T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

İDRAR SİTOLOJİSİ VE ÜRİNER SİSTEM ULTRASONOGRAFİSİNİN MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARIN TAKİBİNDEKİ YERİ

Dr. İbrahim KARABULUT

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Turgut YAPANOĞLU

Uzmanlık Tezi

ERZURUM – 2011

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **ii**
ÖZET ..... **iii**
ABSTRACT ..... **iv**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Anatomi 3
2.2. Histoloji 4
2.3. Mesane Kanseri; İnsidans ve Epidemiyoloji 5
2.4. Et İoloj İ ve Et İopatogenez 6
2.5. Histopatoloji 8
2.6. Evrelendirme 10
2.7. Hastalığın Doğal Seyri 11
2.8. Tanı 12
2.9. Tedavi Seçenekleri 15
3. MATERYAL VE METOD **29**
4. BULGULAR **31**
5. TARTIŞMA **33**
KAYNAKLAR **36**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince gerek etik gerekse mesleki her türlü cerrahi bilgi ve beceriyi edinmemde büyük emekleri olan, değerli hocalarım; Prof. Dr. Güray OKYAR'a, Prof. Dr. Azam DEMİREL'e, Prof. Dr.Özkan POLAT'a, Prof. Dr. İsa ÖZBEY'e, Prof. Dr. Yılmaz AKSOY'a, Doç. Dr. Turgut YAPANOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Tevfik ZİYPAK'a, Yrd. Doç. Dr. Şenol ADANUR'a, eğitim süresi boyunca beraber çalıştığımız değerli araştırma görevlisi arkadaşlarım ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. İbrahim KARABULUT

ÖZET

Kasa invaze olmayan mesane tümörü heterojen özellikler içeren bir ürötelyal kanserdir.

En önemli özellikleri nüks ve progresyon göstermeleridir. Bu tümörlerin takip ve tedavisindeki temel amaç nüksü azaltmak ve progresyonu önlemektir. Bu amaca yönelik takip programları, tümörün klinik ve patalojik özellikleri dikkate alınarak oluşturulan risk gruplarına göre yapılır. Yeterli tedavi verirken, düşük risk grubuna aşırı takip, yüksek risk grubuna yetersiz takip uygulamamak gerekir. Sistoskopi takipte kabul görmüş temel yöntemdir. Ancak son zamanlarda sistoskopinin yüksek maliyeti, invaziv bir girişim olması nedeni ile oluşabilecek olası komplikasyonar ve hasta üzerindeki olumsuz psikolojik etkisi nedeni ile alternatif takip yöntemleri ve risk gruplarında takip aralıklarını uzatma yönünde eğilimler vardır.

Çalışmamızda, mesanenin değişici epitel kanseri nedeni ile tedavi uygulanmış 296 olgunun izlemlerinde gelişebilecek nükslerin belirlenmesinde; idrar sitolojisi ve üriner sistem ultrasonografisinin (USG) tek ya da birlikte kullanımlarının nüksü belirlemede ki yeterliliğinin sistoskopik bakıyla karşılaştırılması amaçladık.

Hastalardan sistoskopi öncesi klinik şartlarında miksiyonla elde edilen idrar ve ameliyathene şartlarında sistoskopi öncesi mesane yıkama suyu sitolojik tetik için gönderildi. Yine sistoskopi öncesi hastaların klinik şartlarında USG ile mesaneleri değerlendirildi. Üriner sistem USG'nin aynı hekim tarafından tüm hastalarda aynı optimum şartlar oluşturularak yapılması sağlandı.

Tarama testlerinin performanslarını değerlendirmede istatistiksel analiz yöntemi olarak ROC analiz yöntemi kullanıldı. $p<0,05$ olması durumunda fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmada tümör nüksünü belirlemede idrar sitolojisi ve üriner sistem USG'nin tek yada birlikte kullanımı değerlendirildi. Çalışmamamızda istatistiksel anlamda en güvenilir yöntem üriner sistem USG'si ve sitoloji birlikteliği oldu. Herhangi bir nedenle sistoskopi yapılamayacak hastalarda USG ve sitolojinin yüksek güvenirlilik ve düşük hata payı nedeniyle kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Mesane Tümörü,sitoloji.sistoskopi,üriner sistem USG

ABSTRACT

The bladder tumor which does not invade to muscle is an urothelial cancer including heterogeneous characteristics.The most important properties of these tumors are recurrence and progression.

The main aim in the follow-up and teartment of these tumors is to reduce recurrence and prevens progression. The follow-up programmes for his aim is fulfilled according to risk groups which are constituted by taking into consideration the clinical and pathological traits of tumors.

The excessive follow-up to groups with low risk, insufficient follow-up to groups with high risk is needed not to apply, while giving adequate treatment.Cystoscopy is a standart method in the diagnosis and follow-up. However, there are tendencies on alternative follow-up methods and extended follow-up interval in risk groups, Since the high cost of cystoscopy, potential complications which may be occurred because it is an invasive attempt, the negative psychological effects on patients.

In our study, we intended the comparison by cystoscopy view for sufficiency to determine recurrence by using urine Cytology and Uriner System USG, alone or together to reveal recurrences which may be developed in follow-up of 296 patients who are treated because of epithelial cancer.

The cytology samples wich obtained by spontaneous miction in the clinical condition and from bladder washing water in the surgery condition before cystoscopy were sent. And also, the bladders were evaluated by Urinary System USG in clinical condition before cystoscopy.

It was provided that the Uriner System USG was applied to all the patients by same surgeon by keeping same optimum condition.

The ROC statistical method was used to evaluate performance of survey test and ıf the p value was $p<0.05$, the differences were accepted statistically significant.

The usefulnes of Urine Cytology and Urinary System USG alone or tocombination to determine tumor recurrence was evaluated in the study. The results show that the together use of Uriner Sytem USG and Urine Cytology is the most reliable method statistically. We consider that the together use of Urinary Sytem USG and Urine Cytology can be combination applied due to its high reliability and low error rate in patients for cystoscopy because of any cause.

Key Words: Bladder Tumor, cytlogy, cystoscopy, urınary system ultrasonograpy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser günümüzde en önemli ölüm sebeplerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre her yıl en az 7 milyon insan kanserden ölmekte ve bu sayı her geçen gün biraz daha artmaktadır (1).

Mesane kanseri insidansı sanayileşme ile birlikte tüm dünyada giderek artmaktadır. Mesane kanseri erkeklerde, kadınlara göre 2,5 katdan daha fazla görülmektedir. Erkeklerde prostat, akciğer, kolorektal kanserlerden sonra %6,2 ile tüm kanserler içinde en sık görülen dördüncü kanserdir. Kadınlarda %2,5 ile tüm kanser olgularında sekizinci sırada görülen kanserdir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre kanserler arasında üçüncü sırada rastlanmaktadır

Mesane tümörünün biyolojik davranışı değişken olup, benin davranış gösteren yüzeyel mesane tümöründen, saldırgan davranış gösteren invaziv tümöre kadar farklılık sergileyebilir. Mesanenin değişici epitel karsinomunda evre ve grade prognozun belirlenmesinde en önemli kriterlerdir. Ancak evre ve grade hastalığın prognozunu belirlemede tek başlarına çoğunlukla yetersiz kalmaktadır. Mesane değişici epitel karsinomunun doğası heterojen olup ciddi malign potansiyele sahiptir. Hastalığın uygun tedavi ve takibi için, tümörün biyolojik davranışını tam olarak bilmek gerekir. Aynı evre ve grade sahip hastalarda tedaviye yanıt çok farklı olabilmektedir.

Mesane tümörlerinin takibinde iki kriter çok önemlidir. Bu kriterler tümör rekürrensi ve tümör progresyonudur. Mesane tümörlerinin ilk başvuru anında %50-70' i yüzeyel tümörlerdir (1). Amaç bu tümörleri tedavi etmek ve progresyonunu önlemektir. Tüm onkolojik prensiplerde aynı olduğu üzere, mesane tümörlerinde de doğru evreleme ve erken tanı hem prognostik öneme sahiptir hem de optimal tedavinin düzenlenebilmesi için gereklidir.

Günümüzde sistoskopi mesane tümörlerinin tanısında ve takibinde ''altın standart'' olarak kabul edilmektedir (2, 3, 7). Sistoskopi sırasında yapılacak TUR-Tm ile tanı ve evrelemenin yanı sıra tedavi de mümkün olabilmektedir. Sistoskopi ile tümörün yapısı (papiller, solid) ve yaygınlığı (tek, çok sayıda) hakkında çok değerli

bilgiler elde edilir. Beraberinde yapılan TUR-Tm ile tümörün histolojik tipi, grade ve evresi hakkında detaylı bilgi edinilebilmektedir (7, 9).

Yüzeyel mesane tümörlerinin sistoskopik takibinde klasik şema ilk yıl için her 3 ayda bir, ikinci yıl için her 6 ayda bir ve daha sonrası için yılda birdir. Potansiyel olarak daha agresif lezyonlarda daha sık takipler önerilmekle beraber mesane kanserinin tanı ve takibinde sistoskopinin sıklığı ile ilgili birçok protokol mevcuttur fakat henüz tam bir fikir birliği sağlanabilmiş değildir. Biz bu çalışmamızda invaziv; hastalar tarafından tolere edilmesi zor ve pahalı bir işlem olan sistoskopinin güncel takip protokolünün gözden geçirilmesini ve non-invaziv yöntemler olan üriner sistem USG (9) ve idrar sitolojisinin (4, 5, 6, 9, 10) evre ve grade değerlendirilerek sistoskopi sıklığının azaltıp azaltmayacağını ve/veya sistoskopiye alternatif olabilirliğinin araştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Mesane idrar depolama ve boşaltma görevi yapan, pelvik yerleşimli, içi boş musküler bir organdır. Boş mesane erişkinlerde simfizis pubisin arkasında yer alırken, yeni doğan ve çocuklarda desensus tamamlanmadığı için daha yukarı konumdadır. Mesanenin şekli ve konumu boş ve dolu oluşuna göre değişir. Mesanenin en üst noktasını oluşturan apeks, simfizis pubisin hemen yukarısında karın ön duvarına doğru uzanır ve embriyolojik dönemdeki urakusun artığı olan fibröz bir bantla göbeğe bağlanır. Kadınlarda mesane tabanı, vajen ön düvarı ve uterus, erkeklerde rektumla komşudur, aralarında fasya rektovezikalis bulunur. Erkeklerde mesanenin üst yüzeyi tamamen peritonla kaplı olup, sigmoid kolon ve ince barsaklarla, kadınlarda ise uterus ve ince barsaklarla komşudur. Mesanenin peritonla örtülü olmayan alt-yan yüzeyleri simfiz pubis, levator ani ve internal obturator kaslarla komşudur. Simfiz pubisle aralarında Retziüs aralığı denilen bir aralık vardır. Bu aralıkta gevşek yağ-bağ dokusu ve Santorini ven pleksusu bulunur. Mesanenin hareketsiz bölümünü oluşturan mesane boynu prostatın tabanına oturur ve içinde internal sifinkter yer alır.

Mesane mukozası, 4-8 katlı değişici epitelden oluşup kas tabakasına trigon dışında gevşek submukoza tabakasıyla bağlanmıştır. Submukoza tabakasında (lamina propria) her yöne uzanan elastik ve kollajen liflerden oluşan gevşek bağ dokusu ve kapiller damarlar yer alır. Kas yapısı (detrusör) belirli bir düzene bağlı olmaksızın her yöne uzanan düz kas liflerinden oluşmuştur. Düz kastan oluşan ve istemli olarak uyarılabilen tek organdır. Mesane boynunda belirgin iç ve dışta longitudinal, ortada sirküler üç tabaka oluşturur. En dış tabakasını örten seroza (adventisya), kollajen ve bir kaç elastik kas liflerinden oluşur ve içinde kan damarları, küçük sinirler ve çok küçük ganglionlar bulunur. Gerçek bir seroza yapısında değildir.

Mesane, büyük oranda superior ve inferior vezikal arter ile beslenir. Kanlanması iyi bir organ olup damarlar arasında zengin anastomozlar vardır.

Çevresi ve adventisyası altında çok zengin ven pleksusları bulunur. Bunlardan bir kısmı arterlere paralel seyreder, bazıları bağımsızdır. Bu pleksuslar, mesane ve prostatın ön, yan ve arka yüzlerini kuşatan geniş vezikal ve prostatik venöz pleksuslara,

ön taraftan penisin dorsal venini de alıp v. iliaca interna ya açılırlar.Lenfatikleri, kas tabakaları arasında ve dışında olmak üzere iki pleksusta toplanır. Mesanenin üst kısmından çıkan lenf damarları eksternal iliak, alt kısımdan çıkanlar internal iliak, boynundan çıkanlar sakral veya kammon iliak lenf bezlerine açılırlar. Sempatik lifler, torakal 11-12. ve lomber 1-2. segmentlerden gelir ve sonlanmaları alfa veya beta adrenerjiktir. Mesane tabanı ve proksimal üretrada alfa adrenerjik reseptörler, mesane kubbesi ve yan duvarlarda beta adrenerjik reseptörler daha yoğun olarak bulunur. Parasempatik lifler sakral 2-4. segmentlerden gelir. Afferent ve efferent motor ve duyu liflerini taşırlar. Endoderm orijinli detrüsör kasının motor siniri primer olarak pelvik parasempatik pleksustan kaynaklanırken, mezoderm orijinli trigon ve üreterin alt ucunun motor siniri sempatik orijinlidir. Mesanenin gerilme ve dolgunluk hissi parasempatik sinirlerle taşınırken ağrı, dokunma ve ısı hissi sempatik sinirlerle taşınır.

2.2. Histoloji

Mesane histolojik olarak mukoza ve submukoza, müsküler tabaka, seroza olmak üzere üç tabakadan oluşur.

Mukoza ve submukoza: Mukoza transizyonel (değişici) epitel hücreleri ile döşenmiştir. Transizyonel epitel hücreleri mesane boş iken 4-8, dolu iken 2-3 kat hücreden oluşan tabakalar halinde dizilirler.

Yüzeyel tabakada, tek sıralı eozinofilik sitoplazmalı hekzagonal umbrella (şemsiye) hücreler bulunur. Bu tabaka sülfatlanmış polisakkaritler (glikozaminoglikan) ile kaplıdır.

Orta tabaka; alçak kolumnar, küboidal, oval geniş sitoplazmalı lizozim ve sitoplazmik veziküller içeren hücrelerden oluşur. Bazal tabaka; düzenli bir bazal lamina üzerinde ve ona yapışık olarak bulunan tek sıralı kuboidal hücrelerden oIuşmaktadır. Mesane boş iken oval ve kuboid yapıda olan hücreler, mesane dolunca basınç etkisiyle yassı epitele dönüşür.

Lamina propria zengin bir damar ağı içerir. Lenfatik damarlar, elastik liflerden oIuşan gevşek bağ dokusu bulunur. Damar ağına yakın seyreden düzenli veya düzensiz şekilde düz kas demetleri bulunur. Bu kas demetleri muskülaris mukozayı oluştururIar.

Mesane tümör evrelemesinde bu bölgede görülen tümörler bazen kas invazyonu yapmış izlenimi vererek yanlış evrelemeye neden olabilir.

Kas tabakası: İçte ve dışta longitudinal, ortada sirküler seyirli kas demetleri bulunur.

Seroza: Fibroelastik bir tabaka olup damarlar ve sinirler bulunur. Çok sayıda yağ hücresi mevcuttur.

2.3. Mesane Kanseri; İnsidans ve Epidemiyoloji

Mesane kanseri insidansı sanayileşme ile birlikte tüm dünyada giderek artmaktadır. 2002 yılı itibari ile ABD'de tespit edilen yeni vaka sayısı 54 binin üzerindedir(41500 erkek, 12500 kadın)(11). Mesane kanserine bağlı ölüm sayısı ise yıllık iki bin civarında seyretmektedir. Bindokuzyüzellili yıllardan beri özellikle son 20 yıl içerisinde mesane tümörü insidansı yılda %0.8 artmaktadır. İnsidanstaki bu artışa rağmen mortalitesi azalma eğilimindedir. Mortalitedeki azalma; yüzeyel mesane kanserlerinde intravezikal tedavi uygulanmasının yanında ilerlemiş ve metastaz yapmış mesane kanserinde kombine kemoterapinin yaygın olarak kullanılmasına bağlanmaktadır.

Mesane kanseri erkeklerde, kadınlara göre 2,5 katdan daha fazla görülmektedir. Erkeklerde prostat, akciğer, kolorektal kanserlerden sonra %6,2 ile tüm kanserler içinde en sık görülen dördüncü kanserdir. Kadınlarda %2,5 ile tüm kanser olgularında sekizinci sırada görülen kanserdir. Beyaz ırkta daha fazla görülür. Mesanenin transizyonel hücreli karsinoması genitoüriner sistemin prostat kanserinden sonra ikinci en sık ürolojik malignitesidir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre kanserler arasında üçüncü sırada rastlanmaktadır.

Ortalama tanı yaşı erkekler için 69, kadınlarda ise 71 dir. Genitoüriner tümörler arasında ikinci en sık ölüm sebebidir. Mesane tümörlerin sıklığı bölgelere ve ülkelere göre değişmektedir. ABD ve İngiltere'de mesane kanseri riski yüksek iken, Japonya ve Finlandiya'da bu risk düşüktür. Bu farklılıklar herediter ve çevresel faktörlerin yansımasına bağlıdır (11).

2.4. Etioloj İ ve Etiopatogenez

Mesane kanseri gelişimine ve progresyonuna sahip olduğu rapor edilen faktörler; mesleki kimyasallara maruz kalma, sigara, kahve, analjezik ya da yapay tatlandırıcı kullanımı, parazitik, bakteriel, mantar, viral enfeksiyonlar, mesane taşları ve genotoksik kemoterapötik ajanlar alınması olarak söylenebilir (11). Mesane kanseri Almanya'da anilin boyaları üreten boya fabrikası işçilerinde saptanmış olup endüstrileşme ile ilgisi gösterilen ilk kanserdir. İdrar için rezervuar oluşturması nedeni ile mesane konsantre kimyasal maddelere maruz kalır. Çoğu araştırmacı mesane tümörlerinin primer olarak çevresel faktörler nedeniyle oluştuğunu düşünmektedir (11). Mesane tümörünün oluşma mekanizmasında çevresel faktörlere aşırı maruz kalmanın yanısıra bağışıklık sisteminde defektlerin bulunması da önemlidir (12).

Sigara ürotelyal kanserlerin %45 i ile ilişkili bulunmuştur ve en iyi dökümante edilmiş risk faktörüdür. Mesane kanseri sigara içenlerde içmeyenlerden 4 kat fazla görülmektedir. Sigara dumanının içerdiği karsinojenik madde tam olarak bilinmese de nitrozaminler suçlanmaktadır(11). Sigara içenlerin idrarları ile triptofan metabolitlerinin atıldığı da bilinmektedir (11). Diyetle mesane kanseri gelişmesi arasında zayıf bağlantı vardır. Bazı çalışmalarda kahve, yapay tatlandırıcılar ve hatta musluk suyu bile olası karsinojenler olarak suçlanmıştır (11).

Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında Rehn anilin boyalarının ürotelyal karsinojenler olduğunu bildirmiş, daha sonraları aktif karsinojenlerin anilin boyalarının metabolitleri olduğu anlaşılmıştır(11). İşyerinde β- naftilamin, boyalar, yağlar, benzin, çinko ve kromun da içinde bulunduğu çeşitli kimyasal maddelerle temas, olguların %18 ile %40'ında mesane kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Toz boya, deri işleme, metal mühendisliği ve organik kimyasallar ile uğraşan kimselerde riskin arttığı bilinmektedir (11).

Kahve içiminin de tümöre neden olduğu bir varsayımdan ibarettir. Ancak içimin çok yaygın olması; beraberinde sigara ve suni tatlandırıcının da kullanılması bu ilişkiye neden olabilir. Yüksek dozda alınan suni tatlandırıcının (sakarin ve siklamat içeren) kemirici hayvanlarda, mesane kanseri yaptığı gösterilmiştir (11).

Analjeziklerden fenasetinin aşırı kullanımı pelvis renaliste değişici hücreli karsinom insidansını arttırmaktadır (11).

Olguların çoğunluğunu kadınlar oluşturur. Fenasetinin kimyasal yapısı anilin boyalarına benzer. Siklofosfamid alan hastalarda 6-13 yıllık bir dönemde mesane kanserine yakalanma riski yaklaşık 9 kat artmaktadır (11).

Kronik mesane enfeksiyonlarının yassı hücreli mesane tömörlerine neden olduğu bilinmektedir. Schistosoma haematobium enfeksiyonu bulunan hastalarda yassı hücreli mesane tümörü insidansı belirgin olarak artmaktadır(11).

Mesane tümörlü hastaların büyük bir kısmının idrarlarında triptofan metabolitlerinin düzeyi yüksek bulunur. Triptofan metabolitlerinin düzeylerinin tümör rekürrens oranları ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pridoksin uygulanması ile bazı hastalarda bu atılım normale döner. Nitekim yüzeysel mesane tümörlerinde pridoksin uygulanması erken tümör rekürrensini belirgin olarak azaltmaktadır (11).

Şu ana kadarki veriler en azından bazı mesane kanserlerinin karsinojen bağımlı olduğunu göstermektedir. Karsinojenlerin genom değişimi ile malign transformasyonu başlattıkları düşünülmektedir. Kanser hücrelerinin en önemli özelliklerinden biri de gen ekspresyonunda ortaya çıkan büyük değişikliklerdir. Tanı konulduğunda, çoğu kez, aynı tümör içerisindeki hücrelerde çok değişik tiplerde genetik bozukluklar ve hücresel heterojenite görülebilir. Tümör hücrelerinde görülen bu heterojenite kanser dokusunun çok farklı biyolojik yeteneklere sahip olmasını, en önemlisi tedavi girişimlerine kolayca karşı koymasını sağlar(11). Sonuç olarak, multiselüler bir organizmada karsinogenez sonucu oluşan fenotipik ozellikler, hücreler üzerinde tek tek kimyasal, fiziksel, biyolojik veya genetik hasarlar ile bunların kombinasyonları nedeniyle ortaya çıkar. Biyolojik, kimyasal ve fiziksel karsinojenler kronik olarak uygulandığında hücrelerde tek veya daha fazla sayıda mutasyona neden olabilirler.

Sonuç olarak, diğerleri gibi mesane kanseri de pek çok genetik değişikliğin bir arada ya da birbirini izleyen biçimde hücre siklusunda ortaya çıkmasıyla kendini gösteren ve kontrolsüz hücre çoğalması, invazyon ve nihayet metastaz ile karakterize bir süreç olarak gelişmektedir.

2.5. Histopatoloji

Mesane tümörlerinin %95'i epitelyal tümörler olup, bunların yaklaşık %80-85'i değişici epitel hücreli karsinomadır. Geri kalan %5-8'i skuamöz hücreli (yassı epitel) kanser 'dir. Genellikle kronik enfeksiyon, mesane taşı yada daimi kateter kullanımı ile birliktedir. Schistosoma haematobium enfeksiyonunun yaygın olduğu Mısır, Afrika'nın bir bölümü ve Orta Doğu'da tüm mesane tümörlerinin %60'ını yassı epitel hücreli karsinoma oluşturur. Tanı anında genellikle kas invazivdirler (11).

Adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom mesane kanserlerinin %2'den azını oluşturur. Primer adenokarsinomlar sıklıkla mesane tabanından köken alırken; diğer adenokarsinomlar kubbede urakustan kaynaklanırlar (11). Her iki tümör tipi de tanı anında genellikle mesaneye lokalize olmalarına rağmen sıklıkla kas invazyonu yapmışlardır. Agresif tedaviye rağmen 5 yıllık sağkalım oranı %40'dan azdır. Aynı hastadan birden fazla patolojinin bir arada bulunabileceği de göz ardı edilmemelidir. Mikst karsinoma tüm mesane tümörlerinin %2-4 ünü oluştururlar. Değişici, glandüler, yassı ve undiferansiye hücrelerden oluşurlar. Undiferansiye karsinoma, tüm mesane tümörlerinin %2'sinden azını oluştururlar. Metastatik kanserler, prostat, serviks ve rektum kanserleri direkt yayılımla mesaneyi invaze edebilirler. Mesaneye metastaz yapabilen tümörler sırası ile melanom, lenfoma, mide, meme, böbrek ve akciğer tümörleridir(11).

Mesane tümöründe öncü lezyonlar:

a) Papiller neoplazilerin öncü lezyonları: Bu grupta displazi, papiller hiperplazi ve inverted papillomlar yer almaktadır (11).

b) Displazik intraepitelyal neoplazi: A tipi veya displazi terimi ürotelyumda anormalliklerin görülmesi yanısıra karsinoma insitu tanısını destekleyecek değişikliklerin olmaması durumunda kullanılır. Bu terimler düşük dereceli intraürotelyal neoplazi ile aynı anlamda kullanılmaktadır. Hemen tüm displazik lezyonlar, karsinomla birliktelik göstermektedir. Mesane karsinomlarının %20-86'sına displazik alanlar eşlik etmektedir (11).

c) Metaplazi: Mesanede skuamöz, intestinal ve nefrojenik olmak üzere üç çeşit metaplazi görülür. Metaplazik değişikler zararlı uyaranlara urotelyumun cevabı olup neoplazi için oldukça düşük risk taşırlar (11).

Papillom: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) papillomayı ince bir fibrovasküler sap ile normal değişici hücreli epitelden kaynaklanmış bir papiller tümör olarak kabul etmiştir. Papillomalar tüm değişici hücrelerin %2'sini oluşturur. %16 oranında daha yüksek grade'li tümörlere progresyon gösterirler.

Karsinoma insitu: Düz, nonpapiller anaplastik epitel olarak tanımlanabilir. Ürotelyum normal hücresel polaritesini kaybeder ve hücreler genişleyerek ilkel çekirdekçiklere sahip hale gelirler. Tis ekzofitik bir lezyona uzak ya da yakın olarak ortaya çıkabileceği gibi nadiren de olsa makroskopik tümör olmaksızın fokal ya da diffüz bir lezyon olarak da görülebilir. Tis'in multiple tümörlerle birlikte olma insidansı daha yüksektir. Tis'un çeşitli davranış şekilleri olmasına rağmen çoğu invaziv hastalığa doğru progresyon gösterirler. Ayrıca Tis ile birlikte olan ekzofitik lezyonlar daha fazla tekrarlama ve invaziv olma eğilimindedirler (11).

Değişici hücreli karsinom (DHK): Mesane kanserinin yaklaşık %90-95 i değişici hücreli karsinomlardır. Çoğunluğu papiller ekzofitik yapıda iken, daha az oranda sapsız ve ülsere olabilirler. Papiller olanlar yüzeyel karakterde iken sapsız olanlar daha çok invazivdir. DHK, histolojik derece bakımından farklı sınıflandırmalara göre 3, 4 veya 5 gruba ayrılmaktadır. Tablo-1'de bu farklı histolojik dereceleme sistemleri birbiriyle karşılaştırılmıştır. Ash klasifikasyonunda ise 4 grade tipi kullanılmaktadır. Buradaki kriterler hücre boyutu, pleomorfizm, nükleer polarizasyon ve mitoz sayısıdır. Son zamanlarda mesane tümörleri düşük(low), yüksek(high) dereceli olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 1. DHK ların histolojik derecelemesinde kullanılan sistemler

Ash	**Mostrofi/WHO**	**Bergkvist**	**Broders**	**Murphy**
Grade I	Papillom	0	I	Papillom
II	I	I, II	II	Düşük dereceli
III	II	III	III	Yüksek dereceli
IV	III	IV	IV	
Ash'a göre: Grade I: İyi diferansiye Grade II: Orta diferansiye Grade III: Kötü diferansiye Grade IV: İndiferansiye				

2.6. Evrelendirme

Jewett ve Strong tarafından 1946'da geliştirilen ilk evreleme sisteminde, yüzeyel hastalık ile kasları invaze eden hastalık arasında bir ayırım önerilmiştir. Marshall bu sistemi 1952 yılında modifiye ederek mukozaya sınırlı tümörleri Evre 0; lenf nodu metastazını D1 ve uzak metastazları da Evre D2 olarak ayırdı. Uluslararası Kanser Merkezleri Birliği (The Union International Cancer Center; UICC) evreleme sistemini primer tümör (T evresi); lenf nodları (N evresi) ve metastaz sahaları (M evresi) olarak gruplara ayırdı. UICC tarafından 1987'de yapılan klinik evreleme 2002 'de değiştirilerek son halini almıştır (Tablo 2) (12).

Mesane kanseri yaşamı tehdit etmeyen düşük dereceli yüzeyel papiller lezyonlardan, yüksek grade li ve sıklıkla metastaz yapmış olan invaziv tümörlere kadar heterojen bir yelpaze oluşturur. Heterojen bir kanser grubu olan süperfisyel mesane tümörleri; mukozaya sınırlı ve papiller yapıda olan Ta, yüksek gradeli-yüzeyel ve epitele sınırlı olan Tis ve submukoza veya lamina propriayı invaze eden T1 tümörleri içerir.

Şu anki TNM sınıflandırması Ta tümörleri non-invaziv ve papiller tümörler olarak, Tis tümörleri yüzeyel karsinoma insitu olarak ve T1 tümörleri subepitelyal konnektif dokuya invazyon yapmış tümörler olarak tanımlamaktadır. Şu anki TNM sınıflandırmasında değinilmese de, T1 tümörlerin alt gruplara evrelendirilmesi, submukozal invazyon derinliğinin prognostik faydası olduğunu göstermiştir. T1 alt evrelemesi T1a-b ve T1(a,b,c) olarak yapılmıştır. T1a tümörler muskularis mukozayı etkilememiştir. T1b-c tümörler muskularis mukozayı tutmuştur. Alt sınıflandırmaya bakılmaksızın submukozal invazyonun derinliğine bakılarak prognozun farklılık gösterdiğini düşündüren bulgular vardır. Bu alt klasifikasyona karşı olanlar, transüretral rezeksiyon (TUR) cipslerinin doğru invazyon derinliği ve varlığı açısından değerlendirilmesinin zor olduğunu kabul etmektedirler. Prostatı tutan mesane tümörlerinin doğru tanımlanması ve evrelenmesi de başka bir tartışma konusudur. Şu anki TNM sınıflandırmasında, prostatı tutan tümörler T4a olarak kabul edilmektedir. Bununla beraber, prostatı tutmuş yüzeyel TCC' nin prognozunun prostat stromasını tutan tümörden daha iyi olduğu rapor edilmiştir.

Tablo 2. Mesane Kanseri 2002 TNM Sınıflandırması

T – PRİMER TÜMÖR
TX Primer tümör değerlendirilemiyor
T0 Primer tümöre ait kanıt yok
Ta Non-invaziv papiller karsinom
Tis Karsinoma in situ: flat tümör
T1 Tümör epitel altı dokuyu tutmuş
T2 Tümör kas dokusunu tutmuş
T2a: Tümör yüzeyel kas dokusunu tutmuş (iç yarı) T2b: Tümör derin kas dokusunu tutmuş (dış yarı)
T3 Tümör perivezikal dokuyu tutmuş
T3a: Mikroskopik olarak T3b: Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)
T4 Tümör; prostat, uterus, vajen, pelvik duvar, abdominal duvar gibi yapılaru tutmuş
T4a: Tümör prostat, uterus veya vajeni tutmuş T4b: Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutmuş
N – LENF NODLARI
NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 Tek bir lenf nodunda 2 cm veya daha küçük metastazlar
N2 Tek bir lenf nodunda 2 cm'den büyük, 5 cm'den küçük metastazlar, yada multipl lenf nodlarında 5 cm□den büyük olmayan metastazlar
N3 Bir lenf nodunda 5 cm□den büyük metastazlar
M – UZAK METASTAZLAR
MX Uzak metastazlar değerlendirilemiyor
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastazl var

2.7. Hastalığın Doğal Seyri

Yüzeyel mesane tümörlerinin doğal seyrini tahmin etmek tümör heterojenitesi nedeni ile mümkün değildir. Yüzeyel mesane kanserini karakterize eden iki özellik hastalığın rekürrensi ve progresyonudur. Rekürrens ve progresyon riskleri; histolojik grade, invazyon derinliği, çok odaklı olma, tümör çapı, vasküler ve lenfatik invazyonun varlığı veya yokluğu, Tis varlığı veya yokluğu gibi birçok histopatolojik faktöre bağlıdır. Her ne kadar bu konvansiyonel değerler bazı prognostik bilgiler verse de, her tümörün malignite potansiyelini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır.

Tüm mesane tümörlerinin %80'i tanı anında yüzeyeldir ve bunların da %70'i Ta'dır. Ta tümörler genel olarak düşük gradeli (G1) tümörlerdir. Yüzeyel tümörlerin

%30'u T1 tümörlerdir. Bunların da %30'u yüksek derecelidir (G3). Tis yüksek dereceli bir tümördür ve tüm mesane tümörlerinin %10'unu oluşturur (11).

Yüzeyel mesane tümörlü hastalar eğer sadece TUR ile tedavi edilirlerse %60-90'ı rekürrens gösterir. Tis ile birlikte bulunan T1 tümörlerde rekürrens %80'den fazla bulunmuştur (11).

2.8. Tanı

Tanı ve Semptomlar: Mesane tümörlerinde erken sempttom daha iyi bir prognozun işaretidir. En sık gözlenen semptom ağrısız hematüridir. Hematürinin derecesi tümörün yayılımı ile uyumlu değildir. Hematüri; hasta tarafından makroskobik olarak ya da rutin bir idrar tahlilinde tespit edilebilir. Herhangi bir derecedeki hematüride; hematürinin diğer potansiyel sebeplerinden biri (böbrek taşı, bakteriyel sistit, v.b.) tespit edilmişse bile mesane kanseri açısından da değerlendirilmesi gereklidir.

Mesane kanserli hasta irritabl semptomlarla müracaat edebilir. Hastada sıkışma hissi, dizüri ve artmış idrar sıklığı gibi şikâyetler olabilir. Bu sempttomlar sıklıkla bakteriyel sistitin göstergesi olmasına rağmen; hematüri olsun ya da olmasın, inatçı sempttomlarda bakteriyel kültürün negatifliği, Tis gibi mesane kanserinin varlığı ihtimalini araştırmaya teşvik etmelidir (13).

Fizik Muayene: Parmakla rektal muayene ve bimanuel pelvik palpasyonu içeren fizik muayene hematüri vakalarında önerilmektedir. Ancak mesane kanserli hastaların %85'i ilk müracaat esnasında yüzeyel bir tümöre sahiptir. Lokal ileri tümörlerde pelvik kitle saptanabilir.

Görüntüleme

İntravenöz Pyelografi (IVP): Büyük tümörler mesanede dolma defekti olarak görülebilirler veya invaziv tümörlerde mesane duvarının simetrik olarak genişleyemediği görülebilir. Aynı zamanda intravenöz pyelografi (IVP); kalikslerde, renal pelvisde ve üreterlerde dolum defekti yapan bir tümörü ve üreter orifisindeki invaziv bir mesane tümörüne ya da üreteral tümöre bağlı oluşan hidronefrozu saptamada da kullanılabilir(14). İlk tanıda IVP'nin rutin yapılması ihtiyacı, bu metodun

uygulanması ile saptanan önemli bulguların insidansının az olması sebebi ile şimdilerde sorgulanır haldedir (13).

Ultrasonografi: Ultrasonografinin üriner traktın ilk değerlendirilmesinde kullanım sıklığı artmaktadır. Bu, sadece yöntemin kontrast madde gerektirmemesi gibi avantajlarının yanında, üriner sistemi daha hassas değerlendirebilen probların çıkması ile de açıklanabilir. Transabdominal ultrasonografi böbrekteki kitlenin, hidronefrozun ve mesane içindeki dolum defektinin görüntülenmesine olanak verir. Düz abdominal film ile kombine edilmesi sonucunda, hematürinin sebebinin açıklanmasında IVP kadar kesin sonuç verdiği saptanmış ve mesane tümörü saptamada daha uygun olduğu görülmüştür(13).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Bilgisayarlı tomografi (BT) taramasının invaziv mesane tümörlerinin pelvik ve abdominal lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde yeri vardır. Lokal hastalığın yayılımını saptamada kullanılırlığı, perivezikal dokulardaki artefaktlardan dolayı azalmıştır. Bu daha önce yapılan rezeksiyonun sonucunda oluşan inflamasyon nedeniyle oluşabilir ve yüksek evreleme`ye yol açabilir(14). BT taraması lenf nodu yayılımını değerlendirme olanağı sağlar ama mikroskobik bilgi vermez. Bu yüzden lenf nodu metastazını değerlendirmede duyarlılığı düşüktür. BT'nin en yaygın kullanımı büyümüş lenf nodlarını ve olası karaciğer metastazlarını saptamaktır(13).

Kemik Taraması: Rutin kemik taramasının klinik önemi, infiltratif tümörü olan hastalarda total sistektomi öncesinde yükselmiş alkalen fosfataz ve kemik ağrısı yakınması olanlarda anlamlı olabilir (13).

İdrar Sitolojisi: Yüksek dereceli malignite veya Tis varlığında idrarda veya mesane yıkantı suyunda dökülmüş kanser hücrelerinin değerlendirilmesi kısmen faydalıdır(12). Hasta hidrate edilerek kanser hücrelerinin daha iyi değerlendirilmesi sağlanabilir. Sitoloji için incelenecek idrar, sabahın ilk idrarı olmalıdır. Üst üriner traktın veya mesanenin görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi negatif olsa bile idrar sitolojisinin pozitif olması üriner sistemin herhangi bir yerinde tümör olduğunu gösterir. Ayrıca, idrar sitolojisinin negatif olması da düşük derece'li bir tümörün varlığını ekarte ettirmez (12).

Sitolojik yorum problemli olabilir; hücre sayısının az olması, atipi, dejeneratif değişiklikler ve terapötik değişiklikler bu zorluklara katkıda bulunur (12).

Yeni Testler: Son yıllarda, idrar belirteçlerinin değerlendirilmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. (Bladder Tumor Antigen) BTA, (Nuclear Matrix Protein) NMP 22, fibrin-degradation products, Quanticyt and Immunocyt kullanılabilirler. Bunların birçoğunun mesane kanseri için daha yüksek duyarlılığı, daha düşük özgüllüğü vardır. Bu nedenle yanlış pozitif testler gereksiz görüntülemeye ve mesane biopsilerine yol açar. Bu gibi testlerin, yüzeyel mesane kanserindeki karar verme sürecinde tedavi ve prognozda ilave bilgiler sağlayıp sağlamayacağı, konuyla ilgili çok merkezli prospektif verilerin mevcut olmaması nedeniyle henüz bilinmemektedir.

Sistoskopi ve TUR: Sonuçta mesane kanserinin tanısı sistoskopi ve tümörün transüretral rezeksiyon veya biyopsi ile elde edilen materyalin patolojik değerlendirilmesi ile konur

Mesanede palpabl bir kitle olup olmadığını ve eğer tümör varsa, pelvik duvara fikse olup olmadığını değerlendirmek için anestezi altında hastaya bimanuel muayene yapılmalıdır. Bimanuel muayene hem TUR'dan önce hem de sonra yapılmalıdır. Rezeksiyondan sonra palpabl kitle varlığı ekstravezikal tümör varlığını gösterir. Sistektomi öncesi radyoterapi sonuçlarının takibinde dikkate değer katkısı olabilir(12). Mesane tümörünün rezeksiyonu, tümörün yapısı ve mesane duvarı katmanlarındaki yayılımı daha iyi ortaya koyabilmek amacıyla, mümkün olduğunca derin yapılmalıdır. Tümörün mesane duvarındaki katmanlarda yayılımı evrelemede ve prognozu belirlemede kullanılır. Patolojik değerlendirme için rezeke edilen tümörün yüzeyel kısmı ve derin kısmı ayrı ayrı gönderilmelidir. Koterin yaygın kullanımı patolojik detayları bozabilir, bu yüzden koter artefaktından kaçınılmalıdır.

Tümörden ve şüpheli alanlardan biopsi, hastalığın yayılımını belirlemek için alınmalıdır. Histolojik yapı için soğuk biopsi ve hastalığın yayılımının tespiti için TUR biopsiler yapılmalıdır(12). Tümör yokluğunda sitoloji pozitifliği var ise veya herhangi bir papiller olmayan tümör varlığında normal mukozadan rastgele biopsilerin alınması gereklidir. Soliter papiller lezyonlarda rastgele biopsiler alınması kontrendikedir çünkü ilave bir bilgi sağlamaz ve mukozaya tümör ekilmesi gibi bir risk taşır(13). Prostatik

üretraya yüksek sıklıkta yayılımından dolayı Tis şüphesi varlığında prostatik üretradan TUR biopsi alınmalıdır(12).

2.9. Tedavi Seçenekleri

a - Yüzeyel Mesane Tümör Tedavisi (Ta - T1 tümör): Ta-T1 lezyonlarının tedavi rejimleri planlanırken hastalığın rekürrens ve progresyon riski, yan etkileri ve maliyeti hesaba katılmalıdır. Bu grup hastalar için standart tedavi tümörün transüretal rezeksiyonu ve fulgurasyonudur. Özellikle düşük evre ve derece li hastalarda etkinliği çok yüksektir. TUR yapılan hastaların ancak %10-18'inde ileri bir tedavi gerekebilir. Bunda da en etkili faktör tümörün klinik ve histopatolojik evresi ve biyolojik davranışıdır. İnvaziv kansere progresyon riski vakaların çoğunda düşüktür, ancak vakaların %10 unu oluşturan yüksek dereceli T1G3 hastalarda oran %50 yi bulur(12). Hastalığın rekürrens ve progresyon riski, ilk TUR ve tanı çalışmaları ile elde edilen klinik ve patolojik veriler ile tahmin edilebilir. Bunlar yüzeyel mesane tümörlerinin prognostik faktörleri olarak bilinir.

Prognostik Faktörler: Yüzeyel mesane tümörleri ile ilgili birçok büyük çalışma grupları, çeşitli prognostik faktörler ile ilgili tanımlamalarda bulunmuşlardır (13). Prognostik parametrelerin değerlendirilmesi kolay olmakla beraber hastalık rekürrensi için önemleri düşüktür. Bunlar aşağıda sıralanmıştır.

1-Tanı anındaki tümör odağı sayısı

2-Daha önceki rekürrens oranı (3.aydaki rekürrens)

3-Tümörün büyüklüğü: Daha büyük tümör, rekürrens için yüksek risk taşır.

4-Tümörün anaplastik dereceli invaziv hastalığa dönüşümde en önemli faktörler anaplastik grade ve T kategorisidir. Prognostik faktörler baz alınarak, yüzeyel mesane tümörleri aşağıdaki gibi risk gruplarına ayrılabilir:

a-Düşük riskli türmörler: Tek, Ta, G1, <3 cm büyüklük

b-Yüksek riskli tümörler: T1, G3, multifokal veya yüksek rekürrensli, Tis

c-Orta riskli tümörler: Tüm diğer tümörler, Ta-T1, G1-G2, multifokal, >3 cm büyüklük

Yüzeyel mesane tümörlerinde TUR'dan hemen sonra tek doz erken kemoterapotik ajan uygulanması:

TUR'dan sonraki 6 saat içinde tek doz intravezikal epirubisin veya mitomisin C uygulanması rekürrens oranını %50 azaltabilir ve bu yüzdendir ki mesane perforasyonu beklenmeyen tüm yüzeyel mesane tümörlü hastalarda uygulanmalıdır(12). Erken BCG (Bacillus Calmette Guarin) kontrendikedir çünkü mesanedeki açık yaralara bağlı olarak sistemik yan etki tehlikesi vardır. Düşük riskli tümörlere, rekürrens ihtimali düşük olduğu için başka bir tedavi uygulamaya gerek yoktur.

Nüks riski yüksek tümörler (rekürren multipl Ta-T1, G1-G2) 4-8 haftalık mesane instillasyonları ile tedavi edilmelidir. Ciddi mesane irritasyon bulgularının varlığında yakınmaları ağırlaştırmamak için ve daha sonra gelişecek mesane kontraksiyonunu önlemek üzere tedavi ertelenmeli veya durdurulmalıdır. Yan etkiler tedavi rejiminin yoğunluğuna bağlıdır(13).

İdame Kemoterapi: Kemoterapötik ajanların instillasyonlarının tekrarlanmasının yararı net olarak tanımlanmamıştır. Ancak rekürrens ve progresyon olasılığı yüksek hastalarda ilk indüksiyon tedavisini takiben aylık intravezikal uygulamalara devam edilmesi önerilmektedir. TUR'dan sonra erken instillasyon uygulanmış orta riskli hastalarda idame kemoterapisinin 6 aydan daha uzun sürdürülmesinin, rekürrensleri ve/veya progresyonu önlemede bir yararı olduğu kanıtlanmamıştır(12). İntravezikal tedavi, tedaviden sonraki ilk fazda rekürrens şansını azaltmada etkili olabilir.

Rekürren Hastalığın Tedavisi: Rekürrens durumunda, ilk baştaki instillasyon programına dönülür. Yüksek riskli tümörlerde veya multipl rekürrenslerde, ispatlanmış faydasından dolayı BCG tedavisi önerilmektedir(14). T1 tümörler kasları infiltre ederek progrese olurlar ve buna göre tedavi edilmelidir.

İntravezikal Uygulanan Kemoterapötik Ajanlar: En sık kullanılan ajanlar; MitomisinC, epirubisin ve doksorubisin'dir. Hiçbirinin diğerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Kemoterapotik ajanlar 30-50 ml izotonik solusyonu veya suda eritilerek mesanede 1-2 saat tutulur. Dilüsyondan kaçınmak için, instillasyon öncesinde hastanın sıvı almaması konusunda bilgilendirilmesi gerekir.

Yan etkilerine bakacak olursak; kimyasal sistit tedavinin yoğunluğuna (konsantrasyon ve sıklık) bağlıdır ve kullanılan tüm ilaçlarda görülebilir. Tedavi sonlandırıldığında çoğu vakada kendiliğinden iyileşme olur. Ciddi kimyasal sistit gelişenlerde mesane kontraksiyonu gelişebilir. Mitomisin C ile ellerde ve genital bölgede alerjik deri reaksiyonları sıklıkla görülebilir. Bundan kaçınmak için eller ve genital bölge miksiyon sonrası yıkanmalıdır.

İmmün düzenleyici ajanlar: İntravezikal uygulanan BCG'den başka hastalığın rekürrensini önlemede kemoterapötik ajanlar kadar başarılı olduğu ispatlanan diğer bağışıklık sistemini düzenleyen ajanlar; interferon, interlökin ve (Keyhole Limpet Hemocyanin) KLM' dir (12).

Tis'in Tedavisi: Tis'in güncel tedavisi, 6 hafta süreyle verilen BCG instillasyonlarından oluşmaktadır. Komplet yanıt hastaların %70'inden fazlasında elde edilir. Eğer sitoloji ve biopsi pozitif olarak devam ederse, bir diğer siklüs ilave edilerek %15 komplet düzelme sağlanabilir. 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36'ıncı aylardaki idame tedavi siklüslerinin, bu yüksek malignen hastalıkta rekürrensi önlediği savunulmaktadır. Eğer bu ikinci siklüsden sonra kür sağlanamazsa veya erken hastalık rekürrensi varsa, üretrektomi ile birlikte sistektomi endikedir (11).

T1 G3 mesane tümörlerinin tedavisi: T1G3 mesane tümörlerin progresyona yatkınlığı yüksektir ve bu yüzden bazı merkezler üstün sağkalım oranı için erken sistektomi uygulama eğilimindedir. Yine de kemoterapotik ajanların instillasyonları ve BCG tedavisi ile hastaların %50 sinin mesanelerinin korunduğu gösterilmiştir (14). Hangi T1G3 tümörlere gerçekten erken sistektomi yapılması gerektiği tanımlanamamıştır, ancak solid ya da papiller tümör görünümü, yüksek rekürrens oranı, çok odaklı olma ve eşlik eden Tis varlığı gibi faktörlerin bulunmasında erken sistektomi endikayonu vardır.

Yüzeyel mesane tümörlerinde izlem: Yüzeyel mesane tümörleri %30 ile %80 arasında rekürrens gösterdikleri için yakın izlem gerektirmektedirler. Mesane tümörleri en sık olarak yine mesanede nüks etmektedirler ve bu nedenle mesanenin değerlendirilmesi izlemin temelini oluşturmaktadır. Geçmişte izlem; ilk bir yıl 3 aylık ve bir yıldan sonra 6 aylık aralarla idrar sitolojisi ve sistoskopi ile gerçekleştirilmekteydi. Yeni tümör belirleyicileri üzerindeki çalışmalara rağmen etkin

bir tümör belirleyicisinin bulunmaması, izlemde idrar sitolojisi ve sistoskopinin altın standart olarak yerini korumasına yol açmıştır(15). En önemli unsur, TUR sonrası 3. ayda yapılan sistoskopidir. Parmar, 3. aydaki sistoskopi ve risk gruplarına göre izlem sıklığını belirlemiştir(13,16) (Tablo-4)

Tablo 3. Yüzeyel mesane tümörlerinde risk kategorilerine göre izlem sıklığı

Risk kategorisi	İzlem sıklığı
3.ay sistoskopisinde nüks göstermeyen tek tümör	Yıllık sistoskopi
3.ay sistoskopisinde nüks gösteren tek tümör veya 3.ayda nüks saptanmayan multipl tümörler	3 aylık aralarla sistoskopi
3.ay sistoskopisinde nüks gösteren multipl tümörler	Adjuvan tedavi

b – İnvaziv Mesane Tümörü Tedavisi

i - Radikal Sistektomi

Kas invaziv tümörlerin tedavisinde altın standart radikal sistektomidir (17). Son yıllarda yayınlanan geniş serilerde 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranları %50 ile %66 arasında değişmektedir(18). Radikal sistektomi mesane ve komşu organların (erkeklerde prostat ve seminal veziküller, kadınlarda uterus, adneksler ve vajenin 1/3 ön kısmının) çıkarılmasını içerir. Performans durumu ve yaş da tedavi seçimini etkilemekte ve sistektomi, eşlik eden hastalığı olmayan daha genç hastalarda tercih edilmektedir. Radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu sonrası sağkalım verileri, tümörün lokal invazyon derinliğine ve lenf nodu durumuna göre değişmektedir(19). Malkowtiz ve ark. 155 hastalık serilerinde 5 yıllık sağkalım oranlarını pT0/pTa için %100, pT1 için %80, pT2 için %76, Tis için %85 olarak bildirmişlerdir(21). pT3a tümörler için 5 yıllık sağkalım oranı %67 iken pT3b tümörler için %22 dir (22).

Patolojik evre arttıkça sağkalım azalmaktadır ve T3-4 evreye sahip olan hastaların %50 sinde sistektomi esnasında lenf nodu pozitifliği mevcuttur. 5 yıllık sağkalım, N1 hasta grubunda %50 gibi yüksek olabileceği gibi, daha ileri nodal invazyon durumlarında %20 gibi düşük de olabilir. Sistektomi sonrası yaklaşık hastaların yarısında 2 yıl içerisinde metastatik hastalık gelişmektedir. Bunların üçte ikisi uzak metastaz, üçte biri pelvis metatazı şeklindedir. Sistektomi, diğer alternatiflerle karşılaştırıldığında, kas invaziv hastalıkta daha iyi uzun dönem sağkalım şansı

tanımaktadır. Üreterlerin distal kısımları da genellikle rezeke edilir ve hatta Tis varlığında cerrahi sınırın frozen incelemesi önerilmektedir(23,24). Üretrektomi, tümörün kadınlarda mesane boynunu tuttuğu durumlarda, erkeklerde anterior üretrada tümör varlığında veya prostatik üretraya ya da stromaya tümör invazyonunda yapılmalıdır(20). Çalışmalar da, bazı seçilmiş erkek hastalarda seksüel fonksiyonun sinir koruyucu cerrahi ile korunduğu radikal sistektomi yapılabileceği gösterilmiştir (25).

Tümörün transüretral rezeksiyonu esnasındaki izlenime ve rezeke edilen materyalin patolojik incelemesine bağlı olarak muskularis propria ya veya prostatik stromaya tümör invazyonu, yüksek dereceli ve Tis ile birlikte invaziv tümörler, intravezikal tedaviye dirençli Tis, tekrarlayan TUR'a (intravezikal tedavi ile birlikte veya değil) dirençli rekürren multifokal yüzeyel tümörler, konservatif yöntemlerle baş edilemeyecek kadar büyük yüzeyel tümörlerde radikal sistektomi yapılmalıdır. İlave olarak TCC dışı tümörler kemoterapi ve radyoterapiye TCC'den daha zayıf yanıt verdikleri için ve mesane koruyucu tedavi sonrasında relaps olan hastalarda kurtarıcı sistektomi endikedikasyonu vardır. Eşlik eden ciddi hastalıkları olanlarda ve cerrahi riski kabul etmeyenlerde sistektomi kontrendikedir.

Lenfadenektomi: Pelvik lenfadenektomi iki sebepten dolayı invaziv mesane kanserli hastaların tedavisinde önemli bir kısım olarak durmaktadır. Pelvik lenfadenektomi, hastalığın lokal yayılımını anlamayı sağlar. Ek olarak çok sınırlı nodal tutulumu olan hastalar ek girişimlere gerek olmadan yüksek oranlarda uzun dönem sağ kalım sağlarlar(26,27,28,29). Pelvik lenf nodu invazyonu, radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu sonrası sağkalımı belirgin olarak etkilemektedir. 193 hastayı içeren bir çalışmada lenf nodu metastazı olan hastalarda 1,3,5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %67,%33,%25 ve %21 olarak bildirilmiştir(30). Pelvik lenf nodu metastazı riski tümörün evresiyle artar; evre T3 yada daha ileri evre hastalığı olan hastaların riski %30 ile %60 kadarken, evre T2 hastaların cerrahi sırasında pozitif lenf nodu riski %10-%30 kadardır(31). Radikal sistektomi uygulanan hastalarda en çok obturator ve external iliak lenf nodların tutulduğu gözlemlenmiş, ana iliak ve presakral nodların daha az sıklıkla tutulduğu saptanmıştır. Sınırlı lenfadenektomi sadece obturator fossayı dolduran dokunun eksizyonunu içerirken genişletilmiş lenfadenektomi obturator, internal, eksternal ve kommon iliak, presakral ve aortik bifürkasyondaki lenf

nodlarının çıkarılmasını içermektedir. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunu savunan yazarlar, mesaneye sınırlı tümörü olan hastalarda sağkalımın arttığını bildirmişlerdir(32,33).

Radikal sistektomide mortalite oranı %1-2 dir. Eş zamanlı yayınlanan serilerde tüm komplikasyonların oranı %25 kadardır. Cerrahiyle ilgili olanlar 3 kategoriye ayrılır: 1) cerrahi öncesi mevcut komorbiditeyle ilgili olan komplikasyonlar 2) mesane ve komşu dokuların çıkarılmasından kaynaklanan komplikasyonlar 3) sistektomi sonrası üriner traktus rekonstrüksiyonu amacıyla gastrointestinal traktus segmentlerinin kullanılması ile oluşan komplikasyonlar.

Kardiyopulmoner hastalık invaziv mesane kanseri gelişen hastalarda nispeten sıktır. Perioperatif kardiyak arrest seyrektir fakat cerrahi öncesi mutlaka incelenmesi gerekir. Postoperatif pulmoner emboli nadirdir (%13). Erken mobilizasyon ve uygun antikoagülanların kullanımı riski en aza indirir. Perioperatif kanama nadirdir, oluştuğu zaman kan transfüzyonları ile desteklenir. Sistoprostatektomi yapılan hastaların %1'inden azında rektal yaralanma gelişir. Barsak obstrüksiyonu üriner diversiyon için barsak segmenti kullanıldığında gelişen potansiyel bir risktir, postoperatif %4-10 arasında gözlenir. Bunların %10 undan azında problemi düzeltmek için cerrahi girişim gereklidir. Alt üriner sistemin çıkarılmasından sonra yapılan rekonstrüksiyonun şekline göre metabolik bozukluklar, vitamin yetmezlikleri, kronik idrar yolu enfeksiyonları ve böbrek taşı hastalığı çeşitli nedenlerle meydana gelebilir (12).

Sistektomi sonrası üriner diversiyon açısından dört tedavi seçeneği bulunmaktadır; ileal konduit, kontinan poş, ortotopik mesane, üreterosigmoidostomi. İlk üç seçenek en fazla tercih edilen yöntemlerdir ve bunlarla ilgili uzun dönem yaşam kalitesi çalışılmıştır(34,35). Üriner diversiyon çeşidinden bağımsız olarak hastaların büyük çoğunluğu iyi genel yaşam kalitesi belirtmişler, minimal emosyonel stres, sosyal, fiziksel ve fonksiyonel problemler bildirmişlerdir. Diversiyon şekillerini karşılaştıran prospektif kontrollü randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Kontinan üriner diversiyon uygulanacak olan hastalar, self kataterizasyonu öğrenme motivasyon ve yetisinde olmalıdırlar

İleal konduit, güvenilir ve etkin bir yöntemdir. Uzun dönem takiplerde hastaların %20'sinde stomal komplikasyonlar, %30'unda üst üriner sistemde dilatasyon gelişmektedir(36). İleal konduitin dezavantajı genellikle kozmetik problemlerdir.

Üreterosigmoidostomi, üst üriner sistemde enfeksiyon ve barsakta malignensi gelişme riski nedeniyle eskimiş bir yöntemdir. Barsak irritabilitesi ve urge inkontinans da genellikle gözlenir. Bu komplikasyonları azaltmak amacıyla yeni modifikasyonlar tanımlanmış ve bu haliyle prosedür bazı merkezlerde standart seçenek haline gelmiştir (37).

Kontinan poş operasyonu, son iki dekatta rutin prosedür olmuştur. Bu prosedürde, barsak detübülerize edilerek, düşük basınçlı ve yüksek kapasiteli rezervuar oluşturulmaktadır. Üreterler bu rezervuara antireflü tekniği ile anastamoz edilir. Çeşitli kontinan rezervuarlar mevcut olup çoğunluk ileal segment, ileoçekal segment veya sigmoid kolonu kullanılmaktadır. Kontinan üriner diversiyonu takiben erken ve geç dönem komplikasyonlar hastaların %12-37 sinde bildirilmiştir.

Geç komplikasyonlar üreteral darlık ve obstrüksiyon, inkontinans, kataterizasyonda zorlanma ve üriner taş oluşumudur. Metabolik komplikasyonlar genellikle mevcuttur, fakat olguların çoğunda ve doğru hasta seçimi ve eğitimiyle, problemler minimalize edilebilir. Diğer dezavantaj ise stomanın varlığıdır.

Mesane rekonstrüksiyonu veya ortotopik mesane operasyonları bir dekattan fazladır uygulanmaktadır. Rezervuar üretraya anastomoze edilir ve en önemli avantajı, stomaya ihtiyaç duyulmamasıdır. Hastalar mesanelerini abdominal ıkınma ile veya aralıklı kataterizasyonla boşaltmaktadırlar. Dezavantaj olarak nokturnal idrar kaçağı ve işeme (aralıklı self kataterizasyon ihtiyacı) problemleri sayılabilir. Hastalar genellikle gündüz kontinansını kazanırlar fakat gece inkontinansı kalıcı bir problemdir. Yüksek post-miksiyonel rezidü idrar nadirdir fakat uzun dönem takiplerde hastaların yaklaşık yarısında mevcut olduğu rapor edilmiştir. Bu problem temiz aralıklı kataterizasyon ile giderilebilir.

Standart Cerrahi Tedaviye Ek Tedaviler:

A) Preoperatif Radyoterapi: Preoperatif radyoterapinin (RT) rolü birçok araştırmacı tarafından gözden geçirilmiştir (12). Mevcut randomize verilere göre lokal

ileri evre hastalığı olanlar için preoperatif RT ile lokal kontrolün geliştirilebileceği ileri sürülmektedir fakat sağkalım kazancı elde etmek zordur(12). Randomize olmayan çalışmalar, preoperatif RT'nin hastalık spesifik sağkalımı iyileştirmediği kanısını desteklemektedir(12).

B) Neoadjuvan Kemoterapi: Bu yaklaşımın mantığı tümörün kemosensitivitesini göstermesine imkan vermesi ve başka türlü opere edilemeyen lezyonlarda potansiyel evre düşürmesidir. Bu yaklaşımın dezavantajları; patolojik tanıdan ziyade primer kliniğe güvenme ile oluşan hata ve kesin tedaviye geçişte gecikmedir. Birçok merkez tarafından neoadjuvan kemoterapiyle ilgili randomize faz 3 çalışmaları gerçekleştirilmiştir(12).

Sisplatin bazlı tedavi kullanan bu çalışmalardan biri hariç diğerleri benzer şekilde, bazı genç ve lezyonları T3'ten ileri olan hastalarda, artmış uzun dönem hastalık spesifik sağkalım göstermesine rağmen neodjuvan kemoterapinin kesin tedavi edici faydasını göstermekte başarısız olmuştur.

Medical Research Council ve European Organisation for the Research and Treatment of Cancer'nin invaziv mesane tümörü tanılı olgularda radyoterapi veya sistektomi öncesinde sisplatin, metotraksat ve vinblastin'in etkisini araştıran çalışmasının sonucunda kemoterapi alan tüm hastalarda uzamış sağkalım saptanmıştır(38,39).

Raghavan ve ark., invaziv mesane kanseri için neoadjuvan kemoterapinin tüm tamamlanmış randomize değerlendirmelerini içeren bir metanalizi yayınladılar(40). 2688 hastalık analizde varılan sonuç; tek ajanlı neoadjuvan kemoterapinin yeterli olmadığı halde, neoadjuvan kombinasyon rejimlerinin 5 yıllık sağkalımı %5 artırdıkları ve ölüm riskini %13 oranında azalttığı bildirilmiştir.

C) Adjuvan Kemoterapi: Adjuvan kemoterapideki mantık, metastatik hastalık kanıtları olan patolojik olarak evrelenmiş hastaların sistemik tedaviden fayda görebilmesi, bunun lokal nüks ve uzak metastaz çıkması ihtimalini azaltabilmesidir. Buradaki tek dezavantaj, primer tümör tedavi edilirken gizli metastaz için gereken sistemik tedavinin gecikmesidir. Bölgesel ve pelvik lenf nodu tutulumu olan hastalar için, uygun seçilmiş hastalarda sisplatin temelli adjuvan tedavinin sağkalım avantajı sağlayabileceği belirtilmiştir (41).

ii - Mesane Koruyucu Tedavi Yaklaşımları (MKY)

I - Mesane Koruyucu Monoterapi Yaklaşımları

a - Parsiyel Sistektomi: Günümüzde nadiren uygulanan bir yöntemdir. Lokal veya pelvik relaps riski yüksektir. Parsiyel sistektominin; normal mesane fonksiyonlarının ve seksüel fonksiyonların korunması, stoma, inkontinans veya self kataterizasyonun gerekli olmaması gibi avantajları vardır. Radikal sistektomiye oranla daha az zarar vericidir, daha basit uygulanabilir. Sadece mesane anterior duvarda soliter bir tümör için uygun olup daha önceki hikaye de transizyonel hücreli karsinom ve karsinoma in situ olmaması, mesane kapasitesi yeterli ve mesanede 2 cm□lik sağlam doku sınırı olan hastalarda endikasyon vardır. Sweeney ve ark. yaptığı çalışmada kas invaziv mesane kanserli hastaların sadece %5.8-%18.9 u parsiyel sistektomiye uygun olup lokal rekürrens oranları %38-%78 dir (42).

b - Transüretral Rezeksiyon (TUR): Peritonun mesane arka duvarını sardığı için, bu bölgedeki tümörler dışındakikas invaziv lezyonlara tek başına TUR yapılabilir. Barnes ve ark., sadece TUR la tedavi edilen orta ve iyi diferansiye transizyonel hücreli karsinomlu 85 hastanın 5 yıllık sağkalım beklentisini %27 olarak belirttiler(43). O Flynn ve ark., sadece TUR ile tedavi edilen 465 olguyu yayınladılar ve 5 yıllık sağkalımı T1 için %65, T2 için %59, T3 için %20 ve T4 için %0 olarak belirlediler(44). İyi ve orta derece diferansiye T2 TCC lu hastaların tedavisinde sadece TUR önerilebilir. Kötü diferansiye T2 veya T3 tümörlü hastalarda bu tedavinin uygulanabilirliğini değerlendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır.

c– Radyoterapi: Son yıllarda en yaygın kullanılan mesane koruyucu tedavi metodudur. Genellikle komorbidite, ileri yaş, cerrahiye uygun olmayan lokal ileri hastalık ve cerrahiyi kabul etmeyenler dikkate alınarak sistektomi yapılamayacak hastalarda düşünülmektedir. Mortalite oranları %0-9.5 ve 5 yıllık sağkalım oranları T2-T3 evreler için %15-52 olarak belirtilmiştir(45). Holmang ve ark., 74 mesane kanseri tanılı hastaya radyoterapi uygulamış ve %84'ünde persistan tümör, lokal rekürrens veya semptomatik kontrakte mesane olduğunu saptamışlardır(46). Miller 1977 de T3 mesane kanserli hastaların tedavisinde radyoterapi ile sistektomiyi karşılaştırdı. Sistektomi kolunda bulunan 35 hastanın 5 yıllık sağkalım oranı %45 iken radyoterapi kolundaki 32 hastanın sağkalım oranı ise %22 olarak belirtildi (47). Bir çok araştırmacı,

radyoterapinin kötü uzun dönem sağkalım, yüksek lokal rekürrens ve morbidite oranları nedeniyle mesane kanserinin primer tedavisinde kullanılmaması gerektiği konusunda hemfikirdir. Kullanımı, sadece tümörün lokal invazyonu veya genel performans statüsü nedeniyle cerrahiye uygun olmayan hastalarla sınırlı tutulmalıdır (48).

d - Sistemik Kemoterapi: İtalya'dan yapılan bir çalışmada 69 kas invaziv mesane tümörlü hastaya sisplatin, metotraksat ve vinblastin (CMV) kombinasyonu uygulanmış ve sadece 5 hastada (%8.5) tam kür sağlanmıştır. Kemoterapi tek başına mesane tümörlerinin lokal kontrolünde kötü bir tedavi seçeneğidir (49). Kemoterapinin sadece metastatik mesane tümörlerinin tedavisinde başarılı olduğu gösterilmiştir. Metastatik mesane tümörü fulminan seyreder ve ortalama sağkalım 3-6 aydır(50). Tedavi edilmeyen hastalarda MVAC (sisplatin, metotreksat, vinblastin ve doksorubisin) rejimi ile komplet cevap oranı %25, parsiyel cevap oranı %48(51), ortalama sağkalım ise 12-13 ay (52) olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu rejim ile nötropenik sepsis ve toksik ölüm oranları %3-4'tür (52). Gemsitabin yeni ajan olarak mesane tümörlerinin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ortalama cevap oranları %23-29, komplet cevap oranları %4-13'dür(53). Ayrıca gemsitabin minimal myelosupresyonu içeren ılımlı toksisitesi ile iyi tolere edilir. Sisplatin ile sinerjistik etkisinden dolayı kombine edilmiş ve bu rejim ile ilgili yapılan faz II çalışmalarda komplet cevap oranları %18-%22, ortalama sağkalım ise 12.5, 14.3 ve 13.5 ay olarak verilmiştir(54). Gemsitabin-sisplatin (GC) ile MVAC rejimini karşılaştıran 405 hastayı içeren bir faz III çalışmada ortalama sağkalım GC kolunda 13.8 ay, MVAC kolunda 14.8 ay, parsiyel ve komplet cevap oranları sırasıyla GC kolunda %49.4 ve %12.2, MVAC kolunda %45.7 ve %11.9 ile benzer bulunmuştur. Ayrıca GC kolunda daha az nötropenik sepsis, infeksiyon, diyare ve alopesi gözlenmiştir(55). Gemsitabin-sisplatin kombinasyonu, metastatik mesane kanseri tedavisinde standart tedavi seçeneği olmuştur.

II - Mesane Koruyucu Kombine Tedaviler

Kas invaziv mesane tümörlerinde tek başına radyoterapinin etkinliği oldukça düşüktür ve büyük ölçüde terk edilmiştir. Barnes ve ark. sadece TUR ile tedavi edilen T2 tümörlü 85 hastada 5 yıllık sağkalım oranını %24 olarak bildirdiler.

Sweeney ve ark. kas invaziv mesane tümörlerinin sadece %19'unda parsiyel sistektomi yapılabildiğini ve bu hastalarda nüks oranını %38-%78 olarak

bildirmişlerdir. Hall ve Roberts lokalize invaziv mesane tümörlü 27 hastada tek başına sisplatin bazlı kemoterapi ile 3 yıl nükssüz sağkalımı %19 olarak yayınlamışlardır(56). Monoterapilerin lokal kontrol oranları, %90 lokal kontrol oranı olan radikal sistektomi ile karşılaştırıldığında oldukça yetersizdir.

Kuzey Amerika ve Avrupa'dan birçok merkezde multi modül yaklaşımlarda organ koruyucu yöntemler kullanılmakta, tedavi sonucu başarısızlıkta da erken sistektomi uygulanmaktadır. Mesane koruyucu tedavi yöntemlerinde amaç tümörün tamamen temizlenmesi, organ fonksiyonlarının korunması ve sağkalımın arttırılmasıdır.

Çoğu multimodalite yaklaşımları tümörün komplet transüretral rezeksiyonu ile başlar. Daha sonra kemoterapi ve radyasyon duyarlılığı artıran kemöterapötik ajan ile birlikte verilen radyoterapiyi içeren indüksiyon tedavisi uygulanır.

Bundan sonra hastaya sistoskopi ve biopsi uygulanır. İndüksiyon tedavisine tam yanıt, sistoskopik olarak görülebilir tümör olmaması, biopsi ve sitolojide tümör hücrelerinin görülmemesi olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda bazı merkezler sistoskopi ile takip uygularken, bazıları ise kemoradyoterapiyi içeren idame tedaviyi uygulamaktadır. Sistoskopik kontrolde yüzeyel rezidü tümör varlığında TUR-Mtm ile birlikte intravezikal tedavi uygulanır, kas invaziv rezidü tümör varlığında ise kurtarıcı radikal sistektomi önerilir. Son iki dekatta sisplatinin DHBK, karşı olan etkinliği tespit edilmiş ve radyoterapiyle birlikte eşzamanlı verildiğinde etkinliğinin arttığı saptanmıştır. 1981-1986 yılları arasında National Bladder Cancer Group, ilk defa sistektomiye uygun olmayan 68 kas invaziv mesane tümörlü hastada sisplatini radyasyon tedavisine duyarlılığı artıran ajan olarak kullanmışlardır. Çok merkezli çalışmada bu yaklaşım güvenilir ve uygulanabilir bulunmuştur (57). Tek merkezli çalışmalar, tümörün komplet rezeksiyonunu takiben radyoterapi veya eşzamanlı kemoradyoterapi uygulamasının lokal kontrolü iyileştirdiğini göstermişlerdi (58).

Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG) nun yayınladığı randomize bir çalışmada T2-T4a mesane kanserli 123 hasta iki kola ayrıldı. Birinci kolda 61 hastaya indüksiyon tedavisi öncesi 2 kür CMV (Sisoplatin, metotreksat, vinblastin), ikinci koldaki 62 hastaya sadece indüksiyon tedavisi uygulandı. İndüksiyon tedavisi olarak 2 kür sisplatin ile eşzamanlı 39.6 Gy pelvik radyoterapi uygulandı. Hastalar indüksiyon tedavisi sonrası TUR ile kontrol edildi. Komplet yanıt alınanlara ek olarak 25.2 Gy radyoterapi

ve 1 kür sisplatin uygulandı. İnkomplet yanıt verenler sistektomi ile tedavi edildi. Yaşayan hastaların ortalama takip süreleri 60 aydı ve hastaların sadece %74 ü protokolü tamamlayabildi. Her iki grupta 5 yıllık sağkalım oranı %49, fonksiyone mesane ile 5 yıllık sağkalım ise %38 olarak bildirildi. Lokal rekürrens oranı %28 (20 hasta) idi ve 11'i TUR ve intravezikal tedaviye yanıt verdi, 9'una sistektomi uygulandı. İkinci koldaki hastalarla karşılaştırıldığında neoadjuvan CMV nin komplet yanıt veya sağkalım oranları üzerine etkili olmadığı saptandı. CMV ye bağlı ciddi komplikasyonlar mevcuttu (3 hastada ölümle sonuçlanan şiddetli lökopeni)(59).

Massachusets General Hastanesi (MGH), klinik evresi T2-T4a olan 190 hastanın katıldığı prospektif çalışmaları yayınladı(60). Tüm hastalara TUR-Mtm, kemoterapi ve radyoterapi (40 Gy) uygulandı. Bu ilk tedavi sonrası komplet yanıt alınan hastalara mesane koruyucu yaklaşım protokolü uygulandı. Hastaların üçte ikisi ek kemoterapi ve radyoterapi (64-65 Gy) aldı. İlk tedavi sonrası rekürrens veya persistansı olanlara (inkomplet yanıt) ise radikal sistektomi önerildi. Tüm sağ kalanlarda ortalama takip süresi 6.7 yıl idi (81 hasta 5 yıl ve üzeri, 28 hasta 10 yıl ve üzeri takip edildi)(60). 5 ve 10 yıllık hastalıksız sağkalım süreleri %63 ve %59 idi. Sistektomi uygulanan 66 hastanın 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları ise %48 ve %41 olarak bildirildi.

Almanya'dan yapılan bir başka çalışmada Sauer ve ark.(61) 184 hastaya sadece TUR-Mtm ve indüksiyon tedavisi uyguladılar. İndüksiyon tedavisi 45-54 Gry radyoterapi ile eş zamanlı verilen platin bazlı kemoterapiden oluşmaktaydı. Hastalar kas invaziv mesane tümörü veya yüksek riskli T1 evre grubundaydı. Komplet cevap oranı %80 idi. İdame tedavisi verilmeden yapılan bu çalışmada 5 yıllık ortalama sağkalım oranı %56 ve mesanesi intakt olarak sağkalım oranı ise %41 şeklinde bildirildi.

Hasta Seçimi: Dikkatli hasta seçimi, kemoradyoterapi kullanılarak başarılı bir mesane korumanın en önemli safhasıdır. Dikkate alınması gereken ve organ korumada etkili parametreler; evre, histoloji, primer lezyonun uzanımı, hidronefroz veya palpe edilebilir bir kitlenin varlığı ve mesane dışında hastalık varlığıdır. Mesane koruyucu tedavi için en iyi adaylar; tümör volümleri 3 cm'den küçük, T2 evrede ve Tis'nun eşlik etmediği hastalardır. Fakat radikal sistektomi bu grup hastalarda %76 ile mükemmel bir 10 yıllık kanser spesifik sağkalım avantajı sağlamaktadır (62). Değişici epitel hücre dışındaki histolojik alt tipler genellikle kemoterapiye duyarlı değildirler ve bunlar

mesane koruyucu yaklaşım için düşünülmemelidirler. Ayrıca kanda lökosit sayısı <4000/mikroL, trombosit sayısı <100000/mikroL, serum kreatinin değeri >1.7 mg/dl, kreatinin klirensi <60 ml/dk, şiddetli irritatif mesane semptomları olanlarda ve mesanede diffüz karsinoma insitu varlığında mesane koruyucu yaklaşım uygun seçenek olmayacaktır (63).

Cevapsız ve Rekürren Hastalıkta Kurtarıcı Tedavi: Kurtarıcı tedavi tüm mesane koruyucu tedavi yaklaşımlarında önemli ve tamamlayıcı bir role sahiptir. Erlangen ve diğer bazı serilerde indüksiyon tedavisine cevap, 4-6 hafta sonra yapılan kontrol TUR-Mtm ile araştırılmıştır. MGH ve RTOG protokollerinde ise bu süreç daha kısa tutulmuştur. Buradaki amaç cevapsızları mümkün olduğunca erken saptamaktır. Çünkü sistektominin haftalar sonraya geciktirilmesi potansiyel küratif etkisini azaltacaktır. TUR_Mtm+RT/ RT+KT uygulanan hastaların yaklaşık %20-30 kadarında kontrol TUR Mtm'de rezidü tümör saptanacaktır. Komplet cevap alınanların ise korunan mesanelerinde %20-30 oranında yeniden veya rekürren tümör gelişecektir. Persistan veya rekürren tümörlerin yaklaşık yarısı yüzeyeldir(Ta /Tis/T1). Bu tümörler TUR-Mtm ile veya ek olarak intravezikal kemoterapi / immünoterapi ile tedavi edilebilirler.

Kas invaziv persistan veya rekürren tümörler kurtarıcı sistektomi ile tedavi edilirler. Erlangen serisinde 415 hastanın 83' üne (%20) invaziv relaps veya rekürrens nedeniyle kurtarıcı sistektomi uygulandı. Bunlardan 41'i (%37) 110 cevapsız hastadan, 42 (%15) si 288 komplet cevap alınan hastalardandı. 5 ve 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranları %51 ve %45 olarak bildirildi. 190 hastanın dâhil edildiği Boston serisinde ise kurtarıcı sistektomi uygulanan 66 hastanın 5 yıllık sağ kalım oranları evre T2 için %57, evre T3-T4a için %42 olarak saptandı(64). Mesane koruyucu yaklaşım protokolündeki hastaların yakın takibi, lokal kontrolün başarısızlığı durumunda kurtarıcı cerrahi uygulanabilmesi açısından önemlidir. Kurtarıcı sistektomi, primer sistektomi komplikasyonlarından belirgin fark olmayan komplikasyon riskiyle uygulanabilir. Ayrıca önceki pelvik radyasyon, kurtarıcı sistektomi sonrası yapılacak kontinan üriner diversiyona engel olmamaktadır.

Mesane Koruyucu Yaklaşımların Dezavantajları: Mesane koruyucu yaklaşımlarda kurtarıcı sistektomi, radyokemoterapiye yanıt alınamayan hastalarda

uygulanmaktadır. Fakat sistektominin gecikmesi, önceki kemoterapi ve radyoterapi esnasında oluşabilecek tümör progresyonu riskini artırmaktadır(65). Hautmann ve ark(65), 210 hastaya hemen sistektomi, 88 hastaya ise çalışmanın herhangi bir döneminde sistektomi uyguladılar. Gecikmiş sistektomi grubunda cerrahi esnasında bölgesel lenf nodlarında metastaz oranı %26 iken, diğer grupta bu oran %12 idi. İleri evre mesane kanseri hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı hemen sistektomi yapılanlarda %80 iken diğer grupta %56 olarak bildirildi.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalına 2009-2010 yılları arasında başvuran daha önce yüzeyel mesane tümörü tanısı konulmuş transüretral mesane rezeksiyonu uygulanmış ve gerektiğinde verilen intravezikal tedavisini tamamlamış 296 olgu alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar konu hakkında bilgilendirildikten sonra, onam formları alındı.

İdrar yolu enfeksiyonu olanlar, kalıcı üretral katater taşıyan hastalar, kemoterapi, immunoterapi ve radyasyon tedavisi alanlar, aktif prostat kanserliler, son iki ay içerisinde mesane veya üriner sisteme yönelik endoskopik girişim ya da cerrahi geçiren olgular çalışma dışı bırakıldılar.

Çalışmaya alınan olguların detaylı anamnezleri alınarak fiziksel incelenmeleri yapıldı. İdrar kültürü ve ürogram ile üriner sistem enfeksiyonu taşımadıkları teyit edildi. Olası tümör nüksünü saptamak amacıyla hastalara sistoskopik bakı öncesi gün supine pozisyonda idrara sıkışık halde mesaneye yönelik Ultrasonografi (Logio P5 GE Healthcare U.S.A.) yapıldı. Sistoskopiden bir gün önce sitolojik inceleme amacıyla 20-50 ml idrar örneği miksiyonla ve sistoskopi öncesi mesane yıkantı suyu alınarak incelendi. Steril idrar kabı alınan materyallere %50 oranında alkol ilave edildi. Örnekler 600 devir/dk' da 7 dk süreyle santrifüj edildi. Elde edilen preparatlar etil alkolde tespit edildikten sonra hemotoksilen-eosin ve giemsa boyaları ile boyandı. Işık mikroskobunda sitolojik inceleme yapıldı. Bütün sitolojik değerlendirmeler örneğin alındığı gün aynı sitopatoloji uzmanı tarafından sistoskopi sonucundan habersiz olarak değerlendirildi.

Olguların sistoskopik bakıları anestezi altında gerçekleştirildi ve makroskopik olarak tümör saptanan olgulara transüretral tümör rezeksiyonu uygulandı. Ayrıca malignite açısından şüpheli olduğu düşünülen alanlardan biyopsiler alınarak histolojik değerlendirmeleri yapıldı.

Çalışmaya alınan hastaların 122(%41) tanesinde sistoskopik bakıda çeşitli sayı, boyut ve yerleşimde tümöral lezyonlar izlendi. Bu lezyonlardan TUR yardımı ile biopsi

alındı. Şüpheli mukozal lezyonlardan ise soğuk biopsiler alındı. Bu lezyonlar holland solusyonuna alınrak uygun şartlarda patoloji labaratuarına ulaştırılması sağlandı.

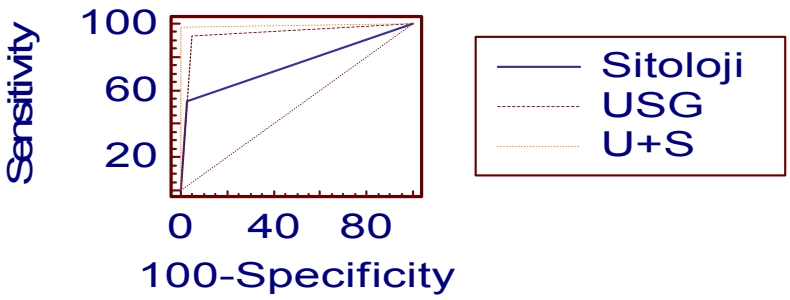
İstatistik hesaplamaları ve ROC analizleri MedCale programındaki ROC Curve Analysis ve Comparison of ROC Curves yöntemleri kullanılarak yapıldı. ROC analizlerinde tarama testlerinin mevcut altın standart olan tarama testine kıyaslama da grafik çizelgede eğri altında kalan alan (AUC) ‘ın 1 değerine yakınlığı tarama testinin güvenirliliğinin göstergesi olup 1’e yakın testler güvenilir kabul edildi. Alternatif yöntemler olarak tez konusu olan mevcut tarama testlerinin birbirleri arasınsa istatisksel değerlendirilmesinde ise p değeri referans alındı. p‹ 0,05 olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Mesane tümörü tanısı konulan 296 hastanın yaş ortalaması 65,9±14,8 idi. Hastaların tedavi edici transüretral rezeksiyondan sonra geçen izlem süreleri 3-39 ay arasında (ortalama izlem süresi 11,6±8,8 ay) değişmektedir.

Yapılan sitolojik incelemede hastaların 62(%20) tanesinde gönderilen numuneler pozitif olarak yorumlandı. Aynı zamanda yapılan üriner sistem USG de 98(%33) hastada lezyon tespit edildi. Her iki parametrenin de ortak kullanılması sonucu hastaların 83(%28) tanesinde sonuçlar pozitif olarak değerlendirildi.

Elde edilen değerlerin ROC istatistikksel analiz programında değerlendirilmesi sonucu oluşan grafik Şekil 1' de, istatisiksel sonuçlar tablo 1' de verilmiştir.



Şekil 4.1. ROC Eğrileri

Tablo 4.1. ROC Curve Analiz sonuçları

	AUC	SE	95%CI
Sitoloji	0,753	0,032	0,700 to 0,802
USG	0,938	0,0177	0,905 to 0,963
U_S	0,989	0,00744	0,970 to 0,998

Tarama testlerinin performanslarını karşılaştırmak için yapılan ROC Analizi sonuçlarına göre eğri altında kalan alanlar göz önüne alındığında en iyi sonucu (0.989 ile) sitoloji ve üriner sistem USG birlikte kullanımı vermiş olup, bunu sırasıyla üriner sistem USG (0,938) ve sitoloji (0,753) izlemiştir. ROC analizinde veri güvenirliliğinin göstergesi olan 95%Cl aralığının dar olması mevcut tarama testinin güvenirliliğinin gösteren parametredir. Yine %95 güven aralıklarına baktığımızda en dar güven aralığı sitoloji ve üriner sistem USG birlikteliğine ait olup (0,97 - 0,998) bunu sırasıyla üriner sistem USG (0,905-0,963) ve sitoloji (0,700-0,802) izlemiştir.

ROC analizinde bir diğer parametre olan SE(Standart Hata) değeri testlerdeki hata oranını tespit etmede kullanıldı. Yine en düşük hata payı sitoloji ve üriner sistem USG'nin birlikte kullanımında elde edildi(0.00744).

Ayrıca tanı testlerinin ikili karşılaştırmaları sonucunda (yukarıda belirtilen Pairwise comparison of ROC curves) Sitoloji ile üriner sistem USG arasında önemli derecede bir fark olduğu $P<0,001$, yine Sitoloji ile üriner sistem USG ve sitoloji' nin birlikte kullanımı arasında önemli derecede bir farkın olduğu $P<0,001$, fakat üriner sistem USG ile sitoloji ve üriner sistem USG birlikteliği arasında önemli derecede bir farkın olmadığı $P=0,005$, tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Mesane kanserlerinin yaklaşık %80 kadarı tanı anında lokal ve adjuvan tedaviye iyi yanıt veren yüzeyel ve düşük dereceli tümörlerden oluşur. Ancak bu tümörlerin nüks etme ve %30 oranında daha yüksek ve/veya dereceli tümöre progresyon gösterme kapasitesine sahiplerdir. Progresyona uğrayan mesane tümörlerinde ise hasta mortalitesi artmaktadır(66). Hastalık seyri yüksek dereceli tümörlerde de daha kötüdür ve nüks sıklığı fazladır. Bununla beraber, yüksek dereceli tümörlerin erken belirlenmesinin hastalık seyrine olumlu katkı sağladığı ve progresyonu azalttığı bilinmektedir(67). Bu nedenle, yüzeyel mesane tümörlerinde nüksü erken saptayarak tedavi uygulamak son derece önemlidir.

Yüzeyel mesane tümörlerinin tanı ve tedavisinden sonra olası nüksleri saptamak için uygulanan sistoskopik bakı hastalar tarafından zor kabul edilen invaziv bir yöntemdir. Ayrıca sistit gibi durumlarda yöntemin nüksü saptama kapasitesi yetersiz kalabilmektedir. Mesane tümörlü hastaların uzun süreli izleminin gerekli olması ve sistoskopi ile ilgili sorunlar, hekimleri mesane kanseri için daha güvenilir, invaziv olmayan tümör belirlemeye yönlendirmiştir (68).

İdrarla spontan olarak düşen tümör hücrelerinin Papaniclaou tekniği ile boyanıp ışık mikroskopu ile incelenmesi oldulça sık kullanılan noninvaziv tümör belirleme yöntemidir. Mesane yıkamasıyla elde edilen örneklerin, işeme sırasında alınan örneklere göre daha üstün olduğu bildirilmektedir. Genel olarak sitolojinin duyarlılığı %16-90 arasında değişmektedir. İdrar sitolojisinde tanıyı etkileyen faktörle; normal değişici epitelin karmaşık yapısının tam bilinmemesi, katater uygulanması, polyoma virus enfeksiyonları, immunoterapi, kemoterapi, radyoterapi uygulanması, önceden uygulanan cerrahi girişimler ve taş öyküsüdür(69). Bu durumlarda malignite ile karışabilen hücreler görülebileceği için bunlar hakkında klinik bilginin patoloğa bildirilmesi yanlış tanıların önüne geçilmesi için oldukça önemlidir. Ayrıca mesane tümörlerinin takibinde sitolojinin güvenirliliği, tümörün büyüklüğü, sayısı, derecesi, örneğin kalitesi, hazırlanma metodu, patoloğun deneyimi ve gerekli bilginin patoloğa verilmesi gibi pek çok faktöre bağımlıdır. Tümörün diferansiyasyon derecesi arttıkça yöntemin duyarlılık düzeyi de yükselmektedir(70,71,72).

Çalışmamızda ki 296 olgunun 56 tanesinde sitolojik inceleme gerçek pozitiflik 6 tanesinde yalancı pozitiflik tespit edildi. Bu testin özgüllüğü %97, duyarlılığı %45,pozitif prediktif değer %90 negatif prediktif değer %71 olarak tespit edildi. Planz ve ark.(6) yapmış oldukları çalışmada duyarlılığı %38 özgüllüğü %98 negatif prediktif değeri %78 ve pozitif prediktif değeri %90 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucu bizim yaptığımız çalışmanın sonucu ile benzerlik göstermekle beraber tümörün derecesine bağlı olarak değişmektedir. Üriner sistem USG ile yapılan çalışmada 296 hastanın 90 tanesinde gerçek pozitiflil 8 tanesinde yalancı pozitiflik tespit edildi. Üriner sistem USG'nin duyarlılılığı %73, özğüllüğü %95, pozitif prediktif değer %91 ve negatif prediktif değer %83 olarak tespit edildi. Alparslan ve ark.'nın(73) yaptıkları çalışmada USG'nin duyarlılığı %96, özğüllüğü %100, pozitif prediktif değer %100 ve negatif prediktif değer %98 tespit edilmiştir. Bu çalışmada bizim yaptığımız çalışmayla benzer sonuçlar elde etmesine rağmen temel farklılığın lezyon büyüklüğü ve operatör tecrübesinden kaynaklandığı gözlemlenmektedir.

Üriner sistem USG nin mesane tümörlü hastaların takibinde kullanımına dair klinik çalışmaların yeterli olmaması ile birlikte mevcut yöntemin başarısını etkileyen en önemli parametrinin operatörün tecrübesi, suprapubik yağ dokusu, barsak gazları mesanedeki lezyonun büyüklüğü, yerleşim yeri ve mesane kapasitesine bağlı olarak değiştiği gözlenmektedir(74).

Üriner sistem USG ve idrar sitolojisinin birlikte kullanımı ile ilgili literatür de herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim yaptığımız çalışma sonucunda her iki yöntemin tek başına kullanımının ortak kullanıma nazaran daha kötü sonuçlar verdiği, ancak birlikte kullanımın ise yüksek güvenirlilik(0,989) ve düşük hata payı(0,0074) ile tek kullanımlara göre daha iyi bir tarama testi olduğu kanısına varıldı. Yapılan çalışmada her iki tarama yönteminin birlikte pozitifliği dışında yalnız birinin pozitifliği tümör nüks ve progresyonu belirlemede anlamlı olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak mesane tümörlü hastalarda rekürrens ve progresyon yönünden takibinde risk grupları belirlenmelidir. Risk gruplarının belirlenmesinde; tümör sayısı, ilk sistoskopi de tümör tekrarlamasının varlığı, tümör boyutu ve anaplazinin histopatolojik derecesi kullanılmaktadır. Bu faktörler kullanılarak yüzeyel mesane tümörlü hastalarda düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmalı, tedavi ve takip bu

risk grupları doğrultusunda belirlenmektedir. Bu hastaların takibinde sitolojik inceleme en değerli tanı yöntemi olmakla beraber üriner sistem USG ile kombinasyonu daha güvenilir bir tarama yöntemidir. Her iki yöntemde maliyet açısından düşük ve noninvaziv yöntemlerdir. Sitolojik inceleme ürolog ve patologun korelâsyonu kritik öneme sahiptir. Üriner sistem USG'de ise yöntemin operatör bağımlı olması en önemeli dezavantajıdır. Sitoloji yüksek dereceli tümörlerde daha iyi sonuç verirken düşük dereceli tümörlerde yanlış negatif sonuçlar vermektedir. Üriner sitem USG'de ise lezyon büyüklüğü ve sayısı arttıkça başarı oranı da artmaktadır. Her iki tarama yönteminin ortak kullanımı ise daha kabul edilebilir sonuçlar vermektedir. Genel durum bozukluğu sebebiyle sistoskopinin ertelenmesi gereken hastalarda, güvenirliliğinin yüksek olması ve hata payını düşük olması nedeni ile her iki yöntemin birlikteliği kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Takip programına alınmış yüzeyel mesane tümörlü hastalarda kullanılan tarama yöntemleri sonucunda tümör ekarte edilse dahi hastalar yanlış negatiflik konusunda bilgilendirlmeli ve maliyet ve olası komplikasyonlarına rağmen sistoskopi her zaman bir seçenek olarak sunulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Şahinli, S., Göğüş, ç., Göğüş, O., 2003. Mesane tümörlerinde Tümör Belirleyicileri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Cilt 56, Sayı 3. Ankara.

2. Kıvrak, A.S., Kıreşi, D., Emlik, D., Ödev, K., Kılınç, M., 2007. Mesane Tümörlerinin Tanısında Sanal Bt Sistoskopi ve Konvansiyonel Sistoskopi Bulgularının Karşılaştırılması. Selçuk Tıp Derg. 23: 47-56, Konya.

3. Yazgan, Ç., Fitoz, S., Atasoy, Ç., Türkölmez, K., Yağcı, C., Akyar, S., 2002. Tanısal ve Girişlimsel Radyoloji, 8:71-75. Ankara.

4. Gaston, K.E., Pruthi, R.S., 2004. Value of Urinary Cytology in The Dıagnosıs and Management of Urinary Tract Malignancies. Urology, 63: 1009–16.

5. Güney, S., Karaman, M.İ., Dalkılıç, A., Selim, G., Çaşkurlu, T., Ergenekon, E., 2001. Mesane Tümörlerinin Tanısında Akım Sitometrisi ve Üriner Sitolojinin Etkinliğinin Karşılaştırılması. Türk Üroloji Dergisi, (1): 9-13.

6. Planza, B., Jochimsb, E., Deixa, T., Caspersa, H.P., Jakseb, G., Boecking, A., 2005. The Role of Urinary Cytology for Detection of Bladder Cancer. EJSO, 31, 304–308.

7. Canoğulları, Z., 2007. Yüzeyel Mesane Tümörlerinin Takibinde Sistoskopi Sıklığının Değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, 49s. İstanbul.

8. Christopher, L., Amling, M.D., 2001. Diagnosis and Management of Superficial Bladder Cancer, Current Problems in Cancer, 25: 4.

9. Oosterlinck, W., Meijden, A., Sylvester, R., Böhle, A., Rintala, E., Solsona, E., Lobel, N.B., 2006. TaT1 (Kas-İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Klavuzu), Avrupa Üroloji Birliği, 22s.

10. Kim, K.D., Kim, D.H., 1991. Diagnostic Efficacy of the Combination of Urine Cytology, Urinalysis and History in the Follow-up of Bladder Tumor. Korean J. Urol., 32:6, 894-901.

11. Walsh P.C, Retik A.B, Vaughan E.D, Wein A.J: Campbell Urology, 8th edn.

12. Sobin DH, Witteking CH: Classification of Malignant Tumours, 6th edn. Wiley-Liss: New York, 2002.

13. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström P-U, Stöckle M, Sternberg C:EAU Guidelines Bladder Cancer Working Group. EAU Guidelines 2004

14. Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlén BJ: Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. J Urol 1999; 161: 1124-1127.

15. Oosterlinck W: Guidelines on diagnosis and treatment of superficial bladder cancer. Minerva Urol Nefrol, 56(1): 65-72, 2004

16. Parmar MKB, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA: Prognostic factors for recurrence and follow-up policies in treatment of superficial bladder cancer. J Urol.142: 284-288, 1989

17. Skinner DG, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner EC, Boyd SD, Figueroa A, Jones P, Cote R, Groshen S: 25-year experience in the management of invasive bladder cancer by radical cystectomy. Eur Urol, 33 Suppl 4: 25-6, 1998.

18. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. J Urol, 176 (2): 486-492, 2006.

19. Stein JP, Skinner DG: Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a Standard procedure. World J Urol, 24 (3): 296-304, 2006.

20. Ghoneim MA, El-Mekresh MM, El-Baz MA, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1026 cases. J Urol, 158: 393-399, 1997.

21. Malkowitz SB, Nichols P, Lieskovsky GA, et al. The role of radical cystectomy in the management of high-grade superficial bladder cancer. J Urol 44: 641-645, 1990.

22. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al. Results of contemprary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathologic study with an emphasis on the inadequacy of the TNM classification. J Urol, 445: 45-50, 1991.

23. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Cote RJ, Groshen S, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG: Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. Urology, 51(6): 951-5, 1998.

24. Lebret T, Hervé JM, Barré P, Gaudez F, Lugagne PM, Barbagelatta M, Botto H: Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. Eur Urol, 33(2):170-4, 1998.

25. Mundy AR, Nurse DE, Dick JA, Murray KH: Continence and potency preserving cystoprostatectomy and substitution cystoplasty for patients with bladder cancer. Br J Urol, 58(6):664-8, 1986.

26. Gschwend JE, Fair WR, Vieweg J, et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer:Contemporary results and remaining controversies. Eur Urol 2000;38:121-130.

27. Solsona E, Iborra I, Ricos J, et al. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ:its impact on management. Urology 1997;49:347-352.

28. Burnet AL, Epstein JI, Marshall FF, et al. Adenocarcinoma of the urinary bladder:Classification and management. Urology 1991;37:315-321.

29. BrannanW, Ochsner MG, Fuselier HA, et al. Partial cystectomy in the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1978;119:213.

30. Viewer J, Gschwend JE, Herr HW, et al. Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. J Urol 161:449-454, 1999.

31. Skinner DG, et al. Management of invasive bladder cancer A meticulous pelvic node dissection can make a difference. J Urol 1982;128:34-6.

32. Poulsen AL, Horn T, Steven K: Radical cystectomy: extending the limits of pelvic node dissection improved survival forpatients with bladder cancer confined to the bladder wall. JUrol 1998, 160:2015-2019.

33. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK: Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. BJU Int 2000, 85:817-823.

34. Kitamura H, Miyao N, Yanase M, Masumori N, Matsukawa M, Takahashi A, Itoh N, Tsukamoto T: Quality of life in patients having an ileal conduit, continent reservoir or orthotopic neobladder after cystectomy for bladder carcinoma. Int J Urol 1999 Aug;6(8):393-9.

35. Mansson A, Mansson W: When the bladder is gone: quality of life following different. types of urinary diversion. World J Urol 1999;17:211-218.

36. Neal DE: Complication of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. BMJ 1985; 290:1695-1697.

37. Fisch M, Wammack R, Hohenfellner R: The sigma rectum pouch (Mainz pouch II). World J Urol 1996; 14: 68–72.

38. Steven K, Poulsen AL: The Orthotopic Kock. ileal neobladder: Functional results, urodynamic. features, complications and survival in 166 men. J Urol 2000; 164:288-295.

39. Hall RR: Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Proc ASCO 2002; 21.

40. Sharma P, Bajorin D: Controversies in neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle invasive urothelial cancer and clinical research initiatives in locally advanced disease. Am Soc Clin Oncol, Educational Book for 39th Annual Meeting: 478-487, 2003.

41. Raghavan D, Quinn D, Skinner DG, Stein JP: Surgery and adjunctive chemotherapy for invasive bladder cancer. Surgical Oncology. 11(1-2): 55-63, 2002.

42. Sweeney P, Kursh ED, Resnick MI: Partial cystectomy. Urol Clin North Am 1992; 19: 701–11.

43. Barnes RW, Dick AL, Hadley HL. ef al. Survival following transurethral resection of bladder carcinoma. Cancer Res. 1977; 37:2895-2898.

44. O□Flynn JD, Smith JM, Hanson JS: Transurethral resection fort he assessment and treatment of vesical neoplasms. Eur Urol 1975: 1: 38-40.

45. Fossa SD, Waehre H, Aass N, Jacobsen AB, Olsen DR, Ous S: Bladder cancer definitive radiation therapyof muscle-invasive bladder cancer. A retrospecti ve analysis of 317 patients. Cancer 1993;72(10):3036-43.

46. Holmang S, Hedelin H, Borghede G, et al. Long-term. follow-up of a bladder carcinoma cohort: Questionable. value of radical radiotherapy. J Urol, 157: 1642-6.

47. Miller LS: Bladder cancer: superiority of preoperative irradiation and cystectomy in clinical stages B2 and C. Cancer 39 (2 Suppl): 973-80, 1977.

48. Quilty P. M., Duncan, W: Primary radical radiotherapy for T3 transitional; cell cancer of the bladder: an analysis of survival and control. Nt J Radiat Oncol Biol Phys 12: 853-860.

49. Scattoni V, Pozzo L, Nava L, et al (1995). Five year results of neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy plus radical cystectomy in locally advanced bladder cancer. Eur Urol 28:102.

50. Masse H (2001) Gemcitabine-containing regimens in bladder cancer: a new standart of care. Semin Oncpl 28(3):1-3.

51. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC for transitional cell carcinoma of the urothelium. J urol 133: 403-407.

52. Loehrer P, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A ran-domized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in metastatic urothelial carcinoma: A Cooperative Group Study. J Clin Oncol 10: 1066-73, 1992.

53. Loruso V, Pollera CF, Antimi M, et al (1998). A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinium. Eur J cancer 34:1208-1212.

54. Kaufman D, Raghaven D, Carducci M, et al (2000). Gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 18:1921–1927.

55. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18:3068-77.

56. Hall RR, Robert JT, Marsh MM: Radical transurethral surgery in chemotherapy. aiming at bladder preservation. In Splinter WE, Scher HI (eds): Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer. New York: Wiley Liss, 169-174, 1990.

57. Shipley WU, Prout GR Jr, Einstein AB Jr et al. Treatment of invasive bladder. cancer by cisplatin and irradiation in patients unsuited for surgery: a high success rate in clinical stage T2 tumors in a National Bladder Cancer Group trial. JAMA 1987; 258:931-935.

58. Dunst J, Sauer R, Schrott KM, et al. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: A ten year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 30: 261-66, 1994.

59. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. A Phase III trial. of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive. bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of radiation therapy oncology group 89-03. J Clin Oncol 16:3576-3583.

60. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term results of 190 patients with invasive bladder cancer. Urol 2002; 60(1): 62-68.

61. Sauer R, Birkenhake S, Kühn R, Wittekind C, Schrott KM, Martus P. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Jan 1;40(1):121-7.

62. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney EM et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. J Clin Oncol 1997; 15(3):1022-9.

64. Bochner BH, Figueroa AJ, Skinner EC et al. Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure. J Urol 160:29-33, 1998.

65. Hautmann RE: Complications and results after cystectomy in male and female patients with locally invasive bladder cancer. Eur Urol. 1998;33 Suppl 4:23-4.

66. Herr HW: Natural history of superficial bladder tumor: 10-to20- year foolow-up of treated patients. Word J Urol.15: 84-88,1997

67. Holt SE, Shay JW, Wright WE: Refining the tolomere-tolomerase hypotesis of aging and cancer. Nat Biotechnol 14: 836-839,1996

68. Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF,et al: Urinary cytology and bladder canser. The cellular features of transitional cell carsinomas: Canser 53: 1555-65,1984.

69. Canada T. Üriner Sitopatoloji. Bilim Ofset İzmir 1994, 27-44.

70. Lamdan J, Chang Y, Kavaler E,et al: Sensivitiy and spersifitiy of NMP-22, Tolimerase And BTA in the Detection of Human Bladder Cancer. Urology.52:398-402,1998.

71. Konety BR,Metro MJ, Melham MF, Saluo PR: Diagnostin value of voided ürine and bladder barbotage cytology indetectingtransitional cell carcinoma of urinary tract.Urol. Int.6226-30.1999.

72. Leyh H, Marberger M, Connort P,et all: Comparison of BTA Stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer.Eur Urol.35:52-66, 1999.

73. Ünsal A, Çalışkan K.E, Erol H, Karaman Z.C, The diagnostic of ultrosound guided imaging algorithm in evaluation of patients with hematuria.Europan Journal of Radiology.79:7-11,2011

74. Bala G.K, Chou Hong-Y: Ultrasonography of the urinary bladder. J Med Ultrasund.18(3):105-114,2010.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

İdrar Sitolojisi ve Üriner Sistem Ultrasonografisini Mesane Tümörlü Hastaların Takibindeki Yeri
Dr. İbrahim KARABULUT

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 24.05.2006
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 24.10.2011
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 24.10.2011
Tez Danışmanı :Doç.Dr.Turgut YAPANOĞLU
Jüri Başkanı : Prof.Dr.Güray OKYAR
Jüri Üyesi : Prof.Dr.Azam DEMİREL
Jüri Üyesi : Doç.Dr.Turgut YAPANOĞLU
Jüri Üyesi : Doç.Dr.H.Ahmet ALICI
Jüri Üyesi : Doç.Dr.Gürkan ÖZTÜRK

Prof. Dr.Güray OKYAR
Üroloji Anabilim Dalı Başkanı

Ekim -2011
ERZURUM