



T.C

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA SAğLIK UYGULAMA ARAşTIRMA MERKEZİ

ÜROLOJİ KLİNİğİ

**YÜKSEK RİSKLİ KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE
TÜMÖRLERİNDE SEKONDER TRANSÜRETRAL
REZEKSİYON SÜRESİNİN REKÜRRENS VE PROGRESYON
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. Demirhan Örsan DEMİR

Tez Danışmanı: Doç. Dr Ömer Gökhan DOLUOğLU

Klinik Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Koray AğRAS

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Üroloji uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve becerileriyle bizleri eğiten asistanlığımın farklı dönemlerinde çalıştığım kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ali AYYILDIZ ve Doç. Dr. Berkan REŞORLU' ya teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Sabır ve istekle bilgisini bizlere aktaran yalnız iyi bir hekim değil iyi bir insan olmamız için de tecrübeleriyle ufkumuzu açan değerli hocam Prof. Dr. Koray AĞRAS' a, her koşulda bizlere ağabeyliğini hissettiren idari sorumlumuz Op. Dr. Erim ERSOY' a teşekkür ve saygıyı borç bilirim. Uzmanlık tez çalışmalarım boyunca ve asistanlığım süresince bilgi ve tecrübesiyle desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Ömer Gökhan DOLUOĞLU' na teşekkür eder saygılarımı sunarım. Ayrıca Doç. Dr. Berat Cem ÖZGÜR, Doç. Dr. Tolga Karakan ve Op. Dr. Ahmet Metin Hasçıçek' e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince her zaman ağabey olarak gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hekimlik sanatını bütün yönleriyle öğrendiğim uzman ağabeylerime teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık tez çalışmalarına verdiği destek nedeniyle Op. Dr. Arif DEMİRBAŞ' a ve şu an uzmanlıklarını yapmakta olan diğer kıdemlilerime teşekkür eder meslek hayatlarında başarılar dilerim. Asistanlık sürecinin zorluklarını beraber yaşadığımız halen beraber çalışmakta olduğum bütün asistan arkadaşlarıma teşekkür eder, meslek hayatlarında başarılar dilerim. Ayrıca aynı ekipte çalıştığımız servis ve ameliyathane hemşirelerimiz ile yardımcı sağlık personellerimize gösterdikleri emek ve özveri için teşekkür ederim.

Sınırsız sevgi, emek ve özverileriyle beni bugünlere getiren, verdikleri eğitimle her koşulda insani değerleri ön planda tutan prensipleri kazanmamı sağlayan çok değerli babam ve anneme; sevgi ve desteklerini her zaman hissettiren kıymetli ablalarımın teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Koşullar ne olursa olsun hayatıma her zaman güzellikler katan, geleceğe umutla bakmamı sağlayan varlığıyla gurur duyduğum kıymetli hayat arkadaşım Tuğba DEMİR' e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Demirhan Örsan DEMİR

KISALTMALAR

BCG	: Bacillus Calmette Guerin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAU	: European Association of Urology
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment
İVP	:İntravenöz Pyelografi
CIS	: Karsinoma in Situ
KİOMK	: Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri
NSAİİ	: Non Steroid Antienflamatuvar İlaç
TUR-MT	: Trans Üretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
HASTALAR VE YÖNTEM	34
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA.....	44
SONUÇLAR.....	49
KAYNAKLAR.....	50
ÖZGEÇMİŞ	57
EKLER	59

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. En çok kullanılan idrar belirteçleri	12
Tablo 2. Mesane kanseri TNM sınıflandırması.....	15
Tablo 3. DSÖ'nün 1973 ve 2004 mesane kanseri derecelendirmesi.....	16
Tablo 4. DSÖ 2016 mesane kanseri sınıflaması	17
Tablo 5. EORTC KİOMK için risk sınıflaması.....	19
Tablo 6. EORTC KİOMK için rekürrens ve progresyon skorlaması.....	20
Tablo 7. Toplam skora göre rekürrens olasılıkları	20
Tablo 8. Toplam skora göre progresyon olasılıkları	21
Tablo 9. BCG'nin sistemik yan etkilerine yaklaşım.....	29
Tablo 10. BCG başarısızlığı, BCG refraktör tümör ve BCG intoleransı	30
Tablo 11. BCG başarısızlığı sonrası tedavi seçenekleri	31
Tablo 12. Yüzeyel mesane kanserinde EAU'nun önerdiği tedavi protokolleri	33
Tablo 13. Hastaların demografik verileri.....	36
Tablo 14. İntraoperatif ve postoperatif veriler.....	37

Tablo 15. Grupların rekürrens ve progresyon karşılaştırmaları.....	38
Tablo 16. Kaplan Meier rekürrenssiz sağ kalım analizi	38
Tablo 17. Kaplan Meier progresyonsuz sağ kalım analizi	39
Tablo 18. Hastaların demografik verileri	40
Tablo 19. İntraoperatif ve postoperatif veriler	41
Tablo 20. Grupların rekürrens ve progresyon açısından karşılaştırılması	41
Tablo 21. Kaplan Meier rekürrenssiz sağ kalım analizi	42
Tablo 22. Kaplan Meier progresyonsuz sağ kalım analizi	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İdrar torbasının dolu hali	4
Şekil 2. İdrar torbasının boş hali	4
Şekil 3. Mesanenin komşulukları	4

Şekil 4. Erkek mesanesinin komşulukları	6
Şekil 5. Kadın mesanesinin komşulukları.....	6
Şekil 6. Mesanenin iç yapısı	7
Şekil 7. Mesanenin genel görünümü.....	7
Şekil 8. Kaplan Meier rekürrensiz sağ kalım analizi	39
Şekil 9. Kaplan Meier rekürrensiz sağ kalım analizi	42
Şekil 10. Kaplan Meier progresyonsuz sağ kalım analizi.....	43

ÖZET

Amaç

Kas invaziv olmayan yüksek riskli mesane kanserlerinde ilk transüretal rezeksiyon-mesane tümörü (TUR-MT) ile sekonder transüretal rezeksiyon arasındaki sürenin rekürrens ve progresyon üzerinde etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve yöntem

Yeni tanı almış kas invaziv olmayan yüksek riskli mesane kanseri olan 38 hasta çalışmaya alındı. Sekonder TUR-MT'nin ilk ameliyattan 2-4 hafta sonra yapıldığı 13 hasta Grup 1, 4-6 hafta sonra yapılan 11 hasta Grup 2, 6-8 hafta sonra yapılan 14 hasta Grup 3 olarak sınıflandırıldı. Bütün hastalara sekonder TUR-MT' den sonra en az 1 yıl intravezikal BCG tedavisi uygulandı. Gruplar yaş, cinsiyet, sigara öyküsü ve ailede malignite öyküsü gibi tanımlayıcı özellikleri ve tümör sayısı, boyutu, evresi gibi intraoperatif ve postoperatif veriler açısından karşılaştırıldı. Gruplar rekürrens ve progresyon açısından karşılaştırıldıktan sonra Kaplan Meier analizi ile rekürrenssiz ve progresyonsuz sağ kalım analizi yapıldı.

Bulgular

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3' deki hastalar yaş (67.23 ± 84.43 , 68.63 ± 8.29 , 66.85 ± 11 , $p=0.804$), cinsiyet ($p=0.508$), sigara öyküsü (%84.6, %72.7, %78.6, $p=0.775$) ve ailede malignite öyküsü (%15.4, %9.1, %21.4, $p=0.702$) açısından karşılaştırıldığında gruplar benzerdi. Grupların ortalama takip süreleri sırasıyla 64.69 ± 26.22 , 43.90 ± 23.44 ve 71.42 ± 32.24 olarak hesaplandı ($p=0.056$). Grup 1' de tümör boyutu 44.23 ± 21.68 , Grup 2' de 58.63 ± 27.93 , Grup 3' de ise 37.5 ± 15.41 mm olarak bulundu ($p=0.134$). Grupların tümör sayıları tek ya da multiple olarak karşılaştırıldığında da gruplar istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0.399$). Grupların tümör evreleri ($p=0.230$) ve gradeleri ($p=0.361$) karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Grup 1' de 1 (%7.7), Grup 2' de 1 (%9.1), Grup 3' de 2 (%14.3) hastada karsinoma in situ saptandı ($p=0.842$). Grup 1' de 2 (%15.4), Grup 2' de 5 (%45.5), Grup 3' de ise 5

(%35.7) hastada rekürrens görüldü ($p=0.263$). Gruplar progresyon açısından karşılaştırıldığında ise Grup 1' de hiçbir hastada progresyon gözlenmezken Grup 2' de 1 (%9.1), Grup 3' de ise 3 (% 21.4) hastada progresyon görüldü ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.190$). 1 yıllık Kaplan Meier sağ kalım analizine göre Grup 1' de %84.6 oranında, Grup 2' de %54.5, Grup 3' de ise %64.3 oranında rekürrenssiz sağ kalım oranı olduğunu gördük ve gruplar istatistiksel açıdan benzerdi ($p=0.48$). 1 yıllık Kaplan Meier sağ kalım analizine göre Grup 1' de %100 oranında, Grup 2' de %90.9, Grup 3' de ise %78.6 oranında progresyonsuz sağ kalım oranı olduğunu gördük ve gruplar istatistiksel açıdan benzerdi ($p=0.165$).

Sonuç

Çalışmamıza göre yüksek riskli kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde İlk TUR-MT ile sekonder TUR-MT arasında geçen sürenin rekürrens ve progresyon üzerine etkisini saptayamadık.. Ancak bu sonuçlar en az 1 yıllık intravezikal BCG tedavisi alan hastalar için geçerlidir.

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri, transüretal rezeksiyon, rekürrens, progresyon

ABSTRACT

The effect of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer

Abstract

Aim

We aimed to investigate whether the time between first transurethral resection-bladder tumor (TUR-BT) and second transurethral resection in high risk non-muscle-invasive bladder cancer has an impact on recurrence and progression.

Patients and methods

The study included 38 patients with newly diagnosed high-risk non muscle invasive bladder cancer. All patients underwent intravesical BCG treatment for at least 1 year after the second TUR-BT. In Group 1, the second TUR-BT was performed 2-4 weeks after the first operation and included 13 patients, in Group 2, the second TUR-BT was performed 4-6 weeks after the first operation and included 11 patients, in Group 3, the second TUR-BT was performed 6-8 weeks after the first operation and included 14 patients. The groups were compared in terms of age, gender, smoking and family history of malignancy, and the number of tumors, size, stage as intraoperative and postoperative data. Kaplan Meier survival analysis without recurrence and without progression were performed after comparing the groups in terms of recurrence and progression.

Results

Patients in Group 1, Group 2 and Group 3 age (67.23 ± 84.43 , 68.63 ± 8.29 , 66.85 ± 11 , $p = 0.804$), gender ($p = 0.508$), smoking history (84.6%, 72.7%, 78.6%, $p=0.775$) and family history of malignancy (15.4%, 9.1%, 21.4%, $p = 0.702$) compared to the groups were similar. The mean follow up period of the groups was 64.69 ± 26.22 , 43.90 ± 23.44 and 71.42 ± 32.24 , respectively ($p=0.056$). In Group 1, the tumor size was

44.23 ± 21.68, in Group 2 58.63 ± 27.93 and in Group 3 37.5 ± 15.41 mm and the groups were statistically similar ($p = 0.134$). When the number of tumors in groups were compared as single or multiple, the groups were statistically similar ($p = 0.399$). There was no statistically significant difference between the tumor stages ($P=0.230$) and the grade ($p=0.361$) of the groups. In Group 1, 1 patient (7.7%), in Group 2, 1 patient (9.1%), in Group 3, 2 patients (14.3%), carcinoma in situ was detected and the groups were statistically similar ($P=0.842$). Recurrence was observed in 2 (15.4%) patients in Group 1, 5 (45.5%) in Group 2 and 5 (35.7%) in Group 3, and the groups were statistically similar ($p = 0.263$). When the groups were compared in terms of progression, no progression was observed in any of the patients in Group 1, 1 (9.1%) in Group 2 and 3 (21.4%) in Group 3, and no statistically significant difference was found between the groups ($p = 0.190$). According to Kaplan Meier survival analysis, there was a 84.6% recurrence free survival in Group 1, 54.5% in Group 2 and 64.3% in Group 3, and the groups were statistically similar ($p = 0.48$). According to Kaplan Meier survival analysis, there was a 100% progression free survival rate in Group 1, 90.9% in Group 2, and 78.6% in Group 3, and the rate of progression-free survival was statistically similar ($p = 0.165$).

Conclusion

The time between first TUR-BT and second TUR-BT has no effect on recurrence and progression in high-risk non-muscle invasive bladder cancer. However, these results are valid for patients receiving at least one year of intravesical BCG treatment.

Key words: bladder cancer, trans urethral resection, recurrence, progression



1-GİRİŞ ve AMAÇ

Mesane kanseri üriner sistem maligniteleri arasında en sık görülen 2. kanserdir[1]. ABD ve Avrupa’da tüm kanserlerin % 5-10’unu oluşturur[2]. Türkiye’ye ait ilk nüfus tabanlı veriler, mesane kanserinin Türkiye’de erkeklerde en sık görülen ürolojik kanser olmakla kalmayıp tüm kanserler içinde en yaygın kanserlerden biri olduğunu da göstermektedir[3].

Mesane tümörleri, % 90’ dan fazla oranda değişici epitel hücreli karsinomdurlar ve olguların yaklaşık % 75’inde kasa invaze olmayan yani yüzeysel tümörlerdir [1,2]. Transüretral rezeke edilen tümörlerin büyük çoğunluğu rekürrens gösterse de yüzeysel kalır. Yaklaşık %20-30’u kasa invaze olur yani progresyon gösterir [4]. Trans üretral mesane tümörü rezeksiyonu (TUR MT) sonrası tedavi seçeneklerinin kolay ve etkili kullanılabilmesi için hastalar prognostik faktörleri göz önüne alınarak risk gruplarına göre sınıflandırılmalıdır. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) tarafından oluşturulmuş sınıflamada hastalar düşük,orta ve yüksek riskli olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır ve her grubun takip ve tedavi protokolleri birbirinden farklıdır. Düşük riskli hastalara tümör ekimini önlemek için post operatif erken dönemde tek doz kemoterapi instilasyonu önerilirken yüksek riskli hastalara nüks ve progresyon oranlarını düşürmek için 1-3 yıllık Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisi önerilmektedir[5].

İlk TUR MT’nin patolojisine göre tüm yüksek riskli tümörlere sekonder TUR MT yapılması önerilmektedir[4,6]. Yapılan çalışmalarda sekonder TUR MT yapılan hastalarda % 30-70 arasında rezidüel tümör, yaklaşık % 20 oranlarında da evreleme hatası saptandığı görülmüştür [4,7]. Rezidüel tümör saptanma oranı yüksek riskli tümörlerde daha fazladır [8]. Ayrıca yapılan çalışmalarda sekonder TUR MT’ nin nüks oranlarını azalttığı da görülmüştür [4,6,7]. Bu nedenlerle ilk TUR MT’den 2-6 hafta sonra sekonder TUR MT yapılması önerilmektedir [4-6,8]. İlk TUR MT ile sekonder TUR MT arasındaki süre literatürde 2-6 hafta olarak belirtilse de bunu kanıtlayan bilimsel çalışma sayısı kısıtlıdır ve kesin bir konsensus da yoktur [1].

Bu çalışmada amaç kas invaziv olmayan yüksek riskli mesane tümöründe ilk TUR MT ile sekonder TUR MT arasındaki sürenin nüks ve progresyon üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. MESANENİN EMBRİYOLOJİSİ

4. ve 6. haftalar arasında, ürorektal septum, kloaka zarına doğru büyüyerek kloakayı önde primitif ürogenital sinüs ve arkada anorektal kanal olmak üzere ikiye ayırır. Primitif ürogenital sinüs; kraniyal vezikal parça, orta parça ve kaudal parça olmak üzere 3 kısımdan oluşur. En büyük parça olan kraniyal vezikal parça allantoisle devam eder ve mesane bu kısımdan oluşur. Ayrıca mesanenin epiteli de kraniyal vezikal kısımdan oluşur. Orta parçadan kadında üretranın tamamı ve erkekte prostatik üretra oluşur. Kaudal kısım ise dış genital sistemi oluşturur. Mesanenin kas ve bağ dokuları, bunların çevresindeki splanknik mezenşimden köken alır. Mesane genişlerken, mezonefrik kanalların distal kısımları dorsal duvarın yapısına katılır ve bu bölgeden mesanenin trigon bölgesini oluşturur. İlk başlarda mesanenin üst kısmı allantoisle devam ederken sonraları allantois lümeni normal şartlar altında bütünüyle dejenere olur ve kalın fibröz bir kordon olan urakusa dönüşür. Urakus umblikusla mesane kubbesi arasında uzanır ve erişkinlerde mediyal umblikal ligamenti oluşturur. Mediyal umblikal ligament, umblikal arterlerin fibröz kalıntısıdır [9].

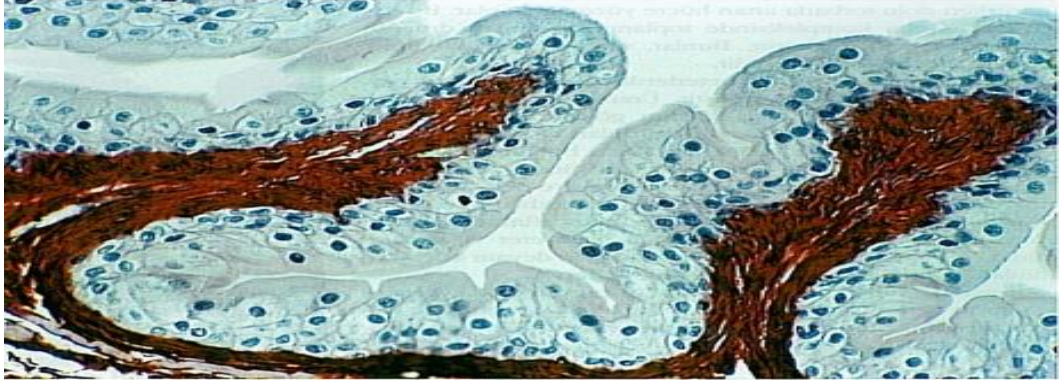
2.2 MESANENİN HİSTOLOJİSİ

Mesane işeme için gerekli intravezikal sağlanıncaya kadar idrarın depolandığı organdır. Boyut ve biçimi mesane doluluk oranına göre değişir. Mesane boşken mukozal katlantılar (rugae) içerirken idrarla doldukça mukozal katlantılar düzleşir [Şekil 1,2]. Mesane lümeni üreterler ve böbrek kaliksleriyle kısmen benzerlik gösteren bir yapıya sahiptir ve değişici epitel hücreleriyle döşelidir özel olarak bu yapıya epitelyum da denir. Mesanenin apeksinde üçgen şeklinde embriyolojik orijini mesanenin diğer kısımlarından farklı bir bölüm bulunur ve buraya **trigone** denir. 2 üreter ve üretranın açılış yeri buradadır. Trigone bölümü embriyonik mesonefrik kanallardan oluşur. Mesane içten dışa doğru şu 3 tabakadan oluşur; Tunika mukoza, Tunika muskularis ve Tunika adventisya [Şekil 3].

T. mukoza: Lamina epilyalis ve lamina propria olmak üzere 2 katmandan oluşur. Lamina epilyalis mesane boşken 6-8 sıralıyken doluyken 2-3 sıralıdır. Hücreler birbirlerine desmozomlarla ve yüzey interdigitasyonlarıyla sıkıca bağlanmışlardır. Yüzeyel hücrelerde desmozomlar daha sık bulunur. Ayrıca, en üst sıradaki epitellerin apikal sitoplazmalarında, desmozomal bağlantılara doğru uzanan sık tonofilamanlar ve küçük veziküller (bu veziküller gerilme sırasında rezerv hücre membranı olarak kullanılır) içeren kısmı krusta adını alır. Değişici epitelin bu şekildeki yapısı kesede idrar biriktiği zaman hücrelerinin birbirleriyle bağlantılarını kaybetmeden, yırtılıp kopmaksızın yerlerini ve şekillerini değiştirmelerine olanak sağlar. Lamina propria kollajen demetlerden zengindir ve oldukça vaskülerizedir. Lamina propriada bez bulunmaz.

T. muskularis: Mesanenin muskuler tabakası 3 tabakalıdır ve düz kas yapısındadır ve **deürsör** olarak da isimlendirilir. İçte ince longitudinal tabaka, ortada kalın sirküler tabaka ve dışta ince longitudinal tabaka bulunur. 3 katman arasında geniş gevşek bağ dokusu vardır. Ortadaki sirküler tabaka, üretranın internal açıklığı etrafında internal sfinkter kası(sphincter urethra internum) oluşturur.

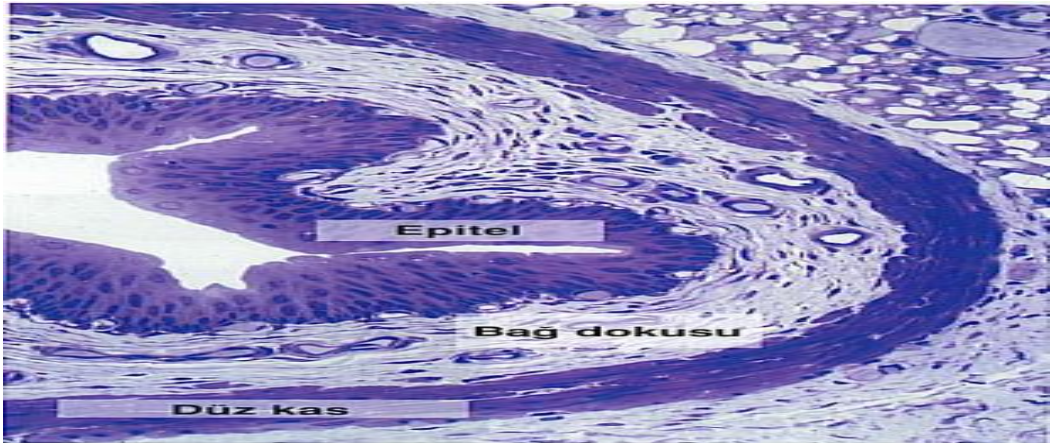
T. adventisya: Bol miktarda elastik lifler içeren düzensiz sıkı kollajenöz bağ dokusu yapısındadır. Damar ve sinirden zengindir [10,11].



Şekil 1. İdrar torbasının dolu hali [12]



Şekil 2. İdrar torbasının boş hali [12]



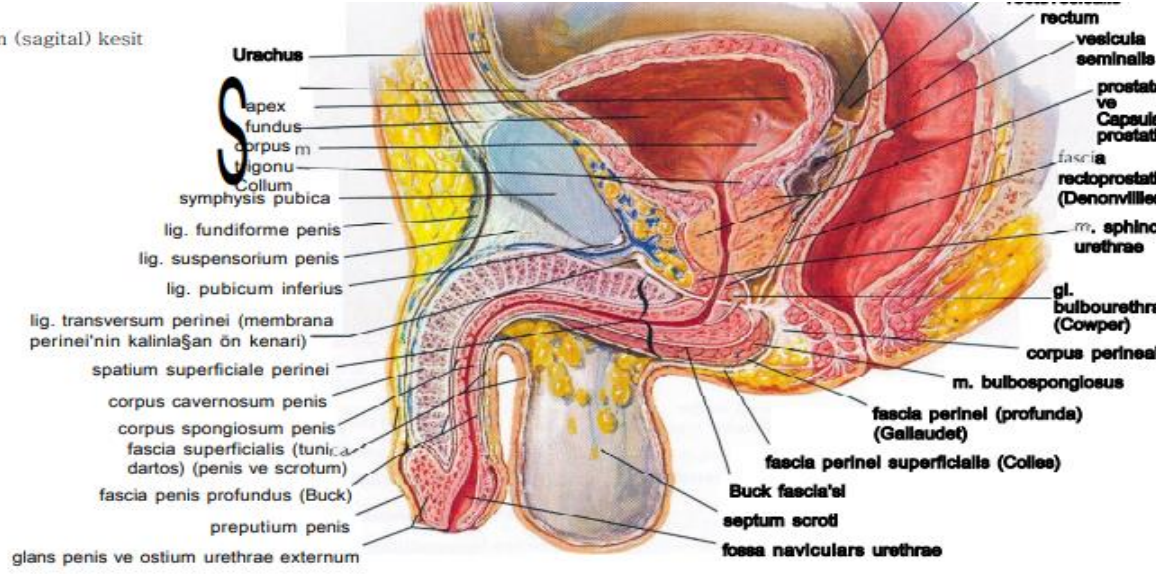
Şekil 3. Mesanenin katmanları [12]

2.3. MESANENİN ANATOMİSİ

Mesane pelvik yerleşimli içi boş bir organdır. Erişkinlerde mesane boşken simfizis pubisin arkasında pelvis minör içindeyken yeni doğanlarda ve çocuklarda daha yukarıda yer alır. Mesane boşken palpe edilemez ve şekli ve boyutu doluluğuna göre değişir. Mesane üçgen şeklindedir, 4 bölüme ayrılır: apex vesicae, fundus vesicae, collum vesicae ve corpus vesicae. En üst noktası olan apeks karın ön duvarına doğru uzanır ve embriyolojik olarak urakusun artığı olan ligamentum umblicale medianum ile umblikusa bağlanır. Bunun üzerinde plica umblicale mediana ve yanlarında plica umblicale medialisler bulunur. Fundus vesicae mesane bazisidir. erkeklerde rectumla komşudur. Rectumla arasında yukarı kısımda excavatio rectovesicalis denilen periton çıkması ile aşağıda vesicula seminalis ve ductus deferentisin ampullası bulunur. Kadınlarda vagina'nın ön duvarı ile (aralarında excavatio vesicouterina denilen periton çıkması bulunur) komşudur. Collum vesicae mesanenin en alt kısmıdır, erkekte prostat üzerinde, kadında ise pelvik tabanın üzerindedir, mesanenin üretraya açıldığı kısım buradadır. Corpus vesicae mesanenin geri kalan kısmıdır. Üst yüzü periton ile örtülüdür. Kadınlarda corpus uteri ve cervix uteri seviyesinde periton yoktur burası ile rectum arasındaki periton çıkmasına excavatio vesicouterina denir. Mesane içinde 2 üreter orifisi ve mesane boynu arasındaki üçgen şeklindeki alana trigone denir.

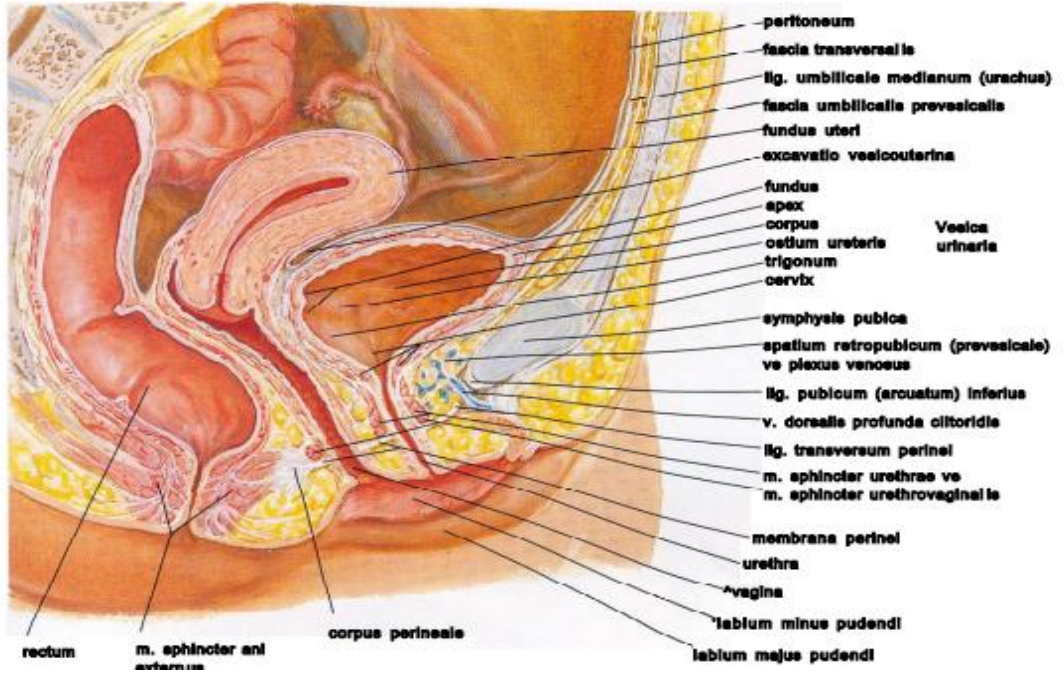
Mesane arterileri a. iliaca internanın (a. hipogastrica) dalları olan a. vesicalis superior ile inferior, a. Obturatoria ve a. gluteus inferior'dur (kadında a. uterina ve a. vaginalis) . Mesane venleri plexus venosus vesicalis ve prostaticus'a drene olur bunlar da v. iliaca interna' drene olur. Lenfatikleri nodi iliaci externi ve interni'dir. Mesane sinirleri plexus hypogastricus inferior'dan gelir. Parasempatikleri, nn. splanchnici pelvici (nn. errigentes) aracılığı ile S₂ – 4'den gelir. Sempatikleri T₁₁ – L₂den gelir [11,13] [Şekil 4-7].

Median (sagital) kesit

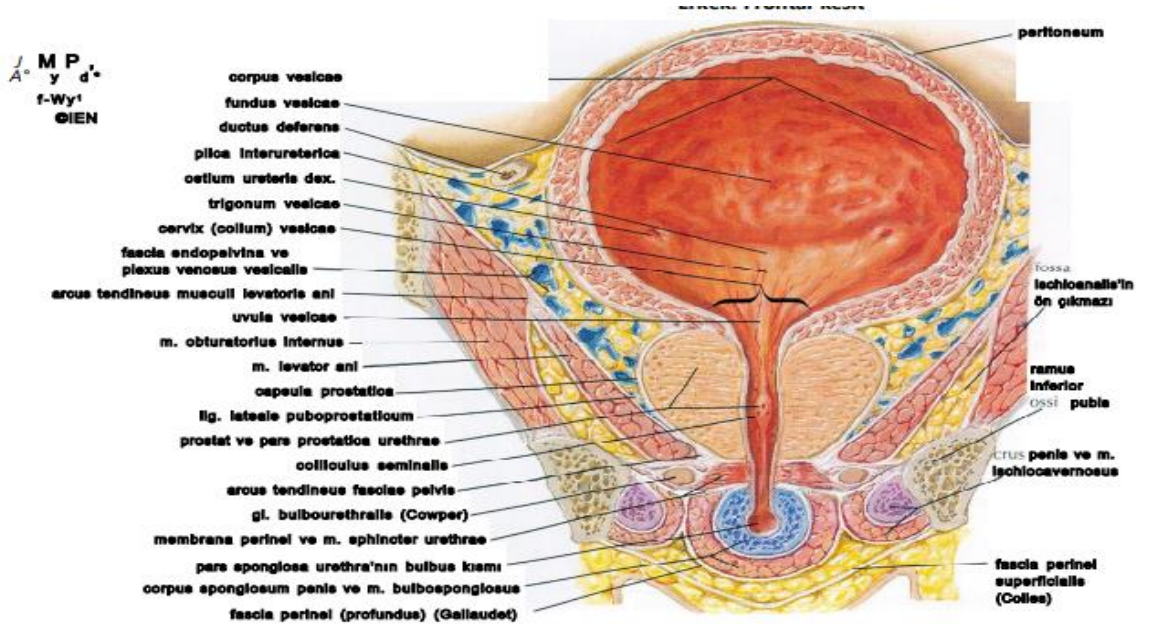


Şekil 4. Erkek mesanenin komşulukları [14]

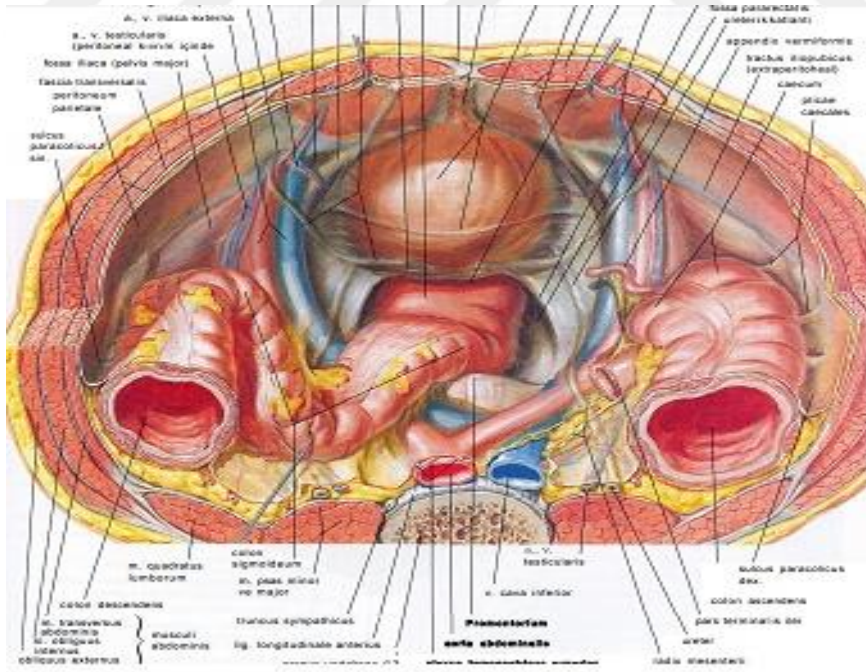
Kadın: Median kesit



Şekil 5. Kadın mesanesinin komşulukları [14]



Şekil 6. Mesanenin iç yapısı [14]



Şekil 7. Mesanenin genel görünümü [14]

2.4 MESANE KANSERİ

Mesane kanseri dünya genelinde tüm kanserler içinde 9. sırada ve kansere bağlı ölümlerde 13.sırada yer almaktadır. Mesane kanseri insidansı giderek artmaktadır. Özellikle gelişmemiş ülkelerdeki sanayileşmenin çevreye olan etkileri sonucu bu bölgelerde insidans daha da yüksektir. İnsidans ve prevalans yaş, ırk ve çevresel etmenlerle ilişkilidir ve artan yaşla birlikte artarlar. 60 yaşından sonra görülme sıklığı artsa da her yaşta görülebilir. Erkeklerde kadınlardan 3 kat daha fazla görülür ve bu farklılığa erkeklerde sigara içiminin daha fazla olmasının neden olduğu düşünülmektedir [2,7,15].

2.4.1 Etyoloji

2.4.1.1 Sigara Kullanımı

Etyolojik faktörler içinde etkisi en iyi bilinen etkendir [2,16]. Sigara dumanındaki aromatik aminlerden 4-aminobifenil ve nitrozamin gibi maddeler olası karsinojenlerdir. Sigara içenlerde mesane kanserine yakalanma riski yaklaşık 4 kat artmaktadır [7]. Sigara içiciliğinin süresi ve günlük içilen sigara sayısı da bu risk ile doğrudan ilişkilidir. Sigarayı bırakmak riski azaltsa da tamamen risk kaybolmaz. Yalnız sigara kullanımı değil, nargile,pipo ve puro gibi diğer tütün ürünlerinin kullanımı da mesane kanseri için risk faktörüdür [7,15].

2.4.1.2 Meslek ve çevresel etkenlere maruz kalma

Mesleki ve çevresel etkenler risk faktörleri arasında 2. sırada yer almaktadır[17]. 2-naptilamin, 4-4-diaminobiphenyl (benzidine), 4,4çmetilenedianilin ve o-toluidin gibi benzen türevleri ve arilamin gibi aromatik aminlerin kullanıldığı boya, lastik ve tekstil sanayide çalışan işçilerde mesane kanseri riskinde artış olduğu bildirilmiştir [18]. Çevresel etmen olarak da son çalışmalarda içme suyundaki arsenik varlığının da mesane kanseri için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [19].

2.4.1.3 Beslenme ve ilaç kullanımı ilişki faktörler

Besin veya metabolitlerinin idrar yoluyla atilabilmesi sonucu ürotelyomla etkileşimi olabilmektedir. Bu durum da beslenmenin bir risk faktörü olabileceğini gündeme getirmiştir. Özellikle Akdeniz tipi beslenmenin ve meyve tüketiminin koruyucu etkisi bilinirken tuzlanmış et, salamura sebze ve soyanın riskli gıdalar olabileceği düşünölmektedir [7]. Metabolik sendromun da risk faktörü olabileceği düşünölerek yapılan çalışmalar da vardır. Bunlardan bir tanesinde glisemik yükün fazla olduğu bazı karbonhidratlı gıdaların da risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmıştır [20]. Kahve ve çay tüketiminin de risk faktörü olduğu düşünölse de, tüketimin fazla olduğu kişilerde sigara bağımlılığının da yüksek olması sebebiyle çalışmalar sınırlı sayıdadır. İşkandinav ölkelerinde yapılan bir çalışmada yüksek kahve tüketiminin sigaradan bağımsız olarak mesane kanseri riskini artırdığı sonucuna ulaşılmıştır [21]. Fazla su tüketiminin, idrardaki karsinojen konsantrasyonunun düşüşüne ve/veya bu karsinojenlerin boşaltma ferakansını arttırarak ürotelyum ile olan temasının düşüşüne neden olduğu ve karsinoma riskini azalttığı gösterilmiştir[22]. Mesane kanseri ile ilişkisi kesin olarak kanıtlanmış tek ilaç siklofosfomiddir. Bu ilacın metabolitlerinden akrolein ve fosfamid mustard DNA'da mutajenik etki yapmaktadır. Bu tedavi sırasında MESNA kullanılarak akrolein inaktive edilebilir ve mesane kanseri riski azaltılır [7].

2.4.1.4 Üriner sistem enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonları, kalıcı kateter ya da mesane taşı varlığında mesane kanseri için riskin arttığı gösterilmiştir. Patojen mikroorganizmalara bağlı mesanede nitrit ve nitrozaminlere bağlı hücre proliferasyonunun arttığı düşünölmektedir. Özellikle tekrarlayıcı ve kronik enfeksiyonlar için risk artışı söz konusudur. şistozomiazis enfestasyonu da skuamöz hücreli kanserle ilişkilidir ve endemik bölgelerde azımsanmayacak oranda saptanmaktadır [2,7,23].

2.4.1.5 Radyasyon

Özellikle 2. Dünya Savaşı'nda kullanılan atom bombasının Japonya'daki etkileri görüldükten sonra yüksek doz radyasyonun çeşitli kanserler için risk faktörü olduğu düşünülmüş bunlar da bilimsel çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Kadınlarda serviks veya over kanseri erkeklerde ise prostat kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda mesane kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir [24,25].

2.4.1.6 Kalıtsal faktörler

Mesane kanserli hastaların 1. derece akrabalarında mesane kanseri görülme riski, ailesinde mesane kanseri olmayanlara göre 2 kat daha fazladır [26]. Genetik özelliklere bakıldığında 9. kromozom kayıpları mesane tümörleri ile ilişkili bulunmuştur. Papiller tümörler RAF/MEK/ERK yolağındaki genlerin değişimi ile ilgiliyken non-papiller invaziv tümörler p53 ve pRb yolağındaki genlerin değişimiyle ilişkilidir [7].

2.4.2 Tanı

2.4.2.1 Semptom ve bulgular

Mesane kanserinde en sık görülen semptom ağrısız pıhtılı hematürüdür. Sigara içicisi ileri yaş erkek hastalarda makroskopik hematüri öncelikle mesane kanserini düşündürmelidir[2]. Yalnız makroskopik hematüri değil mikroskopik hematüri de görülebilir. Ayrıca dizüri, urgency gibi alt üriner sistem semptomları da görülebilir. Bu semptomlar sistit ya da benign prostat hiperplazisi gibi hastalıklarda da görülebilmesine rağmen inatçı semptomlarda ileri tetkikler yapılmalıdır. Özellikle karsinoma in situ (CIS) olgularında bu semptomlar sık görülmektedir. Bunun dışında diğer malignansilerde de görülen kilo kaybı veya pelvik kitlelerde görülebilen hidronefroz diğer bulgular olabilir [15]. Özellikle hastalığın başlangıç dönemlerinde fizik muayene bulgusu saptanmazken tanı almış hastada anestezi altında yapılan bimanuel muayene tümör palpe edilmeye çalışılır. Eğer tümör palpe edildiyse mobil

olup olmadığına bakılır. Ameliyat sonrası tekrar bimanuel muayene yapılır ve halen palpe edilen tümör olup olmadığına bakılır.

2.4.2.2 Laboratuvar incelemesi

Mikroskopik hematüri hastaların tamamına yakınında görülen bir bulgu olduğundan tam idrar analizi ve idrar mikroskopisine bakılmalıdır. Bu aynı zamanda pyüriyi de göstereceğinden idrar yolu enfeksiyonuna da ortaya koyacaktır. Ayrıca tam kan sayımı ve biyokimya da istenmelidir. Özellikle uzun süreli hematürilerde tam kan sayımı anemiyi varlığını da ortaya koyacaktır[2].

2.4.2.3 Görüntüleme

Hematüri ile başvuran bir hastada üriner sistem ultrasound ucuz ve kolay ulaşılır olması nedeniyle ilk başvurulacak görüntüleme yöntemidir. Mesanedeki kitlenin ve üreter orifis tutulumuna bağlı hidroüreteronefrozun değerlendirilmesine olanak verir. Seçilmiş hastalarda (trigon tümörleri, üreter tümörü şüphesi ya da yüksek riskli olduğu düşünülen tümörler gibi) bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi ya da intravenöz pyelografi (İVP) gibi kontrastlı görüntüleme yöntemleri uygulanabilir [5]. Günümüzde BT teknolojisinin gelişmesi ile İVP eski popülerliğini yitirmiştir. İVP’de toplayıcı sistem ve hidronefroz varlığı değerlendirilirken kitle dolum defekti şeklinde görülür. BT’ de tümör derinliği, yaygınlığı, perivezikal alan, uzak metastazlar ve lenf nodu metastazlarını (mikrometastazlar hariç) görmek mümkün olabilir. Manyetik rezonans görüntülemenin(MRG) BT’ ye göre fazla bir üstünlüğü yokken kontrast alerjisi ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda tercih edilebilir. Ayrıca şüpheli BT bulguları olan hastalarda MRG’ den yararlanılabilir. Sanal sistoskopi son yıllarda gündeme gelen bir yöntemdir. Mesaneye hava verilerek tomografi görüntüleri alınmasıyla invaziv bir işlem olan sistoskopiye alternatif olarak düşünülmüştür ama biyopsi alınamaması ve küçük tümörlerde sensitivitesinin düşük olması nedeniyle sistoskopinin yerini alamamıştır. Mevcut herhangi bir görüntüleme yöntemiyle (BT, ultrasound, IVP) CIS tanısı koymak mümkün olmamaktadır [5].

2.4.2.4 İdrar belirteçleri

Mesane kanseri rekürrens riski yüksek olan bir hastalıktır. Özellikle transüretal rezeksiyonla tedavi edilmiş yüksek risk grubu hastalarda rekürrens sık görülmektedir ve takipler sistoskopi ve sitoloji ile yapılmaktadır [27]. Sistoskopi invaziv bir yöntem olduğundan ve takipte sık yapılması gerektiğinden hasta konforunu kötü yönde etkilemektedir. Bu nedenle non invaziv yöntem arayışları önem kazanmıştır. Bunun sonucunda idrardaki üretelyal hücreler ve proteinler kullanılarak bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar arasında BTA-Stat (Bard Diagnostics, Redmond, WA, USA), BTA-TRAK (Poly Med Co, Cortlandt Manor, NY, USA), NMP-22, BLCA-4, Immuno Cyt ve UroVysion testleri sayılabilir. UroVysion (Urovysion Systems Vysis, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA), fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemidir (Tablo 1). Bu yöntemlerin duyarlılığı idrar sitolojisine göre yüksekken özgüllükleri düşüktür ve önceki BCG tedavilerinden etkilenmektedir [5]. Bu belirteçlerin hiç birisi henüz tanı ve takipte sistoskopinin yerini alamamıştır [2,5,7,28]. (Tablo 1)

Tablo 1. En çok kullanılan idrar belirteçleri

Belirteçler	Toplam duyarlılık (%)	Toplam özgüllük (%)	Yüksek dereceli tümörlerde duyarlılık (%)
UroVysion	30-86	63-95	66-70
Microsatellit analiz	58-92	73-100	90-92
Immunocyt/uCyt	52-100	63-79	62-92
NMP-22	47-100	55-98	75-92
BTA stat	29-83	56-86	62-91
BTA TRAK	53-91	28-83	74-77
Sitokeratin	12-88	73-95	33-100

2.4.2.5 İdrar sitolojisi

Mesane kanserinde sık nüks görüldüğünden risk gruplarına göre takip protokolleri oluşturulmuştur. Sistoskopi ve idrar sitolojisi takipte büyük önem taşır. İdrar veya mesane yıkantı sıvısı sitoloji çalışması yapılır. Mesane yıkantı sıvısı idrara göre daha fazla hücre içerir [7]. Özellikle yüksek dereceli tümör ve karsinoma in situ varlığında özgülüğü yüksekken düşük dereceli tümör varlığında yanlış negatiflik oranları azımsanmayacak kadar yüksektir [29]. Yani idrar sitolojisi pozitifliği yüksek oranda üriner sistemin herhangi bir yerindeki tümöral oluşumla ilgiliyken negatifliği kanseri dışlamaz. Bu nedenle sistoskopinin yerini alamasa da takipteki yeri çok önemlidir.

2.4.2.6 Sistoskopi, biyopsi ve transüretal rezeksiyon

Sistoskop 1877 yılında Nitze tarafından tanımlandıktan sonra üroloji pratiğinin rutin bir parçası haline gelmiştir[30]. Tanısal amaçlı yapılan sistoskopi lokal anestezi altında yapılabilir hatta günümüzde fleksibl sistoskopların kullanıma girmesiyle muayenehane şartlarında bu işlem kolaylıkla uygulanmaktadır. Diğer görüntüleme yöntemleriyle tümöral oluşum saptanmışsa hasta direk genel anestezi altında sistoskopi,biyopsi veya tümörün transüretal rezeksiyonu için hazırlanır. İşlemin temel amacı tümörü gözle görmektir. Sistoskopi yapılırken işleme üretra gözlenerek başlanır. Üretrada tümöral oluşum ya da darlık yoksa mesaneye girilir ve sistematik olarak bütün mesane taranır. Mesanenin bütün duvarlarını görmek için gerekirse 70° ve 110° ‘ lik optik lensler kullanılır. Mesanedeki tümörlerin yeri, boyutu, sayısı değerlendirilip mesane diyagramına kaydedilir. CIS varlığı açısından normal mukoza da dikkatlice incelenmelidir. Bazen CIS ve yüzeysel lezyonlar klasik sistoskopide gözden kaçabilmektedir. Bu sebeple başka sistoskopi modelleri de kullanıma girmiştir. Bunlar arasında en yaygın kullanılan floresan sistoskopidir. Porfirin prekürsörü olan 5-aminolevülinik asid (ALA) veya hekzaaminolevulinatın intravezikal uygulanımı ile beraber 375–440 Nm’lik mavi ışık kullanılarak beyaz ışıkla yapılan sistoskopide görülemeyen lezyonların görülmesi sağlanabilir [31]. Eğer işlem lokal anestezi altında yapılıyorsa tümöral oluşum görülürse genel anestezi altında operasyon gerekliliği kesin olduğu için işlem sonlandırılabilir. Kesin tanı için biyopsi yapıp spesmenin patolog tarafından incelenmesi gerekir. Biyopsi punch biyopsi şeklinde yapılabileceği gibi transüretal rezeksiyon ile de yapılabilir. Lezyonun histolojik tanısı bu şekilde

konulur. Transüretral rezeksiyon ile tümörün tamamı rezeke edilebilir. Yani hem tanı hem de tedavi için uygulanır. Tümör boyutuna göre rezeksiyon stratejisi değişebilir. 1 cm'den küçük tümörlerde tek parça halinde yapılabilirken daha büyük tümörlerde yüzeyden parçalar halinde yapılır ve en son kas tabakası örneği alınır. Dokunun bozulmadan patoloğa ulaşması için zorunlu olmadıkça koterizasyon kaçınılmalıdır. İdrar sitolojisinin pozitif olduğu durumlarda mesanenin bütün duvarlarından biyopsi alınmalıdır. Mesane boynu tümörlerinde ve CIS varlığında prostatik üretradan da biyopsi alınmalıdır. Farklı yerlerden alınan biyopsi örnekleri ve kas tabakası ayrı kaplarda patoloğa gönderilmelidir [5].

2.4.3 Evreleme

TNM evrelemesi

Tedavi şekli ve takip tümörün evresine göre yapıldığından doğru bir evrelendirme şarttır. TNM evrelemesi The American Joint Commission on Cancer(AJCC) ve the International Union Cancer(IUC) tarafından ilk defa 1977 yılında geliştirilmiştir en sonuncusu 2016 yılında olmak üzere 8 defa güncellenmiştir [32] (Tablo 2).

Tablo 2. Mesane Kanseri TNM Sınıflandırılması [5]

T-Primer tümör

T0 Primer tümöre ait kanıt yok

Ta Non-invaziv papiller karsinom

Tis karsinoma in situ

T1 Tümör lamina propria dokusuna invaze

T2 Tümör kasa invaze

T2a Tümör yüzeysel kasa invaze

T2b Tümör derin kasa invaze

T3 Tümör perivezikal dokuya invaze

T3a mikroskopik olarak

T3b makroskopik olarak (mesane dışı kitle)

T4 Tümör çevre dokulara invaze

T4a Tümör prostat, uterus veya vajene invaze

T4b Tümör pelvik duvar veya abdominal duvara invaze

N-Lenf nodları

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) tek bir lenf nodu metastazı

N2 Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) multiple lenf nodu metastazı

N3 Kommon iliak lenf nodu metastazı

M-Uzak metastazlar

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

Ta, T1 ve CIS yüzeysel tümörlerdir yani kas dokusuna (detrüsör kası) invaze değildirler. CIS üretelyumda sınırlı flat tümördür ama yüksek derecelidir ve agresif bir tümördür [33].

T2 tümörler detrüsör kasına invazeyken T3a mikroskopik olarak perivezikal dokuya ulaşmış tümörlerdir. T3b tümör makroskopik olarak mesane dışına ulaşmışken T4 tümörlerde komşu organ veya abdominal duvar yayılımları vardır.

Derecelendirme (Grade)

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1973 yılında geliştirdiği sınıflama yaygın olarak kullanılan sınıflamadır. 1998 yılında DSÖ ve Uluslararası Patoloji Uzmanları Birliği (ISUP) tarafından geliştirilen yeni sınıflama 2004 yılında DSÖ tarafından güncellenip yayınlanmıştır. Yüzeysel mesane kanserleriyle ilgili yapılan klinik çalışmaların çoğunluğu 1973' teki sınıflamaya göre yapıldığından patoloji raporlarında ve klavuzlarda hala 1973 ve 2004/2016 sınıflamaları beraber kullanılmaktadır [34] (Tablo 3).

Tablo 3. DSÖ' nün 1973 ve 2004 Mesane Kanseri Derecelendirmesi [5,35]

1973 DSÖ Kas İnvaziv Olmayan Papiller Mesane Kanseri Derecelendirmesi

Üretelyal papillom

Derece 1: İyi diferansiye

Derece 2: Orta diferansiye

Derece 3: Kötü diferansiye

2004 DSÖ İnvaziv Olmayan Papiller Mesane Kanseri Derecelendirmesi

İnverted üretelyal papillom

Üretelyal papillom

Düşük malignite potansiyeline sahip papiller üretelyal neoplazi (PUNLMP)

Düşük dereceli papiller üretelyal karsinom

Yüksek dereceli papiller üretelyal karsinom

Papiller olmayan (düz) lezyonlar

Malignite potansiyeli bilinmeyen üretelyal proliferasyonlar (atipik olmayan veya papiller olmayan düz lezyonlar)

Anlamı bilinmeyen atipi

Üretelyal displazi

Üretelyal CIS

1973 yılındaki sınıflamada Derece 1'lerin tamamı ve Derece 2'lerin bir kısmı 2004' teki revizyondan sonra düşük dereceli papiller üretelyal karsinom olarak sınıflandırılırken Derece 2'lerin bir kısmı ve Derece 3'lerin tamamı yüksek dereceli papiller üretelyal karsinom olarak sınıflandırılmıştır [36].

2.4.4 Mesane kanseri histolojik sınıflandırma

Mesane kanserlerinin % 90' ı transizyonel hücreli kanserlerden oluşur. % 5 oranında skuamöz hücreli karsinom, % 2 oranında adenokarsinomlar ve diğer tümörlerin toplamı da % 2-3 oranında görülür (Tablo 4).

Tablo 4. DSÖ 2016 Mesane Kanseri Sınıflaması [35]

Üretelyal tümörler

Skuamöz hücreli neoplazm

Glandüler neoplazm

Urakal karsinom

Nöroendokrin tümörler

Melanositik tümörler

Mezenkimal tümörler

Hematopoetik- lenfoid neoplazmlar

Diğer tümörler

Mesane tümörlerinin %90-95' i üretelyal kanserlerdir. Geri kalanlar ise mezenkimal ve diğer epitelyal tümörlerdir. Skuamöz hücreli tümörler genellikle kronik enfeksiyon, mesane taşı, sürekli kateter kullanımı ile ilgilidir. Ayrıca Schistosoma haematobium enfeksiyonunun yaygın olduğu Mısır ve Kuzey Afrika ülkerinde mesane tümörlerinin sık nedenleri arasındadır. Sigarayla da ilişkisi vardır. Tanı anında genellikle kas invazyonu yapmıştır. Schistoma H. enfeksiyonuna bağlı gelişen kanserlerde uzak metastaz oranları daha düşüktür[37]. Adenokanserler mesane kanserlerinin yaklaşık % 2' sini oluşturur. Ekstrofi vezikası olanlarda en sık bildirilen malignite olmuştur. Urakal kalıntılardan da gelişebilir. Sıklıkla mesane tabanından köken alır. Sağ kalım oranları genellikle kötüdür [37]. Transizyonel hücreli kanserler sesil ya da papiller karakterde olabilir. Yüksek progresyon ve nüks oranları bildirilmiştir.

2.4.5 Prognozu etkileyen faktörler

Kas invazyonu olmayan mesane kanserlerinde (KİOMK) prognostik faktörler evre, derece tümör sayısı, tümör boyutu, tümörün rekürrens gösterip göstermemesi ve CIS varlığıdır [38]. European Organization for Research and Treatment of Cancer' in (EORTC) oluşturduğu risk grupları sınıflaması da bu parametreleri içermektedir [5] (Tablo 5). Ayrıca yine EORTC tarafından oluşturulan ve yine aynı parametrelerin kullanıldığı rekürrens ve progresyon oranlarını öngören bir skorlama sistemi oluşturulmuştur [39] (Tablo 6-8).

Evre: Tümör evresi ile prognoz arasında yakın bir ilişki vardır. T1 tümörlerin progresyon oranları Ta tümörlere daha yüksektir. Ta tümörlerin kas invaziv evreye progresyonu düşükken bu oran T1 tümörlerde % 25 oranındadır [38].

Derece: iyi diferansiyasyon tümörlerin prognozları daha iyidir. Özellikle Ta tümörlerde kötü diferansiyasyon oranları düşüktür. T1 tümörler ise genellikle kötü diferansiyasyon oranları düşüktür [5].

Tümör sayısı: Multiple tümör varlığı kötü prognoz göstergesidir ve soliter tümörlere göre nüks oranları daha yüksektir. Tedavi sırasında rezidü kalma oranları soliter tümörlere göre daha yüksektir. 8 ve üzeri tümörlerde nüks riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır[7].

Tümör boyutu: Tümör boyutu arttıkça nüks ve progresyon oranları artmaktadır[40].

CIS varlığı: CIS yüzeyden kabarık olmayan yüksek dereceli ürotelyal karsinomdur. Tedavi edilmeyen hastaların yarıya yakınında kas invazyonu geliştiğini gösteren çalışmalar vardır[7]. 3 tipi vardır.

- 1- Primer CIS: Daha önce papiller tümör ve CIS olmayan hastada ilk kez oluşan CIS.
- 2- Sekonder CIS: Papiller tümörü olup CIS olmayan hastada takiplerde saptanan CIS.
- 3- Eşlik eden CIS: Mesanede bulunan bir papiller tümörle birlikte olan CIS.

CIS genellikle multifokaldır. BCG' ye yanıt veren olgularda progresyon daha iyidir [7]. BCG' ye yanıt oranları iyidir. Erken radikal sistektomi sonrası kansere özgü sağ

kalım oranları çok iyidir ama hastaların yarıya yakını için bu tedavi gereksiz mesane kaybı olacaktır [2,7,41].

Tablo 5. EORTC KİOMK için risk sınıflaması [5]

Risk sınıfı	Özellikler
Düşük risk tümörler	İlk, tek, Ta, düşük derece, < 3 cm, CIS olmayan
Orta risk tümörler	Düşük ve yüksek risk sınıfında olmayan tümörler
Yüksek risk tümörler	T1, yüksek derece, CIS, düşük dereceli Ta tümörler için multiple ve nüks eden ve >3 cm olan

Tablo 6. EORTC KİOMK için rekürrens ve progresyon skorlaması[39]

Faktör	Rekürrens	Progresyon
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör çapı		
< 3cm	0	0
≥3 cm	3	3
Önceki rekürrens oranı		
Primer	0	0
≤ 1 rekürrens/yıl	2	2
>1 rekürrens/yıl	4	2
Kategori		
Ta	0	0
T1	1	4
Eşlik eden CIS		
Yok	0	0
Var	1	6
Derece		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam skor	0-17	0-23

Tablo 7. Toplam skora göre rekürrens olasılıkları [39]

Rekürrens skoru	1 yıl içindeki rekürrens olasılığı		5 yıl içindeki rekürrens olasılığı	
	%	(95 % CI)	%	(95 % CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)

Tablo 8. Toplam skora göre progresyon olasılıkları [39]

Progresyon skoru	1 yıl içindeki progresyon olasılığı		5 yıl içindeki progresyon olasılığı	
	%	(95 % CI)	%	(95 % CI)
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

2.4.6 Mesane tümörlerinin doğal seyri

Yeni tanı alan mesane kanserlerinin % 70 oranlarında yüzeysel mesane kanseridir. Bu kanserlerin yaklaşık % 30' u da çok odaklıdır. Yüzeysel mesane kanserlerinin yaklaşık % 60-70' i nüks ederken yaklaşık % 20' si de progresyon gösterip kas invaziv mesane kanserine dönüşecektir. Bu oranlar CIS ve T1G3 yani yüksek dereceli tümörlerde daha da yüksektir. [38] Yeni tanı kanserlerin yaklaşık % 25' inde kas invazyonu bulunur ve bunların da yarıya yakınında mikroskopik lenf nodu metastazı vardır. Tedavi olmadıkları takdirde bunların da çoğunda uzak metastaz gelişecektir. Tedavisiz metastatik hastalarda ortalama yaşam süresi genellikle 6 aydan kısarken radikal sistektomi ve etkili kemoterapi ilaçlarının kullanıma girmesiyle yaşam sürelerinde artış sağlanmıştır [7].

2.4.7 Yayılım

Yayılım en sık direkt invazyon şeklinde olur. Kas invazyonundan sonra perivezikal yayılım olur ve buradan mikroskopik veya makroskopik lenf nodu metastazları olur. Lenfatik invazyon ise en sık pelvik lenf nodlarıdır ve en sık obturator lenf nodu daha sonra eksternal iliak lenf nodlarına olur.kas invazyonu ile uzak metastazlar arasında anlamlı bir ilişki vardır. Hematojen metastaz nadiren görülür. Lokal yayılım üretra, prostat, seminal vezikül, uterus, vajina, rektum ve bağırsaklara infiltrasyon ile olur.

Uzak metastazlar en sık karaciğere sora sırasıyla akciğer, kemik,adrenal bez ve bağırsaklara olur. Ayrıca implantasyon yoluyla üretra ve önce üreter orifisleri daha sonra toplayıcı sistem tümörleri görülebilir [2,41].

2.4.8 Tedavi

Mesane kanserlerinde uygulanacak tedavi tümörün evresine ve derecesine göre değişiklik gösterir. Yüzeysel mesane kanseri, kas invaziv ve metastatik mesane kanserlerinin tedavileri birbirlerinden farklıdır. İlk yapılması gereken hastanın sigarayı bırakmasıdır [42].

2.4.8.1 Yüzeysel mesane kanseri tedavisi

Yeni tanı konmuş mesane kanserlerinin yaklaşık % 70' i yüzeysel mesane kanseridir. Tedavide altın standart TUR-MT' dir [23]. Rezeksiyon sonrası görülecek patoloji sonucuna göre tedavi planlaması yapılır.

1-Transüretral rezeksiyon: Mesane kanserlerinin başlangıç tedavisi ve doğru bir evrelendirme için kullanılacak ilk yöntemdir. Özellikle Ta ve düşük dereceli tümörlerde TUR-MT yeterli bir tedavi olabilir. Bu yüzden mümkün olduğunca tümörün tamamı rezeke edilmelidir. Yüzeysel mesane kanserlerinde amaç nüks ve progresyonu önlemektir ve bunun için yapılacak TUR-MT' nin önemi büyüktür. TUR-MT sistematik olarak yapılmalıdır[43]. Öncelikle anestezi altında bimanuel muayene yapılmalıdır. Mesaneye direkt olarak girilmemelidir ve vizüel kontrol altında tüm üretra görülmelidir. Rezeksiyon öncesi bütün mesane yüzeyle incelenmelidir. 1 cm' den küçük papiller tümörlerde lezyonun tamamının altındaki kas tabakası ile beraber tek parça halinde çıkarılması uygundur [5]. Daha büyük tümörlerde ise önce tümörün egzofitik kısmının parçalar halinde rezeke edilmesi daha sonra tümör tabanının rezeksiyonu önerilir. En son kas tabakası rezeke edilip ayrı bir kaptaki patolojiye gönderilmesi gerekir [2]. Doğru bir evrelendirmede kas tabakası rezeksiyonunun önemi büyüktür.

Rezeksiyon yapılırken bazı noktalara dikkat edilmesi önemlidir. Özellikle distandü mesanede yapılacak rezeksiyonlar mesane perforasyonuna neden olabilir. Obturator sinire yakın bölgelerde elektrik akımı nedeniyle obturator sinir uyarılabilir ve bacak hareketiyle mesane perforasyonu gelişebilir. Bunu önlemek için mesanenin fazla dolu olmadığına emin olunmalı, akım düşürülmeli, rezeksiyon işlemi kesik kesik yapılmalı ve hastaya derin kürarizasyon uygulanmalıdır. Pataloğun spesmeni değerlendirmesini zorlaştıracığından rezeksiyon esnasında aşırı koterizasyondan kaçınılmalıdır. Ayrıca üreter orifisi üzerindeki tümörlerde de üreter orifisinde daralmaya yol açmamak için mümkün olduğunca koterizasyondan kaçınılmalıdır gerekirse üreteral kateterler kullanılmalıdır [7]. Rezeksiyon bittiğinde rezeke edilen bütün dokular dışarı alındıktan sonra kanama kontrolü için iyi bir koterizasyon yapılmalıdır. Ameliyat raporunda tümörün yeri, boyutu ve şekli belirtilmelidir. Mesane diagramı kullanılması önerilmektedir [5].

Random biyopsi endikasyonları [44,45]

1-İdrar sitolojisi pozitif ama mesanede tümör görülemeyen

2-Papiller olmayan ama yüksek riskli tümör görüntüsü olan hastalarda normal görünümlü de olsa trigon, yan duvarlar, arka duvar ve kubbedenbiyopsi alınmalıdır.

Prostatik üretradan biyopsi endikasyonları [46,47]

- 1- Mesane boynunda tümör varlığında
- 2- CIS varlığında veya şüphe duyulduğunda
- 3- Mesanede tümör görülemediği halde idrar sitolojisi pozitif olduğunda
- 4- Prostatik üretrada şüpheli alan varlığında

Sekonder TUR- MT endikasyonları [5]

- 1- İlk TUR-MT' de tümörün tamamının rezeke edilememesi
- 2- Düşük dereceli Ta ve CIS haricindeki tümörlerde pataloğun kas tabakası görememesi
- 3- Tüm T1 tümörler
- 4- Primer CIS hariç tüm yüksek dereceli tümörler

2-İntravezikal tedaviler :

Yüzeysel mesane tümörleri TUR-MT ile tedavi edilseler de nüks ve progresyon oranları azımsanmayacak kadar çoktur. Başarılı tedavilere rağmen bu nükslerin oranı prognostik faktörlere göre %50-80'dir. % 20-25 oranında da progresyon gösterirler (7). Bu nedenle TUR-MT sonrası nüksü önlemek, nüks süresini uzatmak, progresyon oranlarını azaltmak için intravezikal immünoestimulan veya sitotoksik ilaçlar kullanılmaktadır [48]. İlk kez intravezikal gümüş nitrat kullanımıyla başlanan bu tedavi 1960' larda Thiotepa kullanımıyla devam etmiştir. İntravezikal tedaviler risk gruplarına göre farklı protokollerle uygulanır.

a) Adjuvan tek doz kemoterapi

TUR-MT sonrası uygulanan erken tek doz intravezikal kemoterapi rezeksiyon sonrası implantasyon potansiyeli olan rezidü tümör hücrelerini erdike ederek nüks oranlarını azaltır. TUR- MT sonrası ilk 24 saat içinde yapılan erken tek doz kemoterapinin rekürrens olasılığının kemoterapi yapılmayan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır [49,50]. Düşük ve orta risk grubundaki hastalarda bu tedavi klavuzlarda önerilmektedir. Erken tek doz intravezikal kemoterapi instilsasyonunda en sık kullanılan ilaçlar Mitomisin- C, Doksorubisin ve Epirubisin' dir. TUR-MT sonrası mümkünse ilacın ilk 6 saat içinde uygulanması önerilir [2]. Perforasyon durumunda ve irrigasyon gerektiren hematüri varlığında intravezikal kemoterapi kontraendikedir [7].

b) Düşük –orta-yüksek riskli hastalarda intravezikal kemoterapi şeması

Düşük risk grubu mesane kanserlerinde erken dönem tek doz kemoterapi instillasyonu yeterlidir [5].

Orta risk grubu mesane kanserinde ise tedavi için tam bir konsensus yoktur. Avrupa Üroloji Birliği klavuzunda erken dönem tek doz kemoterapi instillasyonu sonrası 1 yıllık adjuvan BCG ya da kemoterapi önerilmektedir.

Yüksek risk mesane kanserinde ise 1-3 yıllık intravezikal BCG tedavisi önerilmektedir.

Mitomisin-C: Tümör hücrelerinde DNA'ya bağlanarak ve DNA çift sarmalının iki kolu arasında çapraz bağlar oluşturmak suretiyle DNA replikasyonunu önleyerek antitümöral etki gösterdiği düşünülmektedir. Genelde 20-60 mg doz aralığında, 6 hafta süre ile haftada bir daha sonra ayda bir olmak üzere 1 yıl süre ile intravezikal uygulanır. Rekürrens oranlarını azaltırken progresyon üzerinde kanıtlanmış bir etkisi yoktur. Mitomisin-C'nin yan etkileri, kimyasal sistit, mesane kapasitesinin azalması ve ciltte döküntü en sık görülen yan etkileridir [51].

Dokсорubisin ve epirubisin: Dokсорubisin antrasiklin bir antibiyotiktir. DNA baz çiftlerine bağlanarak, topoizomeras-2 ve protein sentezini inhibe ederek etki eder. İntravezikal olarak 30 mg dozunda genellikle 8 hafta süre ile haftada bir uygulanır. Yapılan çalışmalarda % 15 oranında rekürrensi azaltırken progresyon üzerine etkisi yoktur [51].

Thiotepa: Alkilleiyici bir ajandır hücre döngüsü üzerine etkisi yoktur. Rekürrens oranlarını azaltırken progresyon üzerinde etkisi yoktur. Düşük molekül ağırlıklı olduğu için sistemik dolaşıma geçip hematopoetik toksisiteye neden olabilir [51].

c) Termokemoterapi

Bir cihaz yardımı ile uygulanan diğer bir tedavi yöntemi de termokemoterapidir. Sistem elektrot yerleştirilmiş bir üreter kateteri ve bilgisayar ünitesinden oluşur. Kateter ile mesane içine bir mikrodalga verici yerleştirilir ve bununla kontrollü bir şekilde 915 MHz enerji verilir. Bu tedavinin amacı bir çok tümörün ablasyonunda

lokal ısı artışıyla sitotoksik ilaçların etkilerinin artırılmasıdır[52]. Bu konudaki ilk çalışmalardan biri Colombo ve ark. nın çalışmasıdır. Araştırmacılar bu çalışmada ayrıca yöntemi de tariflemişlerdir. Buna göre mesane içi sıcaklık 41-44°C (ortalama 42°C) civarında tutularak 30 dk süre ile 20 mg/50 ml Mitamisin-C uygulanır, sonra mesane boşaltılır ve aynı dozdaki yeni solüsyon hazırlanır ve yine 30 dk süre ile uygulanır. Böylece 1 saat içinde 40mg/100 ml ilaç uygulanmış olur. Tedavi 6 hafta boyunca haftada bir sonrasında da 6 hafta ara ile birer kez olmak kaydıya 6 kür daha idame tedavisi şeklinde uygulanır[53].

d) Elektromotiv kemoterapi uygulaması

Bu tedavi elektrik enerjisi ile iyontoforez sağlanması, uygulanan sitotoksik ajanının ürorelyumdan transport hızının artırılması ve sonuç olarak da sitotoksik etkinin artırılmasına dayanır. Yöntem ucuna elektrot yerleştirilmiş bir üretral kateter ve suprapubik bölgeye yerleştirilen 2 adet elektrotla uygulanır. 20 mA akım verilir ve bu sayede ilaç tüm mesane duvarına daha çok nüfuz eder. Di Stasi ve arkadaşları çalışmalarında elektromotiv uygulananan Mitomisin-C' nin sadece Mitomisin-C uygulanan hastalara göre daha etkili olduğunu bulmuşlardır [52,54].

3- İmmunoterapi

3.1-Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) İmmunoterapisi

1908 ve 1921 yılları arasında Calmette ve Guerin tarafından tüberküloz aşısı olarak geliştirilen zayıflatılmış canlı Mycobacterium bovis suşu olan BCG 1976 yılında ilk kez Morales ve ark.'ları tarafından yüksek riskli yüzeysel mesane kanserinde intravezikal olarak uygulanmıştır. Yüzeysel mesane kanseri ve CIS tedavisinde kullanılan BCG'nin mesane içinde T hücre aracılı immün yanıt oluşturarak anti-tümör etki sağladığı düşünülmektedir. BCG instilasyonunu takiben en az 3 aylık sürede lamina propriada T lenfosit infiltrasyonu olur. Bu infiltrasyon sitotoksik T hücrelerinde ve makrofajlarda artışa öncülük eder. Bunun sonucundaki immün etki ile ortaya çıkan lokal enflamasyonla tümör hücreleri hasara uğratılır [55,56].

3.2 BCG endikasyonları ve uygulanişı

BCG, hem rekürrens hem de progresyon oranlarını düşürmesi sebebiyle KİOMK tedavisinde etkili bir tedavidir. İntravezikal kemoterapi ilaçlarının rekürrens üzerine etkisi varken progresyon üzerine etkisi yoktur. Yapılan meta analizlerde BCG tedavisi, yalnız TUR-MT ve TUR-MT sonrası intravezikal kemoterapi tedavisine göre rekürrensi önlemede daha etkili bulunmuştur [57,58]. Bu etkiye rağmen BCG' nin toksik etkileri göz ardı edilemediğinden tedavi doğru endikasyonlarda kullanılmalıdır [5]. Düşük risk yüzeysel mesane kanserlerinde progresyon riski düşüktür erken dönem tek doz intravezikal kemoterapi klavuzlarca önerilen tedavidir. Orta risk grubundaki mesane kanserleri için kesin bir konsensus yoktur. Burada klinisyen EORTC' nin rekürrens ve progresyon olasılıklarını öngören skorlama sistemlerinden yararlanarak hasta için intravezikal kemoterapi ya da 1 yıllık BCG tedavisinden birini seçebilir [5]. Yüksek riskli mesane kanseri ve CIS' ta rekürrensin yanında progresyon oranları da yüksek olduğu için bütün klavuzlarda BCG tedavisi önerilmektedir. EORTC' nin yaptığı 4863 hastadan oluşan bir metaanalizde BCG tedavisi yapılan hastalar sadece TUR-MT, TUR-MT+kemoterapi ve TUR-MT+ diğer immunoterapi yapılan hastalarla karşılaştırıldığında papiller tümör ya da CIS bulunan hastalarda progresyonda % 27 oranında azalma olduğu saptanmıştır [59].

Etkili bir tedavi için mutlaka idame BCG tedavisi uygulanmalıdır. Standart olarak 6 haftalık bir indüksiyon protokolünden sonra 1-3 yıl arası tedavi protokolleri mevcuttur ama tedavi şeması üzerinde kesin bir konsensus yoktur. Yapılan bir çalışmada indüksiyon tedavisinden sonra 3 ve 6. ayda uygulanan tedavi sonrası 3 yıla kadar her 6 ayda bir 3 haftalık olmak üzere uygulanan tedavinin yüksek riskli hastalarda rekürrens oranını 1 yıllık tedaviye göre daha fazla düşürdüğü saptanmıştır. Orta risk grubunda rekürrens oranları arasında fark saptanmamıştır [60].

3.3 BCG kontraendikasyonları [5].

BCG' nin kesin EAU kılavuzunda belirtilmiş 4 kesin kontraendikasyonu vardır.

1-Makroskopik hematüri

2-Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu

3-Travmatik kateterizasyon

4-TUR-MT sonrası ilk 15 gün içinde BCG yapılmamalıdır.

Lökositüri, mikroskopik hematüri ve asemptomatik bakteri varlığı kontraendike değildir ve antibiyotik profilaksisi gerektirmez [5].

İmmüsupresyon rölatif kontraendikasyondur ve bu hastalarda dikkatli olunmalıdır [61].

3.4. BCG yan etkileri ve yan etkilere yaklaşım

İntravezikal BCG genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilse de mortaliteye kadar gidebilen ciddi yan etkiler de görülebilmektedir. Bu sebeple endikasyon doğru konulmalıdır. Yan etkilerin çoğunluğu idame tedavinin ilk 1 yılında görülür. Ciddi yan etkiler genellikle sistemik absorbsiyon sonucu oluşur [7].

3.4.1 BCG' nin lokal yan etkileri ve yaklaşım

BCG' nin en sık görülen yan etkisi sistit semptomlarıdır. Phenazopyridine, propantheline bromide veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ilk önerilen tedavilerdir. Semptomlar birkaç gün içinde düzelirse instillasyona devam edilebilir. Eğer semptomlar düzelmiyorsa tedaviye ara verilir, idrar kültürü istenip ampirik antibiyotik tedavisi başlanır [5]. Antibiyotik tedavisine rağmen semptomlar düzelmiyorsa pozitif idrar kültürü olan hastalarda antibiyogramda antibiyotik hassasiyetine göre tedavi değiştirilir. Negatif idrar kültüründe ise kinolonlara ve NSAİİ' lere 5 gün daha devam edilmelidir [62]. Bu tedavilere rağmen hala yanıt alınamıyorsa antitüberküloz ilaçlar ve kortikosteroid kullanımı gündeme gelir. Tedaviye hala yanıt alınamadıysa ya da kontrakte mesane geliştiyse önerilen tedavi radikal sistektomidir.

Hematüri de sık görülen yan etkilerdendir. İlk yapılması gereken hemorajik sistiti dışlamak için idrar kültürü görülmesidir. Dirençli hematürilerde tümör varlığı aklı gelmelidir ve sistoskopi yapılmalıdır [5].

Semptomatik granülatöz prostatit de BCG' nin yan etkilerinden biridir. İdrar kültürü istenip kinolon grubu antibiyotik tedavisi başlanması önerilir. Bu tedaviye cevap alınmazsa 3 aylık İsoniazid ve Rifampisin tedavi uygulanmalıdır ve BCG tedavisine ara verilmelidir [5].

Bir diğer yan etki de epididimoorşittir ve idrar kültürü istenip kinolon grubu antibiyotik başlanmalıdır. BCG tedavisine ara verilmelidir. Bütün tedavilere dirençli olgular da orşiektomi yapılması gerekebilir [5].

3.4.2 BCG' nin sistemik yan etkileri ve yaklaşım

Ciddi yan etkiler genellikle sistemik absorpsiyonla olur ve mortaliteye kadar gidebilir.

Tablo 9. BCG' nin sistemik yan etkilerine yaklaşım [5]

Genel halsizlik ve ateş	Genellikle 48 saat içinde düzelir. Antipiretik kullanılabilir.
Artralji/ artrit	NSAİİ kullanılır. Dirençli olgularda kortikosteroidler, yüksek doz kinolonlar ve antitüberküloz ilaçlar kullanılır.
Israrıcı yüksek derece ateş (>38,5°C , > 48 saat)	Tedavi kalıcı olarak kesilebilir. Acil olarak idrar kültürü, kan tahlilleri ve akciğer grafisi görülmeli, 2' li antimikrobiyal ajan başlanmalı ve hasta enfeksiyon hastalıkları uzmanına konsülte edilmelidir.
BCG sepsisi	BCG tedavisi kesilmelidir. Yüksek doz kinolon ya da antitüberküloz ilaçlar 6 ay kullanılmalıdır. İnatçı olgularda yüksek doz kortikosteroid kullanılmalıdır.
Alerjik reaksiyonlar	Antihistaminikler ve antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır. İnatçı olgularda yüksek doz kinolon veya İsoniazid ve rifampisin. Alerjik reaksiyon geçene kadar tedavi ertelenir.

BCG' nin yan etkilerini azaltmak için tedavinin etkinliği değişmeden doz azaltma çalışmaları yapılmıştır. Orta risk grubunda standar dozun 3' te 1' i etkilidir. Yüksek risk grubunda ise doz azaltıldığında rekürrens oranları artmaktadır. Ayrıca düşük doz kullanımı lokal yan etkileri azaltırken sistemik etkilerde bir değişiklik olmamıştır [5].

3.5 İntrevezikal tedavide başarışlılık

İntrevezikal kemoterapi sonrası rekürrens gösteren KIOMK hastalarına BCG tedavisi başlanabilir. BCG sonrası düşük dereceli rekürrensler BCG başarışlılığı olarak tanımlanmazlar ve tekrar BCG ya da intravezikal kemoterapi kullanılabilir [7]. BCG başarışlılık kriterleri EAU kılavuzunda tanımlanmıştır [5] (tablo 10).

Tablo 10. BCG başarışlılığı, BCG refraktr tümör ve BCG intoleransı [5]

BCG başarışlılığı	Takipler esnasında kas invaziv tümör saptanması
BCG refraktr	1-3. ayda yüksek dereceli KIOMK saptanması 2-3. ve 6. ayda tek başına CIS saptanması 3- BCG tedavisi esnasında yüksek dereceli tümör saptanması
BCG intoleransı	Yan etkiler nedeniyle tedavinin tamamlanamaması

3.5.1 BCG başarışlılığı sonrası tedavi seçenekleri

3. ay kontrolünde yüksek dereceli KIOMK saptanırsa tedaviye BCG ile devam edilmesi progresyon riskini artırır. Bu durumda operasyonu engelleyecek başka faktörler yoksa radikal sistektomi önerilen tedavidir [63]. Bu BCG refraktr tümörlerin hepsi için geçerlidir. 3. ayda CIS görüldüğünde durumlarda BCG' ye yanıt görülebilirken 6. Ay kontrolünde hala CIS saptanırsa yine önerilen tedavi radikal sistektomidir [5]. BCG sonrası düşük dereceli tümör saptanırsa tedaviye intravezikal kemoterapi ya da BCG ile devam edilse de takiplerde tümörün karakterine göre tedavi tekrar değerlendirilir [5].

Tablo 11. BCG başarısızlığı sonrası tedavi seçenekleri [5].

	Tedavi seçenekleri
BCG refraktör tümör	1- Radikal sistektomi 2- Radikal sistektomi uygun olmayan hastalarda mesane koruyucu tedavi seçenekleri
BCG sonrası yüksek dereceli tümör rekürrensi	1- Radikal sistektomi 2- Radikal sistektomi uygun olmayan hastalarda mesane koruyucu tedavi seçenekleri 3- BCG tekrarı
BCG sonrası düşük dereceli tümör rekürrensi	1- Tekrar BCG ya da intravezikal kemoterapi instillasyonu 2- Radikal sistektomi

3.6 İnterferon

İnterferonların (IFN) T ve B hücrelerini aktive ederek ve fagositik hücreleri stimüle ederek sitokin salgılamalarını sağlayarak vücutta immün yanıtı düzenlerler. İFN- α üzerinde en fazla çalışılan ajandır ve en az 100 milyon ünite dozda etki göstermektedir [51]. BCG ve intravezikal kemoterapiyle karşılaştırıldığında tedavi maliyeti yüksektir ve etkinliği daha düşüktür [64]. T1 tümörlerde etkinliğinin zayıf olduğu gösteren çalışmalar da olması IFN' nin tek başına kullanımını sınırlandırmaktadır [65]. Etkinliği sınırlı olsa IFN, BCG başarısızlığı durumunda ya da kombinasyon tedavilerinde kullanılan bir ajandır [52].

3.7 Erken Radikal Sistektomi Önerilecek Hastalar

KIOMK hastalarının bazılarında radikal sistektomi bir seçenek olabilir. Ayrıca BCG refrakter hastalarda da kas invazyonu görülmeden radikal sistektomi önerilir. Buradaki önemli nokta kas invazyonu gelişmeden sistektomi yapılmasıdır.EAU klavuzunda yüksek riskli tümörler içinde çok yüksek riskli tümörler alt grup olarak belirtilmiştir ve bu gruba radikal sistektomi BCG tedavisine yerine önerilebilir [5].

Çok yüksek riskli tümörler [5].

1-yüksek riskli T1 Tümöre eşlik eden CIS

2-Multiple ve/veya geniş yüksek dereceli T1 tümör ya da tekrarlayan T1 tümör

3-Yüksek dereceli T1 tümöre eşlik eden prostatik üretradaki CIS.

3.8 Yüzeysel mesane kanserlerinde takip protokolleri

Mesane kanserleri yüksek rekürrens oranına sahiptir ve takip protokolleri risk gruplarına göre oluşturulmuştur. Rekürrens ve progresyonun erken tespiti hasta için hayat kurtarıcı olabileceği için tedavi kadar takip de çok önemlidir [5]. TUR-MT' den sonraki 3. aydaki ilk kontrol rekürrens ve progresyon için önemli bir prognostik faktördür bu sebeple bütün gruplarda takipte 3. ay sistoskopisi yapılmalıdır [66,67]. Düşük riskli tümörlerde 5 yıldan sonra rekürrens oranları düşüktür ve 5 yıllık tümörsüz takipten sonra sistoskopi bırakılıp minimal invaziv bir yöntemle geçilebilir [68]. Yüksek risk grubunda ise takiplerde uzun sürelerden sonra bile rekürrens gelişme oranları azımsanmayacak oranlarda olduğu için hayat boyu takip önerilir [69]. Özellikle yüksek riskli tümörlerde prostatik üretra ve üst üriner sistem rekürrensleri göz ardı edilmemelidir sistoskopiyle beraber idrar sitolojisi de alınmalıdır [5]. Yüksek risk grubunda yılda 1 kere BT ürografi görülmesi de önerilir. CIS sistoskopide her zaman görülemeyebilir ve takiplerde sistoskopi ve idrar sitolojisine ek olarak mesanenin farklı yerlerinden biyopsiler alınabilir. Rekürrens ve progresyon riskini öngörmek için EORTC risk tablolarından faydalanılabilmektedir [5].

Tablo 12. Yüzeyel mesane kanserinde EAU ‘ nun önerdiği takip protokolleri [5]

Öneriler	Kanıt derecesi
KIOMK takibinde sistoskopi esastır.	A
Düşük risk gurubu tümörlerde 3. ay kontrol sistoskopisi negatifse 9. ay sistoskopisi yapılır o da negatifse 5 yıl için yılda 1 kere sistokopi yapılır.	C
Yüksek riskli tümörlerde 3. ay sistoskopisi ve sitolojisi negatifse ilk 2 yıl 3 ayda 1 sistoskopi ve sitoloji yapılır bunlar da negatifse 5 yıla kadar 6 ayda 1 sistoskopi ve sitoloji yapılır daha sonra takipler yılda 1 kere olmak üzere ömür boyu yapılır.	C
Orta risk grubunda takip şeması hastanın risk faktörlerine göre sistoskopi ve sitoloji kontrolleriyle bir izlem şeması belirlenmelidir.	C
Yüksek risk grubunda yılda 1 kez kontrastlı tetküklerle üst üriner sistem görüntülemesi yapılır.	C
İdrar sitolojisi pozitif veya sistoskopide şüpheli görüntü varsa genel anestezi altında biyopsi alınmalıdır.	B
İdrar sitolojisi pozitif ama sistoskopi negatifse mesaneden random biyopsiler,prostatik üretra biyopsisi, BT ürografi yapılması önerilir.	B
CIS olgularında intravezikal tedavi sonrası 3. veya 6. ayda biyopsi yapılması önerilmektedir.	C

3-HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 15.08.2016-15.11.2018 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde yeni tanı almış kas invaziv olmayan yüksek riskli mesane tümörlü hastaların, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındıktan sonra prospektif olarak takip edilmesiyle yapılmıştır. Hasta yaşı, komorbid hastalıkları, sigara öyküsü, ailede malignite öyküsü, daha önce radyoterapi ve kemoterapi tedavisi öyküsü olup olmadığı ve mesleği demografik veriler olarak kaydedildi.

İlk TUR MT ile sekonder TUR MT arasındaki süre 2-4 hafta, 4-6 hafta ve 6-8 hafta olmak üzere 3 gruba ayrıldı ve hangi hastanın hangi grupta olacağı kura ile belirlendi. Hasta herhangi bir sebeple belirlenen tarihte opere edilemediyse opere olduğu tarihe göre grubu değiştirildi. Hastalar EAU kılavuzundaki takip şemasına göre ilk 2 yıl 3 ayda 1, nüks görülmediyse sonraki 3 yıl 6 ayda 1 ve daha sonra yaşam boyu yılda 1 kez olacak şekilde sistoskopi ve sitoloji takibine alındı. Her hastanın takip süresi kaydedildi. Ayrıca bütün hastalara postoperatif erken dönemde tek doz intravezikal epirubicin tedavisi ve EAU kılavuzunda önerildiği gibi ilk 6 hafta haftada 1 kez olmak üzere 6 kür 120 mg intravezikal BCG indüksiyon tedavisinin ardından 3. ,6. ve 12. Aylarda üçer kür olmak üzere idame BCG tedavisi uygulanmıştır. BCG tedavisine operasyondan en az 15 gün sonra başlandı. İntravezikal BCG uygulaması öncesi bütün hastalardan idrar kültürü ve TİT istendi ve üriner sistem enfeksiyonu ve makroskopik hematürisi olan hastalarda tedavi olana kadar BCG uygulamasına ara verildi. BCG uygulaması üretral kateter aracılığıyla yapıldı ve travmatik kataterizasyon durumunda tedavi ertelendi. İşlem sonrası ilacın etkinliğini artırmak için hastalardan en az 2 saat boyunca idrar yapmamaları istendi.

BCG intoleransı nedeniyle en az 1 yıllık intravezikal BCG tedavisi alamayan veya BCG tedavisini kabul etmeyen hastalar, ilk ameliyatında komplet rezeksiyon

yapılamayan hastalar, başka bir malignitesi olan hastalar ve takiplere gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

TUR sonrası intravezikal tedavi alan hastaların yapılan kontrol sistoskopilerinde ve alınan idrar sitolojilerinde tekrar malignansi saptanması durumunda TUR MT ile eksizyon yapıldı. Histopatolojik tanının aynı ya da daha düşük evrede olması nüks olarak daha yüksek evrede olması progresyon olarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi PASW 18 (SPSS, IBM, Chicago, IL) software programı ile değerlendirildi. Devamlı değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov ve P-P pilot testleri ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama \pm standart sapma, uymayan veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler % olarak gösterildi. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, devamlı verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Progresyonsuz ve nüksüz sağkalım değerlendirilmesinde Kaplan- Meier sağkalım analizi kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

3- BULGULAR

Yaptığımız çalışmaya 32'si (%84.2) erkek 6'sı (%15.8) kadın 38 hasta dahil edildi. 33 (%86.84) hasta makroskopik hematüri ile üroloji polikliniğine başvururken diğer 5 (%13.16) hasta alt üriner sistem semptomları ile polikliniğe başvurmuştu. Hiçbir hasta mesane kanseri açısından riskli bir meslek grubunda çalışmıyordu. Kadın hastalardan birinin radyoterapi öyküsü vardı ve radyoterapi tedavisinden 2 sene sonra mesane kanseri tespit edildi.

2-4 hafta sonra sekonder TUR-MT uygulanan 1. grupta 13 hasta vardı ve yaş ortalaması 67.23 ± 8.43 idi, 4-6 hafta sonra sekonder TUR-MT yapılan 2. Grupta 11 hasta vardı ve yaş ortalaması 68.63 ± 8.29 idi, 6-8 hafta sonra sekonder TUR-MT yapılan 3. grupta 14 hasta vardı ve yaş ortalaması 66.85 ± 11 olarak bulundu ($p=0.804$). 1. grupta 3 (%23.07) kadın hasta varken 2. grupta 2 (%18.18) kadın hasta, 3. grupta ise 1(%7.14) kadın hasta vardı ($p=0.508$). 1. grupta 11(%84.6) hastanın sigara kullanım öyküsü varken bu sayı 2. grupta 8(%72.7), 3. grupta ise 11(%78.6) idi ve gruplar istatistiksel olarak benzerdi($p=0.775$). Gruplar ailede malignite öyküsü açısından incelendiğinde ise sırasıyla 2 (%15.4), 1(% 9.1) ve 3 (%21.4) hastanın 1. derece akrabasında herhangi bir malignite öyküsü vardı ($p=0.702$). (Tablo 13)

	Grup 1 (2-4 hf) n:13	Grup 2 (4-6 hf) n:11	Grup 3(6-8 hf) n:14	p
Yaş (ort±s.s)	67.23±8.43	68.63±8.29	66.85±11	0.804
Cinsiyet				0.508
Erkek	10(%76.93)	9(%81.82)	13(%92.86)	
Kadın	3(%23.07)	2(%18.18)	1(%7.14)	
Sigara öyküsü (%)	11 (%84.6)	8(%72.7)	11(%78.6)	0.775
Ailede malignite öyküsü (%)	2 (%15.4)	1(%9.1)	3(%21.4)	0.702

Tablo 13. Hastaların demografik verileri

Tablo 14. İntraoperatif ve postoperatif veriler

	Grup 1 n:13	Grup 2 n:11	Grup 3 n:14	p
Tümör boyutu (mm,ort±s.s)	44.23±21.68	58.63±27.93	37.5±15.41	0.134
Tümör sayısı				0.399
Tek	8(%61.5)	4(%36.4)	8(%57.1)	
Çoğul	5(%38.5)	7(%63.6)	6(%42.9)	
Tümör evresi				0.230
Ta	4(%30.8)	5(%45.5)	2(%14.3)	
T1	9(%69.2)	6(%54.5)	12(%85.7)	
Tümör grade				0.361
Düşük	6(%46.2)	3(%27.3)	3(%21.4)	
Yüksek	7(%53.8)	8(%72.7)	11(%78.6)	
CIS				0.842
Var	1(%7.7)	1(%9.1)	2(%14.3)	
Yok	12(%92.3)	10(%90.9)	12(%85.7)	

Grup 1 de ortalama 44.23±21.68 mm iken grup 2 ve 3'te sırasıyla ortalama 58.63±27.93 mm ve 37.5±15.41 mm olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0.134). Grupların tümör sayılarına bakıldığında grup 1 de 5(%38.5) hastanın, grup 2 de 7(%63.6) hastanın grup 3 de ise 6(%42.9) hastanın multiple tümörü vardı ve gruplar istatistiksel olarak benzerdi (p=0.399). Grupların tümör evrelerini incelediğimizde 1.grupta 4 (%30.8) hasta Ta, 9 (%69.2) hasta T1 evrede, 2. grupta 5(%45.5) hasta Ta, 6(%54.5) hasta T1 evrede ve 3. grupta 2(%14.3) hasta Ta, 12 (%85.7) hasta T1 evrede olarak kaydedildi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.23). 1. gruptaki 6 hasta (%46.2) düşük gradeli iken 7 (%53.8) hasta yüksek gradeli idi. 2. gruptaki 3 (%27.3) hasta düşük gradeli 8 (%72.7) hasta yüksek gradeli, 3. gruptaki 3 (%21.4) hasta düşük gradeli 11 (%78.6) hasta yüksek gradeli olarak kaydedildi. Gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0.361). Gruplar karsinoma in situ açısından incelendiğinde sırasıyla 1 (%7.7), 1 (%9.1) ve 2 (%14.3) hastada karsinoma in situ saptandı ve grupların istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü (p=0.842). (Tablo 14)

Grupların rekürrens oranlarını incelediğimizde 1. grupta 2 (%15.4) hastada, 2. grupta 5 (%45.5) hastada ve 3. grupta ise 5 (%35.7) hastada rekürrens olduğunu saptadık. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.263). 1. grupta hiçbir hastada progresyon saptanmazken, 2. grupta 1 (%9.1) hastada 3. grupta ise 3 (%21.4) hastada progresyon saptandı. Gruplar karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0.19). (Tablo 15)

Tablo 15. Grupların rekürrens ve progresyon karşılaştırmaları

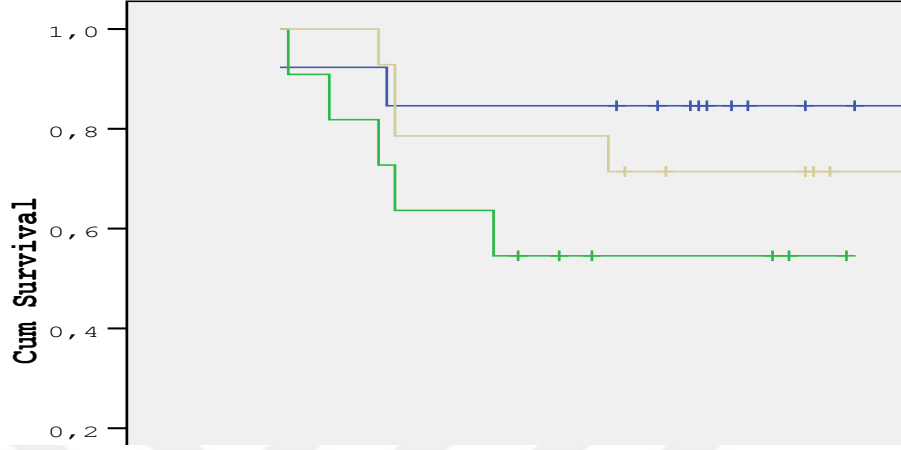
	1. Grup	2. Grup	3. Grup	P
Rekürrens görülen hasta sayısı	2 (%15.4)	5 (%45.5)	5 (%35.7)	0.263
Progresyon görülen hasta sayısı	0 (%0)	1 (%9.1)	3 (%21.4)	0.190

Grupların rekürrenssiz ve progresyonsuz sağ kalım açısından karşılaştırılması için 1 yıllık Kaplan Meier sağ kalım analizi yapıldı. Grup 1 de 13 hastanın 11'inde (%84.6) rekürrens gözlenmezken Grup 2 de 11 hastanın 6'sında (%54.5), Grup 3 de ise 14 hastanın 9'unda (%64.3) rekürrens gözlenmedi. Kaplan Meier sağ kalım analizine göre gruplar arasında rekürrens açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0.48). 1. grupta 13 hastanın hiçbirinde progresyon gözlenmezken 2 grupta 11 hastanın 10'unda (%90.9) progresyon gözlenmedi, 3. grupta ise 14 hastanın 11'inde (%78.6) progresyon gözlenmedi. 1 yıllık Kaplan Meier progresyonsuz sağ kalım analizine göre gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi (p=0.165). (Tablo 16,17 ve şekil 8)

Tablo 16. Kaplan Meier rekürrenssiz sağ kalım analizi

Gruplar	Hasta sayısı	Rekürrens görülen hasta sayısı	Rekürrenssiz sağ kalım(%)	P
1 (2-4hf)	13	2	% 84.6	
2(4-6 hf)	11	5	%54.5	
3 (6-8 hf)	14	5	%64.3	
Toplam	38	12	%68.4	0.48

Survival Funct



Şekil 8. Kaplan Meier rekürrensiz sağ kalım analizi
(2-4 hafta: mavi, 4-6 hafta:sarı, 6-8 hafta:yeşil)

Tablo 17. Kaplan Meier progresyonsuz sağ kalım analizi

Gruplar	Hasta sayısı	Progresyon görülen hasta sayısı	Progresyonsuz sağ kalım(%)	P
1 (2-4hf)	13	0	% 100	
2(4-6 hf)	11	1	%90.9	
3 (6-8 hf)	14	3	%78.6	
Toplam	38	14	%89.5	0.165

Grupları sekonder TUR-MT süresine göre 6 hafta öncesi ve sonrası olarak tekrar sınıflandırdığımızda 1. grupta 24 hasta 2. grupta ise 14 hasta olduğu kaydedildi. Tekrar sınıflandırmadan sonra 1. grubun yaş ortalaması 67.87 ± 8.22 bulunurken 2. grubun yaş ortalaması 66.85 ± 11 olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.808$). grup 1 de 5 (%20.8) kadın hasta varken grup 2 de 1 (%7.1) kadın hasta vardı ve gruplar arasında fark yoktu ($p=0.264$). Her 2 grupta da 3 (%12.5 ve %21.4) hastanın 1.derece akrabasında malignite öyküsü vardı ve gruplar istatistiksel olarak benzerdi($p=0.467$). (Tablo 18) 1. gruptaki hastaların ortalama tümör büyüklüğü 50.83 ± 25.26 iken 2.gruptaki hastaların 37.5 ± 15.41 olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.136$). 1.grupta 9 (%37.5) hasta evre Ta iken 15 (%62.5) hasta T1 idi. 2.grupta 2 (%14.3) hasta evre Ta iken 12 (%85.7) hasta T1 evredeydi ve gruplar benzerdi ($p=0.128$). Gruplar tümör grade'i açısından karşılaştırıldığında grup 1 de 9 (%37.5) hastanın düşük gradeli 15 (%62.5) hastanın da yüksek gradeli olduğu görüldü. Grup 2 de ise 3 (%21.4) hasta düşük gradeli iken 11 (%78.6) hastanın yüksek gradeli olduğu görüldü. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.304$).

Her 2 grupta da 2' şer (%8.3 , %14.3) hastada karsinoma in situ saptandı ve gruplar istatistiksel olarak benzerdi ($p=0.564$). (Tablo 19)

Tablo 18. Hastaların demografik verileri

	1. Grup (2-6 hf) n:24	2. Grup (6-8 hf) n:14	P
Yaş (yıl)	67.87 ± 8.22	66.85 ± 11	0.808
Cinsiyet			0.264
Kadın	5(%20.8)	1(%7.1)	
Erkek	19(%79.2)	13(%92.9)	
Ailede malignite öyküsü	3(%12.5)	3(%21.4)	0.467

Gruplar rekürrens ve progresyon açısından karşılaştırıldığında ise 1. grupta 7 (%29.2) hastada 2. grupta ise 5 (%35.7) hastada rekürrens saptandı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.675). 1.grupta 1(%4.2) hastada progresyon gözlenirken 2. grupta 3 (%21.4) hastada progresyon gözlendi gruplar istatistiksel açıdan benzerdi (p=0.094). (Tablo 20)

Tablo 19. İntraoperatif ve postoperatif veriler

	1. Grup (2-6 hf) n:24	2. Grup (6-8 hf) n:14	P
Tümör boyutu (mm,ort±s.s)	50.83±25.26	37.5±15.41	0.136
Tümör evresi			0.128
Ta	9(%37.5)	2(%14.3)	
T1	15(%62.5)	12(%85.7)	
Tümör grade			0.304
Düşük	9(%37.5)	3(%21.4)	
Yüksek	15(%62.5)	11(%78.6)	
CIS			0.564
Var	2(%8.3)	2(%14.3)	
Yok	22(%91.7)	12(%85.7)	

Tablo 20. Grupların rekürrens ve progresyon açısından karşılaştırılması

	1. Grup	2. Grup	P
Rekürrens	7(%29.2)	5(%35.7)	0.675
Progresyon	1(%4.2)	3(%21.4)	0.094

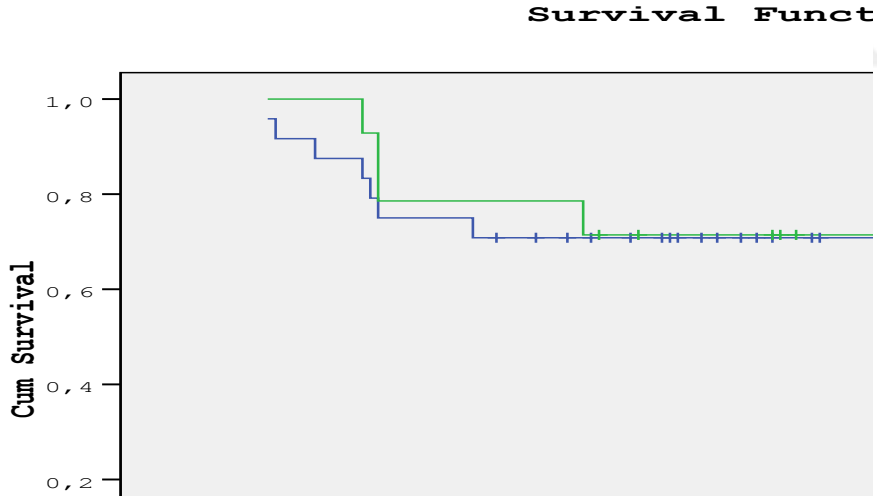
Grup 1 de 17 (%70.8) hastada rekürrens olmadığı Grup 2 de 9 (%64.3) hastada rekürrens olmadığını saptadık ve Kaplan Meier sağ kalım analizi yapıldığında rekürrenssiz sağ kalım açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (p=0.961). Grup 1 de 23 (%95.8) hastada progresyon görülmezken Grup 2 de 11 (%78.6) hastada progresyon görülmedi. 2 grup arasında Kaplan Meier sağ kalım

analizi yapıldığında progresyonsuz sağ kalım açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.252$). (Tablo 21,22 ve şekil 9,10)

38 hastanın 8' inde (%21.05) sekonder TUR-MT sonrasında rezidü tümör saptandı. 2(%5.26) hastada Ta düşük grade, 1(%2.63) hastada Ta yüksek grade, 3(%7.89) hastada T1 düşük grade, 1(%2.63) hastada T1 yüksek grade, 1(%2.63) hastada da CIS saptandı. Hastaların ortalama takip süreleri 17.68 ay olarak hesaplandı. En uzun takip süresi 30 ay iken en kısa takip süresi 12 ay idi. Grupların ortalama takip süreleri sırasıyla 64.69 ± 26.22 , 43.90 ± 23.44 ve 71.42 ± 32.24 olarak hesaplandı ($p=0.056$).

Tablo 21. Kaplan Meier rekürrenssiz sağ kalım analizi

Gruplar	Hasta sayısı	Rekürrens görülen hasta sayısı	Rekürrenssiz sağ kalım(%)	p
1 (2-6 hf)	24	7	%70.8	0.961
2(6-8 hf)	14	5	%64.3	
Toplam	38	12	%68.4	

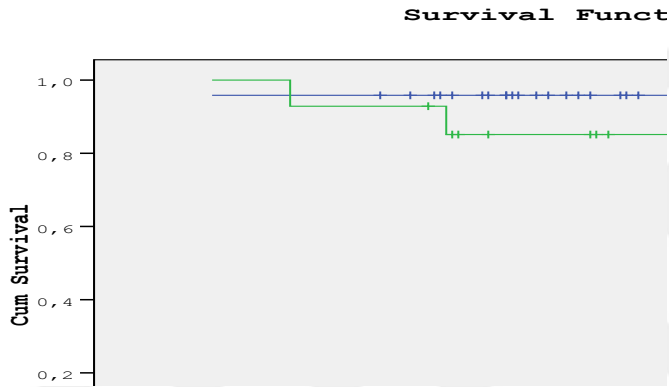


Şekil 9. Kaplan Meier rekürrenssiz sağ kalım analizi

(2-6 hafta yeşil, 6-8 hafta mavi)

Tablo 22. Kaplan Meier progresyonsuz sağ kalım analizi

Gruplar	Hasta sayısı	Progresyon görülen hasta sayısı	Progresyonsuz sağ kalım(%)	P
1 (2-6 hf)	24	1	%95.8	
2(6-8 hf)	14	3	%78.6	
Toplam	38	4	%89.5	0.252



Şekil 10. Kaplan Meier progresyonsuz sağ kalım analizi

(2-6 hafta: mavi, 6-8 hafta: yeşil)

5-TARTIŞMA

Mesane kanseri, ürogenital sistemin en sık görülen 2. kanseridir ve dünyada yıllık yaklaşık 350 bin yeni olgu ve 150 bin ölümün görüldüğü ciddi morbidite ve mortalite oranlarına sahip bir malignitedir [70]. Mesane kanseri insidansı ırklara göre farklılık göstermektedir [71]. Ülkemizde ise Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'nın 2014'te yayınladığı Türkiye Kanser İstatistikleri Raporuna'na göre mesane kanseri tüm yaş gruplarındaki erkeklerde 3. sırada, kadınlarda ise 13. sırada yer almaktadır [72]. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de mesane kanseri erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir. Mesane kanseri her yaşta görülebilecek bir hastalık olmasına rağmen genellikle orta ve ileri yaşlarda görülen bir hastalıktır[73].

Mesane kanseri etyolojisinde belirlenmiş en önemli risk faktörü tütün ve mamüllerinin kullanımınıdır ve neredeyse mesane kanserlerinin yarısından sorumludur[2,7,15,16]. Sigara içenlerde mesane kanseri riski 2-4 kat daha fazladır[74].

Mesane kanserlerinin %90' dan fazlası değişici epitel hücreli kanserlerdir, skuamöz hücreli kanser ve adenokanser tek başlarına % 5'ten daha az görülür[73,74]. Schistosoma haematobium, enfeksiyonun yaygın olduğu Mısır ve Kuzey Afrika ülkelerinde mesane kanserlerinin sık nedenleri arasındadır ve bu bölgelerde skuamöz hücreli kanser insidansı yüksektir. Mesane kanserleri yüzeysel, kasa invazif ve metastatik olmak üzere 3 başlık altında incelenebilir. Yeni tanı alan mesane kanserlerinin yaklaşık % 75'i yüzeyseldir [75]. Diğer % 25'lik kısım ise kasa invazif ve metastatiktir. Yüzeysel mesane kanserlerinde sık rekürrens gözlenirse de bu hastaların %70-75'inde hastalık yüzeysel olarak kalır. Kas invazyonu görülen hastalarda ise metastaz neredeyse hastaların yarısında görülür [2,7].

Mesane tümöründe en sık görülen bulgu ağrısız hematüridir ve aksi ispat edilene kadar mesane tümörü belirteci olarak kabul edilmelidir. Radyolojik görüntüleme ya da sistoskopi ile tanı konulan olgularda histopatolojik tanı ve tedavide TUR-MT kritik öneme sahiptir[76]. TUR-MT ile makroskopik olarak görülen bütün tümörün rezeksiyonu amaçlanmaktadır. Tam ve kuralına uygun yapılan bir rezeksiyonun hem histopatolojik tanının doğru konmasında hem de nüks oranlarını azaltmada katkısının olduğu bilinmektedir [74,77].

Nüks ve progresyonu etkileyen başka bir faktör de sekonder TUR-MT yapılıp yapılmadığıdır. İlk ameliyatta makroskopik olarak tümör tamamen rezeke edilse bile rezidü mikroskopik tümörün varlığı az rastlanılır bir durum değildir [78]. Ayrıca ilk ameliyatta yüzeysel mesane tümörü tanısı alan hastaların bir kısmında sekonder TUR-MT sonrasında düşük evreleme yapıldığı ve aslında bu hastalarda kas invazyonu olduğu da görülmüştür [7].

Biz bu çalışmada yeni tanı almış yüksek riskli kas invazyonu olmayan yüzeysel mesane tümörlerinde ilk TUR-MT ile sekonder TUR-MT arasındaki sürenin rekürrens ve progresyona etkisini araştırmayı amaçladık.

Yüksek riskli mesane tümörlerinde sekonder TUR-MT yapılan hastalarda literatürde %20-55 arasında rezidüel tümör görülmüştür [78]. Ferro M. ve arkadaşları çalışmalarında %24.6, Herr ve arkadaşları %23 oranında sekonder TUR-MT sonrası rezidüel tümör görmüşlerdir [78,79]. Fakat literatürdeki bazı çalışmalarda bu oran çok daha yüksek bulunmuştur; Vasdev ve arkadaşları yaptıkları çalışmada %54.6 oranında sekonder TUR-MT sonrası rezidüel tümör görmüşlerdir [78-80]. Ayrıca evrelemenin daha iyi yapılması için, rekürrens ve progresyon oranlarının düşürülmesi için de sekonder TUR-MT'nin faydası tartışılmaz boyuttadır [81,82].

Biz de çalışmamızda sekonder TUR-MT sonrasında %21.05 oranında rezidüel tümör saptadık. Biz çalışmamızda ilk TUR-MT' den sonra bütün hastalara erken dönem intravezikal epirubicin tedavisi uyguladık. Buna rağmen rezidüel tümör saptanma oranlarımız literatürdeki oranlara yakındır.

Kılavuzlarda ilk TUR-MT'den 2-6 hafta sonra sekonder TUR-MT yapılması önerilmesine rağmen bu süreyle ilgili kesin bir konsensus yoktur [1,4,6,8]. Divrik RT. ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları prospektif çalışmada yeni tanı almış T1 tümörlü hastalarda sekonder TUR-MT yapılan grupta yapılmayanlara göre rekürrens ve progresyon oranları istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur [82]. Literatürde sekonder TUR-MT'nin ilk ameliyattan ne kadar sonra yapılması gerektiğini araştıran kısıtlı sayıda çalışmaya ulaşıyoruz. Süer E. ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışma ilk TUR-MT ile sekonder TUR-MT arasındaki süreyle ilgili yapılan ilk çalışmalardandır. Bu çalışmada sekonder TUR-MT patolojisinde rezidüel tümör saptanmayan grupta bu süre ortalama 32.6 ± 9.1 iken rezidüel tümör saptanan grupta

bu süre ortalama 39.3 ± 10.9 gündü [81]. Fakat bu çalışmada sekonder TUR-MT'ye kadar geçen sürenin rekürrens ve progresyona etkisi değil rezidüel tümör saptanması üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Baltacı S. ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada ise ilk kez sekonder TUR-MT'ye kadar geçen sürenin rekürrens ve progresyon üzerine etkisi araştırılmıştır [1]. Baltacı S. ve arkadaşları 242 hastalık çalışmalarında hastaları ilk TUR-MT ile sekonder TUR-MT arasındaki süreye göre 4 gruba (1.grup:14-28, 2.grup:29-42, 3.grup:43-56, 4.grup:57-90 gün) ayırmışlardır. 3 yıllık takipler sonucunda istatistiksel anlamlı olarak grup 3 ve 4'de Kaplan Meier analizinde rekürrenssiz ve progresyonsuz sağ kalım oranları daha düşük çıkmıştır. Yazarlar daha sonra hastaları 42 günlük süreye göre 2 gruba ayırmışlar ve sekonder TUR-MT'nin 42 günden sonra yapıldığı hastalarda 3 yıllık takip sonucunda rekürrens ve progresyon oranlarının istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir [1].

Krajewski W. ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları 235 hastalık retrospektif çalışmada da sekonder TUR-MT'ye kadar geçen sürenin rekürrens ve progresyon üzerine etkisi araştırılmıştır ve Baltacı S. ve arkadaşlarının çalışmalarıyla benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu çalışmaya 6 haftalık BCG indüksiyon tedavisinin ardından en az 1 kere 3 haftalık idame BCG tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir. Krajewski W. ve arkadaşları çalışmalarında 8 haftadan sonra yapılan sekonder TUR-MT'nin rekürrens ve progresyon açısından hastaya herhangi bir olumlu katkısı olmadığını ve ilk TUR-MT'den sekonder TUR-MT'ye kadar geçen optimal sürenin 2-6 hafta olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada sekonder TUR-MT'ye kadar fazladan geçen her bir gün için %4 oranında rekürrens ve progresyon riskinin arttığı bildirilmiştir [83].

Vasdev N. ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada ilk TUR-MT ile sekonder TUR-MT arasında 6 haftadan az süre olan hastalarda rekürrens oranı daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat Vasdev N. ve arkadaşları, bunu sekonder TUR-MT'si 6 haftadan geç yapılan hastalarda intravezikal BCG tedavisinin tam olarak yapılmasına bağlamışlardır ve her koşulda erken sekonder TUR-MT'nin hem erken evreleme hem

de intravezikal tedavinin gecikmemesi açısından hastaya avantaj sağlayacağını bildirmişlerdir [80].

Bizim çalışmamızda da 2-4 hafta sonra sekonder TUR-MT yapılan hastalarda rekürrensiz ve progresyonsuz sağ kalım oranları diğer gruplardan daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Biz bu konuda çalışmanın daha fazla sayıda hastayla yapılması ve takip süresinin uzamasıyla istatistiksel olarak sonuçların değişebilme ihtimali olduğunu düşünüyoruz.

Yapılan meta-analizlerde yüksek riskli kas invaziv olmayan mesane kanserinde tek başına TUR-MT yapılan hastalarla TUR-MT' ye ek olarak intravezikal BCG tedavisi alan hastalar karşılaştırılmış ve intravezikal BCG tedavisi alan grupta rekürrens ve progresyon oranları istatistiksel anlamlı olarak daha düşük görülmüştür [57,58]. İntravezikal adjuvan kemoterapide kullanılan çok sayıda ajan vardır ve mesane kanserinde rekürrens oranlarını düşürdükleri bilinmektedir. BCG tedavisinin kemoterapi ajanlarına göre avantajı hem rekürrens hem de progresyon oranlarını düşürmesidir [84]. Özellikle yüksek riskli kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde progresyonu önlemek tedavinin temel hedeflerinden biri olduğundan intravezikal BCG tedavisi önem kazanmaktadır ve EAU mesane kanseri kılavuzlarında da bu grup hastalarda BCG tedavisi önerilmektedir [5].

Thiel T. ve arkadaşları temmuz 2018'de yayınladıkları 139 hastalık çalışmalarında intravezikal BCG tedavisi alan ve almayan hastaları karşılaştırmışlardır. Ortalama takip süresi 100 ay olan çalışmada Thiel T. ve arkadaşları BCG tedavisi alan grupta rekürrens ve progresyon oranlarını sırasıyla %42.7 ve %25.6; BCG tedavisi almayan grupta ise sırasıyla %71.9 ve %50.9 olarak bildirmişlerdir. Yazarlar çalışmalarında 2 grup arasında kanser spesifik mortalite ile ilgili ise istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır [85]. Hurle R. ve arkadaşları da ekim 2018'de yayınladıkları intravezikal BCG tedavisi verilen 185 hastalık çalışmalarında ortalama 93 aylık takip sonrasında %30.4 oranında rekürrens ve %20.8 oranında progresyon görüldüğünü bildirmişlerdir [86].

Baba M. ve arkadaşları mayıs 2018' de yayınladıkları 180 hastanın ortalama 26 ay takip edildiği retrospektif çalışmalarında hastaları 4 gruba ayırmışlardır. 1. gruptaki hastaların tedavisi sekonder TUR-MT ve intravezikal BCG, 2. gruptaki hastaların

tedavisi sadece sekonder TUR-MT, 3. gruptaki hastaların tedavisi sadece intravezikal BCG iken 4. gruptaki hastalara ilk TUR-MT' den sonra başka bir tedavi uygulanmamıştır. Yazarların bildirdikleri sonuçlara göre intravezikal BCG uygulanmayan gruplarda rekürrens oranları istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Yazarlar ayrıca sekonder TUR-MT sonrası intravezikal BCG tedavisi uygulanan grupta sadece intravezikal BCG tedavisi alan grupları rekürrens açısından karşılaştırmışlardır ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığını yani rekürrensi önlemedeki en önemli faktörün intravezikal BCG tedavisi olduğunu bildirmişlerdir [87]. Bu çalışmada progresyon oranları karşılaştırılmamıştır. Sekonder TUR-MT sonrası hiçbir hastada düşük evreleme gözlenmezken hastaların % 54'ünde rezidüel tümör saptanmıştır. 2013 yılında yayınlanan 1021 hastalık başka bir retrospektif çalışmada ise sekonder TUR-MT sonrası intravezikal BCG tedavisi verilen hastalar ile sekonder TUR-MT yapılmadan intravezikal BCG tedavisi alan hastalar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada sekonder TUR-MT sonrası %55.5 oranında rezidüel tümör saptanmıştır. Yazarlar sekonder TUR-MT yapılmayan grupta tümör rekürrensini yapılan gruba göre ciddi şekilde daha erken olduğunu ve progresyonsuz sağ kalımın daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar BCG tedavisi öncesi sekonder TUR-MT yapılmasını önermişlerdir [6].

Biz çalışmamızdaki bütün hastalara en az 1 yıllık intravezikal BCG tedavisi uyguladık. Çalışmamızda sekonder TUR-MT' ye kadar geçen sürenin rekürrens ve progresyon üzerinde istatistiksel anlamlı etkisi olmadığı sonucuna ulaştık. Bunda bütün hastalara intravezikal BCG tedavisi uygulanmasının da rolü olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızdaki hasta sayısının ve takip süresinin az olması başlıca kısıtlılıklarımızdı. Çalışmamız prospektif olduğundan çalışmamızdaki hasta sayısı ve takip süresi, literatürdeki benzer çalışmalardan daha azdı. Literatürde konuyla ilgili yeterli çalışma olmaması ve bizim çalışmamızın prospektif olması da çalışmamızın olumlu yönleriydi.

6-SONUÇLAR

Mesane kanserlerinde histopatolojik tanı ve tedavi için altın standart TUR-MT' dir. İlk ameliyatta makroskopik olarak komplet rezeksiyon yapılan vakalarda mikroskopik rezidüel tümör hücrelerinin kalabileceği literatürdeki birçok çalışmada gösterilmiştir. Sekonder TUR-MT hem rezidüel tümör rezeksiyonunun yapılması hem de düşük evrelemenin önlenmesi açısından yüksek riskli kas invazyonu göstermeyen mesane kanserleri için standart tedavidir. Literatürde sekonder TUR-MT' nin ne zaman yapılması gerektiği ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Mevcut çalışmalar da retrospektiftir. Bizim bilgimize göre çalışmamız bu konuda yapılmış ilk prospektif çalışmadır. Çalışmamızda sekonder TUR-MT' nin erken yapıldığı hastalarda oransal olarak rekürrens ve progresyonun daha az olduğunu saptasak da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Hastalarımızın hepsi en az 1 yıl intravezikal BCG tedavisi aldı ve literatürdeki çok sayıda çalışmada BCG tedavisi alan hastalarda almayanlara göre progresyon oranlarının daha düşük olduğunu görmekteyiz. Bunu göz önüne aldığımızda çalışmamızdaki sonuçların istatistiksel olarak benzer olması intravezikal BCG tedavisinin etkin bir şekilde uygulanmış olmasından kaynaklanabileceği gibi hasta ve takip süresinin az olmasından da kaynaklanabileceğini (Tip II Error) düşünmekteyiz. Sonuç olarak Sekonder TUR-MT' nin ne zaman yapılması gerektiği ile ilgili literatürdeki kısıtlı sayıda çalışma ve bizim çalışmamızın kanıta dayalı tıbbın gerektirdiği gibi randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerle desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Baltacı S, Bozlu M, Yıldırım A, Gökçe Mİ, Tinay İ, Aslan G, Can C, Türkeri L, Kuyumcuoğlu U, Mungan A.. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *BJU Int.* 2015 Nov;116(5):721-6.
2. Bedük Y. Mesane Tümörleri. *Temel Üroloji*, 4. Baskı, Güneş Kitapevi-2011:774-792.
3. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları. *Üroonkoloji Bülteni* 2004; 1: 2-9.
4. Dobruch J, Borówka A, Herr HW. Clinical value of transurethral second resection of bladder tumor: systematic review. *Urology* 2014; 84: 881-5.
5. M. Babjuk (Chair), M. Burger (Vice-Chair), E. Compérat, P. Gontero, A.H. Mostafid, J. Palou, B.W.G. van Rhijn, M. Roupřet, S.F. Shariat, R. Sylvester, R. Zigeuner. *Guidelines on Non muscle invasive bladder cancer- European Association of Urology.* 2017.
6. Sfakianos JP, Kim PH, Hakimi AA, Herr HW. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patient with non muscle invasive bladder cancer treated with intravesical Bacillus Calmette- Guerin. *J Urol* 2014; 191:341-5.
7. Can C, Özen A, Öbek C, Tavukçu HH, Kaplan M, Ataus S. Kasa invazif olmayan mesane kanserleri. *Üroloji Masaüstü Başvuru Kitabı 2.* Baskı-2016:759-76.
8. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, Shariat SF, Sylvester RJ, Gontero P. Repeat transurethral resection in non- muscle- invasive bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol.* 2018 Mar 6. pii: S0302-2838(18)30121-0. doi: 10.1016/j.eururo.2018.02.014. [Baskıda]
9. Moore KL, Persaud TVN. *İnsan Embriyolojisi Kitabı.* 1. Baskı . Nobel Tıp Kitabevleri 2002:303-347.
10. Janqueira LC, Carneiro J. *Temel Histoloji Kitabı.* 10. Baskı, Üriner sistem. Nobel Tıp Kitabevleri. 2006: 387-447.
11. Baykara M. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. *Temel Üroloji*, 4. Baskı, Güneş Kitabevi. 2011:7-11.
12. Janqueira LC, Carneiro J. *Temel Histoloji Kitabı.* 9. Baskı, Üriner sistem. Nobel Tıp Kitabevleri. 2006: 387-447.
13. Sancak B, Cumhur M. *Fonksiyonel Anatomi Kitabı.* 3. Baskı. ODTÜ yayıncılık. 2004: 268-70.
14. Netter FH. *İnsan anatomisi atlası.* 4.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:365-368.
15. David P. Wood, Jr, MD. *Tumors of the bladder.* *Campbell's Urology.* 2012: 2184-2204.
16. Westhoff E, Witjes JA, Fleshner NE, Lerner SP, Shariat SF, Steineck G, Kampman E, Kiemeny LA, Vrieling A. Body mass index, diet related factors, and bladder cancer prognosis .*Bladder Cancer.* 2018 Jan 20;4(1):91-112.
17. Olfert SM, Felknor SA, Delclos GL. An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. *South Med J.* 2006 Nov; 99(11): 1256-63.

18. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease: the epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3: 327–340.
19. Koutros S, Lenz P, Hewitt SM, Kida M, Jones M, Schned AR, Baris D, Pfeiffer R, Schwenn M, Johnson A, Karagas MR, Garcia-Closas M, Rothman N, Moore LE, Silverman DT. RE: Elevated bladder cancer in Northern New England: The role of drinking water arsenic. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Mar 14. doi: 10.1093/jnci/djy045. [Baskıda].
20. Augustin LSA, Taborelli M, Montella M, Libra M, La Vecchia C, Tavani A, Crispo A, Grimaldi M, Facchini G, Jenkins DJA, Botti G, Serraino D, Polesel J. Associations of dietary carbohydrates, glycaemic index and glycaemic load with risk of bladder cancer: a case-control study. *Br J Nutr*. 2017 Nov;118(9):722-729.
21. Lukic M, Nilsson LM, Skeie G, Lindahl B, Braaten T. Coffee consumption and risk of rare cancers in Scandinavian countries. *Eur J Epidemiol*. 2018 Feb 23.
22. Villanueva CM, Cantor KP, King WD, Jaakkola JJ, Cordier S, Lynch CF, Porru S, Kogevinas M. Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk. *Int J Cancer* 2006; 118:2040–2047.
23. Konety BR, Williams RD. Mesane, üreter ve böbrek Pelvisi Kanserleri. *Smith Genel Üroloji Kitabı. Nobel Tıp Kitabevleri*. 17. Baskı. 2008: 308-327.
24. Neugut AI, Ahsan H, Robinson E, Ennis RD. Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer*. 1997 Apr 15;79(8):1600-4.
25. Hall P. Radiation-associated urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; 42:85–88.
26. Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, Alfred Witjes J, Kiemeny LA, Vermeulen SH. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):1117-24.
27. Pasin E, Josephson DY, Mitra AP, Cote RJ, Stein JP. Superficial bladder cancer: an update on etiology, molecular development, classification, and natural history. *Rev. Urol*. 2008;10(1): 31-43.
28. Konety B, Lotan Y. Urothelial bladder cancer: biomarkers for detection and screening. *BJU Int* 2008;102: 1234-1241.
29. Koss L, Melamed M. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5th edition. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:38-46.
30. Eryıldırım B. Genel bilgiler. *Sistoureteroskopi el kitabı*; 2015: 12-23.
31. Pietzak EJ. The Impact of Blue Light Cystoscopy on the Diagnosis and Treatment of Bladder Cancer. *Curr Urol Rep*. 2017 May;18(5):685-8. Review.
32. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol*. 2018 Apr;73(4):560-569. doi: 10.1016/j.eururo.2017.12.018. Epub 2018 Jan 9. Review.
33. Otto W, van Rhijn BW, Breyer J, Bertz S, Eckstein M, Mayr R, Lausenmeyer EM, Denzinger S, Burger M, Hartmann A. Infiltrative lamina propria invasion pattern as an independent predictor for

cancer-specific and overall survival of instillation treatment-naïve stage T1 high-grade urothelial bladder cancer. *Int J Urol*. 2018 Feb 22. doi: 10.1111/iju.13532.

34. Lopez –Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004, 170-176.

35. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):106-119. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028. Epub 2016 Mar 17.

36. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol*. 2007 Apr;51(4):889-97.

37. Çitgez S, Erözenci A, Yörükoğlu K. Non üretelyal mesane kanserleri. *Üroonkoloji Bülteni*. 2007 Aralık 4:9-14.

38. Ataus S, Erözenci A. Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde klinik prognostik faktörler, risk grupları ve intrakaviter kemoterapi. *Üroonkoloji kitabı*. Editörler H. Özen, L. Türkeri. 2007:225-239.

39. Sylvester, R.J, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L, Newling DW, Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*, 2006. 49: 466.

40. Jancke G, Rosell J, Jahnsen S. Impact of tumour size on recurrence and progression in Ta/T1 carcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol*. 2011; 45 (6): 388-392.

41. Çiçekbilek İ, Mungan NA. Kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinde intravezikal tedaviler. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2014;7(2):49-55.

42. Rink M, Xylinas E, Babjuk M, Hansen J, Pycha A, Comploj E, Lotan Y, Sun M, Karakiewicz PI, Abdennabi J, Fajkovic H, Loidl W, Chun FK, Fisch M, Scherr DS, Shariat SF. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2012. 188: 2120.

43. Kramer MW, Altieri V, Hurler R, Lusuardi L, Merseburger AS, Rassweiler J, Struck JP, Herrmann TRW. Current Evidence of Transurethral En-bloc Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus*. 2017 Jan 11. pii: S2405-4569(16)30180-8. doi: 10.1016.

44. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol*, 1999. 35: 267.

45. Hara T, Takahashi M, Gondo T, Nagao K, Ohmi C, Sakano S, Naito K, Matsuyama H. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol*. 2009 Mar;16(3):293-8.

46. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F, Villavicencio H. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2012. 62: 118.
47. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2005. 48: 760.
48. Şahin H. TUR M sonrası tek doz intravezikal tedavi: Kime ve hangi ilaçla? *Üroonkoloji Bülteni*. Haz; 2009 (2): 9-14.
49. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, Wolf JS Jr, Schellhammer PF. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol*. 2007 Dec;178(6):2314-30.
50. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, De Nunzio C, Okamura K, Kaasinen E, Solsona E, Ali-El-Dein B, Tatar CA, Inman BA, N'Dow J, Oddens JR, Babjuk M.. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*, 2016. 69: 231.
51. J. Stephen Jones, MD, MBA, FACS. Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS). *Campbell's Urology*. 2012: 2205-2222.
52. Demirel HC. İntravezikal tedavilere yardımcı yöntemler. *Üroonkoloji Bülteni*. Mart; 2011 (1):13-17.
53. Colombo R, Brausi M, Da Pozzo L, Salonia A, Montorsi F, Scattoni V, Roscigno M, Rigatti P. Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication. a pilot study on marker lesion. *Eur Urol*. 2001 Jan;39(1): 95-100.
54. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Navarra P, Massoud R, Vespasiani G. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transportmitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol*. 2003 Sep;170(3): 777-82.
55. Catalona WJ, Ratliff TL. Bacillus CalmetteGuerin and superficial bladder cancer. Clinical experience and mechanism of action. *Surg Annu*. 1990; 22: 363-378.
56. Yüceyaş U, Toktaş G. BCG Kopmlikasyonları ve Başa Çıkma. *Üroonkoloji Bülteni*. Mart.2011;(1); 23-25.
57. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, Mason MD. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int*, 2001. 88: 209.
58. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*, 2006. 67: 1216.
59. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2002. 168: 1964.

60. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, Gontero P, Hoeltl W, Turkeri L, Marreaud S, Collette S, Oosterlinck W. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol*, 2013. 63: 462.
61. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, Soloway MS, Steg A, Debruyne FM I. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*, 1992. 147: 596.
62. Palou J, Rodríguez-Villamil L, Andreu-Crespo A, Salvador-Bayarri J, Vicente-Rodríguez J. Intravesical treatment of severe bacillus Calmette-Guerin cystitis. *Int Urol Nephrol*, 2001. 33: 485.
63. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2000. 164: 685.
64. Kälble T, Beer M, Mendoza E, Ikinge U, Link M, Reichert HE, Frangenheim T, Klein E, Fabricius PG. BCG vs interferon A for prevention of recurrence of superficial bladder cancer. A prospective randomized study. *Urologe A*. 1994 Mar;33(2): 133-7.
65. Malmstrom PU: A randomized comparative dose-ranging study of interferon-alpha and mitomycin-C as an internal control in primary or recurrent superficial transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2001; 89: 681-686.
66. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Millán F, Algaba F, Rodríguez-Faba O, Huguet J, Villavicencio H. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology*, 2009. 73: 1313.
67. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S . The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2000. 164: 685.
68. Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol*, 2005. 173: 1108.
69. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, Herr H, Lechevallier E, Ribal MJ.. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 290.
70. Jemal A, Bray F, Center MM, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011. 61:69-90.
71. Sievert KD, Amend B, Nagele U, Schilling D, Bedke J, Horstmann M, Hennenlotter J, Kruck S, Stenzl A. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol*, 2009. 27:295-300.
72. T.C Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı web sayfası. www.kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanserraporu.pdf.2014.

73. Atış G, Çaşkurlu T. Mesane kanserlerinde epidemiyoloji ve etyoloji. Üroonkoloji Kitabı 2. Baskı. İzmir 2013. 251-255.
74. Karakoyunlu AH, Özok HU. Mesane kanserinin epidemiyolojisi, etiyolojisi, tarama, erken tanısı ve önlenmesi. Mesane Kanseri Güncelleme Kitabı. Türk Üroloji Akademisi Yayını No:3. 2015, 13-17.
75. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol.*2014;192:1628-32.
76. Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int.*2008; 102:1242-6.
77. Pan D, Soloway MS. The importance of transurethral resection in managing patients with urothelial cancer in the bladder: proposal for a transurethral resection of bladder tumor checklist. *Eur Urol.*2012;61:1199-203.
78. Ferro M, Vartolomei MD, Cantiello F, Lucarelli G, Di Stasi SM, Hurle R, Guazzoni G, Busetto GM, De Berardinis E, Damiano R, Perdonà S, Borghesi M, Schiavina R, Almeida GL, Bove P, Lima E, Grimaldi G, Autorino R, Crisan N, Abu Farhan AR, Verze P, Battaglia M, Serretta V, Russo GI, Morgia G, Musi G, de Cobelli O, Mirone V, Shariat SF. High-Grade T1 on Re-Transurethral Resection after Initial High-Grade T1 Confers Worse Oncological Outcomes: Results of a Multi-Institutional Study. *Urol Int.* 2018;101(1):7-15.
79. Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2006;97: 1194–1198.
80. Vasdev N, Dominguez-Escrig J, Paez E, Johnson MI, Durkan GC, Thorpe AC. The impact of early re-resection in patients with pT1 high-grade non-muscle invasive bladder cancer. *Ecancermedicalscience* 2012;6:269.
81. Süer E, Özcan C, Baltacı S, Gülpınar Ö, Burgu B, Haliloğlu A, Bedük Y. Time between first and second transurethral resection of bladder tumors in patients with high-grade T1 tumors: is it a risk factor for residual tumor detection? *Urol Int.* 2013;91(2):182-6.
82. Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol.* 2010 Aug;58(2):185-90.
83. Krajewski W, Zdrojowy R, Dembowski J, Poletajew S, Wróbel M, Łuczak M, Tukiendorf A, Kolodziej A. The Optimal Timing of Restaging Resection before Introduction of Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy in Patients with High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Urol Int.* 2018 Sep 28;1-9. doi: 10.1159/000491642. [Baskıda]
84. Chou R, Selph S, Buckley DI, Fu R, Griffin JC, Grusing S, Gore JL. Intravesical Therapy for the Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2017 May;197(5):1189-1199.

85. Thiel T, Ryk C, Renström-Koskela L, Steineck G, Schumacher MC, Wiklund NP, de Verdier PJ. Intravesical BCG treatment causes a long-lasting reduction of recurrence and progression in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol.* 2018 Jun 15.
86. Hurle R, Buffi N, Lista G, Cardone P, Forni G, Maffei D, Peschechera R, Zandegiacomo S, Pasini L, Benetti A, Colombo P, Lazzeri M, Casale P, Guazzoni G, Lughezzani G. Long-term outcomes of high-grade T1 bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin: experience of a single center. *Minerva Urol Nefrol.* 2018 Oct;70(5):501-508.
87. Baba M, Kageyama S, Yoshida T, Fujiwara R, Kim CJ, Takimoto K, Nagasawa M, Soga H, Nagatani Y, Nishikawa Z, Kawauchi A. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy after second transurethral resection for primary T1 bladder cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018 May 14.



ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Demirhan Örsan DEMİR

Doğum tarihi ve yeri: 08.05.1988 Ankara

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Yapmadı

İletişim adresi ve telefonu: Bağlıca Mah. 1264. Sokak 2/15 Şirinpark Evleri
Etimesgut/Ankara 0505 283 33 48

Yabancı dili: İngilizce

II-Eğitimi

2014-Halen: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği uzmanlık eğitimi

2007-2013: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

2002-2006: Gazi Anadolu Lisesi

1997-2002: Ağa Ceylan İlköğretim Okulu

1995-1997: Gazi Osman Paşa İlköğretim Okulu

III-Ünvanları

2013 Pratisyen hekim

2014 Asistan doktor

IV-Bilimsel ilgi alanları

Yayınları:

-Resorlu M, Karakan T, Kabar M, Demirbas A, **Demir DO**, Eroglu M. An unusual complication of ureteral double-J stent placement: ureteral perforation. JBR-BTR. 2014 Nov-Dec;97(6):378-9.

-Kilinc MF, Cakmak S, **Demir DO**, Doluoglu OG, Yildiz Y, Horasanli K, Dalkilic A. Does maternal exposure during pregnancy to higher ambient temperature increase the risk of hypospadias? J Pediatr Urol. 2016 Dec;12(6):407.e1-407.e6.

-Demirbas A, **Demir DO**, Ersoy E, Kabar M, Ozcan S, Karagoz MA, Demirbas O, Doluoglu OG. Should manual detorsion be a routine part of treatment in testicular torsion? BMC Urol. 2017 Sep 15;17(1):84.

-Demirbas A, Yazar VM, Ersoy E, **Demir DO**, Ozcan S, Karakan T, Doluoglu OG, Resorlu B, Hascicek AM, Gunseren KO. Comparision of Percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Intrarenal Surgery For The Treatment of Multicalyceal and Multiple Renal Stones. Urol J. 2018 Nov 17;15(6):318-322.

V- Diğer bilgiler

2018 Ocak-Nisan : Uludağ Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'nda laparoskopi eğitimi



EKLER



T.C.
Sağlık Bakanlığı
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Eğitim, Planlama ve Koordinasyon Kurulu
Karar Defteri

Toplantı No: 0651

10.08.2016

BAŞKAN
Doç.Dr.Recep Fekici
Başhekim

EPKK ASIL ÜYELERİ	EPKK YEDEK ÜYELERİ
Doç.Dr.Yalçın Aral Enfeksiyon ve Mikrobiyoloji Hastalıkları Kliniği	Doç.Dr.Nadir Turgut Çankıoğlu Genel Cerrahi Kliniği
Op.Dr.Firdevs Ömek Göz Hastalıkları Kliniği	Doç.Dr.Ali Pekcan Demirci Enfeksiyon Hastalıkları ve Kolla Mikrobiyolojisi Kliniği
Doç.Dr.Hülya Başar Anestezi ve Reanimasyon Kliniği	Doç.Dr.Neşri Arslan KBB Hastalıkları Kliniği
Doç.Dr.Cihan Arslan Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği	Doç.Dr.Melike Kömürçü Nükleer Tıp Kliniği

KARAR:

5479.Mesane tümöründe sekonder transüretal rezeksiyon (tur) ne zaman yapılmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği (Dr.Demirhan Örsan Demir, Prof.Dr.Ali Ayyıldız) çalışması, Prospektif-Tez Çalışmasının protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden "TEKNİK" ve "ETİK" değerlendirilmesinde "UYGUN" "OLDUĞUNA" / "OLMADIĞINA" "GAYGİTİĞİ" "OYBİRLİĞİ" ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen uygulamaya, tetkik ve girişimlerin araştırma gurubunca karşılanması kaydı ile çalışmaların yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin kullanılmasına "İZİN" "VERİLMİŞTİR" / "VERİLMİŞTİR". "ETİK KURUL ONAYI" "GEREKİRİR" / "GEREKİTİRMEZ".

Doç.Dr.Yalçın Aral

Op.Dr.Firdevs Ömek

Doç.Dr.Hülya Başar

Doç.Dr.Cihan Arslan

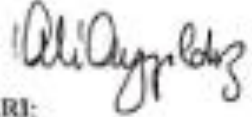
Doç.Dr.Recep Fekici
Başhekim

ARASTIRMA BÜTÇESİ:

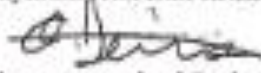
Çalışma Başlığı: MESANE TÜMÖRÜNDE SEKONDER TRANSÜRETRAL REZEKSİYON (TUR) NE ZAMAN YAPILMALIDIR?

Çalışma ile ilgili uygulamaya tetkik ve girişimlerin bedelleri çalışma grubuna karşılanacaktır. Bu bedellerin ödemesi hastaya, yakınlarına ve sosyal güvencesine yazılmayacaktır. Çalışmaya alınan hastaların Adı, Soyadı ve TC: Kimlik numaraları liste halinde Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu Sekreteryasına teslim edilecektir.

SORUMLU ARAŞTIRMACI ve İMZASI: PROF.DR.ALI AYYILDIZ



DİĞER ARAŞTIRMACILAR (Yayımlanacak isim sırası ile) ve İMZALARI:
DR.DEMİRHAN ÖRSAN DEMİR



ARAŞTIRMANIN SONUCU: Çalışma tamamlandığında rapor halinde arz edilecektir.

EPKK KARARI:

Yukarıda özellikleri belirlenmiş araştırmanın protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden "TEKNİK" ve "ETİK" değerlendirilmesinde "UYGUN" "OLDUĞUNA" / "OLMADIĞINA" "ÖYKÖKLEĞÜ" "OYBİRLİĞİ" ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen uygulama, tetkik ve girişimlerin araştırma grubuna karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin kullanılmasına, Hastanemiz EPK Kurulunun 10 / 08 / 2016... - 651. tarih-numaralı toplantısında 399 numaralı karar ile "İZİN" "VERİLMİŞTİR / VERİLMEMİŞTİR", "ETİK KURUL ONAYI" "GEREKTİRİR" "GEREKİTMEZ".

Doç.Dr. Recep Fethi Başbekim

