

Güncelleme Serileri

Nisan 2013 // Cilt:2 //Sayı:2

Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörleri

Sayı Editörü :

Dr.Sinan SÖZEN

Yazarlar :

Dr.İyimser ÜRE

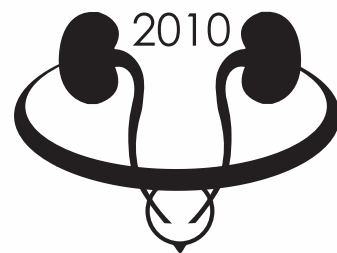
Dr.Hüsnü TOKGÖZ

Dr.Adem TOK

Dr.Lokman İRKİLATA

Dr.Cenk ACAR

Dr.Yakup KORDAN



Ürolojik
Cerrahi
Derneği



Editör

Dr. Serdar TEKGÜL

Editör yardımcısı ve Genel Koordinatör

Dr. Rasin ÖZYAVUZ

Sayı Editörü :

Dr.Sinan SÖZEN

Yayımlayan :

Ürolojik Cerrahi Derneği

Sorumluluk :

Bilimsel içeriğin sorumluluğu yazarlara aittir.

Bilimsel Danışma Kurulu

Dr. Abdullah GEDİK

Dr. Ahmet Adil ESEN

Dr. Ahmet ERÖZENCİ

Dr. Ahmet METİN

Dr. Ahmet ŞAHİN

Dr. Ali ERGEN

Dr. Ali GÖKALP

Dr. Ali GÜNEŞ

Dr. Ali MEMİŞ

Dr. Ali TEKİN

Dr. Atilla TATLIŞEN

Dr. Aydın MUNGAN

Dr. Ayhan KARABULUT

Dr. Bedrettin SEÇKİN

Dr. Cavit CAN

Dr. Ceyhan ÖZYURT

Dr. Cenk Yücel BİLEN

Dr. Cüneyt ÖZKÜRKÇÜGİL

Dr. Çağ ÇAL

Dr. Erdal KUKUL

Dr. Erim Erdem

Dr. Faruk ÖZCAN

Dr. Feridun ŞENGÖR

Dr. Ferruh ŞİMŞEK

Dr. Ferruh ZORLU

Dr. Güner Kemal ÖZGÜR

Dr. Hakan GEMALMAZ

Dr. Hakan ÖZKARDEŞ

Dr. Haluk ÖZEN

Dr. Hamit ERSOY

Dr. Hayrettin ŞAHİN

Dr. İbrahim CÜREKLİBATUR

Dr. İbrahim GÜLMEZ

Dr. Kaan AYDOS

Dr. Kadir Emre AKKUŞ

Dr. Kamil ÇAM

Dr. Levent EMİR

Dr. Levent TÜRKERİ

Dr. Lütfü TAHMAZ

Dr. M. Bülent ALICI

Dr. M.Zafer SINIK

Dr. Mehmet Bülent ÇETİNEL

Dr. Mesut ÇETİNKAYA

Dr. Mesut GÜRDAL

Dr. Nihat ARIKAN

Dr. Nihat SATAR

Dr. Oktay DEMİRKESEN

Dr. Osman İNCİ

Dr. Önder KAYIGİL

Dr. Öztuğ ADSAN

Dr. Reşit TOKUÇ

Dr. Rüknettın ASLAN

Dr. Şaban SARIKAYA

Dr. Serdar TEKGÜL

Dr. Sinan Sözen

Dr. Sümer BALTACI

Dr. Tahir Turan

Dr. Taner KOÇAK

Dr. Tarık ESEN

Dr. Tufan TARCAN

Dr. Turgut ALKİBAY

Dr. Uğur ALTUĞ

Dr. Uğur KUYUMCUOĞLU

Dr. Üstünođ KARAOĞLAN

Dr. Zühtü TANSUĞ

Dr. Veli YALÇIN

Dr. Yaşar BEDÜK

Dr. Zafer AYBEK

İçindekiler

Mesane Kanserinin Tanısında Sistoskopi	5
<i>Dr.İyimser ÜRE</i> <i>Dr.H.İbrahim Özsoy Devlet Hastanesi, Bolvadin, AFYONKARAHİSAR</i>	
Mesane Kanserinde Tümör Belirleyicilerinin Son Durumu	7
<i>Dr.Hüsnü TOKGÖZ</i> <i>Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, ZONGULDAK</i>	
<i>Dr.Adem TOK</i> <i>Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, ZONGULDAK</i>	
Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümöründe Risk Gruplarına Göre İzlem	10
<i>Dr.Lokman İRKİLATA</i> <i>Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, SAMSUN</i>	
Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümöründe İntravezikal Tedavi	14
<i>Dr.Cenk ACAR</i> <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İSTANBUL</i>	
Yüksek Riskli Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri Tedavisinde Erken Sistektomi?	19
<i>Dr.Yakup KORDAN</i> <i>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, BURSA</i>	

Değerlendirme Sorumlusu :

Dr.Sinan SÖZEN, Bilimsel Danışma Kurulu Üyesi



Mesane Kanserinin Tanısında Sistoskopi

Dr. İyimser ÜRE

Dr. H. İbrahim Özsoy Devlet Hastanesi,
Bolvadin, Afyonkarahisar

Mesane kanseri, dünyada en sık görülen 9. kanserdir ve her yıl 356.000 kişi bu hastalıktan etkilenmektedir. Hastaların bir çoğunda (%75-85), tanı aldıkları anda, kasa invaziv olmayan mesane kanseri tespit edilmektedir. Bu hastalığın 5 yılda rekürrens yapma olasılığı %31-78 arasındadır ve bu hastaların %1-45'inde 5 yılda hastalık progresyonu görülmektedir (1). Hastalığın ilk tanısında sistoskopi ve idrar sitolojisi önemli rol oynamaktadır. Kasa invaziv olmayan mesane kanserinin tedavisinde altın standart tranüretral rezeksiyondur ki bu yöntemle hastalık rekürrens ve progresyonu önemli ölçüde azaltılmaktadır.

Mesanenin kasa invaziv olmayan ürotelyal değişici hücreli kanseri hasta bazında düşünüldüğünde tedavisi en pahalı kanserlerden biridir. Çünkü bu hastalık sık görülmektedir, yüksek rekürrens oranına sahiptir ve uzun süreli sistoskopik takipler gerektirmektedir. Optik tanı yöntemlerinin gelişmesi ile konvansiyonel yöntemlerde tanı ve takipte rastlanılan

bazı eksiklikler giderilmektedir. Gelişen bu teknikler sayesinde mesane tümörleri daha iyi görülmekte, tanı anında histopatolojik tipin tahmin edilmesi daha kolay hale gelmektedir. Bu sayede daha erken ve daha doğru tanı imkanı sağlanmakta, rekürrensler daha erken tespit edilmekte ve tanı ve tedavi masrafları azaltılmaktadır. Bu yazıda bu yöntemler incelenecektir.

Konvansiyonel Sistoskopi

Kanser tanısında en ideal endoskopik görüntüleme yöntemi, yüksek hassasiyete sahip, benign ve malign dokuların ayrımını iyi yapabilen ve evre ve grade'i karakterize edebilecek bir yöntem olmalıdır. Böylece bu yöntem, histopatolojik veriler ile birleştirildiğinde hastanın rekürrens ve progresyon açısından hangi risk seviyesinde olduğu konusunda klinisyene ışık tutacaktır. Konvansiyonel sistoskopi yani beyaz ışık sistoskopi, günümüzde mesane kanserinin ilk tanısında en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen bu konularda bazı yetersizlikleri bulunmaktadır.

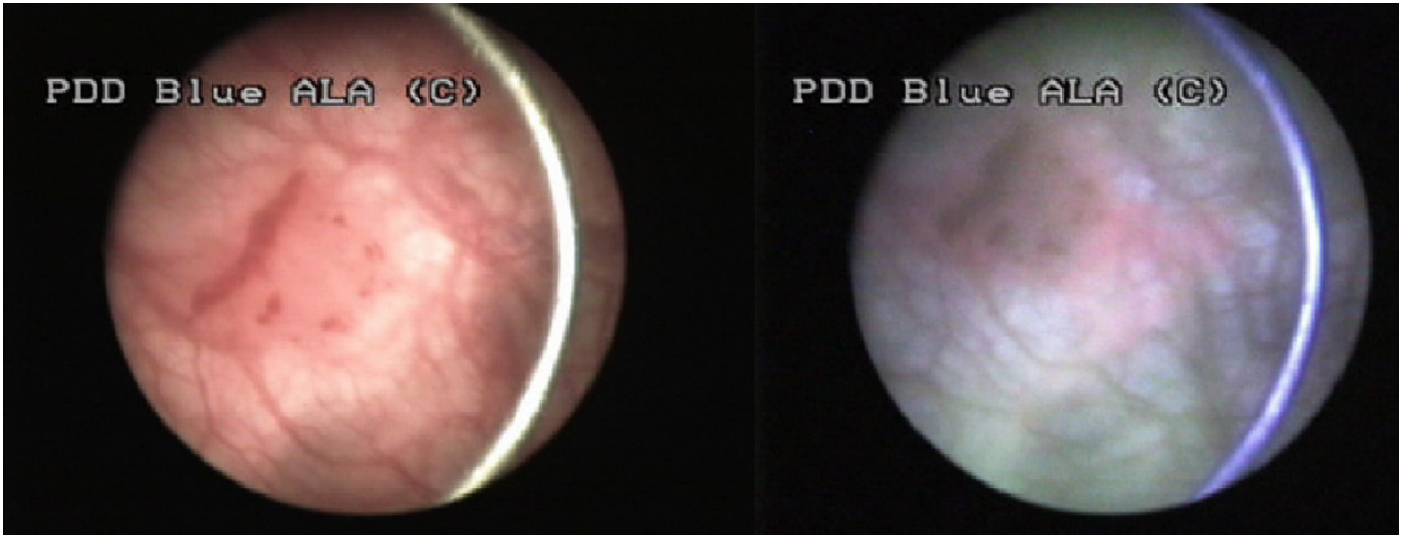
Papiller olmayan yani düz nitelikli malign lezyonlar (karsinoma in situ (KİS) gibi) beyaz ışık sistoskopi altında benign dokudan kolayca ayırt edilememektedir (2). Farkedilmeyen tümörler yüksek grade'lidir ve beklenmedik bir biçimde invaziv olabilirler (3). Demarkasyon hattının tam ve doğru tespit edilememesi sonucunda rezeksiyon ve koterizasyon tam yapılamayabilir. Beyaz ışık sistoskopisi kılavuzluğunda yapılan transüretral rezeksiyon-

da bazı tümörler farkedilemeyebilir ve rezeksiyon tam olmayabilir. Bu nedenle Ta tümörü olan bazı hastalar artmış rekürrens riskiyle karşı karşıya kalmaktadır. Benzer olarak, yüksek grade'li Ta ve T1 tümörler bu yöntemle olduğundan daha düşük evreli olarak tanı alabilirler. Tüm bu nedenlerden dolayı yeni optik görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmuş ve dar bant görüntüleme (DBG) ve fotodinamik tanı (FDT) gibi yöntemler ortaya çıkmıştır.

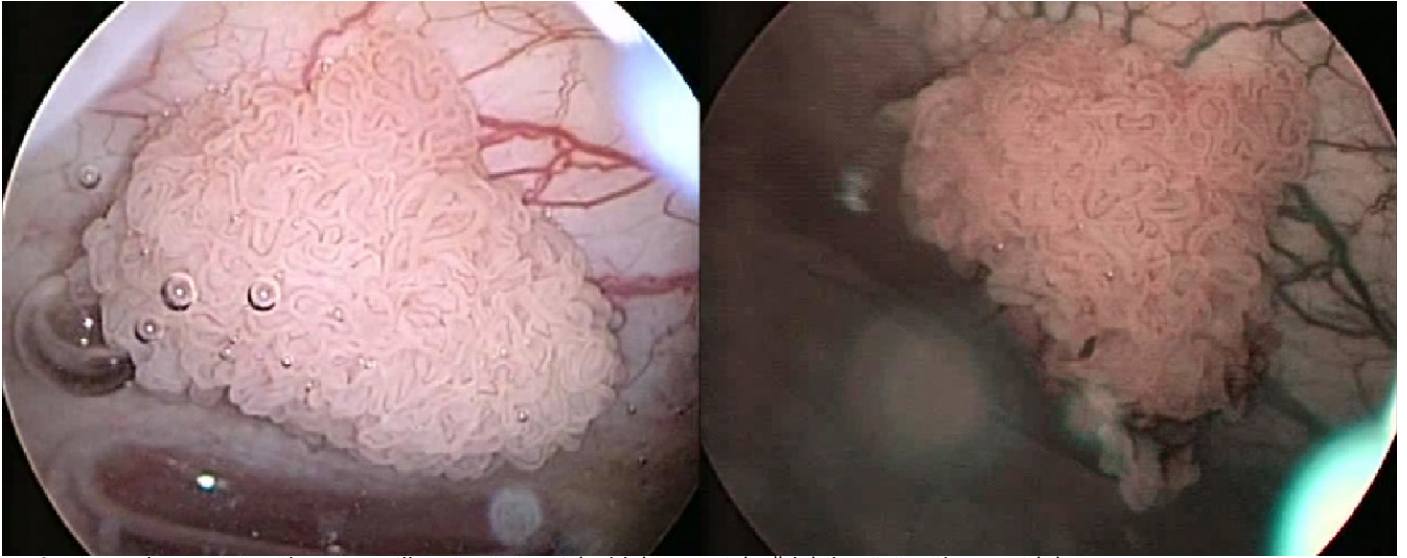
Fotodinamik Tanı

FDT, aynı zamanda floresan sistoskopi olarak da adlandırılmaktadır, patolojik dokunun belirginleştirilmesinde floresanı kontrast mekanizması olarak kullanan bir optik yöntemdir (4). Bu mekanizma, normal ve patolojik dokulardaki floresan moleküllerin konsantrasyonlarındaki farklılıkları temel almaktadır. Uygun dalga boyundaki ışığın absorbe edilmesi ile florofor moleküllerin elektrovibrasyonu artmaktadır. Bu molekül durgun hale geçince oluşan enerji farkı nedeniyle bir foton yaymaktadır. Böylece yansıtılan ışıktan daha uzun dalga boyunda farklı bir ışık yayılmaktadır. Bu sayede doku üzerinde iki farklı ışık görülmektedir (5)(resim 1).

Günümüzde bu yöntemde kullanılabilen bir çok ekzojen floresan yaratıcı ajan mevcuttur. Ancak şu anda en sık kullanılan ajanlar hiperisin, 5-aminolevulinik asit (5-ALA) ve bunun esteri olan hegzaminolevulinat'dır. Optimal doz ve instilasyon zamanları net olmamakla birlikte işlem 5-ALA instilasyonunu takiben



Resim 1. Fotodinamik Tanı: Karsinoma in situ dokusunun solda konvansiyonel sistoskopi ve sağda FDT ile görüntülenmesi (4).



Resim 2. Dar bant görüntüleme: Papiller tümörün KS (solda) ve DBG (sağda) ile görüntülenmesi (4).

2 saat sonra uygulanmalıdır. Hegzaminolevulinat için bu süre daha kısadır. Bu yöntemde mesane duvarı mavimsi görüntülenirken malign doku mavi zemin üzerinde pembe veya kırmızımsı görülmektedir (6). Bu ajanların mesane instilasyonu sonucunda bildirilen ciddi bir yan etkisi bulunmamakla beraber, bir kaç hastada hafif veya orta düzeyde dizüri ve mesane spazmı bildirilmiştir (7,8).

FDT ve konvansiyonel sistoskopinin (KS) etkinliğinin karşılaştırıldığı 4 çalışmayı ele alan bir metaanalizde Ta ve T1 tümörü olan 544 hasta değerlendirilmiş ve rezidü oranları belirlenmiştir (9). TUR-BT'den 10-14 gün ila 10-15 hafta sonra FDT ile yapılan sistoskopilerde, KS'e göre anlamlı olarak daha az rezidü tümör saptanmıştır (Rezidü oranı, $r=0.32$; %95 Güven Aralığı(GA), (0.15–0.70) ve $r=0.26$; %95 GA (0.12–0.57), sırasıyla). Bir diğer çalışmada FDT'nin tanı hassasiyetinin %82-97 ve KS'nin ise %62-84 olduğu görülmüştür (10).

FDT ile ilgili temel sorun, düşük spesifiteye sahip olmasıdır (%41,4 - 98,5) (10). Yanlış-pozitif tanıya neden olan temel etkenler; inflamasyon, TUR sonrası skar oluşumu, önceden alınmış intravezikal tedavi ve mukozanın teğetsel illumine edilmesidir. Özet olarak, FDT, KS'ye göre mesane kanserine daha iyi tanı koyulmasını ve tümörün tam rezeksiyonunun daha kolay olmasını ve böylece daha düşük rezidüel tümör kalmasını sağlamaktadır. Ancak uzun dönem rekürrensiz ve progresyonsuz sağ kalım oranlarının belirlenmesi için

geniş çaplı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dar Bant Görüntüleme

Dar bant görüntüleme (DBG), mukozal yüzeyler ve mikrovasküler yapılar arasında oluşan kontrastı herhangi bir boya kullanmadan belirginleştiren bir endoskopik görüntüleme tekniğidir. Mekanizması, artan dalga boyu ile birlikte mukozaya penetre olan ışığın derinliğinin artmasına dayanır. DBG ile doku yüzeyinde, dar bant genişliğine sahip ışık ile mavi (415 nm) ve yeşil (540 nm) arasında bir ışık spektrumu oluşturulur (resim 2). Bu dalgaboyları hemoglobin tarafından yüksek oranda absorbe edilir ve vasküler yapılar pembe-beyaz mukozal zemini üzerinde koyu kahverengi-yeşil renkte görünür (11).

DBG ve KS'nin kasa invaziv olmayan mesane kanseri tanısındaki etkinliğini karşılaştıran ve 1040 hastadan oluşan bir meta-analizde, KS'nin tespit edemediği bir çok tümörün DBG ile saptandığı gösterilmiştir (12). Bu analize göre KS'ye ek olarak DBG, %17 oranında daha fazla hasta ve %24 oranında daha fazla tümör yakalamıştır. Buna rağmen bu tip tümörlerin tanısında DBG, KS'ye üstündür gibi kesin bir yargıya varmak için henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Bu iki yöntemi kıyaslarken değerlendirilmesi gereken bir diğer parametre de yanlış tanı oranıdır. Biyopsi ile elde edilen histopatolojik veriye göre normal olan dokuyu tümör olarak değerlendirme oranı DBG'de KS'ye göre daha yüksektir. Bu oran, daha önce alınan

intravezikal tedavi, inflamasyon ve skar gibi durumlarda artmaktadır.

Özellikle KİS'lu olgularda KS'nin %10-20 oranında tümörü tespit edememe ihtimali mevcuttur (13). Tanı ve tedavi eksikliği nedeniyle KİS olgularının %54'ü kasa invaziv tümör evresine progrese olmaktadır (14). Yukarıda bahsedile meta-analize göre DBG ile KS'e ek olarak %28 oranında KİS tanısı koyulmaktadır. DBG tekniği KS'ye göre daha fazla KİS tanısı koyabilmektedir ($p<0,003$). Bu nedenle bu hasta grubunda DBG tanıda faydalı bir tekniktir denebilir.

FDT ve DBG tekniklerinin ikisi de mesane tümörlerinin görüntülenebilirliğini arttırmayı amaçlamaktadır. Her iki yöntem de özellikle KİS'li olguların tanısında KS'ye göre daha üstün gözükmemektedir ancak bu tekniklerin özellikle yanlış pozitif sonuç verme olasılıkları mevcuttur. Uzun dönem sağkalım oranlarının belirlenmesi için ise geniş çaplı randomize çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Patel P, Bryan RT, Wallace DMA. Emerging endoscopic and photodynamic techniques for bladder cancer detection and surveillance. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:2550–8.
2. Liu J-J, Droller MJ, Liao JC. New optical imaging technologies for bladder cancer: considerations and perspectives. *J. Urol*. 2012 Aug;188(2):361–8.
3. Grossman HB, Soloway M, Messing E, Katz G, Stein B, Kassabian V, et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA*. 2006 Jan 18;295(3):299–305.
4. Cauberg ECC, de Bruin DM, Faber DJ, van Leeuwen TG, de la Rosette JJMCH, de Reijke TM. A new generation of optical diagnostics for bladder cancer: technology, diagnostic accuracy, and future applications. *Eur. Urol*. 2009 Aug;56(2):287–96.

5. Crow P, Stone N, Kendall CA, Persad RA, Wright MPI. Optical diagnostics in urology: current applications and future prospects. *BJU Int.* 2003 Sep;92(4):400-7.
6. Zaak D, Karl A, Knüchel R, Stepp H, Hartmann A, Reich O, et al. Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int.* 2005 Aug;96(2):217-22.
7. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, Lerner S, Cookson M, Albala D, et al. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J. Urol.* 2007 Jul;178(1):68-73; discussion 73.
8. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J. Urol.* 2004 Jan;171(1):135-8.
9. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011 Jan;27(1):3-10.
10. Jocham D, Stepp H, Waidelich R. Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. *Eur. Urol.* 2008 Jun;53(6):1138-48.
11. Kuznetsov K, Lambert R, Rey J-F. Narrow-band imaging: potential and limitations. *Endoscopy.* 2006 Jan;38(1):76-81.
12. Li K, Lin T, Fan X, Duan Y, Huang J. Diagnosis of narrow-band imaging in non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Urol.* 2012 Nov 1;
13. Jichlinski P, Leisinger H-J. Fluorescence cystoscopy in the management of bladder cancer: a help for the urologist! *Urol. Int.* 2005;74(2):97-101.
14. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology.* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):90-107.

Mesane Kanserinde Tümör Belirleyicilerinin Son Durumu

Dr. Hüsnü Tokgöz, Dr. Adem Tok

*Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Zonguldak*

Mesane kanseri, üriner sistemin ikinci en yaygın malignitesidir (1). ABD'de erkekler arasında en sık rastlanan dördüncü kanser türü olan mesane kanseri, kadınlarda sekizinci sıklıkta yer alır. Mesane kanseri erkeklerde kadınlara göre üç kat daha fazla görülür (2). Tüm mesane tümörlerinin ilk tanı anında %75- 80'inde mukoza ve submukoza tutulumu mevcut olup, geriye kalan kısmında muskulervazyon ve pozitif lenf nodu mevcuttur (3). Yüzeysel olarak tesbit edilenlerin %70'i Ta, %20'si T1, %10'u karsinomainsitudur (CIS) (4). Ancak invazyon yapmayan bu tümörlerde risk grubuna göre %30 ile 70 arasında değişen oranlarda rekürrens izlenmektedir. Bu vakaların da %10-30' unda tümör invaziv hale gelebilmektedir. Bu durum hastalık için sık ve uzun süreli takibi ön plana çıkarmaktadır.

Mesane tümöründe temel tanı yöntemi sistoskopi ile değerlendirme ve transüretal rezeksiyondur (TUR). Sistoskopi pahalı ve invaziv bir yöntem olmasına rağmen mesane tümörünün takibinde halen 'altın standart' tedavi yöntemidir (5). Karsinoma insitu ve papiller olmayan endofitik yapıdaki tümörleri konvansiyonel sistoskopi ile tanımlamadaki zorluk, son yıllarda floresansistoskopinin önemini artırmıştır. Halen, sınırlı sayıda merkezde bu ekipman mevcut olduğu için yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Bununla birlikte, floresan sistoskopik incelemede de yanlış pozitif sonuçların olabileceği akılda tutulmalıdır. Konvansiyonel beyaz ışık sistoskopik inceleme ile yanlış negatif sonucun %10-40 arasında değişen oranlarda olduğu tahmin edilmektedir (6). Bu nedenle, çeşitli merkezlerde sitoloji ve şüpheli alanlardan/random biyopsi ile desteklenmektedir.

Mesane tümörünün tanı ve takibinde basit ve invaziv olmayan yöntem spontan idrardaki sitolojik incelemedir. Sitoloji, idrardaki mesane yüzeyinden dökülmüş hücrelerin mikroskopik olarak incelenmesidir. Dökülen hücreler arasında normal veya neoplazik hücreler olabilir. Tüm mesane tümörleri göz önüne alındığında sitolojinin duyarlılığı %40-60'dır. Karsinomainsitu (CIS) ve yüksek dereceli üreteryalkarsinomlarda duyarlılık %90 ve özgüllük %98-100 arasındadır. Düşük dereceli tümörlerde yanlış negatif sonuçlar artmakta olup literatürde %35-%65 arasında değişen duyarlılık oranları bildirilmektedir (7). Bu düşük duyarlılık idrar sitolojisinin tarama testi olarak kullanılmasını sınırlamaktadır. Lotan ve arkadaşları sitolojinin günümüzde, mesane kanserli hastalarda CIS varlığının gösterilmesi için kullanılmasını önermişlerdir (8).

Sitolojinin özellikle düşük dereceli tümörlerdeki düşük duyarlılığı ve tecrübeli patolog bağımlılığı yeni belirteçlerin tanımlanmasını zorunlu kılmıştır. Bu amaçla, riskli hastaların taranması, erken teşhis ve tedavinin planlanması için çeşitli üriner moleküler belirteçler geliştirilmiştir (8,9). Genel olarak idrar sitolojisi dışındaki mesane kanseri belirteçleri iki gruba ayrılmıştır. İlk grup idrardaki çözünebilir belirteçler, ikinci grup idrarla atılan kanser hücreleri ile ilişkili belirteçlerdir.

1. İdrarda çözünebilir belirteçler

Hematüri:

Mesane kanseri tanısı konulan hastaların hemen hepsinde hematüri bulunmakla beraber, hastaların yaklaşık %85' inde ilk semptomu ağrısız hematüri olmaktadır. Ancak hematüri mesane tümörü için özgül olmayan bir durumdur. Diğer üriner sistem hastalıklarında (üriner sistem enfeksiyonu, benign prostat hiperplazisi, üriner sistem taşları, vb) da görülebilir. Mesane tümörü tanısında özgüllüğü çok düşük olmasına rağmen (neredeyse %5'ler civarında), hematürinin duyarlılığı %90-95 arasında değişmektedir (10,11). Dolayısıyla aslında tarama amacıyla kullanımda, hematürinin negatif olması, pozitif olmasından çok daha değerlidir. Hiçbir semptomu olmayan bireylerde yapılan

'dipstick' idrar testleri ile hematüri taramalarında büyük bir hasta grubunda yanlış pozitif sonuçlar elde edilmiş ve başka inceleme yöntemleri ile doğrulanması önerilmiştir (12). Messing ve arkadaşlarının asemptomatik bireylerde yaptığı başka bir hematüri taramasında ise, hematüri araştırılmasının mesane kanserinde sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (13).

NMP-22 (Nükleer Matriks Protein 22):

Nükleer matriks protein, nükleus çatisını oluşturan fibrillerden meydana gelmiş, nükleusun içinde nükleusu baştanbaşa saran ağısı bir protein yapısıdır (14). NMP-22 BladderChek testi, FDA tarafından mesane tümörü tanısını koymada ve cerrahi sonrası rekürrensi değerlendirmede onay verilen ilk tümör belirteçidir (15). Normal bireylerde idrarda düşük miktarda NMP-22 bulunurken, mesane kanserli hastaların idrarlarında 25 kat daha fazla tesbit edilir (16). Üriner sistem taşları, benign prostat hiperplazisi, enfeksiyon ve D/J stent takılması durumlarında yanlış pozitif sonuçlar bildirilmiştir. Grossman ve arkadaşlarının NMP22 hasta başı kiti ile yapılan bir çalışmada, NMP22 testinin duyarlılığını ve özgüllüğünü sırasıyla %55,7 ve %85,7 olarak bulmuşlardır (17). Testin duyarlılığı tümörün büyüklüğü, derecesi ve evresine göre değişiklik gösterir. Nüks mesane tümörleri primer tümöre göre küçük boyutlarda olduğundan duyarlılık bunlarda daha düşüktür (18). Sözen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NMP22 duyarlılığının %60-75, özgüllüğünün ise %70-75 arasında değiştiği gösterilmiştir (19).

BTA (BladderTumorAntigen) stat ve BTA-TRAK:

Her iki test idrardaki kompleman faktör H ile ilişkili proteini belirler. BTA stat testi işeme idrarında herhangi bir özel işleme gereksinim duyulmadan uygulanabilen ve poliklinik şartlarında mesane tümör antijenini 5 dakika içinde saptayan kalitatif (niteliksel) immunokromatografik bir yöntemdir (20). BTA-TRAK ise idrardaki faktör H ve kompleman faktör H ile ilişkili proteini kantitatif (niceliksel) olarak belirler. Düşük dereceli tümörlerde duyarlılığı

daha düşük iken derece (grade) arttıkça duyarlılık artmaktadır. BTA stat testinin duyarlılığı %57-83, özgüllüğü %68-85 arasında, BTA TRAK testinin duyarlılığı %53-91, özgüllüğü ise %28-83 arasında değişmektedir (21).

BLCA-4 ve BLCA-1:

Her iki faktörde transkripsiyon faktörüdür. BLCA-1 yalnızca tümör dokusunda bulunurken, BLCA-4 hem tümöral dokuda hemde normal mesane mukozasında bulunur. BLCA-4'ün duyarlılığı %89-96,4, özgüllüğü %95-100 arasında değişmektedir (22). BLCA ile yapılan en önemli çalışmalardan bir tanesi Meyers-Irvin ve ark. yaptığı çalışmadır. Meyers-Irvin ve arkadaşlarının 25 mesane tümörlü ve 46 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yaptığı bu çalışmada, BLCA-1 duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %87 olarak rapor edilmiştir. Fakat bu çalışmada düşük evreli tümör sayısının az olması dikkati çekmektedir (23).

Sitokeratinler:

Epitel hücrelerindeki intermedialfilament proteinlerdir. İnsan hücrelerinde 20'ye yakın sitokeratin gösterilmiştir, fakat bunların yalnızca 8,18,19, ve 20 tipleri mesane tümörlü hastalarda değerlendirilmeye alınmıştır (24). UBC (Urinary-BladderCancer) testi idrarda sitokeratin 8 ve 18' i ölçer. UBC testinin duyarlılığı tümörün derece ve evresine bağlıdır, ve %35-79 arasında değişiklik gösterir (25). CYFRA 21-1 (SitokeratinFragment 21-1) ise idrarda ve serumda ELISA yöntemiyle sitokeratin 19 fragmanını belirleyen testtir. CYFRA 21-1 için çalışmalarda farklı cutt-off (kestirim) değerleri belirlenmiş olmakla birlikte genel olarak mesane tümörü için duyarlılık %43-79,3 ve özgüllük ise %68-84 arasında bildirilmiştir (26,27). Sitokeratin-20 mesane tümör dokusundan dökülen tümör hücrelerinde ReverseTranscriptase-polymeraseChainReaction (RT-PCR) yöntemiyle belirlenir.

Survivin:

Apoptoz'un inhibisyonunda rol oynayan bir protein olan survivin'in değişik tümörlerde arttığı saptanmıştır (28). Shariat ve arkadaşları, mesane tümör hastaların-

da, idrardaki survivin miktarı ile tümör rekürrensi, evresi, progresyonu ve mortalite arasında doğrusal ilişki olduğunu savunmuşlardır (29). Mesane tümöründe duyarlılığı %53-90 ve özgüllüğü %88-100 oranında değişmektedir (21). Yüzeysel mesane tümörlü hastaları içeren bir çalışmada, imünohistokimyasal boyama yapılarak artmış survivin miktarının tespitinin, hastalısız sağkalım oranını kötü oranda etkilediği gösterilmiştir (30).

HA (Hyaluronicacid)-HAase (Hyaluronidase):

Glikozaminoglikan yapısında olan HA hücre yüzeyindeki özgül reseptörlerine bağlanarak hücrenin adezyon, migrasyon ve proliferasyonunda görev alır. HAase ise HA' nin enzimatik olarak parçalanmasını sağlayarak HA'nın anjiyojenik küçük fragmanlarının ortaya çıkmasını sağlar. HA-HAase testi hyaluronik asit ve hyaluronidaz seviyelerini ölçen bir testtir. Mesane tümörlü hastalarda idrarda HA seviyesinin 3-6 kat arttığı gösterilmiştir (31). Passerotti ve arkadaşları, 83 hastanın idrar örneklerinden HA-HAase ölçümü yaparak mesane tümörü için duyarlılığı %92,9 ve özgüllüğü %83 olarak bildirmişlerdir (32).

2. İdrarla atılan kanser hücreleri ile ilişkili belirteçler

Mikrosatellit DNA analizi (MSA):

Mikrosatellitler; oldukça polimorfik sıralı, birbiri ardına tekrar eden, kısa DNA dizimlidir. Birçok kanserde iki tip mikrosatellit değişikliği gösterilmiştir. Birincisi heterozigosite kaybı (Loss of heterozygosity = LOH), ikincisi mikrosatellit tekrar uzunluğunun somatik değişiklikleri olarak adlandırılabilir (33). Mesane tümörlerinde kromozom 4p, 8p, 9p, 9q, 11 p, 13p, 16q, 17p' de LOH tespit edilmiştir, ancak en sık olarak 9. kromozamda LOH vardır (25). Birçok çalışmada mikrosatellit DNA analizinin mesane tümöründe duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla, %72-97 ve %80-100 arasında belirtilmiştir (25). MSA %80 oranında düşük dereceli tümör rekürrensini öngörmesine rağmen, duyarlılığı yetersizdir (34,35). Sitolojinin, düşük dereceli tümörleri öngörmedeki yetersizliğinin, MSA ile aşılabileceğini söylemek mümkündür.

ImmunoCyt (UCyt):

Bu test; idrardaki eksfoliyede (dökülen) hücrelerde karsinoembriyonik antijen ve müsin benzeri proteinlerin floresanla işaretlenmiş antikolarla gösterilmesi esasına dayanan immunohistokimyasal bir testdir. UCyt testinin duyarlılığı %38.5-100 ve özgüllüğü %73-84.2 arasında değişmektedir (22). Mian ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, UCyt testinin duyarlılığı grade 1 tümörlerde %79.3, grade 2 tümörlerde %84.1 ve grade 3 tümörlerde %92.1 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, özgüllük ise %72.5 olarak bildirilmiştir (36).

Telomeraz:

Telomerler, DNA replikasyonu esnasında genetik kararlılığı korumak için kromozomların uç kısımlarında bulunan tekrarlayan sekanslardır. Normal hücre siklusunda bu telomerler kısalmı ve kromozomal instabiliteye yol açarak normal hücre ölümüne neden olur. Matür vücut hücrelerinde aktif halde bulunmayan bir ribonükleoprotein proteaz olan telomeraz, mesane tümörü dahil birçok epitelial tümörde aşırı aktive olarak hücrelerin ölümsüz hale gelmesine sebep olur. Mesane tümörünü belirlemede duyarlılığı %70-100 ve özgüllüğü %60-70 olarak bildirilmiştir (25).

FISH (Fluorescence in situ hybridisation, UroVysion testi):

Tüm kanserlerde olduğu gibi mesane tümörleri de kromozomal anomaliler gösterirler. Bu test eksfoliyede olmuş hücrelerin tesbit edildikten sonra kromozom 3,7,17 ve 9p21 lokusunun özel DNA problrarıyla boyanıp floresan mikroskopuyla incelenmesi esasına dayanır. Çalışmalar tüm olarak ele alındığında duyarlılığın düşük dereceli tümörlerde %36-57 ve düşük evreli tümörlerde %62-65 arasında olduğunu, fakat yüksek derece ve evreli tümörlerde duyarlılığın %83-97'e kadar çıkabildiğini göstermiştir (22). CIS'i belirlemede bu oran %100 olarak gösterilmiştir. Moonen ve arkadaşlarının rekürren, kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin tanısında

FISH inceleme ile sitolojiyi karşılaştırdıkları bir çalışmada, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla FISH için %39.1 ve %89.7, sitoloji için %40.6 ve %89.7 olarak bulunmuştur (37).

Diğer belirteçler:

DD23 ile mesane tümör hücrelerine karşı geliştirilmiş "immunoglobulin G1" monoklonal antikor ile idrardaki tümör hücreleri tesbit edilir.

Quanticyt testi ise hücrelerin DNA ve nükleer karakteristiklerinin ışık mikroskopunda değerlendirilip, görüntülerin dijital ortamda değerlendirilmesi esasına dayanır.

Sonuç

Mesane tümörünün belirlenmesi ve takibi için, idrarda yeni tümör belirteçleri bulma çalışmaları devam etmektedir. Ancak mevcut tümör belirteçlerinin klinikte kullanımı konusunda henüz bir uzlaşma bulunmamaktadır. Bilindiği üzere sitoloji yüksek dereceli tümörlerde mükemmel bir duyarlılığa sahiptir, fakat düşük dereceli tümörü tespit etmede duyarlılığı oldukça kötüdür. Sitolojinin diğer bir dezavantajı sitopatolog gerekliliğidir. İdeal bir belirteç, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalı, aynı zamanda kolay uygulanabilmelidir. Çalışmalarda üriner tümör belirteçlerinin özellikle düşük dereceli tümörlerde duyarlılığının sitolojiden daha iyi olduğu, fakat özgüllüklerinin sitoloji kadar iyi olmadığı gösterilmiştir (8). NMP22BladderChek değerlendirmesi, sitolojiyle kıyaslandığında duyarlılığın daha iyi olduğu ve kolay uygulanma şansına sahip olan ve kısa sürede sonuç veren bir testtir. Ofis/muayenehane şartlarında kolaylıkla uygulanabilir. Telomeraz, BTA-TRAK ve CYFRA21-1 testleri benign ürolojik hastalıklardan etkilendiklerinden günlük kullanımı sınırlıdır. MSA düşük dereceli ve evreli tümörlerde mükemmel duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir, fakat testin zor uygulanabilirliği kullanımını sınırlandırmıştır. Glas ve arkadaşlarının farklı tümör belirteçlerini karşılaştırdıkları meta-analizde, "telomeraz testi" en yüksek

duyarlılığa, "sitolojik inceleme" ise en yüksek özgüllüğe sahip testler olarak bulunmuştur (38).

Dolayısıyla, günümüzde mesane tümörü şüphesi bulunan veyakasa invaze olmayan mesane tümörü tanısı almış ve takip edilen hastalarda, sistoskopinin sıklığını azaltacak mükemmel bir belirteç bulunmamaktadır. Gelecekteki çalışmalar mesane tümörünü öngörmeye, ucuz, kolay uygulanabilen, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip yeni belirteçler bulma yönünde olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F and Center MM: Global Cancer Statistics 2011. CA Cancer J Clin 2011;61: 69.
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2001. Atlanta: American Cancer Society, Inc.
3. Waters WB. Invasive bladder cancer-where do we go from here? J Urol. 1996;155;6:1910-11.
4. Kırkcalı Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemeny L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M and Weider J. Bladder Cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology 2005;66:4-34.
5. Svatek RS, Lee D, Lotan Y. Correlation of office-based cystoscopy and cytology with histologic diagnosis: how good is there reference standard? Urology. 2005;66:1:65-8.
6. Zaak D, Hofstetter AG, Knuchel R, et al. Endoscopic detection of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid based fluorescence endoscopy. Urology 1999; 161: 170.
7. Phister C, Chautard D, Devonec M, et al. Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology: results of a French multicenter study. J Urol 2003; 169: 921-924.
8. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis. Urology 2003;61(1):109-118.
9. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. Urology 2005 Dec;66(6 Suppl 1):35-63.
10. Britton JP, Dowel AC, Whelan P. Dipstick haematuria and bladder cancer in men over 60: results of a community study. BMJ 1989 Oct 21;299(6706):1010-2.
11. Messing EM, Young TB, Hunt VB, Roecker EB, Vaillancord AM, Hisgen WJ, Greenberg EB, Kuglitch ME, Wegenke JD. Home screening for haematuria: results of a multicenter study. J Urol. 1992 Aug;148(2-Pt1):289-92.
12. Britton JP, Dowel AC, Whelan P, et al. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. Urol. 1992;48 (3):788-790.
13. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing haematuria home screening versus those with Standard clinical presentations. Urology 1995;45 (3):387-396.
14. Berezney R, Coffey DS. Identification of a nuclear protein matrix. Biochemical and Biophysical Research Communications 1974; 60: 1410-1417.
15. Tomera KM. The NMP22® BladderChek® Test: Point of care technology with life and money-saving potential. Expert Rev Mol Diagn. 2004;4(6):1-12.
16. Carpitino GA, Stadler WM, Briggman V, Chodak GW, Church PA, Lamm DL et al. Urinary nuclear matrix protein as a marker for TCC of the urinary tract. J Urol. 1996; 156(4): 1280-5.



17. Grossman HB, Messing E, Soloway M, et al. Detection of bladder cancer using a point of care proteomic assay. *JAMA* 2005; 293: 810-816.
18. Miyayama N, Akaza H, Tsukamoto S, et al. Usefulness of urinary NMP22 to detect tumor recurrence of superficial bladder cancer after transurethral resection. *Int J Clin Oncol*. 2003 Dec; 8(6):369-373.
19. Sözen S, Biri H, Sinik Z, et al. Comparison of the nuclear matrix protein 22 with voided urine cytology and BTA stat test in the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 1999;36 (3):225-229. of the bladder. *Eur Urol*. 1999;36 (3):225-229.
20. The United Kingdom and Eire Bladder Tumour Antigen Study Group. The use of the bladder-tumour associated analyte test to determine the type of cystoscopy in the follow-up of patients with bladder cancer. *Br J Urol* 79: 362- 366: 1997.
21. Yutkin V, Nisman B, Pode D. Can urinary biomarkers replace cystoscopic examination in bladder cancer surveillance? *Expert Rev Anticancer* 2010 Jun;10(6):787-90.
22. Olaf P.J. Vrooman, J. Alfred Witjes. Urinary Markers in Bladder Cancer. *Eur Urol*. 53 (2008): 909-916.
23. Meyers-Irvin J, Landsittel D, Gertzenberg R. Use of the novel marker BLC-1 for the detection of bladder cancer. *J Urol* 2005;174:64-8.
24. Southgate J, Harnden P, Trejdosiewicz LK. Cytokeratin expression patterns in normal and malignant urothelium: A review of the biological and diagnostic implications. *Histol Histopathol* 1999;14:657-64.
25. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman B. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66(Suppl 1):35-63.
26. Fernandez-Gomez J, Rodriguez-Martinez JJ, Escal Barmadah S, et al. Urinary CYFRA 21.1 is not a useful marker for the detection of recurrences in the follow-up of superficial bladder cancer. *Eur Urol* 2007;51:1267-74.
27. Nisman B, Barak V, Shapiro A, Golijanin D, Peretz T, Pode D. Evaluation of urine Cyfra 21-1 for the detection of primary and recurrent bladder carcinoma. *Cancer* 2002; 94:2914-22.
28. Quek ML, Sanderson K, Daneshmand S et al. New molecular markers for bladder cancer detection. *Curr Opin Urol*, 2004; 14: 259-264.
29. Shariat S, Ashfaq R, Karakiewicz P, Saeedi O, Sagalowsky A, Lotan Y. Survivin expression is associated with bladder cancer presence, stage, progression, and mortality. *Cancer* 2007;109:1106-13.
30. Ku JH, Kwak C, Lee HS et al. Expression of survivin, a novel inhibitor of apoptosis, in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 2004; 171: 631-635.
31. Lokeshwar VB, Obek C, Pham HT et al. Urinary hyaluronidase: Markers for bladder cancer detection and evaluation of grade. *J Urol*, 2000; 163: 348-356.
32. Passerotti CC, Bonfim A, Martins JRM, et al. Urinary hyaluronidase as a marker for the presence of residual transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol* 2006;49: 71-5.
33. Mao L, Schoenberg M, Scicchitano M, et al. Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science* 1996;271:659-62.
34. Van der Aa MN, Zwarthoff EC, Steyerberg EW, et al. Microsatellite Analysis of Voided-Urine Samples for Surveillance of Low-Grade Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Feasibility and Clinical Utility in a Prospective Multicenter Study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer Trial [CEFUB]). *Eur Urol* 2009 Mar;55(3):659-67.
35. De Bekker-Grob EW, van der Aa MN, Zwarthoff EC, et al. Non-muscle-invasive bladder cancer surveillance for which cystoscopy is partly replaced by microsatellite analysis of urine: a cost-effective alternative? *BJU Int* 2009 Jul;104(1):41-7.
36. Mian C, Maier K, Comploj E, et al. uCyt+/ImmunoCyt in the detection of recurrent urothelial carcinoma: an update on 1991 analyses. *Cancer* 2006;108:60-5.
37. Moonen PMJ, Merckx GFM, Peelen P, Karthaus HFM, Smeets DFCM, Witjes JA. UroVysion compared with cytology and quantitative cytology in the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2007;51:1275-80.
38. Glas AS, Roos D, Deutekom M et al. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer: a systematic review. *J Urol*, 2003; 169: 1975-1982.

Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümöründe Risk Gruplarına Göre İzlem

Dr. Lokman Irkilata

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Ta ve T1 evre tümörler Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri (KİOMK) olarak tanımlanmaktadır. Düşük evreli tümörler olarak bilinse de KİOMK'de en önemli problem; farklı biyolojik davranış göstererek nüks ve progresyon gösterebilmeleridir(1). Bundan dolayı KİOMK'li hastalarda risk gruplarına göre sınıflandırma yapılarak izlem planlaması son derece önemlidir. Doğru yapılmayan sınıflandırma sonucunda hastanın gereksiz veya yetersiz tetkik ve tedavi ile karşı karşıya kalması olasıdır. KİOMK'li hastaların risk gruplarını belirlemede birden çok faktör etkilidir. Hastanın patolojik evresi, derecesi, eşlik eden karsinoma insitu (CIS) varlığı, tümör odağı sayısı, tümörün boyutu, rekürrens oranı, intravezikal tedavi öyküsü risk gruplarını belirlemede önemli faktörlerdir(2,3,4). Konunun anlaşılabilir olması için risk faktörlerinin tek tek ele alınması yerinde olacaktır.

Evre

Tümörün mesane duvarına invazyonu hastalığın evresini belirleyen faktördür. Mesane kanserinde evreleme sistemine göre Ta ve T1 tümörler KİOMK'dir. Farklı çalışmalarda daha invaziv tümör olan T1 evre tümörler, Ta evre tümörlere göre daha yüksek progresyon oranlarına sahip olsa da iki evre arasında rekürrens açısından fark saptanmamıştır(2,5,6,7,8,9). T1 evre tümörlerin alt grupları (T1a-T1b) dikkate alınarak risk faktörlerinin belirlenmesi ise pratikte kendine yer bulamamıştır(10).

Tümörün derecesi

Tümörün derecesini (Grade, G) histopatolojik olarak iyi veya kötü diferansiyel

Tablo 1: EAU Skorlama Sistemine Göre Rekürrens ve Progresyon Hesaplamasında kullanılan Faktörler (19)

Faktör	Rekürrens	Progresyon
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör boyutu		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Önceki rekürrens oranı		
Primer	0	0
≤ rekürrens/yıl	2	2
>1 rekürrens/yıl	4	2
T evresi		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
Yok	0	0
Var	1	6
Derece (G)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam puan	0-17	0-23

olması belirler. Her ne kadar kasa invaze olmayan tümörler genelde iyi difransiyeye olma eğiliminde olsalar da evre ile derece arasında yakın ilişki vardır. T1 evre tümörlerde yüksek dereceli tümör saptama olasılığı Ta evre tümörlere göre daha yüksektir(5). Yang ve arkadaşları Ta ve T1 evre ayırımı yapılmadan rekürrens riskini G2 tümörlerde G1'e göre 2.2 kat, G3 tümörlerde G1'e göre 5,35 kat daha yüksek saptamışlardır(11). TaG3 ve T1G3 tümörlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise iki grup arasında progresyonsuz sağkalım sırasıyla %61 ve %44, hastalığa özgü sağkalım ise sırasıyla %74 ve %62 olarak bulunmuştur(12). Eldeki veriler ışığında tümörün derecesinin evreden bağımsız olarak progresyon ve mortalite açısından en önemli faktörlerden biri olduğunu söylemek yerinde olacaktır.

Karsinoma insutu (CIS)

CIS kötü prognostik faktördür. Varlığında kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde progresyon oranları artmaktadır(4). Tedavi almayan hastaların %54'ü kas invaziv hastalığa ilerler(13). İntravezikal BCG veya kemoterapiye cevabı progresyon ve kansere bağlı ölüm için önemli prognos-

tik faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda intravezikal tedaviye tam yanıt veren CIS'lu hastaların %10-20'sinde ve yanıt veremeyenlerin ise %66'sında progresyon saptanmaktadır (14,15,16).

Tümörün boyutu

Bu konuda yapılmış çalışmalar ile tümör boyutunun nüks ve progresyonla ilişkisi gösterilmiştir. Kısa ve uzun dönem hastalık nüks ve progresyonunu ön görmek amacıyla the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Cancer Group (GUCG) tarafından oluşturulan risk skorlama sisteminde 3 cm den küçük olan tümörler ve 3 cm den büyük olan tümörler şeklinde 2 grup halinde kendine yer bulmuştur (4,8,19)

Tümör Sayısı

Tümör sayısı ile ilgili çok sayıda çalışma olmakla beraber bu konuda yapılmış 2 büyük çalışmada tümör sayısı ile tümörün progresyonu ve sağkalımla ilgili ilişki ortaya konmuştur(2,8). Bu veriler ışığında EAU kılavuzunda tümör sayısı tek, 2-6, 7 ve üzeri olarak gruplandırılarak skorlanmıştır(4,19).

Rekürrens

Hastaların erken dönemde yapılan kontrol sistoskopilerinde nüks saptanması tümörün agresif biyolojik davranışının habercisidir. Bu konuda yapılan çalışmaların önemli bir kısmı 3. ayda yapılan ilk kontrol sistoskopide nüks saptanan ve saptanmayan hasta grupları arasındaki rekürrens ve progresyon farkı üzerine yapılmıştır(2,3,14,17,18). EAU skorlama sisteminde ise erken dönem nüks; yılda birden fazla olan ve 1 veya hiç nüksü olmayanlar şeklinde sınıflandırılmıştır(4,19).

Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin farklı biyolojik davranış göstermeleri hastaların aynı tedavi ve izlem protokolleri ile izlenmemesi gerçeğini ortaya koymuştur. Bu amaçla KİOMK EAU kılavuzunda rekürrens ve progresyon için puan tablosu ve bu puanlamaya göre rekürrens ve progresyon olasılık tabloları oluşturulmuştur (Tablo 1-2-3) (4,19). Buna göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır (Tablo 2-3). Bu risk gruplarına göre izlemede şu kritik noktalar önem taşımaktadır.

Hangi risk grubunda olursa olsun hastaların 3. ay kontrol sistoskopilerinin yapılması son derece önemlidir. 3. ay kontrol sistoskopinin sonucu rekürrens ve progresyon için önemli bir göstergedir (19,14,20,21).

Yüksek riskli hasta grubunda nüksün takibi ve saptanması çok önemlidir. Bu hasta grubunun progresyona olan yüksek eğilimi nedeni ile tedavideki gecikme geri dönülemez sonuçlara yol açabilir(4). Bu hasta grubunun gerekli hallerde sistektomi endikasyonu konabilen kasa invaze olmayan mesane kanserli hasta grubu olduğu unutulmamalıdır.

Düşük risk grubunda bulunan hastalarda nüks ve progresyon eğilimi daha azdır. Nüksler genellikle düşük evre ve derecelidir. Bu hasta grubunda nükslerin erken tanısı yüksek riskli hasta grubunun taşıdığı hayati öneme sahip değildir. Çoğu zaman erken nükslerin fulgarizasyonu yeterli olabilmektedir(4).

Orta risk grubunda tanımlanan hastalar ise heterojen yapıları nedeni ile en tartışmalı hasta grubudur. Bu hasta grubuna düşük riskli hasta grubu gibi yaklaşmak yetersiz kalırken, yüksek riskli hasta gru-

Tablo 2: EAU Skorumla Sisteminin Toplam Puanına Göre Rekürrens Olasılığı ve Risk Grupları(4)

Rekürrens puanı	1.Yılda rekürrens olasılığı		5.yılda rekürrens olasılığı		Rekürrens risk grubu
	%	%95 Güvenlik Aralığında (GA)	%	%95 Güvenlik Aralığında (GA)	
0	15	(10-19)	31	(24-37)	Düşük risk
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)	Orta risk
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)	
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)	Yüksek risk

bu gibi takip ve tedavi yaklaşımları rağbet görmemiştir(22). EAU'nun skorumla sistemine göre 5 yıllık nüks risklerinin %62,5 yıllık progresyon risklerinin ise % 6 düzeyinde tanımlanması bu hasta grubuna düşük riskli hasta grubuna göre daha dikkatli ve yakın takip gerekliliğini ortaya koymaktadır.

1. Re-TUR

Hastaların tedavi ve takibinin planlanmasında başarılı bir TUR-M yapılması, patoloğun yorumu son derece önemlidir. T1 tümörlerde ilk TUR sonrası %33-53'e ulaşan oranlarda rezidüel tümör olabileceği ve tekrarlanan TUR-M (ReTUR-M) sonrası %4-25 oranında kas invaziv hastalık saptanabileceği bildirilmiştir (23,24,25,26,27,28). Bu sonuçlar hastalarda ReTUR-M kavramının ortaya çıkmasına ve yerleşmesine neden olmuştur. KiOMK'li her hastada ReTUR-M yapılmasına gerek olmamakla beraber EAU kılavuzunda; rezeksiyonun yetersiz yapıldığı düşünülen çok odaklı ve/veya büyük tümörlerde, patolojik incelemede kas dokusu içermeyen tümörlerde, ilk TUR-M materyalinin patolojik incelemesinde T1 ve/veya yüksek dereceli tümör saptanan olgularda ReTUR-M planlanması önerilmektedir (4). ReTUR-M için ideal zamanlama ilk operasyondan sonraki 2-6. Haftalardır (3,4,8,29). Başarılı bir ReTUR-M için mutlaka ilk TUR-M odağının rezeke edilerek örnekleme yapılması gerekmektedir(4).

2. Takip algoritması

KiOMK'li hastalarda takip hasta risk gruplarına göre sınıflandırılmıştır. Düşük risk grubundaki hastalara ister evre Ta, ister evre T1 olsun 3. Ayda kontrol sistoskopi yapılmalıdır. Sistoskopiye nüks saptanmaması halinde 9 ay sonra yeniden sistoskopi yapılmalı ve 5. yıl sonunda yıllık takiplere geçilmelidir (4).

Yüksek risk grubunda olan Ta/T1 tümörlerde ve CIS saptanan olgular ise 3. ayda sistoskopi ve idrar sitolojisi ile değerlendirilir. Patolojik bulgu saptanmaz ise 2 yıl boyunca 3 ayda bir kontroller sistoskopi ve sitoloji ile devam edilir. 2-5. yıllarda 6 aylık takipler yapılırken patolojik bulgu saptanmayan olgularda 5. yıl sonrasında yıllık takiplere geçilir. Bu hasta grubunda yıllık olarak üst üriner sistem değerlendirilmesi önerilmektedir(4).

Orta risk grubundaki hastalarda ise belli bir standart yoktur. Kişisel faktörlerde dikkate alınarak bu hastalarda sistoskopi ve sitoloji ile takiplerinin planlanması önerilir.

Takip edilen hastalarda mesanede nüks saptanmazken pozitif sitoloji saptanması halinde hastalara olanaklar dahilinde ise fotodinamik inceleme ile biyopsi, üst üriner sistem görüntülemesi (BT ürografi) ve prostatik üretra biyopsisi önerilmektedir(4).

3. Üst sistem degerlendirmeleri

KiOMK'de tümörün çok odaklı olması, trigon yerleşimli olması, CIS eşlik etmesi,

vezikoüretal reflü varlığı, yüksek evre ve derece üst üriner sistem tutulumu için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır(30-31). Bu faktörlerden en önemlisi CIS'dur (32). Hastaların risk gruplarına bakılarak yapılan değerlendirmede düşük, orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda üst üriner sistem tümörü saptama oranları sırası ile % 0.6-0.9, % 1,8-2,2, ve % 4,1-9,8 olarak bulunmuştur(30,33,34,35,36).

Risk gruplarına göre; düşük risk grubuna üst üriner sistem değerlendirmesi önerilmemektedir. Yüksek risk grubunda ve CIS saptanan hastalarda ise yıllık üst üriner sistem görüntülemesi yapılması doğru yaklaşım olacaktır. Orta risk grubu hastalar ise yine tartışmalı gruptur. Takiplerinde 2 yılda bir üst üriner sistem görüntülemesi yapılmalı, nüksüz takiplerde sitoloji pozitifliğinde yeniden görüntüleme planlamalıdır(4,37).

Görüntüleme yöntemi olarak intravenöz pyelografi (İVP) , Bilgisayarlı Tomografi Ürografi (BT Ürografi) kullanılabilir. Son yıllarda daha kolay ulaşılabilir olması BT Ürografinin İVP'ye göre kullanımını arttırmıştır. Ancak unutulmaması gereken önemli bir noktada BT Ürografi ile hastanın İVP ye göre daha yüksek radyasyon dozuna maruz kaldığıdır. BT Ürografi'ye üstünlüğü olmamakla beraber radyasyon maruziyetinden kaçınılmak için Manyetik Rezonans Ürografi alternatif görüntüleme yöntemi olabilir(4,30,34,35,36).

Tablo 3: EAU Skorumla Sisteminin Toplam Puanına Göre Progresyon Olasılığı ve Risk Grupları(4)

Progresyon puanı	1.Yılda progresyon olasılığı		5.yılda progresyon olasılığı		Progresyon risk grubu
	%	%95 Güvenlik Aralığında (GA)	%	%95 Güvenlik Aralığında (GA)	
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)	Düşük risk
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)	Orta risk
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)	Yüksek risk
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)	

4. Takipte sitoloji ve marker zamanlaması

Sitoloji hasta takibinde kullanımı kolay, maliyeti düşük ancak patolojik bağımlı bir testtir. Özgüllüğü yüksek bir test olmakla beraber düşük patolojik dereceli tümörlerde duyarlılığı %27 lere kadar düşmektedir. Yüksek riskli tümörlerde ise %68, CIS da ise %90 a ulaşan duyarlılığa sahiptir(4,38). Düşük etkinliği dik-kate alındığında düşük riskli tümörlerde rutin kullanımında yeri yoktur. Kılavuzlara bakıldığında ise AUA kılavuzu sadece yüksek riskli hasta grubuna kullanımını önerirken EAU kılavuzu ise hem orta riskli grupta hem de yüksek riskli grupta kullanımını önermektedir. Bu hasta grubunda sistoskopi kontrollerinin sitolojik inceleme ile yapılması yerinde olacaktır(4,39). Pozitif sitolojik testin varlığı kaliklerden prostatik üretraya kadar olası bir ürotel-yal tümöre işaret eder. Negatif olması ise tümörü tam olarak dışlamaz. İyi bir sitopatolojik inceleme için ideal olan taze idrardan inceleme yapılmasıdır. Sabah ilk idrar sitoliz nedeni ile inceleme için ideal değildir(4). İdrarda yapılan incelemeden daha değerlisi mümkünse yıkama sıvısında sitolojik incelemenin yapılmasıdır.

İdeal bir tümör belirteci ise ucuz, kolay uygulanabilir, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalıdır. Tümör belirteçlerinin çoğu sitolojiye oranla özellikle düşük dereceli tümörlerde daha yüksek duyarlılığa sahip olsalar da en büyük eksiklikleri özgüllüklerinin sitolojiden daha düşük olmasıdır. Aslında tanı almış ve takip edilen hastalarda tümör belirteçlerinden en büyük beklenti sistoskopi sayısını azaltmaları yönündedir. Ancak kullanımda olan belirteçlerin hiçbiri sistoskopinin yerini alabilecek duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir(4). Bugün için mevcut belirteçler hasta takibinde sistoskopiye yardımcı bir yöntem olarak yanlış negatif sonuç oranının azaltılmasında faydalı olabilirler.

KAYNAKLAR

- Whelan P. The treatment of non muscle invasive bladder cancer with intravesical chemotherapy and immunotherapy. *Eur Urol*. (Supp 6). 2007;568-71.
- Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA. Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol*. 1989 Aug;142(2 Pt 1):284-8.
- Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Busch C, Johansson SL. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol*. 1999 Sep;162(3 Pt 1):702-7.
- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, Roupert M. Guidelines on nonmuscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). *European Association of Urology*. 2012.
- Millan-Rodríguez F, Ghechile-Toniolo, et al. Multivariate analysis of prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000; 163: 73-78.
- Norming U, Tribukait B, Nyman CR, Nilsson B, Wang NJ. Prognostic significance of mucosal aneuploidy in stage Ta/T1 grade 3 carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1992 Nov;148(5):1420-7.
- Heneý NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable V, Corder MP, Hafermann MD, Hawkins IR. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol*. 1983 Dec;130(6):1083-6.
- Kurth KH, Denis L, Bouffloux C, Sylvester R, Debruyne FM, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer*. 1995 Oct;31A(11):1840-6.
- Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. *J Urol*. 1997 Mar;157(3):800-4.
- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemeny L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M, Weider J. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):4-34.
- Yang TB, Zeng FH, Sun ZQ. Prognostic factors for primary superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a retrospective cohort study. *Chinese Medical Journal*. 2006;119(21):1821-28.
- Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol*. 2000 Jan;163(1):60-2.
- Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*. 1992 Aug;19(3):499-508. (Review).
- 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 Sep;164(3 Pt 1):685-9.
- Van Gils-Gielen RJ, Witjes WP, Caris CT, Debruyne FM, Witjes JA, Oosterhof GO. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urology*. 1995 Apr;45(4):581-6.
- Hudson MA, Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol*. 1995 Mar;153(3 Pt 1):564-72.
- Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, Lane V, O'Flynn JD. Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection. *J Urol*. 1986 May;135(5):920-2.
- Hisataki T, Miyao N, Masumori N, Takahashi A, Yanase M, Itoh N, Tsukamoto T. Risk factors for multiple intravesical recurrences of superficial bladder cancer. *Urology*. 2001 Dec;58(6):935-9.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006 Mar;49(3):466-5.
- Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol*. 2002 Apr;167(4):1634-7.
- 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 Apr;173(4):1008-11.
- Horvath A, Mostafid H. Therapeutic options in the management of intermediate-risk nonmuscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2009 Mar;103(6):726-9. (Review).
- Miladi M, Peyroumaure M, Zerbib M, Saighi D, Debre B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol*. 2003 Mar;43(3):241-5.
- Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol*. 2001 Mar;165(3):808-10.
- Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, Galle G, Habermann H, Trummer H, Pummer K, Hubner G. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology*. 2002 Feb;59(2):220-3.
- Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*. 2003 Aug;170(2 Pt 1):433-7.
- Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, Özgen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumours of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*. 2006 May;175(5):1641-4.
- Jahson S, Wiklund F, Duchek M, Mestad O, Rintala E, Hellsten S, Malmström PU. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol*. 2005;39(3):206-10.
- Griffiths TR, Charlton M, Neal DE, Powell PH. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol*. 2002 Jun;167(6):2408-12.
- Millan-Rodríguez F, Ghechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Perez J, Vicente-Rodríguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol*. 2000;164:1183-7.
- Wright JL, Hotaling J, Porter MP. Predictors of upper tract urothelial cell carcinoma after primary bladder cancer: a population based analysis. *AS J Urol*. 2009;181:1035-9.
- Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Dumont R, Casanova JL, Calabuig C. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. *Urology*. 1997;49: 347-52.
- Hurle R, Losa A, Manzetti A, Lembo A. Upper urinary tract tumors developing after treatment of superficial bladder cancer: 7-year follow-up of 591 consecutive patients. *Urology*. 1999;53: 1144-8.
- Goessl C, Knispel HH, Millar K, et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol*. 1997 Feb;157(2):480-1.
- Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumours. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):859-61.
- Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol*. 1998 Jul;160(1):45-8.
- 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*. 62(2012) 290 – 302.
- Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, N'Dow J, Nabi G, Cook J, Vale L. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess*. 2010;14:1-331.
- Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 Update. *J Urol*. 2007;178:2314-30.

Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümöründe İntravezikal Tedavi

Dr. Cenk ACAR

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin (KİOMT) transüretal rezeksiyonu (TUR) sonrasında hastaların %48-70'inde rekürrens görülmektedir. Hastaların %7-40'ında ise progresyon göstererek kasa invaze mesane kanserine ilerlemektedir (1). KİOMT'lerinin yüksek rekürrens ve progresyon oranları hastalara adjuvan bir tedavinin gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. Bundan yola çıkarak, 1976'da Morales tarafından ilk kez intravezikal Basillus Calmette Guerin (BCG) tedavisi sonuçları yayınlanmıştır (2). İntravezikal tedavi için en sık kullanılan ajanlar BCG, Mitomisin-C (MMC), epirubisin'dir. Ayrıca, gemsitabin, docetaxel ve valrubicin gibi son yıllarda endikasyonları ve etkinlikleri araştırılan terapötik ajanlar bulunmaktadır. Bu güncellemede erken tek doz postoperatif intravezikal kemoterapi, intravezikal tedavide kullanılan ilaçların özellikleri, doz şemaları, doz optimizasyonu için yapılabilecekler, kombinasyon tedavileri ve BCG başarısızlığında uygulanan intravezikal tedaviler incelenecektir.

1. Erken tek doz postoperatif intravezikal kemoterapi

Erken instilasyonun etkisi TUR sonrası mesane içinde dolaşan tümör partiküllerinin harabiyeti ve rezeksiyon bölgesinde rezidüel tümör hücreleri üzerindeki ablasyonu (kemorezeksiyon) olarak tanımlanabilir. Tümörün hücreye implantasyonunu önlemek için tedaviye hücre ekiminden sonraki ilk saatlerde başlanmalıdır. Bir kaç saat içinde hücreler sıvıca implante olurlar ve ekstrasellüler matriks ile çevrelenirler. Bu nedenle tüm tek instilasyon çalışmalarında, tedavi ilk 24 saat içinde verilmiştir. Erken tek doz

postoperatif intravezikal kemoterapinin klinik açıdan önemini gösteren öneri derecesi en yüksek çalışma Sylvester ve arkadaşlarının 7 randomize çalışmanın verilerini değerlendirdikleri meta-analizdir. Bu meta-analize göre, sadece TUR ile karşılaştırıldığında rekürrens için görece riskin erken instilasyon ile %24 oranında azaldığı gösterilmiştir(3). Ayrıca, dokso-rubisin, epirubisin ve MMC'nin etkinlikleri açısından bir fark saptanmıştır. Tedavi etkinliğinin artırılabilmesi için intravezikal tedavinin verilebilecek en erken zamanda (ameliyathanede veya ayılma odasında) uygulanması önerilmektedir (4). Mesane duvarı perforasyonu şüphesi ve sistemik absorpsiyonu arttırabileceği için hematüri, erken instilasyon kontrendikasyonlarıdır. Ancak, geniş rezeksiyonlar sonrası uygulanamayacağı konusunda herhangi bir yayın bulunmamaktadır.

Avrupa Üroloji Derneği KİOMT kılavuzuna göre progresyon için düşük riskli (tek, primer ve papiller lezyon) hastalarda sadece erken tek doz instilasyon yeterlidir. Orta riskli hastalarda ise devam edecek olan instilasyonların ilk basamağı olarak kabul edilebilir. Yüksek riskli KİOMT ihtimali olan hastalarda ise (solid lezyonlar ve pozitif sitoloji) erken instilasyon opsiyonel olarak uygulanabilir çünkü tümör hücrelerinin implantasyonunu önleyerek rekürrens oranları azaltılabilir. Buna rağmen, devamında intravezikal BCG tedavisinin mutlaka uygulanması gerektiği belirtilmektedir (4).

2. Ek adjuvan intravezikal tedavi

Ek adjuvan tedavi ihtiyacı hastanın prognozuna göre belirlenmelidir. Orta ve yüksek riskli KİOMT'de rekürrens ve/veya progresyon oranlarının anlamlı derecede yükselmesi erken tek doz instilasyonun yetersiz kaldığını göstermektedir. EORTC (European Organisation for research and treatment of cancer) ve MRC (Medical Research Council) klinik çalışmalarını değerlendiren meta-analiz sonucunda sadece TUR ile karşılaştırıldığında adjuvan intravezikal tedavinin rekürrensini önlediği ancak progresyonu etkilemediği gösterilmiştir(5).

Günümüzde yapılan çalışmalarda yer alan

araştırma konuları; intravezikal ilaçlar, en uygun tedavi rejimi, tedavi etkinliğinin artırılması (kombinasyon tedavileri, uygun doz ve uygulama şekli) ve BCG başarısızlığı sonrası uygulanacak ek medikal tedavilerdir.

2.1. İntravezikal Kemoterapi'de Kullanılan İlaçlar ve Özellikleri

2.1.1. Mitomisin-C (MMC)

Streptomyces bakterisinden elde edilen bir antibiyotiktir. Hücre DNA'sı için potent bir alkilleyici ajandır. DNA sentezini bloke eden çapraz bağlar kurarak anti-tümöral etkinliğini gösterir. Sistemik absorpsiyonu oldukça düşüktür. Molekül ağırlığının (334 kDa) düşük olması, mesane duvarı penetrasyonunu arttırmaktadır. En sık kullanılan dozu 40mg/ 40 ml (serum fizyolojik) olmakla beraber yüksek konsantrasyonları (40 mg/ 20 ml) tedavi etkinliğini arttırmaktadır (6). En sık karşılaşılan yan etkileri kimyasal sistite eşlik eden dizüri, acil işeme hissi ve hematüri'dir. Hastaların ancak %3'ünden azında tedavinin kesilmesi gerekir(7). Bunun dışında %4-12 arasında egzema benzeri döküntüler görülebilmektedir.

Friedrich ve ark. tarafından yapılan faz 4 çalışma ile idame MMC'nin yararı gösterilmiştir (8). Toplam 495 hasta intravezikal BCG (6 hafta boyunca haftada bir kez), MMC (6 hafta boyunca haftada bir kez (20 ml, 20 mg)) veya idame MMC (6 hafta boyunca haftada bir kez (20 ml, 20 mg), 3 yıla kadar aylık) tedavilerine randomize edilmiştir. Kısa dönem BCG, kısa dönem MMC ve uzun dönem MMC için 3 yıllık nüksüz yaşam oranları sırasıyla % 65.5,% 68.6 ve % 86.1 olarak tespit edilmiştir (log-rank testi, p = 0.001). Huncharek ve ark. tarafından yayınlanan meta-analize göre BCG ile karşılaştırıldığında tedavi süresinden bağımsız olarak sadece MMC'nin rekürrensi azalttığı bulunmuştur(9). Malmström ve ark. yaptığı bir çalışmada ise idame tedavi almayan hastalarda MMC ve BCG'nin benzer progresyon, sağkalım ve hastalığa bağlı ölüm oranlarına sahip olduğu saptanmıştır(10).

2.1.2. Apaziqune

MMC'nin ön ilacıdır. Küçük bir hasta gru-

bunda yapılan doz/ yan etki çalışmasında erken instilasyon olarak (ilk 6 saat içinde 1 saat süre ile) 4mg/40 ml salin ile verildiğinde iyi tolere edildiği ve sistemik absorpsiyonu olmadığı belirtilmiştir(11). Ancak, bu tedavinin etkinliği ve onkolojik sonuçları hakkındaki klinik çalışmalar oldukça yetersizdir. Çok merkezli uluslararası randomize bir çalışma (NCT01410565) planlanmış olup, hasta alımı 2014 yılının sonunda tamamlanacaktır.

2.1.3. Antrasiklinler (Doksorubisin, epirubisin ve valrubisin)

Mitomisin-C gibi antrasiklinler de Streptomyces grubu bakterilerden elde edilirler. Etkilerini 3 farklı yol ile gösterirler: 1) DNA ve RNA baz çiftleri arasına yerleşerek (intercalation) sentezlerini inhibe ederler, 2) Topoizomeraz 2 enzimini inhibe ederek sarmal DNA'nın sentez için açılmasını engellerler, 3) Demir aracılı serbest oksijen radikallerinin salınmasını sağlarlar. Molekül ağırlığı (579 kDa) fazladır ve sistemik absorpsiyonu/toksitesi düşüktür. Kimyasal sistite bağlı dizüri, ani sıkışma hissi ve suprapubik ağrı hastaların %13 ila %56'sında görülmektedir(12). Sistemik emilim (%5' in altında) olursa kardiyotoksisiteye bağlı EKG değişiklikleri, aritmiler ve kardiyomyopati görülebilmektedir. Günümüzde en sık kullanılan antrasiklin "Epirubisin"dir. Yapılan bir çalışmada dozları arasında (80mg/ 50 ml salin ile 50 mg/ 50 ml salin) anlamlı fark saptanmıştır(13). Raf ömrünün MMC'ye göre uzun olması nedeniyle bir çok merkezde tercih edilmektedir.

3. Tedavi Etkinliğinin Arttırılması

Tedavi etkinliğinin arttırılmasına yönelik metodlar bir çok çalışma ile araştırılmıştır. Au ve ark.'nın, MMC konsantrasyondaki artışın tedavi etkinliği ile ilişkisini değerlendirdikleri çok merkezli faz III çalışmada, 230 KiOMT'lü hasta standart tedavi (ST) ve optimize tedavi (OT) olmak üzere iki gruba randomize edilmişlerdir [16]. Her iki koldaki hastalar 20 mL SF ile dilue edilen MMC dozları ile altı haftalık tedavi almışlardır. OT grubunda 40 mg MMC ve ST grubunda 20 mg MMC uygulandı. OT grubuna tedaviden 8 saat önce başlayan

ve tedavi sırasında da devam eden sıvı kısıtlaması uygulanıp bununla birlikte tedaviden bir gece önce, sabah ve tedaviden 30 dakika önce oral olarak 1.3 g sodyum bikarbonat verilmiştir. Mesane foley kateter ile 10 ml'den az rezidüel idrar kalacak şekilde boşaltılmıştır. İntravezikal ilaç bekleme süresi 2 saattir. ST grubunda isehastanın mesanesini boşaltması istenmiştir. Yine intravezikal ilaç bekleme süresi 2 saattir. OT grubunda ST grubuna göre daha düşük oranda nüks (% 41, p = 0.005) saptanmış ve daha uzun 5 yıllık nüksüz yaşam (medyan 29.1 ay) gözlenmiştir. Tüm tümör evreleri ve grade'lerinde de bu fark anlamlı bulunmuştur(6).

Bu bulgulara dayanarak, pratik bir yaklaşım olarak hastalara tedaviden bir akşam önce sıvı alımını kısıtlamaları ve mesanelerini boşaltmaları tavsiye edilebilir. Üriner alkalinizasyon her zaman mümkün değildir ve oral sodyum bikarbonat genellikle iyi tolere edilemez. MMC ürün bilgisine göre 2 mg / ml'lik doz konsantrasyonları çözünürlük düzeyini aşmış olmasına rağmen tedavi etkinliğini arttırmak için tercih edilebilir.

Bazı merkezlerde rutin olarak mesane duvarı temasını arttırmak için hastalar belirli sürelerle döndürülmektedir. Ancak, bu yaklaşımı destekleyecek hiçbir rapor, makale veya klinik çalışma bulunmamaktadır.

3.1. Elektromotif ilaç uygulaması® (EMDA)

Elektromotif ilaç uygulaması ile ilacın etkinliğini arttırmak ve biyolojik membranlardan taşınmasını kolaylaştırmak için ilaç moleküllerinin elektromotif yolla taşınması mümkün olabilmektedir. EMDA'nın kemoterapiklerin tümör hücreleri içine taşınmasını arttırdığı düşünülmektedir. Di Stasi ve ark.'nın yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada, MMC, BCG ve EMDA-MMC kullanılarak bir veya iki kez 6 haftalık intravezikal tedavi alan yüksek riskli KiOMT'lü 108 hastada tam yanıt oranı EMDA-MMC'de % 58, tek başına MMC'de % 31 ve tek başına BCG'de % 64 olarak bulunmuş (p = 0.012) ve rekürrense kadar geçen süre EMDA kullanılan grupta daha uzun olarak saptanmıştır (sırasıyla, 35, 19.5 ve 26 ay, p = 0.013)(14).

Di Stasi ve ark.'nın diğer bir çalışmasında, yüksek riskli KiOMT olan 212 hasta ardışık BCG ve EMDA-MMC ile tek başına BCG tedavilerine randomize edildiler(15). Ardışık BCG ve EMDA-MMC grubunun ortalama 88 aylık takiplerinde hastalısız sağkalımın (69 ile 21 ay, p = 0.001), nüks oranlarının (% 42 ile % 58, p = 0.001), progresyon oranlarının (% 9 ile % 22, p = 0.045), toplam mortalitenin (% 22 ile % 32, p = 0.045) ve hastalığa özgü mortalitenin (% 6 ile % 16, p = 0.01) tek başına BCG ile karşılaştırıldığında daha iyi olduğu saptandı(15). Ancak, bu veriler başka çalışmalarla desteklenmemiştir.

Son olarak yine aynı araştırmacı grubunun TUR-mesane tümörü(TUR-MT) öncesi EMDA-MMC'nin etkisini değerlendirdikleri çok merkezli bir çalışmada, hastalar tek başına TUR-MT, preoperatif EMDA-MMC ve postoperatif pasif difüzyon MMC olmak üzere üç gruba randomize edilmişlerdir. Ortalama 86 aylık takipte TUR-MT öncesi EMDA-MMC alan hastalar diğer tedavi grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha uzun rekürrenssiz yaşam süresine sahiptirler (tek başına TUR-MT için 12 ay, preoperatif EMDA-MMC için 52 ay ve postoperatif pasif difüzyon MMC için 16 ay) (p < 0.001). Ayrıca, EMDA-MMC'nin nüks oranı daha düşük bulunmuştur (sırasıyla, % 64, % 38 ve % 59) (P < 0.001)(16).

4. İmmünoterapi

4.1. BCG

BCG, Mycobacterium bovis'in canlı atenué suşudur ve en çok kullanılan intravezikal immünoterapötik ajandır. Yüksek riskli KiOMT'nde radikal cerrahi dışındaki en etkili intravezikal tedavi yöntemidir(4, 17). BCG'nin KiOMT tedavisinde tek başına TUR-MT ve kemoterapiye göre daha üstün olduğu meta-analizler ve sistematik derlemelerle kanıtlanmıştır(3, 18, 19). Shelley ve ark. tarafından yazılan bir derlemede, TUR-MT ve adjuvan BCG alan hastalarda sadece TUR-MT uygulananlara göre 12. ayda daha az nüks gözlenmiştir (OR 0.30, % 95 CI 0,21-0,43)(18). Malmsström ve ark.'nın yaptığı meta-analizde idame ile birlikte uygulanan BCG'nin intravezikal kemoterapiye göre üstün olduğu belirtilmektedir(10).

Southwest Oncology Group (SWOG 8507) tarafından yapılan bir çalışmada, Lamm ve ark., standart BCG indüksiyon tedavisi ile BCG indüksiyonuna ek 3 yıllık idame BCG tedavilerini karşılaştırmışlardır. Toplam 384 hasta 6 haftalık intravezikal ve perkütan BCG indüksiyon tedavisi almıştır. İdame BCG tedavisi, 3., 6., 12., 18., 24., 30. ve 36. aylarda 3'er haftalık kürler halinde verilmiştir. İdame BCG alan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun rekürrensiz sağkalım (idame BCG için 76.8 ay ve standart indüksiyon için 35.7 ay, $p = 0.001$) ve daha uzun progresyonsuz sağkalım saptanmıştır. Bu çalışmada idame BCG kolunda ciddi toksisite bildirilmemekle birlikte idame tedavi alan 243 hastanın sadece %16'sı 3 yıl sonunda tüm tedavi şemasını tamamlayabilmiştir (20).

EORTC-Genitourinary Cancer Group (NCT00002990) tarafından yapılan çalışmada, orta ve yüksek riskli Ta, T1 mesane kanserli hastalarda 1/3 doz ile tam doz BCG ve 1 ile 3 yıllık idame BCG tedavileri randomize edilerek karşılaştırılmıştır(21). 1355 hastanın 7.1 yıllık takipleri sonucunda 1/3 doz ile tam doz BCG arasında yan etki açısından fark saptanmamıştır. Tam doz 3 yıllık BCG tedavisine göre 1/3 doz 1 yıllık tedavi suboptimal olarak değerlendirilmiştir (HR 0.75, % 95 CI 0.59-0.94, $p=0.01$). Orta riskli hastalarda tam doz 1 yıl tedavinin 3 yıla devam ettirilmesinin ek bir katkısı olmadığı görülmüştür. Yüksek riskli hastalarda sadece tam doz 3 yıl tedavinin rekürrensi azalttığı belirlenmiştir (HR 1.61, % 95 CI 1.13-2.30, $p=0.009$). Ancak progresyon ve sağkalım açısından fark görülmemiştir. Bu nedenle yazarlar ek 2 yıl idame tedavinin hem maliyet hem de zorluklarının göz önüne alınması gerektiğini belirtmektedirler. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında da en az 1 yıllık idame tedavisi önerilmektedir (4).

4.2. İnterferon

İnterferon α , CD8 + (sitotoksik lenfositler) aracılı bağışıklığı uyaran bir sitokindir. İntravezikal interferon kullanımı ilk olarak 1980'lerde başlamış olup yanıt oranları genellikle %15'in altındadır. İnterferon α , intravezikal tedavi için onaylıdır. Günümüzde, BCG başarısızlığı sonrası kurtarma intravezikal tedavisinde BCG ile birlikte uygulanmaktadır.

4.3. BCG'ye bağlı toksisite ve kontrendikasyonlar

BCG, intravezikal kemoterapiden daha toksiktir ve idame tedavisi bırakma oranları yüksektir. Hastaların %75 kadarında sistit, sık idrara çıkma ve makroskopik hematüri gibi lokal bulgular görülür(18). Daha nadiren ateş, halsizlik ve deri döküntüsü gibi sistemik etkileri de bildirilmiştir(22). Ciddi yan etkiler ise nadirdir ($<5\%$)(23). Sistemik emilim sonucu inatçı ateş, titreme ve halsizliğe neden olan dissemine BCG enfeksiyonu meydana gelmektedir ve uzun süreli anti-tüberküloz tedavisi gerektirir. BCG'nin sistemik etki potansiyeli göz önüne alındığında, genel durumu kötü hastalar, travmatik kateeterizasyon ve TUR-MT sonrası persistan hematürisi olanlarda tedaviden kaçınmak gerekir.

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda ve BCG (Immucyst[®]) ürün bilgilendirme formunda immün sistemi baskılanmış hastalarda kullanılması mutlak kontrendikasyon olarak belirtilmektedir(4). Bununla birlikte, Yossepowitch ve ark.'nın 24 hastanın verilerini retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında BCG yanıt oranları ve yan etki profilinin immün yetmezlikli olan ve olmayan hastalar arasında benzer olduğu saptanmıştır(24). Yazarlar, intravezikal BCG tedavisinin eşlik eden kronik lenfositik lösemi, lenfoma veya oral veya inhale kortikosteroid kullanan hastalar için bir seçenek olduğu sonucuna varmışlardır.

5. Kombine tedaviler (Kemo-immünoterapi)

Houghton ve ark.'nın yayınladığı bir meta-analize göre BCG tedavisine eklenen intravezikal kemoterapinin, KİOMT'lü bazı hasta alt gruplarında faydalı olabileceği belirtilmektedir(25). Bu meta-analizde, her biri farklı tedavi kollarından oluşan toplam 801 hastanın yer aldığı 4 randomize çalışma yer almaktadır. Alt grup analize göre BCG'ye eklenen kemoterapinin Ta/T1 hastalığı olan hastalarda progresyon oranlarını (rölatif risk 0.45, % 95 CI 0,25-0,81, $p = 0.007$) azalttığı ama karsinoma in situ'ya etkisinin olmadığı gösterilmiştir [40]. Di Stasi ve ark. kombine BCG / MMC çalışmalarında ilk MMC dozu öncesi BCG'yi haftalık olarak iki doz vermişlerdir(15). Bu çalışmada, önceki ça-

lışmalardan farklı olarak BCG, MMC'den önce verilmiştir. Yazarlar, bu zamanlama değişikliğini planlarken BCG'nin mesane mukoza permeabilitesini arttırarak MMC'nin hedef dokuya daha iyi dağılmasını sağlayacağı hipotezinden yola çıkmışlardır. Ancak, EMDA kullanımı ve tedavi sıralaması konularında yeterli bilimsel kanıt olmaması nedeniyle ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. BCG Başarısızlığı Sonrası İntravezikal Kurtarma Tedavileri

BCG başarısızlığı için 3 kriter tanımlanmıştır: 1) Tanı sonrası 3. ve 6. aylarda yüksek riskli KİOMT'nün varlığı (TUR-MT sonrası rezidüel tümör ekarte edildikten sonra), 2) BCG tedavisi altında hastalığın progresyonu(sayıda, evrede ve grade'de artma ve/veya karsinoma in situ gelişimi), 3) İndüksiyonun ilk 12 ayında (rekürrensiz bir dönem sonrası) tekrar yüksek riskli KİOMT ortaya çıkması. Bu tanımlamaya göre, 3. ayda inkomplet BCG cevabı ve 12 aydan daha uzun süre rekürrensiz dönem sonrası yüksek riskli KİOMT görülmesi BCG başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir.

Avrupa Üroloji Kılavuzu, BCG başarısızlığının kas invaziv hastalığa progresyon için yüksek bir risk oluşturması nedeniyle bu hastalara radikal sistektomi uygulanması gerektiğini savunmaktadır. Çünkü, erken sistektomi, bu hastalarda mükemmel sağkalım avantajı sağlamakta(5 yılda% 80)(26), hayat kalitesini arttırmakta ve konservatif tedavinin gerektirdiği yoğun sistoskopik takipler, radyolojik tetkikler ve adjuvan tedavi ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır(27). Buna karşılık erken sistektominin % 1-3 mortalite ve % 30 civarında komplikasyon oranları bulunmaktadır(28). Ayrıca, mesanenin kaybı ile ilişkili morbidite de artmaktadır.

Bu bilgilere dayanarak, kurtarma stratejileri sistektomi için elverişsiz ve isteksiz hastalarla BCG tedavisini tolere edemeyenlerde uygulanabilir. Kurtarma intravezikal tedavilerin bu hastalardaki rolü ile ilgili 1. seviye kanıtların ve ortak bir fikir birliğinin olmaması, ertelenmiş sistektomide progresyon riski ve düşük sağkalım oranları nedeniyle dikkatli uygulanmalıdır(29, 30).

BCG başarısızlığı için kullanılan kurtarma stratejileri şunlardır: Kombine BCG/interferon- α , intravezikal kemoterapi (MMC, valrubicin, gemsitabin, dosetaksel), termokemoterapi, fotodinamik tedavi, ve kombine kemoterapi / radyoterapi.

6.1. Kombine BCG / interferon α tedavisi

BCG başarısızlığı sonrası kombine BCG/interferon- α tedavisinin değerlendirildiği Joudi ve ark.'nın çok merkezli faz II çalışmasında yüksek riskli KİOMT olan 1007 hastada, interferon- α ve düşük doz BCG ile standart BCG (BCG naif hasta) tedavileri karşılaştırılmıştır(31). Kombine tedavi alan 467 hastanın % 45'i ortalama 24 ayda nüksüz seyretmiştir(p<0.001). Alt grup analizinde, indüksiyon sonrası 1 yıldan daha kısa sürede BCG başarısızlığı olan hastaların kombine BCG / interferon- α tedavisine daha az yanıt verdiği ve bu tür hastalarda intravezikal tedavinin kurtarma yaklaşımı olarak kullanılmaması gerektiği sonucuna varmışlardır. Ayrıca, kombine BCG/interferon- α tedavisinin etkinliğini tam olarak değerlendirmek için uzun takip süreli randomize çalışmalar gereklidir.

6.2. Gemsitabin

İntravezikal gemsitabin, BCG başarısızlığında kurtarma tedavisi olarak gelişmekte olan bir stratejidir. Bir çok seride nüksüz sağkalım oranları %20 ile % 75 arasında (seri, tedavi rejimi ve takip süresine bağlı olarak) rapor edilmiştir(32, 33). Kurtarma tedavisinde gemsitabin'in rolünü değerlendiren en önemli çalışma olan Di Lorenzo ve ark. tarafından yapılan randomize klinik çalışmada, BCG dirençli yüksek riskli KİOMT'lü 80 hasta intravezikal BCG ve gemsitabin tedavilerine randomize edilmiştir. Ortalama 15.2 aylık takipte, gemsitabin grubunda nüks oranı % 52 iken BCG grubunda % 87,5 olarak saptanmıştır. 2 yıllık rekürrensiz sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.008)(33). Genel olarak bakıldığında, BCG başarısızlığında intravezikal gemsitabin uygulaması diğer intravezikal kemoteraplere göre daha güçlü kanıtlara sahiptir.

6.3. Diğer intravezikal kemoterapötikler (MMC, valrubisin ve dosetaksel)

Konvansiyonel MMC tedavisinin BCG başarısızlığı sonrası kurtarma tedavisi olarak

etkisiz olduğu görünmektedir(34). Yapılan çalışmalarda hem valrubisin (35) hem de dosetaksel (36) ile uzun süreli tedavi cevabı alınamamıştır. Bu nedenle, bu intravezikal tedaviler büyük ölçüde terk edilmiştir.

6.4. MMC termo-kemoterapi

MMC termo-kemoterapi , mesane duvarının 42± 2 ° C'ye mikrodalga cihazları ile ısıtılması, ısı sensörleri ile mesanenin monitörize edilmesi ve soğutulmuş MMC instilasyonunu içeren bir tedavidir(37). Termo-kemoterapi, mesanenin ısıtılması sonucu hücre içi ilaç alımı ve dağılımının artırılması ile birlikte ilaç metabolizması ve DNA cevabındaki artışla etkisini göstermektedir. Isı, tümörün neovaskülarizasyon alanlarında DNA tamirini bozar ve vazodilatasyona neden olur(37). Çevredeki normal mesane dokusuna göre tümör dokusu içindeki ısı daha güçlü bir etkiye neden olabilir.

Van der Heijden ve ark.'nın orta ve yüksek risk grubundaki 90 KİOMT'lü hastada termo-kemoterapi tedavisini değerlendirdikleri çalışmalarında, BCG başarısızlığı olan 41 hastanın yaklaşık yarısında ortalama 27 aylık takip sonunda nüks gözlenmemiştir(38). 51 karsinoma in situ'lu hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada (Avrupa Synergo® çalışma grubu) 6-8 hafta süre ile haftalık ayaktan termo-kemoterapi uygulanmıştır. BCG başarısızlığı olan alt grupta (34 hasta) tam yanıt oranı % 92 olarak saptanmış ve bu hastaların yarısında 2 yıla kadar nüksüz sağkalım gözlenmiştir(39). Son olarak, Nativ ve ark.'nın benzer bir tedavi protokolü ile BCG refrakter hastalığı olan 111 hastalık serilerinde 1 yıllık hastaliksiz sağkalım % 85 ve 2 yıllık hastaliksiz sağkalım % 56 olarak saptanmıştır(40). Bu serilerin verileri doğrultusunda MMC termo-kemoterapinin BCG başarısızlığı sonrası tedavide rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, bazı kliniklerde yüksek riskli KİOMT'lü hastalarda BCG başarısızlığı sonrası MMC termo-kemoterapi ilk seçenek olarak kullanılmaya başlanmıştır.

6.5. Fotodinamik tedavi

Fotodinamik tedavinin BCG başarısızlığı sonrası kurtarma tedavisi olarak uygulandığı iki küçük faz I çalışmada progresyon ve nüksü azalttığı belirtilmektedir(41,

42). Ancak, bu çalışmalarda hasta sayısı yetersizdir ve tedavi cevabı orta derecededir. Ayrıca, hastalarda fotosensitivite, mukozal dökülme, mesane kontraktürleri ve/veya hipotansiyon gelişebilmektedir(41-43).

7. Özet

İntravezikal tedavi KİOMT'lü hastalardaki önemli rolünü devam ettirmektedir. Tek doz erken dönem intravezikal kemoterapinin TUR-MT sonrası ilk 24 saatte (ideal olarak ilk 6 saatte) uygulanması önerilmektedir. MMC, erken tek doz instilasyon için diğer intravezikal ajanlar göre daha avantajlı gibi görünmektedir. Adjuvan intravezikal kemoterapi orta riskli hastalarda uygulanmalıdır. Daha toksik olmasına rağmen orta veya yüksek progresyon riskli KİOMT'lü hastalarda en az 12 aylık idame intravezikal BCG tedavisinin intravezikal kemoterapiye üstün olduğu gösterilmiştir. Kombine kemo-immunoterapi rejimleri için daha fazla sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. BCG tedavi başarısızlığında termo-kemoterapi, EMDA ve gemsitabin tedavilerini destekleyen kanıtlar artmakla birlikte, henüz radikal sistektominin yeri alamamışlardır.

KAYNAKLAR

- Mariappan P, Zachou A, Grigor KM, Edinburgh Uro-Oncology G. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *European urology*. 2010 May;57(5):843-9. PubMed PMID: 19524354.
- Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *The Journal of urology*. 1976 Aug;116(2):180-3. PubMed PMID: 820877.
- Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *The Journal of urology*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2186-90, quiz 435. PubMed PMID: 15126782.
- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *European urology*. 2011 Jun;59(6):997-1008. PubMed PMID: 21458150.
- Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffloux C, van der Meijden A, Parmar MK, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. *The Journal of urology*. 1996 Dec;156(6):1934-40, discussion 40-1. PubMed PMID: 8911360.
- Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001 Apr 18;93(8):597-604. PubMed PMID: 11309436.
- Rintala E, Jauhainen K, Kaasinen E, Nurmi M, Alftan O. Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin instillation prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta to T1) superficial bladder cancer. *Finnbladder Group. The Journal of urology*. 1996 Jul;156(1):56-9; discussion 9-60. PubMed PMID: 8648837.



8. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, Conrad S, Hülndt H. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *European urology*. 2007 Oct;52(4):1123-29. PubMed PMID: 17383080.
9. Huncharek M, Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a meta-analytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guérin immunotherapy. *American journal of clinical oncology*. 2004 Oct;27(5):522-8. PubMed PMID: 15596924.
10. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *European urology*. 2009 Aug;56(2):247-56. PubMed PMID: 19409692.
11. Hendricksen K, Gleason D, Young JM, Saltzstein D, Gershman A, Lerner S, et al. Safety and side effects of immediate instillation of apaziquone following transurethral resection in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology*. 2008 Jul;180(1):116-20. PubMed PMID: 18485407.
12. Thrasher JB, Crawford ED. Complications of intravesical chemotherapy. *The Urologic clinics of North America*. 1992 Aug;19(3):529-39. PubMed PMID: 1636237.
13. Ali-el-Dein B, el-Baz M, Aly AN, Shamaa S, Ashamallah A. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): a randomized prospective study. *The Journal of urology*. 1997 Jul;158(1):68-73; discussion-4. PubMed PMID: 9186325.
14. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Navarra P, Massoud R, et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *The Journal of urology*. 2003 Sep;170(3):777-82. PubMed PMID: 12913696.
15. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2006 Jan;7(1):43-51. PubMed PMID: 16389183.
16. Di Stasi SM, Valenti M, Verri C, Liberati E, Giurioli A, Leprini G, et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2011 Sep;12(9):871-9. PubMed PMID: 21831711.
17. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *The Journal of urology*. 2007 Dec;178(6):2314-30. PubMed PMID: 17993339.
18. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU international*. 2001 Aug;88(3):209-16. PubMed PMID: 11488731.
19. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU international*. 2004 Mar;93(4):485-90. PubMed PMID: 15008714.
20. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *The Journal of urology*. 2000 Apr;163(4):1124-9. PubMed PMID: 10737480.
21. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin 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. *European urology*. 2013 Mar;63(3):462-72. PubMed PMID: 23141049.
22. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P, Viitanen J, Juusela H, Rajala P, et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *European urology*. 2002 Aug;42(2):167-74. PubMed PMID: 12160589.
23. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV, Group EG-UTC. Maintenance Bacillus Calmette-Guérin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *European urology*. 2003 Oct;44(4):429-34. PubMed PMID: 14499676.
24. Yossepowitch O, Eggener SE, Bochner BH, Donat SM, Herr HW, Dalbagni G. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guérin instillations in steroid treated and immunocompromised patients. *The Journal of urology*. 2006 Aug;176(2):482-5. PubMed PMID: 16813873.
25. Houghton BB, Chalasani V, Hayne D, Grimison P, Brown CS, Patel MJ, et al. Intravesical chemotherapy plus bacille Calmette-Guérin in non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review with meta-analysis. *BJU international*. 2012 Dec 17. PubMed PMID: 23253618.
26. Yates DR, Roupert M. Failure of bacille Calmette-Guérin in patients with high risk non-muscle-invasive bladder cancer unsuitable for radical cystectomy: an update of available treatment options. *BJU international*. 2010 Jul;106(2):162-7. PubMed PMID: 20201829.
27. Kulkarni GS, Alibhai SM, Finelli A, Fleschner NE, Jewett MA, Lopushinsky SR, et al. Cost-effectiveness analysis of immediate radical cystectomy versus intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy for high-risk, high-grade (T1G3) bladder cancer. *Cancer*. 2009 Dec 1;115(23):5450-9. PubMed PMID: 19685529.
28. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001 Feb 1;19(3):666-75. PubMed PMID: 11157016.
29. Grossman HB, O'Donnell MA, Cookson MS, Greenberg RE, Keane TE. Bacillus calmette-guerin failures and beyond: contemporary management of non-muscle-invasive bladder cancer. *Reviews in urology*. 2008 Fall;10(4):281-9. PubMed PMID: 19145271. Pubmed Central PMCID: 2615101.
30. Metwalli AR, Kamat AM. Controversial issues and optimal management of stage T1G3 bladder cancer. *Expert review of anticancer therapy*. 2006 Aug;6(8):1283-94. PubMed PMID: 16925494.
31. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA, National BCGIPG. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urologic oncology*. 2006 Jul-Aug;24(4):344-8. PubMed PMID: 16818189.
32. Bartoletti R, Cai T, Gacci M, Giubilei G, Viggiani F, Santelli G, et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a Phase II prospective multicenter study. *Urology*. 2005 Oct;66(4):726-31. PubMed PMID: 16230125.
33. Di Lorenzo G, Perdona S, Damiano R, Faiella A, Cantiello F, Pignata S, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer*. 2010 Apr 15;116(8):1893-900. PubMed PMID: 20162706.
34. Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlen BJ. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. The Journal of urology*. 1999 Apr;161(4):1124-7. PubMed PMID: 10081852.
35. Steinberg G, Bahnsen R, Brosman S, Middleton R, Wajsmann Z, Wehle M. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guérin refractory carcinoma in situ of the bladder. *The Valrubicin Study Group. The Journal of urology*. 2000 Mar;163(3):761-7. PubMed PMID: 10687972.
36. McKiernan JM, Masson P, Murphy AM, Goetzl M, Olsson CA, Petrylak DP, et al. Phase I trial of intravesical docetaxel in the management of superficial bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 Jul 1;24(19):3075-80. PubMed PMID: 16809732.
37. Gofrit ON, Shapiro A, Pode D, Sidi A, Nativ O, Leib Z, et al. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. *Urology*. 2004 Mar;63(3):466-71. PubMed PMID: 15028439.
38. van der Heijden AG, Kiemeny LA, Gofrit ON, Nativ O, Sidi A, Leib Z, et al. Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *European urology*. 2004 Jul;46(1):65-71; discussion-2. PubMed PMID: 15183549.
39. Alfred Witjes J, Hendricksen K, Gofrit O, Risi O, Nativ O. Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: experience of the European Synergo working party. *World journal of urology*. 2009 Jun;27(3):319-24. PubMed PMID: 19234857. Pubmed Central PMCID: 2694311.
40. Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, Cohen M, Kedar D, Sidi A, et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guérin. *The Journal of urology*. 2009 Oct;182(4):1313-7. PubMed PMID: 19683278.
41. Berger AP, Steiner H, Stenzl A, Akkad T, Bartsch G, Holtl L. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology*. 2003 Feb;61(2):338-41. PubMed PMID: 12597942.
42. Waidelich R, Stepp H, Baumgartner R, Weninger E, Hofstetter A, Kriegmair M. Clinical experience with 5-aminolevulinic acid and photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer. *The Journal of urology*. 2001 Jun;165(6 Pt 1):1904-7. PubMed PMID: 11371878.
43. Harty JJ, Amin M, Wieman TJ, Tseng MT, Ackerman D, Broghamer W. Complications of whole bladder dihematoporphyrin ether photodynamic therapy. *The Journal of urology*. 1989 Jun;141(6):1341-6. PubMed PMID: 2524602.

Yüksek Riskli Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri Tedavisinde Erken Sistektomi?

Dr. Yakup Kordan

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji AD., Bursa

Kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) tanım itibariyle mukoza (evre Ta, Carcinoma in situ (CİS)) veya submukoza (evre T1) sınırlı kanserleri içermektedir (1, 2). Tanı anında tüm mesane kanserlerinin %75'i KİOMK olup bu hastaların %70'inde pTa, %20'sinde pT1 ve %10'unda da CİS mevcuttur (3). KİOMK heterojen bir hastalık olup bu gruptaki hastalarda tümör evre ve grade'ine bağlı olarak farklı nüks, progresyon ve sağkalım oranları bildirilmektedir. Kısa ve uzun dönem hastalık nüks ve progresyonunu ön görmek amacıyla the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Cancer Group (GUCCG) tümör sayısı, tümör boyutu, nüks sıklığı, T evresi, eşzamanlı CİS varlığı ve tümör grade'i ne dayalı bir skorlama sistemi ve risk tabloları oluşturmuştur (4). EORTC analizine göre multiple tümör varlığı, tümör boyutu ve nüks sıklığı nüksü öngörmede en önemli değişkenler iken, progresyonu ön görmede en önemli değişkenler tümör grade'i, evresi ve CİS varlığıdır (4). Multivariate analizlerin sonuçlarına dayalı olarak geliştirilen bu prognostik faktörler yardımıyla KİOMK'li hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır (5). Avrupa Üroloji Birliği (EAU) EORTC risk tablolarına istinaden risk gruplarına göre tedavi önerileri içeren kılavuzlar geliştirmiştir (1). Uluslararası Mesane Kanseri Grubu (International Bladder Cancer Group) önerileri EAU önerileriyle tıpatıp aynı olmamakla birlikte benzerdir (6). Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarına göre yüksek riskli KİOMK; T1 tümör, G3 (yüksek grade'li) tümör, CİS alt gruplarından herhangi birinin tek başına bulunduğu veya multiple ve re-

kürren ve büyük (>3 cm)TaG1G2 alt gruplarının hepsinin aynı anda mevcut olduğu tümörler olarak tanımlanmaktadır (1).

Yüksek riskli KİOMK'lerinin tedavisinde sıklıkla uygulanan yaklaşım TUR-M + 2-6 hafta sonra re-TUR-M ve sonrasında başlangıç ve 3 yıllık idame intravezikal BCG tedavisi ile mesane koruyucu yaklaşımdır (1). Bu tedavi sırasında sık nüks ve progresyon gelişmesi halinde ise hastalar radikal sistektomi (RS) ile tedavi edilmektedir. Literatürde yüksek riskli KİOMK'nin tedavisinde TUR-M ile tanı konmasını takiben erken RS yapılmasını destekleyen çalışmaların ortaya çıkması geç RS (mesane koruyucu tedavilere yanıtızlık veya progresyon gelişmesini takiben RS yapılması) yerine erken RS yapılması görüşünün ağırlık kazanmasına yol açmıştır (7-11). Ancak, literatürde yüksek riskli KİOMK'li hastaların tedavisinde erken sistektomi ile mesane koruyucu yaklaşımları karşılaştıran randomize, prospektif klinik faz III çalışma mevcut değildir. Çalışmaların çoğunda da hastalara ya re-TUR-M uygulanmamış ya da BCG başlangıç tedavisini takiben idame tedavisi verilmemiştir. Dolayısıyla, her iki tedavi modalitesinin etkinliğini doğru bir şekilde karşılaştırmak mümkün değildir. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalar erken sistektominin yüksek riskli KİOMK grubunda yararı olabileceğini ortaya koymaktadır. Yüksek riskli KİOMK tedavisinde mesane koruyucu yaklaşım gibi daha az invazif bir yöntem ile RS gibi invazif bir yöntemin seçimi kritik bir karardır. Hastaya uygun tedavi seçiminde mesane korumanın getireceği yararlarla mesane korunması halinde karşılaşılabilecek olumsuzlukların kıyaslanması önemlidir. Bu kıyaslama sırasında;

- 1) TUR-M ile düşük evreleme (understaging) yapılma ve daha az tedavi uygulanması olasılığı,
- 2) mesane korunması halinde tümör nüksü, progresyonu ve bunlara bağlı gelişebilecek morbidite ve mortaliteler,
- 3) erken sistektomi ile daha iyi onkolojik sonuçların elde edilebilme veya aşırı tedavi uygulanma olasılığı,
- 4) anestezi ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler sonrası daha güvenli cerrahi, daha iyi hayat kalitesi ve fonksiyonel sonuçlar elde edilebilmesi gibi pek çok önemli

noktanın gözden geçirilmesi ve hastayla tartışılması gereklidir.

1. Klinik düşük evreleme (understaging)

Histopatolojik değerlendirme ve görüntüleme tekniklerindeki tüm gelişmelere rağmen evreleme hatalarına halen sık rastlanmaktadır. T1 tümörlü TUR-M ile evrelenmiş hastalara erken RS uygulandığında patolojik inceleme sonrası hastaların %27-51'inde kasa invaze mesane kanseri (KİMK) ve %6-19'unda da lenf nodu (LN) metastazı saptanmaktadır (1, 9, 12). Her ne kadar re-TUR-M uygulaması ile düşük evreleme olasılığı azalsa da hastaların yaklaşık %13'ünde re-TUR-M sonrası halen düşük evreleme yapılmış olması olasılığı vardır (13). Wiesner ve ark.'ları yapmış oldukları çalışmada KİOMK'li hastalarda RS öncesi yapılan TUR-M sayısının RS piyesinde LN tutulumu pozitifliği ile ilişkili olduğunu saptamışlar ve LN pozitifliğinin bir TUR-M yapılanlarda %8 ve dört TUR-M yapılanlarda %24 olduğunu bildirmişlerdir (14). EORTC'nin yaptığı bir çalışmada patologlar arasındaki evreleme uyumunun lamina propria invazyonu için %42.9 ve grade 3 tümörler için ise %61.3 olduğu raporlanmıştır (15). Bu uyumun T1G3 tümörlerde %50 ve CİS 'da ise %70-78 olduğu da göz önünde tutulduğunda yüksek riskli KİOMK'li olgularda RS kararı vermede gecikme olasılığının yüksek olduğu görülmektedir (16-18).

2. Mesane korunması durumunda tümör nüksü, progresyonu ve bunlara bağlı gelişebilecek morbidite ve mortalite

Klinik evrelemenin doğru yapılması durumunda bile yüksek riskli KİOMK'li hastalarda tümör nüksü ve progresyonu olasılığı sadece mesane de değil aynı zamanda üst üriner sistemde (ÜÜS) ve üretrada idame etmektedir. Cookson ve ark.'ları sadece TUR-M veya intravezikal BCG ile birlikte tedavi edilen 86 yüksek riskli KİOMK'lu hastanın median 15 yıllık takipte %50'den fazlasında tümör progresyonu geliştiğini ve hastaların %36'sında sonunda RS gerektiğini, %34'ünün mesane kanseri nedeniyle öldüğünü ve ancak %27'sinde fonksiyonel mesanenin korunabildiğini göstermişlerdir (19). Sadece TUR-M yapılan T1G3 tümörlü hastalarda %80 nüks, %60 progresyon bildirilmektedir (20). Re-TUR-M uygulaması ile hastaların %2-30'unda pT2 hastalığa üst evreleme olası-

lığı mevcuttur (21). Ayrıca, re-TUR-M 'de rezidü T1 hastalık saptandığında hastaların %82'sinde 5 yılda KİMK'e progresyon gelişirken pTa veya tümör saptanmayan grupta bu oran %19 olarak bildirilmektedir (22). Divrik ve ark.'ları randomize çalışmalarında re-TUR-M grubunda ortalama 32 aylık takipte %26 nüks, %4 progresyon bildirirken tek TUR-M yapılan grupta nüksü %63 ve progresyonu %12 olarak rapor etmektedir (23). Adjuvan intravezikal BCG tedavisinin sadece 6 haftalık başlangıç tedavisi şeklinde uygulandığında nüksü azalttığı, progresyonu önlemede belirgin yarar sağlamadığı, ancak, indüksiyon + idame tedavisi şeklinde uygulandığında nüks ve progresyonu engellemede etkin olduğu bildirilmiştir (24). Sylvester ve ark.'larının yaptığı meta-analizde 2.5 yıllık takipte intravezikal BCG idame tedavisinin progresyonu %5 azalttığı bildirilmekle birlikte bu analizde hastaların çoğu orta risk grubunda hastalar olup sadece %8'i yüksek riskli KİOMK'li hastalardır (25). Ayrıca, progresyon ve mortalitenin median 1.5-2 yılda ortaya çıktığı göz önüne alındığında takip süresi de median 2.5 yıl olup oldukça kısadır (4, 10, 11, 26). Bu kısa takip süresi içinde pek çok BCG başarısızlığının atlanma olasılığı mevcuttur. Yakın zamanda Malström ve ark.'larının yaptığı meta analizde ise yüksek riskli hasta oranı %23 olup takip süresi daha uzundur (median 4.4 yıl) (27). Bu metaanalizde BCG tedavisinin hastalık progresyonu üzerine olan etkisi gösterilememiştir.

Cookson ve ark.'larının çalışmasında hastaların %21'inde ÜÜS'de ve %19'unda da prostatik üretrada tümör geliştiği bildirilmiştir (19). Millan Rodriguez ve ark.'ları yüksek riskli KİOMK'li hastalarda ÜÜS tutulumunu 4.2 yıllık takipte %4.1, Hurle ve ark.'ları da median 86 aylık takipte %9.8 olarak bildirmektedir (28, 29). Solsona ve ark.'ları mesanesinde CİS saptanan 138 hastanın analizinde ortalama 94 aylık takipte %24.6'sında ÜÜS tutulumu ve bunlarında %32.2'sinde de bilateral tümör varlığı bildirmiştir (30). İlk TUR sonrası ÜÜS tümörü tanısına kadar geçen süre seriler içinde farklılık göstermektedir. Herr ve ark.'ları BCG ile tedavi edilen 86 hastanın 15 yıldan uzun takibinde median 7.3 yılda (1-15 yıl) hastaların %21'inde ÜÜS tümörü saptamışlardır (31). ÜÜS tümör-

lerinin çoğu invazif olup %8 hasta hastalık nedeniyle kaybedilmiştir (29, 31). Herr ve Donat invazif T1 ve Ta tümörlü TUR-M ve intravezikal instilasyonla tedavi edilen 86 hastada %39 ve Stockle ve ark.'ları %21 hastada prostatik tümör tutulumu bildirmişlerdir (32, 33). Bu veriler yüksek riskli KİOMK'li hastaların ÜÜS ve prostat gibi mesane dışı bölgelerde nüks gelişimi açısından yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Bu hastalar RS ile tedavi edildiklerinde mesane ile birlikte nüks için yüksek riskli olan prostatik üretra ve üreter distal uçları da çıkarıldığından tanısı ve tedavisi zor olan bu faktörler de elimine edilmiş olur (34).

Yüksek grade'li T1 mesane kanserlerinin yaklaşık %50'sinde beraber eşlik eden CİS da mevcuttur (9, 12). Herhangi bir tedavi uygulanmaz ise CİS vakalarının %54'ü KİMK'e progrese olmaktadır (1). Bazı çalışmalar CİS'un T1 tümör ile birlikte olduğu (35, 36) ve prostatik üretrada CİS varlığında (37) prognozunu sadece CİS olan vakalara kıyasla daha kötü olduğunu göstermektedir. İntravezikal BCG tedavisi alan hastaların %40-50'sinde sonuçta nüks gelişmektedir (38). Başka bir çalışmada başlangıçta KİMK olan hastalarda 3 yıllık Kanser Spesifik Sağkalım) KSS %67 bulunurken BCG tedavisi sırasında KİMK'e progresyon gelişen CİS'lu hastalarda bu oran daha kötü %37 olarak bildirilmiştir (7). Dolayısıyla mesane kanserli hastalarda birlikte CİS bulunması erken sistektomi kararı açısından önemlidir.

Multivariate analizlerde ileri yaş, kadın cinsiyet, lenfovasküler invazyon varlığı ve mikropapiller histoloji varlığının da hastalık nüksü ve kansere bağlı ölüm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1, 12, 37, 38).

3. Erken sistektomi ile daha iyi onkolojik sonuçlar elde etme veya aşırı tedavi uygulanması olasılığı

Tüm kanserlerin tedavisinde olduğu gibi yüksek riskli KİOMK'li hastaların tedavisinde de başarıyı gösteren en önemli parametre sağkalımdır. Kulkarni ve ark.'ları yakın zamanlı derlemelerinde erken RS ile tedavi edilen yüksek grade'li T1 (önceki T1G3) tümörlerde KSS'in %8-90 arasında değiştiğini bildirmektedir (26). İntravezikal BCG tedavisi sırasında hastaların %30-50'sinde hastalık ya kaybolmamakta ya da daha sonra tekrar nüks etmektedir

(21). Temel olarak BCG başarısızlığı 3 ana gruba ayrılmaktadır (39). 1-BCG refrakter hastalık: tedavi sırasında hastalığın hiç kaybolmaması, 2- BCG dirençli hastalık (erken BCG başarısızlığı): hastalığın indüksiyon tedavisi sonrası ilk 3 ayda kaybolmaması veya nüks etmesi ancak 6. ayın sonunda hastalık bulunmaması, 3- BCG-nüks eden hastalık (geç BCG başarısızlığı): 6 aylık hastaliksiz dönem sonrasında hastalık nüksü gelişmesi. Herr, T1G3 tümörlerde BCG tedavisi sonrası 3. ayda tümör nüksü varlığında progresyonun %82.3, 3.ayda tümör nüksü yoksa progresyonun %25 olduğunu bildirmiştir (40). Başka bir çalışmada ise T1G3 mesane kanserli hastalarda BCG tedavisi sonrası 3., 6. ve 6. aydan sonra nüks edenlerde progresyon oranlarının sırasıyla %42, %29 ve %4 olduğu bildirilmiştir (41). Bu iki çalışma BCG tedavisi başarısızlığında erken RS kararı alınmasının önemini ortaya koymaktadır.

Schrier ve ark.'ları başlangıçta KİOMK olup sonrasında KİMK'e ilerleme gelişen hastalara RS uygulaması ile primer KİMK olan olgulara RS uygulaması sonrası 3 yıllık sağkalımı %37'ye karşılık %67 olarak primer KİMK olan grubun lehine saptamışlardır (7). Bu hastalara erken RS uygulandığında lenfadenektomi ile sağkalıma ek katkı sağlanabilmekte ve adjuvan tedavi ihtiyacı olanlar da daha doğru bir şekilde belirlenebilmektedir (41). Herr ve ark.'larının çalışmasında ise 90 KİOMK'li hastaya BCG başarısızlığı sonrası RS uygulanmış ve 15 yıllık hastaliksiz sağkalım ilk BCG tedavisinden sonra RS olana kadar geçen süresi 2 yıldan az olanlarda %68 ve 2 yıldan uzun olanlarda %42 olarak rapor edilmiştir (42). Hautman ve ark.'ları T1G3 Yüksek riskli KİOMK'nin tedavisinde TUR-M sonrası erken RS uygulanan 124 hastayla TUR-M+ BCG immünoprofilaksisi uygulanan ve 90 gün içinde re-TUR-M yapılarak takip edilen, sonrasında nüks veya progresyon nedeniyle geç RS uygulanan 99 hastanın sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada 10 yıllık KSS'i erken RS grubunda %78.7 ve geç RS grubunda %64.5 olarak erken RS grubu lehine saptamışlardır (9). Benzer şekilde Thalmann ve ark.'ları retrospektif çalışmalarında yüksek riskli KİOMK'nde erken RS ile geç RS'yi karşılaştırmış ve 5 yıllık KSS'i erken RS grubunda %80 ve geç RS grubunda %69 olarak raporlamışlardır (43). Haut-

man ve ark.'ları ile Denzinger ve ark.'ları da 10 yıllık KSS'ı sırasıyla erken RS kolunda % 76 ve %78, geç RS kolunda ise %51 ve %61 olarak saptamışlardır (9, 44). Yakın dönemde, çok merkezli bir çalışmada RS ile tedavi edilmiş 1136 klinik T1G3 kanserli hastanın sonuçları değerlendirilmiştir (12). Bu çalışmada hastaların %49.7'sinde KİMK ve % 16.2'sinde de lenf nodu metastazı saptanmıştır. Median 48 aylık takipte hastaların %35.5'i metastatik mesane kanseri nedeniyle kaybedilmiştir. Bu çalışmada 5 yıllık nüks ve kanser spesifik mortalite sırasıyla %31.9 (%95 CI, 28.6-35.1) ve %29.8 (%95 CI, 26.5-33.1) olarak raporlanmıştır. Yakın zamanlı bir sistemik derlemede 7 prospektif ve 12 retrospektif çalışma değerlendirilmiş ve 3088 yüksek riskli KİOMK olan TUR-M ±re-TUR-M yapılmış ve sonrasında intravezikal BCG tedavisi almış hastaların ve rilerinin incelenmesi sonrası median 48-123 ay takipte KİMK'e progresyon %21 ve progresyon sonrası ölüm %14 olarak saptanmıştır (10). KİMK'e progresyon ve kansere bağlı ölümler oldukça erken dönemde ve ilk 48 ay içinde ortaya çıkmış ve uzun takipli (>60 ay) ile kısa takipli (48-60 ay) çalışmalarda KSS %33 olarak benzer bulunmuştur.

Yüksek riskli KİOMK tedavisinde erken RS'yi destekleyen yayınların yanı sıra literatürde mesane koruyucu tedaviler sonrası KİMK'e progrese olan hastalarla de novo KİMK olan hastaların RS sonrası sağkalımları arasında fark olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur. Lee ve ark.'ları yaptıkları retrospektif çalışmada hastaları 3 gruba ayırmışlardır (45). Birinci grupta 183 yüksek riskli KİOMK olan, ikinci grupta 70 klinik T2 hastalığa progrese olan ve üçüncü grupta 169 de novo klinik T2 mesane kanseri olan hasta yer almıştır. 3 yıllık takipte KSS sırasıyla %76, %63 ve %64 olarak rapor edilmiştir. Benzer şekilde Ferreira ve ark.'ları da yaptıkları çalışmada KİOMK hikâyesi olan ve olmayan hastalar arasında KSS açısından fark bulamamışlardır (46). Solsona ve ark.'ları da retrospektif çalışmalarında konservatif tedaviye dirençli 46 RS ile tedavi edilmiş hastayı 262 KİMK olan ve RS ile tedavi edilen hastayla karşılaştırmış median 58 ay takip sonunda KSS'ı her iki grupta %67 olarak raporlamıştır (47). Dalbagni ve ark.'ları re-TUR sonrası dikkatli-

ce evrelenen hastalarda erken ve geç RS yapılanlar arasında benzer sağkalım oranları bildirmiştir (48). Benzer şekilde yakın zamanda, De Berardinis ve ark.'ları yüksek riskli KİOMK'li hastaya TUR-M ve re-TURM uygulamış ve sonrasında erken RS+ genişletilmiş lenfadenektomi uygulanmış 72 hastanın sonuçlarını başlangıç+ idame intravezikal BCG tedavisi uygulanmış 80 hastanın sonuçlarıyla karşılaştırmışlardır (8). Progresyonsuz sağkalım mesane koruyucu grupta median 25 ay (3-68 ay) %31.2 ve RS grubunda median 25.9 ay (4-72 ay) %25 olarak saptanmıştır. 10 yıllık genel sağkalım söz konusu olduğunda konservatif tedavi grubunda %42.5 hasta median 55.3 ay (12-94 ay) sonunda ölümler RS grubunda %58.3 hasta median 54.9 ay (10-100 ay) da ölmüştür. KSS konservatif tedavi grubunda median 47.5 ay (16-78ay) sonunda %22.5 ve RS kolunda median 45.7 ay (16-88 ay) da % 22.2 olarak bildirilmiştir. Progresyonsuz sağkalım ve KSS istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Eski çalışmalar yüksek riskli KİOMK tedavisinde erken RS yapılmasını desteklerken kılavuzlarca önerilen mesane koruyucu yaklaşım (TUR-M + 4-6 hafta sonra re-TUR-M ve sonrasında başlangıç ve idame intravezikal BCG tedavisi) uygulanan çalışmaların sonuçları mesane koruyucu yaklaşımla erken RS'ye benzer sağkalım sonuçları elde edilebildiğini göstermektedir (8). Ayrıca, mesane koruyucu yaklaşımlarla yaklaşık hastaların %50'si etkin olarak tedavi edilebildiğinden bir kısım hastaya da RS ile fazla tedavi verilmesi söz konusudur (26).

4. Anestezi ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler sonrası daha güvenli cerrahi, daha iyi hayat kalitesi ve fonksiyonel sonuçlar

Yüksek riskli KİOMK'nin tedavisinde her ne kadar KSS çok önemli olsa da hastaların tedavi sırasında ve sonrasında hayat kaliteleri de önemlidir. Yüksek riskli KİOMK hastalarında RS uygulaması hastaların cinsel, genitouriner, gastrointestinal fonksiyonlarında kayıplar ve değişikliklere yol açmaktadır. RS operasyonunu takiben perioperatif morbidite ve mortalite sırasıyla %30 ve %1-6 olarak raporlanmaktadır (49). Bununla beraber, genel yaşam kalitesi, depresyon, anksiyete, subjektif yaşam kalitesi ve psikolojik olarak iyi hissetme açısından RS+ortotopik yeni mesane uygulanan hastalarla, kontrol grubu

arasında fark olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (50). Ayrıca, BCG tedavisi de oldukça zahmetli bir iş olup çok sayıda intravezikal instilasyon ve sistoskopi gerektirmektedir. Hastaların %74'ünde toksisite, (%25-43 hastada sistit, %31 hastada mesane ağrısı ve sık idrara çıkma ve %35 hasatada hematuri, %15 <39 C ateş, %23 bitkinlik ve %3 cilt döküntüleri) bulguları ortaya çıkmakta ve ancak hastaların %30-42'si tedaviyi tamamlayabilmektedir (11, 21). Kulkarni ve ark.'ları yüksek riskli T1G3 hastalarda RS ve BCG tedavisini karşılaştırdıkları çalışmalarında kaliteye ayarlanmış hayat beklentisinde (quality adjusted life expectancy=QALE) en büyük kazanımın hasta yaşı ve komorbiditesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (51). Bu çalışmada genç, daha sağlıklı hastalar RS ile tedavi edildiğinde daha yüksek QALE elde edildiği, 65 yaş üstü hastalarda ise BCG tedavisi sonrası elde edildiği raporlanmıştır.

Hangi hastalar erken RS için en iyi adaylardır?

Günümüzde survivin, bax, bcl-2, Ki-67 ve galectin-3 gibi pek çok moleküler belirteç mesane tümürlü hastalarda hastalığın gidişini ön görmek ve tedavi seçiminde yardımcı olması umuduyla denenmiştir (1). Dolaşımdaki tümör hücre sayısı da prognostik faktör olarak umut vadeci görünmekle birlikte halen ideal belirteç bulunamamıştır.

Bütün bu verilerin ışığında yüksek riskli KİOMK tedavisinde optimal tedavi ve tedavi zamanı halen net değildir.EAU kılavuzlarınca önerilemeyen mesane koruyucu tedavi ve erken RS benzer sağkalım sonuçlarına sahip gibi görünmektedir. Erken RS'nin her hastaya önerilemeyeceği, erken RS kararı verilirken riskler, morbidite ve hayat kalitesi gibi çeşitli parametrelerin göz önünde tutulması gerektiği anlaşılmaktadır. Bununla beraber, güncel kılavuzlar erken RS'nin; 1-multiple ve/veya büyük (>3cm) T1, yüksek gradeli tümörler, 2-CİS ile birlikte T1, yüksek grade'li tümörü olanlar, 3-Nüks eden T1, yüksek grade'li tümörler, 4-Prostatik üretrada T1G3 ve CİS olanlar, 5-Ürotelyal karsinomların mikropapiller varyantı, 6-BCG refrakter tümörler ve 7-BCG tedavisi sonrası yüksek grade'li tümör nüksü olanlar ve yaşam beklentisi 5 yıldan uzun olan,



özellikle kadın hastalara uygulanabileceği yönünde görüş bildirmektedir (1).

Kaynaklar

1. Babjuk M BM, Zigeuner R, Shariat S, Van Rhijn B, Compérat E, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J, Roupřet M [Internet]. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/05_TaT1_Bladder_Cancer_LR.pdf [updated 2013].
2. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. The American journal of surgical pathology. 1998 Dec;22(12):1435-48. PubMed PMID: 9850170.
3. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):4-34. PubMed PMID: 16399414.
4. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L, et al. 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. European urology. 2006 Mar;49(3):466-5; discussion 75-7. PubMed PMID: 16442208.
5. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodriguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. The Journal of urology. 2000 Sep;164(3 Pt 1):680-4. PubMed PMID: 10954628.
6. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, Persad R, Palou J, Colombel M, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. The Journal of urology. 2011 Dec;186(6):2158-67. PubMed PMID: 22014799.
7. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, Kiemeny LA, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. European urology. 2004 Mar;45(3):292-6. PubMed PMID: 15036673.
8. De Berardinis E, Busetto GM, Antonini G, Giovannone R, Gentile V. T1G3 high-risk NMIBC (non-muscle invasive bladder cancer): conservative treatment versus immediate cystectomy. International urology and nephrology. 2011 Dec;43(4):1047-57. PubMed PMID: 21442469.
9. Hautmann RE, Volkmer BG, Gust K. Quantification of the survival benefit of early versus deferred cystectomy in high-risk non-muscle invasive bladder cancer (T1 G3). World journal of urology. 2009 Jun;27(3):347-51. PubMed PMID: 19319539.
10. van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. European urology. 2011 Sep;60(3):493-500. PubMed PMID: 21664041.
11. Thomas F, Rosario DJ, Rubin N, Goepel JR, Abbod MF, Catto JW. The long-term outcome of treated high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer: time to change treatment paradigm? Cancer. 2012 Nov 15;118(22):5525-34. PubMed PMID: 22544645.
12. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. European urology. 2010 Feb;57(2):300-9. PubMed PMID: 19766384.
13. Dalbagni G, Herr HW, Reuter VE. Impact of a second transurethral resection on the staging of T1 bladder cancer. Urology. 2002 Nov;60(5):822-4; discussion 4-5. PubMed PMID: 12429307.
14. Wiesner C, Pfitzenmaier J, Faldum A, Gillitzer R, Melchior SW, Thuroff JW. Lymph node metastases in non-muscle invasive bladder cancer are correlated with the number of transurethral resections and tumour upstaging at radical cystectomy. BJU international. 2005 Feb;95(3):301-5. PubMed PMID: 15679782.
15. Van Der Meijden A, Sylvester R, Collette L, Bono A, Ten Kate F. The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer Trials. The Journal of urology. 2000 Nov;164(5):1533-7. PubMed PMID: 11025698.
16. Murphy WM, Takezawa K, Maruniak NA. Interobserver discrepancy using the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of urothelial neoplasms: practical choices for patient care. The Journal of urology. 2002 Sep;168(3):968-72. PubMed PMID: 12187201.
17. Witjes JA, Moonen PM, van der Heijden AG. Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial: effect of patient risk category. Urology. 2006 Apr;67(4):751-5. PubMed PMID: 16566990.
18. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, Cronin AM, Bochner BH, Dalbagni G, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. European urology. 2009 Jan;55(1):177-85. PubMed PMID: 18640770.
19. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. The Journal of urology. 1997 Jul;158(1):62-7. PubMed PMID: 9186324.
20. Huncharek M, Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a meta-analytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. American journal of clinical oncology. 2004 Oct;27(5):522-8. PubMed PMID: 15596924.
21. van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. European urology. 2009 Sep;56(3):430-42. PubMed PMID: 19576682.
22. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? The Journal of urology. 2007 Jan;177(1):75-9; discussion 9. PubMed PMID: 17162005.
23. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. The Journal of urology. 2006 May;175(5):1641-4. PubMed PMID: 16600720.
24. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Rodorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. European urology. 2011 Jun;59(6):997-1008. PubMed PMID: 21458150.
25. Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. The Journal of urology. 2002 Nov;168(5):1964-70. PubMed PMID: 12394686.
26. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, Thalmann G, Kassarov W, Kamat A, et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. European urology. 2010 Jan;57(1):60-70. PubMed PMID: 19740595.
27. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. European urology. 2009 Aug;56(2):247-56. PubMed PMID: 19409692.
28. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguete-Perez J, Vicente-Rodriguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. The Journal of urology. 2000 Oct;164(4):1183-7. PubMed PMID: 10992362.
29. Hurler R, Losa A, Manzetti A, Lembo A. Upper urinary tract tumors developing after treatment of superficial bladder cancer: 7-year follow-up of 591 consecutive patients. Urology. 1999 Jun;53(6):1144-8. PubMed PMID: 10367843.
30. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Dumont R, Casanova JL, Calabuig C. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. Urology. 1997 Mar;49(3):347-52. PubMed PMID: 9123696.
31. Herr HW, Cookson MS, Soloway SM. Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. The Journal of urology. 1996 Oct;156(4):1286-7. PubMed PMID: 8808855.
32. Herr HW, Donat SM. Prostatic tumor relapse in patients with superficial bladder tumors: 15-year outcome. The Journal of urology. 1999 Jun;161(6):1854-7. PubMed PMID: 10332452.
33. Stockle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hohenfellner R. Radical cystectomy—often too late? European urology. 1987;13(6):361-7. PubMed PMID: 3428318.
34. Stein JP, Penson DF. Invasive T1 bladder cancer: indications and rationale for radical cystectomy. BJU international. 2008 Aug;102(3):270-5. PubMed PMID: 18494831.
35. Losa A, Hurler R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. The Journal of urology. 2000 Jan;163(1):68-71; discussion-2. PubMed PMID: 10604316.
36. Griffiths TR, Charlton N, Neal DE, Powell PH. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. The Journal of urology. 2002 Jun;167(6):2408-12. PubMed PMID: 11992047.
37. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Pena JA, Algaba F, et al. 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. European urology. 2012 Jul;62(1):118-25. PubMed PMID: 22101115.
38. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. The Journal of urology. 2005 Jul;174(1):86-91; discussion-2. PubMed PMID: 15947584.
39. Nieder AM, Brausi M, Lamm D, O'Donnell M, Tomita K, Woo H, et al. Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. Urology. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):108-25. PubMed PMID: 16399419.
40. Herr HW. Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: 15-year outcome. British journal of urology. 1997 Nov;80(5):762-5. PubMed PMID: 9393299.
41. Baltaci S. T1G3 mesane tümöründe kime, ne zaman erken sistektomi yapılmalı? Uroonkoloji Bulteni. 2010;1:45-8.
42. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? The Journal of urology. 2001 Oct;166(4):1296-9. PubMed PMID: 11547061.
43. Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, Burkhard FC, Hochreiter WW, Studer UE. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? The Journal of urology. 2004 Jul;172(1):70-5. PubMed PMID: 15201740.
44. Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, Blana A, Wieland WF, Burger M. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? European urology. 2008 Jan;53(1):146-52. PubMed PMID: 17624657.
45. Lee CT, Dunn RL, Ingold C, Montie JE, Wood DP, Jr. Early-stage bladder cancer surveillance does not improve survival if high-risk patients are permitted to progress to muscle invasion. Urology. 2007 Jun;69(6):1068-72. PubMed PMID: 17572188.
46. Ferreira U, Matheus WE, Nardi Pedro R, Levi D'Ancona CA, Reis LO, Stopiglia RM, et al. Primary invasive versus progressive invasive transitional cell bladder cancer: multicentric study of overall survival rate. Urologia internationalis. 2007;79(3):200-3. PubMed PMID: 17940350.
47. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Almenar S. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. BJU international. 2004 Dec;94(9):1258-62. PubMed PMID: 15610101.
48. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, Cronin A, Bochner B, Donat SM, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. European urology. 2009 Dec;56(6):903-10. PubMed PMID: 19632765.
49. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001 Feb 1;19(3):666-75. PubMed PMID: 11157016.
50. Henningsohn L, Steven K, Kallestrup EB, Steineck G. Distressful symptoms and well-being after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution compared with a matched control population. The Journal of urology. 2002 Jul;168(1):168-74; discussion 74-5. PubMed PMID: 12050515.
51. Kulkarni GS, Finelli A, Fleschner NE, Jewett MA, Lopushinsky SR, Alibhai SM. Optimal management of high-risk T1G3 bladder cancer: a decision analysis. PLoS medicine. 2007 Sep;4(9):e284. PubMed PMID: 17896857. PubMed Central PMCID: 1989749.

SORULAR

1. Mesane tümörü ile ilgili

aşağıdaki bilgilerden hangisi yanlıştır?

- Mesane tümörlerinin tanı ve takibinde halen altın standart yöntem sistoskopidir.
- İdrar sitolojisi patolojik bağımlı olmakla beraber, mesane tümörlerinin takibinde kullanılan olmayan bir yöntemdir.
- Sitoloji mesane tümörlerinde düşük dereceli tümörlerde dahi oldukça duyarlıdır.
- Çalışmalar, idrar sitolojisini mesane kanserinde CIS (Karsinoma Insitu) varlığını göstermek için önermişlerdir.
- Sistoskopi yapılan hastalarda yanlış negatiflik oranını azaltmak için sitolojik inceleme için idrar örneği alınabilir.

2. NMP22 testi ile ilgili olarak

aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- NMP- 22 Bladder Check testi FDA tarafından yeni mesane tümörü tanısı koymada ve cerrahi sonrası rekürrensi değerlendirilmede onay verilen ilk tümör belirteçidir.
- Testin duyarlılığı tümörün büyüklüğü, derecesi ve evresine göre değişiklik gösterir.
- Nüks mesane tümörünü belirlemede duyarlılık oldukça yüksektir.
- Üriner sistem taşları, benign prostat hiperplazisi, üriner enfeksiyon ve D/J stent takılması durumunda yanlış pozitif değerler çikabilir.
- Mesane tümörlü hastaların idrarında normal idrardan yaklaşık 25 kat daha fazla tesbit edilir.

3. Mesane tümör belirteçleri ile ilgili olarak aşağıda verilen bilgilerden hangisi doğru değildir?

- CYFRA 21-1 (Sitokeratin Fragment 21-1) idrarda ve serumda ELISA yöntemiyle sitokeratin 19 fragmanını belirleyen testtir.
- Yüzeysel mesane tümörlü hastalarda artmış survivin miktarı, hastaliksiz sağkalımı olumlu yönde etkiler.
- Telomeraz, mesane tümörü dahil birçok epitelyal tümörde aşırı aktive olarak hücrelerin ölümsüz hale gelmesine sebep olur.
- UroVysion testi, CIS'ı (Karsinoma Insitu) %100 oranında belirler.
- BTA stat testi, poliklinik şartlarında mesane tümör antijenini 5 dakika içinde saptayan kalitatif (niteliksel) immunokromatografik bir yöntemdir.

4. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) güncel kılavuzlarına göre aşağıdakilerden hangisi yüksek riskli kasa invaze olmayan kanser (KİOMK) grubunda değildir?

- T1 tümör
- G3 (yüksek grade'li) tümör
- CIS
- T1G3
- mutiple veya rekürren veya büyük (>3 cm) TaG1G2 tümörler alt gruplarından herhangi birinin tek başına olduğu tümörler

5. Yüksek riskli kasa invaze olmayan kanserlerin (KİOMK) mesane koruyucu tedaviler ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- Adjuvan intravezikal BCG tedavisi sadece 6 hafta uygulandığında nüks gelişimini azaltır
- Adjuvan intravezikal BCG tedavisi sadece 6 hafta uygulandığında progresyon gelişimini azaltır
- Re-TUR-M uygulaması ile hastaların %2-30'unda pT2 hastalığa üst evreleme olasılığı mevcuttur
- TUR-M+ re-TUR-M + adjuvan 6 haftalık başlangıç+ devam intravezikal BCG tedavisi standart önerilen uygulamadır
- Re-TUR-M 'de rezidü T1 hastalık saptandığında hastalarda KİMK'e progresyon gelişmesi olasılığı Ta veya tümör saptanmamasına göre daha fazladır

6. Yüksek riskli kasa invaze olmayan kanserli (KİOMK) hastalarda carcinoma in situ (CIS) bulunması ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

- Yüksek grade'li T1 tümörlerin yaklaşık yarısında CIS eşlik eder
- Sadece CIS olan vakalara herhangi bir tedavi uygulanmaması durumunda yaklaşık yarısında kasa invazif mesane kanserine (KİMK) progresyon gelişir
- CIS T1 tümör ve prostatik üretra tutulumu ile birlikte ise prognoz daha kötüdür
- Intravezikal BCG ile tedavi edilen CIS vakalarının %40-50'sinde sonunda nüks gelişir
- Başlangıçta KİMK olanların sağkalım oranları ile BCG tedavisi sırasında KİMK'e progresyon gelişen hastaların sağkalım oranları benzerdir

7. Dar bant görüntüleme yöntemi hangi mekanizma ile çalışmaktadır?

- Normal ve patolojik dokuların uygun ajanla boyandıktan sonra floresan oranlarında oluşan farklılıkları temel alır
- Mukozal ve vasküler yapılar arasında ışığın farklı dalga boylarında penetrasyon derinliğindeki fark nedeniyle kontrast oluşması esasına dayanır
- Ultraviyole ışınlarının tümöral dokuda yüksek absorpsiyon göstermesi esasına dayanır
- İnstilasyon ajanının tümör dokusuna penetre olarak burada nekroz oluşturması ve nekrozun optik görüntülenmesi şeklinde gerçekleşir
- Tümör ve mukozal yüzeylerin beyaz ışığı farklı oranlarda yansıtmasını temel almaktadır.

8. EAU kılavuzuna göre risk gruplarını belirlemede aşağıdaki faktörlerden hangisi yer almaz?

- Tümörün boyutu
- Tümörün sayısı
- Tümörün evresi
- CIS varlığı
- Tümör belirtecinin pozitif olması

9. Hangi hasta grubunda ReTUR-M yapılması önerilmemektedir?

- Yetersiz rezeksiyon yapıldığı düşünülen olgular
- Patolojik incelemede kas dokusu izlenmeyen olgular
- Ta evre tümörler
- Yüksek dereceli tümörler
- T1 evre tümörler

10. Üst üriner sistem

değerlendirmesinin hangi hasta grubuna yapılması önerilmez?

- Çok odaklı tümörlerde
- CIS saptanan olgularda
- Trigon yerleşimli tümör saptanan olgularda
- Sistoskopide nüksü olmayan ancak sitolojik incelemede patoloji saptanan olgularda
- Tüm TaG1 KİOMK olgularda