

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Osman İNCİ

**MESANE TÜMÖRLÜ VE SİSTOSKOPİ YAPILAN
DİĞER HASTALARDA RANDOM BİYOPSİ İLE
KARSİNOMA İNSİTU ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Taylan Özgür KAYA

EDİRNE-2010

TEŐEKKÜR

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

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
EPİDEMİYOLOJİ	3
ETYOLOJİ	4
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE PATOGENEZ	5
PATOLOJİ	5
TÜMÖR YAYILIMI	8
EVRELEME	8
KLİNİK BULGULAR	12
TANI	12
AYIRICI TANI	14
TEDAVİ	14
KARSİNOMA İNSİTU	16
GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
BULGULAR	24
TARTIŞMA	42
SONUÇLAR	49
ÖZET	51
SUMMARY	54
KAYNAKLAR	57
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

BCG	: Bacille Calmette-Guerin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CIS	: Karsinoma insitu
DSO	: Dünya Sağlık Örgütü
EORTC	: European Organization for Resarch and Treatment of Cancer
IVP	: İntravenöz pyelografi
KT	: Kemoterapi
PUNLMP	: Düşük Malign Potansiyelli Papiller Üretelyal Krasinom
RT	: Radyoterapi
TUR	: Transüretal rezeksiyon
TUR-T	: Transüretal rezeksiyon tümör
US	: Ultrasonografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri görülme sıklığı açısından tüm kanserler arasında erkeklerde dördüncü, kadınlarda sekizinci sırada yer almaktadır. Türkiye’de kanser izleme ve denetim merkezinin elde ettiği Türkiye’ye ait nüfus tabanlı veriler; mesane kanserinin en sık görülen kanserlerden biri olmasının yanısıra, aynı zamanda ürolojik kanserlerden de en sık görüleni olduğunu da bildirmektedir.

Karsinoma insitu (CIS) mesanenin değişici epitel hücreli karsinomları arasında yüzeysel, düz, intraepiteliyal ve anaplastik bir tümördür. Mesanenin yüzeysel yassı tümörü olarak sınıflandırılmaktadır. Karsinoma insitu multifokaldır ve %90 oranında yüksek dereceli kanser ile birliktelik göstermektedir (sekonder). Yalnız, tek başına (primer) CIS ise olguların sadece %10’unda görülmektedir (1) .

Karsinoma insitu, yüzeysel, yüksek grade, ürotelyal karsinom olmasına karşın diğer yüzeysel tümörlerden (Ta ve T1) daha malign olup yüksek progresyon oranına sahiptir. Tümöre özgü hiçbir semptomu vermeyen, radyolojik bulgusu olmayan ancak şiddetli dizüri, pelvik ağrı bulguları önde olan bir grup hastanın endoskopik incelemeleri sonucu alınan biyopsilerde CIS saptanmıştır (1). Buradaki CIS diğer ürotelyal tümörlerden farklı bir anlam taşımaktadır ve ayrı bir sınıflandırmaya tabidir. Makroskopik olarak sistoskopide tanımlanması güçtür. Hiperemi veya noktasal hemorajiler şeklinde görülebilir. Enflamatuvar bir lezyon olarak da düşünülebilir. Tanısı çoğunlukla idrar sitolojisi, sistoskopi ve biyopsi ile konulur .

Karsinoma insitu tedavi edilmediği takdirde 5 yıl içinde %50’den fazla progresyona ve yüksek oranlarda nükse neden olmaktadır. Bu oran, 10 yıllık izlemde %70’i geçmektedir. CIS olgularında kas invazyonu oluşana kadar geçen süre değişken olup, birkaç aydan 6-7 yıla

kadar uzayabilmektedir. Kasa invazyon gösterdikten sonraki 5 yıl içinde de bu hastaların %50'sinde hastalığa bağlı ölüm görülmektedir. CIS veya ağır displazinin eşlik ettiği mesane değişici epitel karsinom olgularının %87'sinde nüks saptanmıştır (1).

Mesane tümörlerinde seyiri etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar tümörün evresi, derecesi (grade), sayısı ve boyutudur. Rekürrenslerin ve kasa invaziv hastalığın gelişmesinde CIS'nun varlığı da son derece önemlidir. CIS'nun, invaziv karsinomun temel kaynağı olduğu düşünülmektedir. Yüzeysel mesane tümörlerinin yaklaşık % 5-10'unda aynı anda CIS olduğu tahmin edilmektedir. Ancak mesane tümörü tanı ve tedavisi amaçlı endoskopik girişimlerde diğer alanlarda CIS varlığını random biyopsilerle araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Tümörün progresyonunu belirleyen etmenler arasında CIS önemli bir yere sahiptir. Özellikle yüksek dereceli (high grade) tümörlerin prognozu açısından tümörle birlikte CIS varlığı da çok ciddi bir bulgudur.

Bu çalışmanın amacı mesane tümörlerinde ve sistoskopi endikasyonu konulan diğer hastalarda hemorajik, hiperemik alanlardan, ayrıca diğer kadranslardan random mesane biyopsileri ile CIS insidansını incelemek, böylece CIS, ve progresyon ilişkisini değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

GİRİŞ

Mesane tümörü sanayileşmenin artması ve insan ömrünün uzaması ile birlikte artan kanser türlerinden birisidir. Hastalığın insidansı yaşla birlikte artar, özellikle 60 yaşından sonra sık görülür. Hastalık erkeklerde daha sık görülür. Erkek/kadın oranı 3/1 olup ülkemizde 9/1-11/1 gibi çok daha farklı oranlardadır (2). Erkeklerde görülen kanserler arasında dördüncü sıradayken, orta ve ileri yaştaki erkeklerde, prostat kanserinden sonra prevalansı en sık ikinci malignitedir. Ayrıca erkeklerde maligniteye bağlı ölümler arasında yedinci sıradadır (3).

EPİDEMİYOLOJİ

Mesane kanseri genitoüriner sistemin en sık görülen kanseridir. Yeni tanı konulan kanser olgularının oranı erkeklerde %7 ve kadınlarda %3'tür (2). Ancak bu oranın özellikle genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterdiği bir gerçektir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da en yüksek, Asya ülkelerinde en düşük orana sahiptir. Hastalık beyaz ırkta, Afrika kökenli Amerikalılardan daha siktir. Tanı konulduğunda ortalama yaş 65'tir. Tanı konulduğu anda olguların yaklaşık %75'i mesaneye lokalize olup %25'i ise bölgesel lenf bezlerine veya uzak organlara metastaz yapmıştır (4).

Ülkemizde mesane kanserinin dünya ortalamasının üstünde olduğu tahmin edilmektedir. Daha çok Karadeniz Bölgesi'nde görüldüğü bildirilmişse de son yıllardaki istatistikler bunu İç Anadolu ve Ege Bölgesi ile paylaştığını göstermektedir (5).

ETİYOLOJİ

Mesane kanserinin bilinen en önemli risk faktörü sigaradır (5). Mesane kanseri gelişimine ve progresyonuna neden olduğu rapor edilen faktörler; mesleki kimyasallarla karşılaşma, sigara, kahve, analjezik ya da yapay tatlandırıcı kullanımı, parazitik, bakteriyel, mantar ve viral enfeksiyonlar, mesane taşları, uzun süreli kateterizasyon ve kemoterapötik ajanların alınması olarak özetlenebilir. Karsinojenler hedef hücre DNA'sında lezyonlar oluşturur ve tümörögenезisi hem başlatır hem de devam ettirirler (3).

Mesleki ve çevresel etkenlerle karşı karşıya kalma açısından bakıldığında, kanserojen etkili kimyasallarla karşılaşma ile mesane kanseri gelişimi arasındaki ilişki ilk kez sentetik boya sanayi çalışanlarında 19. yüzyıl sonlarında saptanmıştır. Yirminci yüzyılın ilk yarısında boya sanayisinde kullanılan aromatik aminlerden biri olan 2-naftilamin ile deneysel kanser oluşturulması etiyolojik ilişkiyi kanıtlamıştır.

Sigara içimi ile mesane kanseri arasındaki epidemiyolojik ilişki yaklaşık 50 yıldır bilinmektedir. Sigara günümüzde tüm mesane kanserlerinin %30-50'sinden sorumludur ve mesane kanseri riskini ortalama 2-3 kat artırır. Ancak sigara içiciliğinin süresi ve yoğunluğu ile risk artabilmektedir. Sigaraya başlama yaşının mesane kanseri riski üzerine etkisi tartışmalıdır. Erken yaşta sigaraya başlamanın riski arttırdığını belirten çalışmalar olduğu gibi, kanser riskini arttıran asıl etmenin sigara kaynaklı karsinojenlerle daha uzun süre karşı karşıya kalındığını düşündüren bulgular vardır. Sigarayı bıraktıktan sonra göreceli kanser riski azalır ancak hiçbir zaman sigara içmeyenlerle aynı düzeye inmez.

Siklofosfamid belirli bir doz cevap eğrisi biçiminde mesane kanseri riskinde artışa yol açar. Radyoterapi mesane kanser gelişimi açısından bir risk faktörüdür. Prostat kanserli hastalarda radyoterapi sonrası uzun dönemde mesane kanseri gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. Prostat kanseri nedeniyle radyoterapi alanlarda beş yıl sonunda mesane kanseri riski, prostat kanseri nedeniyle cerrahi yapılan hastalara göre %50 daha fazladır.

Kronik enfeksiyon zemininde daha çok invazif skuamöz karsinom gelişmektedir. Şistozomiazis sonucu mesanede hiperplazi, metaplazi, displazi ve skuamöz hücreli kanser gelişir. Şistozomiazisin endemik olduğu bölgelerde mesane kanseri en sık görülen solid kanserdir (1).

Kalıcı kateter ya da mesane taşı sonucu kronik sistitin mesane skuamöz hücreli kanseri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Uzun süre kateter ile takip edilen hastaların %2-10'unda mesane kanseri gelişmektedir. Bunların %80 kadarı skuamöz hücreli kanserdir (3).

Kahve tüketiminin mesane kanserine yol açıp açmadığı uzun zamandan beri araştırılan ancak hala çözülmemiş bir konudur. Kahve tüketimini sigara tüketiminden ayıklamak zor olduğu için epidemiyolojik veriler çelişkilidir ancak aşırı miktarda kahve tüketiminin (günlük 10 fincan üzerinde), hafif bir risk artışına yol açtığını göstermektedir (1).

Bunların dışında, yapay tatlandırıcılar, özellikle sakarin ve siklamat deneysel çalışmalar sonucunda potansiyel kanserojen olarak değerlendirilmiştir (3).

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Değişici epitel hücre kanserlerinin %70-80'i yüzeysel tümörlerdir. Bunların büyük çoğunluğu tekrarlamakla birlikte yüzeysel kalır ancak %20-30'u invazyon gösterir.

Ürotelyal tümörlerin gelişimi çok aşamalı bir olaydır. İlk aşamada epitelial hiperplazi vardır. Bu hücre tabakalarının nükleer veya yapısal anormallik olmaksızın çoğalmasındır. Aynı proliferatif değişiklikler sistitis sistika ve vonn Brunn's adacıklarında da görülür. Daha sonraki aşamada metaplastik değişiklikler vardır. Burada değişici epitelyumun matür glandüler, tübüler veya skuamoz epitele dönüşmesi söz konusudur. Genelde mesane tümörlerinin gelişimi böyle bir sıra izlemekle birlikte bazen normal veya hiperplazik epitelden direk olarak da tümör gelişebilir.

Bir hücre reseptörü olan laminin reseptörü, bazal membranda glikoprotein yapısındaki laminine yapışır. İnvaziv tümör hücrelerinde laminin reseptörleri daha fazladır. Tümör hücreleri bazal membrana bağlandıktan sonra bazı proteazlarla membran degradasyonu olur. Hücrelerden salınan sitokinlerle hücre motilitesi artar ve invazyon gerçekleşir (5).

PATOLOJİ

Mesane duvarı; lümeden dışa doğru, epitelyum ve lamina propria ile daha derinde muskularis propria (detrüsör kas), yağ dokusu ve adventisia/seroza tabakalarından oluşur. Muskularis mukoza sindirim sistemindeki gibi gelişmiş değildir. Ancak lamina propriada ince düzensiz kas lifleri bulunabilir.

Epitelyum tabakası transizyonel, çok katlı değişken ya da daha güncel olarak ürotelyum olarak adlandırılır. Lüminal tarafta şemsiye hücreleri olarak adlandırılan geniş sitoplazmalı yüzeysel hücreleri, onun altında epitelyum kalınlığının büyük bir kısmını oluşturan lümeneye dik yerleşimli ara hücreler ve en altta kolumnar çekirdekli bazal hücreler bulunur (1).

Mesane tümörlerinde standart sınıflama sağlanamamıştır. Sınıflamada farklı ögeler kullanılmaktadır. Tümörlerin %95'ten fazlası epiteliyaldır. Mesane epitelinde proliferatif değişiklikler çok sık görülür ve bunların çoğunluğu prekanseröz lezyonlardır (2).

Mesane tümörleri Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2004 verilerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılır;

- İnvazif ürotelyal tümörler
- Non-invazif ürotelyal tümörler
- Skuamöz tümörler
- Glandüler tümörler
- Nöro-endokrin tümörler
- Mezenkimal tümörler
- Hematopoetik-Lenfoit tümörler
- Sekonder tümörler (1).

Büyüme tipi olarak papiller, solid, infiltran-papiller, infiltran-solid ve eksülsere-solid gibi gruplara ayrılır. Papiller tümörler %78 oranında olup histolojik olarak düşük derecelidir. Solid tümörler ise yüksek dereceli ve agresiftir.

Papiller tümörler karnıbahar gibi olup ince bir sap (pedikül) ile mesane duvarına tutunurlar. Sistoskopide suda uçuşan, kırmızı villöz uzantılar halindedirler. Solid tümörlerin yüzeyi ülserovegetan olup ortaları genellikle nekrozedir. Pediküllü olmayıp yüzeyinde enkrustasyonlar ve kanamalar olabilir.

Mesanedeki anatomik lokalizasyonları bakımından ele alındığında yüzde oranları yaklaşık olarak şöyledir; arka ve yan duvarlar %70, trigon ve kollum %20, ön duvar ve tavan %9, divertikül içinde %1. Bu tümörlerin yaklaşık %25-40'ı mültifokaldır (2).

Mesane Epitelinde Anormallikler

Mesane epitelinde enfeksiyon ve irritasyona sekonder olarak ya da bilinmeyen uyaranlara karşı proliferasyonlar, metaplazi ve displaziler görülür. Bunlar epitelyel hiperplazi, metaplazi, lökoplazi, vonn Brunn's adacıkları, sistitis sistika, sistitis glandularis, nefrojenik adenom, inverted papillom, üroepitelyal displazi gibi prekanseröz lezyonlardır. Skuamöz metaplazide skuamöz karsinom gelişir. Epitelyal anormallikler makroskopik olarak görülmeyebilir (2).

Tranzisyonel Hücreli Karsinom

Mesane değişici epitelinden kaynaklanan atipik elemanlar görülür. Polarite bozukluğu, anaplazi, pleomorfizm ve hiperkromazi gözlenir (2).

Tranzisyonel hücreli karsinom Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 verilerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

- Ürotelyal papillom
- Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (PUNLMP)
- Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
- Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (6).

Karsinoma İnsitu

Yüzey epitelinin papiller ve infiltran özellik göstermeden belirgin anaplazi göstermesidir. Tranzisyonel hücreli karsinomun ileri derece anaplazi gösteren şeklidir. Hücre tabakalaşması ve mitotik aktivite artışı vardır. Karsinoma insitu mesanenin diğer patolojileri ile birlikte veya tek başına olabilir. Normal koşullarda invazif karsinom gelişme sürecini beklemeden, kısa sürede infiltrasyon gösterebilir (2).

Skuamöz Hücreli Karsinom

Genellikle enfeksiyon, mesane taşı veya kalıcı kateter uygulaması sonucu görülür. Mısıır'da saptanan mesane kanserlerinin %60'ı skuamöz hücrelidir. Tümör tanı konulduğunda invaziftir.

Adenokarsinom

Primer adenokarsinomlar urakus kaynaklıdır. Tümöre tanı konulduğunda musküler invazyon vardır. Trigonda kloaka kaynaklı adenokarsinomlar da gelişir.

İndifarensiyel Karsinom

İleri derecede difarensiyel epitelyal yapılı malign tümördür. Histolojik olarak primitif dokuya benzer.

Mesane karsinomunda mikst birliktelikler olabilir. İnfiltran tümörlerde keratinizasyon sık olup skuamöz dönüşüm izlenebilir. En yaygın mikst form tranzisyonel ve skuamöz hücreli tümörlerdir.

Karsinosarkom: Malign mesodermal mikst tümördür. Tümör polipoid ve solid olabilir. Malign mesodermal stroma ile transizyonel, skuamoz ve adenokarsinom tiplerinden birisi birliktedir (2).

TÜMÖR YAYILIMI

Mesane tümörlerinin yayılımı daha çok direkt invazyonla olur. Genelde kanser hücreleri primer olarak mukoza altına blok olarak infiltre olurlar. Lamina propria yoluyla submukozaya ve muskularise geçer. Buradan da lenf nodlarına ve uzak organlara yayılırlar. Kas invazyonu ve uzak metastaz arasında belirgin bir birliktelik vardır. Kanser lokal olarak prostat, vezikula seminalis, uterus, vagina, rektum ve barsaklara da infiltre olabilir. Bazı hastalarda lenfatik invazyon, hematojen yayılımdan önce ve ondan bağımsız olarak gerçekleşir. En çok yayıldığı yer pelvik lenf nodlarıdır. Mesane tümörlerinde hematojen metastazlar nadir görülür. Metastazlar sıklık sırasına göre akciğer, kemik, karaciğer ve adrenal bezlere olur (3).

EVRELEME

Klinik Evrelendirme

Primer tümör değerlendirmesi için endoskopik girişim sırasında (rezeksiyon ya da biopsi) anestezi altında bimanuel muayene yapmak gereklidir. Mesane duvarında kalınlaşma (T3a), mobil kitle (T3b) ya da fikse kitle (T4b) palpe edilmesi klinik evrelendirmede değerlendirilir. Tümörler multipl olduğunda evrelendirmenin önüne "m", tümörler ile birlikte karsinoma insitu olduğunda ise herhangi bir T'yi takiben "is" eklenir (7). Lenf düğümü değerlendirmesi için uygun görüntüleme teknikleri kullanılmalıdır. Gerektiğinde uzak metastaz değerlendirmesi için akciğer görüntülemesi, biyokimyasal testler ve radyoizotopik yöntemler kullanılır. Daha sonra bilgisayarlı tomografi ve benzeri teknikler kullanılarak evrelendirme için gerekli minimum bilgiler elde edilir. Primer tümör yüzeysel ya da invaziv olabilir, komplet olarak ya da inkomplet olarak rezeke edilmiş olabilir. Tümör tabanından yeteri kadar biopsi alınması gereklidir böylece tümör invazyonu tüm derinliği ile saptanabilir. Tümör yanındaki normal görümlü mukoza kısmı da biopsi için dikkate alınmalıdır.

Patolojik Evrelendirme

Patolojik tanı ile tümörün invazyon seviyesinin tespiti gereklidir. Bu evrelendirme için genellikle radikal (total) sistektomi ve operasyonda çıkarılan lenf düğümlerinin

değerlendirilmesi gereklidir. Lenf düğümlerine olan metastazlarının tarafı (sağ veya sol) N sınıflandırmasını etkilemez (7).

TNM Tanımları

Primer Tümör (T)

Tx Primer tümör değerlendirilemiyor.

To Primer tümör varlığına dair bir belirti yok.

Ta Non-invaziv papiller karsinom.

Tis Carcinoma in situ: "Yassı tümör".

T1 Tümör subepitelyal bağ dokusu invazyonu yapıyor.

T2 Tümör kas invazyonu yapıyor.

T2a Tümör yüzeysel kas (iç yarı) invazyonu yapıyor.

T2b Tümör derin kas (dış yarı) invazyonu yapıyor.

T3 Tümör perivezikal doku invazyonu yapıyor.

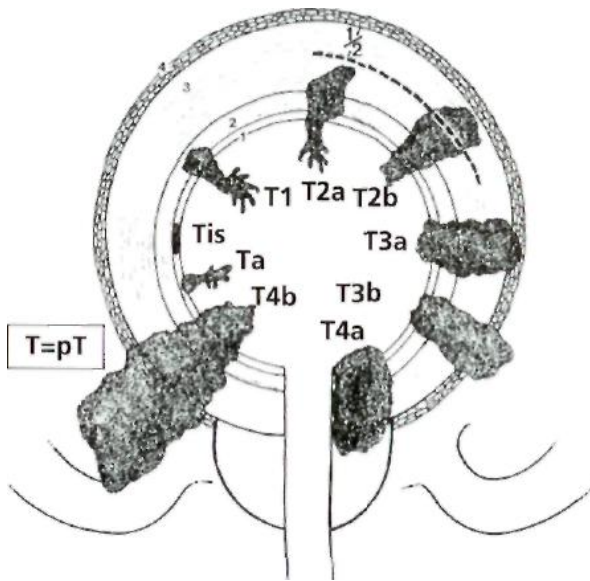
T3a Mikroskopik.

T3b Makroskopik (mesane dışı kitle)

T4 Tümör şu yapılardan herhangi birinde invazyon yapıyor; prostat, uterus, vajina, pelvis duvarı, karın duvarı.

T4a Tümör prostat, uterus, vajina invazyonu yapıyor.

T4b Tümör pelvis duvarı, karın duvarı invazyonu yapıyor.



Şekil 1. Mesane tümörlerinin evrelemesi (1:Epitel, 2:Subepitelyal konnektif doku, 3:Kas,4:Perivezikal yağ) (7)

Bölgesel Lenf Düğümleri (N)

Gerçek pelvis içindekiler bölgesel lenf düğümleridir; bütün diğerleri uzak lenf düğümleridir.

Nx: Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor.

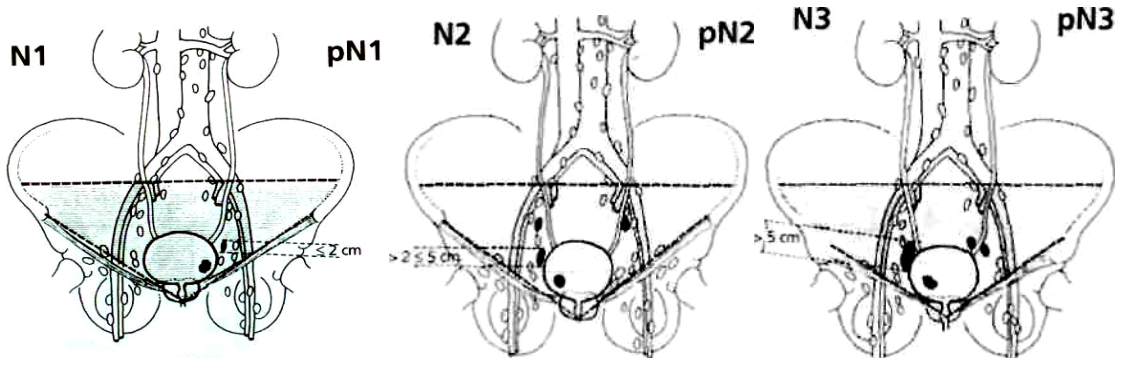
No: Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok.

N1: Tek bir lenf düğümünde metastaz var; en büyük çapı 2 cm veya daha az.

N2: Tek bir lenf düğümünde metastaz var; en büyük çapı 2 cm'den büyük fakat 5

cm'den küçük; veya en büyük çapı 5 cm'den büyük olmayan birden çok lenf düğümünde metastaz var.

N3: En büyük çapı 5 cm'den büyük olan lenf düğümü metastazı var.



Şekil 2. Mesane tümörlerinde lenfatik yayılım (7)

Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

Mo: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

PATOLOJİK DERECE (G)

Yeni bir derecelendirme sistemi, ilk önce 1998'de DSO/ISUP tarafından önerilmiş ve 2004'te DSÖ tarafından güncellenmiştir. Bu sistem, invaziv olmayan papiller tümörler için üç kategori kullanmaktadır:

- Düşük malignite potansiyeline sahip papiller neoplazm (PUNLMP)
- Papiller karsinom, düşük dereceli
- Papiller karsinom, yüksek dereceli

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1973 ve 2004 Derecelendirmesi (6)

1973 DSÖ Derecelendirmesi:	
Ürotelyal papillom	
Derece 1:	İyi farklılaşmış ürotelyal karsinom
Derece 2:	Orta derecede farklılaşmış ürotelyal karsinom
Derece 3:	Yetersiz şekilde farklılaşmış ürotelyal karsinom
2004 DSÖ Derecelendirmesi:	
Ürotelyal papillom	
Düşük malignite potansiyeline sahip papiller ürotelyal neoplazm (PUNLMP)	
Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom	
Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom	

2004 DSÖ derecelendirmesi, düşük malignite potansiyeline sahip papiller ürotelyal neoplazm (PUNLMP) ve ürotelyal karsinom tümörlerini, düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere yalnızca iki derecede sınıflandırmaktadır (Tablo 1). Arada kalan grup elimine edilmiştir; bu grup ve PUNLMP, 1973 DSÖ derecelendirmesinde tartışma konusu olmuştur. Son olarak 2004 DSÖ sınıflandırmasının kullanılması savunulmaktadır, çünkü böylelikle, risk potansiyeline göre gruplandırılması daha uygun olacaktır. Bununla birlikte, 2004 DSÖ sınıflandırmasının geçerliliği birçok klinik çalışmayla onaylanıncaya kadar, tümörler hem 1973 hem de 2004 DSÖ sınıflandırmaları kullanılarak derecelendirilmelidir. Ta-T1 mesane tümörleriyle ilgili olarak şimdiye kadar yayımlanan klinik çalışmaların çoğunluğu 1973 DSÖ sınıflandırması kullanılarak yürütülmüştür (6).

KLİNİK BULGULAR

Mesane kanserli hastaların %85-90'ında ilk göze çarpan semptom hematüridir. Mikroskopik hematüri devamlıdır, makroskopik hematüri aralıklı olabilir, ancak aralarda mikroskopik hematüri vardır (4). Hematüri hastayı hekime başvurmaya zorlayan bir semptom olup her hekim tarafından ciddiyle araştırılmalıdır. Öyle ki hematüriyi açıklayacak bir bulgunun varlığında bile mesane tümörü yönünden gerekli araştırma yapılmalıdır. Hematürinin derecesi hastalığın şiddeti ile koşut değildir. Hematüri mikroskobikte olsa

aralıklı olacağından hematüri saptanan bir tetkikten sonra tekrar normal saptanması sistoskopi gerekliliğini ortadan kaldırmamalıdır (8). Hastaların küçük bir yüzdesinde sık işeme ve dizüriyle birlikte. Yaygın karsinoma insitu olan hastalarda irritatif işeme semptomları daha sıktır. İlerlemiş hastalığa ilişkin semptomlar kemik metastazlarından dolayı kemik ağrısı veya retroperitoneal metastazlar veya üreter obstrüksiyonu nedeniyle yan ağrısıdır (4). İlerlemiş hastalıkta ise iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, karın ağrısı ve kemik ağrısı gibi metastatik yakınmalarla başvurur (8).

TANI

Mesane tümörlerinin tanısında hastanın öyküsü çok önemlidir. Hematüri tanımlaması bazı tetkiklerin başlatılması için uyarıcı olmalıdır. Ancak idrar rengini hematüri gibi kırmızıya boyayan ilaçlar (rifampisin gibi), myoglobulinüri, hemoglobinüri gibi durumların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ayrıca eksfoliyatif hücrelerde flowsitometri yapılmaktadır. Laboratuvar: İdrar analizinde hematüri saptanır. Hastada anemi vardır.

Radyoloji

Ultrasonografi: Suprapubik abdominal ultrasonografide küçük tümörler yakalanamaz. Mesane tepe ve ön duvar tümörlerinin tanısında oldukça yardımcıdır. Ayrıca pelvik organ ve lenf nodülü tutulumunda, karaciğer metastazlarının saptanmasında kullanılır (2). Ultrasonografi non invaziftir, kolaylıkla tekrar edilebilir, göreceli olarak daha ucuz olup poliklinik de uygulanabilir; mesanenin dolu olması dışında bir ön hazırlık gerektirmez ve IVP'deki gibi radyasyon riski ve kontrast madde allerji riski taşımaz (9).

İntravenöz pyelografi (IVP): Böbreklerin işlevsel durumu değerlendirilir. Böbrekte renal pelviste, üreter ve mesanede tek ya da multipl dolum defektleri görülebilir. Eğer üreter orifisini tutmuş ise hidroüreteronefroz, üreteri infiltre etmişse süzmeyen böbrek saptanabilir. Ürotelyal tümörler renal pelvis, üreter ve mesanede multisentrik olabildiğinden üst üriner sistemin incelenmesi için IVP çok üstün bir tanı yöntemidir.

Bilgisayarlı tomografi (BT): Hastalığa tanı konulmasında ve evre tesbitinde önemlidir. Mesane tümörünün ne derece yaygın olduğunu saptamada yararlıdır. BT evrelemede %87 oranında doğruluğa sahiptir Magnetik Rezonans Görüntüleme (2).

Manyetik rezonans (MR): Hastalığın organ ve doku metastazlarının tesbitinde

önemlidir. Bilgisayarı tomografiye oranla daha güvenilirdir. Ancak MR ile 1.5 cm'den küçük tümörler görülmeyebilir. T2 ağırlıklı görüntülerde tümör dokusu görece olarak hiperintendir. Mesane adele tabakası ise siyah olarak görülür .

Uzak metastaz araştırılması amacıyla akciğer grafisi, karaciğer sintigrafisi ve kemik sintigrafisi yapılır

Sistoskopi, Biyopsi ve Genel Anestezi Altında Bimanuel İnceleme

En iyi tanı yöntemidir. Tümörün mültipilitesinin saptanmasında, orifislerin gözlenmesinde, mesane kapasitesinin tesbitinde, tümörden, çevresinden ve diğer mesane alanlarından randomize biyopsi yapılmasında, erkeklerde prostatik üretradan biyopsi alınmasında yararlanır. Ayrıca kadınlarda vaginal, erkeklerde rektal ve suprapubik bimanuel palpasyon ile tümörün infiltrasyon derecesi saptanmaya çalışılır.

Random biyopsi: CIS ve displastik değişikliklerin araştırılmasında önemlidir (2).

Tablo 2. Mesane tümörü tanısında sitoloji ve tümör belirleyicilerinin duyarlılık ve özgüllük değerleri (1)

Test	Belirleyici / Antijen	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Hematüri	Hemoglobin	70-90	-
Sitoloji	Tümör hücresi	30-40	90-100
BTA Stat	İnsan kompleman faktör H ilişkili protein	60-70	50-75
BTA TRAK	İnsan kompleman faktör H ilişkili protein	60-70	50-75
NMP22	Nükleer mitotoik apparatus proteini	60-75	70-85
DD23	Protein dimer	80	60
İmmunosist	Yüksek molekül ağırlıklı CEA ve müsinler	70-95	70-85
Ürovision	Kromosomal proplar	70-100	90
Telomeraz	Telomeraz	70-85	75-90
FDPs	FDPs	78-91	75-90
BLCA-4	Nükleer matriks proteini	96	100
Sitokeratin	Sitokeratinler	85-95	75-90
Hyaluronik asit	HA-HAaz	80-100	70-90

AYIRICI TANI

Hematüriye neden olan hastalıklarla ayırıcı tanı yapılır. Ayırıcı tanısı diğer tümörlere göre daha kolaydır. Ayırıcı tanıda idrar analizi, US, BT, IVP, sistoskopi ve biyopsi kullanılabilir. Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar; kronik sistit (karsinoma insitu ile çok karışır) mesane taşları, mesanede yabancı cisim, benign prostat hiperplazisi, prostat karsinomu, hemorajik sistitler, renal adenokarsinom, tüberküloz, üriner endometriosis ve sekonder mesane tümörleridir (2).

TEDAVİ

Papiller mesane tümörleri (Ta ve T1) için standart tedavi, alttaki kasın bir kısmı da dahil olmak üzere, transüretal rezeksiyon (TUR) ile tam makroskopik eradikasyon yapılmasıdır. Yüksek dereceli tümörler söz konusuysa ya da birinci rezeksiyon tam yapılmamışsa, ikinci bir rezeksiyon yapılmalıdır.

Karsinoma insitu transüretal rezeksiyon ile eradike edilemez. İdrar sitolojisinin yanı sıra, mesane duvarından alınan çoklu biyopsilerle CIS tanısı konulur.

Transüretal rezeksiyondan sonra tümörlerin yineleme ve/veya ilerleme riski oldukça yüksek olduğundan intravezikal tedavi önerilir. Erken instilasyon standart kabul edilir ve ilaç olarak mitomisin C, epirubisin ya da doksorubisin'den birisi kullanılabilir. Başka intravezikal yardımcı tedavi seçimi [Basillus Calmette Gueri (BCG) tedavisine geçiş] hastadaki yineleme ve/veya ilerleme riskine bağlıdır. Bu risk de EORTC skorlama sistemi ve risk tabloları kullanılarak değerlendirilebilir. Çoklu tümörlerin, büyük (>3 cm) tümörlerin ve yüksek düzeyde yineleyen (>1 yineleme/yıl) tümörlerin bulunduğu hastalarda yineleme riski yüksek iken, T1 aşamasında tümörlerin, yüksek dereceli tümörlerin ve CIS'nun bulunduğu hastalarda ilerleme riski en yüksektir. İntravezikal kemoterapi, yineleme riskini azaltır, ama ilerleme riskini azaltmaz ve önemsiz yan etkileri vardır(6) .

BCG ile yapılan intravezikal immünoterapi (indüksiyon ve ardışık), yinelemelerin azaltılmasında ve kas invaziv mesane kanserine ilerlemenin önlenmesinde ya da geciktirilmesinde intravezikal kemoterapiden üstündür. Bununla birlikte, intravezikal BCG lokal ve sistemik olarak daha toksiktir.

Düşük Riskli Tümörler İçin Öneriler

Böyle hastalara şunlar uygulanmalıdır:

1. Komplet TUR (standart)
2. Bir kemoterapotik ilaçla tek doz erken postoperatif instilasyon (standart)

Yüksek Riskli Tümörler İçin Öneriler

Tedavi şunları içermelidir:

1. Papiller tümörlerin komplet TUR ile çıkarılması, ardından bir kemoterapotik ilaçla tek doz erken postoperatif instilasyon (standart).
2. Dört ila altı hafta sonra tekrar TUR (önerilir).
- 3a. BCG ile yardımcı intravezikal immünoterapi (tam doz ya da yan etkilerin görülmesi durumunda azaltılmış doz). İdame en az 1 yıl olmak üzere 3 yıla kadar uygulanabilir.

Ya da

- 3b. Direkt olarak ya da eğer BCG tedavisine yanıt alınamamışsa (standart), radikal sistektomi ve üriner diversiyon (6).

Orta Derecede Riskli Tümörler İçin Öneriler

Yinelemenin klinik olarak en sık görüldüğü orta derecede riskli tümörlerle ilgili temel sorun yinelemeyi ve ilerlemeyi önlemektir.

1. Komplet TUR, ardından bir kemoterapotik ilaçla tek doz erken postoperatif instilasyon (standart).
2. Tam rezeksiyon gerçekleştirilememişse tekrar TUR.
- 3a. Yardımcı intravezikal kemoterapi ama uygulanan program 1 yılı aşmamalıdır.

Ya da

- 3b. Yardımcı intravezikal immünoterapi: ilaç BCG (tam doz ya da yan etkilerin görülmesi durumunda azaltılmış doz). İdame en az 1 yıl, isteğe bağlı olarak 3 yıla kadar (6).

KAS-İNVAZİV VE METASTATİK MESANE KANSERİ

Avrupa Üroloji Birliği'nin (EAU) Kas İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanseri Çalışma Grubu, bu hastalıkla ilgili risk faktörlerini, tanı amaçlı incelemeleri, sınıflandırmayı, tedaviyi, yaşam kalitesini ve izlemi kapsayan bir kılavuz yayınlamıştır.

Lokal tümörün tedavisi: İliak bifurkasyona kadar kemik pelvis içindeki lenf nodlarını rezeke edilerek yapılan radikal sistektomi, kas invaziv tümörler (T₂-T_{4a}, N₀, M₀) için standart tedavi şeklidir. Eşzamanlı kemoterapiyle birlikte ya da kemoterapi olmadan ışın tedavisinin yanı sıra, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapiyle birlikte mesane koruyucu cerrahi girişim düşünülebilir.

Kas-İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanseri

Neoadjuvan kemoterapiyle birlikte radikal sistektomi yalnızca minimal yarar sağlamaktadır. Yüksek risk taşıyan (T₃-T₄) ya da lenf nodlarına yayılmış metastazların bulunduğu hastalar üstünde yapılan adjuvan kemoterapi çalışmaları tartışmalı sonuçlar vermiştir.

Metastatik hastalığın tedavisi: Metastatik tranzisyonel hücreli karsinom bulunan hastalarda sistemik kemoterapi, hastaların %70'ine kadar varan kısmında tümör remisyonu sağlayabilir. Ancak, tam iyileşme seyrek olarak elde edilir.

Radikal Sistektomiden Sonra Üriner Diversiyon

Günümüzde 4 tedavi seçeneği düşünülmektedir; ileal konduit, ortotopik mesane, kontinan rezervuar ve üreterosigmoidostomi. Bunların her birinin kendine özgü üstünlükleri ve sıkıntıları vardır. Mesane substitüsyonu, birçok merkezde tercih edilen ilk seçenektir. Yaşam kalitesi açısından uzun dönemdeki genel sonuç iyidir (10).

KARSİNOMA İNSİTU

Mesane karsinoma insitu; "düz-yassı (papiller olmayan), yüksek dereceli, invazif olmayan bir transizyonel hücreli karsinom" olarak tanımlanan özgün bir lezyondur. Bu tanımıyla CIS, testisteki intraepitelyal neoplazi gibi prekanseröz değil, "gerçek malign" bir lezyondur. İlk kez 1952 yılında Melicow tarafından tanımlandığı şekliyle, infiltratif-invazif mesane kanserinin prekürsörü olarak kabul edilmiştir. Mesane mukozasının eritemli kadifemsi yama şeklinde lezyonu olarak görünürse de sıklıkla endoskopik olarak tanınmazlar. Mesane kanserli hastaların %70-80'i başlangıçta "yüzeysel" hastalıkla gelmektedir ve bunların %5 ile %10'unda CIS saptanmaktadır. Multifokaldır ve %90 oranında yüksek dereceli kanser ile birliktelik göstermektedir (11).

Karsinoma insitu klinik tanıya göre 3 kategoride sınıflandırılabilir;

Primer CIS : Eşlik eden veya öncesinde papiller tümörün olmadığı izole CIS.

Sekonder CIS: Öncesinde papiller tümörü olan olguların takibinde saptanan CIS.

Eşlik eden CIS : Papiller tümörün beraberinde eşlik eden CIS (11).

Karsinoma insitu tedavi edilmediği takdirde 5 yıl içinde %50'nin üzerinde progresyona ve yüksek oranlarda nükse neden olmaktadır. Bu oran, 10 yıllık izlemde %70'leri geçmektedir. Kas invazyonu gelişene kadar geçen süre değişken olup, birkaç aydan 6-7 yıla kadar uzayabilmektedir. Kasa invazyon gösterdikten sonraki 5 yıl içinde de bu

hastaların %50'sinde hastalığa bağlı ölüm görülmektedir. 209 hastalık bir seride CIS veya ağır displazinin eşlik ettiği mesane değişici epitel karsinom olgularının %87'sinde nüks saptanmıştır (11).

Prognostik faktörlerin değerlendirildiği 1529 yüzeysel mesane tümörlü hastayı içeren bir çalışmada CIS varlığının nüksü, progresyonu ve hastalığa bağlı mortalitye etkilediği ve prognostik faktör sıralamasında grade'i takiben ikinci en önemli prognostik faktör olduğu saptanmıştır. Mesane CIS'lu hastalarda mesane dışı ürotelyumda CIS riski, yalnızca mesane tümörlülere oranla daha yüksektir. Bu risk üst üriner sistem için 3-4 kat, prostatik üretra için 7 kat artmıştır (11).

Patoloji

1998 senesinde WHO/ISUP ortak sınıflandırmasında CIS aşağıdaki gibi tanımlanmıştır. "Lezyon ürotelyum kalınlığının tamamını veya bir kısmını tutan büyük, düzensiz ve hiperkromatik çekirdek içeren hücrelerle karakterizedir". CIS yüksek dereceli tümör olarak tanıtılmaktadır (11).

Karsinoma insitu yüksek dereceli ürotelyal karsinomla benzer nükleer atipi gösterir. Büyümüş olan nükleus sıklıkla pleomorfik, hiperkromatik, kaba ve yoğunlaşmış kromatin dağılımına sahiptir, büyük nükleolusları vardır. Atipik mitoz gösteren hücreler sıktır ve hücre tabakasının üst kısımlarında görülür. Sitoplazma sıklıkla eozinofilik veya amfofiliktir. İrregüler nükleer dağılım gösterir. İntersellüler bağlantıların kaybı yüzeyin soyulması ile sonuçlanır veya tek rezidü neoplastik hücreler yüzeye doğru ilerler ve 'clinging CIS' olarak isimlendirilir. CIS predominant olarak küçük hücrelerden oluşur ve küçük hücreli varyant olarak isimlendirilir veya birarada büyük hücrelerden oluşur. CIS genellikle multifokaldir veya diffüz olabilir (12).

İmmünprofil: İnvazif veya papiller ürotelyal kanserlerde anormal olarak görülen tümör belirteçleri karsinoma insituda da yükselir. Cytokeratin 20 CIS'da anormal olarak eksprese edilir. RB proteinin anormal ekspresyonu ve p53 CIS'nun progresyonu ile korelasyon gösterir. Nükleer matriks proteini olan NMP22 CIS'te mevcuttur (12).

Ploidi: DNA analizi anöploid hücre popülasyonu gösterir, bazı hastalarda birkaç anöploid hücre popülasyonu aynı lezyon içinde bulunabilir (12).

Tanı Yöntemleri

Karsinoma insitu tanısı idrar sitolojisi, sistoskopi ve çoğul mesane biyopsileri ile konulmaktadır. Hastalık primer veya sekonder olsun belirti vermeyebilir veya sıkışma hissi, sık idrara gitme ve hematüri yakınmaları görülebilir (11). Ta ve T1 tümörler mesanede ağrıya sebep olmazlar ve sıklıkla mesane irritasyonu, dizüri ve urgency ile semptom verirler. Bu semptomların bulunduğu hastalarda CIS düşünülebilir (6). Semptomların ortaya çıkmasından tanı konulmasına kadar geçen sürenin ortalama 19 ay (0-99 ay) olduğu bildirilmiştir (11).

Sistoskopi ve biyopsi: Üretrosistoskopi mesane kanseri tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir. Sistoskopide sıklıkla çok odaklı kırmızı, kadifemsi mukozal düzensizlikler şeklinde görülmektedir. Buna karşın CIS'nun papiller yapıda olmaması ve yassı lezyon olması sistoskopik değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Floresan sistoskopi tanıda önemli üstünlükler sağlamaktadır. Burada porfirin bazlı foto duyarlılığı sağlayan hexaaminolevulinik asit (HAL veya ALA) ile yapılmaktadır ve beyaz ışık sistoskopisinde görülmeyen CIS şüpheli alanları görülür hale getirmektedir. Üroonkoloji kitabında Tokuç ve arkadaşlarının yazmış olduğu bölümde Jocham ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli bir çalışmanın verilerine göre CIS yakalama oranı, "hexaaminolevulinat"ın kullanıldığı floresan sistoskopi ile %95 ve beyaz ışık standart sistoskopi ile %68 olarak bildirilmiştir. Aynı kitapta Schmidbauer ve ark. yaptıkları floresan sistoskopi ve standart sistoskopinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, saptanan 83 CIS olgusunun 18'inin (%22) standart sistoskopide saptanmadığı bildirilmiştir ve bu kaynakta Zaak ve arkadaşlarının 159 CIS olgusu içeren çalışmasında, lezyonları tanıma oranları 5-aminolevulinikasit ile yapılan sistoskopide %91, beyaz ışık sistoskopide %47,2 ve sitolojide ise %76,7 olarak bulunmuştur (11).

Sitolojinin pozitif olduğu durumlarda, bazen sistoskopide mesane mukozası normal görülebilmektedir. Bu durumda, mesane duvarlarından rastgele biyopsilerin alınması gereği vardır. Multifokal ürotelyal karsinomda, CIS'da ve prostatik ürotelyumda şüpheli lezyon izlendiği durumlarda rutin olarak prostatik üretradan rezeksiyon biyopsisinin alınması önerilmektedir (11).

Sitoloji: Yüksek dereceli tümörlerin saptanmasında sitoloji etkin bir yöntemdir. Sitoloji için 50 ml'lik idrar örneği yeterlidir. Sitoloji, düşük evre ve düşük dereceli lezyonlarda %25-40 duyarlılığa ve %90 özgüllüğe sahiptir. Karsinoma insitu ve yüksek

dereceli lezyonlarda ise duyarlılık ve özgüllük %90'ın üzerindedir. Sitolojinin günlük pratiğimizde kullanımında bazı kısıtlamalar mevcuttur. Üriner enfeksiyon ve taş varlığında veya intravezikal tedavi uygulamaları sonrasında sitolojik değerlendirmenin daha dikkatli yapılması gerekmektedir ve ayrıca sonuçlar incelemeyi yapana bağımlıdır (11).

Mesane yıkantısı: Mesane yıkaması ile elde edilen sitoloji örneğinin, işeme sitoloji örneğine göre daha yüksek tanısal değere sahip olduğu kanıtlanmıştır. Ancak mesane yıkaması işleminde mesane duvarının sistoskopi ile teması sonucu oluşan travmatik lezyon sistoskopi ile CIS görünümü ile karıştırılabilmektedir. Bu nedenle önerilen; sistoskopun mesaneye girdiği anda gelen idrar örneği ile sistoskopi sonrası yapılan mesane yıkaması ile elde edilen örneğin her ikisinin histolojik inceleme için ayrı ayrı gönderilmesidir (11).

İdrarda bakılan mesane tümörü belirleyicileri: Yine Tokuç ve arkadaşlarının yaptığı derlemede yararlandıkları Lotan ve arkadaşlarının çalışmasında CIS tanılı 348 hasta sonuçlarının meta-analizinde: mesane tümörü belirleyicilerinin bazılarının [(NMP22, BTA stat, UBC (Ck 8/18)) gibi] en az sitoloji kadar yüksek duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. UroVysion®, hyaluronik acid-hyaluronidase (HA-HPase) ve BLCA-4 testleri yüksek duyarlılık sonuçları ile ümit vermektedir (11).

Tedavi

Transüretal rezeksiyon: Hiperemik ve şüpheli odaklara TUR-koagülasyon uygulanır. Ancak, tek başına TUR, CIS tedavisi için yeterli değildir.

İntravezikal immunoterapi ve kemoterapi: Karsinoma insitu tedavisinde intravezikal BCG uygulaması yaygın olarak kabul görmüş tedavi seçeneğidir ve %70'in üzerine çıkan tam yanıtlar bildirilmiştir. Altı haftalık indüksiyon BCG uygulaması ve 1 ile 3 yıllık ardışık BCG uygulaması intravezikal tedaviler arasında en yüksek tam yanıt ve en yüksek uzun dönem hastalısızlık oranını sağlamaktadır. Tokuç ve ark. derlemesinde Lamm ve ark. yapmış olduğu SWOG çalışmasının verileri incelenmiş ve hastaların sadece %16'sı 3 yıllık BCG idame tedavisini tamamlayabilmiş ve EORTC çalışmasında ise BCG ardışık tedavisini hastaların üçte biri tamamlayabilmiş, %20 (99/487) hasta BCG yan etkilerinden dolayı tedaviyi bırakmıştır. Aynı derlemede; Harland ve arkadaşlarının çalışma verilerine göre intravezikal BCG tedavisinin başarısız olduğu olgularda, kasa invaziv tümöre

progresyon riski %48 olarak bildirilmiştir. Buna ek olarak karsinoma insitu tedavisinde intravezikal BCG tedavisinin, intravezikal mitomisin, epirubisin, adriamisin ve sıralı mitomisin-adriamisin kemoterapi ile karşılaştırıldığı metaanalizde, toplam 9 randomize çalışmada 700 CIS tanılı hastanın sonuçları değerlendirilmiş ve tam yanıt oranı, BCG grubunda %68,1 ve kemoterapi grubunda %51,5 olarak saptanmıştır. Ortalama 3,6 yıllık takip sonunda, BCG grubunda hastalısız sağkalım %46,7 ve kemoterapi grubunda %26,2 bulunmuştur. Bu derlemede belirtilen önemli bir nokta da BCG refrakter hastalarda yapılan en kapsamlı çalışmalarda tam yanıt oranlarının valrubicin'de %21 (19/90), interferon alfa-2b'de %45 (10/22), oral broprimine'de %32 (21/6) ve fotodinamik tedavide %58 (21/36) olarak saptanmasıdır (11). İntravezikal BCG ve interferon alfa-2b kombine tedavilerinin karşılaştırıldığı çok merkezli faz II çalışmada; BCG refrakter hastalarda düşük doz BCG ve interferon alfa (50 milyon ünite) ve BCG almamış hastalara standart BCG ve interferon alfa uygulanmıştır. İndüksiyon tedavisi sonrasında 3., 9. ve 15. aylarda 3 haftalık idame tedavi uygulanmıştır. Üç yıllık takip sonrasında bir defa BCG uygulanıp başarısız olgularda 3 yıllık tam yanıt oranı %54 bulunmuştur ki bu oran ilk defa BCG ve interferon kombine tedavisini alanların oranına (%56) yakındır. Ancak, iki veya daha fazla BCG başarısızlığı sonrası uygulamalarda tam yanıt oranı düşmektedir (11).

Fotodinamik tedavi: Fotodinamik tedavide hastaya ilk önce ışığa duyarlılık kazandıran bir ajan olan porfimer sodyum, 1.5-2 mg/kg dozda verilmektedir. Maddenin normal dokudan temizlenmesini takiben, intravezikal yoldan kırmızı lazer ışığı (630 nm) 12-20 dakika süre ile uygulanır. Yapılan klinik çalışmalarda, 37-84 aylık takiplerde tedavi yanıt oranı %66'dır (11).

Radikal sistektomi ve üriner diversiyon: İntravezikal BCG tedavisine refrakter karsinoma insituda kabul görmüş olan yaklaşım radikal sistektomi ve üriner diversiyondur. Bunun nedeni ise, şimdiye kadar yapılan klinik çalışmalarda uygulanan diğer intravezikal ajanlardan alınan yetersiz yanıttır. Bununla beraber BCG intravezikal tedavi başarısızlığı sonrası uygulanan her bir kür BCG uygulaması sonrası progresyon riskinde ek %7'lik artış olmaktadır. Sistektominin ne zaman yapılması gerektiği konusu henüz netlik kazanmamıştır. Erken sistektomide, geç sistektomiye göre kasa invaze hastalık gelişim riski, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az görülmektedir (%36'ya karşı %59), fakat sağkalım açısından fark saptanmamıştır. İntravezikal tedavi yerine hemen radikal sistektomi uygulanması, mükemmel hastalısız sağkalım süresi sağlamasına rağmen, hastaların %50'sinde organ

kaybı gibi cesur bir karar anlamına gelmektedir(11).

Radyoterapi / radyo-kemoterapi: Karsinoma insitunun eşlik ettiği yüzeysel mesane tümörlü hastalarda TUR sonrası intravezikal tedavi ve erken sistektomi yerine radyoterapi veya radyo-kemoterapi uygulananlarda yanıt %80'in üzerinde olduğu bildirilmektedir (11).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı alınarak Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ve Patoloji Anabilim dalında yapılmıştır (Ek 1).

HASTALARIN BELİRLENMESİ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda takip edilen mesane tümörü olduğu bilinen ve endoskopi endikasyonu konulan diğer hastalara TUR-T veya sistoskopileri esnasında yapıldı. Hastalardan aydınlatılmış onam belgeleri alınarak çalışma başlatıldı.

BİYOPSİLERİN ALINMASI

Çalışmaya alınan hastalara Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ameliyathanesi'nde anestezi altında iken litotomi pozisyonu verildikten sonra 19.5 charriere (Ch) Wolf marka sistoskoplara üretral yoldan mesaneye girildi. Wolf marka kamera sistemi ve ışık kaynağı kullanılarak görüntüleme ile sistoskopileri yapıldı. Odak saptanmayan hastalardan Wolf marka 6 Ch'lık biyopsi forsepsi kullanılarak mesaneden 6 kadrant biyopsi alındı. Odak saptanan tümörlü hastalara 27 Ch'lık Wolf marka rezektoskoplara girildi ve TUR-T uygulandı. Mesane yıkanıp kesilen tümör parçaları temizlendi. Daha sonra tekrar sistoskoplara mesaneye girildi ve biyopsiler alındı. Biyopsiler mesanede şüpheli görülen alanlardan ve ayrıca 6 kadrandan alındı. Şüpheli alan saptanmayan hastalarda ise biyopsiler aşağıda anatomik olarak verilen 6 kadrandan alındı.

- 1) Mesane sağ yan duvarı
- 2) Mesane sol yan duvarı
- 3) Mesane arka duvarı
- 4) Mesane tavanı
- 5) Trigon
- 6) Prostatik üretra (erkek hastalarda) ve mesane kollumu (bayan hastalarda)

Alınan biyopsiler, içerisinde %10 formaldehit solusyonu ile dolu ependorf tüplerine konuldu ve patolojiye gönderildi.

BİYOPSİLERİN İNCELENMESİ

Mesane de alınan biyopsi örnekleri ependorf tüplerinde %10 formaldehit solüsyonu içinde patolojik inceleme için gönderildi. Patoloji laboratuvarında dokular doku gömme cihazında (Leica EG 1160, Almanya) parafin bloklara gömüldü. Rotary mikrotom ile (Shandon MIR, Fransa) parafin bloklardan 4 mikrometre kalınlığında seri kesitler alındı. Hemotoksilen-eozin boyası ile boyandı. Binoküler ışık mikroskopunda 2 patolog tarafından çift kör incelendi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme, AXA507C775506FAN3 seri numaralı STATISTICA AXA 7.1 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Niteliksel verilerde Pearson χ^2 , Fisher's kesin χ^2 testi ve Kolmogorov Smirnov iki örnek testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak Median (Min-Max) değerleri ve aritmetik ortalama±standart sapma verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak seçildi.

BULGULAR

Yaptığımız çalışmaya 81'i erkek (%90), 9'u kadın (%10) olmak üzere toplam 90 hasta alınmıştır. Hastaların 87'si mesane tümörü hastası iken, 2 hastaya hematüri etiyolojisini araştırmak için sistoskopi yapılmıştır. Bir hasta ise üretra darlığı nedeniyle üretroskopi yapılırken çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalar ve biyopsi sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışmaya alınan hastalar ve biyopsi sonuçları

	Hastane Protokol No	Hasta	Yaş	Cinsiyet	Endoskopi Endikasyon Nedeni	TUR-T harici tümör tedavisi	Patolojik Tanı	Araştırma amaçlı alınan biyopsi tarihi ve patolojisi
1	247708	A. A.I.	75	E	Mesane tm	-	06.05.2009 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	06.05.2009 ödemli mukoza
2	305645	A. F.	45	E	Mesane tm	Mitomycin	15.06.2009 TUR-T: Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	15.06.09 Karsinoma insitu, epitel hiperplazisi, aktif kronik sistit, reaktif atipi
3	34031	A. G.	74	E	Mesane tm	Mitomycin	22.1.2001 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	23.06.2009 kronik sistit ve ödem
4	291868	A. E.	74	E	Mesane tm	BCG	30.07.2007 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	16.04.2009 Reaktif atipi, kronik sistit ve ödem

Tablo 3 (devam). Çalışmaya alınan hastalar ve biyopsi sonuçları

	Hastane Protokol No	Hasta	Yaş	Cinsiyet	Endoskopi Endikasyon Nedeni	TUR-T harici tümör tedavisi	Patolojik Tanı	Araştırma amaçlı alınan biyopsi tarihi ve patolojisi
5	388436	A. Ö.	88	E	Mesane tm	BCG	30.06.2009 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	01.07.2009 Aktif kronik sistit, kronik sistit
6	390358	A. R.G.	62	E	Mesane tm	Mitomycin	07.06.2009 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	08.06.2009 Kronik sistit ve ödem
7	139601	A. D.	29	K	Mesane tm	BCG	31.03.2009 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	18.08.2009 Kronik sistit ve reaktif atipi
8	12156	A. A.	72	E	Mesane tm	Mitomycin	01.06.1999 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	29.05.2009 Kronik sistit ve ödem
9	50463	A. Ç.	43	K	Mesane tm	Mitomycin	25.04.2008 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	26.06.2009 Kronik sistit ve ödem, skuamöz metaplazi
10	337355	A. G.	55	K	Mesane tm	Mitomycin	22.05.2008 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	16.04.2009 aktif kronik sistit, reaktif atipi,
11	335595	B. S.	79	E	Mesane tm	Mitomycin	1.5.2008 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	10.04.2009 Kronik sistit, reaktif atipi, skuamöz metaplazi
12	373691	B. Ö.	33	E	Mesane tm	BCG	16.02.2009 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	13.07.2009 Aktif kronik sistit
13	202591	B. K.	61	E	Mesane tm	BCG	27.6.2005 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	16.04.2009 Kronik sistit ve ödem
14	278227	C. K.	54	E	Mesane tm	Mitomisin	28.02.2007 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli Ta	16.04.2009 Kronik sistit ve reaktif atipi, skuamöz metaplazi
15	327298	C. Ö.	61	E	Mesane tm	Mitomycin	29.04.2008 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	12.05.2009 Ürotelyal displazi, kronik sistit, reaktif atipi
16	127678	D. B.	81	E	Mesane tm	BCG	31.03.2006 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	03.07.2009 Aktif kronik sistit

Tablo 3 (devam). Çalışmaya alınan hastalar ve biyopsi sonuçları

	Hastane Protokol No	Hasta	Yaş	Cinsiyet	Endoskopi Endikasyon Nedeni	TUR-T harici tümör tedavisi	Patolojik Tanı	Araştırma amaçlı alınan biyopsi tarihi ve patolojisi
17	148359	E. E.	65	E	Mesane tm	–	03.03.2004 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	03.07.2009 Kronik sistit ve ödem
18	393043	E. O.	73	E	Mesane tm	Mitomycin	17.07.2009 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli Ta	16.07.2009 Kronik sistit ve ödem
19	49840	F. K.	70	K	Mesane tm	BCG	15.02.2005 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	24.03.2009 Kronik sistit, ödemli mukoza
20	338281	F. K.	61	E	Mesane tm	–	16.06.2004 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	19.06.2009 Aktif kronik sistit, reaktif atipi
21	39111	G. K.	68	E	Mesane tm	Mitomycin	31.05.2004 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	10.04.2009 Kronik sistit ve ödem
22	109814	H. K.	72	K	Mesane tm	Mitomycin	17.12.2008 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli Ta	23.06.2009 Kronik Sistit ve Ödem
23	3682	H. D.	82	E	Mesane tm	–	14.03.2008 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	29.06.2009 Aktif kronik sistit,
24	93092	H. K.	82	K	Mesane tm	–	02.04.2007 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	01.06.2009 Kronik sistit ve ödem
25	346997	H. E.	70	E	Mesane tm	BCG	05/08/2008 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli Ta	13.07.2009 Kronik sistit, ödem
26	341078	H. Ş.	73	E	Mesane tm	–	18.02.2009 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	19.08.2009 Ürotelyal displazi, kronik sistit ve ödem
27	225116	H. Y.	63	E	Mesane tm	BCG	27/12/2004 TUR-T Multip odaklar Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	07.04.2009 Kroniksistit, ödemli mukoza
28	384874	H. B.	57	E	Mesane tm	Mitomycin	29.06.2009 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	29.06.2009 Aktif kronik sistit

Tablo 3 (devam). Çalışmaya alınan hastalar ve biyopsi sonuçları

	Hastane Protokol No	Hasta	Yaş	Cinsiyet	Endoskopi Endikasyon Nedeni	TUR-T harici tümör tedavisi	Patolojik Tanı	Araştırma amaçlı alınan biyopsi tarihi ve patolojisi
29	48687	H. Ö.	79	E	Mesane tm	Mitomycin	23.05.2006 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	11.05.2009 reaktif atipi, skuamöz metaplazi, ödem , kronik sistit
30	238325	H. K.	84	E	Mesane tm	BCG	28.11.2007 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	10.04.2009 Kronik sistit ve ödem
31	341998	H. G	65	E	Mesane tm	Mitomycin	01.07.2008 TUR-T: Multipl odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	12.05.2009 Ürotelyal displazi, kronik sistit, reaktif atipi, karsinoma in situ
32	325571	H. K.	64	E	Mesane tm	-	04/06/2009 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	04.06.2009 Reaktif atipi, kronik sistit,
33	12292	H. E.	77	E	Hematüri etyoloji	-	-	01.04.2009 Aktif kronik sistit, epitel hiperplazisi, reaktif atipi, ürotelyal displazi,
34	8950	İ. K.	78	E	Mesane tm	BCG	19/06/2007 TUR-T: Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	04.06.2009 kronik sistit ödem
35	257965	İ. C.	60	E	Mesane tm	KT + RT	20/09/2006 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T2a	25.02.2009 Aktif kronik sistit, ürotelyal displazi
36	348451	İ. Ç.	74	E	Mesane tm	Mitomycin	1/8/2008 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli Ta	09.06.2009 Aktif kronik sistit, ürotelyal displazi, ödemli mukozal dokular
37	365613	İ. T.	73	E	Mesane tm	-	12.01.2009 TUR-T: Multipl odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	16.06.2009 Düşük malignite potansiyeline sahip papiller ürotelyal neoplazm, reaktif atipi, epitel hiperplazisi, inverted ürotelyal papillom
38	379561	K. A.	61	E	Mesane tm	BCG	06.04.2009 TUR-T: Multipl odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli Ta	06.04.2009 Kronik sistit, ödemli mukozal , ürotelyal displazi
39	378701	K. Ö.	66	E	Mesane tm	-	28.05.2009 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	29.05.09 kronik sistit, reaktif atipi

Tablo 3 (devam). Çalışmaya alınan hastalar ve biyopsi sonuçları

	Hastane Protokol No	Hasta	Yaş	Cinsiyet	Endoskopi Endikasyon Nedeni	TUR-T harici tümör tedavisi	Patolojik Tanı	Araştırma amaçlı alınan biyopsi tarihi ve patolojisi
40	262895	L. S.	75	E	Mesane tm	Mitomycin	1.11.2006 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	19.06.09 Kronik sistit, epitel hiperplazisi, skuamöz hiperplazi
41	115676	M. A. Ö.	60	E	Mesane tm	BCG	04.02.2008 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	10.06.09 Kronik sistit ve ödem
42	260818	M. Ş.	68	E	Mesane tm	BCG	11.10.2006 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T2a	06.04.09 kronik sistit, sistitis glandularis
43	370697	M. Ş.	65	E	Mesane tm	-	07.04.2009 TUR-T: Multipl odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	08.04.2009 Kronik Sistit, ödem
44	149993	M. C.	72	E	Mesane tm	BCG	22/06/2006 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	13.03.2009 Kronik sistit ve ödem
45	15153	M. A.	63	E	Mesane tm	Mitomycin	25.11.1999 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	16.07.2009 Aktif Kronik sistit ve reaktif atipi
46	263231	M. E.	59	E	Mesane tm	BCG	08.11.2006 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	12.05.2009 ödemli mukozal dokular, epitel hiperplazisi
47	356328	M. G.	59	E	Mesane tm	-	10.02.2009 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	17.06.2009 Kronik sistit ve ödem, karsinoma in situ, reaktif atipi
48	14759	M. V.	73	E	Mesane tm	BCG	17.01.2007 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	23.07.2009 Kronik sistit ve ödem
49	18032	M. Y.	72	E	Mesane tm	Mitomycin	05.03.2008 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	23.06.2009 Kronik sistit, ödem
50	239262	M. B.	79	E	Mesane tm	BCG	29/03/2006 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	10.07.2009 Kronik sistit ve ödem
51	228226	N. A.	60	E	Mesane tm	BCG	19.1.2006 TUR-T: Multipl odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli Ta	25.02.2009 Ödemli mukozal, epitel hiperplazisi

Tablo 3 (devam). Çalışmaya alınan hastalar ve biyopsi sonuçları

	Hastane Protokol No	Hasta	Yaş	Cinsiyet	Endoskopi Endikasyon Nedeni	TUR-T harici tümör tedavisi	Patolojik Tanı	Araştırma amaçlı alınan biyopsi tarihi ve patolojisi
52	25232	N. K.	80	E	Mesane tm	-	14.11.1997 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	19.08.2009 kronik sistit ve ödem, epitel hiperplazisi, kronik sistit
53	132050	N. S.	70	E	Mesane tm	BCG	27/09/2007 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	27.05.2009 Kronik sistit, reaktif atipi, hafif dereceli displazi,
54	53740	N. E.	65	E	Hematüri etyoloji	-	-	08.05.2009 Reaktif Atipi, kronik sistit,
55	3298	N. G.	69	E	Mesane tm	Mitomycin	04.04.2007 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	19.03.2009 kronik sistit ödem reaktif atipi
56	273112	N. H.	77	E	Mesane tm	BCG	18.02.2007 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	04.06.2009 kronik sistit ödem
57	204191	N. B.	72	E	Mesane tm	BCG	15.11.2005 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	15.04.2009 Kronik sistit ve ödem
58	34835	N. Ö.	74	E	Mesane tm	Mitomycin	05.05.2008 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	25.05.2009 Kronik sistit , reaktif atipi
59	295708	O. P.	70	E	Mesane tm	Mitomycin	19.07.2007 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	23.06.2009 Kronik sistit ve ödem, reaktif atipi
60	115696	O. D.	82	E	Mesane tm	Mitomycin	18.04.2008 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	08.04.2009 Kronik Sistit ve ödem
61	30912	O. T.	73	E	Mesane tm	BCG	27.12.2004 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	15.04.2009 Kronik sistit ve ödem
62	270088	O. U.	65	E	Mesane tm	BCG	28.12.2006 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	03.07.2009 Aktif kronik sistit,ödem
63	365030	Ö. O.	64	E	Mesane tm	KT	23.01.2009 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T2a	30.03.2009 Kronik sistit ve epel hiperplazisi, rejeneratif atipi, abseleşen aktif kronik iltihap

Tablo 3 (devam). Çalışmaya alınan hastalar ve biyopsi sonuçları

	Hastane Protokol No	Hasta	Yaş	Cinsiyet	Endoskopi Endikasyon Nedeni	TUR-T harici tümör tedavisi	Patolojik Tanı	Araştırma amaçlı alınan biyopsi tarihi ve patolojisi
64	107286	R. S.	69	E	Mesane tm	-	07.07.2006 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	01/06/2009 Epitel Hiperplazisi, ödemli kronik sistit ve ödem
65	369419	R. A.	60	E	Mesane tm	-	4.2.2009 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	21.06.2009 Kronik Sistit , Reaktif Atipi
66	370461	R. A.	59	E	Mesane tm	Mitomycin	26.03.2009 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	23.06.2009 kronik sistit ve ödem
67	292688	R. S.	59	E	Mesane tm	-	12.06.2007 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	12.06.2009 Kronik sistit ve ödem
68	399355	R. T.	75	E	Mesane tm	-	17.08.2009 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	18.08.2009 aktif kronik sistit, reaktif atipi
69	357662	R. Y.	54	E	Mesane tm	-	07/11/2008 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	26.06.2009 kronik sistit ve ödem
70	374175	S. A.	49	E	Mesane tm	BCG	20.02.2009 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	25.05.2009 Kronik sistit, reaktif atipi, rejeneratif atipi, epitel hiperplazisi
71	85936	S. M.	52	E	Mesane tm	Mitomycin	04.09.2008 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	06.03.2009 Kronik sistit epitel izlenmedi, rejeneratif atipi, karsinoma in situ
72	390716	S. K.	66	E	Mesane tm	-	09/06/2009 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	09.06.09 Aktif kronik sistit, reaktif atipi
73	2967	S. O	80	K	Mesane tm	BCG	18.09.2009 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	23.06.09 Şiddetli aktif kronik sistit , ödem
74	308007	S. Ş.	67	E	Mesane tm	Mitomycin	22.11.2007 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	23.07.2009 Karsinoma in Situ, ürotelyal displazi, kronik sistit ve ödem, reaktif atipi
75	277647	S. O.	58	E	Mesane tm	Mitomycin	16.02.2007 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	19.08.2009 Karsinoma in Situ, Reaktif Atipi, Ödemli mukoza

Tablo 3 (devam). Çalışmaya alınan hastalar ve biyopsi sonuçları

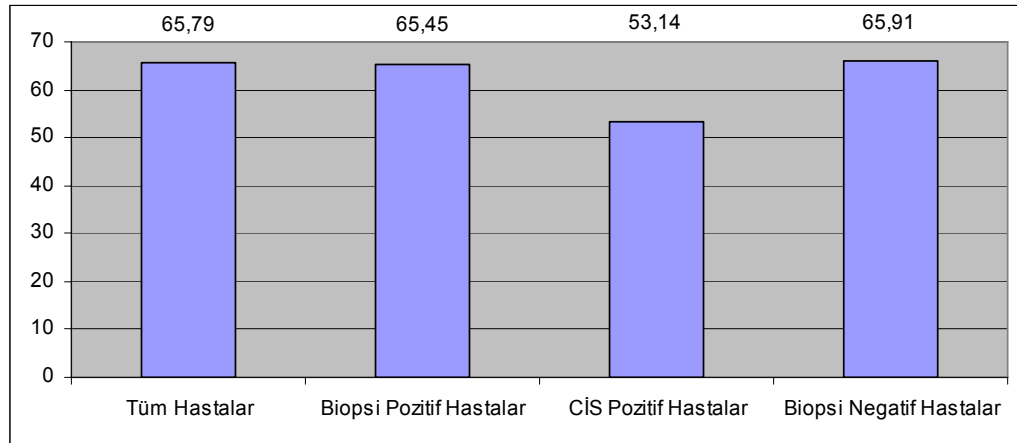
	Hastane Protokol No	Hasta	Yaş	Cinsiyet	Endoskopi Endikasyon Nedeni	TUR-T harici tümör tedavisi	Patolojik Tanı	Araştırma amaçlı alınan biyopsi tarihi ve patolojisi
76	12541	S. A.	68	E	Mesane tm	BCG	19/03/2007 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T2a	31/08/2009 Kronik Sistit ve Ödem
77	31346	S. N. A.	64	E	Mesane tm	RT ve KT	11.2.2008 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T2a	15.04.2009 Kronik sistit, reaktif atipi
78	341679	Ş. Ç.	57	E	Mesane tm	BCG	03.07.2009 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli Ta	03.07.2009 Kronik sistit ve ödem
79	59259	Ş. I.	63	E	Mesane tm	BCG	4.3.2008 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	16.03.2009 Kronik sistit, ödem
80	224670	T. A.	62	E	Mesane tm	Mitomycin	30.11.2006 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	4.6.2009 Kronik sistit, reaktif atipi, skuamöz metaplazi
81	306808	V. A.	68	K	Mesane tm	-	04.12.2007 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	11.05.2009 Ödemli mukoza
82	48998	V. P.	64	E	Mesane tm	BCG	7.11.2005 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	16.06.2009 Kronik Sistit ve Ödem
83	236187	Y. Ş	78	E	Mesane tm	BCG	29.5.2006 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	08.04.2009 Ürotelyal Displazi, Kronik sistit, reaktif atipi
84	88573	Y. D.	38	E	Üretra darlığı	-	-	23.06.2009 Kronik sistit, reaktif atipi, fokal skuamöz metaplazi
85	196968	Y. Ç.	26	E	Mesane tm	BCG	12.05.2005 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	01/06/2009 Karsinoma in situ
86	145480	Z. T.	58	E	Mesane tm	BCG	05.06.2009 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	05.06.2009 Kronik sistit ve ödem
87	124116	Z. Ö.	61	E	Mesane tm	Mitomycin	06.08.2007 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	29.06.2009 Aktif kronik sistit, reaktif atipi

Tablo 3 (devam). Çalışmaya alınan hastalar ve biyopsi sonuçları

	Hastane Protokol No	Hasta	Yaş	Cinsiyet	Endoskopi Endikasyon Nedeni	TUR-T harici tümör tedavisi	Patolojik Tamam	Araştırma amaçlı alınan biyopsi tarihi ve patolojisi
88	342833	N. Ö.	64	K	Mesane tm	Mitomycin	15.07.2008 TUR-T Multipl odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli Ta	25.05.2009 Kronik sistit, ödem, epitel hiperplazisi
89	70716	H. P.	83	E	Mesane tm	-	16.04.2009 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Yüksek dereceli T1	17.06.2009 kronik sistit ve ödem, reaktif atipi
90	358499	C. Ş.	50	E	Mesane tm	BCG	17.09.2008 TUR-T Tek odak Ürotelyal karsinom Düşük dereceli T1	03.06.2009 kronik sistit ve ödem, reaktif atipi

TUR-T: Trans üretral rezeksyon tümör, **BCG:** Bacillus Calmette Guerin, **CIS:** Karsinoma İn situ, **KT:** Kemoterapi, **RT:** Radyoterapi.

Hastaların yaş ortalaması 65.79 ± 11.77 idi. En genç 26 iken en yaşlı 88 yaşındaydı. Karsinoma insitu, ürotelyal displazi, skuamöz metaplazi, Ta tümör ve sistitis glandularis saptanan hastalar pozitif biyopsi olarak değerlendirmeye alınmışlardır. Pozitif biyopsi saptanan hastaların sayısı: 24 olup yaş ortalaması 65.45, CIS saptanan hastaların sayısı: 7 olup yaş ortalaması 53.14 ve negatif biyopsi saptanan hastaların yaş ortalaması 65.91 olarak saptandı. Bu üç gruptaki hastaların ve tüm hastaların yaş ortalaması Şekil 3’de verilmiştir.

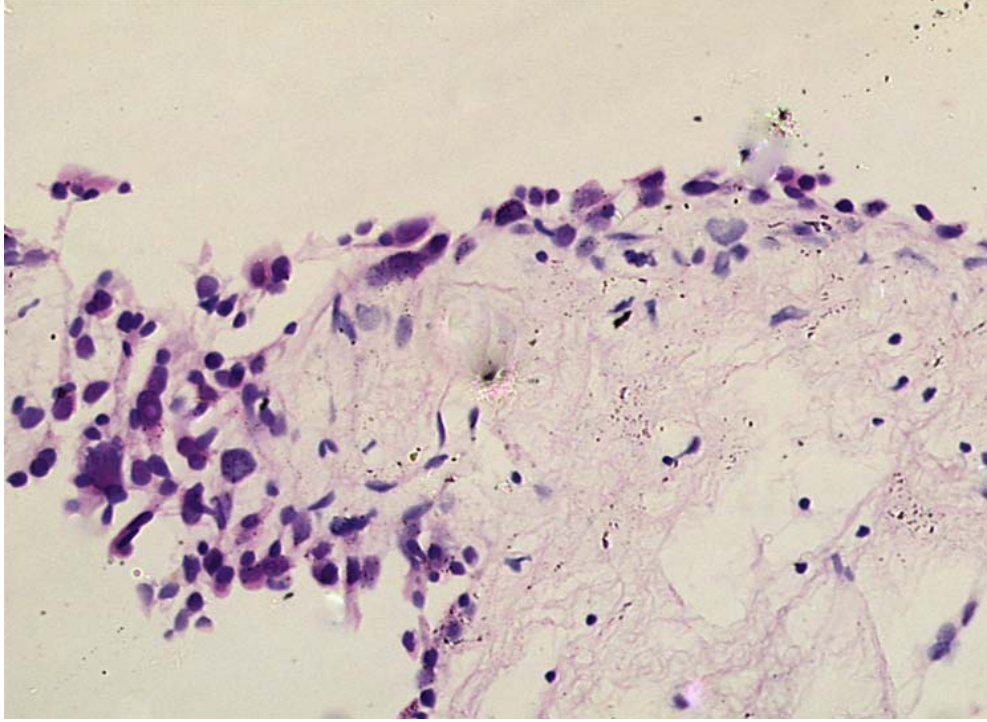


CIS: Karsinoma insitu.

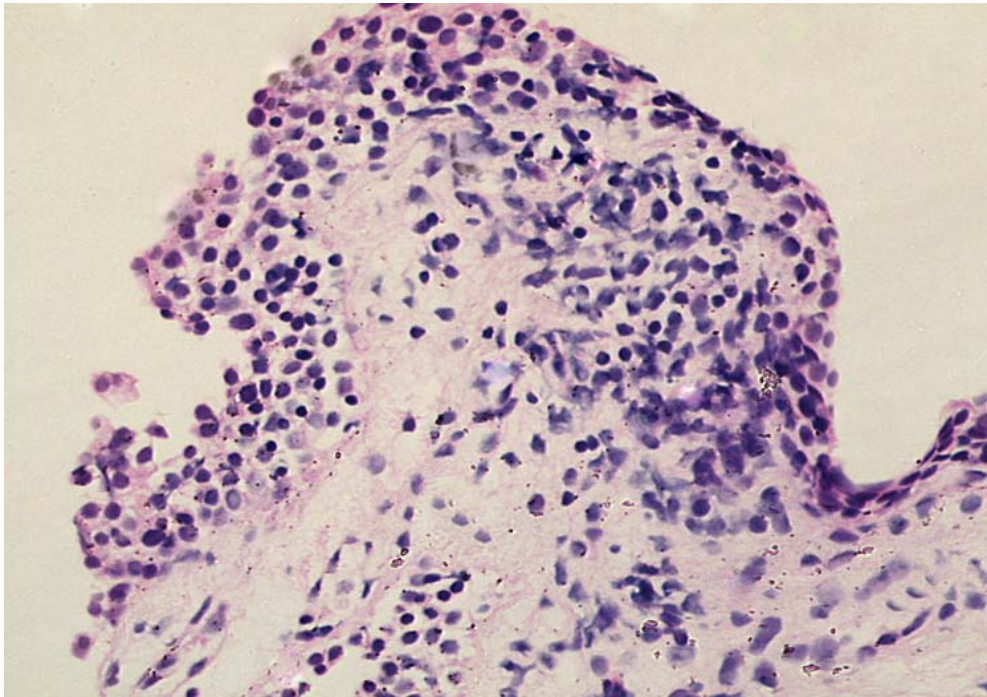
Şekil 3. Hastaların yaş ortalaması

Alınan biyopsilerin tamamı değerlendirildiğinde toplam 90 hastanın 24’ünde (% 26.7) pozitif biyopsi saptanmıştır. Pozitif biyopsi saptanan hastalar değerlendirildiğinde 7 hastada CIS, 8 hastada ürotelyal displazi, 7 hastada skuamöz metaplazi, 1 hastada Ta tümör ve 1 hastada sistitis glandularis saptanmıştır. Karsinoma in situ, ürotelyal displazi ve sistitis

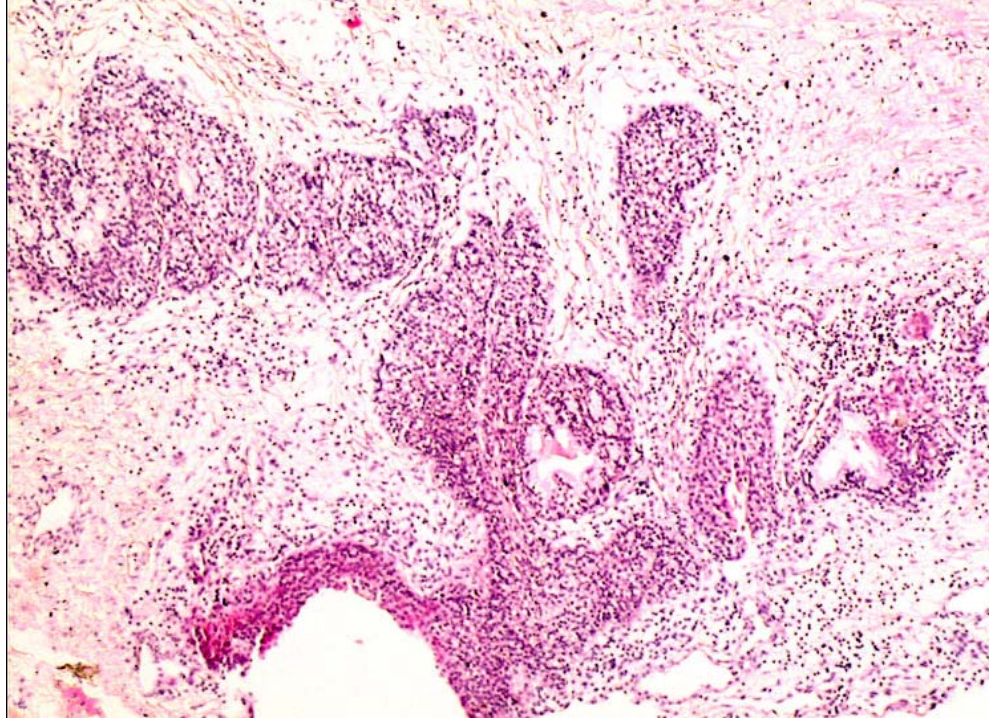
glandularis'e ait patolojik görünümlemler sırasıyla Şekil 4, Şekil 5 ve Şekil 6'da verilmiştir. Tablo 4'te premalign lezyonları da iŐerecek Şekilde pozitif biyopsi saptanan hastaların daŐılımları verilmiştir. Tablo 5'te karsinoma insitu saptanan hastalar verilmiştir.



Şekil 4. Karsinoma insitu (hemotoksilen eozinx50)



Şekil 5. Őrotelyal displazi (hemotoksilen eozinx50)



Şekil 6. Sistitis glandularis (hemotoksilen eozinx12,5)

Tablo 4. Pozitif biyopsi saptanan hastalar

Hasta Sayısı	Sıra No	Yaş	Biyopsi	Derece	Daha önceden TUR yapılan hastalar	Aynı seansta TUR uygulanan hastalar
1	2	45	CIS	Düşük dereceli	+	+
2	31	65	CIS	Düşük dereceli	+	+
3	47	59	CIS	Yüksek dereceli	+	-
4	71	52	CIS	Düşük dereceli	+	+
5	74	67	CIS	Düşük dereceli	+	-
6	75	58	CIS	Düşük dereceli	+	-
7	85	26	CIS	Düşük dereceli	+	-
8	15	61	Ürotelyal Displazi	Düşük dereceli	+	+
9	26	73	Ürotelyal Displazi	Düşük dereceli	+	-
10	35	60	Ürotelyal Displazi	Yüksek dereceli	+	-
11	36	74	Ürotelyal Displazi	Yüksek dereceli	+	-
12	38	61	Ürotelyal Displazi	Yüksek dereceli	-	+
13	53	70	Ürotelyal Displazi	Yüksek dereceli	+	-
14	83	78	Ürotelyal Displazi	Düşük dereceli	+	-
15	33	77	Ürotelyal Displazi	-	-	-
16	9	43	SkuamözMetaplazi	Düşük dereceli	+	-
17	11	79	SkuamözMetaplazi	Düşük dereceli	+	-
18	14	54	SkuamözMetaplazi	Yüksek dereceli	+	-
19	29	79	SkuamözMetaplazi	Düşük dereceli	+	-
20	40	75	SkuamözMetaplazi	Düşük dereceli	+	-
21	80	62	SkuamözMetaplazi	Düşük dereceli	+	-
22	84	38	SkuamözMetaplazi	-	-	-
23	37	73	Ta	Düşük dereceli	+	+
24	42	68	SistitisGlandularis	Düşük dereceli	+	-

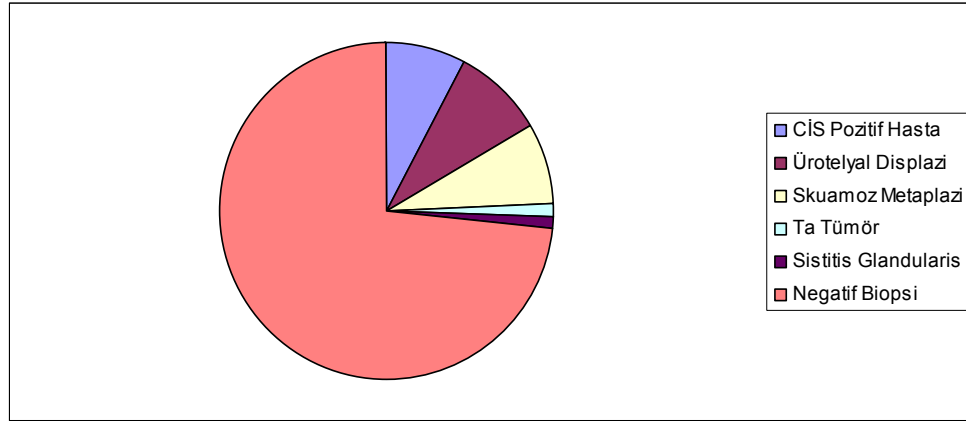
TUR: Trans üretral rezeksiyon, CIS: Karsinoma İn situ.

Tablo 5. Karsinoma in situ saptanan hastalar

Hasta Sayısı	Sıra No	Yaş	Biyopsi	Daha önceden TUR yapılan hastalar	Aynı seansta TUR uygulanan hastalar
1	2	45	CIS	+	+
2	31	65	CIS	+	+
3	47	59	CIS	+	-
4	71	52	CIS	+	+
5	74	67	CIS	+	-
6	75	58	CIS	+	-
7	85	26	CIS	+	-

TUR: Trans üretral rezeksiyon, **CIS:** Karsinoma İn situ.

Şekil 7’de pozitif biyopsi saptanan hastaların dağılımı ve negatif biyopsi saptanan hastalar gösterilmektedir.



CIS: Karsinoma İn situ.

Şekil 7. Biyopsi sonuçlarına göre hastaların dağılımı

Biyopsi pozitifliği bakımından değerlendirildiğinde düşük dereceli 58 hastanın 16’sında (%27.58) pozitif biyopsi saptanırken yüksek dereceli 29 hastanın 6’sında (% 20.68) pozitif biyopsi saptanmıştır (p=0.345). Biyopsi pozitifliği açısından değerlendirildiğinde düşük ve yüksek dereceli hastalar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark bulunmamıştır. Alınan biyopsilerin tamamına bakıldığında toplam 90 hastanın %26.7’sinde pozitif biyopsi saptanırken %7.8’inde CIS saptanmıştır. Tablo 6’de düşük dereceli mesane tümörü saptanan hastalar verilmiştir. Tablo 7’de yüksek dereceli mesane tümörü saptanan hastaların dağılımı verilmiştir.

Tablo 6. Düşük dereceli mesane tümörü olupta pozitif biyopsi saptanan hasta grubu

Hasta Sayısı	Sıra No	Yaş	Patoloji	Evre
1	42	68	Sistitis Glandularis	T1
2	83	78	Ürotelyal Displazi	T1
3	85	26	CIS	T1
4	2	45	CIS	T1
5	9	43	Skvamöz Metaplazi	T1
6	11	79	Skvamöz Metaplazi	T1
7	15	61	Ürotelyal Displazi	Ta
8	29	79	Skvamöz Metaplazi	Ta
9	31	65	CIS	Ta
10	40	75	Skvamöz Metaplazi	Ta
11	71	52	CIS	Ta
12	74	67	CIS	T1
13	75	58	CIS	Ta
14	80	62	Skvamöz Metaplazi	T1
15	26	73	Ürotelyal Displazi	Ta
16	37	73	Ta	Ta

CIS: Karsinoma İn situ.

Tablo 7. Yüksek dereceli mesane tümörü olupta pozitif biyopsi saptanan hasta grubu

Hasta Sayısı	Sıra No	Yaş	Patoloji	Evre
1	38	61	Ürotelyal Displazi	Ta
2	53	70	Ürotelyal Displazi	T1
3	47	59	CIS	T1
4	14	54	Skvamöz Metaplazi	Ta
5	36	74	Ürotelyal Displazi	Ta
6	35	60	Ürotelyal Displazi	T2a

CIS: Karsinoma İn situ.

Biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde düşük dereceli mitomisin verilen 24 hastanın 11'inde (%45.8) pozitif biyopsi saptanmış iken düşük dereceli BCG verilen 16 hastanın 3'ünde (%18.8) pozitif biyopsi saptanmıştır. Tablo 8'da düşük dereceli mesane tümörü saptandıktan sonra mitomisin uygulanan hastalar verilmiştir. Tablo 9'de düşük dereceli mesane tümörü saptandıktan sonra BCG uygulanan hastaların dağılımı verilmiştir.

Ayrıca evre göz önüne alındığında Ta 46 tümörden 3 CIS ve 8 diğer patolojik pozitivite, T1 36 tümörden 4 CIS 5 diğer patoloji, T2a 2 ve tümörü olmayan 2 olguda yine CIS dışı patolojik pozitiflik saptandı. T1 high grade (T1G3) 17 olgunun 1'inde CIS saptandı. Bu olguya intrakaviter tedavi uygulanmamıştı.

Tablo 8. Düşük dereceli mitomisin uygulanan hastalar

Hasta Sayısı	Sıra No	Yaş	Patoloji	Evre
1	2	45	CIS	T1
2	3	74	-	Ta
3	6	62	-	Ta
4	8	72	-	Ta
5	9	43	Skvamoz Metaplazi	T1
6	10	55	-	T1
7	11	79	Skvamoz Metaplazi	T1
8	15	61	Ürotelyal Displazi	Ta
9	21	68	-	Ta
10	28	57	-	Ta
11	29	79	Skvamoz Metaplazi	Ta
12	31	65	CIS	Ta
13	40	75	Skvamoz Metaplazi	Ta
14	45	63	-	Ta
15	49	72	-	Ta
16	59	70	-	Ta
17	60	82	-	T1
18	66	59	-	Ta
19	71	52	CIS	Ta
20	74	67	CIS	T1
21	75	58	CIS	Ta
22	80	62	Skvamoz Metaplazi	T1
23	87	61	-	Ta
24	88	64	-	Ta

CIS: Karsinoma in situ.

Tablo 9. Düşük dereceli olup Basillus Calmette Guerin uygulanan hastalar

Hasta Sayısı	Sıra	Yaş	Patoloji	Evre
1	7	29	-	Ta
2	12	33	-	T1
3	13	61	-	T1
4	16	81	-	T1
5	27	63	-	T1
6	34	78	-	T1
7	42	68	Sistitis Glandularis	T1
8	48	73	-	Ta
9	56	77	-	Ta
10	57	72	-	T1
11	61	73	-	Ta
12	79	63	-	T1
13	83	78	Ürotelyal Displazi	T1
14	85	26	CIS	T1
15	86	58	-	T1
16	90	50	-	T1

CIS: Karsinoma in situ.

Yüksek dereceli mesane tümörü saptanıp mitomisin uygulanan 6 hastanın 2'sinde pozitif biyopsi saptanırken BCG uygulanan 18 hastanın yine 2'sinde ürotelyal displazi saptanmıştır.

Tablo 10'da yüksek dereceli mesane tümörü saptandıktan sonra mitomisin uygulanan hastalar verilmiştir. Tablo 11'de yüksek dereceli mesane tümörü saptandıktan sonra BCG uygulanan hastaların dağılımı verilmiştir.

Tablo 10. Yüksek dereceli mesane tümörü saptanıp mitomisin uygulanan hastalar

Hasta Sayısı	Sıra No	Yaş	Patoloji	Evre
1	14	54	Skuamoz Metaplazi	Ta
2	18	73	-	Ta
3	22	72	-	Ta
4	36	74	Ürotelyal Displazi	Ta
5	55	69	-	T1
6	58	74	-	T1

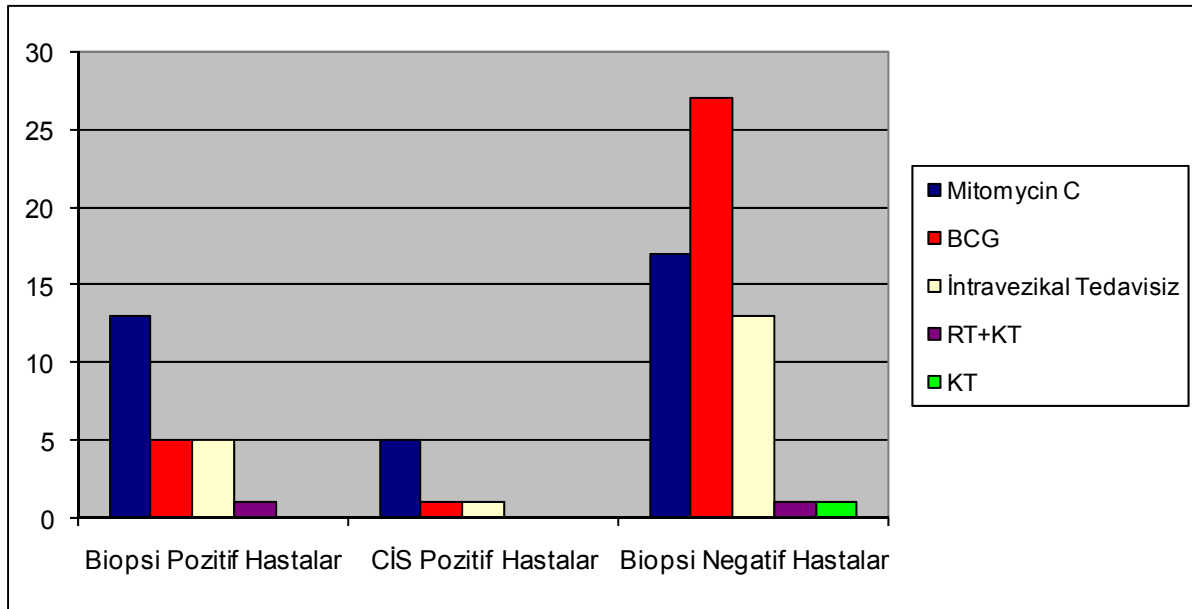
Tablo 11. Yüksek dereceli mesane tümörü saptanıp Basillus Calmette Guerin uygulanan hastalar

Hasta Sayısı	Sıra No	Yaş	Patoloji	Evre
1	4	74	-	T1
2	5	88	-	T1
3	19	70	-	T1
4	25	70	-	Ta
5	30	84	-	T1
6	38	61	Ürotelyal Displazi	Ta
7	41	60	-	T1
8	44	72	-	T1
9	46	59	-	T1
10	50	79	-	T1
11	51	60	-	Ta
12	53	70	Ürotelyal Displazi	T1
13	62	65	-	T1
14	70	49	-	T1
15	73	80	-	T1
16	76	68	-	T1
17	78	57	-	Ta
18	82	64	-	T1

Pozitif biyopsi saptanan hastalardan 1 hastaya kemoterapi (KT) + radyoterapi (RT) verilmiş, 5 hastaya intravezikal BCG verilmiş, 13 hastaya intravezikal mitomisin verilmiş ve 5 hastaya ise intravezikal tedavi verilmemiştir.

Karsinoma in situ saptanan hastaların 1 hastaya intravezikal BCG verilmiş, 5 hastaya intravezikal mitomisin verilmiş ve 1 hastaya intravezikal tedavi verilememiştir.

Negatif biyopsi saptanan hastalardan 30 hastaya intravezikal BCG verilmiş, 17 hastaya intravezikal mitomisin verilmiş, 1 hastaya KT +RT, 1 hastaya KT verilmişken 16 hastaya intravezikal tedavi verilmemiştir. Şekil 8'de tüm hasta gruplarına verilen tedaviler gösterilmiştir.



BCG: Basillus Calmette Gueri, **RT:** Radyoterapi, **KT:** Kemoterapi, **CIS:** Karsinoma in situ.

Şekil 8. Çalışmaya alınan hastaların biyopsi sonuçları ve aldıkları tedaviler

Biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde düşük dereceli mitomisin verilen 24 hastanın 11'inde (%45.8) pozitif biyopsi saptanmış iken düşük dereceli BCG verilen 16 hastanın 3'ünde (%18.8) pozitif biyopsi saptanmıştır. Biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde düşük dereceli mitomisin grubu ile düşük dereceli BCG grubu arasında pozitif biyopsiler açısından istatistiksel yönden anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.079$).

Tablo 12. Düşük dereceli mitomisin uygulanılan hastalarla düşük dereceli bacillus calmette guerin uygulanılan hastalar arasında biyopsi pozitifliğinin karşılaştırılması

	Hasta Sayısı	BİYOPSİ	
		Negatif	Pozitif
Düşük dereceli Mitomisin uygulanılan hastalar	24	13 (% 54.2)	11 (%45.8)
Düşük dereceli BCG uygulanılan hastalar	16	13 (%81.3)	3 (%18.8)
Toplam	40	26 (%65)	14 (%35)

(p= 0.079). **BCG:** Basillus Calmette Gueri.

Karsinoma insitu pozitifliği bakımından değerlendirildiğinde düşük dereceli mitomisin verilen 24 hastanın 5'inde (%20.8) CIS pozitif saptanmış iken düşük dereceli BCG verilen 16 hastanın 1'inde (%6.3) CIS pozitif olarak saptanmıştır. Karsinoma insitu pozitifliği bakımından düşük dereceli mitomisin verilen hastalarla düşük dereceli BCG verilen arasında istatistiksel yönden anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.373). Yüksek dereceli BCG verilen 19 hastanın 1'inde CIS saptanmıştır.

Tablo 13. Düşük dereceli mitomisin uygulanılan hastalarla düşük dereceli bacillus calmette guerin uygulanılan hastalar arasında karsinoma in situ pozitifliğinin karşılaştırılması

	Hasta Sayısı	CIS	
		Negatif	Pozitif
Düşük dereceli Mitomisin uygulanılan hastalar	24	19 (% 79.2)	5 (%20.8)
Düşük dereceli BCG uygulanılan hastalar	16	15 (%93.8)	1 (%6.3)
Toplam	40	34 (%85)	6 (%15)

(p=0.373) **BCG:** Basillus Calmette Gueri, **CIS:** Karsinoma in situ.

Biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde düşük dereceli mitomisin alan hastalardan T1 evresindeki 7 hastanın 5'inde (%71.4) pozitif biyopsi saptanırken Ta evresindeki 17 hastanın 6'sında (%35.3) pozitif biyopsi saptanmıştır. düşük dereceli mitomisin alan hastalardan T1 evresindeki hastalarla, Ta evresindeki hastalar arasında istatistiksel yönden pozitif biyopsi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.182). Tablo 12'de düşük

dereceli mesane tümörü olup mitomisin uygulanılan hastalarda evreye göre pozitif biyopsi oranları verilmiştir.

Tablo 14. Düşük dereceli mitomisin uygulanılan hastalarda evreye göre pozitif biyopsi oranları

	Hasta Sayısı	Evre	
		T1	Ta
Negatif	24	2 (%28.6)	11 (%64.7)
Pozitif	16	5 (%71.4)	6 (%35.3)
Toplam	40	7 (%29.2)	17 (%70.8)

(p=0.182).

Biyopsi pozitifliği bakımından değerlendirildiğinde yüksek dereceli mitomisin kullanan 6 hastanın 2'sinde (%33.3) pozitif biyopsi saptanmış iken yüksek dereceli BCG kullanan 18 hastanın 2'sinde (%11.1) pozitif biyopsi saptanmıştır. Biyopsi pozitifliği bakımından yüksek dereceli mitomisin kullanan hastalarla yüksek dereceli BCG kullanan hastalar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.251). Tablo 15'de yüksek dereceli mesane tümörü olup mitomisin uygulanılan hastalarda ve yüksek dereceli mesane tümörü olup BCG uygulanılan hastalardaki biyopsi pozitifliğinin oranları verilmiştir.

Tablo 15. Yüksek dereceli mitomisin uygulanılan hastalarla yüksek dereceli bacillus calmette guerin uygulanılan hastalar arasında biyopsi pozitifliğinin karşılaştırılması

	Hasta Sayısı	Biyopsi	
		Negatif	Pozitif
Yüksek dereceli mitomisin uygulanılan hastalar	6	4 (%66.7)	2 (%33.3)
Yüksek dereceli BCG uygulanılan hastalar	18	16 (%88.9)	2 (%11.1)
Toplam	24	20 (%83.7)	4 (%16.7)

(p=0.251). **BCG:** Basillus Calmette Gueri.

Karsinoma insitu saptanan 7 hastanın tedavisi gözden geçirildi ve bazıları değiştirildi. Bunların sistoskopik kontrol süreleri kısaltıldı, şüpheli alanlara TUR uygulanmakta ve tümüne intravezikal BCG verilmektedir.

TARTIŞMA

Mesane ürotelyal tümörler üroonkolojinin en sık görülen malignitesidir. Üriner sistem epitelinin bulunduğu renal pelvis, üreter, mesane ve üretrada gelişebilir. Çok yaygın olarak (%90'ın üzerinde) mesanede görüldüğünden mesane değişici epitelyum hücreli karsinomu olarak adlandırılır. Multisentrisitesi (aynı anda yada farklı süreçlerde renal pelvis, üreter, mesanede görülmesi) rekürrensleri, progresyonu ve tümör dışındaki üroepitelde premalign değişikliklerin sıklığı özellikleri dikkate alındığında hastaların özenle sağlığını ve izlemi gerekmektedir. Ayrıca ürotelyal tümörlerin agresif bir formu olan karsinoma insitu'nun primer ya da diğeri ile birlikte görülebileceğini de anımsamak gerekir.

Mesanede karsinoma insitu; "düz-yassı (papiller olmayan), yüksek dereceli, invazif olmayan bir transizyonel hücreli karsinom" olarak tanımlanan özgün bir lezyondur. Bu tanımıyla CIS, testisteki intraepitelyal neoplazi gibi prekanseröz değil, "gerçek malign" bir lezyondur. Mesane kanserli hastaların %70-80'i başlangıçta "yüzeysel hastalık"la gelmektedir ve bunların %5 ile %10'unda CIS saptanmaktadır. Multifokaldır ve %90 oranında yüksek dereceli kanser ile birliktelik göstermektedir. Karsinoma insitu tedavi edilmediği takdirde 5 yıl içinde %50'nin üzerinde progresyona ve yüksek oranlarda nükse neden olmaktadır.

Karsinoma insitu klinik tanıya göre 3 kategoride sınıflandırılabilir;

Primer CIS : Eşlik eden veya öncesinde papiller tümörün olmadığı izole CIS.

Sekonder CIS: Öncesinde papiller tümörü olan olguların takibinde saptanan CIS.

Eşlik eden CIS : Papiller tümörün beraberinde eşlik eden CIS (11).

Mesane epitelindeki anormallikler değerlendirildiğinde; enfeksiyon ve irritasyona sekonder olarak ya da bilinmeyen uyarılara karşı proliferasyonlar, metaplazi ve displaziler görülür. Bunlar epitelyel hiperplazi, metaplazi, lökoplazi, van Brunn adacıkları, sistitis sistika,

sistitis glandularis, nefrojenik adenom, inverted papillom, üroepitelyal displazi gibi prekanseröz lezyonlardır (2).

May ve ark. (13) rekürrens riski yüksek mesane tümörlü 1033 hastanın kontrol sistoskopilerinde yaptıkları random biyopsi çalışmasında 905 hastada (%87.6) malignite bulgusu saptanmamış. 128 hastada (%12.4) ise ürotelyal mesane kanseri saptanmıştır. Bu hastalardan 74'ünde karsinoma insitu, 41'inde Ta tümör, 12'sinde T1 tümör ve 1 hastada T2 tümör saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda 70 hastanın tedavisi değiştirilmiş olup 45 hastaya intravezikal kemoterapi yerine BCG uygulanmıştır. 48 hastaya sekonder TUR ve 15 hastaya da sistektomi yapılmıştır.

Wolf ve Hojgaard'ın 90 mesane tümörlü hastada yaptıkları çalışmada invazif mesane tümörlü hastaların %50'sinden fazlasında ürotelyal displazinin eşlik ettiği ve bunların da yarısının karsinoma insitu olduğu saptanmıştır. Bu da mesane tümörünün diffüz bir ürotelyal hastalık olduğu fikrini desteklemektedir (14).

Taguchi ve ark.(15) tarafından yapılan çalışmada pozitif biyopsi oranı %24.1 (%14.5 CIS ve %9.6 displazi) saptanmıştır. 83 hasta ile yapılan bu çalışmada Ta evresindeki 51 hastanın 6'sında (%11.8) displazi ve 2'sinde (%3.9) CIS saptanmasına karşın T1 evresindeki 32 hastanın 2'sinde (%6.3) displazi ve 10'unda (%31.3) CIS saptanmıştır. Toplamda Ta evresindeki 51 hastanın 8'inde (%15.7) pozitif biyopsi saptanmasına karşın T1 evresindeki 32 hastanın 12'sinde (%37.5) pozitif biyopsi saptanmıştır.

Swinn ve ark. (16) 2003 yılında yaptıkları çalışmada 193 hastadan kırmızı görünümlü mukozadan biyopsiler alınmıştır. Yirmüç (%11.9) hastada tümör saptanmıştır Tümörlü bu hastaların 18'inde (%78.3) karsinoma insitu vardı. Atmış yaşın altındaki hiçbir hastada malignite saptanmamıştır.

Flam ve ark. (17) yaptıkları çalışmada 216 mesane tümörü hastasından biyopsi alınmıştır. Bu 216 hastanın 51'inde (%24) anormal ürotelyum saptanmıştır. Bunlardan 12'sinde CIS ve 30 hastada displastik değişiklikler izlenmiştir.

Mufti ve ark. (18) yaptıkları çalışmada mesane tümörlü hastalardan normal görünümlü mukozadan random biyopsi alınmıştır. Yüzonbeş hasta ile yapılan çalışmada 27 (%23) hastada displazi, karsinoma insitu, G1-G2 karsinom saptanmıştır. Bu 27 hastanın 14'ünde tek tümör var iken 13 hastada multipl tümör saptanmıştır. Bu çalışmada tek odaklı hastalardan random biyopsi almanın yeni tümör oluşma ihtimali olan hastaların belirlenmesinde faydalı olacağını göstermiştir. Bu hastalara intravezikal kemoterapi verilebileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise 90 hastadan aldığımız biyopsilerde 7 hastada (%7.8) CIS, 8 hastada (%8.9) ürotelyal displazi, 7 hastada (%7.8) skuamoz metaplazi, 1 hastada (%1.1) Ta

tümör ve 1 hastada (%1.1) sistitis glandularis olmak üzere toplam 24 hastada (%26.7) pozitif biyopsi saptanmıştır. Tüm hastalar değerlendirildiğinde T1 evresindeki toplam 36 hastanın 9'unda (%25) pozitif biyopsi ve bunların 4'ünde (%11.1) CIS saptanmasına karşın Ta evresindeki 46 hastanın 11'inde (%23.9) pozitif biyopsi ve bunların 3'ünde (%6.5) CIS saptanmıştır. T2a evresinde bulunan toplam 5 hastanın 2'sinde (%40) pozitif biyopsi ve tümör olmayan 3 hastanın 2'sinde pozitif biyopsi saptanmıştır.

Ayrıca çalışmamızda, düşük dereceli mesane tümörü saptanan 58 hastanın 16'sında (%27.5) pozitif biyopsi saptanmış iken bunların 6'sını (%10.3) CIS pozitif hastalar oluşturmaktadır. High grade mesane tümörü saptanan 29 hastanın 6'sında (%20.6) pozitif biyopsi saptanmış olup bu hastalardan 1'inde (%3.4) CIS saptanmıştır. Buna ek olarak, low grade mesane tümörü olan ve mitomisin uygulanan grupta dikkat çekecek şekilde Ta evresindeki 17 hastanın 6'sında (%35.3) pozitif biyopsi saptanmasına karşın T1 evresindeki 7 hastanın 5'inde (%71.4) pozitif biyopsi saptanmıştır. Bu sonuç T evresiyle pozitif biyopsi arasında bir ilişki olduğunu destekleyen bir bulgudur. T1G3 17 tümürlü olgudan 1 tanesinde CIS saptandı. Bu olgu intravezikal tedavi alamamıştır. T1G3 intravezikal tedavi olarak BCG uygulanan 12 olguda patoloji saptanmadı.

İntrakaviter mitomisin tedavisi uygulanan hastalar değerlendirildiğinde toplam 30 hastanın 13'ünde (%43.3) pozitif biyopsi saptanmış iken bu hastaların 5'inde (%16.6) CIS saptanmıştır. Buna karşılık BCG uygulanan 34 hastanın 5'inde (%14.7) pozitif biyopsi saptanmış olup bu hastaların 1'inde (%2.9) CIS saptanmıştır.

Çalışmamızda daha önce intrakaviter mitomisin uygulanan 5 hastanın tedavisi BCG tedavisi ile değiştirilmiş olup daha önceden BCG tedavisi almakta olan hastanın tedavisi BCG olarak sürdürülmüştür. 1 hastamıza ise daha önce herhangi bir tedavi uygulanmaz iken BCG tedavisi başlanmıştır. May ve ark. (13) yüzeysel mesane kanserinin rutin tedavisinde random biyopsilerin basit ancak yüksek risk gruplarındaki hastaların takiplerini ve tedavi kararlarını belirgin olarak etkilemesi nedeniyle çok önemli olduğunu belirtmişlerdir. Bizim bulgularımızda bu çalışmadaki bulgularla uyumlu olup tedavi seçimini değiştirmiştir.

Yaptığımız çalışmada Wolf ve Hojgaard'ın (14) çalışmasına benzer şekilde belirgin tümöral odak bulunan alanların dışında premalign lezyonlara rastladık. Bu bulgu da bize mesane tümörünün diffüz bir ürotelyal hastalık olduğunu ve TUR gibi lokal tedavilerinin tek başına mesane tümörlerini tedavi etmede yetersiz kalabileceği görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda saptadığımız pozitif biyopsi oranı Taguchi ve ark. (15) yaptığı çalışmada saptadıkları orana benzerdir. Çalışmamızda 60 yaşın altında 8 hastada pozitif biyopsi saptanmıştır. Ayrıca CIS saptanan hastaların yaş ortalaması 53.14 olarak saptanmıştır.

Karsinoma insitu hastalarının yaş ortalamasının daha genç olması, Swinn ve arkadaşlarının çalışmasındaki karsinoma insitu saptanan hastaların yaş ortalaması ile uyumlu değildir. Bizim bulgularımız erken yaşta mesane tümör saptanan hastalarda daha fazla yaygın hastalık olma olasılığını düşündürmektedir. Çalışmamızda da 90 hastanın 24'ünde (%26.7) pozitif biyopsi saptanmış ve 7 (%7.8) hastada CIS saptanmıştır. Bulgularımızda biyopsi pozitifliği ve CIS pozitifliği açısından Flam ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile uyumlu görünmektedir.

Guy ve ark. (19) Ta, T1 veya CIS bulunan hastalarda endoskopik rezeksiyon ve BCG uygulaması sonrası rutin random biyopsinin gerekliliğini araştıran bir çalışma yapmışlardır. 130 hasta ile yapılan çalışmada normal sitoloji ve normal sistoskopi bulgusu olan hastalarda rutin mesane biyopsisi alınmasına gerek olmadığı ve bu sayede mesane biyopsilerinin morbiditesinden hastaların korunmuş olacağı sonucuna varılmıştır (19). Çalışmamızda pozitif biyopsi saptanan 24 hastadan 13'ü (%50) mitomisin uygulanan hasta iken 5 hasta (%12.5) BCG uygulanan hasta, 5 hasta (%33.3) intravezikal tedavi almayan hasta ve 1 hasta (%4.2) KT+RT almış hasta olarak saptandı. Tüm hastalara bakıldığında 34 hastaya (%37.9) intravezikal BCG uygulanmışken, intravezikal BCG uygulanan hastaların %14.7'unda pozitif biyopsi saptanmış ve yalnızca 1 hastada (%3) CIS saptanmıştır. Buna karşın 30 hastaya intravezikal mitomisin uygulanmış ve bunların %43.3'ünde pozitif biyopsi saptanmış ve bunların da 5'inde (%17.2) CIS saptanmıştır. Bizim çalışmamızda BCG uygulanan hastalarda daha az pozitif biyopsi ve CIS saptanması BCG tedavisinin üstünlüğün olarak yorumlanabilir. Kasa invaze olmayan mesane kanseri heterojen bir hastalıktır, bu özelliği onun tedavisini de ayrıcalıklı yapmaktadır. Kasa invaze olmayan mesane kanseri evre olarak Ta, T1 ve karsinoma insituyu içermesine karşın prognostik özellikleri açısından bakınca aynı çatı altında toplanmış 3 farklı hastalık oldukları daima hatırlanmalıdır. Bunun sonucu, tedavi de bu farklı özellikler göz önüne alınarak yapılmalıdır. Standart uygulamada yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane kanserinde en iyi tedavi alternatifi BCG olarak düşünülmektedir (20).

Smith ve ark. (21) yaptıkları çalışmada normal görünüşlü mukozadan random biyopsi almışlardır. Random pozitif biyopsi saptanan hastalarda rekürrensi araştırmışlardır. Mukozal random biyopsilerin tekrarlama riskini belirleyebileceği ve bu hastaların adjuvan kemoterapiden fayda görebileceği sonucuna varmışlardır.

Witjes ve ark. (22) yaptıkları çalışmada CIS tedavisinde BCG'nin altın standart olduğu belirtilmiştir. BCG'ye refrakter hastalarda progresyon ve rekürrensin olacağını ve sistektomi yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Bizim çalışma bulgularımız da benzer şekilde BCG'nin karsinoma insitu tedavisinde altın standart olduğu fikrini desteklemektedir. Biyopsi pozitifliği bakımından değerlendirildiğinde düşük dereceli 58 hastanın 16'sında (%27.58) pozitif biyopsi

saptanırken yüksek dereceli 29 hastanın 6'sında (%20.68) pozitif biyopsi saptanmıştır. Düşük dereceli hastalarda daha yüksek pozitif biyopsi saptanması high grade hastaların çoğunda BCG kullanılmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Düşük dereceli mitomisin uygulanan 24 hastanın 11'inde (%45.8) pozitif biyopsi saptanmasına karşın low grade BCG uygulanan 16 hastanın yalnızca 3'ünde (%18.8) pozitif biyopsi saptanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı fark saptanmamıştır ancak bulgular istatistiksel yönden anlamlılık düzeyine ulaşmamasına karşın BCG kullanan grup lehine klinik olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır.

Karsinoma insitu pozitifliği bakımından değerlendirildiğinde low grade mitomisin verilen 24 hastanın 5'inde (%20.8) CIS pozitif saptanmış iken low grade BCG verilen 16 hastanın 1'inde (%6.3) CIS pozitif olarak saptanmıştır. Karsinoma insitu pozitifliği bakımından low grade mitomisin verilen hastalar ile low grade BCG verilen hastalar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark saptanmamıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı fark olmamasına karşın klinik açıdan BCG kullanan grup lehine anlamlı sonuçlar saptanmıştır. Slyvester ve arkadaşları sadece TUR uygulanan, TUR'a ek olarak intravezikal BCG uygulanan ve TUR'a ek olarak intravezikal kemoterapi uygulanan 4863 hastayı kapsayan 24 çalışmayı bir meta analizde incelemişlerdir. BCG tedavisinin üstünlüğünü gösterecek şekilde BCG uygulanan gruplarda progresyon oranını anlamlı derecede daha düşük bulunmuşlardır (23).

Bizim çalışmamızda, biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde low grade mitomisin alan hastalardan T1 evresindeki 7 hastanın 5'inde (% 71.4) pozitif biyopsi saptanırken Ta evresindeki 17 hastanın 6'sında (%35.3) pozitif biyopsi saptanmıştır. Low grade mitomisin alan hastalardan T1 evresindeki hastalarla, Ta evresindeki hastalar arasında istatistiksel yönden pozitif biyopsi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı fark olamamasına karşın klinik açıdan Ta evresindeki hastaların lehine anlamlı sonuçlar saptanmıştır.

Biyopsi pozitifliği bakımından değerlendirildiğinde high grade mitomisin kullanan 6 hastanın 2'sinde (%33.3) pozitif biyopsi saptanmış iken high grade BCG kullanan 18 hastanın 2'sinde (%11.1) pozitif biyopsi saptanmıştır. Biyopsi pozitifliği bakımından high grade mitomisin kullanan hastalarla high grade BCG kullanan hastalar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark saptanmamıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlılık düzeyine ulaşmamasına rağmen klinik açıdan önemli bir fark bulunmaktadır.

İnceleyebildiğimiz birçok çalışmada BCG veya mitomisin uygulamasının CIS ve diğer pozitif biyopsi ile olan ilişkisi değerlendirilmemiş iken bizim çalışmamızda mitomisin ve BCG uygulamasının CIS ve diğer pozitif biyopsiler ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

Intravezikal kemoterapi ile intravezikal BCG'nin karşılaştırıldığı bazı yayınlara göre orta ve yüksek risk grubu yüzeysel mesane kanserlerinde rekürrensleri önlemek açısından BCG'nin daha üstün olduğu gösterilmiştir. Han'ın (24) yaptığı metaanalizde 4767 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada BCG tedavisi verilen 2324 hastanın 949'unda (%40.5) ve BCG dışında başka tedavi alan hastalarda ise 2425 hastada 1205 (%49.7) rekürrens gözlenmiştir. Bu da istatistiksel yönden anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışmalar aynı zamanda BCG ardışık tedavisinin rekürrensleri önlemede etkili olduğunu belirtmişlerdir. BCG'nin rekürrensleri önlemede kemoterapotik ajanlardan daha etkili olduğu pek çok metaanalitik çalışmada gösterilmiştir (25). BCG'nin etkinliği en sık mitomisin-C ile kıyaslanmıştır. Nüksleri önlemede ardışık BCG tedavisinin ardışık mitomisin tedavisinden daha etkili olduğu Amerikan Üroloji Derneği klavuzunda da bildirilmiştir (26). Herr ve ark. (27) 2008 yılında yaptığı bir metaanalizde progresyonu önlemede ve geciktirmede ardışık BCG'nin mitomisin-C'den daha etkili olduğunu göstermiştir.

Yüksek riskli mesane tümörlerinde EAU ve AUA klavuzlarında en az 1 yıllık idame BCG tedavisi önerilmektedir (28). BCG tedavisi ile high grade T1 tümölerde %90'lara ulaşan 5 yıllık sağkalım oranları bildirilmiştir (29). Slyvester ve ark.(30) CIS vakalarını inceledikleri bir metaanalizde idame BCG tedavisinin en etkili intravezikal tedavi olduğunu bildirmişlerdir. BCG, papiller tümörü olan ve CIS saptanan hastalarda progresyonu azaltan tek intravezikal tedavi ajanıdır. Diğer intravezikal kemoterapotik ajanlar için aynı şey geçerli değildir (31).

Yüzeysel mesane kanserlerinde BCG immunoterapisinin intravezikal kemoterapiye üstünlüğü en sık karsinoma insitu hastalarında belirgin olmaktadır. Tam cevap oranlarının %50'den %70'in üstüne çıktığı 5 yıllık sağkalımın %20'den %40'ın üstüne çıktığı gözlenmiştir (32). Benzer üstünlükleri tekrarlayan Ta, T1 tümörlerinde BCG tedavisiyle elde edilmiştir. BCG uzun dönemde tümör rekürrensinden korur ve intravezikal kemoterapiden farklı olarak tümör progresyonu azaltır. Kemoterapi tümör pogresyonu için çok düşük riskli olan hastalarda uygundur. Sonuç olarak BCG immünoterapisi karsinoma insitu olan veya Ta veya T1 transizyonel hücreli karsinomlu hastalar için daha üstündür.

Krage ve Lamm (32) yaptıkları 2 ayrı çalışmada toplam 594 hastada tek kür mitomisin, ardışık mitomisin, tek kür BCG ve ardışık BCG tedavisini karşılaştırmışlardır. BCG ardışık tedavisi verilen hastalarda tekrarlamanın önemli ölçüde azaldığını bulmuşlardır.

Karsinoma insitu günümüzde hala başarılı olarak tedavi edilen ancak progresyon veya hastalıksız sağkalım arasında dar bir penceresi olan tehlikeli bir hastalıktır. Çalışma bulgularımıza göre mesaneden random biyopsi alınması karsinoma insitunun yanı sıra ürotelyal displazi, skuamoz metaplazi, papiller tümör ve sistitis glandularis gibi diğer lezyonların saptanmasında katkısı olmaktadır.

Karsinoma insitu'nun saptanması hastanın sağlığında ve izleminde yeni bir süreç başlatır. Tedavide gerekli değişiklik yapılmalı ve izleminde daha aktif davranılmalıdır. Olguda CİS varlığı nüksü, progresyonu ve mortaliteyi etkilemektedir. Bugün prognostik faktörler sıralamasında CIS varlığı primer tümörün anaplazi derecesini izleyen ikinci prognostik etmen olarak yer almaktadır. Hastaların sağlığının en uygun şekilde yapılmasında random biyopsilerin çok önemli bir yeri olduğu kanısındayız.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı'nda yapılan çalışmamızda mesane tümörü nedeniyle ve diğer nedenlerle endoskopi yapılan hastalarda şüpheli görüntülerden ve 6 kadran da random biyopsiler alınarak karsinoma insitu taraması yapıldı.

- 1) Endoskopi yapılan 90 hastadan 7'sinde (%7.8) CIS saptanmıştır. Bu sonucu önemli buluyoruz.
- 2) Random biyopsiler ile ürotelyal displazi, skuamoz metaplazi, papiller tümör ve sistitis glandularis gibi malign ve premalign lezyonlar saptanmıştır. Toplam 17 hastada (% 18.1) bu lezyonların saptanması da ayrıca önemlidir.
- 3) Çalıştığımız 90 hastanın 24'ünde malign ve premalign lezyonlar saptanması ciddidir.
- 4) Elde edilen değerlerin istatistiksel yönden anlamlı olmaması hasta sayısının yetersiz olmasına bağlı olup bu değerler klinik açıdan göz ardı edilemez.
- 5) Mesaneden random biyopsi alınması konusunda bir fikir birliği olmamakla beraber bu işlemin yapılması bize tedavi düzenlenmesinde ve olgu izleminde yardımcı olacak bilgiler vermektedir.
- 6) Çalışmamızda intravezikal BCG uygulanan hastalarda pozitif biyopsi oranının (özellikle de CIS'in) mitomisin uygulanan hastalardan daha az görülmesi diğer önemli bir sonuçtur. Ayrıca mitomisin'in genellikle düşük grade uygulandığı dikkate alınırsa bu sonuç ayrıca önem kazanır.
- 7) Elde ettiğimiz sonuçlar pek çok çalışma ile örtüşmektedir. Diğerlerinden bir farkıda intravezikal kemoterapi ve immunoterapi sonuçlarında birilikte değerlendirilmesidir. Random mesane biyopsilerinin alınması konusunda vaka sayısı artırılarak daha geniş

aplı araştırmalar yapılmalıdır. Hatta riskli olgularda kontrol sistoskopilerinde random biyopsi yapılmasını önerebiliriz.

ÖZET

Karsinoma insitu papiller olmayan (flat), 'yassı' yüksek grade noninvaziv ürotelyal karsinomdur. Ta ve T1 tümörlerle beraber mesanenin kasa invaze olmamış (yüzeysel) tümörleri arasında sayılmaktadır. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda takip edilen mesane tümörü olduğu bilinen ve endoskopi endikasyonu konulan diğer hastalardan trans üretral rezeksiyon veya sistoskopileri esnasında biyopsi alınarak karsinoma insitu taraması yapılmıştır.

Biyopsiler mesanede şüpheli alanlardan ve ayrıca şüpheli alan olmayan hastalarda aşağıda belirtilen anatomik lokalizasyonlardan alındı.

- 1) Mesane sağ yan duvarı
- 2) Mesane sol yan duvarı
- 3) Mesane posterior duvarı
- 4) Mesane tavanı
- 5) Trigon
- 6) Prostatik üretra (erkek hastalarda) ve mesane kollumu (bayan hastalarda)

Çalışmamızda 81 erkek 9 kadın olmak üzere toplam 90 hasta incelenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 65.79 ± 11.77 idi. Minimum yaş 26 iken maksimum yaş 88 idi. Karsinoma insitu, ürotelyal displazi, skuamoz metaplazi, Ta tümör ve sistitis glandularis saptanan hastalar pozitif biyopsi olarak değerlendirmeye alınmışlardır.

Alınan biyopsilerin tamamı değerlendirildiğinde toplam 90 hastanın 24'ünde (%26.7) pozitif biyopsi saptanmıştır.

Pozitif biyopsi saptanan hastalar değerlendirildiğinde 7 hastada karsinoma insitu, 8 hastada ürotelyal displazi, 7 hastada skuamoz metaplazi, 1 hastada Ta tümör ve 1 hastada sistitis glandularis saptanmıştır.

Biyopsi pozitifliği bakımından değerlendirildiğinde düşük dereceli 58 hastanın 16'sında (%27.58) pozitif biyopsi saptanırken yüksek dereceli 29 hastanın 6'sında (%20.68) pozitif biyopsi saptanmıştır.

Evre göz önüne alındığında Ta 46 tümörden 3 karsinoma insitu T1 36 tümörden 4 karsinoma in situ T1 yüksek dereceli (T1G3) 17 olgunun 1'inde karsinoma insitu saptandı.

Biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde düşük dereceli mitomisin verilen 24 hastanın 11'inde (%45.8) pozitif biyopsi saptanmış iken düşük dereceli bacillus calmette guerin verilen 16 hastanın 3'ünde (%18.8) pozitif biyopsi saptanmıştır (p=0.079).

Karsinoma insitu pozitifliği bakımından değerlendirildiğinde düşük dereceli mitomisin verilen 24 hastanın 5'inde (%20.8) karsinoma in situ pozitif saptanmış iken düşük dereceli bacillus calmette gueri verilen 16 hastanın 1'inde (%6.3) saptamıştır (p=0.373).

Karsinoma in situ pozitifliği bakımından incelendiğinde 7 olgunun 6'sında düşük dereceli tümör vardı. Bir tanesi ise yüksek dereceli idi. Yüksek dereceli olan hastaya intravezikal uygulama yapılamamıştı.

Biyopsi sonuçları bakımından düşük dereceli mitomisin alan hastalardan T1 evresindeki hastalarla, Ta evresindeki hastalar arasında istatistiksel yönden pozitif biyopsi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.182).

Yüksek dereceli mitomisin kullanan 6 hastanın 2'sinde (%33.3) pozitif biyopsi saptanmış iken yüksek dereceli bacillus calmette guerin kullanan 18 hastanın 2'sinde (%11.1) pozitif biyopsi saptanmıştır. Biyopsi pozitifliği bakımından high grade mitomisin kullanan hastalarla high grade bacillus calmette gueri kullanan hastalar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.251).

Çalışma bulgularımıza göre mesaneden random biyopsi alınması karsinoma insitu yanı sıra ürotelyal displazi, skuamoz metaplazi, papiller tümör ve sistitis glandularis gibi başka lezyonların saptanmasında katkı sağlamaktadır. Bu sonuçlarla tümörlü hastalarda mesaneden random biyopsi alınmasını önerebiliriz. Sonuçlarımızın hastaların sağlım değişikliği ve aktif izlemine gerektirecek düzeyde olduğu kanısındayız. Yüzeysel mesane tümörü olan hastalara intravezikal immunoterapi (bacillus calmette guerin) uygulaması karsinoma in situ ve diğer premalign değişimlerin gelişimini önleyici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Karsinoma insitu, mesane tümörü, intravezikal tedavi

INVESTIGATING CARCINOMA IN SITU WITH RANDOM BIOPSY IN THE PATIENTS WITH BLADDER CANCER AND OTHER PATIENTS CYSTOSCOPY PERFORMED ON

SUMMARY

Carcinoma insitu is the non-papillary flat high grade noninvasive urothelial carcinoma. With the tumours Ta and T1 it is considered as bladder's non-invasive surface tumors. From the patients who were known to have bladder tumour and have planned endoscopy in Trakya University Faculty of Medicine Department of Urology, during transurethral resection or cystoscopy we conducted a biopsy on them and carcinoma insitu screening was made.

Biopsies were conducted from the anatomic localizations specified under and also from patients' suspicious and non-suspicious areas in their bladders.

1. Lateral right wall of bladder
2. Lateral left wall of bladder
3. Posterior wall of bladder
4. Bladder fornix
5. Trigone
6. Prostatic urethra (in men) bladder collum (in women)

In our study total 90 patients, 81 men, 9 women were examined. The mean age of patients was 65.79 ± 11.77 . Minimum age was 26, maximum age was 88. The patients who were diagnosed to have carcinoma insitu, urothelial dysplasia, squamous metaplasia, Ta tumor and sistitis glandularis were considered as positive biopsy.

%24 of 90 patients had positive biopsy.

Seven patients had karsinoma in situ, 8 patients had urothelial dysplasia, 7 patients had squamosa metaplasia, 1 patient had Ta tumor and 1 patient had sistitis glandularis.

Siksteen of 58 low grade patients were diagnosed to have positive biopsy (27.58%), 6 of 29 high grade patients were diagnosed to have positive biopsy (20.68%)

Regarding the stage, 3 karsinoma in situ from 46 Ta tumor, 4 carcinoma insitu from T1 36 tumor and 1 karsinoma in situ was confirmed from 17 T1 high grade (T1G3) patients.

Evaluation of the biopsy results showed that 11 (45.8%) patients of 24 who were given low grade mitomycin positive biopsy was determined whereas patients who were given low grade bacillus calmette guerin 3 patients (18.8%) of 16 positive biopsy was determined ($p=0.079$).

When carcinoma in situ was evaluated in its positivity, karsinoma in situ positive was determined in 5 of 24 (20.8%) patients who were given low grade mitomycin whereas 1 of 16 (6.3%) patient karsinoma in situ positive was determined in patients who were given low grade bacillus calmette guerin ($p=0.373$).

In terms of karsinoma in situ positivity, in 6 of 7 cases low grade tumor was determined. One of them was high grade. No intravesical application was performed on this patient.

In terms of biopsy results, between the T1 stage patients, low grade mitomycin given patients and Ta stage patients statistically, no significant difference was determined in terms of positive biopsy ($p=0.182$).

In terms of biopsy positivity, 2 of 6 patients (33.3%) who were using high grade mitomycin positive biopsy was determined whereas 2 of 18 patients (11.1%) who were using bacillus calmette guerin positive biopsy was determined. In terms of biopsy positivity no statistically significant difference was determined between the patients who were using high grade mitomycin and high grade bacillus calmette guerin ($p=0.251$).

According to our study symptoms, conducting biopsy on bladder, also contributes to the determining of other lesions like urothelial dysplasia, squamous metaplasia, papillary tumor and sistitis glandularis. With these results we can suggest to conduct a random biopsy on bladder to the patient with tumor. We believe that our results are at a level of requiring treatment change and active surveillance. Intravesical immunotherapy (bacillus calmette guerin) application on patients with surface bladder tumor can be inhibitory for karsinoma in situ and other premalignant alterations' improvements.

Key words: Carcinoma in situ, bladder cancer, intravesical therapy.

KAYNAKLAR

1. Tekin A. Mesane kanserlerinde etiyoloji, epidemiyoloji ve risk faktörleri. Özen H, Türkeri L. (Editörler). Üroonkoloji kitabı. Ankara: Ertem Basım Yayın 2007:151-7.
2. İnci O. Ürogenital tümörler.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 1995:51-105.
3. Messing EM (çeviri: Baltacı S, Zümrütbaş AE, Akand M, Gülpınar Ö). Üriner Traktın Ürotelyal Tümörleri. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Editörler). Campbell Urology. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005:8(4);2732-65.
4. Tanagho EA, Mcaninch JW. Smith Genel Üroloji. Kazancı G. (Çeviri Editörü) İstanbul: Nobel tıp kitabevleri: 2009.s.308-28.
5. Bedük Y. Mesane tümörleri. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N (Editörler). Temel Üroloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007:707-26.
6. Van der Meijden, A. Böhle, B.Lobel, W. Osterlinck, E. Rintala, E. Solsona, et al. Kas invaziv olmayan mesane kanseri klavuzu. Eur Urol. Şimşek F.(çeviri editörü) CSA Global Pubishing; 2007; 5-13.
7. Dillioğlugil Ö. Genitoüriner kanserlerde evrelendirme prensipleri. Kocaeli:Deomed medikal Yayıncılık. 2001:70-5.
8. Bircan MK, Gedik A, Mesane kanserinde semptomlar, tanı ve evreleme, Özen H, Türkeri L. (Editörler). Üroonkoloji kitabı. Ertem Basım Yayın. Ankara: 2007:191-200.
9. Ergen FB, mesane kanserinde radyolojik görüntüleme, Özen H, Türkeri L. (Editörler). Üroonkoloji kitabı. Ertem Basım Yayın Ankara: 2007:201-17.
10. G. Jakse, F. Algaba, S. Fossa, A. Stenzl, C. Strenberg Kas invaziv mesane kanseri klavuzu Eur Urol Şimşek F.(çeviri editörü) CSA Global Pubishing; 2007; 14-20.

11. Tokuç R, Yıldırım A, Karsinoma in situ. Özen H, Türkeri L. (Editörler). Üroonkoloji kitabı. Ertem Basım Yayın Ankara: 2007:260-5.
12. Eble JN, Sauter G, Ebstein JI, Sesterhenn IA. Tumours of the Urinary system and male genital organs. 2004;119-23.
13. May F, Treiber U, Hartung R, Schwaibold H. Significance of Random Bladder Biopsies in Superficial Bladder Cancer European Urology 2003;44:47–50.
14. Wolf H, Hlajgaard K. Urothelial dysplasia in random mucosal biopsies from patients with bladder tumours. Scand J Urol Nephrol 1980;14:37-41.
15. Taguchi I, Gohji K, Hara I, Gotoh A, Yamada Y, Yamanaka K, et al. Clinical Evaluation of Random Biopsy of Urinary Bladder in Patients with Superficial Bladder Cancer. J Urol 1998;5:30-4.
16. Swinn MJ, Walker MM, Harbin LJ, Adshead JM, Witherow RON, Vale JA, et al. Biopsy of the Red Patch at Cystoscopy. European Urology 2004;454:471-4.
17. Flamm J, Dona S. The significance of bladder quadrant biopsies in patients with primary superficial bladder carcinoma. Eur Urol 1989;16:81-5.
18. Mufti GR, Singh M. Value of random mucosal biopsies in the management of superficial bladder cancer. Eur Urol 1992;22:288–93.
19. Laurent G, Laurent S, Vincent M, Henry B, Jean PB, Thierry L. Should Bladder Biopsies be Performed Routinely after Bacillus Calmette-Gue´rin Treatment for High-Risk Superficial Transitional Cell Cancer of the Bladder. European Urology 2006;23-65.
20. Tokgöz H, Mungan NA, Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde BCG tedavisinin yeri. Üroonkolji Bülteni; 2010(1):14-21.
21. Smith G, Elton RA, Beynon LL, Newsam JE, Chisholm GD, Hargreave TB. Prognostic significance of biopsy results of normallooking mucosa in cases of superficial bladder cancer. Br J Urol 1983;55:665-9.
22. Witjes JA. Bladder carcinoma in situ in 2003: state of the art. Eur Urol 2004;45:142-6.
23. Slyvester RJ, van der Meijden APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette Guerin reduces the risk of progression patients with superficial bladder cancer:a metaanalysis of the published results of randomized clinical trails.J Urol.2002;168:1964-70.
24. Han RF, Pan JG. Can intravezikalbacillus calmette guarin reduce rekürrens in patients with superficial bladder cancer a meta analysis of randomized trial. Urology 2006;67(6): 1216-23.
25. Babjuk M, Oosterlinck W, Slyvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou J. Guidelines on TaG1 (nonmuscle invazive) bladder cancer. EAU Guidelines 2009 March update;11.

26. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE. An individual patient data meta analysis of long term outcome of randomized studies comparing intravesical mitomisin C versus Basillus Calmette Guerin for non muscle invaziv bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 56:247-56.
27. Pansadaro V, Emiliozzi, De Paulo F, Scarpone P, Pansadoro A, Sternberg C. Long term follow up of G3T1 transitional cell carcinoma of bladder treated with intravesical bacille calmette guerin:18 year experience. *Urology* 2002;59:227-31.
28. Bohle A, Bock PR. Intravesical Basillus Calmette Guerin versus mitomisin C in superficial bladder cancer: formal metaanalysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682-7.
29. Huncharek M, Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus Basilli Calmette Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004;27:522-8.
30. Baniel J, Grauss D, Engelstein D, Sella A. Intravesical Basillus Calmette Guerin treatment for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 1998;52:785-9.
31. Fernandez Gomez J, Solsona E, Unda M. Prognostic factors in patients with non muscle bladder cancer treated Basillus Calmette Guerin: Multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials, *Eur Urol* 2008;53:992-1001.
32. Altuğ MU, Yalçınkaya F. Yüksek riskli kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinde tedavi yaklaşımı. Sümer Baltacı (Editör). *Ürolojide Yeni Ufuklar / Üronkoloji* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2010:215-24.

EKLER

Ek 1

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

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2007 / 197
	PROTOKOL ADI	Mesane tümörü olgularında ve endoskopi endikasyonu konulan diğer hastalarda CIS araştırması amacıyla random biyopsi alınması
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Osman İNCİ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Üroloji Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri (TUBAP)
	FAZİ	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input checked="" type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslar arası	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	12.02.2008	2	<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 04 /06	Tarih: 21. 02. 2008
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Osman İNCİ'nin sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Taylan Özgür KAYA'nın tezinin araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri (TUBAP) tarafından karşılanması koşuluyla gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyî Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi

ÜYELER						
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> İ <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	izinli
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Gürcan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Avukat Banış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan