

T.C
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARIN TANI VE TAKİBİNDE
DİFÜZYON AĞIRLIKLIL MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMENİN SİSTOSKOPİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR.Kerem TAKEN

TEZ DANIŞMANI
YRD.DOÇ.DR.Kadir CEYLAN

2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. Anatomi	10
2.2. Epidemiyoloji	11
2.3. Etyoloji	12
2.4. Histopatoloji	13
2.4.1. Preneoplastik Lezyonlar	14
2.4.1.1. Sistitis Glandularis	14
2.4.1.2. İnverted Papillom	14
2.4.1.3. Squamöz Metaplazi	14
2.4.1.4. Displazi	14
2.4.1.5. Lökoplaki	15
2.4.2. Karsinoma İn Situ	15
2.4.3. Transizyonel Hücreli Karsinom	16
2.4.3.1. Tümör Derecelendirilmesi	16
2.4.4. Metaplastik Elemanlar	17
2.4.5. Skuamöz Hücreli Karsinom	18
2.4.6. Adenokarsinom	18
2.4.7. Nadir Görülen Epitelyal ve Non Epitelyal Kanserler	19
2.5. Tanı	19
2.5.1. Semptomlar	19
2.5.2. Belirtiler	20
2.5.3. Laboratuvar	20
2.5.3.1. Rutin Testler	20
2.5.3.2. İdrar Sitolojisi	20
2.5.3.3. Flow Sitometri	21
2.5.3.4. Başka Tümör Belirteçleri	21

2.5.4.Sistoskopi ve Mesane Tümörlerinin Rezeksiyonu	22
2.5.5.Radyolojik Görüntüleme	23
2.5.5.1.İntravenöz Pyelografi	23
2.5.5.2.Ultrasonografi	23
2.5.5.3.Bilgisayarlı Tomografi	24
2.5.5.4.Manyetik Rezonans Görüntüleme	24
2.6.Evrelleme Sistemleri	25
2.7.Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme	26
2.7.1.Difüzyon MR Görüntülerinin Elde Edilmesi	29
2.7.2.Difüzyon MR Görüntülemede Çekim Sonrası Verilerin İşlenmesi (Post-Processing)	30
2.7.3.Klinik Uygulamalar	31
3. AMAÇ	37
4.GEREÇ VE YÖNTEM	37
4.1.Hasta Bilgileri	37
4.2.Görüntüleme	37
4.3.Sistoskopi	38
4.4.Kesin Tanılar	39
4.5.İstatistik Analiz	39
5. BULGULAR	40
6. TARTIŞMA	48
7. SONUÇ	55
8. ÖZET	56
8.1.Türkçe Özet	56
8.2.Summary	58
9. KAYNAKLAR	60
10.ÖZGEÇMİŞ	69

KISALTMALAR

ADC	: Apparent Diffusion Coefficient (Görünüşteki Difüzyon Katsayısı)
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CIS	: Carcinoma İn Situ
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DAMRG	: Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme
DNA	: Deoksiribo-Nükleik Asit
EPI	: Echo-Planar Imaging
FOV	: Field of View
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAT	: Paralel Akuzisyon Teknikleri
ROI	: Region of interest
SE	: Spin Echo
SHK	: Skuamöz hücreli Karsinom
TCC	: Transitional Cell Carcinoma (Değişici Epitel Hücreli Karsinom)
TE	: Time Echo
TR	: Time Repetition

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1 Mesane sol lateralinde 4x2cm cm boyutta kitle (TCC)	43
Şekil 2 Mesane lümenine sağ lateralden uzanım gösteren 5x4 cm boyutta kitle(TCC)	44
Şekil 3 Mesane lümenine sol lateralden uzanım gösteren 5x3 cm ve tabandan uzanım gösteren 2x1 cm boyutlarında iki adet kitle (TCC)	44
Şekil 4 Mesane lümenine sol postero- lateralden uzanım gösteren 3.5x3 cm boyutunda kitle (TCC)	45
Şekil 5 Mesane lümenini tama yakın dolduran yaygın kitle	45
Şekil 6 Mesane lümenine sol postero- lateralden uzanım gösteren 2x1.9 cm boyutta kitle	46
Şekil 7 Mesane anteriorda 3.5 cm boyutunda kitle (TCC)	46
Şekil 8 Mesane lümenine uzanım gösteren yaygın kitle(TCC)	47
Şekil 9 Mesane anterior duvarında yer yer düzensiz duvar kalınlaşması (prostat hiperplazine bağlı diffüz yer yer düzensiz duvar kalınlaşması)	47
Şekil 10 Mesane sol tabanda 1 cm boyutta lümene polipoid tarzda uzanan kitle (polipoid sistit)	48

TABLolar

	Sayfa
Tablo 1. International Union Against Cancer''(UICC) ve American Joint Committee on Cancer(AJCC) tarafından ortaklaşa geliştirilmiş 2002 Yılı TNM Evreleme Sistemi	25
Tablo 2. World Health Organization ve International Society of Urologic Pathology (WHO/ISUP) 2004 yılı sınıflaması	26
Tablo 3. Sistoskopi ile Gruplara Göre Mesanedeki Kitle Boyutlarının Dağılımı	42
Tablo 4. DAMRG'de Kitle –Normal Mesane Duvarı ADC Karşılaştırılması	42
Tablo 5. Histopatolojiye göre DAMRG Tanı Testleri	43
Tablo 6. Sistoskopi'ye göre DAMRG Tanı Testleri	43

1.GİRİŞ

Mesane tümörü, erkeklerde 4. sıklıkta kadınlarda 8. sırada izlenen yaygın tümörlerdir(1). Ortalama tanı yaşı 65-70'tir. Vakaların 2/3'ü 65 yaş ve üzerinde görülür. 35 yaşından önce nadir görülür. Erkeklerde kadınlara göre çok daha fazla görülür. Farklı ırklarda ve etnik gruplarda erkeklerde neredeyse 4 kat daha fazladır (2).

Mesane tümörlerinin sıklığı bölgelere ve ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Çevresel ve herediter faktörlere bağlı olarak bazı ülkelerde daha fazla görülmektedir. Bunlar arasında ABD, İngiltere ve İsrail'i sayabiliriz. Ülkemizde sağlıklı istatistikler olmamakla beraber dünya ortalamasının üstünde bir mesane tümörü insidansı olduğu düşünülmektedir(1).

Mesane tümörlerinin % 95'i mesane epitelinden köken alır. Bunların % 90'ını üroepitelyal karsinom oluşturur (1,3). Mesane kanseri olan hastaların % 80' inden fazlasında makroskopik ve ağrısız hematüri görülür (3). Hastalık tanısı anında, çok odakta hastalık, geniş metaplazi alanları ve karsinoma in situ % 30 vardır (4).

Mesane tümörü olan hastaların, yaklaşık % 70'inde mesane tümörü yüzeyledir. Bu hastalar transüretral endoskopik rezeksiyon ile tedavi edilirler. Rezeksiyona ek olarak intravezikal kemoterapi uygulanabilir. Bunların %10-20'si progresyon gösterip kasa invaziv hale gelir(3).

Yeterli tedaviye rağmen, yüzeysel kanserler 3 yıl içerisinde % 70 rekürrens gösterirler(5). İnvaziv ancak organa sınırlı kanserler radikal sistektomi ile tedavi edilirler. Daha ileri evre tümörlerde ise palyatif kemoterapi ve radyoterapi uygulanır (6).

İdrar sitolojisi, sistoskopi ve sistoskopi klavuzluğunda lezyonlardan biyopsi alınması hastaların değerlendirilmesinde standart klinik yaklaşımdır(3,7). Sistoskopi mesane tümörlerinin değerlendirilmesinde ve takibinde halen altın standart yöntem olarak kabul edilmekle birlikte invaziv olması, anestezi gerektirmesi ve sensitivitesinin operatöre bağımlı olması gibi bazı dezavantajlar taşımaktadır. Klinik uygulamada, transüretral rezeksiyon ile tedavi edilen yüzeysel mesane tümörü olan hastaların takibinde tekrarlayan sistoskopiler ve

idrar sitolojisi kullanılır(1,3). Tekrarlayan sistoskopiler, hastaların takipteki uyumunu olumsuz etkilemektedir.

Radyolojik görüntüleme yöntemleri, tümörün lokal yayılımının, lenf nodu tutulumunun, uzak metastazlarının ve üst üriner sistemdeki senkron tümörlerin belirlenmesinde kullanılır (3).

Gelişen teknoloji ile Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi (BT), mesane patolojilerinin tanısında ve takibinde dinamik görüntüleme ve sanal sistoskopi uygulamaları gibi geniş bir görüntüleme seçeneği sunmaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile tümör boyutunun ve evresinin belirlenebilmesi, cerrahi uygulanabilecek hastalık ile uygulanamayacak hastalığın ayırdedilebilmesinde yardımcı olabilir. Ayrıca hem BT hem de MRG cerrahi tedavi , radyoterapi ve kemoterapi sonrası tedaviye cevabın takibinde, rekürrensin saptanmasında kullanılabilir (8). MRG'nin mesane karsinomlarının evrenmesinde, BT ve ultrasonografiye göre birçok avantajı vardır. MRG ile kontrast sonrası dinamik görüntülemenin yüzeysel ve çok sayıdaki tümörü, ekstravezikal tümör uzanımını ve çevre organlara invazyonu saptamada BT'den daha üstün olduğu gösterilmiştir (9,10). Yapılan çalışmalarda kontrastlı MRG'nin tümör evrelemede başarısı % 50 ile % 96 arasındadır (8). Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin tanı ve takipteki sınırlı rolü yeni görüntüleme yöntemleri ile değişebilir görünmektedir .

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Mesane, idrarın depolandığı yerdir ve erişkinlerde yaklaşık kapasitesi 500 ml'dir (11). Mesane, simfisis pubisin arkasında retzius boşluğuna yerleşmiştir .

Boş mesane piramidal şekillidir. Mesanenin tepesi anteriorda simfisis pubisin üst kesimini işaret eder. Median umblikal katlantı mesanenin tepesinden geçerek umblikusa uzanır. Bu peritoneal katlantı urakus kalıntısı olan median umblikal ligaman tarafından oluşturulur . Mesanenin tabanı ve posterior yüzeyi üçgen şekillidir. Üçgenin superolateral köşelerine üreterler açılır ve çizgi şeklinde görülür. İnferior köşesinde yer alan internal üretral orifis mesanenin en alt noktasıdır. Mesanenin üst yüzeyi tamamen periton ile örtülüdür ve ileum segmentleri ile sigmoid kolona komşudur. Periton mesane üst yüzeyinin lateral kenarlarından pelvik duvara uzanır. Periton arkaya ve aşağıya doğru ilerleyerek rektovezikal (erkeklerde) ya da uterovezikal (kadınlarda) boşluğun ön duvarını oluşturur. Posterior yüzeyin alt kesimini rektumdan ayıran vas deferens, seminal veziküller ve rektovezikal fasyadır (12,13). Mesane doldukça mesanenin üst yüzeyi genişleyerek karın boşluğuna doğru uzanır. Periton örtüsü ön karın duvarının alt kesiminden çekilir ve mesane ön karın duvarı ile direkt temas eder. Mesanenin inferolateral yüzeyleri önde retropubik yağ yastığı ve pubik kemikler, daha arkada ise obturatuvar internus ve levator ani kasları ile ilişkilidir. Mesane tam dolduğunda piramidal şeklini kaybederek ovoid hale gelir ve duvar kalınlığı 2 mm'dir(12,13).

Mesane, 4 katmandan oluşur: en dışta bağ dokudan oluşan adventisya, düz kas tabakası, lamina propria (submukozal bağ dokusu) ve en içte mukozadır (13). Mesanenin iç yüzeyi mesane dolduğunda düz bir zemin, boşaldığında ise katlantılar oluşturan, transizyonel hücreli epitel ile döşelidir(11). Mesane tabanının iç yüzeyini döşeyen mukozal membran alanına trigon denir. Trigonda mukoza alttaki kas tabakasına sıkıca yapışmış olduğundan mesane boş olsa bile düzdür. Trigonun üst köşeleri üreter orifislerine ve inferior köşesi ise internal üretral orifise karşılık gelir. Üreterler mesane duvarına oblik seyirle girerler ki bu yapı kapak benzeri işlev görerek mesane dolduğunda üreterlerden böbreğe doğru geri akımı önler. Trigonun üst kesimini sınırlayan bir kas katlantısı vardır. Bu kas katlantısı iki

üreter orifisi arasında uzanır ve interüreterik katlantı olarak adlandırılır. Uvula vezika, üretral orifisin hemen arkasında yer alan ve prostatın median lobu tarafından oluşturulan bir kabarıklıktır. Mesanenin kas tabakasını düz kaslardan oluşan üç kat (iç ve dış longitudinal lifler ve ortada sirküler tabaka) olarak düzenlenen detrusor kası oluşturur. Mesane boynunda sirküler kas tabakasının kalınlığı artarak vezikal sfinkteri oluşturur (11,12).

Mesane, temel olarak internal iliak arterin dalları olan inferior ve süperior vezikal arterler tarafından beslenir. Obturator ve inferior gluteal arterlerin dalları, kadınlarda uterus ve vajinal arterlerin dalları da mesaneyi besler. Venöz drenajı inferolateral yüzeyine yerleşmiş vezikal venöz pleksus aracılığı ile internal iliak venleredir. Mesane lenfatikleri temel olarak internal ve ana iliak lenf nodu gruplarına drene olur (13).

Mesanenin innervasyonunu inferior hipogastrik pleksus sağlar. Sempatik postgangliyonik lifler 1. ve 2. lumbal gangliyonlardan köken alır ve mesaneye hipogastrik pleksus aracılığı ile ulaşır. Parasempatik pregangliyonik lifler 2, 3 ve 4. sakral sinirlerden oluşan pelvik splanjik sinirlerden köken alır; inferior hipogastrik pleksustan geçerek mesaneye ulaşır, mesane duvarında postgangliyonik nöronlarla sinaps yaparlar. Mesanenin afferent duyu liflerinin çoğu santral sinir sistemine pelvik splanjik sinirler aracılığı ile ulaşır. Bazı afferent lifler ise hipogastrik pleksusun sempatik sinirleri ile birlikte seyrederek spinal kordun 1 ve 2. lumbal segmentlerine girerler (11,12).

2.2.Epidemiyoloji

Mesane tümörü, erkeklerde 4.sıklıkta kadınlarda 8.sırada izlenen yaygın tümörlerdir (1). Ortalama tanı yaşı 65-70'tir. Vakaların 2/3'ü 65 yaş ve üzerinde görülür. 35 yaşından önce nadir görülür. Ancak hızlı sanayileşme ile birlikte bu tümörlerde yaş sınırının giderek aşağıya çekilmekte olduğuda bir gerçektir. Genç yaşta görülen tümörler genelde daha iyi histolojik yapıya sahiptir ve daha iyi bir seyir göstermektedirler(14). Bununla birlikte grade-grade karşılaştırıldığında hastalığın progresyon riski gençlerde yaşlılardaki ile aynıdır(15). Erkeklerde kadınlara göre çok daha fazla görülür. Farklı ırklarda ve etnik gruplarda erkeklerde neredeyse 4 kat daha fazladır. (2).

Mesane tümörlerinin sıklığı çevresel ve herediter faktörlere bağlı olarak bazı ülkelerde daha fazla görülmektedir. Bunlar arasında ABD, İngiltere ve İsrail'i sayabiliriz. Ülkemizde sağlıklı istatistikler olmamakla beraber dünya ortalamasının üstünde bir mesane tümörü insidansı olduğu düşünülmektedir(1). Bölgelere göre de değişkenlik göstermektedir. Örneğin, ABD'nin kuzey bölgelerinde güneye göre %50 oranında fazla görülmektedir (16). Hastalık beyaz ırkta, Afrika kökenli Amerikalılarda görülenden daha azdır. Ülkemizde Karadeniz, İç Anadolu ve Ege bölgelerinde daha fazla görülmektedir (1).

2.3 Etyoloji

Mesane tümörü etyolojisinde, kimyasal karsinojenlerin epidemiyolojik ve deneysel delillere dayalı olarak güçlü rolü olduğu bilinse de, birçok olgu ciddi karsinojen olarak bilinen maddelere maruz kalmadan ortaya çıkmaktadır (3).

Etyolojik faktörler arasında genetik yatkınlığın dışında mesleki karsinojenler, sigara, parazitik, bakteriyel, mantar, viral enfeksiyonlar, mesane taşı ve yabancı cisimler, pelvik radyasyon, sitotoksik kemoterapi, aneljezikler ve bazı gıdalar sayılabilir(3). Veriler, en azından bazı mesane kanserlerinin karsinojenle indüklenmiş olduğunu gösterir.

Sigara, mesane tümörünün en önemli etyolojik faktörlerinden birisidir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre riskin 2 ile 10 kat arasında arttığı görülmüştür. Sigara kullananlarda, etyolojik ajanın idrarla atılan alfa veya beta naftilamin olduğu düşünülmektedir (1).

Mesleki karsinojenlere erkekler daha çok maruz kalır. Kimyasallar, boya, kauçuk, petrol, deri ve basım işlerinde çalışanlar yüksek risk altındadır. Spesifik mesleki karsinojenler benzin, beta naftilamin ve 4-aminobifenildir(1). Kemoterapotik ajan olarak siklofosamid kullanan hastalar da risk altındadır(1). Yapay tatlandırıcıların da bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür ancak kanıtlanmış bir bilgi yoktur (3).

Mesane tümörünün gelişmesine yol açan genetik olayların niteliği tam olarak bilinmemekle beraber, onkojenlerin aktivasyonu veya kanser baskılayıcı genlerin kaybıyla ilgili olduğu düşünülmüştür. Bunlar p53 (kromozom 17 p'de); 13 q'daki retinoblastom

(Rb)geni; p19 ve p16 proteinlerinin bulunduğu 9. kromozomun 9p'deki 9p21 bölümü; ve 9q'nun 9q32-33 bölümüdür(3). Hem düşük patolojik derece ve düşük evreli, hem de yüksek derece ve yüksek evreli hastalığı olanlarda 9.uncu kromozomun uzun kolu üzerindeki genetik materyalin kaybı sürekli saptanan bir bulgu olması bu değişikliğin belki de mesane tümörü gelişiminin erken evresinde meydana gelen bir fenomen olduğunu düşündürmektedir. Tüm invaziv mesane tümörlerinin %60'ını aşkın bölümde 17p kromozomlarında silinmeler saptanmış olmasına rağmen yüzeysel tümörlerde bu silinmeler saptanmamıştır. p53 tümör baskılayıcı geni, 17p kromozomu üzerinde lokalize olduğundan bu bulgu kayda değer bulunmuştur. p53 değişimleri insan kanserlerinde en çok tanımlanmış genetik anormalliği temsil etmektedir. Bu kromozomun silinmesi, kas tabakasını tutan invaziv mesane tümörlerini önemli hale getirmektedir (3).

İmmünohistokimyasal olarak tesbit edilen pRb'nin anormal ekspresyonu (delesyon ya da overekspresyon) özellikle agresiv transizyonel hücreli kanserlerin oluşumunda primer rol oynar (17,18). Benzer şekilde, p21 delesyonu da daha agresiv mesane kanserleriyle koreledir.p53 ile birlikte, p21 yada pRb'nin anormal ekspresyonu en kötü prognostik etki oluşturur.

2.4. Histopatoloji

Normal ürotelyum, extraselüler matriksten ibaret bazal membran üzerine oturan 3-7 katman değişici epitel hücreli epitelyumdan oluşmuştur. Epitel hücrelerinin görünümü değişkendir. Aktif olarak çoğalan bazal membran üzerindeki bazal hücreler, luminal hücreler ve belki de normal mesane epitelinin en önemli özelliği olan büyük şemsiyeye benzer sıkı bileşiklerle birbirlerine sıkıca bağlı hücreler görülür. Bazal membranın ötesinde bazen düz kas liflerini içeren gevşek bağ dokusu yapısındaki lamina propria bulunur. Bu lifler daha derindeki gerçek muskularis propriayı belirleyen daha yaygın adele elemanlarından ayırt edilmelidir. Mesanenin musküler duvarı farklı yönlere giden adele demetlerinden ibarettir. Bunlar mesane boynu düzeyinde birbirlerine yaklaştığında içte ve dışta uzunlamasına ve ortada dairesel olmak üzere 3 kat şeklindedir (3).

Tüm mesane tümörlerinin %95'i epitelyal kaynaklıdır. Bunların %90'ı transizyonel hücreli karsinomu (TCC), %5-7'si squamöz hücreli kanser (SHK) ve %1-2'side adenokanser türündedir (1,3). Ancak bunların öncesinde çoğu tümörlerde epitelyal displazi gelişir (1).

2.4.1 Pre-neoplastik lezyonlar

Ürotelyumda kronik enflamasyon, irritasyon ve karsinojen etkisiyle proliferatif ve metaplazik değişiklikler olur. Bunlar zamanla hücrelerdeki atipi ile kendini gösterir.

2.4.1.1.Sistitis glandülaris

Sistitis sistikaya benzemekle beraber, transizyonel hücreler glandüler metaplaziye uğramıştır. Sistoskopik olarak papiller lezyon gibi görünen bu lezyonlar adenokarsinom preküsörü olabilirler (1).

2.4.1.2.İnverted Papillom

Trigon ve mesane boynunu tutan benign proliferatif bir lezyondur.Papiller yapılar, lümen yerine mesanenin fibrovasküler stromasına projekte olurlar.Bunların glandüler tipi sistitis glandülaris gibidir ve potansiyel olarak preneoplastiktir (3).

2.4.1.3.Squamöz metaplazi

Ürotelyumun matür, non-keratinize squamoz epitele dönmesi halidir. Selüler atipi ve belirgin keratinizasyon olmadığı sürece squamoz metaplazi benign bir lezyon olarak kabul edilir (1).

2.4.1.4.Displazi

Normal epitelle karsinoma in situ arasındaki epitelyal değişiklikleri ifade eder. Hafif, orta veya ileri derecede olabilirler. Displastik hücrelerin büyük, yuvarlak ve bazale yerleşmiş nükleusları vardır ve normal epitelyal polariteyi göstermezler. Ancak hücre tabaka sayısı ve

mitotik figürler artmamıştır. Şiddetli displazi ile karsinoma in situ'yu ayırdetmek her zaman mümkün olmayabilir.

2.4.1.5.Lökoplaki

Premalign bir lezyondur. Membranın kornifasyonu ile karakterizedir. Histopatolojik olarak belirgin keratinizasyon gösteren squamöz metaplazi, akantozis, selüler atipi ve displazi vardır. %20 olguda, squamöz hücreli karsinoma yol açar. Preneoplastik lezyonların en önemlisidir (1, 3).

2.4.2 Karsinoma in situ

Mukozanın eritemli kadifemsi yama şeklindeki lezyonu olarak görünsede, sıklıkla endoskopik olarak tanınmaz. Histolojik olarak az diferensiye transizyonel hücreli karsinomdan oluşur. Karsinoma in situ asemptomatik olabilir yada pollaküri, urgency ve disüri gibi şikayetler oluşturabilir (19,20).

Karsinoma in situ olan hastaların %80 ile % 90'ında idrar sitopatolojisi pozitiftir.Yüksek grade'li yüzeysel tümörü olan hastaların % 25 ya da daha fazlasında karsinoma insitu mevcuttur (21) ve bunların % 40 ile % 83'ü ilerleyerek kasa invaziv kansere dönüşür(22). Yüksek grade'li kasa invaziv kanserlerin %20 ile % 75'inde karsinoma in situ vardır (3).

Yüksek oranda karsinoma in situsus olan ve derin kas invazyonu olanların her ikisinde de p53 geninin delesyon ve/veya mutasyonu ile birlikte bu gene bağlı protein ürünlerinde de değişiklikler görülmektedir. Bu özellik, karsinoma in situnun invaziv mesane kanserinin başlangıç lezyonu olduğu konusundaki tartışmayı destelemekle kalmaz, aynı zamanda p53 anormalliklerinin nadiren görüldüğü düşük grade'li papiller tümörlerinin başlangıcı olma olasılığını da büyük ölçüde ortadan kaldırmış olur (23,24).

2.4.3 Transizyonel Hücreli Karsinom

Mesane kanserlerinin %90'dan fazlası transizyonel hücreli karsinomdur (3). Ürotelyal karsinom, normal ürotelyumdan, mukozada papiller katlantıları olan artmış sayıda epitelyal hücre tabakaları, hücre polaritesinin kaybı, tabandan yüzeye doğru anormal hücre matürasyonu, artmış çekirdek/sitoplazma oranı, belirgin nükleoli, kromatin kümeleşmesi ve artmış sayıda mitoz ile ayrılır(25).

Tümör, büyüme şekli yönünden birtakım farklılıklar gösterir. Mesane tümörlerinin yaklaşık %70'i papiller, % 10'u nodüler ve %20'side mixt tiptedir (1,3).

2.4.3.1 Tümör derecelendirilmesi(Gradding)

Üzerinde uzlaşmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. En çok kullanılan sistemler tümör hücrelerindeki anaplazinin derecesi göz önünde tutularak yapılmaktadır(26,27). Bu şemaların kullanımındaki amaç tümörün davranışını ve özellikle invaziv hastalık gelişme riskini tahmin edebilmektir. Bunlar arasında en çok kullanılan "1973 World Health Organization(WHO)" sınıflamasıdır. Buna göre tümörler papilloma, grade 1, grade 2 ve grade 3 olarak sınıflandırılır. Ancak 1998'de WHO ve "International Society of Urologic Pathology(ISUP)" birlikte yeni bir sınıflama yapmışlardır. Daha sonra 2004 yılında modifiye edilmiştir. WHO/ISUP 2004 sınıflaması tablo 2 de verilmiştir.

Tümör derecesi (grade) ve evresi (stage) arasında güçlü bağlantı bulunmaktadır. Buna göre iyi diferansiye ve orta derecede diferansiye tümörler yüzeysel olmaya meyilli iken az diferansiye olanlar daha çok kas invaziv olmaya meyillidirler. Düşük dereceli (tamamı iyi diferansiye ve birçoğu da orta derecede diferansiye) tümörlerin ve yüksek dereceli (kötü diferansiye) tümörlerin temelde birbirlerinden farklı orjinleri olduğu konusundaki yaygın ve kabul görmüş klinik kanıtı günümüzde destekler nitelikte moleküler ve sitogenetik veriler bulunmaktadır. Buna göre birinci grupta yer alan tümörler kromozom 9q üzerindeki tümör baskılayıcı genlerden bir yada birkaçının kaybı sonucu oluşmakta iken ikinci grupta yer alanlar, daha önceki olaylara benzer şekilde p53, pRb ve/veya p16 değişiklikleri sonucu oluşmaktadır (24,28,29,30).

Papilloma (grade 0); ince bir fibrovasküler çekirdek etrafında normal mesane mukozası bulunan papiller bir lezyondur. Yediden fazla epitelyum tabakası bulunmaz ve histolojik olarak herhangi bir anormallik yoktur. Tek başına görülürse rezeke edilir ve benign bir neoplazm olarak kabul edilir.

İyi diferansiye (grade1) tümörler; ince bir fibrovasküler sapla birlikte yedi kattan daha fazla tabakaya kalınlaşmış bir ürotelyuma sahip ve hücrelerinde az sayıda anaplazi ve pleomorfizm bulunan tümörlerdir. Düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal neoplazm (DMPPÜN) olarak adlandırılır.

Orta derecede diferansiye (grade 2) tümörler; daha geniş bir fibrovasküler çekirdeğe sahip, tabandan yüzeye doğru hücreler olgunlaşma dağılımı daha fazla olan ve hücre polarite kaybı daha yüksek olan tümörlerdir. Çekirdek-sitoplazma oranı daha fazla olmakla beraber daha fazla nükleer pleomorfizm görülür. Düşük grade'li ürotelyal karsinoma (DGÜK) olarak adlandırılmıştır.

Kötü diferansiye (grade 3) tümörler; yüksek dereceli ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır. Yüksek çekirdek sitoplazma oranı ile birlikte belirgin nükleer pleomorfizm göze çarpar. Mitotik şekillere sık rastlanır.

2.4.4 Metaplastik elemanlar

Mesane de aynı anda farklı tümör tiplerinin bir arada bulunması nadir değildir. Bununla birlikte transizyonel epiteldeki tüm epitelyal tümörlerin aynı soydan geldiğine inanılmaktadır. Ürotelyal karsinomadaki bu tip metaplastik elemanların (skuamoz ve adenokarsinom gibi) bulunması prensipte tümörün ürotelyal karsinom olarak sınıflandırılmasını değiştirmez (3).

2.4.5 Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinomun prevalansı değişiklik göstermektedir. İngilterede mesane kanserlerinin %1'ini, ADB' de %3 ile %7'sini (25), Mısır da ise %75'ini (31) oluşturmaktadır. Mısır'daki karsinomların çoğu kronik S.haematobium enfeksiyonu ile ilişkilidir. Daha genç kişilerde izlenir. S.haematobiuma bağlı olanlar daha iyi diferansiyedirler. S.haematobiuma bağlı olmayanlar genellikle üriner taşların yada uzun süreli kataterizasyonun kronik irritasyonuna, kronik üriner enfeksiyonlara yada mesane divertikülüne bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Genelde prognozu kötüdür.

Histolojik olarak skuamöz hücreli karsinoma, karakteristik olarak skuamöz inciler adı verilen birbirinden ayrık hücre topluluklarından oluşan keratinize adalar şeklindedir. En sık p16 ve p53 anormallikleri görülür (30).

2.4.6 Adenokarsinom

Primer mesane kanserlerinin %2'sinden azını oluşturur (32,33). Primer vezikal, urakal, metastatik olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Adeno karsinomlar ayrıca barsaklardaki üriner kalıntılarda, ogmentasyonlarda, poşlarda ve üreterosigmoidostomilerde görülebilirler (3).

Primer vezikal adenokarsinomlar, genellikle mesane tabanında yada kubbede görülürler. Ekstrofik mesanede en sık görülen kanser türüdür. Bu tümörler kronik enfeksiyon ve irritasyona bağlı gelişirler (34,35).

Enterik adenokarsinomların tüm histolojik tipleri mesanede görülebilirler. Çoğu musin üretir. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar karakteristik olarak mesanede linitis plastica oluşturur. Çoğu kötü diferansiye ve invazivdirler. Adenokarsinomların çoğu kötü diferansiye ve invazivdirler (3).

Urakal karsinomlar son derece nadir görülen, mesanenin dışından gelişen, genellikle adenokarsinoma olmakla birlikte, primer olarak transizyonel hücreli yada skuamöz kanser, hatta nadiren sarkoma kökenli olabilen kanserlerdir. Histolojik olarak bu tümörler, mesane duvarına beklenenden daha derin ve geniş invazyon gösterirler (36,37).

Mesane adenokarsinomlarının en sık rastlanılan türlerinden bir tanesinde metastatik adeno karsinomlardır. Bu tümörlerin primerleri arasında rektum, mide, endometrium, meme, prostat ve overler yer almaktadır (38).

2.4.7 Nadir Görülen Epitelyal ve Nonepitelyal Kanserler

Mesane tanımlanan nadir epitelyal karsinomlar villöz adenomlar, karsinoid tümörler, karsinosarkomlar ve melanomlardır. Mesanenin nadir görülen ve epitelyal olmayan kanserleri ise feokromasitomalar, lenfomalar, koryokarsinomlar ve çeşitli mezenşimal tümörlerdir (hemanjiyom, osteojenik karsinom ve miyosarkoma). Prostat, serviks ve rektum kanseri mesaneyi doğrudan yayılımla etkileyebilir. Mesaneye en çok metastaz yapan tümörler sıklıkla melanom, lenfoma, mide, meme, böbrek ve akciğer kanseridir (1).

2.5 Tanı

2.5.1 Semptomlar

Mesane kanserinin en sık görülen semptomu intermittant ağrısız hematüridir. Hastaların % 85'inde görülür(1,3). Mikroskopik veya makroskopik hematüri aralıklı görülür. Hastaların küçük bir yüzdesinde mesane irritabilitesi, urge ve dizüri görülür. Yaygın CIS' li hastalarda irritatif işeme semptomları daha sıktır. İlerlemiş hastalığa bağlı olarak kemik metastazlarından dolayı kemik ağrısı, retroperitoneal metastazlar veya üriner obstrüksiyon ile birlikte yan ağrılar görülebilir(1,3).

2.5.2 Belirtiler

Mesane kanserli hastaların çoğunda belirgin fiziksel bulgular yoktur. Buna karşın, büyük volümlü veya invaziv tümörlerin anestezi altında dikkatli bimanuel muayenede mesane duvarının kalınlaştığı veya ele gelen bir kitle oluşturduğu saptanabilir(1).

Hepatomegali ve supraklaviküler lenfadenopati metastatik hastalık belirtileridir. Bazen oklüzif pelvik lenfadenopati nedeniyle lenfödem gelişebilir(1).

2.5.3 Laboratuvar

2.5.3.1 Rutin Testler

En sık görülen laboratuvar bulgusu hematürüdür. Gross hematüri olması tanı için önemli bir kriterdir. Gross hematüri olmayan durumlarda daima mikroskobik hematüri görülür. Bu nedenle tam idrar tetkiki yapılmalıdır. Bazen, eşlik eden üriner enfeksiyona bağlı olarak piyüri de görülebilir. Üriner oklüzyonlu hastalarda azotemi saptanabilir. Kronik kan kaybı veya metastatik hastalığa bağlı anemi belirgin bir semptom olabilir. Bu nedenle tam kan ve rutin biyokimya bakılmalıdır(1).

2.5.3.2 İdrar sitolojisi

İdrarda hem normal hemde neoplazik ürotelyumdan dökülen hücreler kolaylıkla tanımlanabilir. Klasik olarak tümör hücreleri büyük nukleuslu, düzensiz ve yoğun bir kromatin ağı içeren yapıdadırlar. Mesaneyi nazik bir yöntemle katater yerleştirerek veya sistoskop yardımıyla izotonik salinle yıkayarak bol miktarda hücre elde edilebilir. Yıkantı suyu hücrelerinin sitolojik incelemesi özellikle yüksek riskli popülasyonları tarama ve tedaviye yanıtı değerlendirme açısından yararlı olabilir. İyi diferansiye tümör hücrelerini normal hücrelerden her zaman ayırt edemez. Mikroskobik sitoloji, yüksek grade'li tümörü ve

karsinoma in situsu olan hastalarda daha duyarlı bir yöntemdir(3). Bununla birlikte, yüksek grade'li tümörlü olan hastalarda bile duyarlılığı % 80 civarındadır (1).

Eksfoliyeye hücreler fikse edilip, lam üzerinde boyanarak sitolojik preparatlar hazırlanır.Klasik olarak kullanılan papanicolaou boyalarının yanında floresan boyarlarda vardır.Floresan yöntemiyle daha kaliteli bir görüntü elde edilir. Genellikle yüksek dereceli ve infiltran tümörler saptanabilmesine karşın düşük dereceli veya yüzeysel karsinomlar gözden kaçabilir(1).

Sitolojinin mesane kanserinde tarama testi olarak kullanılması yüksek risk taşıyan populasyonlar dışında cost-efektif değildir (39).

2.5.3.3 Flow sitometri

Flow sitometri ile idrar örneği veya dokudan alınan hücrelerin DNA bağlayıcı boyalarla işaretlenip sistemden geçirilmesi sonucu floresan yoğunluğuna göre DNA içeriği belirlenir. Dolayısıyla bir tümördeki anöploid hücre popülasyonu ve proliferatif aktiviteyi (S fazındaki hücrelerin yüzdesi) hesaplayabilir. DNA diploid tümörler daha düşük grade ve stage'de olmaya meyillidir ve bu hastaların prognozu daha iyidir. Triplöid yada tetraplöid kromozom sayısına sahip olan tümörler kötü patolojik özellikler taşırlar ve hastaların prognozu kötüdür (3). Sitolojideki gibi bu yöntem de yüksek grade ve invaziv tümörleri daha iyi belirler. Genelde duyarlılığı sitolojiye göre daha yüksektir (1).

2.5.3.4 Başka tümör belirteçleri

Sitolojinin çok duyarlı olmaması,, araştırmacıları yine idrarda çalışılan ve ondan daha duyarlı olan bazı belirteçlerin tayinine yönlendirmiştir(1).

BTA stat(Bladder Tumor Antigen), 5 damla idrar kullanılarak 5 dakika içinde immünassay yöntemiyle belirlenen bir testtir. BTA-TRAK, idrardaki kompleman faktör H ile

ilişkili proteinin kantitatif olarak belirlendiği bir standart ELISA yöntemidir. BTA stat ve BTA-TRAK testlerinin sensitivitesi %8 ila %89 arasında değişir (40,41,42).

NMP-22 hücre nukleusunun ana internal yapısını oluşturur. Bu nonkromatin yapı nukleusun yapısının korunmasına yardımcı olur, DNA'yı organize eder. Normal insanlarda idrarda düşük miktarda NMP-22(Nükleer Matriks Protein) bulunurken, mesane kanserli hastaların idrarında 25 kat daha fazla bulunur(43). Mesane tümörlü hastalarda sensitivitesi %47-%100 (40,44,45,46), spesifitesi %60-%90 arasında değişir (40,47,48).

Kan grubu ve buna bağlı antijenler (A,B,0,T,Lewis X) normal hücre yüzeyinde bulunan karbonhidrat yapısında antijenlerdir. Bu antijenlerinin kaybı invaziv ve progresyona eğimli tümörlerde belirgindir(1).

2.5.4. Sistoskopi ve Mesane Tümörlerinin Rezeksiyonu

Mesane tümörü olduğundan şüphelenilen her hastaya dikkatli bir sistoskopi ve yapılmalıdır. Random ya da seçilmiş olan mukoza biyopsileri de alınabilir. Mesane kanserlerinin tanı ve başlangıç evrelendirmesi sistoskopi ve transüretal rezeksiyonla yapılır(3,7).

Mesane tümörünün ideal rezeksiyonunda ilk önce tümör kitlesi, daha sonra da derin kısmı altındaki bir miktar adele dokusuyla birlikte rezeke edilir. Her parça histolojik incelemeye ayrı ayrı gönderilir. Bu yaklaşım tümörün komplet olarak çıkarılmasını sağladığı gibi grade ve tümörün infiltrasyonu hakkında da değerli tanısal bilgi verir. Komplet rezeksiyonun mümkün olmadığı ya da en azından değerinin tartışılır olduğu durumlarda, yine de histolojik tanı ve evreleme için yeterli doku alınması zorunludur (3).

Seçilmiş alan mukoza biyopsilerinin, primer tümörün rezeksiyonu sırasında tümöre komşu alanlardan, karşı duvardan, mesane kubbesinden, trigondan ve prostatik üretradan alınması önerilmektedir. Bu biyopsilerin %20-25 inde displazi veya karsinoma in situ bulunur. Bu biyopsiler tümör nüksü açısından önemli prognostik bilgi verir (22).

Porfirin prekürsörü olan 5-aminolevaulinik asit (ALA)'in intravezikal uygulanımı ile beraber 375-440 Nm'lik mavi ışığı kullanmak beyaz ışıkla yapılan sistoskopide görülmeyen lezyonların görünmesini sağlar (49). Hernekadar, bugüne kadarki en geniş seride otörler küçük tümörleri ve karsinoma in situ'yu tanımada, bu işlemin beyaz ışığa göre daha duyarlı olduğunu (%77 beyaz ışıkla, yaklaşık %98 floresan sistoskopi ile) iddia ettilerse de kaçırılan tümör sayısı bilinmemektedir (49).

Yüzeyel tümörü olan hastalara sistoskopi, ilk yıl için her 3 ayda bir, ikinci yıl için her 6 ayda bir ve daha sonrası için yılda birdir. Düşük riskli yüzeyel tümör de 3 ay sonra yapılan sistoskopide nüks yoksa 9.ayda sistoskopi ve 5 yıl boyunca yılda bir sistoskopi önerilmektedir(7). Potansiyel olarak daha agresif lezyonlarda daha sıkı rejimler önerilmektedir.Yüksek riskli progresyon göstermeye meyilli hasta grubunda ilk yıl 3 ayda bir, 2 .yıl 4 ayda bir, 3.yıl 6 ayda bir, daha sonra yılda bir sistoskopik inceleme önerilmektedir(7).

2.5.5 Radyolojik Görüntüleme

2.5.5.1 İntravenöz pyelografi (İVP)

Mesane tümörünü düşündüren semptom ve bulguları olan tüm hastalara yapılmalıdır. Küçük tümörleri tanımada sensitif bir yöntem değildir. Ancak, üst üriner sistemde aynı anda bulunabilecek üretelyal tümörleri değerlendirmek için yapılır. Ürogramın sistogram fazında büyük tümörler mesanede kendini dolma defekti şeklinde gösterirler. Mesane tümörüne bağlı olarak gelişmiş ureter obstriksiyonu genellikle kas invaziv kanserin bir bulgusudur (3).

2.5.5.2 Ultrasonografi

Mesane tümörü tanısı ve evrelemesinde önemlidir. Abdominal, transuretral, transrektal yapılabilir. Abdominal USG lokal evreleme ve üst üriner sistemin gösterilmesi bakımından rutin yapılması gereken testtir(3).

2.5.5.3 Bilgisayarlı Tomografi

BT, primer tümörün yaygınlığını tayin etmenin yanı sıra, pelvik ve paraaortik lenfadenopati ve organ metastazları hakkında da bilgi verir. Kontrastlı BT evrelemenin doğruluğunu artırır(50). BT'nin doğruluğunun sınırlı olmasının nedeni, ancak gross extravezikal tümör yayılımını , oldukça büyük lenf bezlerini ve çoğu 2 cm'yi aşan karaciğer metastazlarını tanıyabilmesine bağlıdır(51). Evrelendirmedeki genel doğruluk derecesi %40 ile %85 arasındadır. BT, nodal metastazı olanları %40-70'ini tanımakta yetersiz kalmaktadır(52).

2.5.5.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG'nin primer tümörlerde bildirilen evreleme doğruluğu %72-96 arasında olup BT'den superfisiyal tümör ile derin kas invazyonu ayırımı açısından daha üstündür (53,54). Çift yüzeyli coil MR, konvansiyel coil MR'a göre mesane kanserini daha doğru evrelendirebilir. Gadolinium-diethylenetriamine-penta-acetic acid kompleksi (GdDTPA) ve demir içeren materyaller gibi paramagnetik kontrast ajanların kullanılması ile yumuşak doku kontrastı artırılabilir. MR spektroskopi, gelecekte farklı dokuların durumları hakkında bilgi verme kapasitesine sahip olabilecektir, fakat bu olanak mesane kanseri için henüz gerçekleşmemiştir. Tahmin edileceği gibi hem BT hem de MR çok ileri evre tümörlerde daha doğru sonuçlar vermektedir. Kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesinde MRG, BT'den daha üstündür (55). T1 ağırlıklı görüntülerde lezyonlar primer tümör ile benzer sinyal özellikleri gösterir (ara sinyal intensitesi) ve yüksek sinyal intensitesindeki yağlı kemik iliğinden bariz bir şekilde ayrılırlar (56). Kemik iliği metastazlarının değerlendirilmesinde en güvenilir teknik kontrastlı yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntülemedir. Metastazlar baskılanmış yağlı kemik iliği içerisinde yuvarlak ya da coğrafi şekilli kontrastlanan alanlar olarak görülürler (13). Geç fibrozis ile karsinom rekürrensini ayırdetmede de MRG yararlıdır. Transüretral rezeksiyondan bir yıl sonra, akut ödem çözülünce, rezidüel skar dokusu tümör rekürrensinden T2 ağırlıklı görüntüleme ile ayrılabilir (56,57,58). Fibrozis düşük sinyal

intensitesinde görülürken rekürren tümör heterojen ve hafif yüksek sinyal intensitesindedir. Ödem çözülmeden önce bu ayırım problemlidir (58,59).

2.6 Evreleme Sistemleri

Mesane kanserinin temel evrelemesi, “International Union Against Cancer”(UICC) ve American Joint Committee on Cancer(AJCC) tarafından ortaklaşa geliştirilmiş TNM sistemidir. TNM sınıflandırması ;T-primer tümörün yaygınlığını, N-uzak veya bölgesel lenf nodu tutulumu olup olmadığını, M-uzak veya yaygın metastaz varlığını göstermektedir. 2002 klasifikasyonuna göre TNM sınıflaması Tablo 1’de verilmiştir (60). AJCC-UICC sisteminde, mesane kanseri için bölgesel lenf nodları ana iliak bifurkasyonunun altında kalan lenf nodlarıdır. Hangi tarafta olduğu sınıflamayı etkilemez.

Derecelendirme sistemi olarak, WHO/ISUP 2004(61) sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 1. International Union Against Cancer”(UICC) ve American Joint Committee on Cancer(AJCC) tarafından ortaklaşa geliştirilmiş 2002 yılı TNM Evreleme Sistemi

T-Primer Tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Tümör yok
Tis	Karsinoma in situ
Ta	Epitele (mukoza) sınırlı papiller tümör
T1	Tümör subepitelyal bağ dokuya invaze (lamina propriya)
T2	Kasa invaze tümörler
T2a	Tümör süperfisiyal kasa invaze (ilk yarı)
T2b	Tümör derin kaslara invaze (ikinci yarı)
T3	Tümör perivezikal yağ dokusuna invaze

T3a	Mikroskopik invazyon
T3b	Makroskopik invazyon
T4a	Tümör çevre organlara invaze (prostat, rektum, vagen)
T4b	Tümör pelvik ya da abdominal duvara invaze
N-Lenf Nodları	
Nx	Nodal metastaz durumu bilinmiyor
N1	2 cm'den küçük tek bir pelvik lenf nodunda metastaz
N2	2 cm'den büyük-5 cm'den küçük tek bir pelvik lenf nodunda metastaz ya da çok sayıda 5 cm'den küçük lenf nodu metastazları
N3	5 cm'den büyük lenf nodunda metastaz
M-Uzak Metastaz	
Mx	Uzak metastaz durumu bilinmiyor
M1	Uzak metastaz yok
M2	Uzak metastaz var

Tablo 2:World Health Organization ve International Society of Urologic Pathology (WHO/ISUP) 2004 yılı sınıflaması

Ürethelial Papilloma
Düşük malign potansiyeli olan papiller üreteriyal neoplazm(DMPPÜN)
Düşük grade'li üreteriyal karsinoma(DGÜK)
Yüksek grade'li üreteriyal karsinoma(YGÜK)

2.7 DİFÜZYON AĞIRLIKLIL GÖRÜNTÜLEME

Güçlü gradient sistemleri ve geliştirilen son teknikler ile birlikte MRG'de fonksiyonel inceleme alanı gündeme gelmiştir(62). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) su moleküllerinin mikroskopik translasyonel (Brownian) hareketlerindeki değişikliklere son derece hassas yeni bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniği olup, perfüzyon MRG,

kortikal aktivasyon (BOLD-blood oxygen level detection) ve MR spektroskopisi ile birlikte “fonksiyonel görüntüleme” yöntemlerinin bir tanesidir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme görüntü kontrastının suyun mikroskopik hareketine dayalı olduğu bir MR görüntüleme tekniğidir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme standart T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerle elde edilemeyen bilgileri sağlaması nedeniyle değerli bir görüntüleme tekniği rolünü üstlenmiştir (63).

Konvensiyonel MRG’de su moleküllerinin doku içindeki difüzyon olayının elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı çok küçüktür. Difüzyon MRG’de ise çok güçlü manyetik gradientler eşliğinde ekoplanar sekansı kullanılarak su moleküllerinin hareketlerini görüntülemek mümkün olmaktadır. Milisaniyeler içinde görüntü oluşturabilen eko planar inceleme (EPI) difüzyon duyarlılığı en yüksek sekansdır. EPI görüntülemenin avantajları yanında geometrik rezolüsyonun düşüklüğü, akım ve harekete belirgin duyarlılık göstermesi önemli dezavantajlarıdır.

Difüzyon, Brownian hareket de denen, moleküllerin termal (kinetik) enerjisiyle gelişmiş hareketidir (64). Difüzyon kısıtlanmadığı sürece her yöne doğru olur. Bir manyetik gradient uygulandığında moleküler difüzyon spin eko sinyal amplitüdünde azalmaya yol açar. Ancak difüzyonun bu etkisi standart spin eko görüntülerde farkedilemeyecek kadar küçüktür. Difüzyon etkisini ölçebilmek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradientler kullanılır(65). Güçlü manyetik alan gradientleri belli yönlerde (x,y,z eksenlerinde) harekete geçirilerek “su difüzyonu” baskın kontrast mekanizması haline getirilir bu da direkt olarak görüntülenir (66).

İzotropik difüzyon: Mikroyapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen dokularda (65), homojen sıvı içinde (araknoid kist) difüzyon serbesttir(66). Her yöne doğru eşit olur. Buna izotropik difüzyon denir. Örneğin gri cevherde difüzyonda tamamen su moleküllerinin hareketlerine difüzyon izotropiktir(65). İzotropik difüzyonda tamamen su moleküllerinin hareketlerine bağlı görüntüler elde edilmekte ve bu da ekoplanar difüzyon MRG ya da sadece Difüzyon MRG olarak tanımlanmaktadır(67,68).

Anizotropik difüzyon: Mikro yapıları belli bir düzenle yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönler göre daha fazla olabilir; buna anizotropik difüzyon denir. Örneğin myelinli beyaz cevher lifleri boyunca difüzyon hızlıdır. Ancak liflere dik doğrultuda su moleküllerinin hareketi engelleneceğinden difüzyon yavaştır. Beyaz cevherde difüzyon anizotropiktir . Burada görüntüler PSIF adı verilen gradyent- eko sekansı ile elde edilir. İkisi arasındaki temel fark “apparent diffusion coefficient” (ADC) değeri adı verilen su difüzyonu değerinin matematiksel olarak ölçümü yalnızca izotropik difüzyonda mümkün olmaktadır. Anizotropik difüzyon da ise piksel değerleri ölçümü ve değişik lezyonların kıyaslanması yapılabilir, ancak ADC değeri hesaplanamaz (67,68).

Difüzyon ölçümü:Difüzyon ağırlıklı ilk sekans 1965 yılında Stejskal ve Tanner tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntemde standart SE sekansını difüzyona hassaslaştırmak amacıyla 180° radyofrekans dalgasından önce ve sonra güçlü gradientler uygulanmıştır(69). Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için uygulanan gradientler yüksek amplitüdü olmalı, uygulama süresi kısa olmalıdır (70). Zaten difüzyonun in vivo ölçümü güçlü gradientlerin geliştirilmesinden sonra mümkün olmuştur (67).

Moleküller 180° radyofrekans pulsuna simetrik yerleştirilmiş bir çift gradyent pulsu ile manyetize edilirler. Su molekülleri manyetik alan gradyenti yönünde hareket ettikçe, ne kadar uzağa hareket ettiklerine bağlı olarak sabit moleküllere oranla transvers manyetizasyonda faz kayması oluştururlar. Bu faz kayması, spin eko sinyalinin yoğunluğu ile direkt olarak ilişkilidir. Bu fenomen temelde faz kontrast MR anjiyografi tekniğiyle analogtur. Fakat difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde faz kayması o kadar büyüktür ki, sonuçta sinyal kaybı oluşur (64).

ADC = apparent diffusion coefficient (Görünüşteki difüzyon katsayısı):

Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC) deyimikullanılır. Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdan farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere bağlıdır (71).

Difüzyon ölçümünde sekans seçimi: Difüzyon gradientlerinin konvansiyonel SE sekansa uygulanmasının dezavantajı uzun inceleme zamanıdır. Bu yöntemle bir yönde

difüzyon ölçümü 6-8 dakika sürer. Bu süre içinde hasta hareketi ve fizyolojik hareketlerin neden olduğu artefaktlar görüntüyü bozar. Bugün difüzyon gradientleri konvansiyonel SE T2 yerine ekoplanar SE T2 sekansa uygulanmaktadır. Böylece inceleme zamanı ve artefaktlar belirgin şekilde azaltılmıştır. Ekoplanar görüntülemede hızla açılıp kapanabilen güçlü gradientlerin yardımıyla tüm beyin kesitlerini yaklaşık 10 saniyede almak mümkündür. Birbirine dik 3 planda, 2 ayrı b değeri kullanılarak tüm beyin kesitleri bir dakika içinde alınabilir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemeyi klinikte mümkün kılan, ekoplanar görüntülemenin kullanılmasıdır (72).

2.7.1 Difüzyon MR Görüntülerinin Elde Edilmesi

DAMRG, 1.5 Tesla ve daha fazla magnet gücünde "ekoplanar" görüntüleme kapasitesindeki sistemler ile yapılabilmektedir. Güçlü gradyentler sayesinde inceleme süresi oldukça kısalmaktadır (66). Ekoplanar (EP) SE T2 sekansta, eşit büyüklükte ancak ters yönde iki extra gradient eklenir.

Birinci gradient protonlarda faz dağılımına (dephase) yol açar. Ters yöndeki ikinci gradient hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonlar için T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir (çünkü protonların bir bölümü ortamı terk etmiş , ikinci gradiente maruz kalmamıştır). Bunlarda başlangıçtaki T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı bir azalma gösterir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük sinyalli (koyu), yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz protonlar ise T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeniyle yüksek sinyalli (parlak) dir. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradient şiddeti (b değeri) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar (72,73).

Ekoplanar görüntülemede, hızlı açılıp kapanan gradyentlerin neden olduğu spasyal distorsiyon ve manyetik duyarlılık (susceptibility) artefaktı görülmektedir. Tüm hareket artefaktları ADC değerlerinde yalancı yüksekliğe neden olabilir. Hasta hareketleri, kalp ve nefes hareketleri büyük faz kaymasına neden olduğundan, hayalet (ghosting) artefaktları

oluşturur. Fakat ekoplanar görüntüleme tüm bu artefaktları azaltmakta ya da yok etmektedir. Yüksek "b" değerlerinde "eddy current" etkisi belirginleşir. Ekoplanar gradyentler olmaksızın, "single-shot" gradyent ve spin-eko ya da "single-shot" fast spin-eko tekniğiyle DAMRG incelemesi yapmak mümkündür. Ayrıca spiral ve "line-scan" teknikleri son zamanlarda uygulanan tekniklerdir (66).

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG):Öncelikle EP-SE T2 görüntüler elde edilir(TR/TE:8000/112). Bu sekans x,y ve z yönlerinde difüzyon gradientinin ($b=1000s/mm^2$) eklenmesiyle 3 kez tekrarlanır. Sonuçta 4 görüntü kümesi elde edilir:

1. EP-SE T2 ($b=0$, difüzyon gradienti yok)
2. EP-SE T2 ($b=1000$, x yönünde)
3. EP-SE T2 ($b=1000$, y yönünde)
4. EP-SE T2 ($b=1000$, z yönünde)

2,3,4 nolu kümeler x,y ve z yönlerinde difüzyonun büyüklüğünü belirler; bunlara difüzyon ağırlıklı görüntüler denir (73).

2.7.2 Difüzyon MR Görüntülemeye Çekim Sonrası Verilerin İşlenmesi (Post processing):

DAG: Difüzyonun yönü ve büyüklüğü ile ilgili bilgi içerir. Dokuların dizilimine bağlı olarak difüzyon değişik yönlerde farklı olur; örneğin süperior-inferior doğrultuda yapılan incelemede, ölçüm eksenine paralel seyreden lifler boyunca difüzyon hızlıdır (düşük sinyal). Ölçüm eksenine dik seyreden liflerde ise difüzyon yavaştır (yüksek sinyal). Doku dizilimine bağlı difüzyon hızındaki farklılıklar (difüzyonel anizotropi) doku strüktürü ile ilgili bilgi vermesi açısından yararlıdır; ancak dikkatli yorumlanmazsa hatalı tanımlara yol açabilir. DAG'de kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyalidir.

Trace DAG: Difüzyon vektörünün izdüşümü hesaplanarak elde edilen görüntüye trace DAG denir. Her voksel için difüzyon vektörünün izdüşümü; x,y,z yönlerinde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küp kökü alınarak hesaplanır. Böylece elde edilen trace DAG'de yöne bağlı sinyal değişikliği ortadan kalkmıştır. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan

difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyalidir. b değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2'ye bağımlılık azalır(71). Pratikte 800 – 1000 s/mm² 'lik b değeri yeterli difüzyon ağırlığı sağlar. Daha yüksek b değeri kullanımına ilişkin çalışmalar sürmektedir.

T2 parlaması (T2 shine-through): DAG'de kısıtlanmış (yavaş) difüzyon yüksek sinyal, hızlı difüzyon ise düşük sinyal olarak izlenir. Ancak DAG'de kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanısıra T2 sinyalidir. Yani T2 hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'de yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna T2 parlaması (T2 shine through) denir (73,74).

ADC map (görünüştaki difüzyon katsayısı haritası): T2 parlaması sorununu önlemek için DAG'deki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC map (görünüştaki difüzyon katsayısı haritası) elde edilir . ADC haritası sinyalini oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür. Bu harita difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir. Yani kısıtlanmış difüzyon = düşük ADC değeri = düşük sinyal; hızlı difüzyon = yüksek ADC değeri = yüksek sinyal olarak izlenir. ADC haritası sinyal değerlerinin DAG'dekinin tam tersi olduğuna dikkat edilmelidir. Kısıtlanmış difüzyon DAG'de yüksek, ADC haritasında düşük sinyalli; hızlı difüzyon DAG'de düşük, ADC haritasında yüksek sinyalli izlenir.

Klinik uygulamada DAG'in, EP T2 ve ADC haritası ile birlikte yorumlanması yararlıdır. DAG'de yüksek sinyalli bir lezyon, ADC haritasında düşük sinyalli ise bunun kısıtlanmış difüzyon (ör, akut infarkt) olduğu anlaşılır. DAG'de yüksek sinyalli lezyon, ADC haritasında yüksek sinyalli ise hızlanmış difüzyon (ör, kronik infarkt) düşünülür (bu durumda DAG hiperintensitenin nedeni T2 yüksek sinyaldir -T2 parlaması-).

2.7.3 Klinik Uygulamalar

Difüzyon MR'ın başlıca kullanım alanı, en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olan inmenin görüntülenmesidir. Difüzyon MR iskemiye erken dönemde tanıyabilmektedir. Deneysel çalışmalarda iskemik hasarı izleyen birkaç dakika içerisinde, konvansiyonel MR dahil tüm görüntüleme yöntemleri normal iken, ADC değerlerinde

belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (75). Difüzyondaki bu azalmanın intra ve ekstraselüler mesafe arasındaki sıvı dengesi değişikliğine bağlı olduğu düşünölmektedir. İskemi sonrası hücre içerisine masif iyon ve su girişi olur (sitotoksik ödem) (76). İntraselüler kompartman hacmi artarken ekstraselüler kompartman hacmi azalır. Ekstraselüler kompartmandaki bu değişiklik nedeniyle su moleküllerinin hareketi zorlaşır (kısıtlanmış difüzyon). İnfarktın kronik döneminde ise hücre ölümü ve büzüşmesi sonucu ekstraselüler mesafe genişler; dolayısıyla difüzyon hızlanır (hızlanmış difüzyon).

İskemik hasar sonrası T2 sinyal artışı en erken 6 saatte ortaya çıkar. Halbuki bu dönemde DAG'de belirgin sinyal artışı (ADC azalması) ile infarkt kolayca tanınır . Ancak klinik uygulamada hastaların ilk 6 saatlik dönem içinde MR tetkikine getirilmelerine sık rastlanmaz. Yine de erken dönemde, T2 hiperintensitesinin henüz yeterince belirgin olmadığı olgularda difüzyon MR ile güvenli tanı konabilir . Difüzyon MR akut dönemde infarktların farkedilebilirliklerini artırdığı gibi standart T2 inceleme ile dikkati çekmeyen küçük infarktların da belirlenmesini sağlar (77).

Difüzyon MR'ın bir diğer yararı T2 hiperintens bir lezyonun ekstraselüler kompartmandaki genişlemeye mi (vazojenik ödem), intraselüler kompartmandaki genişlemeye mi (sitotoksik ödem) bağlı olduğunu belirlemesidir. Yaygın kronik iskemik değişiklikleri olan bir hastada T2 ile ayırd edilemeyen akut / subakut infarkt difüzyon MR ile saptanır (78). Difüzyon MR, perfüzyon MR ile birlikte kullanıldığında henüz hücre ölümü gerçekleşmemiş , ancak risk altındaki dokuları belirlemeye yarar (79).

Kısıtlanmış difüzyon paterni DAG'de sinyal artışı, ADC'de sinyal azalması ile karakterizedir. En sık göröldüğü durumlar hiperakut/akut/subakut enfarkt (sitotoksik ödem), bazı ensefalit türleri (ör, HSV ensefaliti) ve bazı metabolik hastalıklardır. Hızlanmış difüzyon paterninde ADC artmıştır, DAG ise izointens ya da hiperintensdir. En sık göröldüğü durumlar kronik infarkt, vazojenik ödem, bazı ansefalit türleri ve bazı metabolik hastalıklardır.

Difüzyon MR görüntülemeye bazı etkenler artefakta yol açmakta ve diagnostik kaliteyi bozmaktadır. Bunlardan en önemlisi hareket artefaktlarıdır. Difüzyon MRG mikroskopik düzeyde sıvı hareketini ölçtüğünden hasta hareketlerine çok duyarlıdır. Küçük de olsa hasta hareketi görüntü kalitesini bozar; ADC ölçümlerinin güvenilirliğini ortadan kaldırır. Paranazal sinüsler ve temporal kemik çevresinde manyetik duyarlılık artefaktları görülür.

Difüzyon MRG ile epidermoid kist araknoid kistten ayrılabilir. Araknoid kist, difüzyon dahil tüm sekanslarda BOS ile izointensdir. Epidermoid kist ise T1 ve T2’de BOS ile yaklaşık eş sinyali iken DAG’de hiperintensdir (yani kısıtlanmış difüzyon paterni gösterir).

Beyin tümörlerinde peritümöral vazojenik ödem tümör dokusundan ayrılır. Nekrotik ya da kistik beyin tümörleri abseden ayırd edilebilir (80). Abse kavitesi DAG’de belirgin yüksek sinyal gösterirken tümörlerin kistik ya da nekrotik kesimleri beyin parankimine göre düşük sinyallidir .

Özellikle apselerin malign kistik tümörlerden ayrımında DAG’nin güvenilir olduğunu bildirir birçok çalışma bulunmaktadır. Genel olarak apse kavitesinde yoğun vizkosite nedeniyle ADC değeri azalmakta, kistik ve nekrotik beyin tümörleri ise apselere göre daha seröz yapıda olduğundan ADC değerleri daha yüksek olmaktadır. Ancak beyin tümörleri enfekte olduğunda ya da içerisinde hemorajik elemanlar bulunduğu apselere aynı intensite özellikleri gösterebilmektedir. Ayrıca, bazı metastatik tümörler ve radyasyon nekrozunda radyolojik bulgular apselere karışabilmektedir (81).

Multipl skleroz (MS) plaklarında ADC’nin arttığı gösterilmiştir. Akut MS plaklarında, kronik plaklara göre daha yüksek ADC değerleri ölçülmüştür(82). Bazı yazarlar DAG’nin hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde kontrastlı görüntülerin yerini alabileceğini belirtmişlerdir (83). MS’de olduğu gibi bazı akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) olgularında ve Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) olgularında akut demyelinizan lezyonlara sekonder artmış difüzyon sinyali saptanabilir (84).

DAG’nin lökomotor sistemde de yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Normal kas, kemik iliği ve yağ dokusunun farklı difüzyon özelliğine sahip olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda neoplazmlar, tedavi sonrası yumuşak doku değişiklikleri ve inflamatuvar değişiklikler DAG ile birbirinden ayrılabilir. DAG ile diz eklemdeki sıvının karakterizasyonunun (dejeneratif yada inflamatuvar) yapılabildiği gösterilmiştir (85,86).

Kas iskelet sisteminde ise üzerinde çalışılan bölgelerde hareket artefaktlarının olmaması manyetik hassasiyeti az ve EPI’den daha büyük uzaysal çözünürlüğü olan serilerin

geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Difüzyon görüntülemenin yumuşak doku tümörlerinin karakterizasyonunda kullanılması için yapılmıştır. Difüzyon tekniğinin hassasiyeti sonucu bu tümörlerin kemoterapiye verdikleri cevabın değerlendirilmesinde de kullanılmıştır. Tümör nekrozu ADC değerini artırırken, canlı neoplastik dokunun mevcudiyeti bunu azaltmaya meyillidir.

Şüphesiz difüzyon görüntülemenin en umut verici uygulamalarından biri, osteoporotik nedenli vertebral kollaps yüksek ADC ve neoplastik nedenli vertebral kollapsdaki düşük ADC'dir. DAG ayrıca kemik iliği selüleritesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Yeni üretilmiş hücreler hiposelüler bölgelerden daha yüksek ADC değerlerine sahiptir. Özellikle normal hiperselüler kemik iliği ile lenfomatöz infiltrasyona bağlı hiperselüler kemik iliği arasında belirgin bir ADC farkı gözlenmez. Buna karşın, bu fark hiposelüler, normoselüler ve hemopoetik hiperselüler kemik iliğinde belirgindir.

Eklem çalışmalarına bakılırsa, sınırlı yapı boyutları, özellikle kartilaj, uzaysal çözünürlük ve sinyal gürültü oranından kaynaklanan teknik zorluklar vardır. Ancak problemler sadece daha fazla teknolojik gelişmeyle çözülebilir. Son olarak dejeneratif ve inflamatuvar efüzyon arasında belirgin bir ADC farkı bulunmuştur. İnflamatuvar efüzyonda hyalüronidaz aktivitesinin bir sonucu olarak, hyalüronik asit ve buna bağlı olarak viskozite azalmasına neden olur.

Vertebral kompresyon kırıklarında DAG ile benign–malign ayrımı yapılabilir (87). Difüzyon ağırlıklı SSFP sekansı tanısız açıdan akut, benign ve malign nedenli vertebral fraktürlerin ayırt edilmesinde önemli bilgiler sağlar. Benign nedenli akut osteoporotik veya travmatik fraktürler difüzyon ağırlıklı görüntülerde serbest su proton hareketinin artmasına bağlı olarak hipo-intensitlidir. Malign nedenli çökme fraktürleri kemik iliği infiltrasyonu nedeniyle difüzyon ağırlıklı görüntülerde serbest su proton hareketinin azalmasına bağlı olarak hiperintens görünümündedir.

Travmatik kemik iliğinde ödem nedeniyle difüzyon katsayısı belirgin artış göstermektedir. Normal kemik iliğiyle karşılaştırıldığında vertebra kırıklarında kemik iliği su volümü artar. Bu nedenle, görünen difüzyon katsayısı yüksek olup, düşük sinyal intensitesine neden olur. Malign kırıklarda ise tümörlü dokuların içindeki ekstraselüler hacmin azalması; görünen difüzyon katsayısını düşürerek sinyal intensitesinde artışa yol açar.

DAG daha seyrek olarak abdomende kullanılmaya başlanmıştır. DAG'nin hepatik abse ile kistik yada nekrotik tümörlerin ayırımında yararlı olduğu gösterilmiştir (88).

Literatür gözden geçirildiğinde; fokal karaciğer lezyonlarında, difüzyon görüntüleme yüksek su içeren lezyonları (kist ve anjiomalar), solid lezyonlardan ayırabilmektedir. Sonraki araştırmalarda iyi huylu (fokal nodüler hiperplazi (FNH), adenoma) ve kötü huylu (metastaz, hepatoselüler karsinom (HCC)) formların histolojik tiplerinin ADC değerleri arasında fark olsa da, lezyonlar teker teker incelendiğinde tanımlamadan kaynaklanan değerler arasında benzerlik görülmektedir. Kronik karaciğer hastalığı ve sirozlu hastalarda, kollajen depositleri su moleküllerinin hareketini engelleyip ADC değerlerini azaltarak , fibrozis derecesini belirlemede umut verici olarak görünmektedir.

Retroperiton hareket artefaktlarından daha az etkilenir ve difüzyon görüntüleme için uygun bir bölgedir. Burada pankreasın musin üreten tümörleriyle, psödokist formlarını ADC değerleri baz alınarak ayırmak mümkündür. Fakat DAG'nin sınırlı uzaysal çözünürlüğü küçük lezyonların tanınmasına izin vermemektedir.

Kim ve arkadaşlarının 6 sağlıklı gönüllü ve 126 hastadan yaptıkları DAMRG ile normal karaciğer, dalak, böbrek parankimlerinin ortalama ADC değerleri ile 49 malign karaciğer lezyonu (33 HCC, 15 metastatik karaciğer tümörü ve bir kolanjiyelüler karsinom) ve 30 benign lezyonun (17 kist, 12 hemanjiom ve 1 anjiomyolipom) ortalama ADC değerleri $2.49 \pm 1.39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ 'dir. Malign lezyonların ortalama ADC değerleri $1.01 \pm 0.38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ olup bu değerlerin karaciğerin malign ve benign lezyonlarını ayırmada duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %80 olarak belirtilmiştir (89).

Quan ve arkadaşlarının yaptığı küçük fokal karaciğer lezyonlu 56 olgunun DAMRG ile değerlendirilmesinde, HCC olan 11 olgunun ADC değerleri $0.93 \pm 0.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$, metastatik tümörü olan 15 olgunun ADC değerleri $1.09 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$, kavernoöz hemanjiomu olan 14 olgunun ADC değerleri $1.95 \pm 0.38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$, kisti olan 16 olgunun ADC değerleri $3.184 \pm 0.33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ saptanmış ve lezyonlu karaciğer ile normal karaciğer ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (90).

Wang J. ve arkadaşları baş ve boyun lezyonu olan toplam 97 olguda DAMRG ile yaptıkları çalışmada ADC değerlerinin malign ve solid benign kitleleri birbirinden ayırmada %91 özgüllükte, %84 duyarlılıkta ve %86 doğrulukta olduğunu bulmuşlardır. Ortalama ADC değerleri malign lenfomalı 23 olguda $0.66 \pm 0.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$, karsinomlu 36 olguda $1.13 \pm 0.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$, benign solid tümörlü 22 olguda $1.56 \pm 0.52 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$, benign kistik lezyonlu 10 olguda $2.05 \pm 0.62 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ bulunmuştur (91). MRG'nin, canlı organizmalardaki moleküler difüzyonu ölçebilen tek metod olduğu düşünülüyor. Bu olay, doku içinde su moleküllerinin Brownian hareketiyle ilgilidir, ama sadece bu hareketle açıklanamaz, perfüzyon gibi diğer faktörler de dikkate alınmalıdır. Böylece, difüzyon olayı, difüzyon katsayısına tercihen ADC ile ölçülür.

3.AMAÇ

Bu çalışmanın amacı, Difüzyon Ağırlıklı Magnetik Rezonans Görüntüleme (DAMRG) ile saptanan bulguları sistoskopik bulgularla karşılaştırarak DAMRG'nin mesane tümörü tanısında ve takibinde kullanılabilirliğini araştırmaktır. Mesane tümörlerinin değerlendirilmesinde, sistoskopi halen kullanılan altın standart tekniktir. İnvaziv ve pahalı bir yöntem olması önemli dezavantajlarındanır.

DAMRG intra ve ekstraluminal görüntüleme sağlanması, radyasyon riski taşımaması, kontrast madde kullanılmaması, çok kısa bir sürede çekilmesi nedeni ile avantajlı bir yöntem olarak görülmektedir. Çalışmamızda anlamlı tanısal değere ulaşırsak, DAMRG ile tek bir incelemede bu olguların cerrahi öncesi ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi ve sonrasında bu olguların takipleri mümkün olacaktır.

4.GEREÇ VE YÖNTEM

4.1 Hasta Bilgileri

Çalışmaya Şubat 2008 ile Temmuz 2009 tarihleri arasında primer veya sekonder hematüri şikayetiyle üroloji polikliniğine başvuran, yaşları 31 ile 85 (ortalama 60.4±13.03) arasında olan 59 hasta (47/12,E/K) çalışmaya alındı. Olguların 36'sında hematüri şikayeti yeni gelişmişti (primer hematüri) , 23 'ü ise daha önce mesane tümörü saptanarak transüretal tümör rezeksiyonu uygulanmış ve takip edilen hastalar (sekonder hematüri) idi.

Üst üriner sistem patolojileri USG ile ekarte edildi. Hastalara önce DAMRG çekildi, daha sonra ameliyathanede sistoskopi yapıldı. DAMRG hastanemiz Radyoloji AD tarafından çekildi ve incelendi.Sistoskopi ve transüretal rezeksiyon kliniğimizce yapıldı. Elde edilen doku örnekleri lokalizasyonlarına göre ayrı ayrı kaplarda formaldehit bileşeni içinde aynı gün patoloji bölümüne gönderildi. Dokular hastanemiz Patoloji AD tarafından histopatolojik açıdan incelendi, kesin tanı konuldu.

Sistoskopik bulgular ve biyopsi sonuçları standart referans olarak kabul edildi. Bu çalışmanın yapılabilmesi için etik kurul onayı alındı..

4.2 Görüntüleme

İncelemeler Siemens Magnetom Symphony (Siemens, Erlangen, Germany) cihazında faz dizilimli Body koil ile alt batin MR incelemesi yapıldı. Cihazın alan gücü 1.5 Tesla (T) olup yüksek alan gücünde tanımlanmaktadır. Süperkondüktiv (Niobium-Titanium) magnetin gradient gücü 30 mT/m, FOV genişliği 350 cm'dir.

Difüzyon ağırlıklı işlem yapılmadan önce aksiyel ve koronal planda T2 ağırlıklı True-FISP (TR,4.3sn; TE,2,15sn; Average 1; FlipAngel,75°; Matrix,256x256; Kesit Sayısı,23; Kesit Kalınlığı,5mm; FOV,400; Kesitler Arası boşluk,%15) sekansı ardından difüzyon ağırlıklı tek atımlı spin ekoplanar sekans ve kimyasal kayma seçici yağ baskılama tekniği uygulanmıştır. Eko-planar difüzyon MRG için kullanılan protokol trace-0-500-1000-ADC' veya kısaca 'trace difüzyon' protokolüdür.

Difüzyonda kullanılan parametreler (TR/TE,3400/94; Matrix,128x128; Kesit sayısı,30; FOV,350; Kesitler Arası boşluk,%30; Kesit Kalınlığı,5mm; Average 3) belirtilmiştir.

Ölçümler lezyonlar üzerine dairesel region of interest (ROI) yerleştirilerek yapıldı. ADC değeri tümoral kitlenin en hipointens yerinden ROI kullanılarak ölçüldü. İnceleme süresi 151 saniye idi.

4.3. Sistoskopi

Sistoskopi, ameliyathanede genel veya regional anestezi ile, litotomi pozisyonunda 30° ve 70° açılı 20 F rijid sistoskopl (Storz,Germany) yapıldı. External meadan başlayarak bütün üretra incelendikten sonra mesane boynu, trigon, posterior, sağ ve sol yan duvarları, üreter orifisleri, mesane tavanı standart bir uygulama yöntemi ile incelendi.

Olgularda saptanan lezyonların sayısı, boyutu ve lokalizasyonu kaydedildi. Daha sonra 24 f ve 27 f TUR loopu (Storz,Germany) kullanılarak kesici ve koagüle edici akımla

rezeksiyon yapıldı. Farklı lokalizasyonlardaki rezeksiyon materyalleri ayrı kaplarda patolojik inceleme amacıyla toplandı.

Tümör çapları, 1cm den küçük olanlar, 1.1cm-3cm arasında olanlar ve 3.1 cm'den büyük olanlar şeklinde gruplandırıldı (Tablo 3) .5 ve 5'ten fazla kitle izlenen olgularda lezyonun çapı ve sayısı objektif olarak değerlendirilemediğinden dahil edilmedi. Sistoskopi, takipteki hastalara 3 aylık aralarla yapılmıştır.

4.4 Kesin Tanılar

Formaldehit solüsyonu içinde fikse edilen dokular ışık mikroskopunda incelenmek üzere Leica ASP[®] 300 (Leica microsystems, Germany) otomatik vakumlu doku takip cihazıyla takip edildi ve parafin bloklara gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan Leica RM[®] 2135 (Leica microsystems, Germany) marka rotary mikrotom cihazı ile 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Lamlara alınan bu kesitler normal histopatolojik değerlendirme için Hematoksilen-Eozin (H&E) boya ile boyandı.

Hazırlanan preparatlar Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Olympus BX50F-3 (Olympus Optical Co., LTD, Japan) ışık mikroskopunda 4x10,20x10,40x10'luk objektiflerde histopatolojik olarak değerlendirilip tanı konuldu.

4.5 İstatistik Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek Yönlü Varyans Analizi (One way ANOVA) kullanılmıştır. DAMRG'nin sistoskopi ve histopatolojiyle karşılaştırılması tanı testleriyle (sensitivite, spesifite, pozitif yanlış oran, negatif yanlış oran, doğruluk) yapılmıştır.

Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalarda SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

5.BULGULAR

Yaşları 31 ile 85 (ortalama 60.4 ± 13.03) arasında olan 59 hasta (47/12,E/K) çalışmaya alındı. 59 olgunun 43'ünde sistoskopi ile mesanede kitle izlenirken 16'sında kitle lezyon izlenmedi. Kitle izlenen 43 olgunun 34'ü mesane tümörü, 9'u benign idi. Lezyon izlenmeyen 16 olgunun 10'u daha önce mesane tümörü tanısı almış ve takipte olan, 1'i kumadin kullanımına sekonder hematürisi olan, 5'i BPH'a bağlı hematürisi olan hastalardı.

Mesane tümörü tanısı alan 34 hastadan 1'i ex olduğundan 9'u kas invaziv olduğundan 1'ine ise ulaşamadığından takip programına alınmamıştır. Takip edilen 23 hastanın 11'inde nüks saptandı.

DAMRG ile 59 hastanın 40'ında kitle lezyon tesbit edildi. 40 olgudan 34'ü malign,6'sı benign olarak yorumlandı. Sistoskopide ise 43 olguda kitle izlendi. Bu 43 olgudan 34'ünün histopatolojisi malign (TCC) , 9'unun ise benign idi. Karsinom tanısı alan 34 olgudan 1'i DAMRG ile gösterilemedi. Buna karşılık 1 olguda ise DAMRG ile malign düşünülmesine karşılık histopatolojisi benign idi. DAMRG ile kitle ADC değerleri, normal mesane duvarı ADC değerleri ile karşılaştırılmıştır. Bu 34 hastadaki kitlelerin ortalama ADC değerleri ($1,05 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), normal mesane duvarından alınan ortalama ADC değerlerinden ($1,85 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) belirgin düşük olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$)(Tablo 4). Bu hastaların 11'i takipte nüks tümör izlenen olgulardı. Bunların ortalama kitle ADC değeri ($1,125 \pm 0.214 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), normal mesane duvarından alınan ortalama ADC değerlerinden ($1.917 \pm 0.15 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), belirgin düşük olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$). Mesane tümörü saptanan diğer 23 hastanın ortalama ADC değerlerinden ($1.007 \pm 0.218 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Yeni tanı almış ile takipte tesbit edilen mesane tümörleri arasında fark olmadığı izlendi. Sistoskopi ile kitle izlenen 9 hastanın histopatolojisi ise benign geldi. Bunların 6'sı DAMRG ile benign, 1'i malign tesbit edildi. Bunların ortalama ADC değerleri

($1,73 \pm 0.12 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), normal mesane duvarından alınan ortalama ADC değerlerinden ($1.78 \pm 0.2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4). Bu benign lezyonların ADC değerleri, malign lezyonların ADC değerleriyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$). Geri kalan 19 olguda DAMRG ile lezyon izlenmedi. Bu hastaların mesane duvarından alınan ortalama ADC değeri $1.82 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ olup malign kitlelerin ADC değerinden belirgin yüksekti ($p < 0.001$) (Tablo 4).

Sistoskopi ile mesanede kitle saptanan 43 hastanın 26'sında tek lezyon, 7'sinde 2 lezyon, 2'sinde 3 lezyon, 1'inde 4 lezyon, 7'sinde ise 5 ve 5'ten fazla kitle lezyon izlendi.

5 ve 5 ten fazla kitlesi olan 7 hastanın lezyon sayısı ve çapı objektif ölçülemedi. Geri kalan 36 hastanın 27'sinde saptanan 41 kitle lezyonun histopatolojisi malign (TCC), diğer 9 hastadaki 9 kitlenin patolojisi ise benign (eosinofilik sistit (n:1), inverted papillom (n:1), polipoid sistit (n:1), akut sistit (n:4), kronik sistit (n:2)) olarak geldi. Lezyonların boyutu 0.2 cm ile 7 cm arasında değişmekteydi.

DAMRG ile kitle lezyon izlenen 40 olguda; 23 hasta da 1 lezyon ((n:17) malign, (n:6) benign), 6 hastada 2 lezyon (n:6) malign), 3 hastada 3 lezyon (n:3) malign), 1 hastada 4 lezyon (n:1) malign), 7 hastada ise 5 ve 5'ten fazla lezyon (n:7) malign) izlendi. Toplamda 40 hastanın 33'ünde 48, 7 'sinde ise 5 ve 5'ten fazla kitle lezyon saptandı. Sistoskopi ile 26 hasta da 1 lezyon izlenirken DAMRG ile 23 hastada 1 lezyon izlendi. 2 hastadaki benign lezyon, 1 hastadaki ise malign lezyon DAMRG ile izlenmedi. 1 hastada ise, prostat indentasyonuna sekonder anterior duvar kalınlaşmasını malign kitle lezyon olarak izledi. İzlenmeyen lezyonlar 0,5 cm'den küçük ve 2/3'ü benign idi. Sistoskopi ile 7 hastada 2 lezyon, 2 hastada 3 lezyon izlenirken DAMRG ile 6 hastada 2 lezyon, 3 hastada 3 lezyon izlendi. Sistoskopi ile izlenmeyen bu lezyonun aslında iki lezyon olduğu ve birbirine yakın olduğu için tek kitle şeklinde izlendiği düşünüldü. Bu kitlenin 0.5 cm'den küçük olması ve tümörlerin birbirine yakın olması bizi destekler nitelikteydi. Sistoskopi ile 1 hastada 4 lezyon saptanırken DAMRG ile de 1 hastada 4 lezyon izlendi. Sistoskopi ile 7 hastada 5 ve 5'ten fazla kitle lezyon saptanırken DAMRG ile de 7 hastada 5 ve 5'ten fazla kitle lezyon saptandı.

DAMRG histopatolojiyle kıyaslandığında sensitivite % 97.6, spesifite % 96, yanlış pozitif oran % 4, yanlış negatif oran % 2.9 doğruluk ise % 96.6 hesaplandı. (Tablo 5)

Sistoskopi altın standart olarak ele alındığında, DAMRG'nin sensitivite, spesifite ve doğruluk değerleri sırasıyla grup 1 lezyonlarda % 54, %95, % 88, grup 2 lezyonlarda %94 , % 100, % 98 , grup 3 lezyonlarda ise % 100, % 94, % 96 idi (Tablo 6).

Bulgular hasta bazında değerlendirildiğinde, DAMRG'nin sensitivitesi % 90, spesifitesi % 93, doğruluğu % 91 idi (Tablo 6).

Tablo 3. Sistoskopi ile Gruplara Göre Mesanedeki Kitle Boyutlarının Dağılımı

	Hasta Sayısı	Lezyon Sayısı	Maks. Tümör Boyutu(cm)	Min. Tümör Boyutu(cm)
Grup1	11	12	1	0.2
Grup 2	18	20	3	1.1
Grup3	18	18	7	3.1
Toplam	36	50	7	0.3

Tablo 4.DAMRG'de Kitle –Normal Mesane Duvarı ADC Karşılaştırılması

		n	Ort	St. Sapma	St. Hata	Min.	Mak.	P
ADC.TM	Grup 1	34	1,05 b	,22	,04	,55	1,47	0.000
	Grup 2	19	
	Grup 3	6	1,73 a	,12	,04	1,50	1,90	
ADC.MD	Grup 1	34	1,85 a	,18	,03	1,47	2,20	0.516
	Grup 2	19	1,82 a	,18	,05	1,55	2,10	
	Grup 3	6	1,78 a	,20	0,07	1,47	2,21	

*: Aynı sütunda farklı küçük harfi alan grup ortalamaları arasındaki fark anlamlıdır (p<0.001)

Grup 1: Mesane tümörlü hastalar

Grup 2: Herhangi bir lezyon saptanmayanlar

Grup 3: Benign lezyon saptanan hastalar

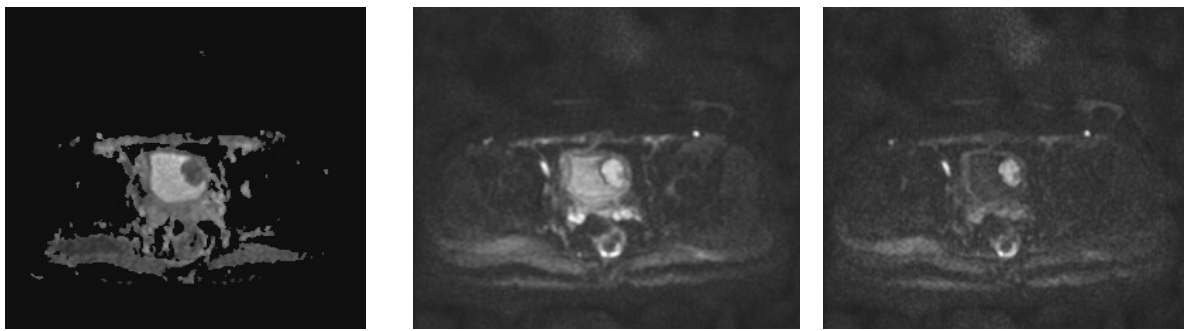
Tablo 5. Histopatolojiye göre DAMRG Tanı Testleri

	Sensitivite (%)	Spesisite (%)	Yanlış Pozitif Oran(%)	Yanlış Negatif Oran(%)	Doğruluk (%)
DAMRG	97,6	96	4	2.9	96.6

Tablo 6. Sistoskopiye göre DAMRG Tanı Testleri

	Duyarlılık(%)	Özgüllük	Yanlış Pozitif Oran	Yanlış Negatif Oran	Doğruluk
G1	54	95	4	45	88
G2	94	100	0	5	98
G3	100	94	5	0	96
Toplam	90	93	6	9	91

OLGU ÖRNEKLERİ



a

b

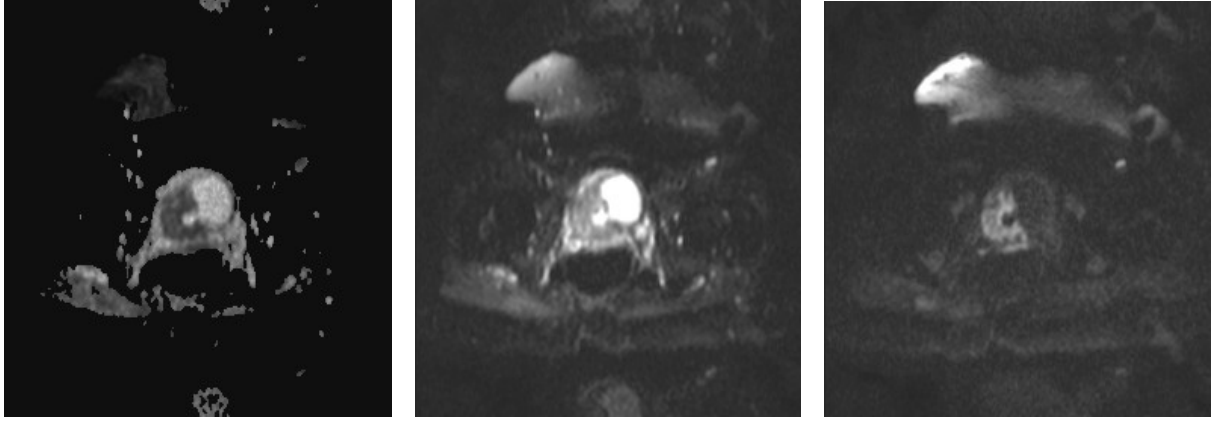
c

Şekil 1. Mesane sol lateralinde 4x2cm cm boyutta kitle (TCC),

a) ADC görüntüsünde hipointens

b) DAG de hiperintens görüntü(b=500)

c) DAG de hiperintens görüntü (b=1000) ; kitlenin ADC değeri $1,37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, normal mesane duvarının ADC değeri $1,97 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

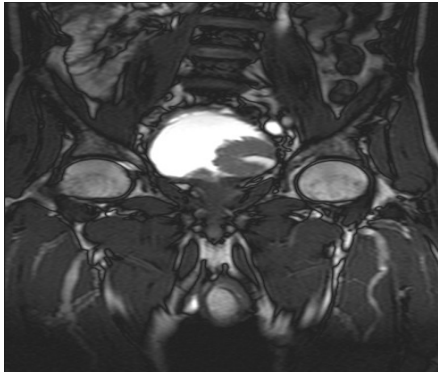


a

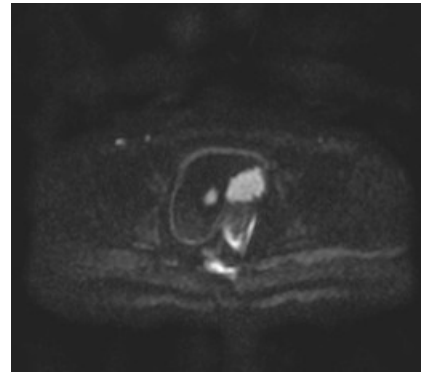
b

c

Şekil 2. Mesane lümenine sağ lateralinden uzanım gösteren 5x4 cm boyutta kitle a)ADC de difüzyon kısıtlaması gösteren görüntü b)DAG de hiperintens görüntü(b=0) c)DAG (b=1000) ; kitlenin ADC değeri $1.01 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,normal mesane duvarı ADC değeri $1.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

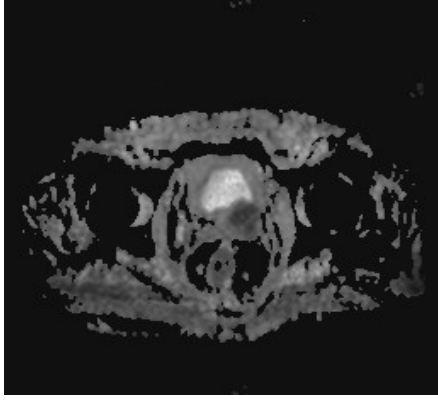


a

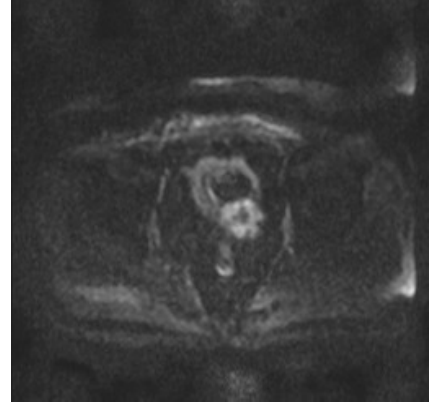


b

Şekil 3 . Mesane lümenine sol lateralinden uzanım gösteren 5x3 cm ve tabandan uzanım gösteren 2x1 cm boyutlarında iki adet kitle (TCC), a) T2 ağırlıklı kesitte hipointens kitle, b) DAG'de hiperintens (difüzyon kısıtlanmış) ; kitlenin ADC değeri $1.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,normal mesane duvarı ADC değeri $1.8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$



a

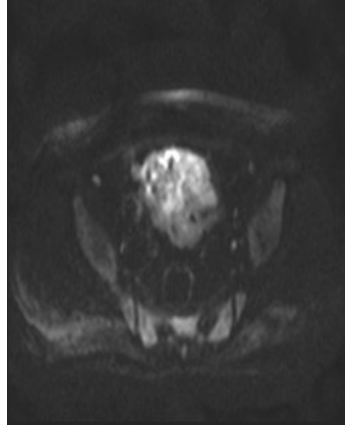


b

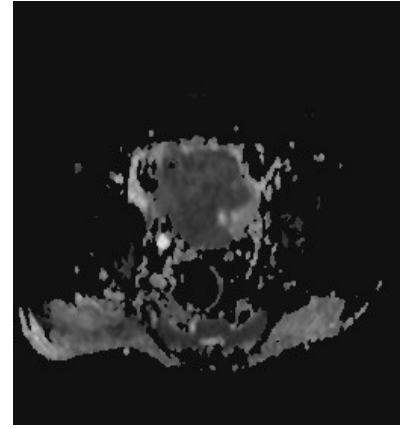
Şekil 4. Mesane lümenine sol posterio- lateralden uzanım gösteren 3.5x3 cm boyutunda kitle (TCC), a)ADC de difüzyon kısıtlaması gösteren hipointens görüntüsü b)DAG de hiperintens görüntü;kitlenin ADC değeri $0.95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,normal mesane duvarı ADC değeri $1.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$



a

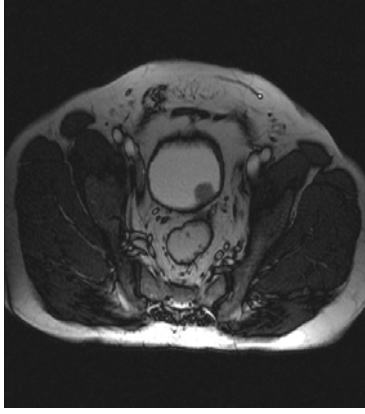


b

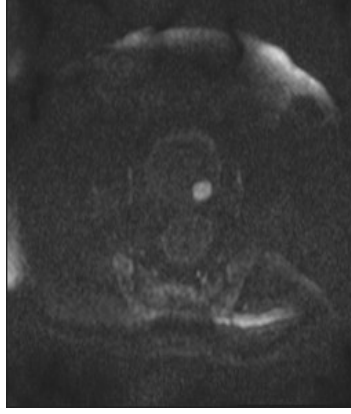


c

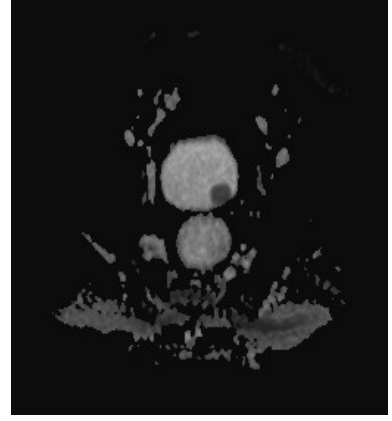
Şekil 5. Mesane lümenini tama yakın dolduran yaygın kitle a) T2 ağırlıklı kesitte hipointens kitle, b) DAG'de hiperintens c) ADC görüntülerde hipointens difüzyon kısıtlaması gösteren kitle (TCC), kitlenin ADC değeri $0.85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,normal mesane duvarı ADC değeri $1.82 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$



a

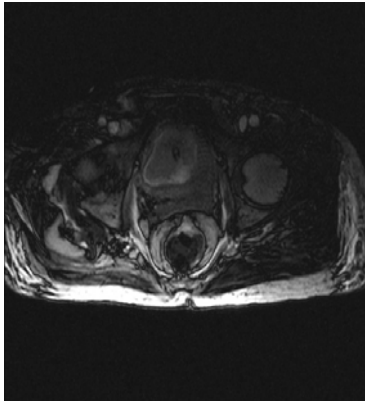


b

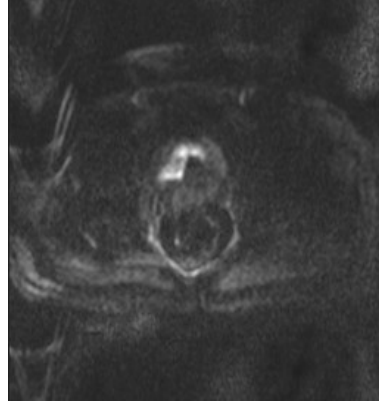


c

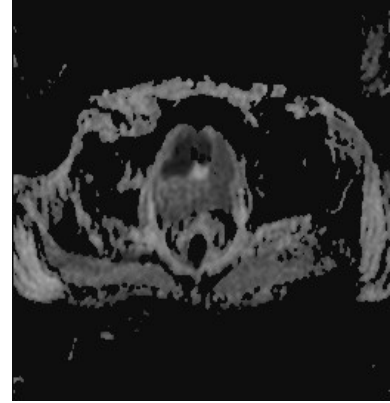
Şekil 6 . Mesane lümenine sol posterio- lateralden uzanım gösteren 2x1.9 cm boyutta kitle (TCC), a) T2 ağırlıklı kesitte hipointens kitle, b) DAG'de hiperintens c) ADC görüntülerde hipointens difüzyon kısıtlaması gösteren kitle; kitlenin ADC değeri $1.02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, normal mesane duvarı ADC değeri $1.92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$



a

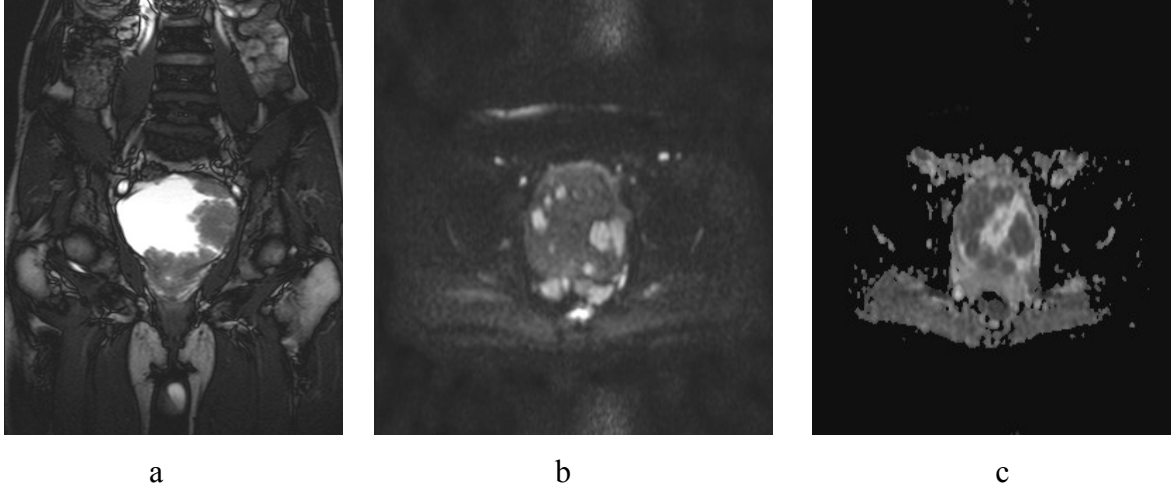


b

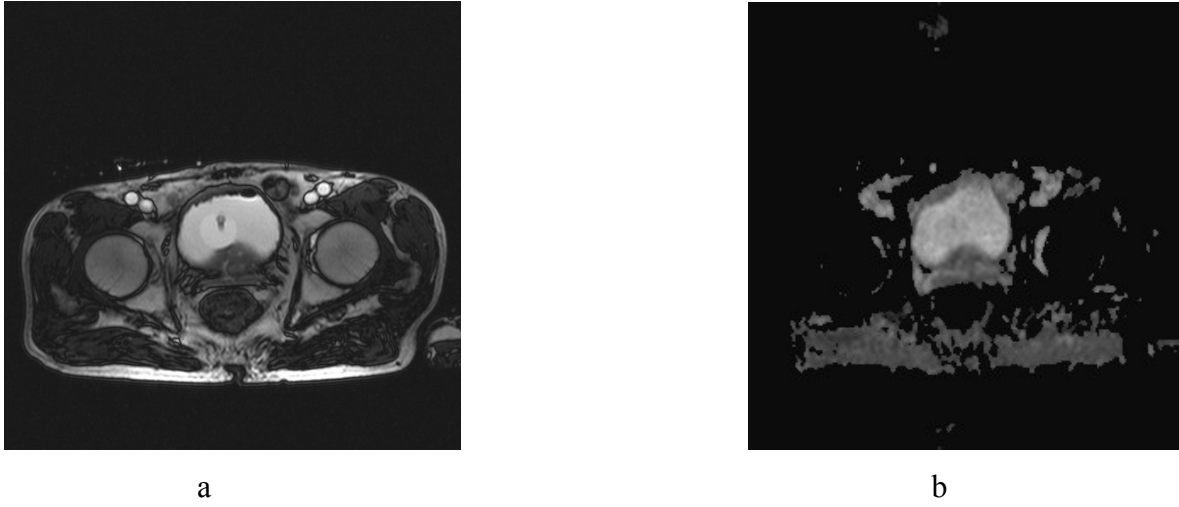


c

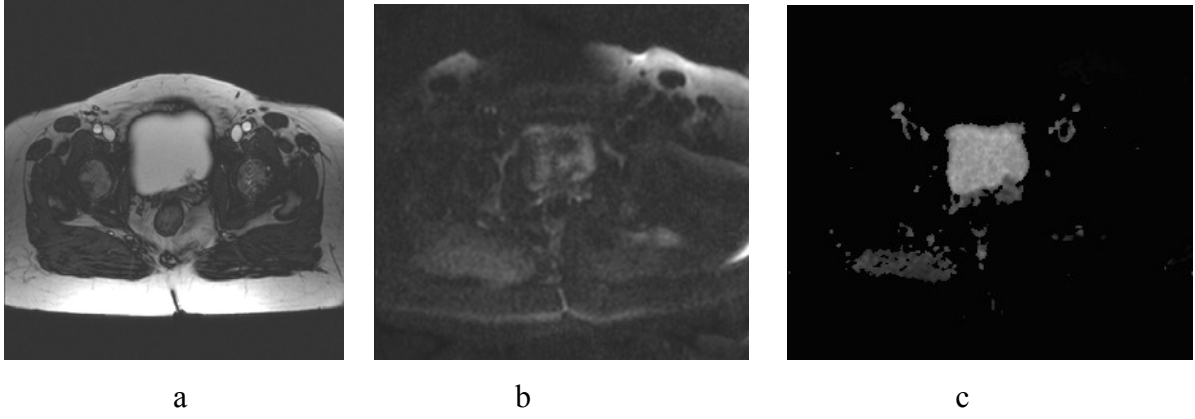
Şekil 7 . Mesane anteriorda 3.5 cm boyutunda kitle (TCC), a) T2 ağırlıklı kesitte hipointens kitle, b) DAG'de hiperintens c) ADC görüntülerde hipointens ; kitlenin ADC değeri $0.55 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, normal mesane duvarı ADC değeri $1.69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$



Şekil 8. Mesane lümenine uzanım gösteren yaygın kitle(TCC), a) T2 ağırlıklı kesitte hipointens kitle, b) DAG'de hiperintens c) ADC görüntülerde hipointens; kitlenin ADC değeri $0.98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, normal mesane duvarı ADC değeri $1.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$



Şekil 9. Mesane anterior duvarında yer yer düzensiz duvar kalınlaşması (prostat hiperplazine bağlı diffüz yer yer düzensiz duvar kalınlaşması) a) T2 ağırlıklı kesitte mesane anterior duvarında hipointens düzensiz duvar kalınlaşması, b) ADC görüntülerde kitlenin ADC değeri $1.70 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, normal mesane duvarının ADC değeri $1.79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$



Şekil 10 . Mesane sol tabanda 1 cm boyutta lümeneye polipoid tarzda uzanan kitle (polipoid sistit), a) T2 ağırlıklı kesitte hipointens kitle b) DAG) c) ADC görüntüsü ; kitlenin ADC değeri $1.75 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, normal mesane duvarının ADC değeri $1.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

6.TARTIŞMA

Mesane tümörü, erkeklerde 4.sıklıkta, kadınlarda 8.sırada izlenen yaygın tümörlerdir(1). En sık 65-70 yaş aralığında görülür. Vakaların 2/3'ü, 65 yaş ve üzerindedir. 35 yaşından önce nadir görülür. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür, farklı ırk ve etnik gruplarda, erkeklerde neredeyse 4 kat daha fazladır(2). Bizim çalışmamızda ise mesane tümürlü hastaların yaş ortalaması 58.3 ± 12.02 idi. Erkeklerin sayısı kadınların yaklaşık 3 katı idi (K/E,9/25).

Mesane tümürlü hastaların tanı ve takibinde sistoskopi ve sitoloji halen kullanılan en yaygın yöntemlerdir(3,7). Mesane kanserlerinin tanı ve başlangıç evrelendirmesi sistoskopi ve transüretal rezeksiyonla yapılır(3,7). Sistoskopi invaziv bir yöntem olup, üriner sitoloji ise noninvaziv bir tanı yöntemidir. Ancak üriner sitoloji, yüksek grade'li tümörlerde sensitivitesi yüksektir(3), buna karşılık yüksek grade'li tümürlü olan hastalarda bile, idrar sitolojisi % 80 duyarlılığa sahiptir(1).

Bir tümör markırının klinikte yaygın olarak kullanılabilmesi için teknik olarak kolay yöntemlerle tesbit edilebilir, hasta açısından minimal invaziv, spesifitesi ve sensitivitesi

yüksek, yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için pozitif prediktif değerinin yüksek olması gerekir. Bu nedenle değişik çalışmalar yapılmıştır ve halen bu yönde çalışmalar sürmektedir.

USG'nin mesane tümörü saptamasındaki duyarlılığı % 63, özgüllüğü ise % 99 olarak bulunmuştur (92). BT ve MRG daha çok evrelemede kullanılır. MRG'nin primer tümörlerde bildirilen evreleme doğruluğu %72-96 arasında olup BT'den superfisiyal tümör ile derin kas invazyonu ayırımı açısından daha üstündür (53,54).

A,B,0 kan grubu antijenleri, eritrositler ve epitel hücreleri üzerinde bulunan karbonhidrat yapısındaki antijenlerdir. Mesane kanser hücrelerinin A,B ve H grubu antijenlerini taşımadıkları gösterilmiştir. Antijen dilisyonu durumunda nüks oranı artar, invazyon riski yüksektir, ancak tek başlarına kesin güvenilirlikleri yoktur(93). Malign transformasyonda Lewis kan grubu antijen ekspresyonunda artma olduğu halde tümör grade ve stage'i ile ilişkisi net gösterilememiştir(94). Son zamanlarda monoklonal antikolar kullanılarak tesbit edilebilen mesane kanseriyle ilişkili antijenler tanımlanmıştır:M344, T138, 19A211, EMA (Epitelyal membran antijeni) gibi. M344 idrarla atılan tümöral hücrelerde tesbit edilebilir. Yüzeysel mesane kanserlerinde sıklıkla (%70) ve invaziv vakalarda daha az oranda görülür (95).

BTA stat ve BTA-TRAK testlerinin sensitivitesi %8 ila % 89 arasında değişir (40, 41, 42).

NMP-22'nin mesane tümürlü hastalarda sensitivitesi %47 ile %100 (40, 43, 44, 45, 46), spesifitesi %60-%90 arasında değişir(40, 47, 48). Testin sensitivitesi, ileri evrelerde daha da artar. Kumar ve arkadaşlarının 131 mesane tümürlü hastada yaptıkları çalışmada NMP 22'nin sensitivitesini %85, sitolojinin sensitivitesini % 41 olarak rapor etmişler (96).

Mesane kanserinde en sık görülen genetik değişiklik 9.kromozomdaki heterozigosenin kaybıdır, ama seyrek de olsa 4p, 8p, 9p, 11p ve 17 p kromozomlarda da LOH(Loss of heterozygosity) bildirilmiştir (97, 98). Kromozom 9p ve 9 daki LOH ile tümör grade ve stage'i arasında bir ilişki yokken, 4p, 8p, 11p ve 17p bölgelerindeki LOH yüksek grade ve stage'li tümörlerde görülür. Genel olarak spesifite ve sensitivitesi sırayla %72-97 ve %80-100 arasındadır, stage ve grade artışıyla doğru orantılı olarak artar (97, 99, 100, 101).

Görüldüğü gibi mikrosatellit analizinin sensitivite ve spesifitesi yüksek olmasına rağmen pahalı ve tecrübeli eleman gerektiren bir test olması rutin kullanımını kısıtlar.

Arslan ve arkadaşlarının yaptıkları sanal endoskopik çalışmada, değişik mesane patolojisine sahip 18 hasta (11 tümör, 3 divertikül, 2 trabeküler değişiklik, 2 taş) hem konvansiyonel BT, hemde sanal sistoskopi ile değerlendirilmiş, özellikle divertikül ve divertikül içlerinin değerlendirilmesinde sanal BT sistoskopisinin, konvansiyonel BT'ye göre belirgin üstünlüğü saptanmıştır(102). Süleyman ve arkadaşlarıda konvansiyonel sistoskopi ile sanal MR sistoskopiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında konvansiyonel sistoskopi ile yapılması mümkün olmayan manevraların MRG sanal sistokopi ile mümkün olduğunu belirtmişlerdir. Konvansiyonel sistoskopi ile karşılaştırdıklarında sanal sistoskopi daha az invaziv olması, üretral orifisin daha kranial bir bakış açısı ile incelenmesine olanak sağlaması ve divertikül patolojilerinin daha net değerlendirilmesi gibi avantajları bulmuşlardır (103). Sanal BT ve MR sistoskopiler ise Konvansiyonel sistoskopi'ye göre noninvaziv yöntemlerdir. Yassı tümörleri tesbit etmek, küçük tümöral ve inflamatuvar lezyonları ayırd etmekte yetersizdir. Kitlelerin malign-benign ayırımına katkısı sınırlıdır.

Son yıllarda DAMRG, değişik alanlarda uygulama alanı bulmuştur. Ürololojide de bazı alanlarda kullanılmaya başlanmıştır ve çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Moleküler difüzyonun ilk çalışmalarının asıl uygulama alanı, nöroradyolojik incelemeler olup hiperakut (ilk 6 saat) fazdaki serebral iskeminin teşhisinde difüzyon ağırlıklı seriler önemli bir rol oynar (104). Ayrıca, hem beyin tümörlerinin karakterizasyonunda (kistik/ödematöz lezyonları solid formlardan ayırmak mümkündür) hem de demyelinizan hastalığın değerlendirilmesinde olduğu gibi yeni uygulamalar geliştirilmiştir (105).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, böbrek kitlelerinin değerlendirilmesinde, kistik ve solid lezyonların ADC değerlerinde belirgin bir farklılık tesbit edilmiştir (sırasıyla 3.65 ve 1.55×10^{-3} mm² /s. b değeri = 500 s/mm²). İncelenen tümörler ortalama olarak 3 cm'den küçükse (böylece göreceli olarak homojen bir yapıda olacaklarından) renal kistlerin ve tümörlerin ADC değerlerinde belirgin farklılık bulunur. Kistik ve/veya nekrotik renal tümörler ise basit kistlerle benzer ADC değerlerine sahip oldukları için ayırıcı tanıda ileri çalışmalar gerektirirler.

Squillaci ve arkadaşlarının 20 sağlıklı gönüllü ve 48 renal lezyonlu olguda, kitle 3 cm'den küçük olduğunda tek ROI, kitle 3 cm'den büyük olduğunda 3 ROI kullanarak yaptıkları çalışmada renal DAG'de; ortalama ADC değerleri normal parankimde $2.2 \pm 0.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$, basit kistlerde (20 hasta) $3.65 \pm 0.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$, solid benign ve malign tümörlerde (19 hasta) $1.7 \pm 0.48 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ olup normal parankim ile tümörlü hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.0001$) olduğunu rapor etmişlerdir (106).

Verswijveller, bir akut pyelonefritli, bir pyojenik apseli, bir de ksantogranümatöz pyelonefritli olan toplam 3 ayrı olguda etkilenmiş parankimal alanlarda normal renal parankime göre daha düşük ADC değerleri rapor etmiştir (107).

E.Squillaci ve arkadaşları renal lezyonlu 15 olguda; EPI, single shot sekansı ve $b=500 \text{ mm}^2/\text{sn}$ kullanarak yaptıkları çalışmada lezyonları histopatolojik olarak korele etmişler bu kitlelerin 10'u renal hücreli karsinom, 2'si onkositom, 3'ü anjiomyolipom olup ADC değerleri; normal renal parankimde $1.72 \pm 0.15 \times 10^{-3}/\text{s}$ ile $2.65 \pm 0,34 \times 10^{-3} / \text{s}$ arasında, solid renal tümörlerde (benign ve malign) $1.28 \pm 0.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ ile $2.23 \pm 0.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ arasındadır. Tümör selüleritesinin derecesi ile ADC değerleri karşılaştırıldığında benign renal tümörlerin, malign tümörlerden daha yüksek ADC değerlerine, kistik renal lezyonların ise benign solid renal tümörlerden daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğunu belirtmişlerdir (108).

Yoshida ve arkadaşları üst üriner sistem üroteliyal karsinom olan 10 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 9 hastada anlamlı derecede ADC değerlerinin düşük olduğunu saptamışlar. Tümördeki ortalama ADC değeri $0.803(0.412-0.958) \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$, dilate toplayıcı sistemde $2.19 (1.42-2.40) \times 10^{-3}$, renal parankim $1.28(0.922-1.45) \times 10^{-3}$ ($p < 0.01$ ve $p < 0.01$) olarak saptamışlar (109).

Literatürde, mesane kitleleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bildirilmiştir. Matsuki ve arkadaşları, mesane kanseri olan 15 olguda yaptıkları retrospektif çalışmada karsinom, idrar, normal mesane duvarı, prostat ve seminal veziküllerde ADC değerlerini sırasıyla; $1.18 \pm 0.19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $3.28 \pm 0.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $2.27 \pm 0.24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, prostat transizyonel zonda $1.57 \pm 0.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, periferik zonda $1.85 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve seminal veziküllerde ise $2.01 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bulmuşlardır. DAG; tümörü ve çevresindeki yapıları değerlendirirken ADC değerleri anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur (110).

Al-Assmy ve arkadaşları ise mesane kanseri olan 43 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada karsinom, idrar, normal mesane duvarı, prostat periferik zon, prostat transizyonel zon ve seminal veziküllerde ADC sırasıyla; 1.40 +/- 0.51, 3.50 +/- 0.43 (p < 0.001), 2.29 +/- 0.78 (p < 0.001), 1.77 +/- 0.44 (p < 0.05), 1.88 +/- 0.54 (p < 0.05), 2.12 +/- 0.43 (p < 0.001). Mesane karsinomlarının ADC değerlerinin çevre dokulardan anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlar(111).

Çalışmamızda kitle ve normal mesane duvarı arasındaki ADC değerlerini karşılaştırdık. Mesane tümörü saptanan 34 hastadaki kitlelerin ortalama ADC değerleri ($1,05 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), normal mesane duvarından alınan ortalama ADC değerlerinden ($1,85 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) belirgin düşük olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.001). Literatürdeki çalışmalarla uyumlu idi. Bu hastaların 11'i takipte nüks tümör izlenen olgulardı. Bunların ortalama kitle ADC değeri ($1,125 \pm 0.214 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) normal mesane duvarından alınan ortalama ADC değerlerinden ($1,917 \pm 0.15 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) belirgin düşük olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.001). Mesane tümörü saptanan diğer hastaların ortalama ADC değerlerinden ($1,007 \pm 0.218 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) istatistiksel olarak fark bulunmadı (p>0.05). Böylece yeni tanı almış ile takipte nüks izlenen mesane tümörleri arasında fark olmadığı izlendi. Daha önce yapılan iki çalışmada da, mesane tümürlü hastaların takibinde saptanan kitleler ile yeni tanı almış hastalardaki kitlelerin ADC değerlerinin karşılaştırılmadığını, dolayısıyla takipteki kullanılabilirliği araştırılmamıştır. Sistoskopi ile kitle izlenen 9 hastanın histopatolojisi ise benign idi. Bunların 6'sı DAMRG ile benign, 1'i malign tesbit edildi. Bunların ortalama ADC değerleri ($1,73 \pm 0.12 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), normal mesane duvarından alınan ortalama ADC değerleriyle ($1,78 \pm 0.2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Bu benign lezyonların ADC değerleri malign lezyonların ADC değerleriyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulundu (p<0.001). Geri kalan 19 olguda DAMRG ile lezyon izlenmedi. Bu hastaların mesane duvarından alınan ortalama ADC değeri $1,82 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ olup malign kitlelerin ADC değerinden belirgin yüksekti (p<0.001). Yapılan bu iki çalışmada ise mesanedeki benign ve malign kitlelerin ADC değerleri karşılaştırılmamıştır.

Mohamed E. Abou-El-Ghar ve arkadaşlarının 130 hematürlü hastada yaptıkları çalışmada, 106'sında mesane tümörü, 14'ünde sistit, 4'ünde prostat adenokarsinomu, 3'ünde BPH, 1'inde üreter tümörü, 2'sinde ise kolon kanserinde sekonder sistit saptamışlar. Bu

çalışmada sistoskopi altın standart alınarak DAMRG'nin sensitivitesini % 98.5, spesifitesini % 92.3, Pozitif prediktiv değerini (PPD) % 100, negative prediktiv değerini % 92.3 ve doğruluğunu % 97 olarak bulmuşlardır (112). Çalışmamızda ise, sistoskopide 59 hastanın 43'ünde, DAMRG ile 40'ında kitle lezyon izlendi ((n:34) malign,(n:6) benign). 2 hastadaki benign lezyon, 1 hastadaki malign lezyon DAMRG ile izlenmedi. 1 hastada ise prostat indentasyonuna sekonder anterior duvar kalınlaşmasını, malign kitle lezyon olarak izledi. İzlenmeyen lezyonların 0,5 cm'den küçük olduğu ve 2/3'ünün benign olduğu dikkati çekti. Sistoskopi ile 7 hastada 2 lezyon , 2 hastada 3 lezyon izlenirken DAMRG ile 6 hastada 2 lezyon, 3 hastada 3 lezyon izlendi. Sistoskopi ile izlenmeyen bu lezyonun aslında iki lezyon olduğu ve birbirine yakın olduğu için tek kitle şeklinde izlendiği düşünüldü. Bu kitlenin 0,5 cm'den küçük olması bizi destekler nitelikteydi. DAMRG, histopatolojiyle kıyaslandığında sensitivite % 97.6, spesifite % 96, yanlış pozitif oran % 4, yanlış negatif oran % 2.9 doğruluk ise % 96.6 olarak hesaplandı (Tablo 5).

Sistoskopi altın standart olarak ele alındığında, lezyonlar gruplara ayrıldığında, DAMRG'nin sensitivite, spesifite ve doğruluk değerleri sırasıyla grup 1 lezyonlarda % 54, % 95, % 88, grup 2 lezyonlarda % 94 , % 100, % 98 , grup 3 lezyonlarda ise % 100, % 94, % 96 idi (Tablo 6).

Mohamed E. Abou-El-Ghar ve arkadaşlarının prospektif olarak yaptığı çalışmayla bizim çalışmamızın sonuçlarının uyumlu olduğu izlendi. Matsuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise retrospektif olup bu çalışmada sensitivite , spesifite ve doğruluk değerleri % 100 bulunmuştur. Çalışmamızda, histopatolojik değerler referans alındığında DAMRG'nin sensitivitesinin (% 97.6), spesifitesinin (%96) ve doğruluk değerinin (%96.6) olduğunu izledik. Bizim çalışmamızdan daha yüksek tanısal değere ulaşmış gibi görülmekte çalışmamızın prospektif olması, hasta sayısının daha çok olması nedeniyle daha değerli olduğunu düşünmekteyiz

DAMRG'nin kısa sürede çekilmesi, kontrast gerektirmemesi, non invaziv olması, komorbiditesi olan hastalarda kolay çekilmesi önemli avantajlarıdır. DAMRG'nin mesane kitlelerinin malign-benign ayrımında güvenilir olarak kullanılabileceğini, mesane tümörlü hastaların takibinde kullanılabileceğini, gereksiz sistoskopilerin sayısını azaltacağını düşünmekteyiz. Ancak histopatolojik inceleme açısından tümör saptanan veya düşünülen her

hastaya sistoskopi ve biopsi kaçınılmazdır. DAMRG ile üretral lümenin incelenememesi ve metal protezi veya implantı olan hastalarda sınırlı olması dezavantajlarıdır.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde mesane tümörünün tanısında sınırlı sayıda yayın mevcut iken hastaların takibinde kullanılmasıyla ilgili herhangi bir yayınlara karşılaşmadık. Bu yönüyle çalışmamız bir ilktir. Şüphesiz daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.SONUÇ

Mesane kanseri, sık görülen ve görece olarak mortalitesi yüksek olan bir kanserdir. Sistoskopi mesane tümörü şüphesi olan tüm hastalara uygulanan altın standart yöntemdir (3,7). Üroepitelin herhangi bir yerinde mesane tümörü saptanmışsa üriner sistemi döşeyen tüm transizyonel epitel senkron multifokal lezyonlar ya da premalign metaplazi alanları açısından risk altındadır (113). Mesane tümörü saptanıp rezeke edilen hastalarda da primer tümör lokalizasyonunda ya da üroepitel üzerinde herhangi bir noktada tümörün rekürrens gösterme oranı %30-80 arasındadır. Mesane tümörlerinin bu özellikleri gözönüne alındığında tümör tanısında ve daha önce tanı alıp tedavi edilen hastaların takibinde kullanılacak yöntemin yüksek duyarlılıkla tüm mesaneyi görüntüleyebilmesi gerekmektedir (114). Yeni gelişen DAGMR bu konuda umut vericidir.

Bizim çalışmamızın sonuçları, DAGMR'nin mesane kanserlerinin tanısında güvenilirliğinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bu invaziv olmayan metod ile primer tanı konulması ve özellikle tedavi edilen hastaların takibi olası görünmektedir. Özellikle mesane tümörü nedeni ile lokal transüretal rezeksiyon uygulanmış hastalarda tümör rekürrensi açısından takipte sistoskopi yerine DAGMR'nin kullanılması ile sistoskopi yapılma sıklığı azaltılabilir. Sistoskopi'nin teknik başarısını kısıtlayan hematüri, mesane divertikülü, anterior duvarda yetersiz görüntüleme gibi problemlerin olduğu ve sistoskopi ile patolojik bulgu saptanamayan hastalarda, klinik olarak hala yüksek mesane tümörü şüphesi varsa DAMRG incelemeleri tanısal performansı arttıran tamamlayıcı bir yöntem olabilir. Sistoskopi için kontrendikasyonu (bakteriüri, akut sistit, üretral striktür vb.) olan hastalarda, kontrastlı film çekilemeyen KBY li hastalarda, komorbitesi olan hastalarda DAMRG yöntemleri tanı ve komşu organ tutulumlarını göstermede önemli bir alternatif olabilir. DAMRG'nin kısa sürede çekilmesi, kontrast kullanılmaması, non invaziv olması önemli avantajlarındandır.

8.ÖZETLER

8.1.TÜRKÇE ÖZET

Giriş ve Amaç: Amacımız mesane tümörlü hastaların tanı ve takibinde DAMRG'yi sistoskopi ile karşılaştırıp histopatolojik korelasyonunu araştırmaktır. DAMRG'nin tanı testleri (sensitivite, spesifite, yanlış pozitif oran, yanlış negatif oran ve doğruluk) ve mesane kitlelerinde DAMRG ile ADC değerleri ölçülerek malign-benign ayırımına katkısı tesbit edildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yaşları 31-85 arasında olan primer veya seconder hematüri ile üroloji polikliniğine başvuran toplam 59 kişi (yaş ortalaması 60 ± 13.03) alındı.Üst üriner sistem patolojisi USG ile ekarte edildikten sonra hastalara önce DAMRG çekildi (ort. 7 gün), daha sonra KS yapıldı.

İncelemeler Siemens Magnetom Symphony (Siemens, Erlangen, Germany) cihazında faz dizilimli Body koil ile alt batın MR incelemesi yapıldı.. Eko-planar difüzyon MRG için kullanılan ' trace-0-500-1000-ADC' protokoldür.Elde olunan görüntüler üzerinden, görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient, ADC) normal mesane mukozasına ait dokudan ve mesane kitlelerinden hesaplanmıştır. Total tarama zamanı 151 sn sürmüştür.

ADC değerleri bakımından Hasta-Kontrol grupları arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla; tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) yapılmıştır.Ayrıca test tanı ölçüt değerleri (duyarlılık, özgüllük, yanlış pozitif oran,yanlış negatif oran, doğruluk) kullanılmıştır. Hesaplamalarda anlamlılık düzeyi olarak %5 alınmış ve hesaplamalar SPSS istatistik paket programında yürütülmüştür.

Bulgular: Çalışmamıza 59 hasta alınmıştır (47/12,E/K). Sistoskopi ile 43 hastada mesanede kitle saptanırken (n:34 malign,n:9 benign) 16 hastada kitle saptanmamıştır. DAMRG ile 40 hastada kitle saptanırken 19 hastada kitle saptanmadı.Sistoskopi ile 3 hastada izlenen kitle((n:2) benign,(n:1) malign) DAMRG'de izlenmedi. DAMRG'de malign olarak yorumlanan 1 hastanın patolojisi benign idi. Histopatolojiye göre DAMRG'nin sırasıyla sensitivite, spesifite, doğruluk değerleri %97.6, %96, %96.6 olarak saptandı.Sistoskopi'ye göre ise DAMRG'nin sırasıyla sensitivite, spesifite, doğruluk değerleri % 90, %93, %91 olarak saptandı.

ADC değerleri bakımından mesane tümörü saptanan 34 olgunun ortalama ADC değerleri ($1,05\pm 0.22 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), normal mesane duvarından alınan ortalama ADC değerlerinden ($1,830\pm 0.18 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) belirgin düşük olup, aralarında istatiksels olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$). Benign lezyon saptanan 9 hastanın 6 'sı DAMRG' de benign, 1'i ise malign idi. Bunların ortalama ADC değerleri ($1,73\pm 0.12 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), normal mesane duvarından alınan ortalama ADC değerlerinden ($1.78\pm 0.2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Bu benign lezyonların ADC değerleri malign lezyonların ADC değerleriyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$).

Sonuç: DAMRG'nin sensitivite, spesifite, doğruluk değerleri yüksek saptandı. DAMRG'nin non invazif ve hızlı bir çekim tekniği olması, iyonizan radyasyon içermemesi, tümör selüleritesinin önemli bir belirteci olması nedeniyle gelecekte mesane tümörlerinin tanısında ve takibinde gittike artarak kullanılacaktır.

8.2. SUMMARY

Purpose/Introduction: Our aim is to search the histopathologic correlation and comparison of cystoscopy and diffusion weighted magnetic resonance imaging (DWMRI) for diagnosis and follow up of urinary bladder carcinoma. We used DWMRI test diagnosis criteria (sensitivity, specificity, false positive rate, false negative rate and definitness). We measured the DWMRI and apparent diffusion coefficient (ADC) values of urinary bladder masses to discriminate malign - benign mass rates.

Material and Methods : We included the study 59 patients that are between 31 – 85 (mean age : 60 ± 13.03 years) years old who are admitted to our urology department as complaints of primary or secondary hematuria. We excluded the upper urinary pathologies with using of USG than evaluated with DWMRI (mean : 7 days) than with cystoscopy.

We evaluated the patients with lower abdominal MRI and all investigations are performed with Siemens Magnetom Symphony (Siemens, Erlangen, Germany) by phase series , body coil and the protocol was ‘trace-0-500-1000-ADC’ protocol. ADC was measured with the use of normal urinary bladder mucosa and urinary bladder masses. Total screening time was 151 second.

To investigate the patient – control group ADC differences we used the one way variant analysis (One-way ANOVA) and we used the test diagnosis criteria (sensitivity, specificity, false positive rate, false negative rate and definitness). Significance rate was accepted as %5 and SPSS statistical program package was used.

Findings : We included 59 patients (47 / 12 , men / women). We detected urinary bladder mass in 43 patients (n:34 malign,n:9 benign) and there was no mass in 16 patients in cystoscopy. 40 patients had mass and 19 had no mass in DWMRI device. Three patients had mass in cystoscopy (n:2 benign,n:1 malign) but no findings in DWMRI. The pathologic diagnosis of one patient was benign as opposite to DWMRI that accepted as malign. According to histopathologic verifyings the sensitivity, specificity and definitness rates of DWMRI are %97.6, %96, %96.6 respectively. According to cystoscopy verifyings the sensitivity, specificity and definitness rates of DWMRI are % 90, %93, %91 respectively.

Mean ADC value ($1,05 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), of 34 cases that had urinary bladder carcinoma are significantly lower than the mean ADC value ($1,830 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) of normal urinary bladder wall values and this difference was statistically significant ($p < 0.001$). Benign lesion was determined in 9 patients that of one lesion was malign and 6 lesions was benign in DWMRI. Mean ADC value ($1,73 \pm 0.12 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) of these patients was lower than the mean ADC value ($1.78 \pm 0.2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) of normal urinary bladder wall samples and this difference was statistically insignificant ($p > 0.05$). There was significant difference between ADC values of benign lesions and malign lesions ($p < 0.001$).

Conclusion : Sensitivity, specificity and definitness rates are higher in DWMRI. DWMRI is a non-invasive and rapid technique. This device will be used in diagnosis and follow up of urinary bladder carcinoma because of no ionising radiation and an important marker of tumour cellularity

9.KAYNAKLAR

1. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y ve ark. Temel Üroloji. Güneş Kitapevi 1998; 707-717.
2. Dinçel Ç, Balbay M D, Girgin C, Taşçı A İ, Albayrak S. Üroonkoloji. İzmir, 2007: 259-268.
3. Walsh P C, Retik A B, Vaughan E D, Wein A J. Campell Üroloji 2005; 2732-2773.
4. Tekes A, Kamel IR, Imam K, Chan TY, Schoenberg MP, Bluemke DA. MR imaging features of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. AJR Am J Roentgenol 2003; 180: 771-777.
5. Saad A, Hanbury DC, McNicholas TA, Boustead GB, Morgan S, Woodman AC. A study comparing various noninvasive methods of detecting bladder cancer in urine. BJU Int 2002; 89: 369-373.
6. Saksena MA, Dahl DM, Harisinghani MG. New imaging modalities in bladder cancer. World J Urol 2006; 24: 473-480.
7. Schmidbauer, Joerg Lindenau, Gabriele. Follow-up of nonmuscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: how and how often? Lippincott Williams & Wilkins, Inc 2008; 18(5): 504–507.
8. Lawler LP, Fishman EK. Bladder imaging using multidetector row computed tomography, volume rendering and magnetic resonance imaging. J Comput Assist Tomogr 2003; 27: 553-63.
9. Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JH. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. Eur Radiol 1996; 6:129-133.
10. Amendola MA, Glazer GM, Grossman HB, Aisen AM, Francis IR. Staging of bladder carcinoma: MRI–CT–surgical correlation. AJR 1986; 146:1179–1183.
11. Walsh P C, Retik A B, Vaughan E D, Wein A J. Campell Üroloji 2005; 58-63.
12. Snell RS. The pelvis: Part II The pelvic cavity. In: Snell RS Clinical anatomy for medical Students: Brown and Company 1992; 341-381.
13. Noone TC, Semelka RC, Nagase LL. Bladder. In: Semelka RC, ed. Abdominal-pelvic MRI. New York: Wiley-Liss Pres 2002; 951-980.
14. Linn JF, Sesterhann I, Mostofi FK, Schoenberg M. The Molecular characteristics of bladder cancer in young patients. J Urol 1998;159:1493.
15. Wan J, Grosman HB. Bladder carcinoma in patients age 40 years or younger. Cancer 1989; 64:178.

16. Morrison AS. Advances in the etiology of urothelial cancer. *Urol Clin North Am* 1984; 1:557.
17. Cairns P, Proctor AJ, Knowes MA. Loss of heterozygosity at the RB locus is frequent and correlates with muscle invasion in bladder cancer. *Oncogene* 1991; 6:2305.
18. Cote RJ, Dunn MD, Chatterjee SJ, et al. Elevated and absent pRb expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53. *Cancer Res* 1998; 58:1090.
19. Utz DC, Hanash KA, Farrow GM: The plight of the patient with carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1970; 103:160.
20. Utz DC, Farrow GM: Carcinoma in situ of the urinary tract. *Urol Clin North Am* 1984; 11:735.
21. Koss LG, Esperanza MT, Robbins MA. Mapping cancerous and precancerous bladder changes: A study of the urothelium in ten surgically removed bladders. *JAMA* 1974; 227: 281.
22. Althausen AF, Prout GR Jr, Daly JJ: Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol* 1976; 116:575.
23. Habuchi T, Ogawa O, Kakehi Y, et al. Allelic loss of chromosome 17p in urothelial cancer. Strong association with invasive phenotype. *J Urol* 1992; 148:1595
24. Spruck CH, Ohneseit PF, Gonzales-Zulueta M, et al. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1994; 54:784.
25. Koss LG: Tumors of the urinary bladder. In *Atlas of Tumor Pathology, Second Series*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1975, pi.
26. Bergqvist A, Ljungqvist A, Moberger G: Classification of bladder tumours based on the cellular pattern. Preliminary report of a clinical-pathological study of 300 cases with a minimum follow-up of eight years. *Acta Chir Scand* 1965; 130:371.
27. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological typing of urinary bladder tumors (International Histologic Classification of Tumors, No. 10). Geneva, World Health Organization, 1973.
28. Knowles MA, Elder PA, Williamson M, et al. Allelotype of human bladder cancer. *Cancer Res* 1994; 54:531.
29. Reznikoff CA, Belair CD, Yeager TR, et al. A molecular genetic model of human bladder cancer pathogenesis. *Semin Oncol* 1996; 23:571.
30. Cote RJ, Chatterjee SJ: Molecular determinants of outcome in bladder cancer. *Cancer J Sci Am* 1999; 5:1.

31. El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, et al. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer* 1981; 48:2643.
32. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1988; 48:3853.
33. Lynch CF, Cohen MB: Urinary system. *Cancer* 1995; 75:316.
34. Nielsen K, Nielsen KK. Adenocarcinoma in exstrophy of the bladder-the last case in Scandinavia. A case report and review of the literature. *J Urol* 1983; 130:1180.
35. Benett JK, Wheatley JK, Walton KN. 10-year experience with adenocarcinoma of the bladder. *J Urol* 1984; 131:262.
36. Kakizoe T, Matsumoto K, Audoh M, et al. Adenocarcinoma of the urachus: Report of 7 cases and review of the literature. *Urology* 1983; 21:360.
37. Sheldon CA, Dayman RV, Gonzalez R, et al. Malignant urachal lesions. *J Urol* 1984; 131:1.
38. Klinger ME: Secondary tumors of the genitourinary tract. *J Urol* 1951; 65:144.
39. Gamarra MC, Zein T: Cytologic spectrum of bladder cancer. *Urology* 1984; 23:23.
40. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA, Roberts SG, Wolian PC, Blute ML, O'Kane DJ. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol*. 1999 ; 161 (2): 388.
41. Boman H, Hedelin H, Jacobsson S, Holmang S. Newly diagnosed bladder cancer: the relationship of initial symptoms, degree of microhematuria and tumor marker status. *J Urol*. 2002
42. Mahnert B, Tauber S, Kriegmair M, Nagel D, Holdeurieder S, Hofmann K, Reiter W, Schmeller N, Stieber P. Measurements of complement factor H-related protein (BT A- TRAK assay) and nuclear matrix protein (NMP22 assay) useful diagnostic tools in the diagnosis of urinary bladder cancer? *Clin Chem Lab Med* 2003 Jan; 41 : 04-10.
43. Keese SK, Briggman JV, Thill G, Wu YJ. Utilization of nuclear matrix proteins for cancer diagnosis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 1996; 6(2-3): 189-214.
44. Gutierrez Banos JL, del Henar Rebollo Rodrigo M, Antolin Juarez FM, Garcia BM. Usefulness of the BTA STAT Test for the diagnosis of bladder cancer. *Urology* 2001; 57 (4): 685-9.
45. Stroberg P, Boman H, Geierstedt M, Hedelin H. Relationships between lower urinary tract symptoms, the bother they induce and erectile dysfunction. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40(4):307-12.

46. Serretta V, Lo Presti D, Vasile P, Gange E, Esposito E, Menozzi I. Urinary NMP22 for the detection of recurrence after transurethral resection of transitional cell carcinoma of the bladder: experience on 137 patients. *Urology* 1998 ; 52 (5): 793-6.
47. Landman J, Chang Y, Kavalier E, Droller MJ, Liu Be. Sensitivity and specificity of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology* 1998; 52(3):398-402.
48. Sanchez-Carbayo M, Herrero E, Megias J, Mira A, Soria F. Evaluation of nuclear matrix protein 22 as a tumour marker in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 1999 Oct; 84 (6): 706-13.
49. Filbeck T, Roessler W, Kneichel R, et al: Improved bladder cancer detection and resection using 5 aminolevulinic acid and induced fluorescence diagnosis: A prospective trial on 310 patients. *J Urol* 2000; 163:589.
50. Sager EM, Talle K, Fossa SD, et al. Contrast enhanced computed tomography to show perivesical extension in bladder carcinoma. *Acta Radiol* 1987; 28:307.
51. Voges GE, Tauschke E, Stockle M, et al. Computerized tomography: An unreliable method for accurate staging of bladder tumors in patients who are candidates for radical cystectomy. *J Urol* 1989; 142:972.
52. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000;163:1693.
53. Barentsz JO, Witjes JA, Ruijs JH. What is new in bladder cancer imaging. *Urol Clin North Am.* 1997;24:583–602.
54. Tekes A, Kamel I, Imam K, Szarf G, Schoenberg M, Nasir K, Thompson R, Bluemke D. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 184:121-127.
55. Algra PR, Bloem JL, Tissing H, Falke TH, Arndt JW, Verboom LJ. Detection of vertebral metastases: comparison between MR imaging and bone scintigraphy. *Radiographics.* 1991;11:219-232.
56. Kim B, Semelka RC, Ascher SM, Chalpin DB, Carroll PR, Hricak H. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* 1994;193:239-245.

57. Narumi Y, Kadota T, Inoue E, Kuriyama K, Horinouchi T, Kasai K, Maeda H, Kuroda M, Kotake T, Ishiguro S, et al. Bladder wall morphology: in vitro MR imaging-histopathologic correlation. *Radiology* 1993 ;187:151-155.
58. Sohn M, Neuerburg J, Teufl F, Bohndorf K. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in the staging of urinary bladder neoplasms. *Urol Int.* 1990;45:142-147.
59. Neuerburg JM, Bohndorf K, Sohn M, Teufl F, Gunther RW. Staging of urinary bladder neoplasms with MR imaging: is Gd-DTPA helpful? *J Comput Assist Tomogr.* 1991;15:780-786.
60. Sobin LH and Wittekind C (eds). Union Internationale Contre le Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edn.199-202, Wiley-Liss:New York,2002.
61. Solsona Narvon., B L. Guidelines on TaT 1 (Non-muscle invasive) Bladder Cancer. European Association of Urology 2006; 1-17.
62. Oyar O, Gülsoy UK, Yeşildağ A, Yıldız A, Baykal B, Köroğlu. M.Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Ankara: Rekmay 2003;403-414.
63. Provenzale JM, Sorensen G. Diffusion weighted MR imaging in acute stroke: Theoretic considerations and clinical applications. *AJR Am J Roentgenol.* 1999; 173: 1459-67.
64. Le Bilhan, Turner R, Pekar J, Patronans N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159: 591-599.
65. Gelal F, Callı C, Kitis O, Yuten N. Diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Norol Bil D* 2001;18.
66. Keyik B, Edgüer T, Çakmakçı E, Bakdik S, Hekimoğlu B. Difüzyon Ağırlıklı MRG'nin konvansiyonel beyin MRG'ye katkısı. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2002; 8:323-329.
67. Şener RN. Difüzyon MRG'de 'apparent diffusion coefficient' (ADC) değerleri . *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2001; 7:460-463.
68. Morriss MC, Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Hunter JV, Haselgrove JC. Changes in brain water diffusion during childhood. *Neuroradiology* 1999; 41:929-934.
69. Moseley M, De Crespigny A, Chew W. Diffusion / perfusion magnetic resonance imaging. *Neuroimag Clin North Am* 1991; 2:693-718
70. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Res Q* 1991; 7:1-28.
71. Gray L, MacFall J. Overview of diffusion imaging. *MRI Clin North Am* 1998; 6(1):125-138
72. Turner R, Le Bihan D, Maier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J. Echo-planar imaging of intravoxel motion. *Radiology* 1990; 17:407-414.

73. Grant PE. Diffusion imaging in clinical practice. In: Diagnostic radiology post graduate course. UCSF, San Francisco 1998.
74. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time dependant field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42:288-292.
75. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, Tsuruda J, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990; 176:439-445.
76. Sevick RJ, Kanda F, Mintorovitch J, Arieff AI, Kucharczyk J, Tsuruda JS, Norman D, Moseley ME. Cytotoxic brain edema: assesment with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1992; 185:687-690.
77. Gelal FM, Grant PE, Fischbein NJ, Henry RG, Vigneron DB, Barkovich AJ. The role of isotropic diffusion MRI in children under 2 years of age. *Eur Radiol* 2001; 11(6):1006-14 .
78. Fitzek C, Tintera J, Muller-Forell W, Urban P, Thomke F, Fitzek S, Hopf HC, Stoeter P. Differentiation of recent and old cerebral infarcts by diffusion-weighted MRI. *B J radiol* 1998; 71(846):612-620.
79. Sorenson AG, Ferddinando SB, Gonzales RG, et al. Hyperacute stroke: evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar imaging. *Radiology* 1996;199:391-401.
80. Park SH, Chang KH, Song IC, Kim YJ, Kim SH, Han MH. Diffusion-weighted MRI in cystic or necrotic intracranial lesions. *Neuroradiology* 2000; 42:716-72.
81. Hartmann M, Jansen O, Heiland S, Sommer C, Munkel K, Sartor K. Restricted diffusion within ring enhancement is not pathognomonic for brain abscess. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1738-1742.
82. Horsfield MA, Larsson HB, Jones DK, Gass A. Diffusion magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64 Supp 1:80-84.
83. Tsuchiya K, Yoshino A, Katase S, Hachiya J, Evaluation of multiple sclerosis disease activity by diffusion-weighted MR imaging: preliminary results of comparison with contrast-enhanced MR imaging. American Society of Neuroradilogy 36th Annual Meeting, May 17-21, 1998, Philadelphia, USA.
84. Teksam M, Sean O. Casey, Eduardo Michel, Charles L. Truwit. Department of Radiology, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, MN USA 2002; (8) 1:031-037.
85. Baur A, Reiser MF .Diffusion-weighed imaging of the muscoloskeletal system in humans. *Skeletal Radiol* 2000;29:555-562.

86. Eustace S, DiMasi M, Adams J, Ward R, Caruthers S, McAlindon T. In vitro and in vivo spin echo diffusion imaging characteristics of synovial fluid: potential noninvasive differentiation of inflammatory and degenerative arthritis. *Skeletal Radiol* 2000; 29:320-323.
87. Baur A, Stabler A, Bruning R, Bartl R, Krodel A, Reiser M, Deimling M. Diffusion weighted MR imaging of bone marrow: Differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology* 1998; 207:349-356.
88. Chan JH, Peh WC, Tsui EY, Chau LF, Cheung KK, et al. Acute vertebral body compression fractures: discrimination between benign and malignant causes using apparent diffusion coefficients. *Br J Radiol* 2002 ;75(891): 207-14.
89. Kim T, Murakami T, Takahashi S et al .Diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging for liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:393–398.
90. Quan XY, Sun XJ, Yu ZJ, Tang M. Evaluation of diffusion weighted imaging of magnetic resonance imaging in small focal hepatic lesions:a quantitative study in 56 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4(3):406-9.
91. Wang J, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Satio A, Matsushita T, Momose M, Ishiyama T. Head and neck lesions:characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 2001 ;220(3):621-30.
92. Datta S, Allen G, Evans R. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of hematuria -a report of over 1000 cases. *Ann R Coll Surg Eng* 2002; 84(3):203-205.
93. Malmstrom PU, Buseh C, Norlen BJ, Andersson B. Expression of ABH blood group isoantigen as a prognostic factor in transitional cell bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 22(4): 265-70.
94. Golijanin D, Sherman Y, Shapiro A, Pode D. Detection of bladder tumors by immunostaining of the Lewis X antigen in cells from voided urine. *Urology* 1995; 46(2): 173-7.
95. Fradet Y, Cordon-Cardo C. Critical appraisal of tumor markers in bladder cancer. *Semin Urol.* 1993; 11(3): 145-53.
96. Kumar A, Kumar R, Gupta N P. Comparison of NMP22 Bladder Chek Test and Urine Cytology for the Detection of Recurrent Bladder Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36(3):172–175.
97. Steiner G, Schoenberg MP, Linn JF, Mao L, Sidransky D. Detection of bladder cancer recurrence by microsatellite analysis of urine. *Nat Med* 1997 ; 3 (6): 621-4.
98. Habuchi T, Ogawa O, Kakehi Y, Ogura K, Koshiba M, Hamazaki S, Takahashi R.

- Sugiyama T, Yoshida O. Accumulated allelic losses in the development of invasive urothelial cancer. 164. *Int J Cancer* 1993; 53 (4): 579-84.
99. Seripa D, Parrella P, Gallucci M, Gravina C, Papa S, Fortunato P, Akini A, Flammia G, Lazzari M, Fazio VM. Sensitive detection of transitional cell carcinoma of the bladder by microsatellite analysis of cells exfoliated in urine. *Int J Cancer* 2001; 20; 95 (6): 364-9.
100. Zhang J, Fan Z, Gao Y, Xiao Z, Li C, An Q, Cheng S. Detecting bladder cancer in the Chinese by microsatellite analysis: ethnic and etiologic considerations. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93 (1): 45-50.
101. Berger AP, Parson W, Stenzl A, Steiner H, Bartsch G, Kloeker H. Microsatellite alternations in human bladder cancer: detection of tumor cells in urine sediment and tumor tissue. *Eur Urol* 2002; 41 (5): 532-9.
102. Arslan H, Ceylan K, Harman M, Yılmaz Y, Temizoz O, Can S: Virtual computed tomography cystoscopy in bladder pathologies. *Int Braz J Urol* 2006; 32(2): 147-154.
103. Suleyman E, Yekeler E, Dursun M, Zorba UO, Tunc M, Tunaci A, Acunas B. Bladder tumors: virtual MR cystoscopy. *Abdom Imaging* 2006; 25.
104. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D et al (1986) MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161:401–407.
105. Colagrande S, Carbone S.F, Carusi L.M., Cova M., Villari N. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications II parametro ‘diffusione’ in risonanza magnetica: le applicazioni in ambito extra-neurologico. *Radiol med* 2006;111:392-419.
106. Yamashita Y, Tang Y, Takahashi M .Ultrafast MR imaging of the abdomen:echo planar imaging and diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8:367–374.
107. Verswijvel G, Vandecaveye V, Gelin G et al .Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal infection: preliminary results. *JBR-BTR* 2002; 85:100–103.
108. Squillaci E, Cova M, Guglielmo M, et al. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal tumors. Program and abstracts of the 89th Scientific Assembly and Annual meeting of the Radiological Society of North of America; November 30-December 5, 2003; Chicago, Illinois. Abstract 38.
109. Yoshida S, Masuda H, Ishii C, Saito K, Kawakami S, Kihara K. Initial experience of functional imaging of upper urinary bladder tract neoplasm by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Int J Urol* 2008; 15(2):140-143.

110. Matsuki M, Inada Y, Tatsugami F, Tanikake M, Narabayashi I, Katsuoka Y. Diffusion-weighted MR imaging for urinary bladder carcinoma: initial results. *Eur Radiol.* 2007; 17(1):201-204.
111. El- Assmy A, Abou-El-Ghar ME, Refaie HF, El-Diasty T. Diffusion-weighted MR imaging in diagnosis of superficial and invasive urinary bladder carcinoma: a preliminary prospective study. *Scientific World Journal* 2008; 8:364-370.
112. Abou-El-Ghar M E, El-Assmy, Refaie H F, El-Diasty. Bladder cancer: Diagnosis with weighted MR imaging in patients with gross hematuria. *Radiology* 2009.
113. Lawler LP, Fishman EK. Bladder imaging using multi detector row computed tomography, volume rendering, and magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 553-63.
114. Lammle M, Beer A, Settles M, et al. Reliability of MR Imaging-Based virtual Cystoscopy in the diagnosis of cancer of urinary bladder. *AJR* 2002; 178: 1483-1488.

10.ÖZGEÇMİŞ

1980 tarihinde, Bitlis'in Güroymak ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi Güroymak 12 Eylül ve M.Akif Ersoy ilkokulunda tamamladım. Ortaokulu Bitlis Anadolu Lisesi'nde, liseyi Mersin Fen Lisesi ve Mersin Yıldırım Han Koleji'nde okudum.

1997'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım, 2003'te mezun oldum.2004'te Tatvan 2 No'lu Sağlık Ocağı'nda pratisyen doktor olarak çalıştım. Aynı yıl Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD'de araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.

Evli, bir çocuk babasıyım.