



T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

MESANE TÜMÖRLERİNDE TRANSÜRETRAL REZEKSİYON
SONRASI KEMOTERAPİDE KULLANILAN AJANLARIN
HASTALARDA NÜKS VE PROGRESYONA ETKİLERİ

Dr. Emre KIRAÇ
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2021



T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

MESANE TÜMÖRLERİNDE TRANSÜRETRAL REZEKSİYON
SONRASI KEMOTERAPİDE KULLANILAN AJANLARIN
HASTALARDA NÜKS VE PROGRESYONA ETKİLERİ

Dr. Emre KIRAÇ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Prof. Dr. Esat KORĞALI
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS
2021



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu’nun 10.02.2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen “Tez Yazım Kılavuzu” na göre hazırlanmıştır

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Üroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Esat KORĞALI.....

Üye: Dr.Öğr.Üyesi Hüseyin SAYGIN.....

Üye: Dr.Öğr.Üyesi Engin KÖLÜKÇÜ.....

Bu tez, tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hilmi ATASEVEN

Tıp Fakültesi Dekan V.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, şahsıma her zaman rehber olan saygıdeğer hocam, Prof. Dr. Esat KORĞALI'ya

Uzmanlık eğitimim süresince yanımda olan desteğini hiç esirgemeyen Prof. Dr. Emin Yener GÜLTEKİN'e

İyi bir uzman olmam için beni yönlendiren, tecrübelerinden faydalandığım Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin SAYGIN'a

Son dönemde birlikte çalışma fırsatı bulduğumuz, tecrübelerini ve bilgilerini aktaran Dr. Öğr. Üyesi Aydemir ASDEMİR'e

Çalışma arkadaşlarım Dr. İsmail Emre ERGİN, Dr. Ahmet ASLANOĞLU, Dr. Abuzer ÖZTÜRK, Dr. Ali ÜNAL, Dr. Adem KIR, Dr. Arslan Fatih VELİBEYOĞLU ve Dr. Mehmet Akif DOĞAN'a

Tüm hayatım boyunca sabırla yanımda olan sevgili babam Yunis KIRAC'a, annem Sevim KIRAC'a, kardeşlerime ve tüm aileme,

Son olarak, benim için her türlü fedakarlığı gösteren hayat arkadaşım, eşim Gülçin KIRAC'a, biricik kızım Zeynep Duru KIRAC'a

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Emre KIRAC

ÖZET

MESANE TÜMÖRLERİNDE TRANSÜRETRAL REZEKSİYON SONRASI KEMOTERAPİDE KULLANILAN AJANLARIN HASTALARDA NÜKS VE PROGRESYONA ETKİLERİ

EMRE KIRAÇ, UZMANLIK TEZİ, ÜROLOJİ ANABİLİM DALI, SİVAS,
2021

Mesane kanseri; dünya çapında erkek nüfusta en sık teşhis edilen yedinci kanser olup, her iki cinsiyet de düşünüldüğünde onuncu sırada yer alır. Mesane'nin değişici epitelinden kaynaklanan kanser; yaklaşık % 75'i mukoza (Ta evresi, CIS) veya submukoza (evre T1) tutulumu ile sınırlı bir hastalıkla karşımıza çıkar ve kasa invaze olmayan mesane tümörleri (KİOMT) olarak tanımlanırlar. İntravezikal (İV) kemoterapi; mesanenin transüretal rezeksiyonu (TURM)'den sonra, rezeksiyon bölgesinde kalan ve gözden kaçan küçük tümörler üzerinde ablatif bir etki ile etkinlik gösterir.

Bu çalışmada; mesane tümör tanısı alan hastalarda erken tek doz intravezikal kemoterapi için kullandığımız epirubisin, gemsitabin ve çeşitli nedenlerden erken tek doz kemoterapi veremediğimiz hastaların nüks ve progresyon açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda 36 aylık süre zarfında, 116 hastaya mesane kanseri tanısı konulmuş ve TURM prosedürü uygulanmıştır. 45 hastaya epirubisin, 36 hastaya gemsitabin uygulanmış ve 35 hastaya hematüri, derin rezeksiyon, hasta uyumsuzluğu gibi nedenlerden intravezikal ilaç uygulaması yapılmamıştır. Tedavi verilen hastaların 26'sında nüks gelişmiştir. Epirubisin uygulanan hastaların 16 (%35.6) sında nüks olmuş ve gemsitabin uygulananlarda ise 10 (%27.8) hastada nüks gelişmiştir. 18 (%51.4) hastada ise tedavi verilmeksizin nüks gelişmiştir. Her grupta en erken nüks süresi ilk sistoskopi sonrası ortaya çıkmış ve yaklaşık 3 aydır. Ancak epirubisin kullanılan hastalardan en geç nüks süresi 7 ay, kullanılmayan hastalarda en geç nüks süresi ise ortalama 5 aydır. Gemsitabin uygulamasında en geç nüks süresi 24 ay sonraki kontrol sistoskopisinde ortaya çıkmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmaması ($p=0.111$) hasta sayımızın azlığından kaynaklanıyor olabilir ancak intravezikal ilaç uygulaması nüksü önlemede ve süresini uzatmada avantaj

sağlamaktadır. Progresyon açısından bakacak olursak, tedavi almayan 4 (%11.4) hastada, epirubisin uygulanan 6 (%13.3) hastada ve gemitabin uygulanan 1 (%2.8) hastada progresyon gelişmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış olsada gemitabin uygulanan hastalarda progresyon oranları azalmıştır. ($p=0.244$)

Hastalar risk skalasına göre ayrıldığında ise; düşük risk grubunda olan mesane kanserli hastalar toplamda 26 hastadır. 4 hasta tedavi almamış, 16 hastaya epirubisin, 6 hastaya ise gemitabin uygulanmıştır. Tedavi almayan 2 (%9.1) hastada, epirubisin uygulanan 2 (%9.1) hastada nüks görülmüştür. Gemitabin uygulanan hiçbir hastada nüks olmamıştır. Orta risk grubunda olan mesane kanserli hastalar toplamda 35 hastadır. 6 hastaya tedavi uygulanmamış, 15 hastaya epirubisin, 14 hastaya ise gemitabin uygulanmıştır. Tedavi almayan 4 (%30.8) hastada, epirubisin uygulanan 5 (%38.5) hastada, gemitabin uygulanan 4 (%30.8) hastada nüks görülmüştür. Yüksek risk grubunda olan mesane kanserli hastalar toplamda 55 hastadır. 25 hasta tedavi almamış, 14 hastaya epirubisin, 16 hastaya ise gemitabin uygulanmıştır. Tedavi almayan 12 (%44.4) hastada, epirubisin uygulanan 9 (%33.3) hastada, gemitabin uygulanan 6 (%22.2) hastada nüks görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa bile ilaç instilasyonu yapılan özellikle düşük risk grubundaki hastaların nüks ihtimalleri oransal olarak azalmıştır. Orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda nüks ihtimali her grupta artmıştır ancak ilaç instilasyonu oransal olarak nüks ihtimalini azaltmıştır. Düşük risk grubunda hiçbir mesane kanserli hastada progresyon gelişmemiştir. Orta ve yüksek riskli olarak belirlediğimiz hastalarda ise progresyon oranları tüm gruplarda benzer olduğu görülmüştür.

Histolojik olarak hastaları sınıflandırdığımızda ise 73 hasta düşük dereceli, 43 hasta ise yüksek dereceli mesane kanseri olarak sınıflandırılmıştır. Düşük dereceli mesane kanserli hastaların 18'ine (%24.7) tedavi uygulanmamış, 33'üne (%45.2) epirubisin, 22'sine (%30.1) ise gemitabin uygulanmıştır. Tedavi almayan hastaların 9'unda (%40.9), epirubisin uygulananların 10'unda (%45.5), gemitabin uygulananların ise 3'ünde (%13.6) nüks gelişmiştir. Gemitabin kullanımı düşük dereceli mesane kanserlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup nüks ihtimalini düşürmektedir ($p=0.045$). Yüksek dereceli mesane kanseri olan hastalarda 17 (%39.5) hastaya ilaç uygulanmamış, 12'sine (%27.9) epirubisin ve 14'üne (%32.6) gemitabin uygulanmıştır. İV tek doz kemoterapi almayan hastaların 9'unda

(%40.9), epirubisin uygulananların 6'sında (%27.3), gemitabin uygulananların ise 7'sinde (%31.8) nüks gelişmiştir. Progresyona bakacak olursak hem düşük hem de yüksek dereceli mesane kanserli olgularda İV kemoterapi uygulamasının bir etkinliği gösterilememiş ve yüksek dereceli mesane kanserli hastalarda İV kemoterapi uygulamasının nüks ve progresyon açısından istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır.(p=0.982)

Sonuç olarak, yapılan iyi bir TURM sonrası lezyon tamamen temizlenebilmiş olsa bile kasa invaze olmamış mesane kanserlerinde risk grubuna göre sıklıkla nüks etmeleri ve zaman içerisinde kas tutulumuna sebep olmaları nedeni ile intravezikal kemoterapötikler kısa dönem nüks ve progresyonu geciktirmekte hatta önlemekte olup, erken postoperatif dönemde mutlaka uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, Epirubisin, Gemitabin, Nüks ve Progresyon

ABSTRACT

THE EFFECTS OF AGENTS USED IN CHEMOTHERAPY AFTER TRANSURETHRAL RESECTION ON RECURRENCE AND PROGRESSION IN BLADDER TUMORS

Bladder cancer is the seventh most commonly diagnosed cancer worldwide in the male population, and the tenth for both genders. Approximately 75% of bladder cancers are defined as non-muscle invasive bladder cancers (NMIBC) with invasion of the mucosa (stage Ta, CIS) or submucosa (stage T1). After transurethral resection of the bladder (TURBT), intravesical chemotherapy provides an ablative effect on small tumors that remain in the resection area and missed tumors,

In this study, it was aimed to compare the recurrence and progression of patients who were given epirubicin or gemcitabine, which are used for early single-dose chemotherapy in patients with bladder tumor, and who could not receive early single-dose chemotherapy for various reasons.

In the study, a total of 116 patients who underwent the TURBT procedure among the patients with cystoscopy indication during a 36-month period were diagnosed with bladder cancer. Epirubicin was administered to 45 patients, gemcitabine was administered to 36 patients, and intravesical drug administration was not applied to 35 patients due to reasons such as hematuria, deep resection, and patient incompatibility. Recurrence developed in 26 of the patients given intravesical therapy. Recurrence occurred in 16 (35.6%) of the patients who were administered epirubicin and in 10 (27.8%) patients who were given gemcitabine. In 18 (51.4%) patients, recurrence developed without intravesical treatment. The earliest recurrence time in each group occurred after the first cystoscopy and was approximately 3 months. However, the latest recurrence time in patients using epirubicin is 7 months, and the latest recurrence time in patients not using epirubicin is 5 months on average. The latest recurrence in gemcitabine administration was detected at the control cystoscopy performed 24 months later. The lack of statistical significance ($p = 0.111$) may be due to the small number of patients, but intravesical drug administration provides an advantage in preventing recurrence and prolonging its duration. Progression developed in 4 (11.4%) patients without medication, 6 (13.3%) patients

with epirubicin, and 1 (2.8%) patient with gemcitabine. Although no statistically significant difference was found, the progression rates were decreased in patients treated with gemcitabine ($p = 0.244$).

Patients were divided according to risk scale. There were 26 patients in the low risk group. Recurrence was observed in 2 (9.1%) patients who did not receive treatment and 2 (9.1%) patients who received epirubicin. There was no recurrence in any patient who received gemcitabine. There were 35 patients in the intermediate risk group. Recurrence was observed in 4 (30.8%) patients who did not receive treatment, 5 (38.5%) patients who received epirubicin, and 4 (30.8%) patients who received gemcitabine. There were 55 patients in the high risk group. Recurrence was observed in 12 (44.4%) patients who did not receive treatment, 9 (33.3%) patients who received epirubicin, and 6 (22.2%) patients who received gemcitabine. Even if it was not statistically significant, the recurrence probability of the patients who had drug instillation, especially in the low risk group, decreased proportionally. In patients in the intermediate and high risk groups, the probability of recurrence increased in both groups. However, drug instillation proportionally reduced the probability of recurrence. No progression developed in any of the patients in the low risk group. In intermediate and high-risk patients, the progression rates were similar in both groups.

The patients were separated histologically. 73 patients were classified as low-grade and 43 patients were classified as high-grade bladder cancer. Recurrence developed in 9 (40.9%) patients who did not receive treatment, 10 (45.5%) patients who received epirubicin and 3 (13.6%) patients who received gemcitabine. Gemcitabine treatment was found to be statistically significant in low-grade bladder cancers and reduces the probability of recurrence ($p=0.045$). Recurrence developed in 9 (40.9%) patients who did not receive treatment, 6 (27.3%) patients who received epirubicin, and 7 (31.8%) patients who received gemcitabine with high-grade bladder cancer. Intravesical chemotherapy was not found to be statistically significant in terms of recurrence and progression in patients with high-grade bladder cancer ($p=0.982$).

As a result, even if the lesion is completely removed after a complete TURBT, intravesical chemotherapeutics delay short-term recurrence and progression or even prevent in non-muscle-invasive bladder cancers, as they frequently recur and

cause muscle involvement over time, and should be applied if there are no contraindications in the early postoperative period.

Keywords: Bladder cancers, Epirubicin, Gemcitabine, Recurrence and Progression



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER.....	xi
TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
BÖLÜM I	
1. GİRİŞ.....	1
BÖLÜM II	
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Epidemiyoloji, Etyoloji.....	3
2.2.Evreleme ve Sınıflandırma.....	4
2.3.Teşhis.....	10
2.4.Nüks ve Progresyon	22
2.5.Hastalık Yönetimi.....	27
2.6.Takip	31
BÖLÜM III	
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. İstatistiksel Analiz.....	33
BÖLÜM İV	
4. BULGULAR.....	34
BÖLÜM V	
5. TARTIŞMA.....	43
BÖLÜM VI	
6. SONUÇ.....	50
BÖLÜM VII	
7. KAYNAKLAR.....	51
BÖLÜM VIII	
8.ÖZGEÇMİŞ.....	67

TABLÖLAR ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 2.1. Mesane kanseri 2017 TNM sınıflandırması.....	5
Tablo 2.2. DSÖ derecelendirmesi (1973 ve 2004).....	6
Tablo 2.3. Mesane tümörlerinde WHO 2016 sınıflama sistemi	9
Tablo 2.4. WHO 2004/2016 veya WHO 1973 derecelendirmesınıflandırma Sistemlerine dayalı yeni EAU KİOMT prognostik faktör risk gruplarının klinik bileşimi.....	25
Tablo 2.5. Avrupa üroloji derneği ve Amerikan Üroloji Derneği'inin KİOMT'da Risk grupları.....	26
Tablo 2.6. Yeni EAU KİOMT riski için grupların 1, 5 ve 10 yılda hastalık ilerleme olasılıkları.....	26
Tablo 4.1. Her üç grup hastada, mesane tümörünün nüks olma açısından karşılaştırılması	34
Tablo.4.2. Her üç grup hastada, mesane tümörünün progresyon gösterme açısından karşılaştırılması	34
Tablo 4.3. Nüks olan mesane tümörlü hastalarda geçen süre (ay) açısından karşılaştırılması.....	35
Tablo.4.4. Progresyon gösteren mesane tümörlü hastalarda geçen süre (ay) açısından karşılaştırılması.....	36
Tablo.4.5. Hastaları risk gruplarına göre ayırdıktan sonra İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan şeklinde karşılaştırılması.....	36
Tablo.4.6. Hastaları risk gruplarına göre ayırdıktan sonra İV ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların nüks olma açısından karşılaştırılması	37
Tablo 4.7. Hastaları risk gruplarına göre ayırdıktan sonra İV ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların progresyon gösterme açısından karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.8. Hastaları risk gruplarına göre ayırdıktan sonra İV ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların nüks olma süreleri (ay) açısından karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.9. Hastaları risk gruplarına göre ayırdıktan sonra İV ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların progresyon gösterme süreleri (ay) açısından karşılaştırılması.....	38

Tablo 4.10. Histolojik olarak düşük ve yüksek riskli olarak sınıflandırılan hastaların İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan şeklinde karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.11. Histolojik olarak düşük ve yüksek riskli olarak sınıflandırılan İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların nüks olma açısından karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.12. Histolojik olarak düşük ve yüksek riskli olarak sınıflandırılan İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların progresyon gelişme açısından karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.13. Histolojik olarak düşük ve yüksek riskli olarak sınıflandırılan İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların nüks olma süresi açısından karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.14. Histolojik olarak düşük ve yüksek riskli olarak sınıflandırılan İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların progresyon gelişme süresi açısından karşılaştırılması.....	42
 Şekil 1. Düşük ve yüksek dereceli mesane kanserinin patolojik görüntüsü.....	8
Şekil 2. Mesane kanserinin ultrasonik görüntüsü.....	12
Şekil 3. Mesane kanserinin bilgisayarlı tomografi görüntüsü.....	13
Şekil 4. Mesane kanserinin manyetik rezonans görüntüsü.....	14
Şekil 5. VIRADS sınıflama sisteminin görüntüsü.....	14

KISALTMALAR DİZİNİ

- AUA:** Amerikan üroloji birliği
BT: Bilgisayarlı tomografi
CIS: Karsinoma in situ
CUETO: İspanyol ürolojik onkoloji grubu
DSÖ: Dünya sağlık örgütü
EAU: Avrupa üroloji birliği
EORTC: Avrupa kanser araştırma ve tedavi örgütü
İV: İntravezikal
KİOMK: Kasa invaze olmayan mesane kanseri
MK: Mesane kanseri
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
TNM: Tümör, Nod, Metastaz
TURM: Transüretral rezeksiyon mesane
UICC: Uluslararası kanser işbirliği örgütü
USG: Ultrasonografi
WHO: Dünya sağlık örgütü

GİRİŞ

Mesane kanseri; dünya çapında erkek nüfusta en sık teşhis edilen yedinci kanser olup, her iki cinsiyet de düşünüldüğünde onuncu sırada yer alır. Dünya çapında yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı (100.000 kişi / yıl başına) erkekler için 9.5 ve kadınlar için 2.4'tür (1). Mesane tümör insidansı ve ölüm oranları, risk faktörleri, teşhis uygulamaları ve tedavilerin mevcudiyetindeki farklılıklar nedeniyle ülkeler arasında değişiklik gösterir (2). Tütün, mesane kanseri için en önemli risk faktörüdür ve tütün kullanımı vakaların yaklaşık % 50'sinde görülür (3).

Mesane tümörü; yaklaşık % 75'i mukoza (Ta evresi, CIS) veya submukoza (evre T1) tutulumu ile sınırlı bir hastalıkla karşımıza çıkar ve kasa invaze olmayan mesane tümörleri (KİOMT) olarak tanımlanırlar (4). Multifokalite, tümör boyutu, önceki nüks oranı, evre, grade ve karsinoma insitu (CIS) varlığı nüks ve progresyon için kabul edilmiş risk faktörleridir (5). Nüks ve progresyonu önlemek veya geciktirmek için rezeksiyon sonrasında adjuvan intravezikal kemoterapi veya immunoterapi uygulanması gerektiği güncel kılavuzlarda önerilmektedir. İntravezikal kemoterapi; mesanenin transüretal rezeksiyonu (TURM)'den sonra rezeksiyon bölgesinde kalan ve gözden kaçan küçük tümörler üzerinde ablatif bir etki ile etkinlik gösterir (6). 1,476 ila 3,103 hastayı içeren dört büyük meta-analiz, TURM'den sonra tek doz kemoterapi uygulamasının nüksü önemli ölçüde düşürdüğünü göstermektedir (7).

TUR-M sonrası uygulanan erken tek doz intravezikal kemoterapi ile teorik olarak nüksleri azaltarak bazı avantajlar elde etmek amaçlanmaktadır. Bunlar:

1. Daha sonra yapılacak olan girişimlerin sayısını azaltarak; girişimlere bağlı komplikasyonları, lokal ya da genel anestezi gereksinimini ve bunlara bağlı komplikasyonları, hastanede kalış süresini ve maliyeti azaltmak.
2. Nükslerin azalması ile adjuvan tedavi gereksinimi ve bunlara bağlı gelişecek yan etkileri azaltmak.
3. Tek doz instilasyon uygulanmadığında oluşacak nükslerin tedavisi için yapılacak harcamalar, TURM sonrası tüm hastalara tek doz intravezikal kemoterapi yapıldığındaki harcamalardan daha fazladır. Böylece tek doz intravezikal kemoterapi daha ekonomiktir.

4. Nüks beklentisi hastalarda anksiyeteye yol açmaktadır. Nüks olasılığının azaltılması kişilerin psikolojik olarak rahatlamlarını sağlayacaktır. TURM sonrası hastalar zaten kateterli olduğu için erken tek doz kemoterapi uygulanması oldukça kolaydır.

Bu çalışmada; mesane tümörlü hastalarda erken tek doz kemoterapi için kullandığımız intravezikal epirubisin, gemesitabin ve hematüri, derin rezeksiyon, hasta uyumsuzluğu gibi nedenlerden erken tek doz kemoterapi uygulayamadığımız hastaların nüks ve progresyon açısından karşılaştırmayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Mesane kanseri; dünya çapında erkek nüfusta en sık teşhis edilen yedinci kanser olup, her iki cinsiyet de düşünüldüğünde onuncu sırada yer alır. Dünya çapında yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı (100.000 kişi / yıl başına) erkekler için 9.5 ve kadınlar için 2.4'tür (1). Avrupa Birliği'nde ise insidans oranı erkekler için 20 ve kadınlar için 4.6'dır (1). Dünya çapında, ölüm oranı (100.000 kişi / yıl başına) erkekler için 3.3 iken kadınlar için 0.86 dır (1). Mesane kanseri insidansı ve ölüm oranları, risk faktörleri, teşhis uygulamaları ve tedavilerin mevcudiyetindeki farklılıklar nedeniyle ülkeler arasında değişiklik gösterir. Ta,T1 ve CIS'li hastalar, birçok vakada uzun süreli sağkalım nedeniyle yüksek bir prevalansa sahiptir ve T 2-4 tümörlerine kıyasla kansere özgü mortalite riski daha düşüktür (2).

2.1.2. Etiyoloji

Tütün tüketimi mesane kanseri için en önemli risk faktörüdür ve vakaların yaklaşık %50'sini oluşturur. Mesane kanseri riski sigara içme süresi ve sigara yoğunluğu ile artar (9). Tütün dumanına çevresel maruziyet de artmış mesane kanseri riski ile ilişkilidir (2). Tütün dumanı, böbreklerden atılan aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar içerir.

Aromatik aminlere, polisiklik aromatik hidrokarbonlara mesleki olarak maruz kalma mesane kanseri için ikinci en önemli risk faktörüdür ve tüm vakaların yaklaşık %10'unu oluşturur. Bu tür mesleki maruziyet esas olarak boya, metal ve petrol ürünlerini işleyen endüstriyel tesislerde meydana gelir (2, 8, 10, 11). Gelişmiş endüstriyel ortamlarda, bu riskler iş güvenliği önlemleri sayesinde azaltılmıştır.

Son zamanlarda, dizel egzozuna daha fazla mesleki maruziyet önemli bir risk faktörü olarak önerilmiştir (olasılık oranı (OR): 1.61 (%95 güven aralığı) (12). Aile öyküsünün çok az etkisi var gibi görünse de bugüne kadar, mesane kanseri için herhangi bir genetik varyasyonun açık bir önemi gösterilmemiştir (13). Genetik yatkınlık, diğer risk faktörlerine duyarlılık üzerindeki etkisi aracılığıyla mesane kanserinin insidansı üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir (14-16).

İçme suyu alışkanlıklarının etkisi belirsiz olsa da, içme suyunun klorlanması ve artan trihalometan seviyeleri potansiyel olarak kanserojen olması, ayrıca içme

suyunda arseniğe maruz kalma da riski artırır (17). Arsenik alımı ve sigara içimi kombine bir etkiye sahiptir (18). Kişisel saç boyası kullanımı ile risk arasındaki ilişki belirsizliğini korumakla birlikte yavaş NAT2 asetilasyon fenotipine sahip kalıcı saç boyası kullananlarda risk artışı gösterilmiştir (2).

Beslenme alışkanlıklarının sınırlı bir etkisi var gibi görünüyorsa da son zamanlarda flavonoidlerin (yeşil, sarı, beyaz ve kırmızı renkli sebzelerde bulunur) koruyucu etkisi gösterilmiştir. Sebze, doymamış yağ tüketimi ve orta düzeyde protein tüketimi ile karakterize bir Akdeniz diyeti, mesane kanserinin bir miktar azalmasıyla bağlantılıdır (19-24). Artan meyve tüketiminin etkisinin mesane kanseri riskini azalttığı öne sürülmüştür; bugüne kadar bu etkinin sadece kadınlarda anlamlı olduğu gösterilmiştir (25). İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, artan riskle bağlantılıdır; ayrıca siklofosamid ve pioglitazon için zayıf bir ilişki öne sürülmüştür (2, 7, 26). Metabolik faktörlerin (vücut kitle indeksi, kan basıncı, plazma glikozu, kolesterol ve trigliseridler) etkisi belirsizdir (27).

Parazitik bir trematod ile tekrarlayan enfeksiyon ile karakterize kronik endemik bir sistit olan şistozomiyazis de mesane kanserinin bir nedenidir (2).

2.2. EVRELEME ve SINIFLANDIRMA

2.2.1. Kasa invaze olmayan mesane kanserinin tanımı

Mukoza ile sınırlı ve lamina propriayı tutan papiller tümörler; Tümör, Lenf nodu, Metastaz (TNM) sınıflandırma sistemine göre sırasıyla Evre Ta ve T1 olarak sınıflandırılır (28). Mukoza ile sınırlı düz, yüksek dereceli tümörler CIS olarak adlandırılır. Bu tümörler TURM ve intravezikal kemoterapi kombinasyonu şeklinde tedavi edilebilir.

2.2.2. Tümör, Nod, Metastaz sınıflandırması (TNM)

Uluslararası kanser işbirliği örgütü (UICC) tarafından onaylanan 2009 TNM sınıflandırması 2018'de güncellenmiştir (tablo 2.1).

Tablo 2.1: Mesane kanserinin TNM evrelemesi

Mesane kanserinin 2018' de revize edilen TNM sınıflandırması
T-- Primer tümör • TX: Primer tümör değerlendirilemiyor. • T0: Primer tümöre ait kanıt yok. • Ta: İnvaziv olmayan papiller karsinom. • Tis: Karsinoma in situ. • T1: Tümör epitel altı dokuyu tutmuş. • T2: Tümör kas dokusunu (muskularis propria) tutmuş. • T2a: Tümör yüzeysel kas (iç yarı) dokusunu tutmuş. • T2b: Tümör derin kas (dış yarı) dokusunu tutmuş. • T3: Tümör perivezikal dokuyu tutmuş. • T3a: Mikroskopik olarak. • T3b: Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle). • T4: Tümör; prostat, uterus, vajen, pelvik duvar, abdominal duvar gibi yapıları tutmuş. • T4a: Tümör prostat, uterus veya vajeni tutmuş. • T4b: Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutmuş. N – Lenf Nodları • NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor. • N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok. • N1: Gerçek pelviste tek bir bölgesel lenf nodu metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral lenf nodu). • N2: Gerçek pelviste birden fazla bölgesel lenf nodunda metastaz (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral lenf nodu). • N3: Lenf nodu metastazları ana iliak lenf nodlarında. M – Uzak Metastazlar • MX: Uzak metastazlar değerlendirilemiyor. • M0: Uzak metastaz yok. • M1: Uzak metastazlar.

2.2.3. Kasa invazif olmayan mesane ürotelyal karsinomlarının histolojik derecelendirilmesi

2004 yılında, DSÖ ve Uluslararası Üroloji Patoloji Derneği daha eski 1973 WHO sınıflandırmasındaki bireysel kategoriler arasında farklı hasta sınıflandırması sağlayan yeni bir ürotelyal karsinom histolojik sınıflandırması yayınlanmıştır (Tablo 2.2). 2016 yılında, 2004 WHO derecelendirme sınıflandırmasının bir güncellemesi yayınlanmıştır (29).

Sistematik bir inceleme ve meta-analiz, 2004/2016 sınıflandırmasının nüks ve progresyon tahmininde 1973 sınıflandırmasından daha iyi performans gösterdiğini gösterememiştir (30). 2004 WHO sistemi henüz tam olarak prognostik modellere dahil edilmediğinden, her iki sınıflandırma sistemini kullanan uzun vadeli hasta verilerine ihtiyaç vardır.

Tablo 2.2: Mesane tümörlerinin 1973 ve 2004 WHO derecelendirmesi

1973 WHO DERECELENDİRMESİ	2004 WHO DERECELENDİRMESİ
Üretelyal papillom	Üretelyal papillom
Grade 1: İyi diferansiye	Düşük malignite potansiyelli papiller üretelyal neoplazmlar(PUNLMP)
Grade 2: Orta derece diferansiye	Düşük derece papiller üretelyal karsinom
Grade 3: Kötü diferansiye	Yüksek derece papiller üretelyal karsinom

2.2.4. Karsinoma in situ ve sınıflandırması

CIS düz, yüksek dereceli, non invaziv bir ürotelyal karsinomdur. CIS genellikle multifokaldır ve mesanede, üst üriner sistemde, prostatik kanallarda ve prostatik üretra da meydana gelebilir (31).

CIS'in klinik tipe göre sınıflandırılması aşağıdaki gibidir (32):

1-Birincil: Önceki veya eşzamanlı papiller tümörü olmayan ve daha önce CIS bulunmayan izole CIS.

2-İkincil: CIS olmayan önceki bir tümörü olan hastaların takibinde CIS tespit edilmesi durumu.

3-Eşzamanlı: Mesanede başka herhangi bir ürotelyal tümör varlığında CIS.

2.2.5. İnvaziv Olmayan Üroteliyal Kanserler

İnvazyon göstermeyen üroteliyal lezyonlar papiller, düz ve inverted olarak üç ana gruba ayrılabilir

2.2.5.1. Düz hiperplazi

Düz hiperplazi, mesane epitelinde kalınlaşma olup belirgin papiller yapıları olmayan lezyondur (33). Atipi ve mitoz izlenmez aynı zamanda maligniteye dönüşüm tartışmalıdır. İzole hiperplazinin kansere dönüştüğü bildirilmemiştir. Ancak bazı çalışmalar, düşük dereceli papiller kanserlerin öncü lezyonu olduğunu bildirmiştir (34). Ayrıca hiperplastik alanlar da kanserlerde saptanan 9. kromozomda mutasyonu gösterirler (33). İnvaziv kanseri taklit edebilen üroteliyal hiperplaziler özellikle radyasyon öyküsü olan kişilerde görülebilir. Radyasyon dışı kemoterapi, iskemi gibi durumlarda gelişebilen bu tabloya psödokarsinomatöz hiperplazi denir.

2.2.4.2. Papiller hiperplazi

Benign olup, papiller üroteliyal kanser ile yakından ilişkilir. Yaşlılarda daha sık görülen bir lezyondur. Özellikle düşük dereceli papiller üroteliyal kanserin, öncül bir lezyonu olduğu düşünülmektedir (35).

2.2.5.3. Üroteliyal displazi

Atipili bir lezyon olup, henüz atipinin üroteliyal karsinoma insitu seviyesine gelmediği durumlarda görülür. Karsinoma insitunun öncül lezyonudur.

2.2.5.4. Önemi bilinmeyen (Belirsiz) atipi

Atipinin olduğu ancak patoloğun hiperplazi ve neoplazi ayrımı yapamadığı durumlarda görülür (36).

2.2.5.5. Üroteliyal papilloma

Nadir benign egzofitik bir lezyon olup genellikle 50 yaşın altındaki hastalarda görülür (37). Hücreler normal görünümündedir. Dejeneratif atipi sadece şemsiye hücrelerde görülür. Bazı hastalarda papillomlar çok sayıdadır ve papillomatozis olarak tanımlanmaktadır. Nüks ihtimali ve daha agresif bir lezyona ilerleme olasılıkları düşüktür (%4,9-8) (33). CK20 ve CD44 boyanma paterni lezyonların büyük kısmında normal ürotelyumdakine yakındır (38).

2.2.5.6. Düşük Malignite Potansiyelli Papiller Üroteliyal Neoplazi

Birleşme eğilimi göstermeyen ve hücrel atipinin olmadığı papiller lezyonlardır. Mitoz çok az görülür ve bazale lokalize olmuştur (39). Nüks ihtimali ve daha ileri evre kanserlere ilerleme potansiyeli düşüktür.

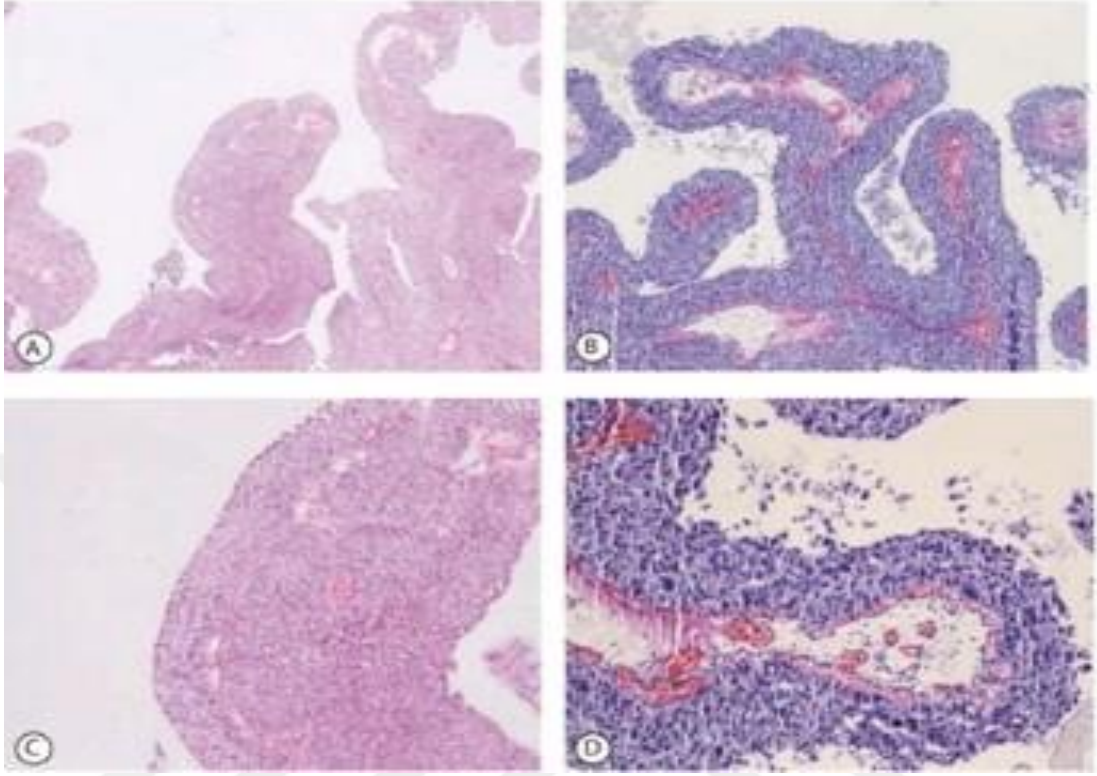
2.2.5.7. Düşük Dereceli Papiller Üroteliyal Kanser

Papiller yapılar ince olmasına rağmen bazı alanlarda birleşmeler görülebilir. Nükleuslar büyümüştür ve çoğu nükleol içerir. (Resim 1 A-C) Mitozlar her seviyede görülebilir. CK20, CD44, p53 gibi immünohistokimyasal belirleyicilerde değişim rapor edilmiştir (40). Nüks, olguların yaklaşık olarak %50'sinde vardır.

2.2.5.8. Yüksek Dereceli Papiller Üroteliyal Kanser

Belirgin olarak atipik özellikler gösterir. Papillalar sıklıkla birleşmiş ve yapısal atipi mevcuttur. Hücreler düzensizdir ve nükleuslarda sıklıkla hiperkromazi ve pleomorfizm görülür (Resim 1 B-D).

Şekil 1: A-C Non invaziv düşük dereceli papiller üroteliyal kanser görüntüsü B-D Non invaziv yüksek dereceli üroteliyal kanser görüntüsü



2.2.6. İnvaziv Üroteliyal Kanseler

Hastanın evresini değiştiren en önemli faktör, lamina propriya invazyonunu saptamak olduğu için doğru tanı konulması çok önemlidir. İnvazyonun saptanması patoloji uzmanına bağlıdır. 2013 yılında yapılan bir çalışmada, patoloji uzmanları arasında invazyonu saptamada farklılıklar saptanmıştır.

Lamina propriya İnvazyonun morfolojik olarak saptanması oldukça güç ve tartışmalıdır. Ancak tanıda yardımcı olan bazı ipuçları vardır. Yüzeyden dil şeklinde invaziv nitelikte olabilen erken invaziv alanlar olabileceği gibi, tek tek hücre invazyonu şeklinde olabilir. Paradoksal farklılaşma olarak da adlandırılan, İnfiltratif komponent sıklıkla nükleer pleomorfizm ve eozinofilik sitoplazma gösterir (33). Yüksek dereceli lezyon, düzensizlikler ve retraksiyon daha çok invazyonu düşündürür. Desmoplazi ve miksoid değişiklik de stromada invazyonu düşündürür.

2.2.7. Diğer patoloji parametreleri

Günlük rutinde çok sayıda histopatolojik varyant tanımlanmıştır. Bu varyantlar klasik ürotelyal kanserin bir bileşeni olarak görülebildiği gibi tek başına da görülebilir. Birden çok varyant da bir arada görülebilir. Bazı varyantların prognozu agresif olduğu için tanınması klinik olarak önem taşır (41).

Skumöz ya da glandüler farklılaşma gösteren kanserler ürotelyal kanserlerin yaklaşık olarak %20'sini oluşturur. Skumöz farklılaşma en sık görülen farklılaşmadır. Bu lezyonlarda CK14, desmoglein-3 birlikte S100P, uroplakin III, GATA3 belirleyicilerin bulunması tanıya yardımcıdır (42). Glandüler farklılaşma ürotelyal kanserlerde görülebilir. Glandüler farklılaşma İnvaziv olmayan ürotelyal kanserlerde çok nadir görülür. İnvaziv kanserlerde görülen glandüler farklılaşma, skumöz hücreli farklılaşmaya göre daha az sıklıktadır.

Tablo 2.3: Mesane tümörlerinde WHO 2016 sınıflama sistemi

Ürotelyal tümörler İnfiltratifürotelyal tümörler Nested, büyük nested Mikrokistik Mikropapiller Lenfoepitelyoma benzeri Lenfoma benzeri Plazmasitoid/taşlı yüzük hücreli/diffüz Sarkomatoid Dev hücreli Kötü diferansiye Yağdan zengin Şeffaf hücreli	Nöroendokrin tümörler Küçük hücreli karsinom Büyük hücreli karsinom İyi diferansiye nöroendokrin tümör Paraganglioma
İnvaziv olmayan ürotelyal kanserler Ürotelyalkarsinoma in situ Non-invaziv papiller ürotelyalkarsinom, düşük dereceli Non-invaziv papiller ürotelyalkarsinom, yüksek dereceli Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi Ürotelyal papillom İnverted ürotelyal papillom Malign potansiyelli belirsiz ürotelyal proliferasyon Ürotelyal displazi	Melanositik tümörler Malign melanom Nevüs Melanozis
Skumöz hücreli neoplaziler Saf skumöz hücreli karsinom Verrüköz karsinom Skumöz hücreli papillom	Mezankimal tümörler Rabdomiyosarkom Leiomyosarkom Anjiosarkom İnflamatuvar myofibroblastik tümör Perivezikalepiteloid hücreli tümör Benign Malign Soliter fibröz tümör Leiomyoma Hemanjioma Granüler hücreli tümör Nörofibroma
Glandüler neoplaziler Adenokarsinom Enterik Müsinöz Mixed Villöz adenom	Üriner sistemin hematopoetik ve lenfoid tümörleri
Urakarsinom	Diğer tümörler Skene, Cowper ve Litre bezlerinin karsinomları Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayımları Mesane divertikülünden kaynaklanan tümörler Üretranın ürotelyal tümörleri
Müllerian tip tümörler Şeffaf hücreli karsinom Endometrioid karsinom	

2.2.8. Evreleme ve derecelendirmede patoloğlar arası değişkenlik

CIS tanısında %70-78, T1'e karşı Ta tümörlerin sınıflandırılmasında ve hem 1973 hem de 2004 sınıflandırmaları tümör derecelendirmesinde patoloğlar arası değişkenlik vardır (43). Evreleme ve derecelendirmede patoloğlar arasındaki genel anlaşma %50-60'tır (44,45). WHO 2004 sınıflandırmasının 1973 sınıflandırmasından daha iyi sonuçlar sağladığıda doğrulamamıştır (30).

2.3. TEŞHİS

2.3.1. Anamnez, Belirti ve Bulgular

Mesane tümörlü hastalarda en yaygın semptom hematüridir ve tipik olarak ağrısız, aralıklı ve makroskobiktir. Alt üriner sistem semptomları ve idrarda kanamaya odaklı detaylı anamnez mutlaka alınmalıdır. Anamnezde kanamaya eşlik eden diğler semptomlar, kanamanın süresi gibi bilgilerin sorgulanmasının yanı sıra, bütün ürünleri kullanımı (pasif içicilik dahil), boya veya başka kimyasallarla ilişkili meslek grubunda olma durumu irdelenmelidir.

Yeni tanı alan hastaların %85'inde ilk semptom ağrısız ve makroskobik hematüri olarak görülür. Mikroskopik hematüri ise olguların hemen hemen hepsinde görölmektedir. Mikroskopik hematüri, makroskobik hematürinin aksine bir semptom değıl bir bulgudur. Mikroskobik hematüri, mikroskopik incelemede 3 ten fazla eritrosit görölməsi olarak tanımlanmaktadır. Erkek cinsiyet, ileri yaşı ve sigara kullanımı durumunda mikroskopik hematüri prevalansı yüksek bulunmuştur.

İdrar analizi sonrası mikroskopik hematüride malignite saptanma oranı %2,6 olarak raporlanmıştır (46). Hematürinin değıerlendirildiğı bir çalışmada ise, hastaların %20'sinde ürolojik bir malignite, %12'sinde mesane kanseri tespit edilmiş ve %61'inde açıklanabilir bir neden bulunamamıştır (47). Mesane tümör saptanma ihtimali mikroskobik hematüride %2-5, makroskobik hematüride ise %10-20 olarak gösterilmiştir (47,48,49). Ayrıca ilk tanı anında makroskobik hematürisi olanların daha ileri evre olma ihtimalinin arttığı görölmüştür (50).

Mesane kanserinde ağrı, lokal ileri veya metastatik hastalıkta görülür. Ağrının yeri genellikle tümör lokalizasyonuna bağılı değışmekle birlikte, flank ağrı üreter, pelvis renalis veya mesanede tümör kaynaklı bir obtrüksiyon sonrası oluşur. Genellikle invaziv mesane tümöründe görölen bu durum non-invaziv tümörün orifisi

obstrükte etmesi sonucunda da görülebilir. Metastaz bölgesine göre hastalarda sağ kadranda ağrısı, kemik ağrısı ya da baş ağrısı gibi semptomlar da görülebilir (51).

Karsinoma insitu (CIS) varlığı düşündürülen dizüri, noktüri sık idrara çıkma, ani sıkışma gibi dolum fazı semptomları ile de mesane kanseri karşımıza çıkabilir. Özellikle yüksek oranda dolum fazı semptomları varlığında CIS riski iki katına çıkar (%5, %10.5) (52). Dolum fazı semptomları saptanan mesane kanserli hastaların %80'inde CIS rastlanılmıştır (53). Bir diğer çalışmada ise interstisyel sistit tanılı hastaların %1'inde atlanmış ürotelyal kanser saptandığı bildirilmiştir (54).

2.3.3. Fiziksel Muayene

Mesane tümürlü hastalarda genelde tipik bir muayene bulgusu yoktur. Eğer çok büyük bir invaziv tümör varsa suprapubik bölgede palpe edilebilir. Şüpheli hastalarda rektal muayene yapılmalıdır. Özellikle infiltratif hastalarda prostatın endurasyonu, mesane ve prostat arası sınırın silinmesi, hatta dikkatli bir muayene ile mesane tabanındaki sertleşme ve fiksasyon palpe edilebilir.

Bimanuel Muayene: Rezeksiyon öncesi hasta anestezi altındayken bimanuel muayene uygulanmalıdır. Erkek hastada bir parmak rektumda -kadın hastada vajende- iken diğer el suprapubik bölgede olarak mesanedeki tümör palpe edilmeye çalışılır. Normalde boş bir mesane palpe edilemez. Mesanedeki tümör palpe ediliyorsa, mobil olup olmadığı kontrol edilir. TUR öncesi palpe edilen bir tümör varsa, rezeksiyonu bitirdikten sonra bimanuel muayene tekrarlanmalıdır. Endoskopik görüntüyle tümörün tamamen rezeke edildiği bir olguda, halen palpe edilebilen tümör varsa, evre T2-T3 hastalık olasılığı düşünülmelidir.

2.3.4. Görüntüleme

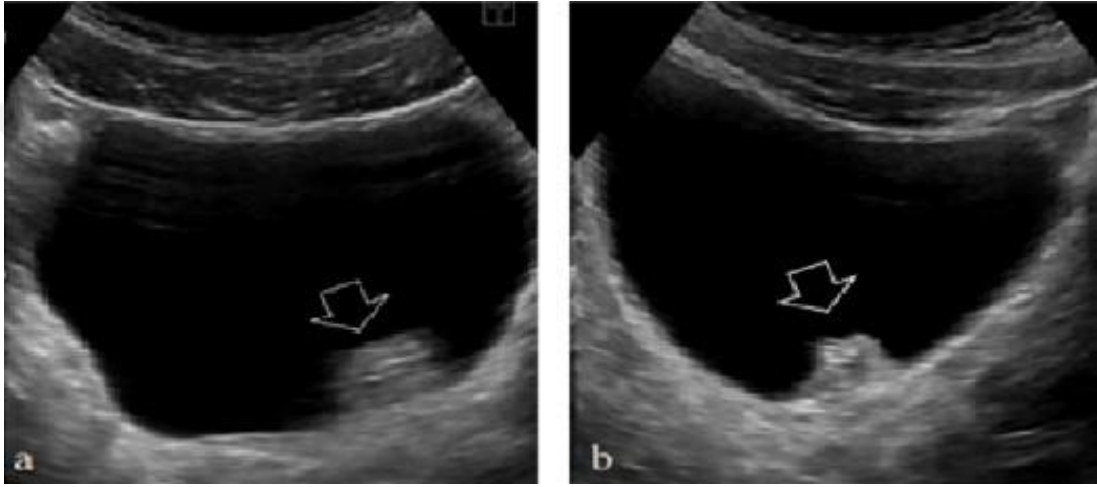
Ultrasonografi (USG);

Hematüri yakınması bulunan olgulara ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir (Resim 2). USG'nin taşınabilir, ulaşılabilir olması, maliyetinin az olması ve iyonizan radyasyon içermemesi gibi avantajları ön plandadır. İnceleme için mesane dolu olmalıdır. Kitlenin görünübilirliğini etkileyen diğer hususlar ise boyut ve yerleşimidir. USG, kullanımı kolay olması yanında kullanıcı bağımlı bir tekniktir. Özellikle kubbe ve boyun yerleşimli kanserler, obez hastalarda değerlendirme zor olabilir. Kanser mesane dışına yayılımını göstermede USG yetersizdir. USG'de mesanede kitle görülmemesi mesane kanserini ekarte ettirmez. Kitle ile hematoma ayırımında doppler USG ile kanlanmanın araştırılması gerekir. USG ile 1 cm'den

küçük kitleleri ayırt etmek bazen mümkün değildir ve doppler USG küçük kitleleri ayırt etmekte daha yüksek doğruluk oranlarına sahip olduğu için kullanılabileceği bildirilmiştir (55).

Kontrastlı USG'nin, duvar invazyonun değerlendirmesinde konvansiyonel iki boyutlu USG'ye göre daha fazla doğruluk oranları (%88.4'e karşılık %72.1) bulunmuştur. Kontrastlı üç boyutlu USG'nin, kasa invaziv olmayan mesane kanserini ayırmada tanısal başarıyı yükselttiği gösterilmiştir (56).

Şekil 2: Mesane kanserinin ultrasonografik görünümü. Mesane tabanında yerleşimli tümör görünümü (oklar)

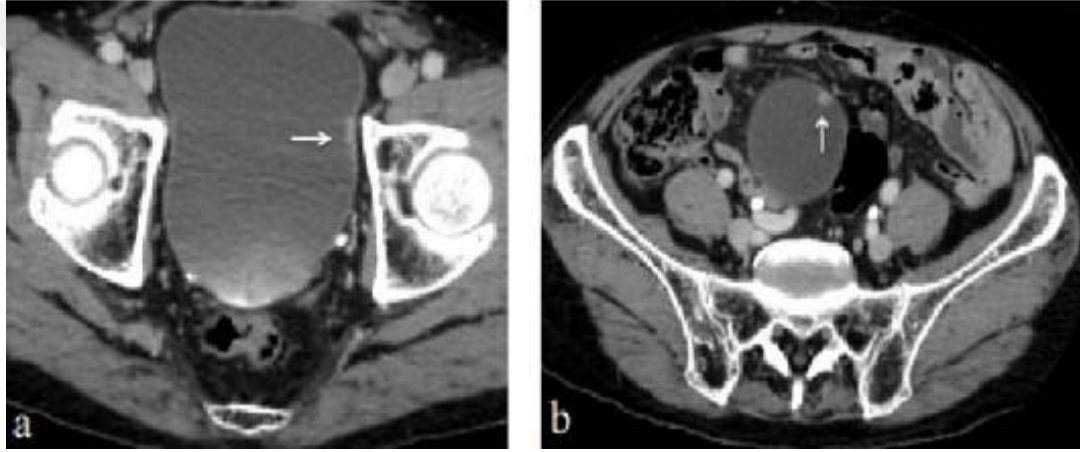


Bilgisayarlı tomografi (BT);

Mesane kanserini tespit etmede kullanılan kesitsel bir görüntüleme yöntemidir. Mesanenin BT ile değerlendirilebilmesi için uygun dolulukta olması gerekmektedir. Mesane tümörleri BT'de intravenöz kontrast madde verildikten sonra tümörün boyanması nedeniyle kolaylıkla saptanabilmektedir. Üriner BT çekiminde kontrast madde üç yöntem ile verilebilir; tek-doz (single-bolus), iki-doz (split bolus) ve üç-doz (triple-bolus). Tek-doz teknikte, kontrast maddenin hepsi verilir, arteriyel, venöz ve piyelogram fazlarında tarama yapılır (57). Özellikle mesane kanseri araştırılıyor ise ya tek doz tekniği kullanılmalıdır. Böylelikle küçük dolma defekti oluşturan lezyonlar görünür hale gelir (57,58-62) (Resim 3). Mesane kanseri tanısında BT, sistoskopi kadar başarılıdır. Turney ve arkadaşlarının çalışmasında (63), duyarlılık ve özgüllük sırasıyla 0.93 ve 0.99 iken, başka bir çalışmada ise 0.85 ve 0.94 oranları bildirilmiştir (64). Primer mesane tümörünün değerlendirilmesinin dışında BT ile üst üriner sistem, intraabdominal organlar ve lenf nodlarında metastaz taraması açısından değerlendirilebilmektedir. Ancak BT'nin tanı başarısını artırmak

için inceleme, mesane kanseri tanısına yönelik yapılmalıdır. Hasta yeterince hidrate edilmeden, mesane distansiyonu sağlanmadan çekim yapılırsa doğruluk oranları düşecektir. BT'nin yalancı negatiflik nedenleri ise, rezeksiyon sonrası çekilmesi, karsinoma insitu bulunması, 1 cm'den küçük, yassı ve ince lezyonlardır (64-65). BT öncesi mesanede rezeksiyon yapılması, mesane içerisine uygulanan kemoterapötikler, inflamasyon ve enfeksiyonda doğru tanı konulmasına engel olur (66). BT öncesinde mesaneye yapılan müdahaleler, mukozada veya mesane duvarında kalınlaşmaya ve fibrozise neden olarak BT'nin özgüllüğünü azaltır (67).

Şekil 3: İki ayrı odakta izlenen küçük mesane kanseri. (a) ve (b) polipoid tümör formları görülüyor (oklar).



Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG);

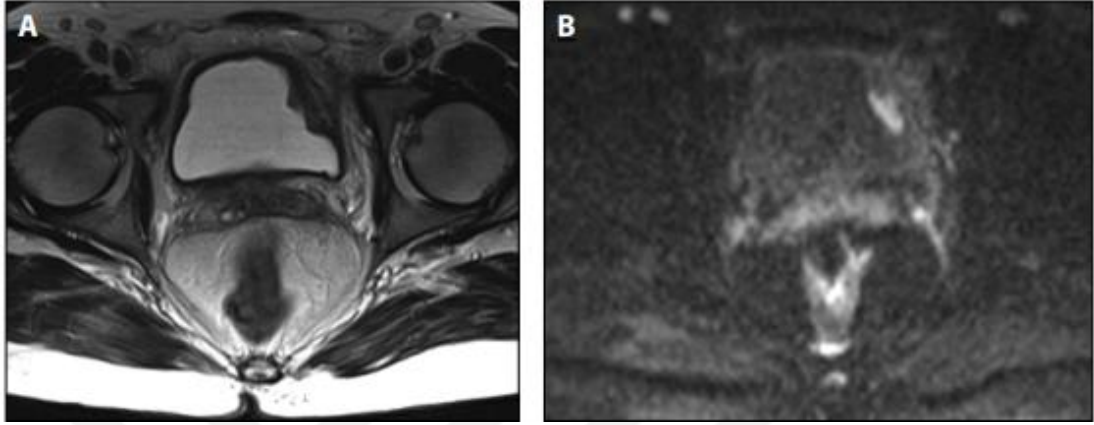
Mesane kanserlerinde lokal evrelemede, MRG'nin yumuşak doku yapısını göstermede başarısı ve mesane tabakalarını ayırt etmekteki üstünlüğü nedeniyle kullanımı çok önemlidir (68). Son yıllarda Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) teknolojisinde dikkate değer gelişmeler kaydedilmiş olup, yüksek kontrast çözünürlüğüne ve fonksiyonel inceleme sağlayan sekanslara sahip MRG mesane kanseri lokal evrelemesinde en iyi görüntüleme yöntemi konumundadır.

2018 yılında mesane kanserinde MRG'nin klinik kullanımı ve raporlamasını standardize etmek amacıyla “Vesical Imaging Reporting and Data System” (VIRADS) kriterleri yayınlanmıştır. VIRADS sisteminde mesane kanseri lokal evrelemesinde yüzeyel ve ileri evre kanserlerin ayırımına odaklanılmıştır.

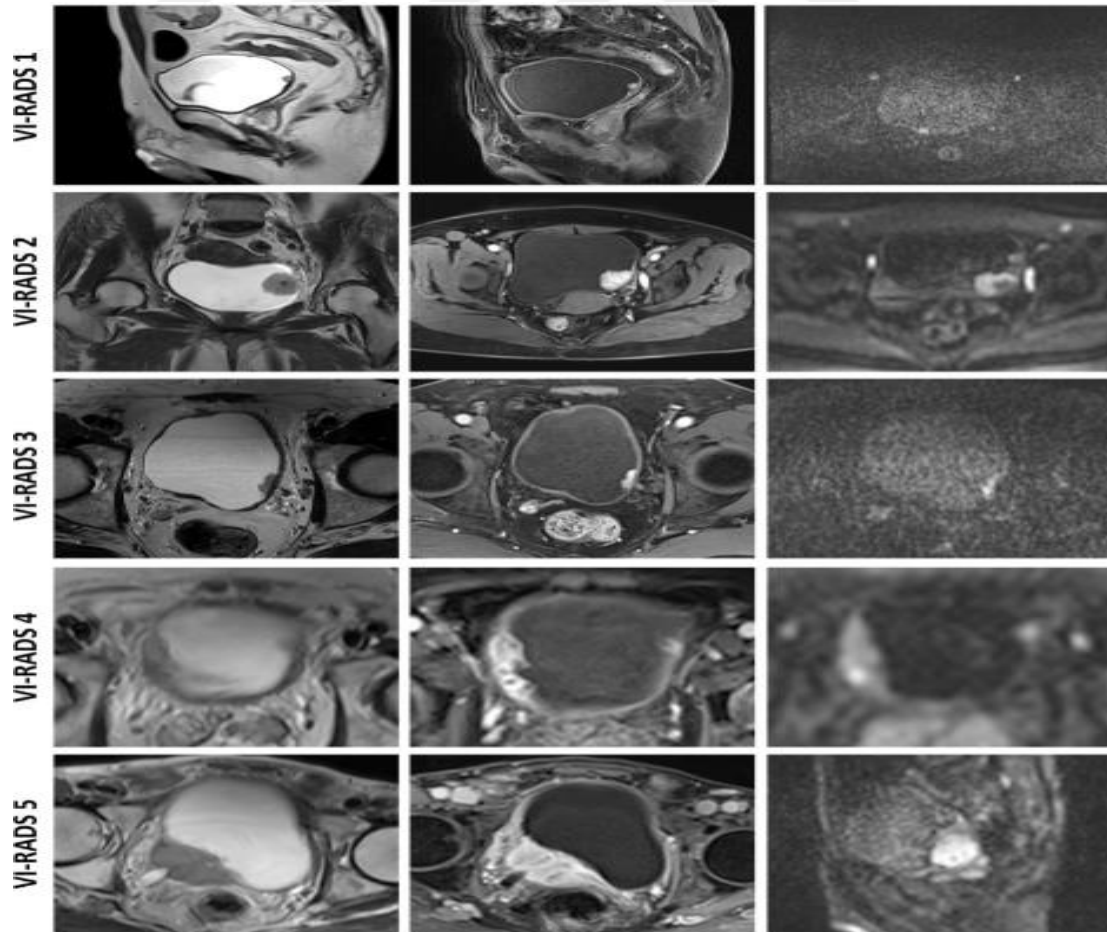
VIRADS skorlama sistemine göre VIRADS 1'de kas invazyonu olma olasılığı çok düşük ihtimal, VIRADS 2'de kas invazyonu olma olasılığı düşük

ihtimal, VIRADS 3'te kas invazyonu olma olasılığı belirsizdir. VIRADS 4'te tümörün kas invazyonu muhtemel olup, VIRADS 5'te kas invazyonu kuvvetle muhtemeldir.

Şekil 4: (A) Aksiyel T2 ağırlıklı MRG'de mesane sol lateral duvarda iyi sınırlı tümöral kitle. (B) Difüzyon ağırlıklı MRG'de hiperintens tümör görünümü



Şekil 5: VIRADS sisteminde sırası ile T2 ağırlıklı MRG, dinamik kontrastlı MRG ve difüzyon ağırlıklı MRG görüntüsü



2.3.5. Üriner sitoloji

İdrar veya mesane yıkama örneklerinin, kanser hücreleri için incelenmesi yüksek dereceli tümörlerde yüksek duyarlılığa (%84), düşük dereceli tümörlerde ise düşük duyarlılığa (%16) sahiptir (69). CIS tespiti hassasiyeti %28-85 dir (70). Pozitif idrar sitolojisi, idrar yolunun herhangi bir yerinde bir ürotelyal karsinomu gösterebilir; ancak negatif sitoloji tümör varlığını dışlamaz. Sitolojik yorumlama kişiye bağlı olması dezavantajıdır ancak deneyimli kişiler tarafından bakılırsa özgüllük %90'ı aşmaktadır (71).

2.3.6. Floresan akım sitometri

Mesane kanserinin erken tanı, takip ve taraması için rutin idrar analizindeki atipik hücreleri tespit eder. Akım sitometrinin temel yaklaşımı; hücrelerin boyut, şekil, DNA ve RNA içeriği, sitoplazmik granüleritesi açısından değerlendirilmesidir. Akım Sitometresi ile hücrelerin hangi bölünme fazında ne miktarda hücre bulunduğunu tespit etmek mümkündür. Bu şekilde hücrelerin çoğalma hızları hakkında bilgi toplanır. Malign olan hücreleri ayırmak için bir antijen ile işaretlemek gerekir. Analiz edilecek hücrelerin seçimi ve kullanılacak yazılım programlarında seçilen modeller, karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmesinde büyük önem taşır.

2.3.7. İdrar moleküler belirteç testleri

2.3.7.1. İdrar tümör belirteçleri

İdrar tümör belirteçleri olarak kullanılan multipleks gen tahlilleri, mesane kanseri tespiti için hızla gelişmektedir. Ancak daha fazla doğrulamaya ihtiyaç duymaktadır. Mevcut olan biyobelirteçlerin hiçbirisi mesane kanseri teşhisi için gerekli eşiğe ulaşamadığından, bilinen kasa invaziv olmayan mesane kanseri öyküsü olan hastalar için şu anda sistoskopi ile kombinasyon halinde kullanılmaktadırlar. Allory ve ark. Beuker ve ark idrarda mesane kanseri tanısı için sadece FGFR3 duyarlılığı hakkında çalışmışlardır. 2 çalışmada benzer duyarlılığı göstermişlerdir (%36-39) (72-73). TP53 için Noel ve ark.%34 duyarlılık ve %87 özgüllük bulurken (74), Serizawa ve ark. %67 duyarlılık ve %99 özgüllük bildirmişlerdir (75). FGFR3/HRAS/TERT marker paneli, 2016 ve 2017'de aynı araştırma grubu Van Kessel ve ark. tarafından çalışılmış olup benzer doğrulukta sonuçlar göstermiştir. Sırasıyla duyarlılık %72'ye karşı %77 ve özgüllük %93'e karşı %97 olarak bildirilmiştir (76). Dudley ve ark. Rodriguez Pena ve ark. idrar testlerinin

pozitifliğinin klinik tanıdan ortalama birkaç ay önce tespit edilebildiğini söylemişlerdir (77-78).

Mesane kanserini saptamak için şu anda mevcut olan üriner biyobelirteçler, mesane kanserli birçok hastayı gözden kaçırmakta ve yanlış pozitif sonuçlar vermektedir.

1. Nükleer Matriks Protein 22 (NMP-22);

Nükleer matriks proteini 22 (NMP22), hücre çekirdeğine yapı sağlayan bir protein ailesinin parçasıdır ve malign ürotelyal hücrelerde normal hücrelere kıyasla 20 kat daha yaygındır. Şu anda mesane kanseri için kullanımı FDA tarafından onaylanan iki adet NMP22 testi bulunmaktadır. 19 meta-analiz çalışmalarında, kantitatif NMP22'nin duyarlılığı 0.69 (%95 CI 0.62-0.75) ve özgüllüğü 0.77 (%95 GA 0.70-0.83) dir. Niteliksel NMP22 testlerinin duyarlılığı 0,58 (%95 GA 0,39-0,75) ve özgüllüğü 0,88 (%95 GA 0,78 ila 0,94), ancak bu aralıklar az sayıda testle sınırlıdır (79).

2. Floresan in situ hibridizasyon (FISH)

Floresan in situ hibridizasyon (FISH), intranükleer kromozomlara bağlanan floresan etiketli DNA problemlerini tanımlamaktadır. Mevcut ticari olarak temin edilebilen FISH testi (UroVysion), kromozom 3,7'nin anöploidisini tespit eder ve dökülmüş ürotelyal hücrelerde 9p21 lokusunun homozigot kaybını belirler. FISH'in genel duyarlılığı 0,63 (%95 GA 0,50-0,75) ve özgüllüğü 0,87 (%95 CI 0,79-0,93)'dir (80). Atipik bir sitolojide negatif bir FISH, iyi huylu sitolojik değişikliklerle ilişkilidir. Atipik sitoloji ve negatif sistoskopisi olan hastalar arasında, pozitif bir FISH 3 yıllık nüksüz sağkalım %34'ten %67'ye yükseltebilir (81). FISH'in düşük dereceli mesane tümörlerini saptamada düşük duyarlılığı vardır.

3. Mesane Tümörü Antijeni

Mesane tümörü antijeni (MTA), monoklonal antikorlar kullanarak iki bazal membran antijeni, insan tamamlayıcı faktör H ile ilişkili protein ve tamamlayıcı faktör H'yi içerir. MTA testinin iki formu mevcuttur ve mesane kanserinin teşhisi ve takibi için FDA onaylıdır. 22 çalışmada kalitatif MTA'nın duyarlılığı 0.64 (%95 CI 0.58-0.69) ve özgüllük 0.77 (%95 GA 0.73-0.81) dir. Ek olarak, 0,65 (%95 CI 0,54-0,75) ve 0,74 (%95 CI 0,64 ila 0,82) özgüllük bildirilen kantitatif ELISA tabanlı bir

MTA testi geliştirilmiştir. Her ikisinin de yüksek yanlış pozitifliği MTA tahlilleri, hemoglobin ile çapraz reaktivitenin varlığı ile ilişkili olabilir. Faktör H serumda yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve bu nedenle hematüride yüksek yanlış pozitiflik ile ilişkilidir (82)

4. İmmunocyt

Immunocyt, idrar sitolojisinde hücre bazlı bir testtir. Floresan işaretlenmiş antikorlar, dökülmüş ürotelyal hücreler tarafından yaygın olarak eksprese edilen, karsinoembriyonik antijenden (CEA), glikozile edilmiş bir antijen ve iki mütine yönlendirilir. Tüm çalışmalarda, Immunocyt'in duyarlılığı 0.78 (%95 GA 0.68-0.85) ve özgüllük 0.78 (%95 CI 0.72-0.82) dir (80).

5. Cx-Mesane

Cx mesane, beş mRNA fragmanı (HOXA13, CDC2, MDK, CXCR2 ve IGFBP5) içeren hücre bazlı bir idrar tahlilidir. Sınırlı sayıda çalışma ile test duyarlılığı yaklaşık %85 ve özgüllüğü ise %85'tir (82). Bağımsız ve çok sayıda merkezin verilerine göre doğrulamaya hala ihtiyaç duyulmasına rağmen, ilk karşılaştırmalı çalışmalar Cx mesane'nin, idrar sitolojisine göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olabileceğini göstermiştir.

2.3.7. Sistoskopi

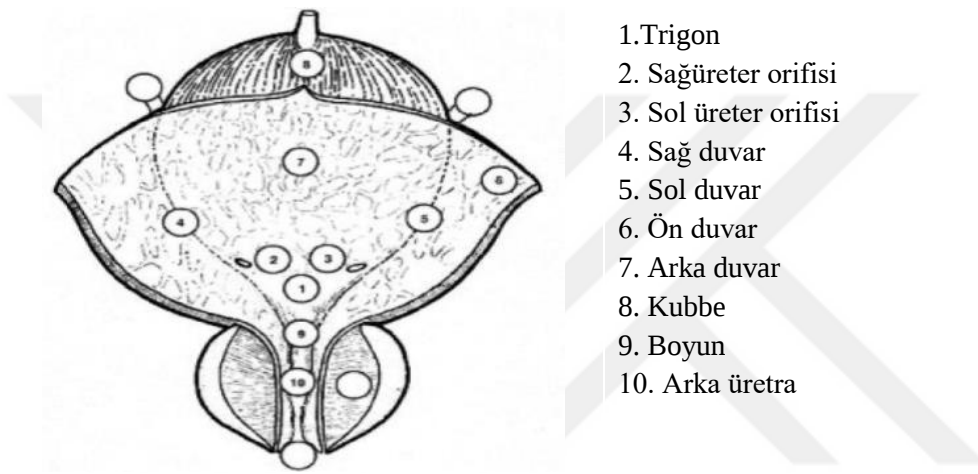
Sistoskopi, mesane tümörü tanısında altın standart tanı yöntemidir. Papiller mesane kanseri tanısı, mesanenin sistoskopik incelemesine ve örnek alınan dokunun histolojik değerlendirmesine bağlıdır. CIS, sistoskopi, idrar sitolojisi ve çoklu mesane biyopsilerinin histolojik değerlendirmesinin bir kombinasyonu ile teşhis edilir.

Sistoskopi uygulaması, ayakta tedavi prosedürüdür. İntraüretal anestezik kayganlaştırıcı jel kullandıktan sonra özellikle erkeklerde sert bir aletle karşılaştırıldığında, flexible bir alet daha güvenli sonuçlar gösterir. Sistoskopinin başarısını kısıtlayan en önemli neden aktif hematüridir. Bu tip durumlarda rijit sistoskop kullanılmalıdır. Mesane tümörü araştırılan bir olguda sistoskop ile mesanenin tüm duvarları sistematik olarak taranmalıdır. Mesane tümörlerinde tüm duvarların görüntülenebilmesi ve objektif kriterlerde değerlendirilmesi için, flexible sistoskoplar daha güvenli sonuçlar sağlamaktadır. Büyük çoğunluğu papiller olan

mesane tümörleri sistoskopide net olarak izlenir. Özellikle tecrübeli gözler ile yapılan sistoskopide mesanenin papiller lezyonlarının atlanması neredeyse olanaksızdır. Sistoskopide saptanan tüm makroskopik lezyonlar ve mukozal anormallikler lokalizasyon, boyut, sayı ve görünüm özellikleri yönünden tarif edilmeli ve mesane diagramına kaydedilmelidir.

CİS tanısında sistoskopi ile birlikte, sitoloji ve multiple mesane biyopsilerinin histolojik olarak değerlendirilmesi ile konmaktadır.

Mesane diagramı



2.3.8. Ta-T1 Mesane Tümörlerinin Transüretral Rezeksiyonu

Mesane tümörlerinin kesin tanısında rezeksiyon mutlak gereklidir. Mesane tümörünün rezeksiyonu ile birlikte tümörün kesin tanısı, evrelemesi, histopatolojisi açığa çıkarılırken kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin de tedavideki ilk basamağı gerçekleştirilmiş olur (83).

2.3.8.1. Prosedürün stratejisi

Ta-T1 Mesane kanseri'ndeki TURm'nin amacı, doğru tanı koymak ve görünen tüm lezyonları tamamen ortadan kaldırmaktır. Mesane kanseri'nin yönetiminde çok önemli bir prosedür olan transüretral rezeksiyon, bireysel adımlarla sistematik olarak yapılmalıdır. Başarılı bir TURM yapabilmek için gerekli operatif adımlar, gerekli faktörlerin tanımlanmasını içerir.

- Anestezi altında bimanual muayene
- Tüm üretra incelenerek görsel kontrol altında rezektoskopun yerleştirilmesi

- Mesanenin tüm ürotelyal mukazasının incelenmesi
- Prostatik üretradan biyopsi (endike ise)
- Cold-cup mesane biyopsileri (belirtilmişse)
- Tümörün rezeksiyonu
- Ameliyat raporundaki / kaydındaki bulguların kaydı
- Patoloji değerlendirmesi için numunenin kesin açıklaması

Hastalık riskini artıran; (tümör sayısı, boyutu, multifokalite, CIS varlığı, nükseden tümör varlığı), klinik evre, rezeksiyonun yeterliliği (görsel olarak tamamlanmış rezeksiyon, kasın rezeksiyon tabanında görüntülenmesi) ve komplikasyonların varlığıdır (perforasyon değerlendirmesi). En büyük tümörün boyutunu ölçmek için, referans olarak yaklaşık 1 cm genişliğindeki kesme halkasının ucu kullanılabilir. Tümörün özellikleri sesil, nodüler, papiller veya düz olarak tanımlanır.

2.3.8.2. Tümör rezeksiyonunun cerrahi ve teknik yönleri

İyi bir prognoz elde etmek için enblok teknikle gerçekleştirilen tam bir rezeksiyon şarttır (83).

Parça şeklinde olan rezeksiyon (tümörün ekzofitik kısmının ayrı rezeksiyonu, altta yatan mesane duvarı ve rezeksiyon alanının kenarları) tümörün dikey ve yatay genişliği hakkında iyi bilgi sağlar.

Monopolar veya bipolar akım, Thulium veya Holmium lazer kullanan enblok rezeksiyon, seçilmiş ekzofitik tümörlerde uygulanabilir. Vakaların % 96-100'ünde detrusör kası varlığı ile yüksek kaliteli rezeke edilmiş örnekler sağlar. Seçilen teknik, tümörün büyüklüğüne ve konumuna ve cerrahın deneyimine bağlıdır.

Örnekte detrusor kasının yokluğu; önemli ölçüde daha yüksek rezidüel hastalık riski, erken nüks ve tümörün yetersiz evrenmesi ile ilişkilendirilmektedir (84).

Monopolar rezeksiyon ile karşılaştırıldığında, komplikasyon riskini azaltmak ve daha iyi örnekler üretmek için bipolar rezeksiyon uygulanmakta olup sonuçlar tartışmalı olmaya devam etmektedir (85).

Küçük, düşük dereceli, evre Ta tümör öyküsü olan hastalarda, ayakta tedavi bazında küçük papiller nükslerin fulgurasyonu veya lazerle vaporizasyonu tümör yükünü azaltabilir (86).

2.3.8.3. Mesane biyopsileri

Karsinoma insitu, inflamasyondan ayırt edilemeyen kadife benzeri kırmızımsı bir alan olarak ortaya çıkabilir veya hiç görünmeyebilir. Bu nedenle şüpheli mukozadan biyopsi alınmalıdır. Bununla birlikte, idrar sitolojisi pozitif olan (Paris sistemine göre yüksek dereceli lezyon için şüpheli) veya yüksek dereceli KİOMT öyküsü olan hastalarda ve papiller olmayan görünümde tümörlerde normal görünümlü mukozadan random biyopsi alınması tavsiye edilmektedir (87). Mesane mukozasının temsili haritalamasını elde etmek için, biyopsiler trigon, mesane kubbesi, sağ, sol, ön ve arka mesane duvarından alınmalıdır. Ekipman mevcutsa, fotodinamik tanı biyopsiyi hedeflemek için yararlı bir araçtır.

2.3.8.4. Prostatik üretral biyopsiler

KİOMT'u olan erkeklerde prostatik üretra tutulumu bildirilmiştir. Palou ve ark. Yüksek dereceli, evre T1 olan 128 erkekte yaptığı gözlemede, prostatik üretrada CIS insidansının %11.7 olduğunu göstermişlerdir (88). Tümörün trigon veya mesane boynunda yer alması durumunda prostatik üretra veya kanal tutulumu riski daha yüksektir. Mesane'de CIS ve çoklu tümör varlığı bu gözleme dayanarak, bazı durumlarda prostatik üretra biyopsisi gereklidir (89-90).

2.3.9. Yeni tümör görselleştirme yöntemleri

Standart bir prosedür olarak sistoskopi ve TURM beyaz ışık kullanılarak yapılır. Ancak beyaz ışık kullanımı, var olan ancak görünmeyen eksik lezyonlara yol açabilir. Bu nedenle yeni teknolojiler geliştirilmektedir.

2.3.9.1 Fotodinamik tanı (floresan sistoskopi)

Fotodinamik tanı, 5-aminolaevulinik asit (ALA) veya heksaminolaevulinik asit (HAL) intravezikal verildikten sonra mor ışık kullanılarak gerçekleştirilir. Floresan kılavuzluğunda biyopsi ve rezeksiyonun, özellikle CIS ve malign tümörlerin saptanması için geleneksel prosedürlerden daha duyarlı olduğu doğrulanmıştır (91).

2.3.9.2. Dar Bant Görüntüleme

DBG, FDT gibi makroskopik olarak invivo ortamda duyarlılığı artırmak için kullanılır. Mesane kanseri haricinde de birçok farklı bilim dalında, her türlü mukozal

lezyonu değerlendirirken kullanılmaktadır. Kontrast madde gerektirmez. Işığın dalga boyu değişimi ile hipervasküler lezyonlardaki yansımalarının farklılığı prensibi ile çalışır. 415-540 nanometre dalga boylu mavi ile yeşil görünümlü ışık kullanılır ve bu dalga boyu hemoglobin tarafından emildiği için pembe-beyaz zemin üzerinde koyu kahverengi-yeşil renkte patolojik alanlar belirginleşir. DBG ile beyaz ışık sistoskopisine oranla %28 daha fazla CIS tanısı konulabilmektedir. Yine DBG ile yapılan Re-TURM’de başarıyı artırmaktadır.

2.3.9.3 Ek Teknolojiler

Konfokal lazer mikro-endoskopi, gerçek zamanlı olarak endoskopik histolojik derecelendirme sağlamak için tasarlanmış yüksek çözünürlüklü bir görüntüleme probudur, ancak daha fazla doğrulama gerektirir (92).

2.3.10. İkinci rezeksiyon (Re-TURM)

2.3.10.1. Rezidüel hastalığın tespiti

Ta-T1 tümörlerin ilk TURM'den sonra, rezidüel tümör varlığı önemli bir risk olarak gösterilmiştir (93). Yüksek dereceli Ta veya T1 mesane kanseri olan 8.409 hastanın verilerini analiz eden bir derleme, hastaların % 51'inde rezidüel tümör olduğunu göstermiştir. Rezidüel tümörlerin çoğu rezeksiyon yapılan tümör lokalizasyonunda tespit edilmiştir (94). T1 tümör evresinde 3,556 hastanın katıldığı bir başka meta-analiz sonucuna göre TURM sonrası rezeksiyon materyalinde detrüör kası görülen hastalarda, rezidüel tümör prevalans oranı oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Detrüör kası görülen 1.565 T1 tümörlü hastada, %58 rezidüel tümör bulunmuş ve vakaların %11'inde yetersiz evreleme görülmüştür.(95).

2.3.10.1. İkinci rezeksiyonun tedavi sonuçları üzerindeki etkisi

İkinci bir TURM, nüksüz sağkalımı artırabilir ve BCG tedavisinden sonraki sonuçları iyileştirebilir (96,97). BCG ile tedavi edilen 2,451 hastadan oluşan çok merkezli büyük bir retrospektif derlemede yüksek dereceli evre T1 tümörü olan 935 hastada ikinci bir rezeksiyon yapılmış olup ikinci rezeksiyon, sadece ilk rezeksiyon örneğinde detrüör kası görülmeyen hastalarda nüksüz sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranlarını artırmıştır(98).

2.3.10.2. İkinci rezeksiyonun zamanlaması

Retrospektif bir değerlendirme, ilk rezeksiyondan 14-42 gün sonra gerçekleştirilen ikinci bir rezeksiyonun, 43-90 gün sonra yapılan ikinci rezeksiyona kıyasla nüksüz ve progresyonsuz sağkalımı artırdığını göstermiştir (99). Bu

derlemeye dayanarak, seçilen vakalarda ilk rezeksiyondan 2 ila 6 hafta sonra ikinci bir TURM önerilir.

2.4. NÜKS VE PROGRESYON

2.4.1. Ta-T1 tümörler

Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) Genito-Üriner Kanseri Grubu (GUCCG), bireysel hastalarda hastalık nüks ve ilerlemesinin hem kısa hem de uzun vadeli risklerini tahmin etmek için bir puanlama sistemi ve risk tabloları geliştirmiştir (5).

Puanlama sistemi, (<https://www.eortc.be/tools/bladdercalculator>) esas olarak intravezikal kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda en önemli altı klinik ve patolojik faktöre dayanmaktadır:

- Tümör sayısı
- Tümör çapı
- Önceki nüks oranı
- Evre
- Eşzamanlı CIS
- WHO 1973 tümör derecesi.

TURM'yi takiben 5 ila 6 aylık bir süre boyunca 12 doz intravezikal BCG'ye dayalı olarak nüks ve progresyon riskini tahmin eden bir model CUETO (İspanyol Ürolojik Onkoloji Grubu) tarafından yayınlanmıştır. İntravezikal BCG tedavilerini karşılaştıran dört CUETO denemesinden 1.062 hastanın analizine dayanmaktadır. Bu hastalara post-operatif erken tek doz kemoterapi veya ikinci TURM uygulanmamış olup puanlama sistemi, yedi prognostik faktörün değerlendirilmesine dayanmaktadır:

- Cinsiyet;
- Yaş;
- Önceki nüks durumu;
- Tümör sayısı;
- T kategorisi;
- İlişkili CIS;
- WHO 1973 tümör derecesi.

Bu modeli kullanarak, hesaplanan nüks riski, EORTC tablolarında elde edilenden daha düşüktür. Progresyon için ise yalnızca yüksek riskli hastalarda risk daha düşüktür (100). CUETO tablolarındaki daha düşük riskler BCG kullanımından kaynaklanabilir. EORTC skorlama sisteminin prognostik değeri, BCG ile tedavi edilen CUETO hastalarından alınan veriler ve bağımsız bir hasta popülasyonunda uzun süreli takip ile doğrulanmıştır(101).

EORTC, 1 ila 3 yıllık idame BCG ile tedavi edilen CIS'siz 1.812 orta ve yüksek riskli hastada, önceki hastalık rekürrens oranının ve tümör sayısının hastalık nüksü, evre ve WHO 1973 derecesi için en önemli prognostik faktörler olduğunu bulmuştur. Progresyon ve hastalığa özgü sağkalım için yaş ve WHO 1973 derecesi genel sağkalım için en önemli prognostik faktörlerdir. Yüksek dereceli evre T1 hastalar, 1 ve 5 yıllık hastalık ilerleme oranları sırasıyla % 11,4 ve % 19,8 olarak gösterilmiştir. Bu veriler kullanılarak, BCG ile tedavi edilen hastalar için EORTC risk grupları ve nomogramlar geliştirilmiştir (102).

2.4.2. EAU KİOMT 2021 puanlama modeli

Progresyon riskini güncellemek ve hem WHO 1973 hem de WHO 2004/2016 sınıflandırma sistemlerini (merkezi patoloji incelemesi olmadan) kullanarak yeni prognostik faktör risk grupları oluşturmak için, 1990'dan 2018'e kadar tedavi edilen 3.401 birincil hastadan alınan bireysel hasta verileri kullanılmıştır (5). Sadece TURM ve/veya intravezikal kemoterapi ile tedavi edilen hastalar dahil edilmiş ve adjuvan intravezikal BCG ile tedavi edilenler hariç tutulmuştur. Bunun nedeni BCG'nin hastalığın ilerleme riskini azaltmasıdır. Çok değişkenli analizden, tümör evresi, WHO 1973 derecesi, WHO 2004/2016 derecesi, eşlik eden CIS, tümör sayısı, tümör boyutu ve yaş, hastalığın ilerlemesinin bağımsız prediktörleri idi. Bu, DSÖ 2004/2016 sınıflandırma sisteminin, bireysel bir hastanın risk grubunu ve ilerleme olasılığını hesaplamak için parametrelerden biri olarak dahil edildiği mevcut tek modeldir. DSÖ 2004/2016 sınıflandırma sistemi patologlar tarafından kullanılan ana derecelendirme sınıflandırma sistemi olduğundan, Yönergeler Paneli risk gruplarının tanımlanması için 2021 EAU KİOMT puanlama modelinin kullanılmasını önermektedir. 2021 EAU KİOMT skorlama modeli tümör progresyon riskini belirlediğinden, ancak nüks etmediğinden, Bölüm 2.4.1.'de belirtilen modellerden herhangi biri, bir bireyin hastalık nüksü riskinin hesaplanması için kullanılabilir.

2.4.3. Diğer prognostik faktörler

Seçilmiş hasta popülasyonlarında başka prognostik faktörler tanımlanmıştır:

- T1G3 tümörlerde, önemli prognostik faktörler kadın cinsiyeti, BCG indüksiyonu uygulanan erkekler, prostatik üretrada CIS varlığı ve BCG ile tedavi edilenler, yaş, tümör boyutu ve eşzamanlı CIS varlığıdır (5).
- Divertiküllerde duvarda kas tabakası olmadığı için mesane divertikülünde T1G3 tümörü olan hastalara dikkat edilmelidir (103).

- T1 tümörlü hastalarda, ikinci TURM'de rezidüel T1 hastalık bulgusu olumsuz bir prognostik faktördür (104).
- TURM ile tedavi edilen T1G2 tümörlü hastalarda, üç ay içinde nüks olması, progresyonun en önemli prediktörüdür (105).
- Preoperatif nötrofil-lenfosit oranı KİOMT'de prognostik değere sahip olabilir. Ancak bu verilerin daha fazla doğrulanması gerekmektedir (106).

2.4.4. Karsinoma insitu

Herhangi bir tedavi olmaksızın, CIS'li hastaların yaklaşık %54'ü kasa invaziv hastalığa ilerler (107). Güvenilir prognostik faktörler yoktur, ancak bazı çalışmalar, eş zamanlı CIS ve T1 tümörlerinde primer CIS ile karşılaştırıldığında daha kötü prognoz bildirmiştir (108). BCG veya kemoterapi ile intravezikal tedaviye yanıt, mesane kanserinin neden olduğu sonraki progresyon ve ölüm için önemli bir prognostik faktördür. Tam yanıt verenlerin yaklaşık %10 ila %20'si, yanıt vermeyenlerin %66'sına kıyasla, nihayetinde kasa invaziv hastalığa ilerler (109-110).

2.4.6. Yüksek riskli tümörlerin alt grubu

Prognostik faktörlere dayalı olarak, yüksek riskli grup hastaları alt tabakalara ayırmak ve hastalığın ilerlemesi açısından en yüksek risk altında olanları belirlemek mümkündür.

- Eşzamanlı mesane CIS varlığı
- Çoklu ve / veya büyük T1G3
- Prostatik üretrada CIS'li tekrarlayan T1G3
- HG ile ilişkili T1G3 / HG tümörler
- Ürotelyal karsinom varyant histolojisinin bazı formları

progresyon açısından en yüksek risk altındadır.

Tablo 2.4: WHO 2004/2016 veya WHO 1973 derecelendirme sınıflandırma sistemlerine dayalı yeni EAU KİOMT prognostik faktör risk gruplarının klinik bileşimi

Risk grubu	
Düşük risk	70 yaşın altındaki hastalarda CIS'siz, çapı < 3 cm olan birincil, tek Ta/T1 LG/G1 tümör
	*Ek klinik risk faktörlerinden en fazla birini içeren CIS'siz birincil Ta LG/G1 tümör
Orta Risk	Düşük, yüksek veya çok yüksek risk gruplarına dahil olmayan ve CIS'i olmayan hastalar
Yüksek risk	Çok yüksek risk grubuna dahil olanlar hariç, CIS'siz tüm T1 HG/G3 hastalar Çok yüksek risk grubuna dahil olanlar hariç tüm CIS hastaları
	Evre, grade ve ek klinik risk faktörleri: Ta LG/G2 veya T1 G1, 3 risk faktörünün tümü , CIS yok Ta HG/G3 veya T1 LG, CIS yok T1 G2 , CIS yok
Çok Yüksek Risk	Evre, grade ve ek klinik risk faktörleri: 3 risk faktörünün tümü ve Ta-HG/G3 ve CIS En az 2 risk faktör ve T1-G2 ve CIS En az 1 risk faktör ve T1-HG/G3 ve CIS T1 HG/G3 3 risk faktörünün tümü, CIS yok

Ek klinik risk faktörleri şunlardır:

- yaş > 70;
- çoklu papiller tümörler;
- tümör çapı > 3 cm.

- Bu tabloyu kullanmak için iki sınıflandırma sisteminden (WHO 1973 veya WHO 2004/2016) yalnızca biri gereklidir.
- Bireysel bir hastada her iki sınıflandırma sistemi de mevcutsa, daha iyi prognostik değere sahip olduğu için WHO 1973'e dayalı risk grubu hesaplamasının kullanılmasını önerir

Tablo 2.5: Avrupa üroloji derneği ve Amerikan üroloji derneği'nin KİOMT'da risk grupları

Risk Grupları	EAU	AUA
Düşük	Primer, soliter, DG/G1, CIS yok	- Düşük grade, soliter Ta≤3 cm - PUNLMP
Orta	Düşük ve yüksek risk kategorisinde bulunmayan hastalar	- DG Ta olup 1 yıl içerisinde nüks eden hastalar - Soliter DG Ta>3cm - Multifokal DG Ta - YG Ta≤3 cm - DG T1
Yüksek	- T1 - YG/G3 - CIS - Multipl, tekrarlayan, büyük (>3 cm) Ta G1/G2 tumors En yüksek riskli tümör subgrubu - T1G3/HG ve eşlik eden CIS - Multipl ve/veya büyük T1G3/HG ve/veya tekrarlayan T1G3/YG, prostatik uretrada T1G3/YG ile birlikte CIS, varyant histolojinin bazı formları, LVI - BCG başarısızlığı	- HG T1 - Tekrarlayan YG Ta - YG Ta>3cm - Multifokal YG Ta - Herhangi CIS - YG vakalarda BCG başarısızlığı - Herhangi bir varyant histoloji - Herhangi LVI - Prostatik uretranın herhangi bir HG tutulumu

Puanlama modeli bir meta analize dayanmaktadır, ancak birincil CIS'lı (yüksek riskli) veya nükseden tümörlü hastaları ve ayrıca varyant histoloji (mikropapiller, plazmositoid, sarkomatoid, küçük hücreli, nöroendokrin) gibi bazı patolojik parametreleri dikkate almamaktadır. Yine de:

Literatürden elde edilen verilere dayanarak, bazı histolojilerle birlikte prostatik üretrada CIS'lı tüm hastalar

- Ürotelyal karsinom ile çok yüksek risk grubuna dahil edilmelidir.
- Rekürren tümörlü hastalar, diğer prognostik faktörlerine göre orta, yüksek veya çok yüksek riskli gruplara alınmalıdır.

Tablo 2.6: EAU KİOMT riski için grupların 1, 5 ve 10 yılda hastalık ilerleme olasılıkları

Risk grubu	İlerleme Olasılığı ve %95 Güven Aralığı (CI)		
	1 yıl	5 yıl	10 yıl
DSÖ 2004/2016 ile Yeni Risk Grupları			
Düşük	%0,06 (GA: %0,01-0,43)	%0,93 (GA: %0,49-1,7)	%3,7 (GA: %2,3-5,9)
Orta düzey	%1,0 (GA: %0,50-2,0)	%4,9 (GA: %3,4-7,0)	%8,5 (GA: %5,6-13)
Yüksek	%3,5 (GA: %2,4-5,2)	%9,6 (GA: %7,4-12)	%14 (GA: %11-18)
Çok yüksek	%16 (GA: %10-26)	%40 (GA: %29-54)	%53 (GA: %36-73)
DSÖ 1973 ile Yeni Risk Grupları			
Düşük	%0,12 (GA: %0,02-0,82)	%0,57 (GA: %0,21-1,5)	%3,0 (GA: %1,5-6,3)
Orta düzey	%0,65 (GA: %0,36-1,2)	%3,6 (GA: %2,7-4,9)	%7,4 (GA: %5,5-10)
Yüksek	%3,8 (GA: %2,6-5,7)	%11 (GA: %8,1-14)	%14 (GA: %10-19)
Çok yüksek	%20 (GA: %12-32)	%44 (GA: %30-61)	%59 (GA: %39-79)

2.5. HASTALIK YÖNETİMİ

2.5.1. Sigarayı bırakma danışmanlığı

Sigara içmek, mesane tümör nüks ve progresyon riskini artırır (111). Mesane kanseri'nde sigarayı bırakmanın mesane kanseri tedavisinin sonucunu olumlu etkileyip etkilemeyeceği hala tartışmalı olsa da, hastalara tütün tüketimi ile bağlantılı genel riskler nedeniyle sigarayı bırakmaları tavsiye edilmelidir (112).

2.5.2. Adjuvan tedavi

TURM tek başına bir Ta-T1 tümörünü tamamen ortadan kaldırılabile de, bu tümörler genellikle nükseder ve KİOMT'a ilerleyebilir (93). Bu nedenle, tüm hastalarda adjuvan tedaviyi düşünmek gerekir.

2.5.3. İntravezikal kemoterapi

2.5.3.1. Epirubisin farmakolojik özellikleri

Erken tek doz intravezikal kemoterapi için kullanılan epirubisin, bir antrasiklin grubu sitotoksik ilaçtır. Nükleotid baz çiftlerinin arasında interkalasyonlarla DNA ile bir kompleks oluşturmakta ve böylece nükleik asit ve protein sentezini inhibe etmektedir. Ayrıca, çift sarmallı DNA'nın enzimatik ayrılmasına engel olan ve replikasyon ile transkripsiyonda rol alan DNA helikaz aktivitesini inhibe eder.

Epirubisinin ana metabolitleri epirubisinol (13-OH epirubisin), epirubisin ve epirubisinolün glukuronidleridir. Epirubisinin ana metaboliti olan 13-OH (epirubisinol), nükleik asit sentezini ve hücre bölünmesini inhibe eder.

2.5.3.2. Gemsitabin farmakolojik özellikleri

Gemsitabin; faz spesifik olup, esas olarak DNA sentez döneminde (S-fazı) olan hücreleri öldürmekte ve belirli koşullarda hücre siklusunu G1/S fazı geçişinde bloke etmektedir. Gemsitabinin sitotoksik etkisi hem konsantrasyona hem de zamana bağlıdır. Gemsitabin, mesane kanseri, küçük hücre dışı akciğer kanseri, pankreas kanseri, meme kanseri hastalarının tedavisinde kullanılır.

Bir pirimidin antimetaboliti olan gemsitabin (dFdC), hücre içinde nükleozid kinazlar yoluyla aktif difosfat (dFdCDP) ve trifosfat (dFdCTP) nükleozidlere metabolize olur. Gemsitabin sitotoksik etkisi dFdCDP ve dFdCTP'ye bağlı iki ayrı mekanizma ile DNA sentezinin inhibisyonuna bağlıdır. İlk olarak, dFdCDP DNA sentezi için deoksiniükleosid trifosfat (dCTP) oluşturan reaksiyonları katalize

eden ribonükleotid redüktazı inhibe eder. Bu enzimin dFdCDP ile inhibisyonu genel olarak deoksinükleozid konsantrasyonlarında, özellikle de dCTP'de azalmaya yol açar. İkinci olarak da, dFdCTP DNA'da yer almak için dCTP ile yarışmaya girer (bireysel-güçlenme). Aynı yolla, az miktarda gempitabin RNA içinde de yer alabilir. Böylece, dCTP'nin hücre içi konsantrasyonundaki azalma dFdCTP'nin DNA yapısına girmesini kolaylaştırır. DNA polimeraz epsilon gempitabini uzaklaştırılmaz ve oluşan DNA zincirini onaramaz. Gempitabin, DNA yapısına girdikten sonra, büyüyen DNA zincirinde bir nükleotidlik artış olur. Bu ilaveden sonra, esasen DNA sentezinde tam inhibisyon olur (maskelenmiş zincir sonlandırması). DNA'nın yapısına girdikten sonra, gempitabin apoptozis olarak bilinen programlı hücre ölümünü başlatır.

2.5.3.3. Tek, acil, ameliyat sonrası intravezikal kemoterapi uygulanması

Erken tek doz uygulaması TURM'den sonra dolaşımdaki tümör hücrelerini yok ederek ve rezeksiyon bölgesindeki rezidüel tümör hücreleri ve gözden kaçan küçük tümörler üzerinde ablatif bir etki ile hareket ettiği gösterilmiştir (113, 6). Dört büyük 1,476 ila 3,103 hastayı içeren meta-analizler tutarlı bir şekilde TURM'den sonra, erken tek doz uygulamasının tek başına TURM ile karşılaştırıldığında nüks oranını önemli ölçüde düşürdüğünü göstermiştir (114-116). 2.278 uygun hastanın bir SR ve IPD meta-analizinde (114), erken tek doz uygulaması, 5 yıllık nüks oranını %14 oranında, %59'dan % 45'e düşürmüştür. Sadece birincil tümörleri veya orta riskli nükseden tümörleri olan ve önceki nüks oranı yılda bir veya daha az nükseden ve 2006 EORTC nüks skoru <5 olan hastalar erken tek doz uygulamasından yararlanmışlardır. 2006 EORTC rekürrens skoru 5 olan hastalarda ve/veya önceki rekürrens oranı yılda >1 rekürrens olan hastalarda, erken tek doz uygulaması tek bir adjuvan tedavi olarak etkili olmamıştır. Ayrı ayrı ilaçların randomize karşılaştırmaları yapılmamıştır (7-114). Mitomisin C, epirubisin veya pirarubisin ile tek doz uygulama hepsi yararlı bir etki göstermiştir (114). Gempitabin ile uygulama, oldukça düşük toksisite oranları ile yaklaşık 200 hasta ile bir plasebo kontrolden (salin) üstündür(116). Bu bulgular, daha kısa uygulama süresi kullanan önceki bir çalışma ile çelişmektedir (117). İki meta-analiz, erken rekürrenslerin önlenmesinde sürekli salin uygulamanın etkinliğini önermektedir (118-119). Tümör hücre implantasyonunun önlenmesine TURM'den sonraki ilk birkaç saat içinde

başlanmalıdır. Bundan sonra, tümör hücreleri sıkıca implante edilir ve hücre dışı matriks (120) tarafından kaplanır. Tek doz kemoterapi uygulamasının etkinliğini en üst düzeye çıkarmak için, uygulamanın TURM'den sonra mümkün olan en kısa sürede, tercihen uyanma odasında veya hatta ameliyathanede ilk iki saat içinde verilmesine izin veren esnek uygulamalar tasarlanmalıdır. İlaç ekstrevasyonu olan hastalarda (121) ciddi komplikasyonlar bildirildiği için güvenlik önlemleri sürdürülmelidir.

2.5.3.2. Ek adjuvan intravezikal kemoterapi instilasyonları

Daha fazla intravezikal adjuvan tedaviye duyulan ihtiyaç, prognoza bağlıdır. Düşük riskli hastalarda erken tek doz kemoterapi uygulaması, nüks riskini azaltır ve standart ve tam tedavi olarak kabul edilir (114-115). Bununla birlikte, diğer hastalar için tek doz kemoterapi uygulaması, önemli ölçüde nüks ve/veya progresyon olasılığı nedeniyle eksik bir tedavi olarak kalır.

Adjuvan tedavi olmamasına karşın kemoterapi uygulamaları tekrarlanmalıdır. 11 randomize çalışmadan 3,703 hastanın geniş bir meta-analizi, tek başına TURM'a göre kemoterapi lehine bir yılda nüks olasılığında oldukça önemli (%44) bir azalma olduğunu göstermiştir (122). Bu, nüks olan hasta sayısında %13-14'lük bir mutlak farka karşılık gelir. Bu bulguların aksine, iki meta-analiz BCG tedavisinin tümör progresyonu riskini azaltabileceğini göstermiştir (123-124). BCG idame tedavisi kemoterapiye göre rekürrensleri önlemede önemli ölçüde daha iyi görünmektedir (125). Bununla birlikte, BCG kemoterapiden önemli ölçüde daha fazla yan etkiye neden olur (126).

2.5.3.3 İntravezikal kemoterapinin etkinliğini artırmak için seçenekler

- 1. PH, uygulama süresi ve ilaç konsantrasyonunun ayarlanması:** İdrar pH'sını ayarlamak, idrar atılımını azaltmak mitomisin intravezikal solüsyonunun nüks oranını azaltır (127). Mitomisin'in 1 saatlik uygulama süresi, 30 dakikalık uygulama süresinden daha etkilidir (128). Epirubisin kullanan başka bir çalışma, konsantrasyonun tedavi süresinden daha önemli olduğunu kanıtlamıştır (129).
- 2. Mikrodalgayla indüklenen hipertermi:** Yüksek riskli tümörleri olan hastalarda mikrodalgayla indüklenen hipertermi kullanılarak mitomisin'in etkinliğinin artırılmasına ilişkin ümit verici veriler sunulmuştur (130). Orta ve

yüksek riskli mesane kanseri hastalarında 1 yıllık BCG'yi 1 yıllık mitomisin ve mikrodalgadan kaynaklanan hipertermi ile karşılaştıran bir çalışmada, mitomisin grubunda 24 ayda azalmış nüks ve progresyon gösterilmiştir (131).

- 3. Hipertermik intravezikal kemoterapi:** Uygulanan kemoterapinin sıcaklığını artıran farklı teknolojiler mevcuttur; ancak, bunların etkinliği ile ilgili veriler hala eksiktir.

2.5.4. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunoterapisi

KİOMT'de BCG uygulaması çok yaygın ve etkinliği kabul edilmiş bir yöntem olmakla birlikte etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan hayvan çalışmalarında, BCG'nin immün sistemi aktive ederek etkisini gösterdiği, dolayısıyla terapötik etki için öncelikle aktif bir immün sistem varlığının gerekli olduğu ortaya çıkmıştır. Kavoussi ve ark. (132) antitümör aktivitenin başlamasında BCG'nin mesane duvarına fibronektin aracılığıyla bağlandığını göstermişlerdir. Mikobakterium bovisde bulunan ve protein antijeni olan “antijen 85 kompleksi”, fibronektin'in kollajen bağlanan bölgesine tutunur. Bu antijen; tüberkülozda koruyucu T hücreleriyle ilişkili immün aktif bir protein kompleksi olup IL-2 ve IFN-gamayı indükler (133). BCG aktivitesinin temelinde bu mekanizma vardır.

EAU kılavuzlarına göre kas invazyonu olmayan mesane kanseri tespit edilen ve orta risk grubunda bulunan hastalara 1 yıllık intravezikal BCG veya 1 yıllık intravezikal kemoterapi önerilirken yüksek risk grubunda bulunan mesane kanserli hastalara ise 1-3 yıl boyunca intravezikal BCG önerilmektedir.

2.5.5. Radikal Sistektomi

KİOMT'da yapılan lokal tedavilere rağmen yüksek risk grubunda 5 yıllık progresyon gösterme ihtimali %9.6 ve çok yüksek risk grubunda ise %40'dır (134). Özellikle yüksek ve çok yüksek risk grubunun invazyon göstermesi kansere bağlı ölüm riskini artıracaktır. Radikal sistektomi; yüksek dereceli kasa invaze olmayan ancak lamina propriyaya derin invazyon gösteren, lenfovasküler invazyon gösteren diffüz CIS varlığında, divertikül içinde tümör bulunan, distal üreterleri veya prostatik üretrayı tutan, başlangıç tedavisine dirençli olan ve çok büyük veya endoskopik tedaviye anatomik olarak uygun olmayan mesane kanserlerinde kuvvetle düşünülmelidir. CIS ve evre T1 kanserli hastalarda TURM sonrasında 6 ay veya 1

yıllık BCG tedavisine rağmen progresyonsuz nüks varlığında en uygun tedavi radikal sistektomidir.

2.6. TAKİP

Nüks ve progresyon riskinin bir sonucu olarak, KİOMT'lu hastaların tedaviden sonra gözetim altında tutulması gerekir. Bununla birlikte, sistoskopi ve görüntüleme takibinin sıklığı ve süresi, her bir hastanın risk grubunu yansıtmalıdır. EAU KİOMT prognostik faktör risk gruplarını (bkz. Tablo 3 ve 4) veya belirli hasta popülasyonları için daha ileri prognostik modelleri kullanarak, bireysel hastalarda kısa ve uzun vadeli nüks ve progresyon riskleri tahmin edilebilir. Bununla birlikte, takip için öneriler esas olarak geriye dönük verilere dayanmaktadır. Sistoskopi sıklığını güvenli bir şekilde azaltma olasılığını araştıran randomize çalışmalar eksiktir.

Takip programını ve yöntemlerini planlarken aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- HG/G3 kasa invazif olmayan tümörlerin nüksünün hızlı tespiti çok önemlidir ve gözden kaçan tümör yüzdesi mümkün olduğunca düşük olmalıdır. Tanı ve tedavide bir gecikme yaşamı tehdit edebilir. Bu nedenle, bu hastalar için en iyi takip stratejisi, sık sistoskopi ve sitolojiyi içermeye devam edecektir.
- Düşük riskli grupta tümör neredeyse her zaman düşük evredir ve LG/G1'dir. Küçük, TaG1/LG papiller tümörü olan hastalarda nüks acil bir tehlike oluşturmaz (135). Ayakta tedavi bazında küçük papiller nükslerin fulgurasyonu güvenli olabilir (136). Birden çok yazar, düşük dereceli evre Ta tümörler hasta için çok az risk oluşturduğu için rezeksiyon olmadan aktif takip yapılabileceğini önermiştir (137, 138).
- Üç ayda TURM sonrası ilk sistoskopi nüks ve progresyon için önemli bir prognostik göstergedir (139). Bu nedenle, ilk sistoskopi Ta-T1 tümörlü ve CIS'li tüm hastalarda TURM'den üç ay sonra yapılmalıdır.
- Düşük riskli tümörlerde, nüks olmaksızın beş yıldan sonra nüks riski düşüktür. Bu nedenle düşük riskli tümörlerde, beş yıllık takipten sonra sistoskopinin kesilmesi veya daha az invaziv yöntemlerle değiştirilmesi düşünülebilir (140).
- Başlangıçta orta, yüksek riskli veya çok yüksek riskli, konservatif olarak tedavi edilen tümörlerde, on yıl sonra nüksler olabilir (141). Bu nedenle yaşam boyu takip önerilir (142).

- Takip stratejisinde, ekstravezikal nüks riski akılda tutulmalıdır (erkeklerde prostatik üretra ve her iki cinsiyette üst üriner sistem).
- Çoklu ve yüksek riskli tümörleri olan hastalarda üreter tutulumu ve nüks ihtimali artar (143).
- KİOMT takibinde sistoskopiye ek olarak üriner sitolojinin üriner belirteçlere karşı yararlılığı üzerine araştırmalar yapılmıştır. Bir prospektif randomize çalışma, pozitif test sonuçları bilgisinin (mikrosatellit analizi) takip sistoskopisinin kalitesini artırabileceğini bulmuş ve takip sistoskopi öncesinde yapılan invaziv olmayan bir idrar testinin yardımcı rolünü desteklemiştir (144).
- İdrar belirteçlerinin sistoskopiye tamamen azaltması veya değiştirmesi için tüm risk gruplarında nüksü tespit edebilmeleri gerekir. Ancak şu anda üriner sitolojinin ve mevcut üriner belirteçlerin sınırlılığı, düşük dereceli nüksler için düşük duyarlılıklarıdır (145, 146).
- Mevcut bilgilere göre, hiçbir idrar belirteci takip sırasında sistoskopinin yerini alamaz veya rutin bir şekilde sistoskopi sıklığını azaltamaz.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde 36 aylık süre zarfında toplam 116 hastaya yüzeyel mesane kanseri tanısı konulmuştur. İntavezikal kemoterapötik ajan olarak epirubisin ve gemitabin uygulanan, İV ajan uygulanmayan hastalar olarak 3 gruba ayrılmıştır. Hastalardan 45'ine epirubisin, 36'sına gemitabin yapılmış olup 35'ine ise herhangi bir İV ajan ilaç uygulaması olmamıştır.

TURM sonrası hasta servis yatağına geldikten yaklaşık 1 saat sonra;

Epirubisin, 50 mg 50 ml serum fizyolojik ile sulandırılıp çalkalandıktan sonra hastanın zaten TURM sonrası olan foley kataterinden uygulandı.

Gemitabin, 2000mg 100 ml SF ile hazırlandıktan sonra hastanın zaten TURM sonrası olan foley kataterinden uygulandı.

TURM sonrası, derin rezeksiyonyapılan, yoğun hematurisi olan ve/veya uyumsuz hastalara İV kemoterapötik ajan uygulaması yapılmadı.

3.1 İstatiksel analiz

Bu çalışmada, gereç ve yöntem başlığındaki kriterlere uygun tüm hastaların verileri kullanılmıştır. Bu sebeple, çalışmada tam sayım tekniği ile çalışmanın gücü %100 olarak belirlenmiştir.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 22.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Veri setinde yer alan sürekli değişken için Shapiro-Wilk's testi ile normallik sinaması yapılmıştır. Herhangi bir sürekli değişkenin normal dağılıma uygun olmadığı anlaşılmıştır ($p<0,05$). Bu sebeple bu değişkenler ile yapılan ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi ve çoklu karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Post-Hoc analizlerde ise tekrardan Mann-Whitney U testinden faydalanılmıştır. Kategorik testlerin karşılıklı incelenmesinde ise Ki-Kare analizi uygulanmıştır. Analizler %95 güven seviyesinde yorumlanmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmaya alınan, Ta-T1 patolojik sonuçları bulunan toplam 116 hastadan, 45'ine İV epirubisin, 36'sına İV gemsitabin yapılmış olup 35'ine ise herhangi bir İV ajan ilaç uygulaması olmamıştır.

Tablo 4.1. Her üç grup hastada, mesane tümörünün nüks olma açısından karşılaştırılması

İV Ajan	Nüks		p
	Yok	Var	
Non-İV Ajan	17	18	0,111
	48,60%	51,40%	
Epirubisin	29	16	
	64,40%	35,60%	
Gemsitabin	26	10	
	72,20%	27,80%	

Çalışmaya aldığımız gruptaki bireyler nüks yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$). Ancak özellikle gemsitabin başta olmak üzere İV kemoterapötik kullanılan hastalarda nüks olma ihtimali azalmıştır.

Tablo 4.2. Her üç grup hastada, mesane tümörünün progresyon gösterme açısından karşılaştırılması

İV Ajan	Progresyon		p
	Yok	Var	
Non-İV Ajan	31	4	0,244
	88,60%	11,40%	
Epirubisin	39	6	
	86,70%	13,30%	
Gemsitabin	35	1	
	97,20%	2,80%	

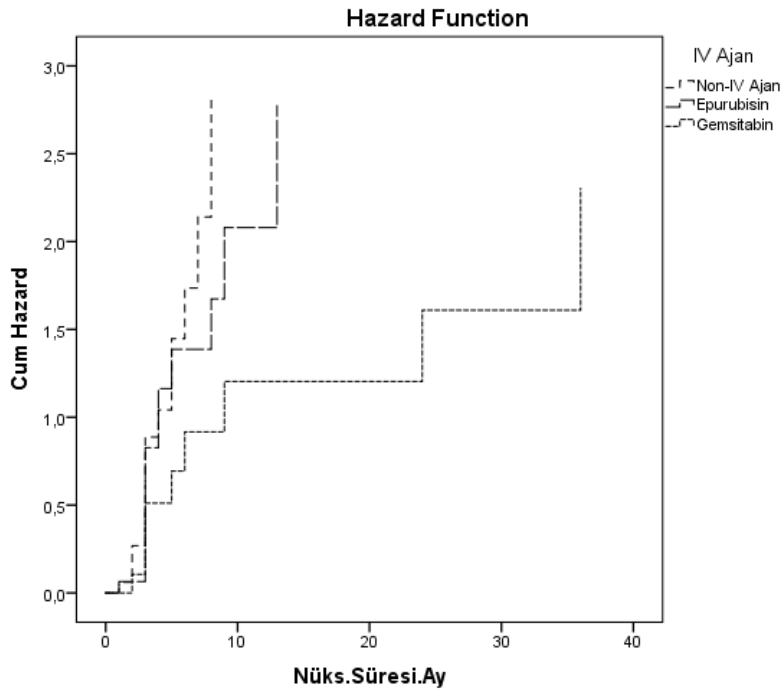
Çalışmaya aldığımız gruptaki bireyler progresyon gösterme yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Ancak epirubisin kullanılan ($n=6, \%13,3$) ve ajan kullanılmayan hastalar ($n=4, \%11,4$) progresyon gösterme açısından benzer bulunsada, gemsitabin uygulanan hastalarda ($n=1, \%2,8$) mesane tümörünün progresyon gösterme ihtimali azalmıştır.

Tablo 4.3. Nüks olan mesane tümörlü hastalarda geçen süre (ay) açısından karşılaştırılması

İV Ajan	%25	%75	Medyan	IQR	p
Non-İV Ajan	3	5	3	2	0,234
Epirubisin	3	7	3	4	
Gemsitabin	3	24	6	21	

Mesane tümörü nüks olan tüm bireyler karşılaştırıldığında nüks olma süresindeki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Tüm gruptaki hastalarda en erken nüks için geçen süre 3 aydır. İV ajan uygulaması yapılmayan hastalarda en uzun nüks için geçen süre 5 ay, epirubisin uygulanan hastalarda 7 ay, gemsitabin uygulanan hastalarda ise 24 aydır.

Sağ kalım analizinde nüks süreleri analiz edilmiştir. Breslow testine göre İV kullanımı ve İV türüne göre nüks süreleri istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,095$). Tüm hastalar incelendiğinde yaklaşık nüks süresi 6,698 ay olarak hesaplanmıştır (tehlike oranı (HR):0,40; %95 güven aralığı (CI), 4,100-9,296; $p<0,001$). İV ajan kullanılmayan hastalardaki nüks süresi yaklaşık 4,059 ay (tehlike oranı (HR): 0.41; % 95 güven aralığı (CI), 2,977-5,141; $p<0,001$); Epirubisin kullanılan hastalarda 5,188 ay (tehlike oranı (HR): 0.25; % 95 güven aralığı (CI), 3,234-7,141; $p<0,001$); Gemsitabin kullanılan hastalarda 13,6 ay (tehlike oranı (HR): 0.30; % 95 güven aralığı (CI), 3,865-23,335; $p<0,001$) olarak hesaplanmıştır.



Tablo 4.4. Progresyon gösteren mesane tümörlü hastalarda geçen süre (ay) açısından karşılaştırılması

İV Ajan	25%	75%	Medyan	IQR	p
Non-İV Ajan	4	13	9	9	0,286
Epirubisin	9	13	12	4	
Gemsitabin	3	3	3	0	

Mesane tümörü progresyon gösteren tüm bireyler karşılaştırıldığında progresyon süresindeki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). İV ajan uygulaması yapılmayan hastalarda en erken progresyon için geçen süre 4 ay, en uzun geçen süre 13 aydır. Epirubisin uygulanan hastalarda en erken geçen süre 9 ay, en uzun süre 13 aydır. Gemsitabin uygulanan hastalarda bir hastada progresyon gelişmiş olup geçen süre 3 aydır.

Tablo 4.5. Hastaları risk gruplarına göre ayırdıktan sonra İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan şeklinde karşılaştırılması

Risk Grubu	İV Ajan			p
	Yok	Epirubisin	Gemstabin	
Düşük Risk	4	16	6	0,073
	15,40%	61,50%	23,10%	
Orta Risk	6	15	14	
	17,10%	42,90%	40,00%	
Yüksek Risk	25	14	16	
	45,50%	25,50%	29,10%	

Bölüm 2.4.6 da tablo 4 de belirtilen risk skalasına göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk olarak gruplara ayrılmıştır. Farklı risk gruplarında İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan hastalar karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$). Düşük riskli mesane tümörü grubunda toplam 26 hasta olup, 6'sına gemsitabin, 16'sına epirubisin uygulanmış, 4'üne herhangi kemoterapötik ajan uygulaması yapılmamıştır. Orta riskli mesane tümörü grubunda toplam 35 hasta olup, 14'üne gemsitabin, 15'ine epirubisin uygulanmış, 6'sına herhangi kemoterapötik ajan uygulaması yapılmamıştır. Yüksek riskli mesane tümörü grubunda toplam 55 hasta olup, 16'sına gemsitabin, 14'üne epirubisin uygulanmış, 25'ine herhangi kemoterapötik ajan uygulaması yapılmamıştır.

Tablo 4.6. Hastaları risk gruplarına göre ayırdıktan sonra İV ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların nüks olma açısından karşılaştırılması

Risk Grubu	Nüks	Non-İV Ajan		Epirubisin		Gemsitabin		p
		n	%	n	%	n	%	
Düşük Risk	Yok	2	9,10%	14	63,60%	6	27,30%	0,087
	Var	2	50,00%	2	50,00%	0	0,00%	
Orta Risk	Yok	2	9,10%	10	45,50%	10	45,50%	0,250
	Var	4	30,80%	5	38,50%	4	30,80%	
Yüksek Risk	Yok	13	46,40%	5	17,90%	10	35,70%	0,339
	Var	12	44,40%	9	33,30%	6	22,20%	

Farklı risk gruplarında ki bireyler nüks yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Gemsitabin uygulaması yapılan düşük riskli 6 hastada nüks görülmemiştir ($n=6, \%27,3$). Epirubisin uygulanan 16 düşük riskli hastanın 2'sinde nüks gelişmiştir ($n=2, \%50$). İv kemoterapötik ajan verilmeyen her risk grubunda nüks gelişmiştir. Özellikle yüksek risk grubunda kemoterapötik ajan kullanılsa da nüks ihtimali artmıştır.

Tablo 4.7. Hastaları risk gruplarına göre ayırdıktan sonra İV ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların progresyon gösterme açısından karşılaştırılması

Risk Grubu	Progresyon	Non-İV Ajan		Epirubisin		Gemsitabin		p
		n	%	n	%	n	%	
Düşük Risk	Yok	4	15,40%	16	61,50%	6	23,10%	-
	Var	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	
Orta Risk	Yok	4	13,80%	11	37,90%	14	48,30%	0,084
	Var	2	33,30%	4	66,70%	0	0,00%	
Yüksek Risk	Yok	23	46,00%	12	24,00%	15	30,00%	0,723
	Var	2	40,00%	2	40,00%	1	20,00%	

Farklı risk gruplarında ki bireyler nüks yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$). Düşük risk grubundaki hiçbir hastada progresyon görülmemiştir. Gemsitabin verilen orta risk grubunda bulunan 14 hastada progresyon görülmemiştir ($n=14, \%48,3$). Ancak orta ve yüksek risk grubunda mesane tümörünün progresyon gelişme ihtimali artmıştır.

Tablo 4.8. Hastaları risk gruplarına göre ayırdıktan sonra İV ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların nüks olma süreleri (ay) açısından karşılaştırılması

Risk Grubu	İV Ajan	Nüks Süresi (Ay)			IQR	p
		25%	75%	Medyan		
Düşük Risk	Non-İV Ajan	3	9	6	6	0,439
	Epirubisin	4	15	10	11	
	Gemsitabin	0	0	0	-	
Orta Risk	Non-İV Ajan	3	8	5	5	0,513
	Epirubisin	3	9	5	6	
	Gemsitabin	5	23	8	18	
Yüksek Risk	Non-İV Ajan	2	5	3	3	0,513
	Epirubisin	3	3	3	0	
	Gemsitabin	3	24	4	21	

Farklı risk gruplarında ki İV ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların nüks olma süresi yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$). Düşük riskli olup gemsitabin uygulanan hastalarda nüks olmamıştır. Orta ve yüksek riskli olup gemsitabin uygulanan hastalarda nüks süresi artmıştır. İV ajan kullanılmayan hastalarda nüks süresi kısalmıştır.

Tablo 4.9. Hastaları risk gruplarına göre ayırdıktan sonra İV ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların progresyon gösterme süreleri (ay) açısından karşılaştırılması

Risk Grubu	İV Ajan	Progresyon Süresi (Ay)				p
		25%	75%	Medyan	IQR	
Düşük Risk	Non-İV Ajan	0	0	0	-	-
	Epirubisin	0	0	0	-	
	Gemsitabin	0	0	0	-	
Orta Risk	Non-İV Ajan	6	15	11	9	0,999
	Epirubisin	9	13	11	4	
	Gemsitabin	.	.	.	-	
Yüksek Risk	Non-İV Ajan	2	11	7	9	0,407
	Epirubisin	12	27	27	0	
	Gemsitabin	3	3	3	0	

Farklı risk gruplarındaki İV ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların progresyon süresi yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$). Düşük riskli hiçbir hastada progresyon gelişmemiştir. Orta riskli olup gemsitabin verilen hastalarda da progresyon görülmemiştir. Gemsitabin uygulanan yüksek riskli hasta tektir ve 3 ay sonra progresyon gelişmiştir. Epirubisin uygulanan

yüksek riskli hastaların İV ajan uygulaması olmayan hastalara göre progresyon süresi uzamıştır.

Tablo 4.10. Histolojik olarak düşük ve yüksek grade olarak sınıflandırılan hastaların İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan şeklinde karşılaştırılması

Mesane Tümörü	İV Ajan			p
	Non-İV Ajan	Epirubisin	Gemsitabin	
Düşük dereceli	18	33	22	0,127
	24,70%	45,20%	30,10%	
Yüksek dereceli	17	12	14	
	39,50%	27,90%	32,60%	

Histolojik olarak düşük ve yüksek grade olarak sınıflandırılan hastaların İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan hastalar karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$). Düşük dereceli mesane tümörü grubunda toplam 73 hasta olup, 22'sine gemsitabin, 33'üne epirubisin uygulanmış, 18'ine herhangi kemoterapötik ajan uygulaması yapılmamıştır. Yüksek dereceli mesane tümörü grubunda toplam 43 hasta olup, 14'üne gemsitabin, 12'sine epirubisin uygulanmış, 17'sine herhangi kemoterapötik ajan uygulaması yapılmamıştır.

Tablo 4.11. Histolojik olarak düşük ve yüksek grade olarak sınıflandırılan, İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların nüks olma açısından karşılaştırılması

Mesane Tümörü	Nüks	Non- İV ajan		Epirubisin		Gemsitabin		p
		n	%	n	%	n	%	
Düşük dereceli	Yok	9	17,60%	23	45,10%	19	37,30%	0,045
	Var	9	40,90%	10	45,50%	3	13,60%	
Yüksek dereceli	Yok	8	38,10%	6	28,60%	7	33,30%	0,982
	Var	9	40,90%	6	27,30%	7	31,80%	

Düşük dereceli mesane tümörü olan hastalarda İV ajan kullanıp kullanılmamasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu hesaplanmıştır ($p<0,05$). İV ajan kullanılmayan hastalarda nüks oranı nüks olmamaya göre fazla iken gemsitabin kullanılan hastalarda nüks olma oranı nüks olmama oranına göre daha düşüktür. Epirubisin kullanılan hastalarda ise nüks olma ya da olmama arasında

değişim hesaplanmamıştır. Yüksek dereceli mesane tümörlü hastalarda ise ajan kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark hesaplanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.12. Histolojik olarak düşük ve yüksek grade olarak sınıflandırılan, İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların progresyon gelişme açısından karşılaştırılması

Mesane Tümörü	Progresyon	Non-İV Ajan		Epirubisin		Gemsitabin		p
		n	%	n	%	n	%	
Düşük dereceli	Yok	15	22,70%	29	43,90%	22	33,30%	0,164
	Var	3	42,90%	4	57,10%	0	0,00%	
Yüksek dereceli	Yok	16	41,00%	10	25,60%	13	33,30%	0,581
	Var	1	25,00%	2	50,00%	1	25,00%	

Histolojik olarak düşük ve yüksek grade olarak sınıflandırılan, İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların progresyon gelişme açısından karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$). Düşük dereceli mesane tümörlü olup gemsitabin uygulanan hiçbir hastada progresyon gelişmemiştir. Epirubisin uygulanan dört hastada, İV ajan kullanılmayan 3 hastada progresyon gelişmiştir. Yüksek dereceli mesane tümörlü olan İV ajan kullanılmayan ve gemsitabin kullanılan hastalarda progresyon tek hastada olmuştur. Epirubisin kullanılan yüksek dereceli mesane tümörlerinden iki hastada progresyon görülmüştür.

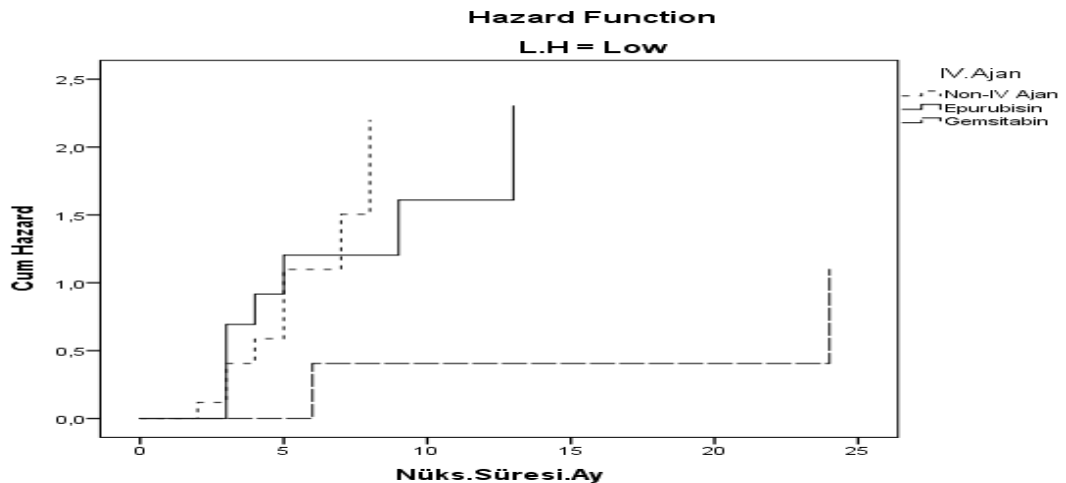
Tablo 4.13. Histolojik olarak düşük ve yüksek grade olarak sınıflandırılan, İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların nüks olma süresi açısından karşılaştırılması

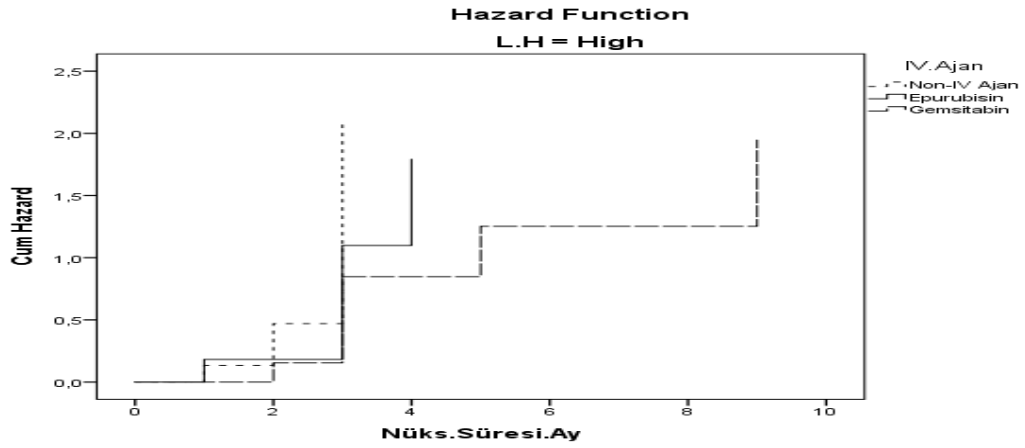
Mesane Tümörü	İV Ajan	Nüks Süresi (Ay)				p
		25%	75%	Medyan	IQR	
Düşük dereceli	Non-İV Ajan	3	7	5	4	0,091
	Epirubisin	3	9	4	6	
	Gemsitabin	6	36	24	30	
Yüksek dereceli	Non-İV Ajan	2	3	3	1	0,301
	Epirubisin	3	4	3	1	
	Gemsitabin	3	9	3	6	

Histolojik olarak düşük ve yüksek grade olarak sınıflandırılan, İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların nüks olma süresi açısından

karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Düşük dereceli olup gemsitabin kullanılan hastalarda en erken nüks olma süresi 6 ay olup en uzun nüks süresi ise 36 aydır. Epirubisin ve İV ajan kullanılmayan düşük dereceli mesane tümörlü hastalarda en erken nüks olma süresi 3 aydır. Epirubisin kullanılan hastalarda en uzun süre 9 ay, İV ajan kullanılmayan hastalarda ise en uzun süre 7 aydır. Yüksek dereceli mesane tümörlerinde her üç grubun en erken nüks olma süreleri hemen hemen eşittir. Gemitabin kullanımında en uzun süresi 9 aydır.

Sağkalım analizinde nüks süreleri tümör derecesine göre analiz edilmiştir. Breslow testine yüksek ve düşük dereceye göre İV kullanımı ve İV türüne göre nüks süreleri istatistiksel olarak farklılık hesaplanmıştır ($p=0,029$). Tüm düşük dereceli hastalar incelendiğinde yaklaşık nüks süresi 7,864 ay olarak hesaplanmıştır (tehlike oranı (HR):0,32; % 95 güven aralığı (CI), 4,463-11,264; $p<0,001$). Eğer İV ajan kullanılmazsa hastalardaki nüks süresi yaklaşık 5,111 ay (tehlike oranı (HR): 0.33; % 95 güven aralığı (CI), 3,529-6,693; $p<0,001$); Epirubisin kullanılan hastalarda 6,100 ay (tehlike oranı (HR): 0.30; % 95 güven aralığı (CI), 3,260-8,940; $p<0,001$); Gemitabin kullanılan hastalarda 22,0 ay (tehlike oranı (HR): 0.33; % 95 güven aralığı (CI), 4,913-39,087; $p<0,001$) olarak hesaplanmıştır. Tüm yüksek dereceli hastalar incelendiğinde yaklaşık nüks süresi 5,476 ay olarak hesaplanmıştır (tehlike oranı (HR):0,19; % 95 güven aralığı (CI), 1,508-9,444; $p<0,001$). Eğer İV ajan kullanılmazsa hastalardaki nüks süresi yaklaşık 2,875 ay (tehlike oranı (HR): 0.62; % 95 güven aralığı (CI), 1,865-3,885; $p<0,001$); Epirubisin kullanılan hastalarda 3,667 ay (tehlike oranı (HR): 0.33; % 95 güven aralığı (CI), 1,796-5,538; $p<0,001$); Gemitabin kullanılan hastalarda 10,0 ay (tehlike oranı (HR): 0.14; % 95 güven aralığı (CI), 0,00-21,564; $p<0,001$) olarak hesaplanmıştır.





Tablo 4.14. Histolojik olarak düşük ve yüksek grade olarak sınıflandırılan, İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların progresyon gelişme süresi açısından karşılaştırılması

Mesane Tümörü	İV Ajan	Progresyon süresi (Ay)				p
		25%	75%	Medyan	IQR	
Düşük dereceli	Non-İV Ajan	6	15	11	9	0,999
	Epirubisin	9	13	11	4	
	Gemitabin	-	-	-	-	
Yüksek dereceli	Non-İV Ajan	2	2	2	0	0,368
	Epirubisin	12	27	27	0	
	Gemitabin	3	3	3	0	

Histolojik olarak düşük ve yüksek grade olarak sınıflandırılan, İV kemoterapötik ajan kullanılan ve kullanılmayan hastaların progresyon gelişme süresi açısından karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Düşük dereceli olup gemitabin kullanılan hastalarda progresyon gelişmemiştir. Epirubisin kullanılan hastalarda en erken progresyon gelişme süresi 6 ay, İV ajan kullanılmayan düşük dereceli mesane tümörlü hastalarda en erken progresyon gelişme süresi 9 aydır. Epirubisin kullanılan hastalarda en uzun süre 13 ay, İV ajan kullanılmayan hastalarda ise en uzun süre 15 aydır. Yüksek dereceli mesane tümörlerinde ajan kullanılmayan ve gemitabin kullanılan hasta tek olup, ilaç uygulaması yapılmayan hastada progresyon süresi 2 ay, gemitabin yapılan hastada ise 3 aydır. Epirubisin kullanılan yüksek dereceli mesane tümörlü hastada progresyon süresi en erken 12 ay, en geç ise 27 aydır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada; mesane tümör tanısı alan hastalarda erken tek doz intravezikal kemoterapi için kullandığımız epirubisin, gemitabin ve çeşitli nedenlerden erken tek doz kemoterapi uygulayamadığımız hastaları nüks ve progresyon açısından karşılaştırdık.

Çalışmamızda 36 aylık süre zarfında, kasa invaze olmayan mesane kanseri tanısı alan toplam 116 hasta bulunmaktadır. Hastaların %38.7'sine epirubisin, %31'ine gemitabin uygulanmış ve hastaların %30'unda hematüri, derin rezeksiyon, hasta uyumsuzluğu gibi nedenlerden intravezikal tedavi uygulanmamıştır. Tedavi verilen hastaların %32'sinde nüks gelişmiştir. Epirubisin uygulanan hastaların %35.6'sında nüks olmuş ve gemitabin uygulanan %27.8 hastada nüks gelişmiştir. Hastaların %51.4'ünde ise tedavi verilmeksizin nüks gelişmiştir. Her grupta en erken nüks süresi ilk sistoskopi sonrası ortaya çıkmış ve yaklaşık 3 aydır. Ancak epirubisin kullanılan hastalardan en geç nüks süresi 7 ay, kullanılmayan hastalarda en geç nüks süresi ise ortalama 5 aydır. Gemitabin uygulamasında en geç nüks süresi 24 ay sonraki kontrol sistoskopisinde ortaya çıkmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olup bu durum ($p=0.111$) hasta sayımızın azlığından kaynaklanıyor olabilir. Ancak İV ilaç uygulaması nüks gelişmesini önlemede ve süresini uzatmada avantaj sağlamaktadır. Progresyon açısından bakacak olursak, tedavi uygulanmayan hastaların %11.4'ünde, epirubisin uygulanan hastaların %13.3'ünde ve gemitabin uygulanan hastaların %2.8'inde progresyon gelişmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış olsa da gemitabin uygulanan hastalarda progresyon oranları azalmıştır. ($p=0.244$)

Hastalar risk skalasına göre ayrıldığında ise; düşük risk grubunda olan mesane kanserli hastaların oranı %22.4'dür. Bu hastaların %15.4'üne tedavi uygulanmamış, hastaların %61.5'ine epirubisin, %23.1'ine ise gemitabin uygulanmıştır. Tedavi almayan hastaların %9.1'ine, epirubisin yapılan hastaların ise %9.1'inde nüks görülmüştür. Gemitabin yapılan hiçbir hastada nüks olmamıştır. Orta risk grubunda olan mesane kanserli hastaların oranı %30.1'dir. Bu hastaların %17.1'ine tedavi uygulanmamış, %42.8'sine epirubisin, %40'ına ise gemitabin uygulanmıştır. Tedavi almayan hastalardan %30.8'sinde, epirubisin yapılan %38.5 hastada, gemitabin yapılan %30.8 hastada nüks görülmüştür. Yüksek risk grubunda

olan mesane kanserli hastaların oranı %47.4'dür. Hastaların %45.5'ine tedavi uygulanmamış, %25.5'ine epirubisin, %29.1'ine ise gemsitabin uygulanmıştır. Tedavi almayan hastaların %44.4'ünde, epirubisin yapılan hastaların %33.3'ünde, gemsitabin yapılan hastaların %22.2'sinde nüks görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa bile ilaç instilasyonu yapılan özellikle düşük risk grubundaki hastaların nüks ihtimalleri oransal olarak azalmıştır. Orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda nüks ihtimali her grupta artmıştır ancak ilaç instilasyonu oransal olarak nüks ihtimalini azaltmıştır. Düşük risk grubunda hiçbir mesane kanserli hastada progresyon gelişmemiştir. Orta ve yüksek riskli olarak belirlediğimiz hastalarda ise progresyon oranları tüm gruplarda benzer olduğu görülmüştür.

Histolojik olarak hastaları sınıflandırdığımızda ise hastaların %62.9'u düşük dereceli, %37.1'i yüksek dereceli mesane kanseri olarak sınıflandırılmıştır. Düşük dereceli mesane kanserli hastaların %24.7'sine tedavi uygulanmamış, %45.2'sine epirubisin, %30.1'ine ise gemsitabin uygulanmıştır. Tedavi uygulaması olmayan hastaların %40.9'unda, epirubisin uygulanan hastaların %45.5'inde gemsitabin uygulananların ise %13.6'sında nüks gelişmiştir. Gemsitabin kullanımı düşük dereceli mesane kanserlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup nüks ihtimalini düşürmektedir ($p=0.045$). Yüksek dereceli mesane kanseri olan hastalarda, hastaların %39.5'ine tedavi uygulanmamış, %27.9'una epirubisin ve %32.6'sına gemsitabin uygulanmıştır. İV kemoterapi almayan hastalardan %40.9'unda, epirubisin alanların %27.3'ünde, gemsitabin alanların ise %31.8'inde nüks gelişmiştir. Progresyona bakacak olursak hem düşük hem de yüksek dereceli mesane kanserli olgularda İV kemoterapi uygulamasının bir etkinliği gösterilememiş ve yüksek dereceli mesane kanserli hastalarda, İV kemoterapi uygulamasının nüks ve progresyon açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır ($p=0.982$). Çalışmamız, mesane kanserinde İV tek doz kemoterapinin önemini bir kez daha ortaya koymuş olup, özellikle gemsitabin ile yapılan az sayıda çalışmaları düşününce, sonuçlarımız gemsitabini daha yaygın kullanmak gerektiğini ortaya çıkarmıştır.

Oosterlink ve ark. TURM sonrası toplam 512 hasta ile yaptığı çalışmada, %50.2 hastaya İV epirubisin uygularken, %49.8 hastaya tedavi uygulamadılar. Hastalara 4 hafta sonra yapılan sistoskopik incelemede, hastaların %3.9'unda nüks

gelişmiş ve tümörün yalnızca birisinin epirubisin alan gruptan olduğunu saptamışlardır (147). Çalışmamız da ise, TURM sonrası %38.7 hastaya İV epirubisin uygularken, %30 hastaya tedavi uygulamadık. Hastalara 3 ay sonra yapılan sistoskopik incelemede, hastaların %7.3'ünde epirubisin almasına rağmen nüks gelişmişti. Tedavi uygulamadığımız hastaların %14.2'sinde nüks tümör gelişmişti. Bizim çalışmamızda, epirubisin uygulanan hastalarda daha fazla nüks gelişmesinin nedeni oosterlink ve ark.'nın ilk sistoskopiye bizden daha erken yapmaları veya bizim çalışmamızdaki epirubisin uygulanan hastaların çoğunluğu orta ve yüksek riskli olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Masters ve ark. da 0.5 cm'lik tümöre tek bir epirubisin instilasyonu ile 3 ayda %42 tam yanıt elde ettiklerini bildirmişlerdir (148). Bu çalışma; erken tek doz İV kemoterapi instilasyonun, hem implantasyonu önleyerek hem de kemorezeksiyon yoluyla nüksleri önlediğini göstermektedir. Çalışmamızda ise, tümör boyutu küçük ve tek odak rastlanan mesane tümörlü hastalar düşük risk grubunda olup toplam hastaların %22.4'üdür. Bu hastalardan %61.5'ine epirubisin, %23.1'ine gemsitabin uyguladık ve %15.4'üne tedavi uygulamadık. Epirubisin uygulanan hastaların %12.5'inde ve tedavi uygulamadığımız hastaların %50'sinde nüks gelişmiştir. Gemsitabin uyguladığımız hiçbir hastada nüks gelişmemiştir. Çalışmamızda düşük risk grubundaki mesane tümörlü hastalara epirubisin instilasyonu yanıtı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı için net değer veremesekte, epirubisin uygulaması nüks ihtimalini azaltmaktadır.

Messig ve ark. yaptığı toplam 406 hastayı içeren çalışmasında gemsitabin uygulaması serum fizyolojik (SF) uygulanan plasebo grubundan üstün olduğu gösterilmiştir. Hastaların %49.5'ine gemsitabin ile tek doz kemoterapi uygulaması, %50.5'ine ise serum fizyolojik ile intravezikal yıkama yapılmıştır. Gemsitabin grubundaki %33.3 hastada ve SF grubundaki %44.4 hastada 4 yıl içinde tümör nüksü görülmüştür (tehlike oranı, 0.66;%95 CI, 0.48-0.90; $p<.001$). TURM ve ilaç uygulanan düşük dereceli kasa invaziv olmayan ürotelyal kanserli 215 hastadan, gemsitabin grubundaki %50.7 hastanın %33.3'ünde ve SF grubundaki 113 (%55.1) hastanın %52.2'sinde tümör nüksü olduğu gösterilmiştir (tehlike oranı, 0.53;% 95 CI, 0.35-0.81; $p=.001$) (116). Çalışmamızda ise; 36 hastaya gemsitabin uygulanmış olup 3 yıllık takibimizde hastaların %27.8'sinde nüks gelişmiştir (tehlike oranı, 0.30; %

95 CI, 3,865-23,335; $p<0,001$). Düşük dereceli kasa invaziv olmayan ürotelyal kanserli 73 hastadan, gemitabin grubundaki hastaların %13.6'sında nüks gelişmiştir. Gemitabin kullanımı düşük dereceli mesane tümörlü hastalarda İV tedavi verilmeyenlere göre nüks ihtimali azaltmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda messig ve ark. çalışmasına benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır (tehlike oranı 0.33; % 95 CI, 4,913-39,087; $p<0,001$).

Zhang ve ark. 4 yıllık takip süresinin olduğu 335 hastadan oluşan bir çalışmada, hastaların %32.5'ine epirubisin, %34'üne gemitabin ve %33.5'ine pirarubisin uygulamıştır. Hastalar EAU'nun kasa invaze olmayan mesane tümör risk skalasına göre orta ve yüksek riskli olarak ayrılmıştır. Epirubisin uygulanan hastaların %38.5'i orta riskli, %61.5'i yüksek riskli, gemitabin uygulanan hastalardan %28.9'u orta riskli, %71.1'i yüksek riskli ve pirarubisin uygulanan hastalardan %33.9'u orta riskli, %66.1'i yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. Orta riskli grupta, epirubisin uygulan hastaların %7.1'inde, gemitabin uygulananların %6'sında, pirarubisin uygulananların %7.8'inde nüks gelişmiştir. Yüksek riskli grupta ise epirubisin uygulanan hastaların %10.4'ünde, gemitabin uygulananların %3.7'sinde, pirarubisin uygulananların %13.1'inde nüks gelişmiştir. Orta riskli grupta her üç tedavi sonrası nüks gelişmesi, istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Yüksek riskli grupta ise her üç tedavi karşılaştırıldığında gemitabinin nüks oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve daha düşük nüks ihtimaline sahiptir sonucu çıkmıştır ($p<0.017$) (149). Çalışmamızda ise; orta risk grubunda 35 hasta, yüksek risk grubunda 55 hasta mevcuttu. Orta risk grubunda epirubisin uygulanan hastaların %42.9'unda, gemitabin uygulananların % 40'ında nüks gelişmiştir. Yüksek risk grubunda ise, hastaların %25.5'inde epirubisin, %29.1'inde gemitabin uygulandı. Orta risk grubunda epirubisin uygulanan hastaların %38.5'inde ve gemitabin uygulananların %30.8'inde nüks gelişmiştir. Yüksek risk grubunda ise, epirubisin uygulanan hastaların %33.3'ünde ve gemitabin uygulananların %22.2'sinde nüks gelişmiştir. Hastalar orta ve yüksek riskli gruna ayrıldığında çalışmamızda nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak gemitabin kullanımını nüks açısından değerlendirirsek nüks ihtimalini oransal olarak azaltmıştır.

Epirubisin ve gemsitabini karşılaştıran Ye HB ve ark. 86 hastayı içeren çalışmada, hastaların %48.9'una gemsitabin ve %51.1'ine epirubisin uygulamış 2 yıllık takipte gemsitabin uygulanan hastaların %33.3'ünde, epirubisin uygulananların %40.1'inde nüks geliştiğini bildirmişlerdir (150). Çalışmamızda ise; 3 yıllık takip sonunda epirubisin uygulanan hastaların %35.6'sında, gemsitabin uygulananların %27.8'inde nüks gelişmiştir. Her iki çalışmanın sonuçlarına bakıldığında sonuçlar arasında oransal olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

. Sylvesterve ark. 13 yayından derlediği toplam 2278 hastanın olduğu bir meta analizde, 1161 hastaya sadece TURM ve 1117 hastaya ise epirubisin, mitomisin C, pirarubisin veya tiyotepa uygulaması yapılmış olup toplam 1128 hastada nüks görülmüştür. Nüks görülen hastaların %42.5'inde İV tek doz kemoterapi uygulanmıştır. Hastaların %56,2'sinde tedavi uygulaması olmamıştır. Tek doz kemoterapi uygulaması nüks ihtimalini %35 azaltmıştır (114). Çalışmamızda ise; toplam 116 hastanın 86'sına epirubisin ve gemsitabin uygulanmış ve hastaların %30.2'sinde nüks gelişmiştir. Hastaların %30.1'ine ilaç uygulaması yapılmamış ve %51.4'ünde nüks gelişmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı için net sonuç söyleyemeyiz ancak tek doz kemoterapi uygulaması nüks ihtimalini azaltmıştır.

Chou ve ark. 1990'dan 2016'ya kadar olan literatür taramasında mitomisin, doksorubisin, epirubisin ve gemsitabin de progresyon riskinde bir fark olmaksızın azalmış nüks riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir(151). Çalışmamız da ise; İV tek doz kemoterapi uygulanan hastalarda nüks gelişmesi tedavi uygulanmayan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır ancak bu durum hasta sayımızın azlığından kaynaklandığını düşünmekle beraber, İV tedavi uyguladığımız hastalarda oransal olarak nüks ihtimali azalmıştır.

Messig ve ark. yaptığı toplam 406 hastayı içeren çalışmada, gemsitabin ve serum fizyolojik (SF) uygulayarak hastaları progresyon açısından karşılaştırmışlardır. . 201 hastaya gemsitabin ile tek doz kemoterapi uygulaması, 205 hastaya ise serum fizyolojik ile intravezikal yıkama yapılmıştır. Gemsitabin uygulamasının olduğu grupta hastaların %5.9'unda, SF grubundaki hastaların %8.8'inde progresyon gelişmiştir. Çalışmada erken tek doz kemoterapi uygulamasının progresyon üzerine etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.25$) (116). Çalışmamızda ise; 116 hastadan %31'ine gemsitabin,

%38.9'una epirubisin uygulanmış ve %30.1'ine tedavi uygulaması olmamıştır. Gemitabin uygulanan hastaların %2.8'inde, epirubisin uygulananların %13.3'ünde, tedavi uygulanmayanların %11.4'ünde progresyon gelişmiştir. İV tek doz kemoterapi uygulamasının progresyon açısından bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olup benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır ($p=0.244$). Ancak özellikle gemitabin uygulanan hastalarda oransal olarak progresyon görülme ihtimali azalmıştır.

. Sylvester ve ark. 13 yayından derlediği toplam 2278 hastanın olduğu bir meta analizde, 1161 hastaya sadece TURM ve 1117 hastaya ise epirubisin, mitomisin C, pirarubisin veya tiyotepa uygulaması yapılmış olup toplam hastaların %4.8'inde progresyon gelişmiştir. Hastaların %6.6'sında İV kemoterapi uygulaması sonucu progresyon gelişmiştir. Hastaların %5.7'inde İV tedavi uygulaması yapılmamıştır. Progresyon açısından, İV tek doz kemoterapi uygulamasının tedavi uygulanmayan hastalara göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0.32$) (114). Çalışmamızda ise; toplam 116 hastanın 86'sına epirubisin ve gemitabin uygulanmış ve hastaların % 8,3'ünde progresyon gelişmiştir. 35 hastaya ilaç uygulaması yapılmamış ve % 11,4'ünde progresyon gelişmiştir. Çalışmamızda da İV tedavi uygulanmayan hastalar ile tümör progresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmamıştır ($p=0,24$).

Epirubisin, gemitabin ve pirarubisin karşılaştıran Zhang ve ark. 4 yıllık takip süresinin olduğu 335 hastadan oluşan çalışmada gelişen komplikasyonlara bakacak olursak, toplamda hastaların %8.7'sinde hematüri, %2.7'sinde ateş, %11)'inde mesane irritasyon semptomları gelişmiştir (148). Çalışmamızda ise; hiçbir hastada major komplikasyon gelişmemiştir. Epirubisin uygulanan hastaların %6.7'sinde hematüri, %11.1'inde mesane irritasyon semptomları (acil işeme hissi, detrusör hiperaktivitesi, kasılmaya bağlı ağrı) gelişmiştir. Gemitabin uygulanan hastaların %2.8'inde hematüri, %2.8'inde irritasyon semptomları olmuştur. Hiçbir hastada ateş olmamıştır. Daha çok hasta verisi ile daha net konuşulabilir ancak gemitabinin uygulanan hastalarda komplikasyon gelişme ihtimali azalmıştır.

Yüksek ve çok yüksek riskli mesane kasa invaze olmayan mesane tümörlü hastaların 1 yıllık progresyon gelişme ihtimali sırasıyla %3.5 ve %16'dır. 5 yıllık progresyon gelişme ihtimali ise sırasıyla, %9.6 ve %40'dır. Düşük riskli hastalarda 1 yıllık nüks ihtimali %15, 5 yıllık nüks ihtimali ise %31'dir. Yüksek riskli grupta ise, 1 yıllık nüks ihtimali %61 ve 5 yıllık nüks ihtimali ise %78 dir (134). TURM'den sonra uygulanan İV tek doz kemoterapinin, tedavi uygulanmayan hastalara göre yararı aşıkardır. Hangi hastaların İV kemoterapiden en çok veya en az yarar sağladığını belirlemenin bir yolu hemen postoperatif İV uygulanan ilaç kaydının yapılması, mesane kanseri nüks ve progresyonu için bilinen risk faktörlerinin rapor edilmesi, çalışma sonuçlarının risk grubuna göre sınıflandırılması daha fazla hasta ve sistematik veri toplama ile daha net sonuçlar ortaya çıkaracaktır. Nüks ve progresyon takibi için uzun sürelerle ihtiyaç olması ve hasta sayımızın az olması bizim çalışmamızın kısıtlayıcı tarafıdır. Kliniğimizce hastaları takip etmeye devam etmekte olup yeni hastaları dahil ederek daha net sonuçlar söyleyeceğimiz geniş bir çalışma planlamaktayız.

SONUÇ

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin ilk tanı ve tedavisinde altın standart, tam ve usulüne uygun bir transüretral rezeksiyon yapmaktır. Yapılan iyi bir TURM sonrası lezyon tamamen temizlenebilmiş olsa bile kasa invaze olmamış mesane kanserlerinde risk grubuna göre sıklıkla nüks etmeleri ve zaman içerisinde kas tutulumuna neden olarak evre değiştirebilmeleri sonucunda uzak metastazlara ve hatta hastaların kaybedilmelerine yol açabilmeleri nedeni ile belirli aralıklarla kontrol ve ek tedavilere ihtiyaç duyulan bir tümör gurubunu oluşturmaktadır.

İntravezikal kemoterapotikler kısa dönem nüks ve progresyonu geciktirmekte hatta önlemekte olup, erken postoperatif dönemde mutlaka uygulanmalıdır. Ancak belirli bir maliyeti ve gösterilmiş olası yan etkileri de olan bu tedavileri uygularken, hasta seçimi konusunda daha dikkatli davranmak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. IARC, Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2021
2. Burger M, Catto JW, Dalbagni G. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 63(2):234-241, 2013
3. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women published correction appears in *JAMA*, Nov 23;306(20):2220, 2011
4. Comp  rat E, Larr   S, Roupret M. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*, 466(5):589-594, 2015
5. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*, 49(3):466-477, 2006
6. Brocks CP, B  ttner H, B  hle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *The Journal of Urology*, Sep;174(3):1115-1118, 2005
7. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GS. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol*, 64(3):421-430, 2013
8. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*, 66(1):59-73, 2014
9. Van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder

- cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol*, 45(3):857-870, 2016
10. Colt JS, Friesen MC, Stewart PA, et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med*, 71(10):667-674, 2014
 11. Pesch B, Taeger D, Johnen G. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health*, 87(7):715-724, 2014
 12. Koutros S, Kogevinas M, Friesen MC. Diesel exhaust and bladder cancer risk by pathologic stage and grade subtypes. *Environ Int*, 135:105346, 2020
 13. Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, Alfred Witjes J, Kiemeny LA, Vermeulen SH. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer*, 136(5):1117-1124, 2015
 14. Corral, R. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai. *Int J Cancer*, 135: 335, 2014
 15. Al-Zalabani AH, Stewart KF, Wesselius A, Schols AM, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol*, 31(9):811-851, 2016
 16. Wu J, Huang Q, Meng D, Huang M, Li C, Qin T. A Functional rs353293 Polymorphism in the Promoter of miR-143/145 Is Associated with a Reduced Risk of Bladder Cancer. *PLoS One*, 11(7):e0159115, 2016
 17. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 23(8):1529-1538, 2014
 18. Koutros S, Baris D, Waddell R. Potential effect modifiers of the arsenic-bladder cancer risk relationship. *Int J Cancer*, 143(11):2640-2646, 2018

19. Buckland G, Ros MM, Roswall N. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*, 134(10):2504-2511, 2014
20. Liu H, Wang XC, Hu GH. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev*, 24(6):508-516, 2015
21. Vieira AR, Vingeliene S, Chan DS. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*, 4(1):136-146, 2015
22. Zhao L, Tian X, Duan X, Ye Y, Sun M, Huang J. Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*, 8(20):33990-34000, 2017
23. Rossi M, Strikoudi P, Spei ME. Flavonoids and bladder cancer risk. *Cancer Causes Control*, 30(5):527-535, 2019
24. Witlox WJA, van Osch FHM, Brinkman M. An inverse association between the Mediterranean diet and bladder cancer risk: a pooled analysis of 13 cohort studies. *Eur J Nutr*, 59(1):287-296, 2020
25. Jochems SHJ, Reulen RC, van Osch FHM. Fruit consumption and the risk of bladder cancer: A pooled analysis by the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants Study. *Int J Cancer*, 147(8):2091-2100, 2020
26. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*, 352:1541, 2016
27. Teleka S, Häggström C, Nagel G. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. *Int J Cancer*, 143(12):3071-3082, 2018
28. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn., G.M. Brierley JD, Wittekind C, Wiley-Blackwell and UICC: New York, 2017

29. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th edn. H. Humphrey, P.A. Ulbright, T.M, Reuter, V.E. (Eds), Lyon, France. 2016
30. Soukup, V. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol*, 72: 801, 2017
31. Sylvester, R.J. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*, 66: 90, 2005
32. Lamm, D. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol*, 4: 130, 1998
33. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A. How much do you know about benign, preneoplastic, non-invasive and invasive neoplastic lesions of the urinary bladder classified according to the 2004 WHO scheme? *Diagn Pathol*. Apr 7; 6:31, 2011
34. Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, Brausi M, de Matteis A, Montironi R. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch*, 440:3-11, 2002
35. Readal N, Epstein JI. Papillary urothelial hyperplasia: relationship to urothelial neoplasms. *Pathology*, 42(4):360-363, 2010
36. Cheng L, Davidson DD, Williamson SR, MacLennan GT, Emerson RE, Montironi R. Pathology of at bladder lesions with emphasis on putative precursors. *Diagnostic Histopathology*, 19:355-365, 2013
37. Al Bashir S, Yilmaz A, Gotto G, Trpkov K. Long term outcome of primary urothelial papilloma: a single institution cohort. *Pathology*, 46: 37-40, 2014
38. Desai S, Lim SD, Jimenez RE, Chun T, Keane TE, McKenney JK. Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia. *Mod Pathol*, 13:1315-1323, 2013

39. Maxwell JP, Wang C, Wiebe N, Yilmaz A, Trpkov K. Long-term outcome of primary Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (PUNLMP) including PUNLMP with inverted growth. *Diagn Pathol*, 10:3, 2015
40. Cheng L, MacLennan GT, Lopez-Beltran A. Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal. *Human Pathology*, 43:2097-2108, 2012
41. Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*, 38:20-34, 2014
42. Cheng L, Lopez-Beltran A, MacLennan G, Montironi R, Bostwick D. Neoplasms of the urinary bladder. In: Bostwick D, Cheng L, editors. *Urologic Surgical Pathology*. Elsevier, 2014.
43. Witjes, J.A. Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial: effect of patient risk category. *Urology*, 67: 751, 2006
44. May, M. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol*, 57: 850, 2010
45. Mangrud, O.M. Reproducibility and prognostic value of WHO1973 and WHO2004 grading systems in TaT1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *PLoS One*, 9: 83192, 2014
46. Davis R, Jones JS, Barocas DA. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol*, 188:2473–2481, 2014
47. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol*, 163(2):524-527, 2010
48. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol*, Feb;141(2):350-355, 1989
49. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS Jr, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, Carroll PR. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the

- American Urological Association best practice policy--part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology*, Apr;57(4):604- 610, 2011
50. Ramirez, D. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*,117: 783, 2016
 51. Lotan Y, Choueiri T.K. Clinical presentation, diagnosis, and staging of bladder cancer. In T.W. Post, Lerner S.P.Ross M.E. Uptodate. 2016
 52. Mohr DN, Oord KP, Owen RA. Asymptomatic microhematuria and urologicdisease: a population-basedstudy. *JAMA*, 256:224–9, 1986
 53. Zincke H, Utz DC, and Farrow GM: Review of Mayo Clinic experience with carcinoma in situ. *Urology*, 26: 39–46,1985
 54. Tissot WD, Diokno AC, and Peters KM. A referral center’s experience with transitional cell carcinoma misdiagnosed as interstitial cystitis. *J Urol*, 172: 478–480, 2004
 55. Mitterberger M, Pinggera GM, Neuwirt H. Three-dimensional ultrasonography of the urinary bladder: preliminary experience of assessment in patients with haematuria. *BJU Int*, 99:111-166, 2007
 56. Li QY, Tang J, He EH. Clinical utility of threedimensional contrast-enhanced ultrasound in the differentiation between noninvasive and invasive neoplasms of urinary bladder. *Eur J Radiol*, 81:2936-2942, 2012
 57. Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Transition- al cell carcinoma of the upper urinary tract: opti- mizing image interpretation with 3D reconstructions. *Abdom Imaging*, 37:1129–1140, 2012
 58. Dillman JR, Caoili EM, Cohan RH. Com- parison of urinary tract distension and opacifica- tion using single-bolus 3-phase vs split-bolus 2-phase multidetector row CT urography. *J Comput Assist Tomogr*, 31:750–757, 2007
 59. Chow LC, Kwan SW, Olcott EW. Split-bolus MDCT urography with synchronous nephrographic and excretory phase enhancement. *AJR Am J Roentgenol*, 189:314–322, 2007

60. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Optimizing detectability of renal pathology with MDCT: protocols, pearls, and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol*, 194:1001–1012, 2010
61. Maheshwari E, O'Malley ME, Ghai S. Split-bolus MDCT urography: upper tract opacification and performance for upper tract tumors in patients with hematuria. *AJR Am J Roentgenol*, 194:453–458, 2010
62. Raman SP, Fishman EK. Bladder malignancies on CT: the underrated role of CT in diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*, 203:347–354, 2014
63. Turney BW, Willatt JM, Nixon D. Computed tomography urography for diagnosing bladder cancer. *BJU Int*, 98:345–348, 2006
64. Martingano P, Stacul F, Cavallaro M. 64-Slice CT urography: 30 months of clinical experience. *Radiol Med*, 115:920–935, 2010
65. Wang LJ, Wong YC, Ng KF. Tumor characteristics of urothelial carcinoma on multidetector computerized tomography urography. *J Urol*, 183:2154–2160, 2010
66. Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol*, 180:1045–1054, 2003
67. Hall TB, MacVicar AD. Imaging of bladder cancer. *Imaging*, 13:1–10, 2001
68. Tekes A, Kamel I, Imam K, et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. *AJR*, 184:121–127, 2005
69. Yafi, F.A. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol*, 33: 66, 2005
70. Tetu, B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol*, 22 Suppl 2: 53, 2009

71. Raitanen, M.P. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol*, 41: 284 , 2002
72. Allory Y, Beukers W, Sagrera A et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in bladder cancer: high frequency across stages, detection in urine, and lack of association with outcome. *Eur Urol* 2014; 65: 360–6)
73. Beukers W, van der Keur KA, Kandimalla R et al. FGFR3, TERT and OTX1 as a urinary biomarker combination for surveillance of patients with bladder cancer in a large prospective multicenter study. *J Urol* 2017; 197: 1410–8
74. Noel N, Couteau J, Maillet G et al. TP53 and FGFR3 gene mutation assessment in urine: Pilot study for bladder cancer diagnosis. *Anticancer Res* 2015; 35: 4915–2
75. Serizawa RR, Ralfkiaer U, Steven K et al. Integrated genetic and epigenetic analysis of bladder cancer reveals an additive diagnostic value of FGFR3 mutations and hypermethylation events. *Int J Cancer* 2011; 129: 78–87
76. van Kessel KE, Beukers W, Lurkin I et al. Validation of a DNA methylation-mutation urine assay to select patients with hematuria for cystoscopy. *J Urol* 2017; 197: 590–5
77. Dudley JC, Schroers-Martin J, Lazzareschi DV et al. Detection and surveillance of bladder cancer using urine tumor DNA. *Cancer Discov* 2019; 9: 500–9 38
78. Rodriguez Pena MD, Springer SU, Taheri D et al. Performance of novel non-invasive urine assay UroSEEK in cohorts of equivocal urine cytology. *Virchows Arch* 2020; 476: 423–9)
79. Sokolova IA, Halling KC, Jenkins RB, et al. The development of a multitarget, multicolor fluorescence in situ hybridization assay for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Mol Diagn*. 2000; 2:116–123.
80. Chou R, Gore JL, Buckley D, et al. Urinary biomarkers for diagnosis of bladder cancer a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2015 ;163(12):922–932.

81. Kim PH, Sukhu R, Cordon BH, et al. Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. *BJU Int.* 2014 ;114(3):354–359.
82. Longo TA, Brousell SC, Inman BA. Urine cytology and existing urinary biomarkers for bladder cancer. Hansel D, Lerner S. *Precision molecular pathology of bladder cancer.* Springer: Switzerland; 2018 :137–155.
83. Brausi, M. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*, 41: 523, 2002
84. Mariappan, P. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol*, 57: 843, 2010
85. Sugihara, T. Comparison of Perioperative Outcomes including Severe Bladder Injury between Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Population Based Comparison. *J Urol*, 192: 1355, 2014
86. Planelles Gomez, J. Holmium YAG Photocoagulation: Safe and Economical Alternative to Transurethral Resection in Small Nonmuscle-Invasive Bladder Tumors. *J Endourol*, 31: 674, 2017
87. van der Meijden, A. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol*, 35: 267, 1999
88. Palou, J. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 62: 118, 2012
89. Brant, A. Prognostic implications of prostatic urethral involvement in non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol*, 37: 268, 2019

90. Huguet, J. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol*, 48: 53, 2005
91. Kausch, I. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol*, 57: 595, 2010
92. Liem, E. Validation of Confocal Laser Endomicroscopy Features of Bladder Cancer: The Next Step Towards Real-time Histologic Grading. *Eur Urol Focus*, 6: 81, 2020
93. Brausi, M. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*, 41: 523, 2002
94. Cumberbatch, M.G.K. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 73: 925, 2018
95. Naselli, A. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 4: 558, 2018
96. Eroglu, A. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. *Int J Clin Oncol*, 25: 698, 2020
97. Hashine, K. Results of second transurethral resection for high-grade T1 bladder cancer. *Urol Ann*, 8: 10, 2016
98. Gontero, P. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guerin. *BJU Int*, 118: 44, 2016
99. Baltaci, S. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-

muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *BJU Int*, 116: 721, 2015

100. Fernandez-Gomez, J. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*, 182: 2195, 2009
101. Fernandez-Gomez, J. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol*, 60: 423, 2011
102. Cambier, S. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 69: 60, 2016
103. Voskuilen, C.S. Urothelial Carcinoma in Bladder Diverticula: A Multicenter Analysis of Characteristics and Clinical Outcomes. *Eur Urol Focus*, 6: 1226, 2020
104. Palou, J. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *World J Urol*, 36: 1621, 2018
105. Palou, J. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology*, 73: 1313, 2009
106. Vartolomei, M.D. Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 36: 389, 2018
107. Lamm, D.L. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*, 19: 499, 1992
108. Losa, A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol*, 163: 68, 2000

109. Solsona, E. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 164: 685, 2000
110. van Gils-Gielen, R.J. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South East Cooperative Urological Group. *Urology*, 45: 581, 1995
111. Rink, M., et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 62: 1204, 2005
112. Rink, M. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 188: 2120, 2012
113. Pan, J.S. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol*, 142: 1589, 1989
114. Sylvester, R.J. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*, 69: 231, 2016
115. Sylvester, R.J. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 171: 2186, 2004
116. Messing, E.M. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *Jama*, 319: 1880, 2018
117. Bohle, A. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III multicentre study. *Eur Urol*, 56: 495, 2009

118. Mahran, A. Bladder irrigation after transurethral resection of superficial bladder cancer: a systematic review of the literature. *Can J Urol*, 25: 9579, 2018
119. Zhou, Z. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors. *World J Urol*, 37: 1075, 2019
120. Bohle, A. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol*, 167: 357, 2002
121. Oddens, J.R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol*, 46: 336, 2004
122. Huncharek, M. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 21: 765, 2001
123. Bohle, A. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*, 63: 682, 2004
124. Sylvester, R.J. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 168: 1964, 2002
125. Malmstrom, P.U. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for nonmuscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 56: 247, 2009
126. Shang, P.F. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011
127. Au, J.L. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*, 93: 597, 2001

128. Giesbers, A.A. Recurrence of superficial bladder carcinoma after intravesical instillation of mitomycin-C. Comparison of exposure times. *Br J Urol*, 63: 176, 1989
129. Kuroda, M. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. *Eur Urol*, 45: 600, 2004
130. Arends, T.J. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 192: 708, 2014
131. Arends, T.J. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guerin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*, 69: 1046, 201
132. Kavoussi LR, Brown EJ, Ritchey JK and Ratliff TL: Fibronectin mediated bacillus Calmette-Guerin attachment to murine bladder mucosa: requirement for expression of an antitumor response. *J Clin Invest*, 85: 62-67, 1990
133. Wiker HG, Harboe M. The antigen 85 complex: a major secretion product of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol Rev*, 56: 648-653, 1992
134. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel 79(4):480-488, 2021
135. Gofrit, O.N. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur Urol*, 49: 303, 2006
136. Herr, H.W. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol*, 178: 1201, 2007

137. Hernandez, V. Long-term oncological outcomes of an active surveillance program in recurrent low grade Ta bladder cancer. *Urol Oncol*, 34: 165, 2016
138. Hurle, R. Active Surveillance for Low Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Confirmatory and Resource Consumption Study from the BIAS Project. *J Urol*, 199: 401, 2018
139. Holmang, S. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol*, 167: 1634, 2002
140. Mariappan, P. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol*, 173: 1108, 2005
141. Soukup, V. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 62: 290, 2012
142. Holmang, S. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guerin-treated patients continue after five tumour-free years? *Eur Urol*, 61: 503, 2012
143. Millan-Rodriguez, F. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol*, 164: 1183, 2000
144. van der Aa MN, Zwarthoff EC, Steyerberg EW. Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-grade non-muscle-invasive urothelial carcinoma: feasibility and clinical utility in a prospective multicenter study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer trial (CEFUB)). *Eur Urol*, 55(3):659-667, 2009
145. Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol*, 47(6):736-748, 2005
146. Beukers, W. FGFR3, TERT and OTX1 as a Urinary Biomarker Combination for Surveillance of Patients with Bladder Cancer in a Large Prospective Multicenter Study. *J Urol*, 197: 1410, 2017

147. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*, 149: 749-52, 1993
148. Masters JR, Popert RJ, Thompson PM. Intravesical chemotherapy with epirubicin: a dose response study. *J Urol*, 161: 1490-3, 1999
149. Jianglei Zhang, Miao Li, Ze Chen, Jun OuYang, Zhixin Ling, “Efficacy of Bladder Intravesical Chemotherapy with Three Drugs for Preventing Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Recurrence”, *Journal of Healthcare Engineering*, 2021
150. Ye HB, Chen S, Wang J. A comparative study of gemcitabine and epirubicin in adjuvant chemotherapy of non muscle invasive bladder cancer. *Research Square*; 2020.
151. Chou R, Selph S, Buckley DI, Fu R, Griffin JC, Grusing S, Gore JL. Intravesical Therapy for the Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, May;197(5):1189-1199, 2017

ÖZGEÇMİŞ

3 Haziran 1991 yılında Sivas merkezde doğdum. Lise eğitimini 2005-2009 yılları arasında Sivas Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladım. 2009-2015 yılları arasında Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimi aldım. Eylül 2015 ve Mart 2017 yılları arasında Sivas İmranlı İlçe Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Mart 2017'de Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalında üroloji asistanı olarak çalışmaya başladım. Halen üroloji asistanı olarak görevime devam etmekteyim. Evli ve 1 kız çocuğu babasıyım.

