

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Osman İNCİ

**MESANE ÜROEPİTELYAL TÜMÖRLERİNDE
TRANSÜRETRAL REZEKSİYON SONRASI
MİTOMİSİN-C VE BACİLLE CALMETTE-GUERİN
UYGULAMASININ PROGRESYON (İLERLEME) VE
REKÜRRENSE (NÜKS) YÖNELİK ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. M. Gürkan YENİCE

EDİRNE-2008

TEŞEKKÜR

Üroloji uzmanlık eğitimim süresince büyük destek veren, ilgi ve yardımını esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Osman İNCİ'ye; bu süreçte devamlı destek, ilgi ve yardımlarını gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. İrfan Hüseyin ATAKAN'a, Yrd. Doç. Dr. Mustafa KAPLAN'a, Yrd. Doç. Dr. Tevfik AKTOZ'a ve beraber çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma en içten saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
EPİDEMİYOLOJİ	3
ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	4
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE PATOGENEZ	6
PATOLOJİ.....	6
MESANE TÜMÖRLERİNİN YAYILIMI.....	10
EVRELEME	11
DERECELENDİRİLME	13
KLİNİK VE TANI.....	14
MESANE TÜMÖRLERİNİN DOĞAL SEYRİ.....	17
TEDAVİ.....	18
GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR.....	42
ÖZET	43
SUMMARY	45
KAYNAKLAR.....	47
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

BCG	: Bacille Calmette-Guerin
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BTA	: Bladder tumor antigen
Cis	: Karsinoma in situ
İVP	: İntravenöz pyelografi
Nd-YAG	: Neodymium-doped yttrium aluminium garnet
NMP22	: Nuclear matrix protein
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
TUR	: Transüretral rezeksiyon

GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane tümörleri ürogenital sistem tümörleri içinde dünyada 2. sıklıkta iken ülkemizde ilk sırada yer almakta olup mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır (1).

Mesane kanserleri yüzeysel, kas invazif, metastatik olmak üzere 3 temel başlık altında incelenebilir. Mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ı değişici epitel hücreli (üroepitelyal), %1-7'si skuamoz hücreli, %2'den azı ise adenokarsinomdur. Mesane üroepitelyal tümörü nedeniyle ilk kez başvuran hastaların, mevcut kanserlerinin %70-80'i epitele ve subepitelyal konnektif (lamina propria) dokuya sınırlı iken, diğer hastalarda kas ve perivezikal doku invazyonu da saptanmaktadır (2,3). İnvazif hastalığı olan hastaların da yaklaşık yarısında metastatik hastalık bulunmakta veya daha sonra ortaya çıkmaktadır (3). Buna karşın yüzeysel (kasa invaze olmayan) tümör tanısı alan hastaların %7-8 gibi küçük bir bölümünde kanser invazif veya metastatik nitelik kazanarak ilerleyebilmektedir (2).

Mesane kanseri hücrelerinin anaplazi derecesini gösteren grade'deki ve tümör invazyon, lenf nodu tutulumu ve metastazı gösteren evredeki artışı ilerleme olarak tanımlanırken, uygulanan tedavi sonrası aynı ya da farklı nitelik ve lokalizasyonda tümör yenilenmesi nüks olarak tanımlanmaktadır (2).

Mesane üroepitelyal tümörleri tedavisinde altın standart transüretral rezeksiyon (TUR) ve gereğinde intravezikal kemo/immuno terapidir. Bu tümörün evre ve grade'ine, tek veya çok odaklı olmasına, boyutuna, ilk ya da ikincil defa tedavi edilmesi gibi ölçütlere bağlıdır. Transüretral rezeksiyonu takiben olguların %70'inde nüks gözlenmekle beraber,

düşük dereceli papiller tümörler nadiren kas dokusu invazyonu yapacak şekilde ilerleme gösterirler. Buna karşı karsinoma in situ (Cis) veya yüksek dereceli papiller hastalıkların %30-50'sinde intravezikal tedaviye rağmen ilerleme gözlenmektedir (3).

Mesane tümörü tedavisinde intravezikal kemoterapinin kullanımına 1965'li yıllarda thio-tepa, aktinomisin-D, metotrexat, 1970'li yıllarda epodyl, doksirubisin, bleomisin, mitomisin-C ile başlandı. İmmunoterapi ise 1980'lerde interferon, interlökin-2, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) ile başladı (1).

Yüzeyel mesane tümörleri tedavisinde intravezikal olarak kullanılacak ajan mesane tümörüne karşı etkili olmalı, kısa süreli temasta tümör hücrelerini öldürebilmeli, papiller tümörün içine girebilmeli, sistemik dolaşıma geçmemeli, sistemik etkisi az olmalı, irritasyon yapmamalı veya çok az lokal semptomu neden olmalıdır.

Yüzeyel mesane tümörlerinin tedavisinde uzun yıllardan beri pek çok ilaç kullanıyor olmasına karşın günümüzde halen cevap aranan sorular bulunmaktadır. Süregelen çalışmalar; en etkin ilacın hangisi olduğu, tedaviye en uygun başlangıç zamanı, ilacın mesane uygulanma süresi, tedavi aralarının ne kadar olması gerektiği, tedavi süresi, ilacın hangi sıvıda ve hangi hacimde çözündürülmesi gerektiği, diürez ve idrar pH'sının ilaç ve tedavi üzerindeki etkilerinin ne olduğu, ilacın penetrasyonunu kolaylaştıran diğer ajanların rollerinin ne olduğu gibi sorulara yanıt aramaktadır.

Yapılan çalışma sonuçları ve klinik uygulamalar değerlendirilerek son yıllarda birçok merkezde ve kliniğimizde intravezikal kemoterapotik olarak mitomisin-C, intravezikal immünoterapotik olarak da BCG tercih edilen adjuvan ajanlardır.

Bugün için yüzeyel mesane tümör tedavisinde; düşük risk grubu (birincil, tek odak, papiller karsinom (Ta), grade 1, <3 cm tümör çapı) ve orta risk grubu (Ta, epitel alt dokuyu tutmuş tümör (T1), Grade1-2, <3 cm tümör çapı) hastalarda mitomisin-C, yüksek risk grubu (T1, Grade 3, Cis, çok sayıda tümör odağı varlığı veya ikincil/üçüncül nüks) hastalarda ise BCG TUR sonrası tercih edilen adjuvan intravezikal tedavi seçenekleridir (4).

Biz bu çalışmada; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda yüzeyel üroepitelyal tümörlü hastaları inceleyerek TUR sonrası mitomisin-C ve BCG uygulamasının tedaviye, nükse ve ilerlemeye yönelik etkinliğinin değerlendirilmesini amaçladık.

GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ

Mesane kanseri tüm kanserler içinde %6.2 oranı ile erkeklerde 4.sıklıkta, %2.5 oranı ile de kadınlarda 8.sıklıkta görülür (1,3,5). Ülkemizde güvenilir istatistiksel verilerin yetersizliğine karşın dünya ortalamasının üzerinde mesane kanser insidansı olduğu düşünülmektedir (6). Mesane kanserindeki cinsiyete dayalı insidans farkının nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır (2). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre mesane tümörü erkeklerde kadınlardan 2.5 kattan daha fazla görülmektedir (5,6). Ancak bu oran genetik özelliklerin farklılıklarına bağlı olarak bölgelere ve ülkelere göre değişkenlik göstermektedir (2,5,6). Ülkemizde yapılan istatistiklere ve klinik gözlemlere göre erkek/kadın oranı İtalya'daki oranlarla benzer olarak 7/1 olarak bulunmuştur (6).

Mesane kanseri aslında bir ileri yaş hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama tanı konulma yaşı 72'dir. Kırk yaş altında nadir görülen mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ı 60 yaş ve üstündedir. Son 50 yılda endüstriyel ve çevresel karsinojenlerin artışıyla birlikte mesane tümör insidansında artma, görülme yaşında ise gençleşme gözlenmiştir (2,5).

Mesane tümörlerinin ülkemizde daha çok Karadeniz Bölgesi'nde görüldüğü belirtilmişse de; son yıllardaki istatistiklerle bunu İç Anadolu ve Ege Bölgesi ile paylaşmaktadır. Bu bölgelerdeki mesane tümörü insidansı Doğu ve Güney Doğu Anadolu Bölgeleri'ne göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (6).

ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Pek çok etken mesane kanseri oluşumuna neden olmaktadır. Bu etkenler şu şekilde sıralanabilir:

Mesleki ve Çevresel Karsinojenler

Mesane tümörü açısından boya, gaz, deri, lastik ve petrokimya tesislerinde çalışanlar, rafineri işçileri, lağım işçileri ve laboratuvar teknisyenleri gibi eksojen karsinojenlerle temasta bulunanlar risk altındadırlar. Amino kökenli aromatik hidrokarbon, beta-naftilamin, 2-naftilamin, benzidin, ksenilamin, 4-nitro-difenil, 4-aminobifenil, 2-asetil aminofluoran gibi endüstride kullanılan maddelerin kimyasal karsinojen olduğu gösterilmiştir (1,2,5).

Triptofan Metabolitleri

Alfa-Aminofenol, kynurenin ve türevlerinden oluşur. Mesane kanserli hastaların idrar triptofan metabolit seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur (1).

Sigara Kullanımı

Sigara günümüzde tüm mesane kanserlerinin %30-50'sinden sorumludur (2). Sigara içenlerde içmeyenlere göre kanser gelişme riski 4 kat daha fazladır (5). Kanser riski içilen sigaranın sayısı, içilen süre ve dumanın inhalasyon miktarıyla ilişkilidir. Sigaranın bırakılması kanser riskini 1-4 yıl içinde %30 oranında azaltır (2,5). Sigaranın mesane kanseri yapıcı etkisi cinsiyetten bağımsızdır (2). Sigara içinde bulunan mesane tümörü oluşumundan sorumlu karsinojenler tam olarak aydınlatılamamakla birlikte nitrozaminler, beta-naftilamin ve özellikle de 4-aminobifenil bilinen önemli maddelerdir (1,2,5,7). Sigara içenlerin %50'sinde üriner karsinojenik triptofan metabolitlerinin idrarla atılımı artmaktadır (1). Sigara içenler ile içmeyen mesane kanserli hastalar değerlendirildiğinde p53 gen mutasyonlarının yer ve tipleri arasında fark gözlenmezken, mutasyon oluşumunun sigara içenlerde daha sık olduğu görülmüştür (5).

Pelvik Radyasyon

Pelvis uygulanan radyasyon, uygulanan doz ve süreye bağlı olarak mesane kanser riskini 2-4 kat artırır (5).

Kronik İrritasyon ve Enfeksiyonlar

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, taşlar ve uzun süre kateterizasyon epitelde skuamoz metaplazi, glandular metaplazi ve malakoplakiye neden olarak adenokarsinom ve skuamoz hücreli karsinom gelişimine neden olabilirler. Uzun süreli üriner kateterizasyon uygulanan paraplejik hastalarda %2-10 oranında mesane kanseri geliştiği ve bunlarında %80'inin skuamoz hücreli karsinom olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ekstrofi vezikale, mesane taşı ve divertikül olgularında mesane kanseri gelişebilir (1,5).

Schistosomia haematobium'un neden olduğu schistosomiazis epitelde metaplazik değişikliğe neden olarak skuamoz hücreli karsinom oluşumuna neden olabilmektedir.

Bakterilerden proteuslar ve E.coli mesane oluşumundan sorumlu tutulurken genitoüriner tüberkülozda mesane kanser riskinin arttığı bildirilmiştir (1,8)

Human Papilloma Virüs (HPV)'ün mesane kanserindeki rolü pek çok çalışma grubunca incelenmiş ve çok çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmalar HPV ile kontamine mesane kanseri olgularının %2 ile %35 arasında değiştiğini göstermektedir (5).

Siklofosfamid ve Busulfan

Kemoterapötik olarak uzun süre ve yüksek dozlarda kullanıldıklarında epitelyum DNA'da oluşan hiperplazi ve hiperkromaziye bağlı olarak mesane kanseri oluşabilmektedir. Siklofosfamid kullanan hastalarda mesane kanser riskinin yaklaşık 9 kat arttığı bildirilmiştir (1,5).

İlaçlar

Anilin boyalarıyla kimyasal açıdan benzerlik gösteren fenasetinin uzun süreli yüksek dozlarda kullanımı (10 yıllık sürede 5-15 kg) renal pelvis ve mesane transizyonel hücreli karsinom riskini arttırdığı gösterilmiştir (1,5).

Gıda Maddeleri

Allen ilk kez 1957'de yapay tatlandırıcıların karsinojenik etkilerinden söz etmiştir. Sakarin ve siklamidin etkileri tartışmalı olmakla birlikte uzun süreli yüksek doz kullanımda tümör oluşabilmektedir. Yağ ve kolesterolden zengin diyetle beslenmenin, aşırı çay ve kahve tüketiminin mesane tümör riskini arttırdığı öne sürülmektedir (1,5).

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Değişici epitel hücre kanserlerinin %70-80'i yüzeysel tümörlerdir. Bunların büyük çoğunluğu nüks göstermekle birlikte yüzeysel kalır, ancak %20-30'u invazyon gösterir (6).

Neoplazm, gen mutasyonları sonucu hücrelerin anormal ölçüde ve kontrolsüz olarak büyümesidir. Ürotelyumdaki neoplastik gelişim çok aşamalı bir süreçtir. Bir karsinojen tek bir normal hücrenin DNA'sında değişikliğe ve sonrasında malign hücre transformasyonuna neden olabilir. Bazı promotor ajanlar hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak hücrelerin transformasyonuna neden olurlar. Genelde malign bir fenotip gelişmesi için multipl mutasyonlar gerekir (6).

Ürotelyal tümörlerin gelişimi çok aşamalı bir olaydır. İlk aşamada epitelyal hiperplazi vardır. Bu hücre tabakalarının nükleer veya yapısal anormallik olmaksızın çoğalmasındır. Daha sonraki aşamada metaplastik değişiklikler vardır. Burada değişici epitelyumun matür glandüler, tübüler veya skuamöz epitele dönüşmesi söz konusudur. Genelde mesane tümörlerinin gelişimi böyle bir sıra izlemekle birlikte bazen normal veya hiperplazik epitelden direk olarak da tümör gelişebilir (6).

Bu aşamadan sonra kanser yüzeysel kalabileceği gibi invazif veya metastatik hastalığa doğru ilerleme gösterebilir. İnvazyon olması için tümör hücrelerinin bazal membrana bağlanması gereklidir. Bir hücre reseptörü olan laminin reseptörü, bazal membranda glikoprotein yapısındaki laminine yapışır. İnvazif tümör hücrelerinde laminin reseptörleri daha fazladır. Tümör hücrelerinin bazal membrana bağlandıktan sonra bazı proteazlarla membran degradasyonu olur. Hücrelerden salınan sitokinlerle hücre motilitesi artar ve invazyon gerçekleşir (6).

PATOLOJİ

Böbrek pelvisinden üretra çıkışına kadar (distal üretra hariç) üriner sistemin iç yüzeyi değişici (transisyonel) epitel ile örtülüdür. Mesane katmanları incelendiğinde mukoza (ürotelyum, lamina propria, muskularis mukoza), muskularis propria (detrüsör kası), adventisya ve serozadan oluştuğu gözlenir. Kontrakte mesanede 5-7 hücre kalınlığında, distande mesanede 2-3 hücre kalınlığında olan ve tüm üriner sistemi örten epitel ürotelyum olarak da isimlendirilir. Ürotelyum lamina propria bazal membranı üzerinde yerleşir. Lamina propria zengin bir damar ağı içerir. Lenfatik damarlar, elastik liflerden oluşan gevşek bağ dokusu bulunur. Damar ağına yakın seyreden düzenli veya düzensiz düz kas demetleri bulunur. Bu kas demetleri muskularis mukoza'yı oluştururlar. Mesane tümör evrelemesinde bu bölgede görülen tümörler bazen kas invazyonu yapmış izlenimi vererek yanlış evrelemeye

neden olabilir. Muskularis propria ite ve dışta longitudinal, ortada sirküler kas demetlerini içerir. Seroza fibroelastik bir tabaka olup içinde damarlar ve sinirler bulunur. Çok sayıda yağ hüresi barındırır (2,5,9).

Epitelyal Hiperplazi ve Metaplazi

Epitelyal hiperplazi, nükleer ya da yapısal anormallikler olmaksızın hücre sayısında artışı ifade eder.

Üretelyal metaplazi, genellikle mesane tabanında, sıklıkla fokal alanlarda epidermoid (skuamoz) ya da glandular (adenomatöz) metaplazi gelişim şeklinde, nontransizyonel epitelyal görünümündedir. Hüresel atipiden yoksun skuamoz metaplazi ya da belirgin keratinizasyon, benign bir durumdur. Sistitis sistika, üretelyumun eozinofilik likefaksiyona uğramış şeklidir. Sistitis glandularis de sistitis sistikaya benzer, ancak farklı olarak transizyonel hücreler glandular metaplaziye uğrarlar. Sistitis glandularis adenokarsinom için bir prekürsör olabilir (5).

Displazi

Displazi, normal üretelyum ve karsinoma in situ (şiddetli displazi) arasındaki epitelyal değişikliktir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli çekirdeklere sahiptir (5).

İnverted Papillom

İnverted papillom kronik inflamasyona ya da mesane çıkım obstrüksiyona bağlı gelişen benign proliferatif bir lezyondur. Papiller çıkıntılar mesane lümeninden çok fibromuskuler stromaya doğru ilerler. İnverted papillomların malign dönüşümü nadir olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte inverted papillomların transizyonel hücreli karsinoma ile birlikteliği daha sıktır (5).

Nefrojenik Adenom

Histolojik olarak primitif renal kollektör tübüllerden kaynaklanan nadir bir lezyondur. Bu üretelyumun travmaya, enfeksiyona ya da radyoterapiye metaplastik bir cevabı olup, sıklıkla dizüri ve pollaküriyle birlikte (5).

Vezikal Lökoplaki

Lökoplaki belirgin keratinizasyon, aşağıya doğru büyüyen çıkıntılar (akantozis), sellüler atipi ve displazi ile karakterize bir metaplazidir. Normal ürotelyumun zararlı uyarana cevabı olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır ve genel olarak hastaların %20'sinde skuamöz hücreli karsinomaya ilerleyebilen premalign bir lezyon olarak kabul edilmektedir (5).

Psödosarkom (Postoperatif İğ Hücreli Nodül)

Postoperatif iğ hücreli nodül mesane sarkomuna benzeyen nadir bir lezyondur. Alt üriner sistem girişimi ya da enfeksiyonundan bir kaç ay sonra iğ hücrelerinin reaktif proliferasyonu ile oluşur (5).

Üretelyal Karsinom

Değişici epitel hücreli karsinom (transisyonel hücreli karsinom): Mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ı değişici epitel hücreli karsinomdur. Bu kanserler, epitel hücre tabakaları sayısında artış, mukozanın papiller katlanmaları, hücre polaritesinin kaybı, bazaldan yüzeye anormal hücre olgunlaşması, dev hücreler, nükleer sıkışıklık, artmış çekirdek/sitoplazma oranı, kromatinde fazlalaşma şeklinde histopatolojik yapı gösterirler. Bu tablo enflamatuvar, reaktif veya rejeneratif bazı durumlarda da aynı şekilde gözlenebilir.

Değişici epitel hücreli karsinomlar; papiller, infiltratif, nodüler, mikst yada intraepitelyal (karsinoma in situ) şekilde görülebilir. En sık olarak trigon ve mesane tabanı bölgesinde yerleşmesine rağmen mesane içinde herhangi bir yerde gelişebilir. Değişici epitel hücreli karsinomların %70'i papiller, %10'u nodüler, %20'si mikst halde bulunur (5).

Mesane tümöründe tümörün grade'i ve evresi arasında güçlü bir bağlantı bulunmaktadır. Buna göre iyi ve orta derece diferansiye tümörler yüzeyel olmaya meyilli iken, az diferansiye olanlar daha çok kas invazif tiptedir.

İyi diferansiye (grade 1) tümörler az sayıda anaplazi ve pleomorfizm gösteren tümörlerdir. Tabandan yüzeye doğru görülen hücresel olgunluk karmaşası azdır ve az miktarda mitotik şekillere rastlanır. Mukoza tarafından çevrelendikleri takdirde bunlar, düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal tümörler olarak adlandırılmaktadırlar.

Orta derece diferansiye (grade 2) tümörler daha geniş bir fibrovasküler çekirdeğe sahip, tabandan yüzeye doğru hücresel olgunlaşma dağılımı daha fazla olan ve hücre polarite kaybı daha yüksek olan tümörlerdir. Çekirdek-sitoplazma oranı daha fazla olmakla birlikte, daha fazla nükleer pleomorfizm görülür ve çekirdekçik daha belirgindir.

Kötü diferansiye (grade 3) tümörlerde tabandan yüzeye doğru gidildikçe hücrelerde farklılaşma görülmez. Yüksek çekirdek sitoplazma oranı ile birlikte belirgin nükleer pleomorfizm göze çarpar. Mitotoik şekillere sık rastlanır.

Karsinoma in situ: Yüzeyel, intraepitelyal ve anaplastik bir değişici epitel hücreli karsinomdur. Sistoskopik olarak eritematöz, kadife gibi yamalı bohça şeklinde görülür. Histolojik olarak az diferansiye transisyonel hücreler epiteli kuşatmıştır. Üç değişik tipte görülür:

Tip 1: Papillom kenarında bir odaktır. Sıklığı %26-40'dır.

Tip 2: Papiller tümörün uzağında alınan biyopsilerde karsinoma in situ (Cis) vardır.

Tip 3: Multipl papiller tümöre ilaveten Cis varlığı ya da salt çok odaklı Cis varlığıdır. İnfiltrasyon sıklığı %50-80'dir (1).

Karsinoma in situ asemptomatik olabileceği gibi dizüri, pollaküri, acil işeme hissi gibi şiddetli semptomlarla da seyredebilir. Tümör hücrelerinin zayıf tutunmaları nedeniyle idrarın sitopatolojik çalışmalarında %80-90 olguda pozitif sonuç alınır. Erkeklerde daha sık görülür. Karsinoma in situ nadiren iyi diferansiye yüzeyel mesane kanserli olgularla birliktelik gösterse de, %25 veya daha fazla oranda yüksek grade'li yüzeyel mesane kanserlerinde görülür. Yüksek oranda Cis ve derin kas invazyonu olan mesane kanserinin her ikisinde de p53 geninin delesyon ve/veya mutasyonu ile birlikte bu gene bağlı protein ürünlerinde de değişiklikler görünmektedir. Bu Cis'in invazif mesane kanserinin başlangıç lezyonu olduğu konusundaki tartışmayı desteklemekle kalmaz, aynı zamanda p53 anormalliklerinin nadiren görüldüğü düşük grade'li papiller tümörlerin başlangıcı olma olasılığını da büyük ölçüde ortadan kaldırmış olur. Multipl tümörlü olgularda daha sık görülen karsinoma in situ %20 nüks oranına sahipken, %75 oranda yüksek grade'li kasa invazyon gösteren kansere dönüşebilir (5).

Skuamoz hücreli karsinom: Skuamoz hücreli karsinomlar genellikle üriner taşlar, uzun süreli kateter kullanımı, mesane divertikülü gibi patolojilerin neden olduğu kronik mesane irritasyonu sonucu meydana gelir. Bunların çoğu paraplejik olgulardır ve paraplejik olguların %80'inde mesanede skuamoz değişiklikler vardır, bunların da yaklaşık %5'inde skuamoz hücreli karsinom gelişir. Genellikle prognoz kötüdür. Çünkü, tanı konulduğunda hastalık çoğu kez ileri evrededir. Ayrıca skuamoz hücreli karsinomun Schistosoma

Haematobium enfeksiyonuna bağlı olarak meydana gelen bir tipi de daha vardır. Bu olgularda ortalama yaşı daha düşüktür ve hastalık nispeten daha selim seyreder. Skuamoz hücreli karsinomlar mesane karsinomlarının %1-7'sini oluşturmakla beraber Schistosoma Haematobium enfeksiyonuna bağlı olarak Mısır'da %75 sıklıkla görülür.

Adenokarsinoma: Adenokarsinoma birincil mesane kanserlerinin %2'sinden daha azını oluşturur. Üç kategoride incelenir.

1- Birincil vezikal

2- Urakal

3- Metastatik

Ayrıca adenokarsinomlar intestinal üriner konduitlerde, augmentasyonlarda ve üreterosigmoidostomili olgularda ortaya çıkar. Mesane adenokarsinomlarının en sık görülen türü metastatik olanlardır. Birincil odak rektum, mide, endometrium, meme, prostat veya overler olabilir (1).

Mezenkimal Tümörler

Bening olan mezenkimal tümörler leiomyom, hemanjiom, rabdomyom iken malign olanlar leiomyosarkom, rabdomyosarkom, anjiosarkom, feokromositoma, lenfoma ve koriokarsinomdur (1).

Mesane Metastatik Tümörleri

Mesane Metastatik tümörleri çoğunlukla komşu organ tümörlerinin direk invazyonu sonucu oluşur. En sık serviks ve prostat olmak üzere kolon, over, uterus ve komşu yumuşak doku tümörleri metastaz yapar (1).

MESANE TÜMÖRLERİNİN YAYILIMI

Mesane kanseri; lokal, metastatik ve implantasyon yollarıyla yayılır.

Lokal Yayılım

Tümör %60 oranında bir blok halinde mukoza altına invaze olur. Tümör hücrelerinin meydana getirdiğı enzimler bazal membranda dejenerasyona neden olur ve tümör öncelikle bazal membranı aşır musküler dokuya ve serozaya yayılır. Submukoza ve musküler dokudaki kan damarları ve lenfatiklere tümör hücreleri girerek, uzak veya bölgesel lenf bezi metastazları meydana gelir. Kas invazyonu ile uzak metastazlar arasında anlamlı bir ilişki

vardır. Lokal yayılım ile tümör mesane içinde orifislere ve trigona, mesane dışında ise üreter, uterus, vajina, üretra, prostat ve rektuma yayılabilir. Mesane kanseri karın duvarına, ürotelyal tabakaları zedelenmiş mukozaya, rezeke edilmiş prostatik fossaya veya travmatize edilmiş üretraya implante olabilir. İmplantasyon yüksek grade'li tümörlerde daha sık görülür (5).

Metastatik Yayılım

Tümörün lamina propriayı aşması ile invazyon süreci hızlanır, lenfatik ve vasküler kanallara ulaşılmasıyla metastaz meydana gelir. Yüzeyel papiller mesane tümürlü olguların yaklaşık %5'inde lenfatik veya vasküler invazyon vardır. Lenfatik yayılım, mesanenin kas dokusuna invaze olmuş tümör hücrelerinin lenfatik dolaşıma katılmasıyla meydana gelir. Bazı olgularda hematojen metastazdan bağımsız olarak erken lenfatik metastaz meydana gelir. Mesane kanserinden ölen olgularda yapılmış otopsi çalışmaları, olguların yaklaşık dörtte birinde pelvik lenf bezi metastazı olmadığını göstermiştir. Mesane kanserinin en sık metastaz yaptığı yer pelvik lenf nodları olup, olguların yaklaşık %78'inde görülür. Bunların içinde; %16 paravezikal lenf bezleri, %74 obturator lenf bezleri, %65 ekternal iliak lenf bezleri tutulumu vardır. Mesane kanserinin en sık hematojen metastaz yaptığı organlar; %38 karaciğer, %36 akciğer, %27 kemik (vertebra), %21 adrenal bez ve %13 barsaklardır. Bunun dışında literatürde mesane tümörünün deri, santral sinir sistemi, penis, kalp, tiroid, gluteal bölge, deltoid kası gibi ender görülen metastazları da mevcuttur (5,10-14).

İmplantasyon

Mesane kanserleri implantasyon yoluyla abdominal duvar, travmatize olmuş ürotelyum, rezeke prostatik fossa ve travmatize üretraya yayılabilirler. Bu tür yayılım genelde yüksek grade'li tümörlerde görülür. Renal pelvis ve üreter de mesane gibi çok katlı değişici epitel hücreleri (ürotelyum) ile örtülü olduğundan mesane tümörü olgularında ileride pelvis renalis ve üreter tümörü oluşabileceği gibi, aynı şekilde mesanede de pelvis renalis ve üreter tümörü sonrası implantasyon yolu ile tümör görülebilir (5).

EVRELEME

Günümüzde mesane tümörlerinin evrelendirilmesinde International Union Against Cancer (UICC) ve American Joint Commission (AJC) tarafından ortaklaşa geliştirilmiş ve daha sonra düzeltilmiş olan Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemi kullanılmaktadır. Birincil tümörün invazyonu (T), bölgesel lenf düğümlerinde metastaz mevcudiyeti ve bunun seviyesi

(N), uzak organ ve doku metastaz mevcudiyeti ve bunun seviyesi (M) olarak değerlendirilir (TNM evreleme sistemi, Tablo1) (2).

Tablo 1. Tümör-Nod-Metastaz evrelemesi (2,4)

T – PRİMER TÜMÖR
TX :Birincil tümör değerlendirilemiyor.
T0: Birincil tümöre ait kanıt yok.
Ta :İnvazif olmayan papiller karsinom.
Cis :Karsinoma in situ.
T1 :Tümör epitel altı dokuyu tutmuş.
T2 :Tümör kas dokusunu 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 NODLARI
NX:Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
N0 :Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1 :Tek bir lenf nodunda 2cm veya daha küçük metastazlar.
N2 :Tek bir lenf nodunda 2 cm'den büyük, 5 cm'den küçük metastazlar, yada birden fazla lenf nodunda 5 cm'den büyük olmayan metastazlar.
N3 :Bir lenf nodunda 5 cm'den büyük metastazlar.
M – UZAK METASTAZLAR
MX:Uzak metastazlar değerlendirilemiyor.
M0: Uzak metastaz yok.
M1:Uzak metastazlar.

DERECELENDİRME (GRADE'LEME)

Mesane kanseri için üzerinde uzlaşmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. Sıklıkla kullanılan sistem tümör hücrelerinin anaplazi derecesini esas alır. Buna göre karsinomlar iyi, orta ve kötü diferansiye tümörler olarak gruplandırılır. Tümörün grade'i ve evresi arasında sıkı bir ilişki vardır. Tümör hücresinde anaplazinin kriterleri; epitelyal hücre tabakası sayısının artması, anormal hücre olgunlaşması, dev hücreler, çekirdek/sitoplazma oranında artma, çekirdekçiğin belirginleşmesi, kromatin kümeleşmesi, hücre polaritesinin kaybı, mitotik bölünme sayısının artmasıdır.

Mesane kanserlerinde en sık kullanılan grade'leme Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) grade'leme sistemidir (5).

Papilloma (Grade 0)

Normal mesane mukozasının ince fibrovasküler bir çekirdeği örtmesi ile oluşmuş papiller bir lezyondur. Papillomların 7'den fazla epitelyal hücre tabakası yoktur ve histolojik olarak bir anormallik göstermezler (5).

İyi Diferansiye Tümörler (Grade I, Low Grade)

İnce fibrovasküler bir sap ve 7 tabakadan fazla hücreden oluşan kalınlaşmış epitel ihtiva eder. Hücreler sadece belirgin anaplazi ve pleomorfizm gösterirler. Çekirdek/sitoplazma oranı artmıştır. Nükleer membran belirgindir. Nadir mitotik şekillere rastlanır. Mukoza tarafından çevrelendikleri taktirde bunlar düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal tümörler olarak adlandırılmaktadır (5).

Orta Derecede Diferansiye Tümörler (GradeII)

Geniş fibrovasküler bir çekirdek içerirler. Tabandan yüzeye doğru hücresel olgunlaşma dağılımı daha fazla olan ve hücre polarite kaybı daha yüksek olan tümörlerdir. Çekirdek/sitoplazma oranı daha fazla olmakla birlikte, daha fazla nükleer pleomorfizm görülür ve çekirdekçik daha belirgindir. Mitotik şekillere daha sık rastlanır (5).

Kötü Diferansiye Tümörler (Grade III, High Grade)

Tabandan yüzeye doğru gidildikçe hücrelerde farklılaşma görülmez. Yüksek çekirdek/sitoplazma oranıyla birlikte belirgin nükleer pleomorfizm göze çarpar. Mitotik şekillere sık rastlanır (5).

KLİNİK VE TANI

Erken Tanı ve Semptomlar

Semptomlar: Mesane tümörlerinde erken semptom iyi prognozun işareti olup, en sık (%85) gözlenen semptom hematüridir. Bu hastayı hemen hekime başvurmaya zorlayan bir semptom olup, her hekim tarafından ciddiyle araştırılmalıdır. Hematürinin derecesi tümörün yayılımı ile uyumlu değildir. Hematüri; hasta tarafından makroskopik olarak ya da rutin bir idrar analizinde mikroskopik ya da kimyasal olarak tespit edilebilir. Herhangi bir derecedeki hematüride; hematürinin diğer potansiyel sebeplerinden herhangi biri (üriner taş hastalığı, bakteriyel enfeksiyon, sistit, v.b.) tespit edilse bile; mesane kanseri açısından da değerlendirilmesi gereklidir. Mesane kanserli hastalar %20 oranında sıkışma hissi, dizüri ve artmış idrar sıklığı gibi şikayetler de başvurabilirler. Bu semptomlar sıklıkla bakteriyel sistiti düşündürüyor olmasına rağmen; hematüri olsun ya da olmasın, inatçı semptomlarda özellikle bakteriyel kültürün negatifliği durumunda, Cis gibi mesane kanserinin varlığı da akılda tutulmalıdır. Hastalarda üreteral obstruksiyona bağlı şiddetli böğür ağrısı ve akut pyelonefrit gelişmesine bağlı olarak üşüme ve titreme görülebilir. Bunun dışında pelvik kitle ve lenfatik obstruksiyona bağlı olarak alt ekstremitte ödemi, ilerlemiş veya yayılmış mesane kanserine bağlı iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, karın ağrısı ve kemik ağrısı gibi metastatik yakınmalar da görülebilir. Elli yaşın üzerinde asemptomatik mikroskopik hematürisi olanlarda malignansi insidansı %5 iken; semptomatik mikroskopik hematürisi olanlarda bu insidans %10 civarındadır (2,15).

Fiziki Bakı

Parmakla rektal muayene ve bimanuel pelvik palpasyonu içeren fizik muayene; hematüri vakalarında önerilmektedir. Ancak mesane kanserli hastaların %85'i ilk müracaat esnasında yüzeysel bir tümöre sahiptir. Bu yüzden; eşlik eden bir patolojinin dışlanması haricinde, fizik muayenenin katkısı sınırlıdır (15).

Görüntüleme

İntravenöz pyelografi: Büyük tümörlerde mesanede dolma defekti, invazif tümörlerde mesane duvarının simetrik olarak genişleyemediği görülebilir. Aynı zamanda intravenöz pyelografi; kalikslerde, renal pelvisde ve üreterlerde dolum defekti yapan bir tümörü ve üreter orifisindeki invazif bir mesane tümörüne ya da üreteral tümöre bağlı oluşan

hidronefrozu saptamada da kullanılabilir. Tüm bu yönleriyle intravenöz pyelografi (İVP) renal pelvis, üreter, mesane multisentrik tümörleri için vazgeçilmez bir yöntemdir (15).

Ultrasonografi: Günümüzde ultrasonografinin üriner sistemin ilk değerlendirilmesindeki kullanım sıklığı günden güne artmaktadır. Bu sadece bu yöntemin invazif olmaması ve kontrast madde gerektirmemesi gibi avantajlarının yanında maliyeti de düşüktür, ayrıca üriner sistemi daha hassas değerlendirebilen problemlerin çıkması ile de açıklanabilir. Transabdominal ultrasonografi böbrekteki kitlenin, hidronefrozun ve mesane içindeki dolum defektinin görüntülenmesine olanak verir. Düz abdominal film ile kombine edilmesi sonucunda, hematürinin sebebinin açıklanmasında etkin bir metoddur (15).

Bilgisayarlı tomografi: İnvaziv mesane tümörlerinin ve pelvik ve abdominal lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde, tümörün evrelemesinde, adele ve perivezikal invazyonun tesbitinde önemli bir yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi (BT) taraması lenf nodu yayılımını değerlendirme olanağı sağlar ancak mikroskopik bilgi vermez. Bu yüzden lenf nodu metastazını değerlendirmede sensitivitesi düşüktür. BT'nin en yaygın kullanımı büyümüş lenf nodlarını ve olası karaciğer metastazlarını saptamadır (15).

Manyetik rezonans: Manyetik rezonans (MR) mesane tümörü tespiti için bir tarama testi olmayıp, genellikle tümör varlığı ispatlanmış olgularda kullanılır. Yapılan çalışmalar sonucunda perivezikal invazyon değerlendirilmesinde MR'ın BT'ye üstün olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında MR radyoterapi öncesinde prognostik bilgi sağlaması, kemoterapi ve radyoterapiye cevabın değerlendirilmesi açısından da kullanılabilir (2).

Pozitron emisyon tomografisi: Mesane yüzeyinde oluşturduğu görüntüleme artefaktları nedeniyle mesane kanser tespitinde ve evrelemesinde sınırlı yarar sağlamaktadır. Bunun yanında pelvisteki nüks eden tümör tespitinde, lokal nüks tümör ile radyasyon veya cerrahi sonrası fibrozis veya nekrozun ayırımında, uzak metastazların değerlendirilmesinde faydalı olabilir (2).

Kemik Taraması

Rutin kemik taramasının klinik önemi; infiltratif tümörü olan hastalarda total sistektomi öncesinde yükselmiş alkalen fosfataz ve kemik ağrısı yakınması olanlarda anlamlı olabilir (15).

İdrar Sitolojisi

Üretelyal neoplazi en sık nüks eden kanserlerden biri olduğu için, idrar sitolojisi hastaların tarama ve takibinde büyük önem taşır. Yüksek grade'li malignite veya Cis varlığında idrarda veya mesane yıkantı suyunda dökülmüş kanser hücrelerinin değerlendirilmesi kısmen faydalıdır. Üst üriner sistemin veya mesanenin görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi negatif olsa bile; idrar sitolojisinin pozitif olması üriner sistemin herhangi bir yerinde tümör olduğunu gösterir. Ayrıca, idrar sitolojisinin negatif olması da düşük grade'li bir tümörün varlığını ekarte ettirmez. Hücre sayısının az olması, atipi, dejeneratif değişiklikler ve terapotik değişiklikler sitolojik yorumun problemli olmasına katkıda bulunur. Bunlar, üretelyal malignitelerin araştırılması için idrarda daha değerli olabilecek çalışmaların yapılmasına neden olmuştur (2,15). İdrar sitolojisi mesane tümörü tanısı almış, tedavisi yapılan veya yapılmakta olan hastaların izleminde, nükslerin saptanmasında da önemlidir.

Yeni Testler

Son yıllarda, idrarda tümör belirteçlerinin değerlendirilmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Mesane Tümör Antijeni (BTA), Nükleer Matriks Proteini 22 (NMP22), fibrin yıkım ürünleri, kuantisit, immunosit bu amaçla kullanılabilirler. Bunların birçoğunun mesane kanseri için daha yüksek sensitivitesi, daha düşük spesifitesi vardır. Bu nedenle yanlış pozitif testler gereksiz görüntülemeye ve mesane biyopsilerine yol açar. Bu gibi testlerin, yüzeysel mesane kanserindeki karar verme sürecinde, tedavi ve prognozda ilave bilgiler sağlayıp sağlamayacağı, konuyla ilgili çok merkezli prospektif verilerin eksikliği nedeniyle henüz bilinmemektedir (15-17).

Sistoskopi ve Transüretal Rezeksiyon

Sonuçta; mesane kanserinin tanısı sistoskopi, biyopsi ve çıkarılan materyalin patolojik değerlendirilmesi ile konulur. Bir hasta mesane kanseri açısından değerlendirilirken, sistoskopi başta anestezi uygulanmadan yapılabilir. Eğer yapılan tetkiklerde mesane kanseri

saptanmış ise (görüntüleme yöntemleri veya üriner sitoloji pozitif); tanısal sistoskopi yerine hasta anestezi altında sistoskopi, biyopsi veya tümör rezeksiyonu için hazırlanır.

Mesanede ele gelen bir kitle olup olmadığını anlamak ve eğer tümör varsa, pelvik duvara fikse olup olmadığını değerlendirmek için anestezi altındaki hastaya bimanuel muayene yapılmalıdır. Tümörün yapısı ve tümörün mesane duvarına yayılımının daha iyi ortaya konulabilmesi için TUR mümkün olduğunca derin yapılmalıdır. Tümörün mesane duvarındaki katmanlarda yayılımı evrelemede ve prognozu belirlemede kullanılır. Patolojik değerlendirme için; rezeke edilen tümörün yüzeysel kısmı ve derin kısmı ayrı ayrı gönderilmelidir. Koterin yaygın kullanımı patolojik detayları bozabileceğinden koter kullanıma bağlı koter artefaktından kaçınılmalıdır. Taban biyopsisi tercihen biyopsi pensi ile alınmalıdır (soğuk biyopsi).

Hastalığın yaygınlığını belirlemek için tümörden ve şüpheli alanlardan biyopsi alınmalıdır. Histolojik yapının ve hastalığın yayılımının tespiti için soğuk biyopsi ve TUR biyopsiler yapılabilir. Sitoloji pozitifliği var ancak papiller tümör yok ise ya da solid, düzeysel tümör varlığında, normal mukozadan rastlantısal biyopsilerin alınması gereklidir. Tek odaklı papiller lezyonlarda bu biyopsilerin alınması kontrendikedir. Çünkü ilave bir bilgi sağlamaz ve biyopsi alanlarına tümör ekilmesi gibi bir risk taşır. Prostatik üretraya yüksek sıklıkta yayılımından dolayı Cis şüphesi varlığında; prostatik üretradan TUR biyopsi alınmalıdır (15).

MESANE TÜMÖRLERİNİN DOĞAL SEYRİ

Yeni tanı konulan tüm mesane kanserlerinin yaklaşık %55-60'ı iyi veya orta grade'li (grade1-2) diferansiye yüzeysel papiller değişici epitel hücreli kanserlerdir. Bu olguların büyük çoğunluğunda endoskopik rezeksiyondan sonra tümör nüksü gelişmektedir. Ayrıca yüzeysel papiller tümörlerin yaklaşık %10'u sonradan invazif veya metastatik kansere gider. Yeni tanı konulmuş mesane kanserli olguların %40-45'i yüksek grade'lidir ve %25'inde kas invazyonu vardır. Yüksek grade'li olguların çoğunda (%85-92) tanı anında kas invazyonu vardır. Kas invazyonlu mesane kanserli olguların %50'sinde ise mikroskopik uzak metastazlar vardır. Bu invazif tümörlerde tedavilerin etkinliğini sınırlandırır. Gizli metastazlı olguların çoğunda 1 yıl içinde uzak metastaz gelişmektedir. Metastatik kanserli olguların tamamına yakını 2 yıl içinde kaybedilir. Ancak bu olguların ortalama %5'i beklenmedik bir şekilde yavaş bir klinik seyir gösterip, 5 yıl ve/veya fazla yaşayabilir. Sınırlı bölgesel lenf nodu metastazı olan veya radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomi yapılmış, metastaz bulgusu olmayan olguların 5 yıllık yaşam süreleri %15-35 arasındadır. Sınırlı pelvik lenf nodu tutulumu olan olguların bazılarında sistektomi ve pelvik lenfadenektomi ile şifa sağlanabilir. Primer tümörlü ciddi

lokal semptomlar gelişen mesane kanserli olguların pek çoğunda transüretral rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi gibi konservatif yaklaşımlar uygulanır (5).

Sonuç olarak, metastazın sınırlı ve nodal olması, visseral veya osseoz metastaza göre daha iyi klinik prognoz gösterir. Dolayısıyla sınırlı nodal metastazlı olgular lokal veya bölgesel eksizyonel terapi ile tedavi edilebilirler. İleri derece nodal metastazlı olgularda ise kür şansı zayıftır (5).

TEDAVİ

Transüretral Rezeksiyon

Yüzeyel mesane tümörlü hastalarda öncelikle uygulanacak tedavi yöntemi TUR'dur (1). Özellikle düşük evre ve grade'deki tümörlerde tedavi edici etkinliği yüksektir. Tüm TUR yapılan yüzeyel mesane tümörlü hastaların ancak %10-15'i daha sonra ileri tedavilerden birini gerektirir. Özellikle T1 tümörlerde tümörün ilerleme gösterme eğilimi fazladır. TUR, tümör yüzeyel olduğu sürece büyüklüğüne ve lokalizasyonuna bakılmaksızın tercih edilmesi gereken yöntem olmalıdır (5,6,18).

Mümkün olan durumlarda, TUR ile tümörün tamamı çıkarılmalıdır. Gerekli durumlarda, suprapubik basınç uygulaması ya da dijital rektal ve vajinal manevralar, cerrahın zor bölgelerde yerleşik tümörlere ulaşabilmesini sağlar. Mesanede Cis varlığında, prostatik üretrada Cis varlığı daha da sıktır. Prostatik üretradan biyopsi en iyi dik açılı elektrokoter lupu kullanılarak yapılabilir (5,18,19).

Bazal membranı aşan invazyon olasılığı açısından kas tabakası mutlaka alınmalıdır. Rezeksiyonda koagülasyon akımı düşürülmelidir, böylelikle doğru olmayan patolojik değerlendirmelere yol açan elektrik karbonizasyonu en aza indirilmiş olur. Cis varlığından şüphe ediliyorsa biyopsi alınmalıdır. Orifis çevresini tutan tümörlerde üretral kateterizasyon eşliğinde TUR yapılmalı, koagülasyon amaçlı koter kullanılmamalıdır (5,6,18).

Mesane divertikülüne yerleşik olan tümörlerde yaklaşım, diğer bölgelerden farklıdır. Divertikülü olan mesanede tümör gelişmesi durumunda intra divertiküler tümör gelişme olasılığı %0.8-10'dur. Tümör rezeksiyonu sırasında perforasyon riskinde artış da söz konusudur, bundan dolayı soğuk biyopsi yapılmalı ve ardından koter ile yakılmalıdır (5,18,19).

Lazer Vaporizasyon

Yüzeyel mesane tümörü tedavisinde TUR'a alternatif olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu amaçla neodymium-yttrium-aluminum-gamet (Nd-YAG) lazerler kullanılır. Tedavi sonuçları karşılaştırıldığında laser kullanımının daha düşük nüks oranına yol açtığına dair çalışmalar bulunmasına karşın yüksek maliyeti nedeniyle seçilmiş vakalarda tercih edilmektedir. Bu yöntemin avantajları; sedasyon veya lokal anestezi altında yapılabilmesi, obturator refleksine neden olmamasıdır. Dezavantajı ise histopatolojik inceleme için doku alınamamasıdır (5,6).

İntravezikal Tedaviler

Yüzeyel mesane tümörleri her ne kadar TUR veya lazer ile tedavi edilseler de nüks riskleri yüksektir. Başarılı tedavilere rağmen bu nükslerin oranı %60-70'dir. Hatta %15'i evre ve grade açısından ilerleme de gösterebilir (20). Bu nedenle TUR sonrası nüksü azaltmak, nüks süresini uzatmak, ilerlemeyi engellemek için intravezikal immünoestimulan veya sitotoksik ilaçlar kullanılmaktadır (19).

Bu bilgilerin ışığında intravezikal tedavinin amacını proflaktik ve terapötik olmak üzere 2 başlık altında toplayabiliriz (1,18). Proflaktik olarak amaç; tümör nüksünü önlemek ve ilerlemeye kadar geçen süreyi uzatmaktır. Terapötik amaç ise; var olan veya TUR sonrasında kalan rezidüel tümörü yok etmektir. İntravezikal ilaçların kullanımına başta gümüş nitrat olmak üzere kemoteröpotiklerle (thiotepa, mitomycin-c, doksorubisin, epirubisin, thiotepa, valrubisin, etoglusid) başlanmış bunu BCG ve interferon gibi immünoterapotikler takip etmiştir.

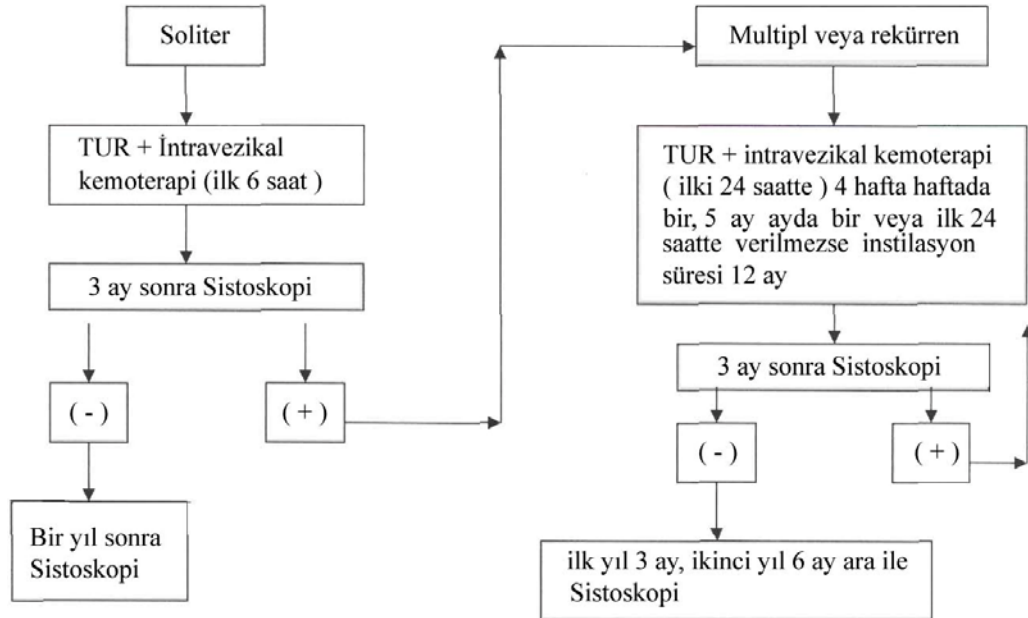
Yapılan çalışmalar sonucunda; düşük risk grubu hastalarda tercih edilen intravezikal kemoterapotiklerin hiçbirinin bariz üstünlüğü gösterilemediği gibi, farklı dozlar ve uygulama protokollerinin de sonuçlar arasında anlamlı fark yaratmadığı gösterilmiştir. İdame tedavisindeki protokoller üzerinde halen daha çalışmalar sürdürülmektedir.

İntravezikal immünoterapotikler orta ve özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda, Cis ve rezidüel papiller tümörlerin tedavisinde, nüksleri azaltmada ve ilerlemeyi engellemede etkin olarak kullanılmaktadırlar. Tedavi doz ve protokolü konusunda halen tartışmalar sürmektedir. Etkinliği korumak veya arttırmanın yanında toksisiteyi azaltacak tedavi şemasının değiştirilmesi, doz azaltılması veya yavaşlatılması gibi çalışmalar devam etmektedir (2).

İntravezikal kemoterapi: İntravezikal kemoterapi, ilk kez gümüş nitratın tedavi edici ajan olarak kullanımı ile 1900’lerde Herring tarafından tanımlanmıştır. İntravezikal ajan olarak thiotepa’nın kullanımı 1960’larda tanımlanmıştır. Günümüzde intravezikal kemoterapi için en çok kullanılan ajanlar mitomisin-C, doksorubisin, epirubisin, thiotepa, valrubisin, etoglusid ‘dir (5).

Transüretral rezeksiyondan sonraki 6 saat içinde tek doz intravezikal epirubisin veya mitomisin-C uygulanması rekürrens oranını %50 azaltabilir ve bu yüzdendir ki mesane perforasyonu beklenmeyen tüm yüzeyel mesane tümörlü hastalarda uygulanmalıdır. Mesanedeki açık yaralara bağlı olarak oluşabilecek sistemik yan etki tehlikesi nedeniyle BCG tedavisinin bu şekilde kullanımı kontrendikedir (15).

Mitomisin-C: DNA’ya çarpaz bağlanarak kısmen DNA sentezini inhibe ederek ve diğer daha az anlaşılmış mekanizmalarla etkisini gösterir. Genelde 20-60 mg doz aralığında, 6 hafta süre ile haftada bir daha sonra ayda bir olmak üzere 1 yıl süre ile intravezikal uygulanır (Şekil 1). Ortalama yanıt oranı %36’dır ve %19-42 arasında nükste azalmayı sağlar. İlerleme üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Mitomisin-C’nin yan etkileri, kimyasal sistit, mesane kapasitesinin azalması, ciltte döküntü, palmar deskuamasyon olarak sayılabilir (5).



Şekil 1. İntravezikal mitomisin-C tedavi protokolü (21)

TUR: Transüretral rezeksiyon.

Doksorubisin: Doksorubisin antrasiklin bir antibiyotiktir. DNA baz çiftlerine bağlanarak, topoizomeraz-2 ve protein sentezini inhibe ederek etki eder. İntravezikal olarak 30 mg dozunda 8 hafta süre ile haftada bir uygulanır. Bir çok çalışmada, nüksleri önlemede TUR ile kıyaslandığında, doksorubisin %13 ile %17 oranında fayda göstermektedir. Ancak tümörün ilerlemesini önlemedeki etkisi düşüktür (5).

Epirubisin: Doksorubisin'in bu derivesi benzer bir etki mekanizmasına sahiptir. 50-80 mg dozlarında 8 hafta süre ile haftada bir intravezikal uygulanır. Yalnızca TUR uygulanan hastalarda nüksü azaltma oranı %12-15 kadardır (5,21).

Thiotepa: Alkilleyici bir ajandır ve hücre siklusuna spesifik değildir. 30 mg dozunda kullanılır. Ortalama nüksü azaltma oranı %16 olarak belirtilmektedir. Tümörün ilerlemesi üzerine etkisi düşüktür (5).

Valrubisin: Doksorubisin yarı sentetik bir analogudur. Lipofiliktir ve kanser hücrelerine hızlı bir alımı vardır. Topoizomeraz-2 enzimini inhibe ederek hücre siklusunun durmasına sebep olur. 800 mg dozunda 6 hafta süre ile haftada bir intravezikal olarak kullanılır (5,22).

Etoglusid: Alkilleyici ajan olarak davranır ve %1'lik solüsyonlarda uygulanır. Uygulama 4-10 hafta, haftada bir defadır. Veriler nüks oranını azalttığını ve ilk nüks süresini uzattığını göstermektedir. Tümör ilerlemesi üzerine etkisinin düşük olduğu bildirilmektedir (5,23).

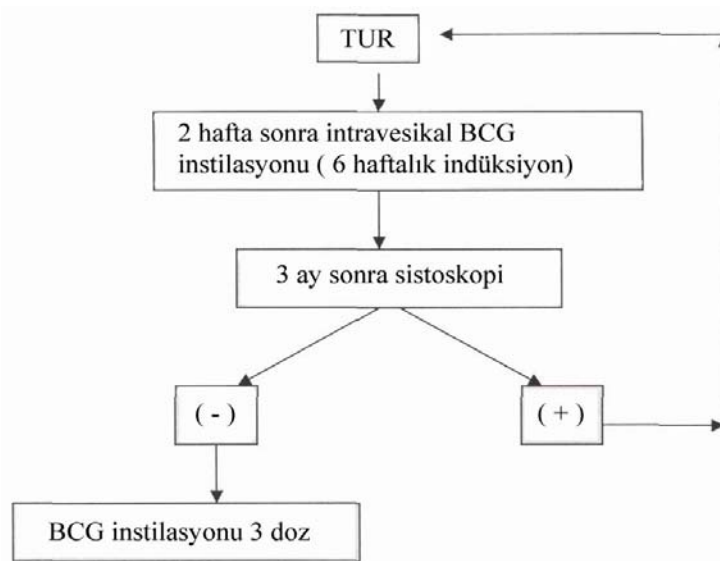
İnterferonlar: Hücre büyüme, gelişme ve farklılaşmasını önlemektedirler. İnterferonlar antiproliferatif, antiviral ve immünomodülator aktivite gösterirler. Birçok alt tipi olmasına karşın interferon alfa-2b en çok üzerinde durulanıdır. Optimal doz ve uygulama çizelgesi henüz netleşmemekle birlikte 50-100 milyon ünite intravezikal olarak uygulanır. Kısa izlem periyodlarında, epirubisin ve mitomisin-C ile birlikte kullanımında etki arttırıcı yönü görülmüştür. Birkaç çalışma BCG ve interferon kombinasyonlarını araştırmıştır ve kombinasyonun potansiyel üstünlüğünü ve BCG dozunda azalma ihtimalini belirtmiştir (1,5).

Bacillus calmette-guerin: İlk kez 1976 yılında Morales ve arkadaşları tarafından mesane tümör tedavisi amaçlı kullanılan BCG, immün cevabı arttırıcı etkisi olan bir mikobakter bovis suşudur. BCG' nin pek çok suşu tarif edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, bu suşların etkinlik ve yan etki bakımından birbirlerinden farklı olmadıkları gösterilmiştir.

Yüzeyel etkili BCG tedavisinin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Antitümör etkinin başlatılabilmesindeki en önemli basamak BCG'nin mesane duvarına fibronektin yardımıyla yapışmasıdır. BCG'nin 30-32 kDa majör protein antijeni olan antijen 85 kompleksi, fibronektinin kollajen bağlanma bölgesine spesifik olarak bağlanır. Antijen 85 kompleksi immünodominant bir protein olup, güçlü bir interlökin 2 ve interferon uyarandır. BCG tarafından uyarılan immün sistem, lenfokin tarafından aktive edilmiş öldürücü hücrelere, BCG tarafından aktive edilmiş öldürücü hücrelere, T lenfositlere ve monositlere ihtiyaç duyar. BCG instilasyonlarından sonra lamina propriada en az 3 ay süreyle etkisi devam eden T hücre infiltrasyonu izlenmektedir. Bu T hücre infiltrasyonu immünolojik olarak aktif T lenfositleri hücreleri içerir. Bu ise burada tümör hücresi öldürücü etkisi olan sitotoksik T hücreleri ve makrofajların sayıca artışı ve antitümör etki ile sonuçlanır (23-28).

Mesane tümör tedavisinde BCG; tümör nüksünü önlemede veya geciktirmede, ilerlemeyi engellemede, orta ve yüksek riskli tümör tedavilerinde kullanılmaktadır. BCG uygulamasında optimal bir tedavi protokolünün bulunmamasına karşın 6 haftalık süreyle 3 yıla kadar uzayabilen idame tedavilerinden söz edilmektedir (29,30). 50 mililitre serum fizyolojik ile sulandırılan BCG mesane içerisine verilir 2 saat süreyle bekletilmek suretiyle uygulanır. İntravenöz geçiş ve sepsis riski nedeniyle postoperatif erken dönem önerilmez.

Transüretral rezeksiyondan 2 hafta sonra 6 hafta haftada 1 kez uygulanır. 3. ay sistoskopi kontrolünde odak saptanmaz ise ya haftada bir toplam 3 uygulama ya da 36 ay süreyle 6 ayda bir uygulama yapılır (Şekil 2).



Şekil 2. İntravezikal bacillus calmette-guerin tedavi protokolü (21)

TUR: Transüretral rezeksiyon; **BCG:**Bacillus calmette-guerin.

İntrakaviter BCG tedavisi immünsüprese ve immünkompromize olan, genel performansı düşük olanlarda, hamilelerde, organ transplantasyonu yapılan hastalar ve aktif tüberkülozu olan hastalarda kontrendikedir (5).

İntrakaviter BCG uygulanmasının yan etkileri mesane ile ilgili olan lokal etkileri ile sistemik olanlar olmak üzere 2 grupta toplanabilir. Lokal etkiler; bakteriyel sistit, ilaca bağlı sistit, işeme sıklığında artış, hematüri ve daha az olarak granulomatöz prostatit, epididimit, üreteral obstruksiyon ve kontrakte mesanedir. Sistemik yan etkiler ise; 39 °C'ye varan ateş, gribal semptomlar, halsizlik, pnömoni, deri döküntüsü, artalji, artrit, hepatit ve BCG sepsisidir (1,5).

Bunun dışında mesane tümörlerinde tedavi ve profilaksi amaçlı kombine tedaviler denenmekte ve bunların yüz güldürücü sonuçları elde edilmektedir (1,5).

İnvazif Mesane Tümörlerinde Tedavi

Kas invazif tümörlerin tedavisinde altın standart radikal sistektomidir. Bununla birlikte yaşam kalitesini konu alan güncel yayınlarla, mesane koruyucu tedavilere ilgi artmaktadır. Amerika ve Almanya gibi bazı ülkelerde erken sistektomi favori iken, İngiltere gibi diğer ülkelerde radyoterapi ve/veya kemoterapi ilk seçenek olarak uygulanmakta ve kurtarıcı tedavi için sistektomi ertelenmektedir. Performans durumu ve yaş da tedavi seçimini etkilemekte ve sistektomi; eşlik eden hastalığı olmayan daha genç hastalarda tercih edilmektedir. Mesane koruyucu cerrahiyle birlikte neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi; radikal sistektomiye uygun bir alternatif olabilir.

Sistektomi için birincil endikasyon; kas invaziv mesane kanseri T2-T4a, N0-NX, M0'dır. Diğer endikasyonlar; yüksek riskli yüzeyel tümörler (T1 G3 and BCG dirençli Cis) ve konservatif yöntemlerle kontrol edilemeyen geniş papiller tümörlerdir. Cerrahi dışı tedavi yöntemlerine cevap vermeyenlerde veya mesane koruyucu tedavi sonrasında relaps olanlarda; ilave olarak değişici epitelyum hücreli kanser dışı tümörlerde kurtarma sistektomisi endikedir. Eşlik eden ciddi hastalıkları olanlarda ve cerrahi riski kabul etmeyenlerde sistektomi kontrendikedir. Bölgesel lenf nodu metastazı T evresine bağlıdır, T1 evresinde %10'dan az, T3-T4 evresinde ise neredeyse %33 oranındadır (15).

Metastatik Tümörlerde Tedavi

Çevre dokulara ve karın duvarına infiltrate tümörde sistektomi olanaksızdır. Bunlara 6000-8000 rad radyoterapi veya sistemik kemoterapi uygulanabilir (1).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 2003- 13 Mart 2008 tarihleri arasında birincil veya tekrarlayan evre Ta-T1(TNM evreleme sistemi, 2002), grade 1-3 (Dünya Sağlık Örgütü klasifikasyonu) mesane tümörü nedeniyle tedavi edilip takip edilen 83 hasta Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan araştırma başvurusu onayı (Ek 1) alınarak retrospektif olarak incelendi. Çalışma grubuna TUR sonrası 3 aylık rutin sistoskopi kontrollerine düzenli olarak gelen ve öngörülen tedavi koşullarını tam olarak yerine getiren hastalar alındı.

Transüretral rezeksiyon sonrası intrakaviter tedavi uygulanan hastaların yapılan sistoskopi kontrollerinde aynı ya da farklı nitelik ve lokalizasyonda tümör görülmesi nüks olarak değerlendirilmiş olup, nüks eden tümörlere uygulanan cerrahi sonrası elde edilen materyallerin histopatolojik incelemesi sonucu görülen evre ve grade artışı ilerleme olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil olan toplam 83 hastanın 76'sı erkek, 7'si kadındı. Toplam 83 hasta içerisinde en genç hasta 25, en yaşlı hasta 86 yaşındaydı. Tüm hastaların yaş ortalaması 65.65 ± 10.45 idi.

Intrakaviter tedavi öncesinde mesane tümör tanısı konan hastaların alt ve üst üriner sistemleri renal ultrasonografi, intravenöz pyelografi veya bilgisayarlı tomografi yardımıyla incelenmişti. Tedavi öncesinde tüm hastalara idrar sedimenti bakılmış, üriner enfeksiyonu olanlar tedavi edilmişti.

Çalışmaya dahil edilen hastalar 2 gruba ayrıldı.

Birinci grup; TUR sonrası intrakaviter mitomisin-C uyguladığımız 22 erkek, 2 kadın toplam 24 hastadan oluşmaktaydı. Bu grup düşük risk (tek odak, birincil, TaG1, <3cm tümör çapı) ve orta risk grubunda (Ta-1, G1-2, <3 cm tümör çapı) olan hastaları kapsamaktaydı (5). Tedaviye ilacın temin edilmesi durumunda TUR'dan 6 saat sonra ilk 24 saate, temin edilemediği durumlarda TUR'dan 1 hafta sonra başlanmıştı. İlk 6 hafta haftada bir daha sonra ayda bir kez olmak üzere bir yıla tamamlanacak şekilde tedavi protokolü uygulanmıştı.

Intrakaviter mitomisin-C uygulanması sırasında önce dış genital organlar antiseptik solüsyonla temizlenmişti. Daha sonra 8F besleme tüpü transüretral olarak mesaneye ilerletilmiş ve mesane boşaltılmıştı. İdrar boşaltıldıktan sonra 40 mg mitomisin-C 50 mililitre serum fizyolojik ile sulandırılarak kateter yardımıyla mesane içine verilmişti. Hastalardan 2 saat süreyle idrar yapmamaları istenmişti. Hastalar bu süre zarfında sırtüstü, yüzüstü ve her iki yan pozisyonunda 30'ar dakika tutulmuşlardı.

İkinci grup; TUR sonrası intrakaviter BCG uyguladığımız 54 erkek, 5 kadın toplam 59 hastadan oluşmaktaydı. Bu grup yüksek risk grubunda (T1G3, çok sayıda tümör odağı veya sık nüks oranı, tümör boyutu 3 cm'den büyük, Cis) olan hastaları kapsamaktaydı. Tedaviye TUR'dan 2 hafta sonra başlanmıştı. Hastalara 6 hafta boyunca haftada 1 kez intrakaviter BCG tedavisi uygulanmıştı.

Intrakaviter BCG uygulaması esnasında hasta mitomisin-C tedavisine benzer biçimde hazırlanmış ve 50 mililitre serum fizyolojik ile sulandırılmış yaklaşık 81 mg BCG'ye eşdeğer preparat mesaneye verilmişti (5). Benzer biçimde hastalarda 2 saat süreyle idrara çıkmamaları ve 30'ar dakika aralıklarla sırtüstü, yüzüstü ve her iki yan pozisyonunda yatmaları istenmişti.

Bazı olgularda gereğinde Re-TUR ve Cis araştırma amaçlı biyopsiler yapılmıştı (toplam 12 olguda).

Normal intrakaviter kemo/immunoterapi uygulama ilkeleri dışında Anabilim Dalı öğretim üyelerince bazı olgularda; literatürde benzerlerine rastlandığı şekliyle sekonder (ikincil) tümörlere mitomisin-C ya da TaG1 tümörlere BCG uygulanması gibi farklı mitomisin-C ve BCG protokolleri uygulanmıştı (21). Çalışmaya alınan hastalara TUR uygulandıktan sonra ilk bir yıl üçer aylık, sonraki 2 yıl 6'şar aylık, sonraki yıllarda ise yıllık sistoskopi kontrolleri yapılmıştı. Bir yılı aşan takiplerde gerekli görülen vakalarda üst üriner sistem fonksiyon ve tümör yönünden değerlendirilmişti.

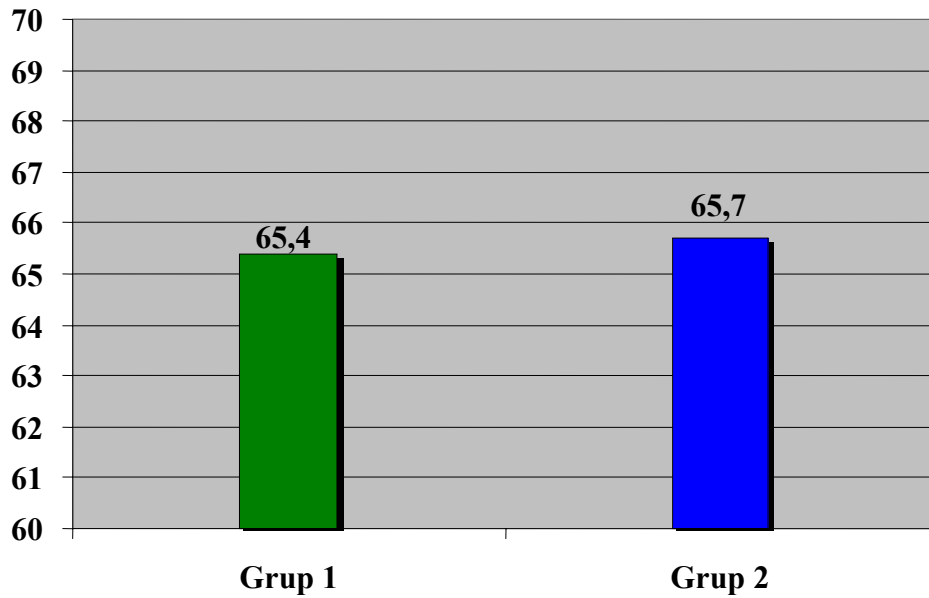
İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm hastaların verilerinin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan değerler parametrik testler, normal dağılıma sahip olmayan değerler ise parametrik olmayan testler kullanılarak çalışıldı. Verilerin anlaşılabilirliği açısından tüm verilerin sunumu ortalama değer $\pm$ standart sapma olarak verildi. İki grubun çalışmaya alındığı noktadaki cinsiyet dağılımı, tümör özellikleri (birincil vs ikincil, tek odaklı vs çok odaklı, boyut, evre, grade) ve sigara içiciliğinin varlığı ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Yine çalışmaya alınan hastaların yaş, takip süresi ve sigara içim miktarları independent samples T testi kullanılarak karşılaştırıldı. Çalışma süresi boyunca takip edilen hastaların rekürrens gösterme özellikleri ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tümör ilerlemesi çalışma boyunca takipte T evresinde ve grade'deki artışa göre belirlendi. Evre ve grade'deki ilerlemelerde ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Araştırma sonucunda elde edilen veriler, s0064 MINITAB release 13 (lisans no:wep 1331.00197) paket programı ile değerlendirildi.

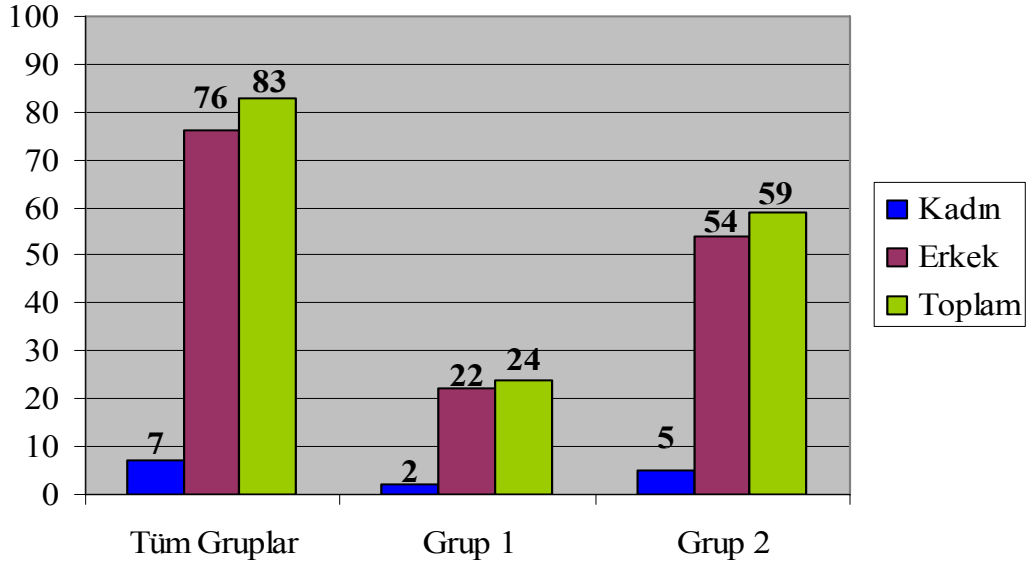
BULGULAR

Yaptığımız çalışmaya 76'sı (%91.6) erkek, 7'si (%8.4) kadın olmak üzere toplam 83 hasta alındı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Hastaların yaş ortalaması 65.65 ± 10.45 idi. Minimum yaş 25 iken maksimum yaş 86 olarak bulundu. TUR sonrası mitomisin-C uygulanan hastaların (grup 1) yaş ortalaması 65.45 ± 9.92 BCG uyguladığımız hastaların (grup 2) yaş ortalaması ise 65.72 ± 10.74 idi. Bu 2 gruptaki hastaların yaş ortalamaları Şekil 3'de gösterilmiştir.



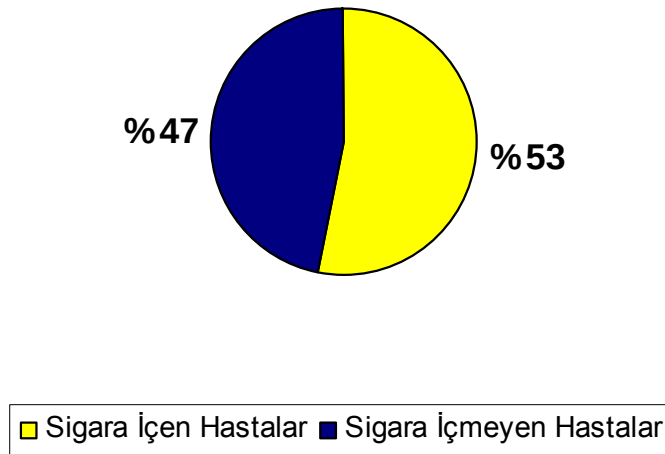
Şekil 3. Gruplara göre hastaların yaş ortalamaları

Birinci grupta 2'si kadın, 22'si erkek olmak üzere toplam 24 hasta, ikinci grupta ise 5'i kadın, 54'ü erkek olmak üzere toplam 59 hasta bulunmaktadır. Gruplara göre kadın erkek dağılımı Şekil 4 'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Gruplara göre hastaların cinsiyet dağılımı

Çalışma kapsamına alınan toplam 83 hastanın 44'ü (% 53) sigara içme alışkanlığına sahipken, 39 hasta (%47) sigara içmemektedir. Kadın hastaların 2'si (%28.6), erkek hastaların ise 42'si (%55.3) sigara içmektedir. Şekil 5'te sigara içen ve içmeyen hastaların dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 5. Hastaların sigara içme durumlarının dağılımı

Toplam 83 hastadan 2 tanesinde (tablo 3'te 10 ve 24 no'lu hastalar) ailede mesane kanseri öyküsü bulunmaktadır.

Mesane tümörü nedeniyle yapılan TUR sonrası elde edilen materyallerin yapılan patolojik incelemelerinde hiçbir hastada Cis saptanmamıştır.

Birinci gruptaki toplam 24 hastanın 20'si (%83.3) birincil, 4'ü (%16.7) ikincil, 12'si (%50) tek odaklı, 12'si (%50) çok odaklı, 20'si (%83,3) 3 cm'den küçük, 4'ü (%16,7) 3 cm'den büyüktü ve bu gruptaki hastaların ortalama takip süresi 15.41 ± 10.29 aydı. İkinci gruptaki toplam 59 hastanın 50'si (%84.7) birincil, 9'u (%15.3) ikincil, 29'u (%49.2) tek odaklı, 30'u (%50.8) çok odaklı, 33'ü (%55.9) 3 cm'den küçük, 26'sı (%44) 3 cm'den büyüktü ve bu gruptaki hastaların ortalama takip süresi 21.44 ± 13.18 idi. Grupların tümör özelliklerine göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Gruplara göre tümör özellikleri

	Grup 1 (n=24)		Grup 2 (n=59)		P*
	n	%	n	%	
Birincil Tümör	20	83.3	50	84.7	0.55
İkincil Tümör	4	16.7	9	15.3	
Tek odaklı Tümör	12	50	29	49.2	0.48
Çok odaklı Tümör	12	50	30	50.8	
>3cm Tümör	4	16.7	26	44.1	0.01
<3cm Tümör	20	83.3	33	55.9	

*ki-kare testi.

1. gruptaki toplam 24 hastanın 16'sının (%66.7) evresi Ta, 8'inin (%33.3) evresi T1 idi. Ta olan hastaların 12'si (%75) grade 1, 2'si (%12.5) grade 2, 2'si (%12.5) grade 3 idi. T1 olan hastaların 2'si (%25) grade 1, 3'ü (%37.5) grade 2, 3'ü (%37.5) grade 3 idi (Tablo 3).

Tablo 3. Transüretral rezeksiyon sonrası mitomisin-C uygulanan hastaların evre ve grade dağılımı

Sıra no	İsim	Yaş	Cinsiyet	Protokol no	1. TUR EVRE	1. TUR GRADE
1	MS	82	K	125771	Ta	G1
2	HD	55	E	6106	T1	G2
3	SCÖ	78	E	139249	T1	G3
4	RÇ	49	E	142093	Ta	G1
5	ZD	52	E	6626	T1	G2
6	AG	73	E	34031	Ta	G2
7	MP	60	E	150920	T1	G2
8	GK	73	E	39111	Ta	G1
9	AÇ	73	E	6066	Ta	G3
10	İÇ	75	E	131569	T1	G3
11	ŞB	61	E	200585	Ta	G1
12	ZY	68	E	103863	Ta	G1
13	MRÇ	74	E	231936	T1	G1
14	OG	55	E	229811	Ta	G1
15	MY	60	E	316399	Ta	G3
16	İK	83	E	202609	Ta	G1
17	NÜ	70	K	289322	Ta	G1
18	RU	63	E	196198	Ta	G2
19	BK	63	E	297002	T1	G3
20	OP	69	E	295708	Ta	G1
21	FY	71	E	158311	T1	G1
22	CK	53	E	278227	Ta	G1
23	SO	57	E	277647	Ta	G1
24	MA	54	E	277299	Ta	G1

TUR: Transüretral rezeksiyon.

2. gruptaki toplam 59 hastanın 31'inin (%52.5) evresi Ta, 28'inin (%47.5) evresi T1 idi. Ta olan hastaların 19'u (%61.3) grade 1, 5'i (%16.1) grade 2, 7'si (%22.6) grade 3 idi. T1 olan hastaların 14'ü (%50) grade 1, 4'ü (%14.3) grade 2, 10'u (%35.7) grade 3 idi (Tablo 4).

İki grup arasındaki hastaların dağılımı cinsiyet ($p=0.67$), tümörün birincil veya ikincil oluşu ($p=0.55$), tek odaklı veya çok odaklı ($p=0.48$) oluşu, tümör evre ($p=0.17$) ve gradeleri

(p=0.67), sigara içiciliğinin varlığı (p=0.54), ortalama sigara içme süreleri (p=0.08) ve ortalama rekürrens süreleri (p=0.32) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bununla beraber, başlangıçtaki tümör boyutu (p=0.01) ve hastaların çalışma süresi boyunca takip sürelerinin (p=0.03), mesane tümörlerindeki takibin önemini gösterecek şekilde, grup 2’de grup 1’e göre istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu görüldü.

Tablo 4. Transüretal rezeksiyon sonrası bacillus calmette-guerin uygulanan hastaların evre ve grade dağılımı

Sıra no	İsim	Protokol no	Yaş	Cinsiyet	1. TUR EVRE	1. TUR GRADE
1.	SHT	55483	86	E	Ta	G2
2.	ŞG	115367	74	E	Ta	G2
3.	ŞA	42850	78	E	Ta	G1
4.	OT	30912	72	E	Ta	G1
5.	HA	97440	56	E	Ta	G1
6.	MO	175270	64	E	T1	G1
7.	AA	3130	67	E	T1	G1
8.	MG	165797	72	E	T1	G3
9.	NS	132050	71	E	Ta	G3
10.	RA	14996	70	E	Ta	G2
11.	HİS	85851	74	E	Ta	G1
12.	HK	94135	53	E	T1	G2
13.	NH	135421	57	E	T1	G2
14.	MNÇ	25087	78	E	Ta	G2
15.	EK	69730	62	E	Ta	G2
16.	SB	179436	58	E	T1	G1
17.	HS	189009	75	E	T1	G3
18.	HD	184503	57	E	T1	G3
19.	MZ	198176	71	E	Ta	G1
20.	RT	198663	58	E	T1	G1
21.	YÇ	196968	25	E	T1	G1
22.	AT	41166	61	E	T1	G3
23.	HM	141165	62	E	T1	G1
24.	BK	202591	60	E	Ta	G1
25.	NE	30969	52	K	T1	G2

TUR: Transüretal rezeksiyon.

Tablo 4 (devamı). Transüretral rezeksiyon sonrası bacillus calmette-guerin uygulanan hastaların evre ve grade dağılımı

26.	AB	233540	60	E	T1	G1
27.	FE	238211	62	E	T1	G1
28.	MA	224045	73	E	Ta	G3
29.	NB	204191	70	E	Ta	G1
30.	İT	88891	81	E	T1	G1
31.	ŞH	232783	46	E	Ta	G1
32.	MB	239262	77	E	T1	G3
33.	MB	241178	66	E	Ta	G1
34.	TFA	247148	60	E	T1	G1
35.	NG	264397	52	E	T1	G1
36.	MM	243115	62	K	Ta	G1
37.	HÖ	48687	77	E	Ta	G1
38.	HG	33236	67	E	T1	G1
39.	NG	249277	58	E	T1	G3
40.	MC	149993	71	E	T1	G3
41.	HC	192677	74	E	Ta	G1
42.	ME	263231	58	E	T1	G3
43.	HY	225116	63	E	Ta	G1
44.	LS	262895	75	E	Ta	G1
45.	AA	257310	63	E	Ta	G1
46.	MŞ	200644	65	E	T1	G3
47.	KM	23478	67	K	Ta	G3
48.	MV	14759	75	E	Ta	G1
49.	AG	273058	78	E	Ta	G1
50.	NH	273112	76	E	Ta	G1
51.	İY	276809	67	E	T1	G1
52.	AA	15115	79	E	Ta	G3
53.	İÇ	237297	47	E	Ta	G3
54.	AS	281817	83	E	Ta	G1
55.	NE	29978	56	K	T1	G2
56.	GP	111289	73	K	Ta	G3
57.	AE	291868	73	E	T1	G3
58.	RK	297674	58	E	Ta	G3
59.	MG	88345	53	E	T1	G1

TUR: Transüretral rezeksiyon.

Transüretral rezeksiyon sonrası mitomisin-C uygulanan ve ortalama 15.41 ± 10.29 ay süre ile takip edilen toplam 24 hastadan 16 (%66.6) hastada nüks gözlenmiş olup 8 (%33) hastada tam kür sağlanmıştır. Bu grupta nüks izlenen toplam 16 hastanın 2'sinin (%12) evresinde ilerleme saptanırken, 1 (%6) hastanın grade'inde ilerleme olmuştur. Bu gruptaki hastaların ortalama nüks süresi 10.12 ± 9.53 aydır. Maksimum nüks süresi 37 aydır (Tablo 5).

Tablo 5. Transüretral rezeksiyon sonrası mitomisin-C uygulanan hastaların evre, grade ve rekürrens süreleri

Sıra no	İsim	Yaş	Cinsiyet	Protokol no	1.TUR		2.TUR		
					Evre	Grade	Evre	Grade	Rekürrens (Ay)
1	MS	82	K	125771	Ta	G1	Ta	G1	6
2	HD	55	E	6106	T1	G2	Ta	G3	7
3*	RÇ	49	E	142093	Ta	G1	Ta	G1	29
4	ZD	52	E	6626	T1	G2	Ta	G1	37
5	AG	73	E	34031	Ta	G2	Ta	G2	10
6*	MP	60	E	150920	T1	G2	T1	G2	10
7	AÇ	73	E	6066	Ta	G3	T1	G1	9
8*	İÇ	75	E	131569	T1	G3	T1	G3	5
9*	MRC	74	E	231936	T1	G1	T1	G1	9
10	MY	60	E	316399	Ta	G3	Ta	G1	3
11*	NÜ	70	K	289322	Ta	G1	Ta	G1	3
12*	RU	63	E	196198	Ta	G2	Ta	G1	9
13*	FY	71	E	158311	T1	G1	T1	G1	2
14	CK	53	E	278227	Ta	G1	Ta	G1	5
15	SO	57	E	277647	Ta	G1	Ta	G1	5
16	MA	54	E	277299	Ta	G1	T1	G1	13

TUR: Transüretral rezeksiyon.

*Çoklu tümörel odağı olan hastalar.

Transüretral rezeksiyon sonrası BCG uygulanan ve ortalama 21.44 ± 13.18 ay süre ile takip ettiğimiz toplam 59 hastadan 26 (% 44.1) hastada nüks gözlenmiştir. Bu grupta nüks izlenen toplam 26 hastanın 3'ünün (%12) evresinde ilerleme saptanırken, 4 (%15) hastanın grade'inde ilerleme gözlenmiştir. Bu gruptaki hastaların ortalama nüks süresi 7.38 ± 6.54 aydır. Maksimum nüks süresi 31 aydır (Tablo 6).

Tablo 6. Transüretral rezeksiyon sonrası bacillus calmette-guerin uyguladığımız hastaların evre, grade ve rekürrens süreleri

Sıra no	İsim	Yaş	Cinsiyet	Protokol no	1.TUR		2.TUR		
					Evre	Grade	Evre	Grade	Rekürrens (Ay)
1*	SHT	86	E	55483	Ta	G2	Ta	G2	3
2	ŞG	74	E	115367	Ta	G2	Ta	G2	5
3*	ŞA	78	E	42850	Ta	G1	Ta	G1	6
4*	OT	72	E	30912	Ta	G1	Ta	G3	31
5	MO	64	E	175270	T1	G1	T1	G1	2
6*	NS	71	E	132050	Ta	G3	Ta	G1	10
7	HİS	74	E	85851	Ta	G1	Ta	G1	7
8*	NH	57	E	135421	T1	G2	T1	G2	3
9*	HS	75	E	189009	T1	G3	T1	G3	7
10	YÇ	25	E	196968	T1	G1	Ta	G1	4
11	FE	62	E	238211	T1	G1	T1	G1	6
12*	NB	70	E	204191	Ta	G1	T1	G1	2
13*	İT	81	E	88891	T1	G1	T1	G3	12
14*	MB	77	E	239262	T1	G3	T1	G3	6
15*	NG	52	E	264397	T1	G1	T1	G1	18
16*	HG	67	E	33236	T1	G1	T1	G1	2
17*	HY	63	E	225116	Ta	G1	Ta	G1	4
18	LS	75	E	262895	Ta	G1	T1	G3	16
19	MV	75	E	14759	Ta	G1	Ta	G1	12
20	AG	78	E	273058	Ta	G1	Ta	G1	8
21	NH	76	E	273112	Ta	G1	Ta	G1	5
22*	AA	79	E	15115	Ta	G3	Ta	G3	2
23	AS	83	E	281817	Ta	G1	T1	G3	3
24*	NE	56	K	29978	T1	G2	T1	G2	12
25	GP	73	K	111289	Ta	G3	Ta	G3	4
26*	MG	53	E	88345	T1	G1	Ta	G1	2

TUR: Transüretral rezeksiyon. *Çoklu tümörel odağı olan hastalar.

İntrakaviter mitomisin-C uygulanan 24 hastalık grupta çok odaklı tümörlü 12 (%50) hasta vardı ve bu 12 hastanın 7'sinde (%58) nüks gözlenmiştir. Nüks gösteren çok odaklı tümörü olan 7 hastanın hiçbirinde evre ve grade'de ilerleme gözlenmemiş olup 6'sının (%85) evre ve grade'inin aynı kaldığı görülmüştür. Mitomisin-C tedavisi alan toplam 24 hastanın 4'ü (%16) ikincil olup bu 4 hastanın hepsinde nüks görülürken, hiçbirinde evre ve grade'de ilerleme gözlenmemiştir.

İntrakaviter BCG uygulanan 59 hastalık grupta çok odaklı tümörü olan 30 hasta (%50) vardı ve bu 30 hastanın 15'inde (%50) nüks gözlenmiştir. Nüks gösteren 15 hastanın 1'inde (%6) evre ilerlemesi olurken 13 hastanın (%86) evresinde değişiklik olmamış, 2 hastada (%13) grade ilerlemesi olurken 12 hastanın (%80) grade'inde değişiklik olmamıştır.

Sigara kullanımı açısından değerlendirme yapıldığında grup 1'deki toplam 24 hastanın 11'i sigara kullanmazken 13'ü sigara kullanmakta, grup 2'deki toplam 59 hastanın 28'i sigara kullanmazken 31'i sigara kullanmaktaydı. Erkek hastaların 34'ü sigara kullanmazken 42'si sigara kullanmakta, kadın hastaların 5'i sigara kullanmazken 2'si sigara kullanmaktaydı. İki grup sigara kullanımı ($p=0.54$) ve cinsiyetin dağılımı ($p=0.17$) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark görülmedi. İlerleme gösteren hastaların 2'si sigara kullanmazken 3'ü sigara kullanmakta, ilerleme göstermeyen hastaların 36'sı sigara kullanmazken 41'i sigara kullanmaktaydı. Nüks görülen hastaların 17'si sigara kullanmazken 26'sı kullanmakta, nüks görülmeyen hastaların 22'si sigara kullanmazken 18'i kullanmaktaydı. İlerleme ($p=0.57$) ve nüks ($p=0.11$) ile sigara kullanımı arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark görülmedi.

Çalışmaya alınan toplam 83 hastanın tamamı incelendiğinde toplam 5 (%5) hastada tümör evresinde ilerleme olduğu görüldü. Bu hastalardan 2'si (%2) grup 1'de ve 3'ü (%3) grup 2'de olan hastalardı. Tümör evresindeki ilerleme grup 1 ve 2 arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.43$) bir fark olmadığı görüldü.

Çalışma dahilindeki toplam 83 hasta incelendiğinde toplam 5 (%5) hastada tümör grade'inde ilerleme olduğu gözlemlendi. Bu hastaların 1'i (%1) grup 1'de ve 4'ü (%4) grup 2'de olan hastalardı. Tümör grade'indeki ilerleme grup 1 ve 2 arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.55$) fark olmadığı görüldü.

Her iki gruptaki toplam 83 hastanın, ortalama 19.69 ± 12.65 ay süre ile takip edildiği çalışmamızda toplam 42 (%51) hastada nüks görüldü. Nüks görülen toplam 42 hastanın 16'si grup 1'de, 26'sı grup 2'de olan hastalardı. Nüks açısından grup 1 ve 2 arasında karşılaştırma

yapıldığında, istatiksel olarak grup 1'deki nüks oranının grup 2'ye göre anlamlı ($p=0.02$) olarak daha fazla olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Mesane kanseri ürogenital sistem tümörleri içinde dünyada 2.sıklıkta iken ülkemizde ilk sırada yer almakta olup, tüm kanserler içinde kadınlarda 8. (%2.5), erkeklerde 4. (%6.2) sıklıkta görülmektedir (1,3,5). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre mesane kanseri erkeklerde kadınlardan 2.5 kattan daha fazla görülmekte iken, ülkemizde erkek/kadın oranı 7/1'dir. Son 50 yılda endüstriyel ve çevresel karsinojenlerin artışıyla birlikte görülme yaşında inme gözlenmesine karşın mesane tümörü bir ileri yaş hastalığıdır ve ortalama görülme yaşı 72'dir (5,6).

Sigara içme alışkanlığı, mesane kanserlerinin %30-50'sinden sorumlu olup en önemli etyolojik faktördür (2). Bunun dışında pelvik radyasyon, kronik irritasyon ve enfeksiyonlar, siklofosamid ve busulfan, ilaçlar, bazı gıda maddeleri diğer önemli etyolojik faktörlerdir (1,5).

Mesane kanserleri yüzeysel, kas invazif ve metastatik olmak üzere 3 başlık altında incelenebilir. Bu tümörlerin %90'ı değişici epitel hücreli kanser, %1-7'si skuamoz hücreli kanser, %2'den azı adenokarsinomdur. İlk kez başvuran mesane tümör hastalarının %70-80'i epitele ve subepitelyal konnektif dokuya sınırlı iken diğer hastalarda kas ve perivezikal doku invazyonu da saptanmaktadır. Yüzeysel (kas invazif olmayan) tümör tanısı alan hastaların %7-8 gibi küçük bir bölümünde kanser invazif veya metastatik nitelik kazanarak ilerlerken, invazif hastalığı olanların yaklaşık yarısında metastatik hastalık bulunmaktadır (2,3).

Mesane tümörü tedavisinde TUR altın standarttır. Tümörün evre ve grade'ine, tek veya çok odaklı olmasına, boyutuna ve ilk ya da ikincil defa tedavi edilmesi gibi ölçütlere bağlı olarak TUR sonrası nüks ve ilerlemenin önlenmesi amacıyla intravezikal kemoterapi veya immünoterapi uygulanır. TUR'u takiben olguların %70'inde nüks gözlenmekle beraber,

düşük dereceli papiller tümörler nadiren kas dokusu invazyonu yapacak şekilde ilerleme gösterirler. Buna karşın Cis ve yüksek dereceli papiller tümörlerin %30-50'sinde intravezikal tedaviye rağmen ilerleme gözlenmektedir (3).

Biz bu çalışmada; yüzeysel üroepitelyal tümörlü hastalarımızı inceleyerek TUR sonrası mitomisin-C ve BCG uygulamasının ilerleme ve nükse yönelik etkinliğinin değerlendirilmesini amaçladık.

Çalışmamızdaki yaş ortalamaları 65.65 ± 10.45 olan toplam 83 hastanın 76'sı (%91.6) erkek, 7'si (%8.4) kadındı. TUR sonrası mitomisin-C uygulanan (grup 1) toplam 24 hastanın 2'si kadın, 22'si erkekti ve bu hastaların yaş ortalaması $65,45 \pm 9,92$ idi. BCG uygulanan (grup 2) toplam 59 hastanın 5'i kadın, 54'ü erkekti ve bu hastaların yaş ortalaması ise $65,72 \pm 10,74$ idi.

Yüzeysel mesane tümör tedavisinde; düşük risk grubu (tek odak, TaG1, <3cm tümör çapı) ve orta risk grubu (Ta-1, G1-2, <3 cm tümör çapı) hastalarda TUR sonrası ilk 6 hafta haftada bir daha sonra ayda bir kez olmak üzere 1 yıla tamamlanan 40 mg intrakaviter mitomisin-C tedavisi tercih edilmektedir.

Witjes ve ark. (31), 92 hastaya TUR sonrası 10 hafta boyunca haftada bir 40 mg intravezikal mitomisin-C tedavisi uygulayıp ortalama 32 ay süreyle takip etmişler ve sonunda hastaların %46'sında nüks, %4'ünde ilerleme bildirmişlerdir.

Solsona ve ark. (32), 57 mesane tümörlü hastaya TUR sonrasında ilk saat içerisinde tek doz 30 mg mitomisin-C vererek ortalama 24 ay süreyle takip etmişler ve sonuçta hastaların %40'ında nüks ve %1.6'sında ilerleme olduğunu bildirmişlerdir.

Rintala ve ark.(33), 93 hastaya TUR sonrası ilk doz postoperatif erken dönemde olmak üzere 1 ay süreyle haftada bir, daha sonra 1 yıl süreyle ayda bir, ardından da 3 ayda bir olmak üzere toplam 2 yıl süreyle intravezikal mitomisin-C uygulamışlar, ortalama 34 aylık takip sonunda hastaların %64'ünde nüks olduğunu bildirmişlerdir.

Krege ve ark.(34), 112 mesane tümörlü hastaya TUR sonrası ilk 1 yıl 2 haftada bir, daha sonra ayda bir olmak üzere toplam 2 yıl mitomisin-C uygulamışlar, ortalama 20.2 aylık takip sonucunda %27 hastada nüks gelişirken, yıllık ilerleme hızı %2 olarak bildirmişlerdir.

Kim ve Lee (35), daha önceden nüksü olan, 3 cm'den büyük odağı olan, evresi Ta veya T1 olan tümörleri çalışmaya alarak, ortalama 31.9 ay süre ile takip etmişler, hastaların %42.9'unun ilk 3 ayda, %81'inin 24 aylık süre zarfında nüksettiğini ve %9.5'inin evresinde ilerleme olduğunu bildirmişlerdir.

Biz çalışmamızda 20'si (%83.3) birincil, 4'ü (%16.7) ikincil, 12'si (%50) tek odaklı, 12'si (%50) çok odaklı, 20'si (%83,3) 3 cm'den küçük, 4'ü (%16,7) 3 cm'den büyük olan

toplam 24 hastaya temini mümkün olan durumlarda TUR sonrası ilk 6 saate olmak üzere, 6 hafta haftada bir daha sonra ayda bir kez olmak üzere 1 yıla tamamlanan 40 mg intrakaviter mitomisin-C tedavisi uyguladık. Bu gruptaki toplam 24 hastanın 16'sının (%66.7) evresi Ta, 8'inin (%33.3) evresi T1 idi. Ta olan hastaların 12'si (%75) grade 1, 2'si (%12.5) grade 2, 2'si (%12.5) grade 3 idi. T1 olan hastaların 2'si (%25) grade 1, 3'ü (%37.5) grade 2, 3'ü (%37.5) grade 3 idi.

TUR sonrası mitomisin-C uyguladığımız ve ortalama 15.41 ± 10.29 ay süre ile takip ettiğimiz toplam 24 hastadan 16 (%66.6) hastada nüks gözlenmiş olup, toplam 16 hastanın 2'sinin (%12) evresinde, 1'inin (%6) grade'inde ilerleme saptanmıştır. Bu gruptaki hastaların maksimum rekürrens süresi 37 ay olup ortalama rekürrens süreleri 10.12 ± 9.53 aydır.

Intravezikal BCG imünoterapisinin yüzeysel tümörlü olgularda nüksleri azalttığını bildiren ilk çalışma 1976 yılında Morales ve ark. tarafından yayınlamış olup, daha sonraki dönemde bunu destekleyen pek çok yayın yapılmıştır (1).

Yüzeysel mesane tümör tedavisinde, yüksek risk grubu (T1G3, Cis, çok sayıda tümör odağı veya sık nüks oranı) hastalarda ise 6 hafta haftada bir, sistoskopi sonrası 3 hafta haftada bir intrakaviter BCG tedavisi TUR sonrası tercih edilen adjuvan intravezikal tedavi seçeneğidir (4).

Atakan ve ark.(20), primer mesane tümörlü, Ta, T1, grade1-3 olan 98 hastaya TUR sonrasında 6 hafta boyunca haftada bir intravezikal BCG uygulayarak, ortalama 33.6 ay takip sonrası hastaların %25'inde nüks, %4'ünün evresinde ilerleme bildirmişlerdir. Yapılan bir diğer çalışmada mesane tümörü nedeniyle TUR uygulanan 33 hastaya 6 hafta boyunca haftada bir kez BCG uygulanmış ortalama 31.8 ay takip süresi sonunda %36 oranında nüks bildirilmiştir (36). Başka bir çalışmada TUR sonrası BCG uygulanan 36 hasta ortalama 31.9 ay süre ile takip edilmiş, sonuçta %19.5 nüks görülürken hastaların hiçbirinin evre veya grade'lerinde ilerleme bildirilmemiştir (37). Bir diğer çalışmada ortalama 33.8 ay süre ile takip edilen 62 hastanın %32'sinde nüks, %6.5'inin evresinde ilerleme bildirilmiştir (38). Ülkemizden Doğan ve ark.(39), 35 mesane tümörlü hastaya TUR sonrasında ilk 6 hafta haftada bir, daha sonra 1 yıl süreyle ayda bir 81 mg intravezikal BCG uygulamışlar ve ortalama 19.8 ay takip süresi sonunda %20 oranında nüks bildirmişlerdir. Krege ve ark.(34), 102 mesane tümörlü hastaya TUR sonrasında 6 hafta haftada bir, sonrasında 4 ay ayda bir olmak üzere 120 mg intravezikal BCG uygulamışlar ve ortalama 20.2 aylık takip süresi sonunda %25 hastada nüks, %4.5 ilerleme bildirmişlerdir.

Lamm ve ark.(40), 5 yıl süre ile takip ettikleri yüzeysel mesane tümörlü hastalarda intravezikal BCG tedavisi sonrası %20 oranında nüks, Kolodziej ve ark (30) ise 23 ay süre ile

takip ettikleri hastalarında %20 oranında nüks ve %7 oranında ilerleme bildirmişlerdir. Schellhammer ve ark. (41), TUR sonrası BCG uyguladıkları hasta grubunda %29 oranında nüks bildirmişlerdir.

Biz çalışmamızda 50'si (%84.7) birincil, 9'u (%15.3) ikincil, 29'u (%49.2) tek odaklı, 30'u (%50.8) çok odaklı, 33'ü (%55.9) 3 cm'den küçük, 26'sı (%44) 3 cm'den büyük olan toplam 59 hastaya 6 hafta haftada bir, sistoskopi sonrası 3 hafta haftada bir intrakaviter BCG tedavisi uyguladık. Bu gruptaki toplam 59 hastanın 31'inin (%52.5) evresi Ta, 28'inin (%47.5) evresi T1 idi. Ta olan hastaların 19'u (%61.3) grade 1, 5'i (%16.1) grade 2, 7'si (%22.6) grade 3 idi. T1 olan hastaların 14'ü (%50) grade 1, 4'ü (%14.3) grade 2, 10'u (%35.7) grade 3 idi.

TUR sonrası BCG uyguladığımız ve ortalama 21.44 ± 13.18 ay süre takip ettiğimiz toplam 59 hastadan 26 (% 44.1) hastada nüks gözlenmiş olup, nüks izlenen toplam 26 hastanın 3'ünün (%12) evresinde, 4'ünün (%15) grade'inde ilerleme saptanmıştır. Bu gruptaki hastaların maksimum nüks süresi 31 ay olup ortalama nüks süresi 7.38 ± 6.54 aydır.

Gardmark ve ark. (42), tarafından yapılan çalışmada yüksek risk grubundaki toplam 250 hastadan 125 hastaya 40 mg mitomisin-C ve diğer 125 hastaya da 120 mg BCG tedavisi 6 hafta haftada bir, 1 yıl ayda bir ve sonraki 1 yıl 3 ayda bir olmak üzere uygulanmış. Ortalama 123 aylık takip sonunda mitomisin-C uygulanan grupta 34 (%27), BCG uygulanan grupta 24 (%19) olmak üzere toplam 58 (%23) hastada ilerleme olduğu bildirilmiştir.

Orta ve yüksek nüks riski taşıyan 4863 hastayı içeren 24 randomize çalışmanın metaanalizi sonuçlarına göre BCG ile tedavi edilen grupta ilerleme oranı %9.8 olarak bildirilmiştir (43).

Bohle ve ark. (44), tarafından yapılan bir çalışmada 1421 hastanın BCG, 1328 hastanın mitomisin-C ile tedavi edildiği toplam 2749 hastayı içeren 9 randomize çalışmanın metaanalizi yapılmış ve ortalama 26 ay takip süresince mitomisin-C tedavisi altındaki hastalarda %46.4 oranında nüks ve %9.4 oranında ilerleme gözlenirken, BCG tedavisi altındaki hastalarda %38.6 oranında nüks, %7.7 oranında ilerleme bildirilmiştir.

Biz çalışmamıza dahil olan toplam 83 hastayı incelediğimizde 2'si (%2) grup 1'de ve 3'ü (%3) grup 2'de olan toplam 5 (%5) hastanın tümör evresinde ilerleme olduğu gördük. Tümör evresindeki ilerleme grup 1 ve 2 arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.43$) fark görülmedi.

Çalışmamızdaki toplam 83 hastanın 1'i (%1) grup 1'de ve 4'ü (%4) grup 2'de olan toplam 5 (%5) hastanın tümör grade'inde ilerleme olduğunu gördük. Tümör grade'indeki

ilerleme grup 1 ve 2 arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.55$) fark görülmedi.

Çalışmamızda ortalama 19.69 ± 12.65 ay süre ile takip ettiğimiz toplam 83 hastanın, 16'si grup 1'de, 26'sı grup 2'de olmak üzere toplam 42 (%51) hastada nüks gördük. Nüks açısından grup 1 ve 2 arasında karşılaştırma yaptığımızda, istatistiksel olarak grup 1'deki nüks oranının grup 2'ye göre anlamlı ($p=0.02$) olarak daha fazla olduğu gördük.

Yüzeyel mesane tümör tedavisinde kullanılan intravezikal mitomisin-C ve özellikle de BCG'nin uygulanma sayısı ve ardışık tedavisi ile ilgili standart bir tedavi şeması bulunmaması nedeniyle, bu konuda farklı süre, doz ve ardışık tedavileriyle yapılan çalışmaların bazıları nüks ve ilerleme açısından ikisi arasında fark olmadığını ileri sürerken diğer taraftan BCG'nin mitomisin-C'ye üstünlüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır (43,44).

Bizim çalışmamızda, mitomisin-C tedavisi sonrası nüks oranı %66.6 iken BCG sonrası %44.1 olup orantısal olarak BCG ile elde ettiğimiz sonuçların daha iyi olduğu görülmektedir. İlerleme açısından değerlendirildiğinde ise bu iki tedavi yönteminin birbirine üstünlüğü saptanmamıştır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda mesanenin üroepitelyal tümörü nedeniyle TUR sonrası intravezikal mitomisin-C uyguladığımız 24 ve BCG uyguladığımız 59 toplam 83 hastanın sonuçları tümör özellikleri göz önünde bulundurularak nüks ve ilerleme açısından değerlendirildi.

1. Yüzeyel mesane tümör tedavisinde TUR ilk uygulanması gereken tedavi seçeneğidir. TUR sonrası oluşabilecek nüks ve ilerlemenin önlenmesi amacıyla tümör özellikleri göz önünde bulundurularak kemo/immünoterapi uygulanmaktadır.

2. Hasta için hangi tedavi yönteminin tercih edileceği konusunda yapılan çalışmalarda fikir birliği olmamakla birlikte düşük risk grubu (birincil, tek odak, invazif olmayan papiller karsinom (Ta), grade 1 , <3 cm tümör çapı) ve orta risk grubu (Ta, epitel alt dokuyu tutmuş tümör (T1), Grade1-2, <3 cm tümör çapı) hastalarda mitomisin-C, yüksek risk grubu (T1, Grade3, karsinoma in situ (Cis), çok sayıda tümör odağı veya sık nüks oranı) hastalarda ise BCG tedavisi tercih edilmektedir.

3. Çalışma sonuçlarımızın istatistiksel verilerine bakıldığında ilerleme açısından mitomisin-C ve BCG grupları arasında fark görülmezken, nüks açısından BCG'nin mitomisin-C'ye oranla daha iyi olduğu görülmüştür.

4. Çalışma bulgularımıza göre elde ettiğimiz sonuçlar bazı araştırma sonuçları ile örtüşürken, bazı yayınlarla çelişmektedir. Yüzeyel mesane tümörlerinin tedavisinde kullanılan mitomisin-C ve BCG arasındaki farklı sonuçlar tedavi uygulamalarında ortak görüş sağlamayışına bağlı olabilir. Yüzeyel mesane tümörlerinde uygulanacak tedavi protokollerinde fikir birliği sağlanması bağlamında yeni çalışmalara da gereksinim olduğu kanısındayız.

ÖZET

Mesane üroepitelyal tümörleri tedavisinde transüretal rezeksiyon altın standarttır. Transüretal rezeksiyon sonrası gelişebilecek nüks ve ilerlemenin önlenmesi amacıyla tümörün evre ve grade'ine, tek veya çok odaklı olmasına, boyutuna ve ilk ya da ikincil defa tedavi edilmesi gibi ölçütlere bağlı olarak intravezikal kemo/immuno terapi uygulanmaktadır. Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 2003 - 13 Mart 2008 tarihleri arasında birincil veya tekrarlayan evre Ta-T1, grade 1-3 mesane tümörü nedeniyle tedavi edilip takip edilen 76'sı erkek, 7'si kadın, yaş ortalamaları 65.65 ± 10.45 olan toplam 83 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastalar transüretal rezeksiyon sonrası intravezikal mitomisin-C uyguladığımız (grup 1) 22 erkek, 2 kadın toplam 24 hasta ve bacillus calmette-guerin uyguladığımız (grup 2) 54 erkek, 5 kadın toplam 59 hastadan oluşan 2 gruba ayrıldı. Grup 1'deki hastalara ilacın temin edilmesi durumunda transüretal rezeksiyondan sonra ilk 6 saatte sonrasında ilk 6 hafta haftada bir ardından ayda bir kez olmak üzere 1 yıla tamamlanacak şekilde 40 mg intrakaviter mitomisin-C tedavi protokolü, grup 2'deki hastalara transüretal rezeksiyondan 2 hafta sonra başlanan 6 hafta boyunca haftada bir kez intrakaviter 81 mg bacillus calmette-guerin tedavisi uygulanmıştı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde çalışma dahilindeki toplam 83 hastadan 1'i (%1) grup 1'de ve 4'ü (%4) grup 2'de olan toplam 5 (%5) hastada tümör grade'inde, 2'si (%2) grup 1'de ve 3'ü (%3) grup 2'de olan toplam 5 (%5) hastada tümör evresinde ilerleme olduğu ve istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında ilerleme açısından 2 grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Her iki grupta ortalama 19.69 ± 12.65 ay süre ile takip ettiğimiz toplam 83 hastanın 16'sı grup 1'de, 26'sı grup 2'de olmak üzere toplam 42 (%51) hastada nüks görüldü. Nüks açısından grup 1 ve 2 arasında

karşılaştırma yapıldığında, istatistiksel olarak grup 1'deki nüks oranının grup 2'ye göre anlamlı ($p=0.02$) olarak daha fazla olduğu görüldü.

Çalışma bulgularımıza göre; yüzeysel mesane tümör tedavisinde transüretral rezeksiyon sonrası uygulanan intravezikal mitomisin-C ve bacillus calmette-guerin tedavilerinin tümör ilerlemesi üzerine olan etkileri arasında anlamlı fark olmadığı, nüks açısından bacillus calmette-guerin tedavisinin daha iyi olduğu görüldü. Bu sonuçlarla, yüzeysel mesane tümörlerinde uygulanacak tedavi protokollerinde fikir birliği sağlanması bağlamında yeni çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri, mitomisin-C, bacillus calmette-guerin, intravezikal tedavi

EFFICIENCY OF BACILLUS CALMETTE-GUERIN AND MITOMYCIN-C TREATMENT AFTER TRANSURETRAL RESECTION OF UROEPITHELIAL TUMORS OF BLADDER

SUMMARY

Transurethral resection is a gold standart for the treatment of urepithelial bladder tumors. So as to prevent recurrence and progression after transurethral resection, intravesical chemo/immuno therapy is applied according to stage and grade, solitary or multifocal, size, primary or secondary treating of the tumor. In our study, 76 men and 7 women totally 83 patients whose avarage ages are 65.65 ± 10.45 , were examined as retrospective due to primary or secondary phase of Ta-T1, 1-3 grade for superficial bladder tumor at the Urology Department of Trakya University, between the dates 1st January 2003 and 13rd March 2008. The patients, who were included into our study, were divided in two groups as Group I, 22 men and 2 women totally 24 patients who were applied intravesical mitomycin-C and Group II, 54 men and 5 women totally 59 who were applied bacillus calmette-guerin after transurethral resection. The patients, in Group I, were medicated as 40 mg intravesical mitomycin-C for first six hours, then once for a week in every 6 weeks, and finally once in a month for the one year treatment. The patients, in Group II, were medicated as 81 mg intravesical bacillus calmette-guerin treatment after two weeks from transurethral resection. When the data obtained were evaluated statistically, totally 83 patients, who were 1 (1%) in group 1, 4 (4%) in group 2 totally 5 patients had progress in tumor grade and 2 (2%) in group 1, 3 (3%) in group 2 totally 5 patients had progress in tumor stage, were seen. And also there was no meaninful statistical difference between 2 groups in terms of progression. In both groups, totally 83 patients, who had been followed for average 19.69 ± 12.65 months, had

recurrences such as 16 in Group I, 26 in Group II and totally 42 (51%) patients. While comparing Group I with Group II, in terms of recurrence, Group I had statistically high recurrence rate ($p=0.02$) than Group II.

According to our study results, in the superficial bladder tumor, there was no meaningful difference between 2 groups in terms of progression for intravesical mitomycin-C and intravesical bacillus calmette-guerin treatments about the progression of tumor. Bacillus calmette-guerin was seen more dominant in terms of recurrence. With these results, we believe in that there is necessity for new and comprehensive studies when considering that there is no consensus in the literature and there are very different results.

Key words: Bladder cancer, mitomycin-C, bacillus calmette-guerin, intravesical treatment

KAYNAKLAR

1. İnci O. Ürogenital tümörler. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1995: 51-105.
2. Özen H, Türkeri L. Üroonkoloji kitabı. Ankara: Ertem Basım Yayın, 2007: 151-257.
3. Üroonkoloji Derneği (Türkiye). Mesane tümörlerinde tanı ve tedavi. İstanbul: Dernek ;2003.
4. Meijden A, Böhle A, Oosterlinck W, Lobel B, Rintala E, Solsona E et al. Non-muscle invasive bladder cancer. EAU Guidelines 2005. s.1-50.
5. Messing EM (çeviri: Baltacı S, Zümrütbaş AE, Akand M, Gülpınar Ö). Üriner traktın ürotelyal tümörleri. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Editörler). Campbell Urology. 8. Baskı. 4.Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. s.2732-65.
6. Bedük Y. Mesane tümörleri. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N (Editörler). Temel üroloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007. s.707-26.
7. Macfalane MT (çeviri: O.İnci). Ürotelyal kanserler. İnci O (Editör). Üroloji. Ankara:Güneş Kitabevi;2006. s.149-57.
8. Heney NM. Transitional cell carcinomas of the urinary tract. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, Miles BJ (Eds.). Comprehensive textbook of genitourinary oncology. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Co;2000. p.279-524.
9. Sauter G, Algaba F, Amin MB, Busch C, Cheville J, Gasser T. Non-invasive urothelial tumors. In: Eble JN, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I (Eds.). Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. 1st ed. Lyon:IARC pres; 2004. p.110-2.
10. İnci O, Aydın S. Mesane tümörlerinde ender metastazlar.Türk Üroloji Dergisi 1990; 16(4):461-3.

11. Qasho R, Tommaso V, Rocchi G, Simi U, Deflini R. Choroid plexus metastasis from carcinoma of the bladder: case report and review of the literature. *Journal of Neuro-Oncology* 1999;45:237-40.
12. Morgan K, Srinivas S, Freiha FS. Synchronous solitary metastasis of transitional cell carcinoma of the bladder to the testis. *Urology* 2004;64(4):808-9.
13. Zennami K, Yamada Y, Nakamura K, Aoki S, Taki T. Solitary brain metastasis from pT1, G3 bladder cancer. *International Journal of Urology* 2008;15:96-8.
14. Akman Y, Cam K, Kavak A, Alper M. Extensive cutaneous metastasis of transitional cell carcinoma of the bladder. *International Journal of Urology* 2003;10:103-4.
15. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström U, Stöckle M, Sternberg C. Non-muscle invasive bladder cancer. *EAU Guidelines* 2001. s.1-45.
16. Atakan İH, Kaplan M, Kaya E, Alagöl B, Candan L, İnci O. Mesane tümörlerinin tanı ve izleminde Bard Bladder Tümör Antigen testi ile idrar sitolojisinin karşılaştırılması. *Türk Üroloji Dergisi* 2000;26(1):36-41.
17. Kaya E, Atakan İH, Alagöl B, Ersoy E, Kaplan M, İnci O. Mesanenin değişici epitel hücreli kanseri tanısında nükleer matriks protein 22 (NMP22)'nin yeri. *Türk Üroloji Dergisi* 2001;27(3):279-84.
18. Skinner DG. Cancer of the bladder. Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (Eds.). *Adult and pediatric urology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.1297-1363
19. Soloway MS, Sofer M, Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002;167:1573-83.
20. Atakan İH, Kaya E, Kaplan M, Alagöl B, İnci O. Yüzeyel mesane tümörlerinde intrakaviter BCG uygulaması. *Türk Üroloji Dergisi* 1999; 25(2):123-6.
21. Atakan İH, Kaplan M. Yüzeyel mesane tümörlerinde tedavi prensipleri. Erözenci NA, Ataus S (Editörler). *Üroloji* 2004. İstanbul: Ayhan Matbaası; 2004. s.75-83
22. Steinberg G, Bahnson R, Bromsan S, Middleton R, Wajzman Z, Wehle M (The Valrubicin Study Group). Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 2000;163(3):761-7.
23. Kurth K, Tunn U, Ay R, Schröder FH, Pavone-Macaluso M, Debruyne F et al. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol* 1997;158(2):378-84.
24. Jackson AM, Alexandroff AB, Kelly RW, Skibinska A, Esuvaranathan K, Prescott S et al. Changes in urinary cytokines and soluble intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in bladder cancer patients after bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy. *Clin Exp Immunol* 1995;99(3):369-75.

25. Thanhauser A, Böhle A, Schneider B, Reiling N, Mattern T, Ernst M et al. The induction of bacillus Calmette-Guerin activated killer cells requires the presence of monocytes and T-helper type-1 cells. *Cancer Immunol Immunother* 1995;40(2):103-8.
26. Kavoussi LR, Brown EJ, Ritchey JK, Ratliff TL. Fibronectin-mediated Calmette-Guerin bacillus attachment to murine bladder mucosa: requirement for expression of an antitumor response. *J Clin Invest* 1990;85:62-7.
27. Huygen K, Van Vooren JP, Turneer M, Bosmans R, Dierckx P, De Bruyn J. Specific lymphoproliferation, gamma interferon production and serum immunoglobulin G directed against a purified 32 kDa mycobacterial protein antigen (P32) in patients with active tuberculosis. *Scand J Immunol* 1988;27(2):187-94.
28. Prescott S, James K, Hargreave TB, Chisholm GD, Smyth JF. Intravesical Evans strain of BCG therapy: quantitative immunohistochemical analysis of the immune response within the bladder wall. *J Urol* 1992;147(6):1636-42.
29. Kamat MR, Kulkarni JN, Tongaonkar HB, Dalal AV. Intravesical bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer: experience with Danish 1331 strain. *J Urol* 1994;152(5):1424-8.
30. Kolodziej A, Dembowski J, Zdrojowy R, Wozniak P, Lorenz J. Treatment of high-risk superficial bladder cancer with maintenance bacille Calmette-Guerin therapy: preliminary results. *BJU International* 2002;89:620-2.
31. Witjes JA, Caris CT, Mungan NA, Debruyne FM, Witjes WP. Results of a randomized phase III trial of sequential intravesical therapy with mitomycin-C and bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin-C alone in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1998;160(5):1668-71.
32. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin-C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term follow up. *J Urol* 1999;161(4):1120-3.
33. Rintala E, Jauhiainen K, Kaasinen E, Nurmi M, Alfthan O (Finnbladder Group). Alternating mitomycin-C and bacillus Calmette-Guerin instillation prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta to T1) superficial bladder cancer. *J Urol* 1996;156(1):56-9.
34. Krege S, Giani G, Meyer R, Otto T, Rübner H. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin-C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1996;156(3):962-6.
35. Kim HH, Lee C. Intravesical mitomycin-C instillation as a prophylactic treatment of superficial bladder tumor. *J Urol* 1989;141(6):1337-9.
36. Atahan Ö, Kaygılı Ö, Metin A. Yüzeyel mesane tümörlerinde intravezikal immün bacillus Calmette-Guerin tedavisi sonuçlarının sadece transüretral rezeksiyon sonuçları ile karşılaştırılması. *Türk Üroloji Dergisi* 1995;21:212-6.

37. Baykara M, Kılıç S, Danişman A, Kukule E, Güntekin E, Sevük M. Yüzeyel mesane tümörlerinde intravezikal bacillus Calmette-Guerin tedavisinin etkinliği. Türk Üroloji Dergisi 1997;23:31-6.
38. Melekos MD, Chionis H, Pantazakos A, Fokaefs E, Paranychianakis G, Dauaher H. Intravesical bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. J Urol 1993;149(4):744-8.
39. Doğan A, Tatlışen A, Yılmaz U, Karacagil M. Yüzeyel mesane kanseri tedavisinde BCG ve thiotepa uygulamaları. Türk Üroloji Dergisi 1998;24:28-33.
40. Lamm DL, Thor DE, Haris EC. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. J Urol 1980;124(1):38-40.
41. Schellhammer PF, Ladago LE, Fillion MB. Bacillus Calmette-Guerin for superficial transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1986;135(2):261-4.
42. Gardmark T, Jahnson S, Wahlquist R, Wijkström H, Malmström PU. Analysis of progression and survival after 10 years of a randomized prospective study comparing mitomycin-C and bacillus Calmette-Guerin in patients with high-risk bladder cancer. BJU Int 2007;99(4):817-20.
43. Sylvester RJ, Van Der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2002; 168(5):1964-70.
44. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin-C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol 2003;169(1):90-5.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2008 / 36
	PROTOKOL ADI	Mesanenin yüzeysel üroepitelyal tümörlerinde transüretral tümör rezeksiyonu sonrası Mitomisin-C ve Bacille-Calmette-Guerin (BCG) uygulamasının progresyon ve rekürrense yönelik etkinliğinin değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Osman İNCİ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Üroloji Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	Araştırmacıların kendileri
	FAZİ	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☒ Ulusal ☐ Çok Merkez ☐ Uluslararası

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	13.03.2008		☒ Türkçe ☐ İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			☐ Türkçe ☐ İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	13.03.2008		☒ Türkçe ☐ İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			☐ Türkçe ☐ İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 06 /22	Tarih: 20. 03. 2008
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Osman İNCİ'nin sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Mustafa Gürkan YENİCE'nin tezini araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**) (E H)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	
Doç. Dr. Gürkan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

P. Akata