS yapıldı.Patolojisi T1 geldi.Metastaz saptanmadı.diğer 2 hastada takiplerinde nüks veya metastaz saptanmadı.

T1 evresindeki 105 hastada multiple tumor mevcuttu.30 hastaya komplet TUR-M yapıldı.Ortalama 1.5 ay sonra yapılan Re-TUR'da 9 hastada tumor izlenmedi.19 hastada multiple tumor izlendi. Tümör izlenmeyen 2 hastanın birinde 36.ayında T2 ye progresyon izlendi.Yaygın metastazları bulan hasta KT başlandıktan 3 ay sonra hayatını kaybetti.2 hastaya takiplerinin 30.ayında nüks izlenmesi üzerine RS yapıldı; birtanesi T3, diğeri T4 raporlandı.Metastatik Lenf nodu saptanmadı.Bir hastada takibinin 13.ayında Tomografide Üst üriner system tümörü saptandı.Nefroüretrektomi sonrası Mesanede takiplerinde tumor izlenmedi.Diğer 5 hastada takiplerinde nüks veya metastaz izlenmedi.

ReTUR'da 3 hastada T2 raporlandı.1 hasta RS Kabul etmedi.KT başlandı.Takiplerinde metastaz saptandı.2 hastaya 3 ay içinde RS yapıldı.Biri T2,diğeri T4 raporlandı.İki hasta da metastaz saptandı.KT başlandı.

ReTUR da 10 hastada T1 saptandı.8 tanesine BCG başlandı. Hastaların 2 tanesine 4 ay içinde RS yapıldı.Patolojileri T3 raporlandı.Birtanesinin spesmeninde Metastatik LN

izlendi.KT başlandı.BCG başlanan 8 hastanın 1 tanesi 48.ayında T2 ye progrese oldu.bu hastaya RS yapıldı.T3 raporlandı.Metastaz izlenmedi.2 hastaya da BCG 'ye ragmen T1nüksü izlenmesi üzerine RS yapıldı.2 hastada da T3 raporlandı.1 tanesinde Metastaz izlendi.

ReTUR da 6 hastada Ta izlendi.Bu hastalar BCG veya İKKT kullanmadı.Ortalama11ay (3-32) içinde 3'ü T2 progrese oldu.1'inde CİS ,2'sinde de Ta nüksü saptandı.Ta nüksü saptanan hasta 12 ay içinde RS yapıldı.Patolojisi T2 geldi.1 yıl içinde de metastaz gelişti.6 ay içinde T2 ye progrese olan hastalara RS yapıldı.1 tanesi T4 ,2 tanesi T3 raporlandı.Her ikisinde de metastataz saptandı.CİS olan hastaya BCG başlandı. Takiplerinde Nüks izlenmedi.

52 T1 tanılı multiple tümörü olan hastaya inkomplet TUR-M yapıldı.13 hastanın 12 tanesine RS yapıldı.Bir hastaya KT verildi.4 hastada T1, 4 hastada T2, 1 hastada T3, 2 hastada T4 saptandı.5 tanesinde metastatik lenf nodu saptandı.39 hastaya ortalama 2 ay içinde Re-TURM yapıldı.1 hastanın alınan re-tur spesmenlerinde tümöre rastlanmadı.Takiplerinde de tümöre rastlanmadı.38 hastanın 13 tanesinde T2 ,2 tanesinde Ta ,23 tanesinde T1 saptandı.T2 saptanan 13 hastanın 9 tanesine 4 ay içinde RS yapıldı.1 tane T1, 1tane T2, 3tane T3 , 3tane T4, 1tane CİS saptandı.3tanenin spesmeninde metastaz vardı.6 RS ise ortalama 15ay içinde metastatik oldu.RS yapılmayan 4 hastaya KT verildi.2 tane Ta gelen hastaların bir tanesine 13.ayında RS yapıldı.Patolojisi T1 metastaz saptanmadı.Diğer hastaya BCG başlandı.Nüks ve metastaz izlenmedi.

Re-TUR'da saptanan 23 T1 evresindeki hastanın 10 tanesi BCG almadı.2 tanesine 3 ay içinde RS yapıldı.T2 ve T1 raporlandı.Metastaz izlenmedi.1 tanesi 12 ay sonra T2 ye progrese oldu.RS yapıldı.T2 raporlandı.Metastaz izlenmedi.2 hastada 12 ayda T2 ye progresyon izlendi.Bu iki hastada evrelemede metastaz saptandı.KT başlandı.12 hastaya BCG 2 ay içinde başlandı.Ortalama 64 aylık takip sürecinde 2 hastada 12.Ve 14. Ayda T2 ye progresyon oldu ve metastaz gelişti.KT başlandı.Bu sonuçlar İnkomplet yapılan T1 evresindeki hastaların gerçek evresinin daha ileri olduğunu ve doğru evreleme için Re-TUR'un ne kadar önemli olduğunu göstermekte.

Çalışmamızda tümör sayısını tek ve multiple olarak gruplandırıldığında, Ta tümörlerde multiple odak nüksü arttırdığı ancak progresyonu ve metastazı etkilemediği görüldü ( $p=0,024, p=0,456, p=0,236$ ). T1 tümörlerde ise multiple odak nüks, progresyon ve metastaz riskini arttırdığı görüldü ( $p=0,011, p=0,015, p=0,046$ ).

Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin rekürrensini önlemede yapılan 5 meta analizde TUR sonrası verilen BCG nin tek başına TUR veya TUR + Kemoterapiye üstün olduğu gösterilmiştir (82-85). Yakın zamanda orta-yüksek risk grubunda yapılan analizde BCG ile epirubisin + İnterferon (86), mitomisin-C (87) veya tek başına epirubisin (88) ile karşılaştırılmış olup BCG nin rekürrensi önlemede diğerlerine üstün olduğu gösterilmiştir (87,88). Orta riskli tümörlerde yapılan ayrı analizde BCG nin etkisinin uzun süreli olduğu gösterilmiştir. (88) yapılan iki metaanalizde BCG nin tümör progresyonunu ertelediği ve azalttığı görülmüştür. (89,90)

İntravezikal BCG imünoterapisinin yüzeysel tümörlü olgularda nüksleri azalttığını bildiren ilk çalışma 1976 yılında Morales ve ark. tarafından yayınlanmış olup, daha sonrakı dönemde bunu destekleyen pek çok yayın yapılmıştır (91). Yüzeysel mesane tümör tedavisinde, yüksek risk grubu (T1G3, Cis, çok sayıda tümörodağı veya sık nüks oranı) hastalarda ise 6 hafta haftada bir, sistoskopi sonrası 3 hafta haftada bir intrakaviter BCG tedavisi TUR sonrası tercih edilen adjuvan intravezikal tedaviseçeneğidir (92). Atakan ve ark. (93), primer mesane tümörlü, Ta, T1, grade 1-3 olan 98 hastaya TUR sonrasında 6 hafta boyunca haftada bir intravezikal BCG uygulayarak, ortalama 33.6 ay takip sonrası hastaların %25'inde nüks, %4'ünün evresinde ilerleme bildirmişlerdir. Yapılan birdiğer çalışmada mesane tümörü nedeniyle TUR uygulanan 33 hastaya 6 hafta boyunca haftada bir kez BCG uygulanmış ortalama 31.8 ay takip süresi sonunda %36 oranında nüks bildirilmiştir (94). Başka bir çalışmada TUR sonrası BCG uygulanan 36 hasta ortalama 31.9 ay süre ile takip edilmiş, sonuçta %19.5 nüks görülürken hastaların hiçbirinin evre veya derecelerinde ilerleme bildirilmemiştir (95). Bir diğerk çalışmada ortalama 33.8 ay süre ile takip edilen 62 hastanın %32'sinde nüks, %6.5'inin evresinde ilerleme bildirilmiştir (96).

Ülkemizden Doğan ve ark.(93), 35 mesane tümörlü hastaya TUR sonrasında ilk 6 haftahaftada bir, daha sonra 1 yıl süreyle ayda bir 81 mg intravezikal BCG uygulamışlar ve ortalama 19.8 ay takip süresi sonunda %20 oranında nüks bildirmişlerdir. Krege ve ark.(97),102 mesane tümörlü hastaya TUR sonrasında 6 hafta haftada bir, sonrasında 4 ay ayda birolmak üzere 120 mg intravezikal BCG uygulamışlar ve ortalama 20.2 aylık takip süresisonunda %25 hastada nüks, %4.5 ilerleme bildirmişlerdir.

Lamm ve ark.(98), 5 yıl süre ile takip ettikleri yüzeyel mesane tümörlü hastalardaintravezikal BCG tedavisi sonrası %20 oranında nüks, Kolodziej ve ark (99) ise 23 ay süre ile takip ettikleri hastalarında %20 oranında nüks ve %7 oranında ilerleme bildirmişlerdir.Schellhammer ve ark. (100), TUR sonrası BCG uyguladıkları hasta grubunda %29 oranındanüks bildirmişlerdir.

Gardmark ve ark. (101), tarafından yapılan çalışmada yüksek risk grubundaki toplam250 hastadan 125 hastaya 40 mg mitomisin-C ve diğer 125 hastaya da 120 mg BCG tedavisi 6hafta haftada bir, 1 yıl ayda bir ve sonraki 1 yıl 3 ayda bir olmak üzere uygulanmış. Ortalama123 aylık takip sonunda mitomisin-C uygulanan grupta 34 (%27), BCG uygulanan grupta 24(%19) olmak üzere toplam 58 (%23) hastada ilerleme olduğu bildirilmiştir.Orta ve yüksek nüks riski taşıyan 4863 hastayı içeren 24 randomize çalışmanınmetaanalizi sonuçlarına göre BCG ile tedavi edilen grupta ilerleme oranı %9.8 olarakbildirilmiştir (102).

Bohle ve ark. (103), tarafından yapılan bir çalışmada 1421 hastanın BCG, 1328hastanın mitomisin-C ile tedavi edildiği toplam 2749 hastayı içeren 9 randomize çalışmanınmetaanalizi yapılmış ve ortalama 26 ay takip süresince mitomisin-C tedavisi altındakihastalarda %46.4 oranında nüks ve %9.4 oranında ilerleme gözlenirken, BCG tedavisialtındaki hastalarda %38.6 oranında nüks, %7.7 oranında ilerleme bildirilmiştir.

Çalışmamızda BCG alan 77 T1 evresindeki hastada nüks %33,7 , progresyon %15,5 , gelişirken,BCG almayanlarda nüks %60,4 progresyon %39,6 olarak izlendi.BCG alan hastaların multiple odaklı olması nüksriskini arttırdığı bulundu.Progresyon açısından incelendiğinde 3cm'den büyük ve yüksek dereceli tümörlerin riskinin daha yüksek olduğu görüldü.

BCG almayan 96 hastanın neden BCG almadıklarına göz attığımızda; 39 tanesi Progresyon gösterdiği için RS yapıldı, 26 hastaya BCG bulunmadığından 6 haftalık İKKT verildi,23 hastaya progrese olup RS kabul etmeyen veya cerrahi yapılamayan hastaya Sistemik KT verildi.Hastaların biri 2.dozunda BCG sepsisi nedeniyle yaşamını yitirdi.kalan 7 hastaya BCG verilmemiş, kontrollerinin ilk yılından sonra takipten çıkmıştır.

BCG almayan grup incelendiğinde 3 cm üstünde tümörlerin nüks riskini arttırdığı,yine 3 cm üstü tümörlerin,multiple odaklı ve yüksek dereceli tümörlerin progresyon riskini arttırdığı ,Multiple odaklı ve yüksek dereceli tümörlerin metastaz riskini arttırdığı istatistiksel olarak gösterilmiştir.

Yapılan tek ve çok değişkenli analizde T1 evresindeki hastaların BCG kullanımının Nüksü progresyonu ve metastazı azalttığı görüldü.(p=0,012 , p=0,002 , p=0,049).

Ta evresindeki yüksek riskli24 hastaya BCG (%12,8) verildi. Bu hastaların 9 tanesi takiplerinde T1 e progrese olanlar, 2 tanesi CİS e progrese olanlar geri kalan 13 hastada ise 3 cm den büyük multiple Ta tümörler idi. BCG alan bu hastaların progrese olup BCG başlama zamanları 11,1 ay (0,6-89,5) olarak hesaplandı. BCG alan 24 Ta hastanın 16 (%66,7)'sı nüks etti. Nüks zamanı ortalama 30 ay hesaplandı.6 tane Ta tanılı hastaya yüksek riskli olmasından dolayı re-TURM yapıldı, Re-TUR da T1 saptanması üzerine BCG başlandı.Ortalama Nüks zamanı 23.6 (3-96) ay hesaplandı.2 hastada metastaz saptandı.Hastalardan bir tanesi takibinin 4.yılında metastaz gelişti ve exitus oldu, diğer hasta takibinin 6.yılında T2 tanısı alıp sistektomi yapıldı.Sistektomi materyelinde T3 saptandı ve metastatik lenf nodu raporlandı, kemoterapi sonrası takiplerinde nüks izlenmedi. BCG alan Ta ve T1 hastaları karşılaştırıldığında Ta grubu hastalarının nüks (p=0,004) ve progresyon (p=0,021) riskinin daha yüksek olduğu görüldü.

Bir dönem BCG ülkemizde bulunmadığından 26 T1 tanılı hastaya İKKT verildi.16 hastada (%61,5) nüks gelişirken,4 hastada progresyon 2 hastada metastaz gelişti.bu 26 hastanın 1 tanesi İKKT 'den sonra BCG tedavisi aldı.Bu hastada 60.ayında nüks izlenirken takiplerde progresyon ve metastaz izlenmedi.Bu hasta takiplerde başka sebepten dolayı takibinin 76.ayında hayatını kaybetmiştir.



T1 evresindeki BCG alan hastaların almayan hastalara göre nüks ( $p=0,007$ ) ve progresyon ( $p<0,001$ ) zamanları istatistiksel olarak BCG alanlarda daha uzundur.

Tek doz İntrakaviter kemoterapi (TDİKKT)TUR-M sonrası dolaşan tümör hücrelerini parçalama yolu ve ablasyon (kemorezeaksiyon) yolu ile etki eder.(104,105).2278 hastanın dahil edildiği metaanalizde TDİKKT 5 yıllık rekkürens riskini %59 dan %45 e %14 lük düşüş sağlamıştır.(104).Piyasadaki tüm İKKT ilaçlarının etkinliği aynıdır.(104).3,703 hastalık çalışmada İKKT tedavinin rekürrensi tek başına TUR-M ye karşı oldukça yüksek bir değerle %44 azalttığı ,progresyonda da %13-14 azalma görülmüş(105,106,107).Bizim çalışmamızda hastaların %90'nın üzerinde TDİKKT aldığını gözönünde bulundurduğumuzda karşılaştırma yapmanın sağlıklı olmayacağı kanaatindeyiz.

Witjes ve ark. (109), 92 hastaya TUR sonrası 10 hafta boyunca haftada bir 40 mgintravezikal mitomisin-C tedavisi uygulayıp ortalama 32 ay süreyle takip etmişler ve sonundahastaların %46'sında nüks, %4'ünde ilerleme bildirmişlerdir.Solsona ve ark. (110), 57 mesane tümörlü hastaya TUR sonrasında ilk saat içerisinde tek doz 30 mg mitomisin-C vererek ortalama 24 ay süreyle takip etmişler ve sonuçtahastaların %40'ında nüks ve %1.6'sında ilerleme olduğunu bildirmişlerdir.Rintala ve ark.(111), 93 hastaya TUR sonrası ilk doz postoperatif erken dönemde olmak üzere 1 ay süreyle haftada bir, daha sonra 1 yıl süreyle ayda bir, ardından da 3 ayda bir olmak üzere toplam 2 yıl süreyle intravezikal mitomisin-C uygulamışlar, ortalama 34 aylık takipsonunda hastaların %64'ünde nüks olduğunu bildirmişlerdir.Krege ve ark.(112), 112 mesane tümörlü hastaya TUR sonrası ilk 1 yıl 2 haftada bir,daha sonra ayda bir olmak üzere toplam 2 yıl mitomisin-C uygulamışlar, ortalama 20.2 aylıktakip sonucunda %27 hastada nüks gelişirken, yıllık ilerleme hızı %2 olarak bildirmişlerdir.Kim ve Lee (91), daha önceden nüksü olan, 3 cm'den büyük odağı olan, evresi Taveya T1 olan tümörleri çalışmaya alarak, ortalama 31.9 ay süre ile takip etmişler, hastaların%42.9'unun ilk 3 ayda, %81'inin 24 aylık süre zarfında nüksettiğini ve %9.5'inin evresindeilerleme olduğunu bildirmişlerdir.Bizim çalışmamızda da literature paralel olarak 68 tane İKKT alan hastanın nüks oranı %50 izlenmiştir.

Postoperatif İKKT verilen 170 ve 68 idame İKKT alan hastanın nüks analizinde Mitomisin-C ve Epirubisin açısından literature paralel olarak fark saptanmadı fark saptanmadı.

Ta evresindeki hastalarda İKKT alanlarda nüks anlamlı bulunmamıştır.ancak İKKT alan hastaların almayanlara göre daha yüksek riskli ve nükse eğilimi olduğunu göz önünde bulundurmak gerekir.İKKT alanlarda progresyon varlığı %17,6 iken almayanlarda progresyon varlığı %13,4'dır. İKKT alanlarda Progresyon azalmamıştır. İstatistiksel olarak fark izlenmemiştir (p=0,439). İKKT alan hastaların nüks zamanı açısından tumor sayısı ve tumor çapında fark gözlenmez iken progresyonda 3cm altında ,multiple odaklı ve İKKT almayan hastaların progresyon süreleri kısa izlenmiştir. Bir dönem BCG bulunamadığından İKKT verilen 26 T1 evreli hasta ile İKKT alan 68 hasta karşılaştırıldıklarında nüks,progresyon ve metastaz açısından fark izlenmemiştir. 1988 yılında OMÜ Üroloji anabilimdalında yapılan araştırmada Kasa invaze olmayan mesane tümörlü İKKT alan hastalarda 13 aylık takip sürecinde thiotepa %30,7 mitomisin-C için %15,7 rekkürens hesaplanmış.(113) Bizim yaptığımız araştırmada ise rekkürens oranı 13 ay için %38 olarak bulundu.İKKT alan hastaların almayanlara göre nüks zamanında (p=0,132) fark izlenmez iken progresyon zamanı İKKT almayan hastalarda daha kısa izlendi.

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin %5-%10'unda CIS saptanmaktadır (37).CIS multifokaldır ve %90 oranında yüksek dereceli tümörler ile birlikte görülür (38). 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 (39).CİS tedavi edilmediği takdirde %54 oranında kasa invaziv olmaktadır.(78)

Çalışmamızda 3 hastanın ilk TUR'da tanı aldığı izlendi.Hepsine 1.5 ay içinde Re-TURM yapıldı.İkisinde CİS saptandı ve BCG başlandı.BCG almayan takiplerine gelmeyen hastada 12.ayda metastaz saptandı.KT verildi.Diğer hastaların ortalama 3 yıllık takiplerinde nüks veya metastaz izlenmedi. Ta ve T1 evresindeki 14 hastanın, nüks tümörlerde veya RS patolojilerinde CİS saptandı.Hastaların 3'ünde RS patolojisinde CİS saptandı.Bu hastaların RS sonrası metastazları olmadı.1 hastanın T1 (CİS ile birlikte) tanısı aldıktan sonra 6 ay sonra T2 ye progresse oldu.3 ay sonra RS yapıldı.Patolojisi T3 geldi.Takiplerinde Metastaz saptanmadı.T1 (CİS ilebirlikte) tanılı iki hastanın 2 ay sonra yapılan Re-TURM de bir hastada T2 ye progresyon izlendi.RS yapıldı.Patoloji raporunu T4 olduğu görüldü.Bu hastada Lenf nodu Metastazı izlendi.KT verildi. Diğer T1 tanılı hastanın Re-TUR patoloji raporunda CİS saptandı.5 ay içinde RS yapıldı. T2 geldi.Takiplerinde Metastaz izlenmedi.Evre Ta tanılı

hastaya İKKT verildi.4 yıl sonra yapılan kontrol sistoksopide tumor saptanması üzerine yapılan TURM de CİS saptandı.BCG başlandı.Takiplerde nüks veya metastazı yokKalan 6 hastaya BCG başlandı.ortalama 20 aylık (15-48) takiplerinde nüks progresyon metastaz izlenmedi. CİS hastaları ile Yüksek dereceli hastaların nüks progresyon ve metastaz oranlarının istatistiksel olarak farklı olmadığı ancak yüksek ile düşük dereceli grupla birlikte karşılaştırıldığında nüks ve progresyon açısından daha riskli olduğu görülmekte.CİS in tedavisi BCG'dir.BCG alan 4 hastanın nüks zamanı 8,6 ay izlenirken BCG almayan 7 hastada nüks zamanı 2 aya düşmektedir.Daha sağlıklı verilere ulaşmak için araştırmada daha fazla sayıda hasta sayısının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Lokal tedaviye rağmen birçok yüksek dereceli kasa invaziv olmayan mesane tümörü invazyon gösterecek ve kansere bağlı ölüm riski taşıyacaktır.Herr ve ark.'nın yaptığı çalışmalara göre T1 tümörlerde BCG sonrası erken (3ay) başarısızlıkta %82 progresyon oranı, 3.ayda başarılı olanlarda ise %25 progresyon oranı vardır ve her T1 tümörde %5-10 metastaz mevcuttur.

Bianco ve ark. göre ; Klinik T1 tümör nedeniyle erken sistektomi uygulanan hastalar ,daha doğru bir patolojik evreden fayda görmüş ve 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %92 saptanırken ,sistektomi sırasında kas invazyonu olduğu anlaşılan T1 tümörü olan hastalarda bu oran %64 saptanmıştır.Chang ve Cookson'a göre yüksek dereceli kasa invaziv olmayan hastalığı ve sistektomi uygulanan hastaların %50'sinin aslında kasa invaze olduğu görülecektir.Bu yöntem geleneksel cerrahi endikasyon olan kas invazyonundan önce yapıldığında erken sistektomi olarak adlandırılır.Sanchez-Ortiz ve ark.'na göre bu hastaların %15'inde mikrometastazlarının olduğu ve sistektominin 12 hafta geciktirmenin bile kötü sağkalıma neden olacağını göz önünde bulundurarak , bu prosedürlerin yeteri kadar erken olmadığı düşünülmekte.

Kasa invaze olmayan 40 hasta (34 T1, 6 Ta) takiplerde kasa invazyon gösterdi.Progresyona kadar geçen süre 23,5(2-76) ay hesaplandı. Ta hastalarının progresyon süresi 36,3 (3-72) ay, T1 hastaların progresyon süresi 19,6 (1-76) aydı. Ta evresindeki hastaların 11 tanesine ortalama 27,1 (9,9 – 47,2) ay sonra RS yapıldı.. T1 evresindeki hastaların 46 tanesine 10,5 (0,1 – 79,9)ay sonra RS yapıldı. RS patolojileri evreye göre incelendiğinde %19,3 T1 ,%26,3 T2 , %33,3 T3 , %17,5 T4 , %3,5 CİS saptandı.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Tanı yöntemleri günümüzde gelişmiş olmasına rağmen eskiden olduğu gibi günümüzde de mesane tümörünün ilk prezentasyonu büyük oranda ağrısız hematüri ile olmaktadır. Bu nedenle ağrısız hematüri veya açıklanamayan irritatif işeme bulgularında mutlaka mesane kanserine yönelik inceleme yapılmalıdır.
2. Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde evre, derece, CIS birlikteliği, tümör sayısı, tümör çapı, İntrakaviter tedavi alıp almaması, rezeksiyon tipi gibi bulgular nüks progresyon ve metastazı etkileyen parametreler olarak öngörülmelidir.
3. Çalışmamızda Ta evresindeki Kadın hastaların ve Ta evresindeki sigara kullanan hastaların nüks ve progresyon riski daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalı.
4. Multiple odaklı tümörler Ta evresindeki hastalarda nüksü oranını arttırırken progresyon ve metastazı etkilemediği görüldü. T1 evresinde ise Nüks progresyon ve metastazı arttırdığı görüldü. Tümör çapının 3 cm'den büyük olmasının Ta evresinde nüksü progresyonu ve metastazı, T1 evresinde ise progresyonu ve metastaz riskini arttırdığı görüldü.

5. BCG alan hastalarda nüks progresyon ve metastaz oranının azaldığı izlenmiştir.
6. Yüksek riskli tümörlere doğru evreleme ve doğru tedavi vermek açısından kısa zaman (1-1,5 ay) sonra Re-TUR yapmak önemlidir.
7. Mesane tümörleri sık nüks eden tümörlerdir. Klinik ve ameliyat kayıtlarının düzenli ve eksiksiz olması hastaların takibi açısından önemlidir. Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada gerek hastanede kullandığımız program sistemi, gerekse eski dosyalar taranarak bilgilere ulaşılmıştır. Özellikle ameliyat kayıtlarının eksik tutulmaması için mesane diyagramı kullanılmalıdır. Bilgilerin özenle ve detaylı doldurulması değerlendirilebilir hasta sayısını arttırmak ve güvenli sonuçlara ulaşmak açısından önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1-Stephan J, Steven C. Non-muscle Invasive bladder cancer (Ta,T1 and CIS). Campbell-Walsh Urology-10th ed. 2007;2:2335–2354.
- 2-. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları. Üroonkoloji Bülteni 2004; 1: 2-9.
- 3- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D,et.al. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No.10 (Internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed September 22, 2012
4. 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.
5. Howe HL, Wingo PA, Thun M, et al. Anual report to the nation. J Natl Cancer Ins. 2001;93:824-842.
6. Castelao JE, Yuan JM, Skipper PL, et al. Gender and smoking related bladder cancer risk. J. Natl Cancer Ins. 2001;93:538-545.
7. Eser S, Yakut C, Özdemir R ,Cancer Incidence Rates in Turkey in 2006: A Detailed RegistryBased Estimation. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2010;11:1731-39.
8. Jichlinski P, Leisinger HJ. Fluoresence cystoscopy in the management of bladder cancer: a help fort he urologist. Urol. Int. 2000;74(2):97-101.
9. Schwaibold H, Treibor U, Significance of second TUR for T1 bladder cancer. J Urol. 2000;37:101-104.

10. Reading J, Hall RR, Yuan JM 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.
11. Pagano F, Bassi P, 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.
12. Castela JE, Yuan JM, Lopez-Beltran A, et al. Gender and smoking related bladder cancer risk. *J. Natl Cancer Ins.* 2001;93:538-545.
13. Case RA, 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-Martinas A.et.al, Personal use of hair dyes and risk of cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2005;293:2516-2525.
16. Partrianakos C, Hoffman D. On the analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *J Anal Toxicol.* 1979;3:150-154.
17. Castela JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, et al. Carotenoids/vitamin C and smoking related bladder cancer. *Int J Cancer* 2004;110:417-423.
18. Jichlinski P, Leisinger HJ. Fluoresence cystoscopy in the management of bladder cancer: a help fort he urologist. *Urol. Int.* 2000;74(2):97-101.
19. Neal DE, Sharpies L, Smith K, et al. The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. *Cancer* 1990;65:1615-1619.
20. Epstein JI. Diagnosis and classification of flat, papillary and invaze urothelial carsinoma: the WHO7ISUP concensus. *Int J Surg* 2010;18:1074-1115.
21. Kurth KH, Denis L, Bouffiuox C, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. *Eur J Cancer* 1995;31:1840-1846.

22. 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
23. Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M et al, Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and non-Invasive neoplastic lesions of the urinary bladder. *Histopathology* 2008;53:621-633
24. Edge SB. *AJCC cancer staging manual*, 7th ed. Newyork: Springer, 2010.
25. Herr HW: Tumour progression and survival in patients with T1 G3 bladder tumours: 15 year outcome. *Br J Urol* 1997;80:762-765.
26. Cookson MS, Herr H, Zhang W, Soloway et al, The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. *J Urol* 1997;158:62-67.
27. 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.
28. Van TH, substaging pathologically organ confined (pT2) prostate cancer: an exercise in futility? *Eur Urol.* 2006;49:209-211.
29. Nuerburg JM, Bohndorf K, Sohn M. et al, Urinary bladder neoplasms: evaluation with contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 1989;172:739-743.
30. Fisher MR, Hricak H. Urinary bladder MR imaging. *Radiology* 1985;157:471-477.
31. Malone PR. Transabdominal ultrasound surveillance for bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 1989;16:823-827.
32. Itzchak Y, Singer D. ultrasonographic assessment of bladder tumors: I. Tumor detection. *J Urol.* 1980;126:131-133.
33. Malone Pr, Weston J, Singer D. et al. The use of transabdominal ultrasound in the detection of bladder tumors. *Br J Urol.* 1986;58:520-524.



34. Karahan OI, Yıkılmaz A, Color doppler ultrasonography findings of AAAbladder tumors: correlation with stage and histopathologic grade. *Acta AAARadiol.* 2004;45:481-486.
35. Horiuchi K, Tsuboi N, High frequency endoluminal AAAultrasonography for staging transitional cell carcinoma of the bladder. *AAAUrology* 2000;56:404-407.
36. See WA, Fuller JR. Staging of advenced bladder cancer. Current concepts AAAand pitfalls. *Urol Clin North Am.* 1992;19:663-683.
37. Amendola MA, Glazer GM, Feng G., et al. Staging of bladder carcinoma: MRI-CT AAAsurgical correlation. *Am J Roentgen.* 1986;146:1179-83.
38. Paik ML, Scolieri MJ, Cary S. et al. Limitations of computerized AAAtomography in staging bladder cancer. *J Urol.* 2000;163:1693-1696.
39. Moon WK, Kim SH, Cho JM. Calcified bladder tumors: Ct features. *Acta AAARadiol* 1992;33:440-443.
40. Kim JK, Park SY, Ahn HJ, et al. Bladder cancer: analysis of multidetector row AAAhelical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and AAAperivesical staging. *Radiology* 2004;231:725-731.
41. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof G. Pelvic adenopathy in prostatic and AAAurinary bladder carcinoma. *Am J Roentgenol.* 1996;167:1503-1507.
42. Barentz JO, Ruis SH, Jose L, et al. The role of MR imagining in carcinoma of the AAAurinary bladder. *Am J Roentgen.* 1993;160:937-947
43. Nuerburg JM, Bohndorf K, Sohn M. Urinary bladder neoplasms: evulation AAAwith contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 1989;172:739-743.

44. Babjuk M., Oosterlinck W, Sylvester R, et.al, Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive)Bladder Cancer.European Association of Urology 2017;
45. Kurth KH, Denis L, Bouffloux C, et.al , Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. Eur J Cancer 1995; 168A(11): 1840-1846.
46. Allard P, Bernard P, Fradet Y, et.al : The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. Br J Urol 1998; 81: 692-698.
47. M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, et.al , Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive)Bladder Cancer.European Association of Urology 2010.
48. Billerey C, Boccon-Gibod L. Etudes des variations inter pathologistes dans AAAREvaluation du grade et du stade des tumeurs vesicales.Progres en Urologie AAA1996;6:49-57.
49. Cancer statics registration: OPCS-a publication of government Statistical AAAService OPCS-2001
50. Lutzeyer W, Rubben H. Prognostik parameters in superficial bladder cancer: AAAAn analyses of 315 cases. J Urol. 1982;127:250-252.
51. Furuse H, Ozono S. Transurethral resection of the bladder tumor (TURBT) AAAfor non invasive bladder cancer. Int J Urol. 2010;57:843-849.
52. Dalbagni G. Bladder cancer: restaging TUR reduces recurrens and AAAprogression risk. Nat Rev Urol. 2010;12:49-50.
53. Ataus S. Yüzeyel mesane tümörlerinde Re-TUR. Üroonkoloji Bülteni. AAAA2003;2:13-16.
54. Millan-Rodriguez F, Ghecile G, Salvador B, et al primary superficial bladder AAACancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. J AAUrol. 200;164:680-686

55. 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
56. Oosterlinck W, KH, Schroder F, Bultinck J, et al., or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149: 749-752.
57. Herr HW, Laudone VP, Badalament RA, et al., Progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1450-1455.
58. Pagano F, Bassi P, Piazza N, Abatangelo G, et.al., Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 1995; 27(Suppl 1): 19-21.
59. 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.
60. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL, et.al., AMMS. 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.
61. Thompson RA Jr, Campbell EW, Kramer HC, et.al., Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. *J Urol* 1993; 149:10-14. 91
62. Chang SS, Cookson MS. Radical cystectomy for bladder cancer: the case for early intervention. *Urol Clin N Am*. 2005;32:147-155.
63. 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

64. Bates AW, The significance of secondary neoplasms of the urinary and male genital tract. *Virchow Arch.* 2002;6:640-647.
65. Lamm DL. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder AA Cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 573-580.
66. Solsona E, Iborra I, Ricos J, et.al., Upper AAAurinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): AAAits impact on management. *Urology* 1997; 49: 347-352.
67. Oosterlinck W, Kurth K, Schroder F, et.al., members of AAAthe EORTC GU Group. A plea of cold biopsy, figuration and immediate AAAbladder instillation with epirubicin in small superficial bladder tumours. *Eur AAAUrol* 1993; 23: 457-459.
68. Comperat, E., Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*, 2015. 466: 589.
69. Ferlay J., GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. 2015.
70. Burger, M., Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 2013. 63: 234.
71. Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, et.al., R. AAAIntravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder J AAAUrol 1995; 153: 934-941. 9
72. Edge SB. *AJCC cancer staging manual*, 7th ed. Newyork: Springer, 2010.
73. Dalesio O, Schulman CC, Sylvester R, et.al., Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Urol.* 1983; 129(4): 730-733.
74. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et.al., Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol.* 1983; 130(6): 1083-1086.

75. Schapers RF, Pauwels RP, Wijnen JT, et.al., A simplified grading method of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: reproducibility, clinical significance and comparison with other prognostic parameters. *Br J Urol.* 1994; 73(6): 625-631.
76. Loening S, Narayana A, Yoder L, et.al., Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. *J Urol.* 1980; 123(1): 29-31.
77. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Millán F, et.al., Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology.* 2009; 73(6): 1313-1317.
78. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et.al., Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol.* 2000; 163(1): 73-78.
79. Loening S, Narayana A, Yoder L, Slymen D et.al., Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. *J Urol.* 1980; 123(1): 29-31.
80. Loening S, Narayana A, Yoder L, et.al., Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. *J Urol.* 1980; 123(1): 29-31.
81. Mulders PF, Meyden AP, Doesburg WH, et.al., Prognostic factors in pTa-pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. The Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group. *Br J Urol.* 1994; 73(4): 403-408.
82. Malmstrom, P.U., An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009. 56: 247.

83. Shelley, M.D., A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int*, 2001.88: 209.
84. Han, R.F., Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*, 2006.67: 1216. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765182>
85. Shelley, M.D., Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*, 2004.93: 485.
86. Duchek, M., Bacillus Calmette-Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol*, 2010. 57: 25.
87. Jarvinen, R., Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol*, 2009. 56: 260.
88. Sylvester, R.J., Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2010. 57: 766.
89. Bohle, A., Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*, 2004.63: 682.
90. Sylvester, R.J., Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2002.168: 1964.

91. Kim HH, Lee C. Intravesical mitomycin-C instillation as a prophylactic treatment of superficial bladder tumor. J Urol 1989;141(6):1337-9.
92. İnci O. Ürogenital tümörler. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1995: 51-105.
93. Meijden A, Böhle A, Oosterlinck W, Lobel B, Rintala E, Solsona E et al. Non-muscle invasive bladder cancer. EAU Guidelines 2005.s.1-50.
94. Atahan Ö, Kayıgil Ö, Metin A. Yüzeysel mesane tümörlerinde intravezikal immun bacillus Calmette-Guerin tedavisi sonuçlarının sadece transüretal rezeksiyon sonuçları ile karşılaştırılması. Türk Üroloji Dergisi 1995;21:212-6.
95. Baykara M, Kılıç S, Danışman A, Kukule E, Yüzeysel mesane tümörlerinde intravezikal bacillus Calmette-Guerin tedavisinin etkinliği. Türk Üroloji Dergisi 1997;23:31-6.
96. Melekos MD, Chionis H, Pantazakos A, Fokaefs E, Paranychianakis G, Dauaher H. Intravesical bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. J Urol 1993;149(4):744-8.
97. Krege S, Giani G, Meyer R, et.al., A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transuretral resection only versus transuretral resection plus mitomycin-C versus transuretral resection plus bacillus Calmette-Guerin. J Urol 1996;156(3):962-6.
98. Lamm DL, Thor DE, Haris EC. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. J Urol 1980;124(1):38-40.
99. Atakan İH, Kaya E, Kaplan M, Alagöl B, Yüzeysel mesane tümörlerinde intrakaviter BCG uygulaması. Türk Üroloji Dergisi 1999; 25(2):123-6.  
superficial bladder cancer with maintenance bacille Calmette-Guerin therapy: preliminary results. BJU International 2002;89:620-2.

100. Atahan Ö, Kayıgil Ö, Metin A. Yüzeysel mesane tümörlerinde intravezikal immun bacillus Calmette-Guerin tedavisi sonuçlarının sadece transüretal rezeksiyon sonuçları ile karşılaştırılması. Türk Üroloji Dergisi 1995;21:212-6.

101. Gardmark T, Jahnson S, Wahlquist R, et.al., Analysis of progression and survival after 10 years of a randomized prospective study comparing mitomycin-C and bacillus Calmette-Guerin in patients with high-risk bladder cancer. BJU Int 2007;99(4):817-20.

102. Sylvester RJ, Van Der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a metaanalysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2002; 168(5):1964-70.

103. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin-C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol 2003;169(1):90-5.

104. Soloway, M.S., Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. Cancer, 1980.46: 1158.

105. Oosterlinck, W., A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. J Urol, 1993.149: 749.

106. Huncharek, M., Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. Anticancer Res, 2001.21: 765.



107. Bohle A., Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*, 2004.63: 682.

108. Sylvester, R.J. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2002.168: 1964.

109. Witjes JA, Caris CT, Mungan NA, et.al., Results of a randomized phase III trial of sequential intravesical therapy with mitomycin-C and bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin-C alone in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1998;160(5):1668-71.

110. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et.al., Effectiveness of a single immediate mitomycin-C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term follow up. *J Urol* 1999;161(4):1120-3.

111. Rintala E, Jauhiainen K, Kaasinen E, et.al., (Finnbladder Group). Alternating mitomycin-C and bacillus Calmette-Guerin instillation prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta to T1) superficial bladder cancer. *J Urol* 1996;156(1):56-9.

112. Krege S, Giani G, Meyer R, et.al., A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin-C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1996;156(3):962-6.

113. Büyükalpelli R, Yüzeyel mesane tümörlerinde Transüretral rezeksiyon sonrası intravezikal thiotepa ve mitomisin c ile profilaksi , Ondokuz Mayıs Üniversitesi Üroloji Anabilim dalı Uzmanlık tezi ,1989 ; 68

114. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof G. Pelvic adenopathy in prostatic and AAAurinary bladder carcinoma. *Am J Roentgenol*. 1996;167:1503-1507.

115. Barentz JO, Ruis SH, Herman M. et al. The role of MR imagining in carcinoma of the AAAurinary bladder. Am J Roentgen. 1993;160:937-947
- 116.Dalbagni G, Herr HW, Reuter VE. Impact of a second transurethral resection on the staging of T1 bladder cancer. Urology. 2002;60(5);822-824.
- 117.Herr H. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol. 1999;162(1): 74–76.
- 118.Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, et.al.,  
Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a longterm observational study. J Urol. 2003;170(2 Pt 1):433- 437.
- 119.Öztürk H, Ondokuz ,Mesane tümörü: 1986-1999 yılları arası olguların analizi,Uzmanlık tezi , Ondokuz Mayıs Üniversitesi Üroloji Anabilim dalı 2000:10-15
- 120.McAninch JW. 17.baskı.Mesane tümörü.Nobel Tıp kitapevi,2009.p.308-327.
121. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, et.al.,High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. Uro-logy 2005; 66(1):90-107.
- 122.Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, non-invasive papillary (Ta G3) bladder tumors: 15 year outcome. J Urol 2000;163(1):60– 2.