

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ
ANABİLİM DALI

MESANE KANSERİNDE DERİN TUR FROZEN ÖRNEKLEMENİN RETUR İLE KORELASYONU VE ÖNGÖRÜ DEĞERİ

DR. M. DOĞAN DEĞER

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ
ANABİLİM DALI

**MESANE KANSERİNDE DERİN TUR FROZEN
ÖRNEKLEMENİN RETUR İLE KORELASYONU
VE ÖNGÖRÜ DEĞERİ**

DR. M. DOĞAN DEĞER

UZMANLIK TEZİ

Tez Sorumlusu: PROF. DR. GÜVEN ASLAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. İlhan Çelebi, Prof. Dr. A. Adil Esen, Prof. Dr. Uğur Mungan, Prof. Dr. Güven Aslan, Prof. Dr. Aykut Kefi, Prof. Dr. Ömer Demir, Prof. Dr. İ. Hüseyin Atakan, Prof. Dr. Mete Çek, Prof. Dr. Uğur Kuyumcuoğlu, Prof. Dr. Tevfik Aktöz, Doç. Dr. Ozan Bozkurt, Yard. Doç. Dr. Hakan Akdere'ye teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında aramızdan üzücü şekilde ayrılıp Hakk'ın rahmetine kavuşan hocam Kaan Özdedeli'ye duyduğum özlemi ve emekleri için müteşekkirdiğimi belirtmek isterim.

Tezimin hazırlanmasında her aşamada büyük desteklerini gördüğüm hocalarım Prof. Dr. Güven Aslan, Prof. Dr. Kutsal Yörükoğlu ve Prof. Dr. Burçin Tuna'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerini paylaşan ve yardımdan kaçınmayan; 5 yıllık asistanlık hayatım boyunca çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarım Uzm. Dr. Serdar Çelik, Uzm. Dr. Kaan Çömez, Uzm. Dr. Özgür Gürboğa, Uzm. Dr. Hilmi Sarı, Dr. H. Alperen Yıldız, Dr. Batuhan Yılmaz, Dr. M. Doğu Taşdemir, Dr. Selçuk Özer, Dr. Mustafa Gürses, Dr. Ege Sarıkaya, Dr. Anıl Öcal ve Dr. Burak Yılmaz' a teşekkür ederim. Asistanlık sürem boyunca eğitime katkılarından dolayı poliklinik, servis, ameliyathane, taş kırma ünitesi ve derlenme ünitesi doktor, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu zor ve yoğun süreçte her düştüğümde yanımda olan, bana çalışma arkadaşlığından öte ömürlük bir dost olan Dr. Serdar Madendere'ye ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık sürecinde tanıdığım ve hayatımı en güzel şekilde değiştiren eşim Ecem Büşra Değer 'e desteğini hiç esirgemediği ve sabrından dolayı en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bana inanan ve bugünlerin vizyonunu bende çocukken oluşturan annem Celile Değer, babam Nurettin Değer ve ablalarım Güneş-Deniz-Mehtap' a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Dr. M. Doğan Değer

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	ii
KISALTMALAR	iii
TÜRKÇE ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	3
GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	6
GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA	34
SONUÇ.....	38
KAYNAKLAR	39

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1. Mesane tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü 2016 sınıflama sistemi.

Tablo 2. 2018 TNM sınıflaması

Tablo 3. Nüks ve ilerleme skorlarını hesaplamak için kullanılan parametreler

Tablo 4. Toplam skora göre nüks ve ilerleme olasılığı

Tablo 5. Çalışmaya dahil olma kriterleri

Tablo 6. Çalışmadan dışlama kriterleri

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri ve tümör karakteristikleri

Tablo 8. Frozen ve ReTUR sonuçlarının patolojik evre açısından karşılaştırılması

Tablo 9. Tümör boyutuna göre karşılaştırmalı patoloji sonuçları (T1 ve tüm hastalar)

Tablo 10. Solid-Papiller Tümörlerde Frozen

Tablo 11. T1 ve Solid-Papiller Tümörlerde Frozen

Tablo 12. Kis birlikteliği ve frozen

Tablo 13. Frozenda kas doku varlığının Retura etkisi

Tablo 14. T1 tümörlerde Frozenda kas doku varlığının Retura etkisi

Tablo 15. Frozen patolojilerinin rezidü tümör açısından ReTUR sonuçları ile karşılaştırılması

Tablo-16. T1 tümörlerde Frozen patolojilerinin rezidü tümör açısından ReTUR sonuçları ile karşılaştırılması

KISALTMALAR:

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon

FDA: Amerikan Gıda Ve İlaç Dairesi

KİS: Karsinoma In Situ

MT: Mesane Tümörü

DNA: Deoksiribonükleik Asit

FGFR3: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü–3

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

İSUP: Uluslararası Üropatoloji Derneği

SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom

İVP: İntravenöz Pyelografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

USG: Ultrasonografi

TUR: Transüretal Rezeksiyon

ReTUR: Yinelenen Transüretal Rezeksiyon

TUR-MT: Transüretal Rezeksiyon Mesane Tümörü

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

FDG: Florodeoksiglukoz

Pet-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

BTA: Bladder Tumor Antigen

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

NMP: Nükleer Matriks Protein

RNA: Ribonükleik Asit

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

TNM: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz Sınıflaması

KİOMK: Kasa Invaze Olmayan Mesane Kanseri

KİMK: Kasa Invaze Mesane Kanseri

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma Ve Tedavi Derneği

CUETO: Club Urologico Espanol De Tratamiento Oncologico

ÖZET

MESANE KANSERİNDE DERİN TUR FROZEN ÖRNEKLEMENİN RETUR İLE KORELASYONU VE ÖNGÖRÜ DEĞERİ

Dr. M. Doğan Değer, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Ana Bilim Dalı dogan.deger@deu.edu.tr

Giriş ve Amaç: Kasa invaziv olmayan mesane tümöründe tedavi sistoskopilerle yapılmaktadır. Komplet TUR yapılamadığı ve kas dokusunun örneklenemediği durumlarda ReTUR işlemi yapılmalıdır. Kas dokusunun örneklediği derin TUR işleminden sonra ReTUR ihtiyacı tartışmalıdır. Frozen çalışması ile ReTUR ihtiyacının azaltılması, hem hastanın yeni bir operasyondan kurtulması hem de tedavinin erken aşamada başlaması amaçlanmıştır. İntraoperatif konsültasyon ile ilk TUR işlemi sırasında kas dokusuna ulaşıldığının teyidi ve tümöral dokunun bitip sağlıklı dokuya kadar rezeksiyon yapıldığının gösterilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Kasım 2016 ile Temmuz 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran ve başvuru sonrası yapılan tetkiklerinde mesanede kitlesi olan 27 hasta bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan her hastanın demografik verileri alındı, yapılan tetkikler sonucu mesanede kitlesi olan hastalara sistoskopi yapıldı. Saptanan tümöral oluşumlar rezeke edildi ve TUR sonrası derin dokudan Frozen gönderildi. Ardından patoloji sonucu ile hastalara ReTUR yapıldı. Frozen, TUR ve ReTUR patoloji sonuçları hem ayrı ayrı hem karşılaştırmalı değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaşı 44 ile 89 arasında değişmekte olup ortalama yaş $67,8 \pm 7,2$ idi. 27 hastanın %18,5'i kadın, %81,5'i erkekti. Tümörlerin ortalama boyutu 56,2 mm idi. Tümör patolojik evrelerinin %11,1'i pTa, %88,9'u pT1 olarak değerlendirildi. 27 hastanın 12'sinde Frozen sonucunda rezidü tümör var şeklinde raporlandı, 6'sında ReTUR'da rezidü tümör olduğu, 6'sında ise rezidü tümör olmadığı görüldü. Frozen'ın rezidü tümör tespit etmedeki duyarlılığı: %50, özgüllüğü: %60

tespit edildi. Hastaların 14 ünde Frozen patolojisinde kas dokusunun olduğu görüldü, bunların 1'inde ilerleme, 6'sında nüks yada rezidü görüldü. 13 hastada Frozen patolojisinde kas doku izlenmedi, bunların 5'inde nüks yada rezidü tespit edildi, ilerleme olan hasta yoktu. İlk patolojide kas doku varlığının Frozen-ReTUR sonuçlarında anlamlı bir farka sebep olmadığı görüldü($p=0,571$). Frozen'da kas dokusunu tespit etmede pozitif prediktif değeri: %50, negatif prediktif değeri: %61,5 tespit edildi.

Sonuç: İlk TUR işleminde tümöral dokunun tamamıyla çıkarılması ve kas dokusunun örneklenmesi; kansere bağlı sağkalım, genel sağkalım, progresyon ve nüks üzerine etkisi çok önemlidir. Her merkezde yapılamıyor olması, deneyimli patolog ihtiyacı, hızlı ve etkin yapılmasının zor olması, düşük duyarlılığı ve özgüllüğü olması nedeniyle Frozen'ın bu örnekleme için yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Özellikle yüksek riskli hastalarda ReTUR altın standart olmaya devam etmektedir. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Mesane tümörü,TUR,ReTUR,Frozen

ABSTRACT

CORRELATION AND PROBABILITY VALUE FOR FROZEN SECTION AND TURBT SPECIMENS IN BLADDER CANCER

Dr. M. Doğan Değer Dokuz Eylül University School of Medicine
Department of Urology dogan.deger@deu.edu.tr

Introduction: Treatment of non-muscle invasive bladder tumors is performed by cystoscopy. When complete TUR cannot be performed and muscle tissue cannot be sampled, ReTUR should be performed. The ReTUR requirement is controversial after the deep TUR procedure, where muscle tissue is sampled. Reducing the need for ReTUR by the Frozen study is very important both for the patient to recover from a new operation and to start the treatment at an early stage. The Frozen study was aimed to confirm that muscle tissue was reached during the first TUR procedure and to demonstrate resection of the tumoral tissue until healthy tissue was seen.

Materials and Methods: Twenty-seven patients who applied to Dokuz Eylül University Hospital Urology Clinic between November 2016 and July 2018 were evaluated prospectively after receiving informed consent form. Demographic data were obtained from each patient. Cystoscopy was performed to the patients with bladder mass as a result of the examinations. The tumoral formations were resected and sent frozen through the deep tissue after the TUR procedure. Then, according to the results of pathology, ReTUR was performed. Frozen, TUR and ReTUR pathology results were evaluated separately and comparatively.

Results: The age of the patients ranged from 44 to 89 years, with a mean age of 67.8 ± 7.2 years. Of the 27 patients, 18.5% were female and 81.5% were male. The mean tumor size of the patients was 56.2 mm. Of the tumor pathological stages, 11.1% were Ta, 88.9% were T1, 11.1% were low and 88.9% were high grade. 12 of 27 patients were reported to have residual tumor as a result of Frozen; half of the patients had residual tumor in ReTUR pathologies, and half of them not. Frozen's sensitivity in detecting residual tumor was 50% and specificity was 60%. Frozen pathology revealed muscle tissue in 14 of the patients, 1 of them progress, 6 of them

relapse or residual in ReTUR pathologies. Muscle tissue was not observed in 13 patients in Frozen section, none of them progress, 5 of them relapse or residual in ReTUR pathologies. The presence of muscle tissue in the first pathology did not cause a significant difference in the frozen results ($p=0,571$). Frozen's sensitivity in detecting muscle tissue was 50% and specificity was 61,5%.

Conclusion: Complete removal of tumoral tissues in the first TUR procedure and sampling of muscle tissue; It is very important in terms of its effect on cancer-related survival, overall survival, progression and recurrence. Frozen is not sufficient for this sampling because it cannot be done in every center, because of the need for experienced pathologists, difficult and efficient to perform, low sensitivity and specificity. ReTUR remains the gold standard, especially in high-risk patients. More extensive studies are needed.

Keywords: Bladder cancer, TUR, ReTUR, frozen

GİRİŞ VE AMAÇ:

Mesane kanseri erkeklerde 7. kadınlarda 17. en sık görülen kanserdir, her yıl 430000 yeni vaka bildirilmektedir[1, 2]. Kasa invaziv olmayan mesane kanserinde(KİOMK) tedavi sistoskopilerle yapılmaktadır. Komplet TUR yapılamadığı ve kas dokusunun örneklenemediği durumlarda ReTUR işlemi yapılmalıdır bu da EAU kılavuzunda 2-6 hafta sonra önerilmektedir[3]. Yetersiz yapılan ve frozen ile yeterli derinliğe ulaşıldığı anlaşılamayan TUR işleminden sonra hastaya ek bir operasyon yapılması gerekmektedir[4]. Frozen çalışması ile ReTUR ihtiyacının azaltılması hem hastanın yeni bir operasyondan kurtulması hem de tedavinin erken aşamada başlaması için çok önemlidir. Hastalığın tam evresinin belirlenmesinde yaşanılacak gecikmeler hastalığın evresinin artmasına zemin hazırlamaktadır. Frozen çalışması ile ilk TUR işlemi sırasında kas dokusuna ulaşıldığının teyidi ve tümöral dokunun bitip sağlıklı dokuya kadar rezeksiyon yapıldığının gösterilmesi amaçlanmıştır. Günümüzde frozen çalışması ürotelyal kanserlerde radikal sistektomi sırasında üreter ve üretra cerrahi sınırının tespit edilmesinde kullanılmaktadır ve güvenilirirdir[5].

EAU klavuzlarında TUR sonrası patolojisi pT1 olan hastaların yüzde % 33-55 'inde rezidü tümöral doku kaldığını, %4-25 'inde ReTUR sonrasında kasa invaze tümör çıktığı, ilk TUR'da kas dokusu olmadığında bu riskin %45 'lere çıktığı belirtilmiştir[6]. Frozen çalışması ile ilk TUR işleminde kas dokusunun örneklenmesi, bu sayede sistektomiye giden sürenin kısaltılması ve hastalığın daha erken evrede kür edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca hasta ikinci bir girişimden kurtulacaktır. Bu da hem maliyet açısından hem de hasta memnuniyeti açısından olumlu etki yaratacaktır. Ayrıca KİOMK' lerinde başlanacak intravezikal tedavilerin zaman kaybı olmadan başlamasına olanak sağlanacaktır[7].

GENEL BİLGİLER:

Epidemiyoloji, Etyoloji, Risk faktörleri

Mesane kanseri erkeklerde 7. kadınlarda 17. en sık görülen kanserdir. Kanserler sıklık bakımından 9. Sırada yer alır, kansere bağlı ölümlerde ise 14. sıradadır. 2012 yılında 430000 yeni vaka bildirilmiş ve 165000 kişi kansere bağlı hayatını kaybetmiştir. Hayatın 6. dekatında artmakla birlikte 7-8. dekatta pik yapar[8]. En sık görüldüğü ülkeler Avrupa, ABD ve Mısır'dır. Afrika, Güney Amerika ve Asya'da daha az görülür. Avrupa ve Kuzey Afrikada mortalite oranları yüksektir[9]. Mesane kanserinin görülme sıklığı ve etkisi risk faktörlerine göre değişir. Amerika'da sigaraya bağlı artmış risk görülürken, Afrikada Schistosoma Haematobium enfeksiyonu nedeni ile kronik irritasyona bağlı, Asya ve Avrupanın gelişmiş ülkelerinde ise aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar ile mesleki maruziyete bağlı artmış risk tespit edilmiştir. Bunun dışında diyetle alınan arsenik ve trihalometan gibi bazı maddeler, iyonize radyasyon, siklofosfamid ve pioglitazon kullanımı gibi risk faktörleri tanımlanmıştır[10].

Sigara

Sigara; mesane kanserinin % 50'sinden ve kasa invaze mesane kanserinin(KİMK) % 65'inden sorumludur[11]. Aktif sigara içiminin mesane kanseri gelişmesi riskini 3 kata kadar arttırdığı belirtilmektedir[12]. Sigaranın içinde bulunan katran, polisiklik aromatik hidrokarbon ve aromatic aminler idrarla atılır ve mesanede DNA hasarına neden olarak karsinojen etki gösterebilir[13]. Son 50 yılda sigaranın içeriği çok kez değiştirilmiştir. Katran ve nikotin oranı azaltılmış ancak polisiklik aromatik hidrokarbon oranı arttırılmıştır. Sigara tipleri ve içeriği ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yüksek serbest radikal içeren grupta düşük olan gruba göre artmış mesane kanseri riski tespit edilmiştir[14]. Diğer parametlerde anlamlı fark görülmemiştir.

Çevresel Faktörler

Sanayinin gelişimi ile birlikte iş ve işçi sağlığına gün geçtikçe artan önemin sebebi çevresel faktörlere bağlı artan kanser riskinden kaynaklanmaktadır[15].

Mesane kanseri için, aromatik aminler, boya sanayi, kauçuk, aliminyum, katran ve petrol üretimi, metal üretiminde artmış risk tespit edilmiştir[16]. Ayrıca içme suyundaki arsenik ve trihalometanlar ile artmış risk mevcuttur[17]. Saç boyası ile mesane kanseri arasındaki ilişki henüz tam aydınlatılamamakla birlikte kalıcı saç boyasında artmış risk mevcuttur[18]. Iyozide radyasyonun riski 2-3 kat arttırdığı tespit edilmiştir[19]. İlaçlardan Pioglitazon'nun artmış mesane kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur[20]. Alkilleyici bir ajan olan siklofosamid; hayvanlarda mesane kanseri oluşumuna neden olmuştur. İnsan mesane tümörleri ile de ilişkisi tespit edilmiştir. Üriner metaboliti olan akrolein ile kanserojen etki gösterir[21]. Mesna (2-mercaptoethanesulfonic) kullanımı ile bu etkinin azaltıldığı tespit edilmiştir. Yapay tatlandırıcılarda bulunan sakkarin ve siklamatin yüksek dozlarda hayvan deneylerde kullanımı ile mesane kanserinde artmış risk gösterilmesine rağmen insanlarda etkisi henüz kanıtlanamamıştır.

Kronik İdrar Yolu Enfeksiyonları

Kronik üriner enfeksiyon, taş ve uzun süreli kateterizasyon epitelde skuamoz metaplazi, glandular metaplazi ve malakoplakiye neden olarak karsinom gelişimine neden olabilirler. Uzun süreli üriner kateterizasyon uygulanan paraplejik hastalarda %2-10 oranında artmış mesane kanseri riski tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada bu hastaların %55'nin ürotelyal karsinom, %33'ünde skuamoz hücreli karsinom, %10'unda adenokarsinom geliştiği bildirilmiştir. Bu grubun %43 ünde kalıcı üretral katater, %19 unda suprapubik katater %19 unda temiz aralıklı katater, %14 ünde kondom katater bulunmaktaydı[22]. Tedavi edilmemiş mesane taşlarında da kronik süreç ile artmış risk vardır. Schistosoma haematobium'un neden olduğu schistosomiazis epitelde metaplazik değişikliğe neden olarak skuamoz hücreli karsinom oluşumuna neden olabilmektedir[23]. Bazı çalışmalarda Proteus ve E. coli mesane kanseri oluşumundan sorumlu tutulurken, genitoüriner tüberkülozda mesane kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir.

Moleküler Biyoloji ve Patogenez

Hücrenin yaşam döngüsünde meydana gelen multifaktöriyel etkiler ile değişimler sonucu hücrenin kontrolsüz ve aşırı çoğalması ile sonuçlanan süreç

başlamış olur. İlgili genin baskılanması ya da amplifikasyonu sonucunda karsinogenesiz başlayabilir. Genetik ve moleküler değişiklikler tümörleşen dokunun yapısına göre farklı bölgelerde olabilmektedir. Papiller tümörler RAF/MEK/ERK ve PIK3CA yolağındaki FGFR3 (Fibroblast büyüme faktörü reseptörü) genlerinin değişimi ile bağlantılıdır[24]. Non papiller invaziv tümörler ise p53 ve pRb yolağındaki değişimlerden daha çok etkilenir. İki yolak da 9. kromozomdan kaynaklanmaktadır.

Fgfr-3: Hücre proliferasyonu, migrasyonu ve farklılaşmasında rol oynayan, 4 farklı formu olan polipeptid yapıda bir büyüme faktörüdür. Papillom evresinde %80, pT2-T4 evresinde %16 mutasyonu tespit edilmiştir. Düşük evreli mesane tümörlerinin çoğunda idrarda izlenebilir.

Myelocytomatosis(myc) geni: C-myc geni 8. Kromozomda bulunur; invaziv mesane tümöründe artmış aktivite tespit edilmiştir[25, 26]. Birçok farklı tümör gelişiminde de rol oynadığı bilinmektedir.

Ras geni: İnsanda bulunan ilk onkogendir. Hücre farklılaşması ve bölünmesindeki tüm basamaklarda aktiftir. Mutasyonu mesane tümörü gelişiminin her evresinde görülebilir. Tüm ras onkogenlerinin Guanozin Trifosfat(GTPaz) aktivitesi vardır[27]. Ras onkogenleri arttığında apoptozisi baskılanır; invazyon ve metastaz artar.

Human epidermal growth factor receptor 2/neu(ERBB-2): EGF reseptörünün homoloğu olup hücre büyümesini stimüle eder. Yüksek evreli tümörlerde artmış bulunmuştur[28]. Aşırı ekspresyonunda kanser hücrelerini immünoterapinin hedefi haline getirir.

Retinoblastom geni: Retinoblastom geninin normal protein ürünü (pRb), bir kaç siklin bağımlı kinaz ile fosforlanır, fosforlanmış proteinler hücre çekirdeğinde bulunur ve hücre siklusunda çeşitli basamakları kontrol eder. pRb'nin mutasyon yada delesyon yoluyla inaktivasyonundan dolayı hücreler G1'den S fazına daha kolay geçerler, bu da hücre proliferasyonunu stimüle eder[29]. Bu, mesane kanserlerindeki 13q ve 9. kromozomlardaki delesyonlarda gösterilmiş ve p15, p16, p21, p27 ve p19 genlerindeki anormallikler de moleküler çalışmalarla doğrulanmıştır[30]. Rb baskılanması sonrası apoptozis baskılanır.

P53 geni: İnsan kanserlerinde en sık değişikliğe uğrayan gendir. P53 geninin görevleri arasında hücre proliferasyonunu süprese eden bir transkripsiyon faktör gibi

davranmak hasarlı DNA'lı hücreleri apoptozise yönlendirmek, hasarlı DNA'ların onarımına katkıda bulunmak yer alır[31]. Bu yüzden p53 anomalili mesane kanserlerinin daha agresif davranışlı görünmesi sürpriz değildir[32].

Secreted Frizzled-Related Protein 1 (SFRP-1): 8. kromozomun uzun kolunda lokalizedir. Yüksek evreli tümörlerde sık görülür[33].

Bcl-2 geni: Hücre içi membranlarda bulunan bir antiapoptotik protein olup sitokrom-c lokasyonunu, kaspaz durumunu ve apoptoz ile ilişkili iyon kanallarını kontrol eder[34]. Bcl-2 aşırı ekspresyonu radikal sistektomi spesimenlerinin %32'sinde tespit edilmiş ve daha yüksek patolojik evre, hastalık rekürrensi, sisplatin direnci ve kansere özgü mortalite oranları ile korele olduğu bildirilmiştir[35].

Siklinler: Siklinler hücre döngüsünün kontrol birimidir. Siklin D ve E sırasıyla G1'in başlangıç ve bitiş fazlarından sorumludurlar[36]. Siklin E1 ekspresyonu ilerlemiş patolojik evre, lenfovasküler invazyon, bölgesel lenf nodlarına metastaz durumunda anlamlı derecede azalmıştır[37].

Mesane Kanserlerinin Patolojisi

Mesane kanserlerinin %90'ı ürotelyal karsinom (ÜK), %5-6'sını skuamoz hücreli karsinom, %1- 2'sini adenokarsinom, %1-2'sini de andiferansiye karsinom ve mikst tümörler oluşturmaktadır. Ayrıca lenfoma, koryokarsinom, feokromasitoma ve mezenkimal tümörler gibi epitelyal olmayan tümörler de az oranda görülebilmektedir[38]. Mesane tümörlerinin gelişmesi, endojen moleküler faktörler ve ekzojen faktörlerin rol oynadığı multifaktoriyel bir süreçtir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2016'da kabul edilmiş mesane kanseri sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Mesane tümörlerinde DSÖ 2016 sınıflama sistemi

Ürotelyal Tümörler ➤ İnfiltratif ürotelyal karsinom • Nested • Mikrokistik • Mikropapiller • Lenfoepitelyom benzeri • Plazmositoid • Sarkomatoid • Dev hücreli • Andiferansiye • Lipidden zengin • Berrak hücreli ➤ Non-invaziv ürotelyal karsinom • Ürotelyal karsinoma in-situ • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek derece • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük derece • Non-invaziv papiller ürotelyal neoplazi, düşük malignite potansiyelli • Ürotelyal papillom • İnverted ürotelyal papilloma • Malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon • Ürotelyal displazi Skuamöz Neoplaziler ➤ Pür skuamöz hücreli karsinom ➤ Verrüköz karsinom ➤ Skuamöz hücreli papilloma Urakal karsinom Müllerian tipi tümörler ➤ Berrak hücreli karsinom ➤ Endometroid karsinom	Glandüler Neoplaziler ➤ Adenokarsinom • Enterik • Müsinöz • Karışık ➤ Villöz adenom Nöroendokrin tümörler ➤ Küçük hücreli karsinom ➤ Büyük hücreli karsinom ➤ İyi diferansiye ➤ Paraganglioma Melanositik Tümörler ➤ Malign Melanom ➤ Nevüs ➤ Melanozis Mezenkimal Tümörler ➤ Rabdomyosarkom ➤ Leiomyosarkom ➤ Anjiosarkom ➤ İnflamatuvar myofibroblastik ➤ Perivasküler epitelioid hücreli • Benign • Malign ➤ Soliter fibröz ➤ Leiomyom ➤ Granüler hücreli ➤ Nörofibrom Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler Değişik tümörler ➤ Skene, Cowper ve Littre bezleri karsinomu ➤ Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları ➤ Üst üriner sistemin epitelyal tümörleri ➤ Mesane divertikülünden kaynaklanan tümörler ➤ Üretranın ürotelyal tümörleri
--	---

Malignite Potansiyeli Belirsiz Ürotelyal Proliferasyon

Sitolojik atipi göstermeyen, kalınlaşmış ürotelyal lezyonlardır. Papiller yapı göstermezler. Ürotelyal karsinom öyküsü olan hastalarda ve papiller tümöral doku komşuluğunda sık görülürler.

Ürotelyal Displazi

Displazi, normal ürotelyum ve karsinoma in situ arasındaki epitelyal bulgulardır. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli, normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli çekirdeklere sahiptir[40].

Karsinoma İn Situ (KİS)

Karsinoma in situ ürotelyumun flat bir lezyonudur. Epitel kalınlığının tamamını ya da bir kısmını tutan, büyük irregüler, hiperkromatik nukleuslu hücrelerle karakterizedir. Mitozlar atipik olup genellikle ürotelyumun üst tabakalarında görülür. Gerçek malign bir lezyon olup, invaziv mesane kanserlerinin de öncüsüdür. Sistoskopide eritematöz bir lezyon olarak görünür. Sıklıkla endoskopik olarak tanınmaz[41]. KİS hücreleri idrarda genelde bulunmakta ve %80-90 sitoloji pozitif gelmektedir. KİS multifokaldır ve %90 yüksek dereceli ürotelyal kanser ile birliktelik göstermektedir[42]. Primer KİS %10 hastada görülmektedir. Yüksek dereceli kanserler kasa invazivse %20-75'i, yüzeysel %25'inden fazlası KİS ile birliktedir. KİS asemptomatik olabilir ya da idrara fazla çıkma, sıkışma hissi ve idrar yaparken yanma gibi şiddetli semptomlar oluşturabilir[43]. KİS'in doğal seyri açık değildir ve varlığı kötü prognoz göstergesidir. Tedavisinde intravezikal BCG yaygın olarak kullanılır ve %70' in üzerinde tam yanıt vardır[44]. İntravezikal BCG tedavisine refrakter KİS'de ise sistektomi gibi radikal tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.

Papiller Lezyonlar:

Papillom

Morfolojik olarak normal kalınlıkta ve sitolojide ürotelyum ile döşeli, santral fibrovasküler kor içeren eksofitik papiller büyümelerdir. Ürotelyumun tamamen normal görünümde oluşu ve progresyon riskinin olmaması nedeniyle benign olarak kabul edilmektedir.

Inverted ürotelyal papilloma

Klinik ve patolojik olarak ürotelyal karsinom ile karışabilen, ürotelyal traktın herhangi bir yerinde bulunabilen nadir lezyonlardır. Sistoskopik bakıda lezyonlar polipoid, sesil ya da pedünküle olabilir[45]. Tedavisi eksizyondur.

Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi

Eksofitik ürotelyal papilloma benzeyen fakat ürotelyumun kalınlığı ile karakterize papiller ürotelyal tümördür. Sitolojik atipi minimaldir ya da yoktur. Bu hastalar yeni mesane tümörü gelişimi açısından risk altında olabilir. Düşük dereceli ürotelyal karsinom gibi değerlendirmek ve takip etmek gerekmektedir[46].

Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

Ürotelyum polaritede düzensizlik, sitolojik atipi, tek hücre nekrozu ve genel olarak ürotelyumun bazal seviyesini aşmayan mitotik yapılar görülür[47]. Bu lezyonda progresyon %3-10 arası rekürrens ise %34-38 oranında bildirilmektedir.

Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

Küçük büyütmede tanınabilen, belirgin yapısal ve sitolojik anormalliklerle karakterli tümörlerdir. Hücrel pleomorfizm şiddetli olabilir. Tipik ve atipik mitozlar ürotelyumun her seviyesinde sıklıkla izlenir. Bunlar sıklıkla invaziv hastalığın başlangıcı ile ilişkilidir ve komşu mukozada belirgin KİS alanları görülebilir.

Skvamöz Hücreli Karsinom (SHK)

Mesanenin skuamöz karsinomu seyrek görülürken (%1–7) tipidir. SHK patogenezinde yer alan risk faktörleri; bazı bölgelerde endemik olarak görülen mesanenin şistozomiazis enfeksiyonu, kronik enfeksiyon yada taşa bağlı kronik irritasyon ve uzun süreli kateterizasyon olarak sıralanabilir. Sıklıkla mesanede displastik değişikliklere neden olmaktadır[48]. Skuamöz hücreli kanserlerde radyoterapi ve kemoterapinin etkinliği düşük olduğundan standart tedavi radikal sistektomi ve üriner diversiyondur [49].

Adenokarsinom

Saf glandüler morfolojideki adenokarsinom, mesanede yaklaşık %1-2 oranında görülür. %50-60'ı mesane kubbesinden çıkan tümörlerdir ve urakal kalıntılarla ilişkilidir. Mesane adenokarsinomu kaynağına göre 3 kategoride incelenebilir; primer (%0.5-2), urakal (%0.07-0.34) ve metastatik veya invaziv (mide, barsak, prostat, endometriyum, over) [50]. Adenokarsinomlarda kural olarak tanıda metastaz veya komşuluk yoluyla yayılım dışlandıktan sonra tanı konulur[51]. Primer ve metastatik adenokanser tanısı Wheeler ve Hill tarafından belirtilen kriterlere göre yapılır ki bunlar tümöre eşlik eden sistitis glandularis veya sistitis sistikanın bulunması, tümör yerleşiminin mesane tabanı veya yan duvarlarda olması, neoplastik olmayan mesane epitelinde adenokarsinom yönünde belirgin farklılaşma olmasıdır[52]. Mesane adenokanserinin prognozu, yüksek tümör derecesi ve tanı anında genelde ileri evre olması nedeniyle kötüdür.

Nöroendokrin Karsinom

Mesanenin nöroendokrin karsinomu tüm mesane kanserlerinin %1'den azını oluşturur. Bu gruptaki tümörlerde oldukça agresif ve tanı anında genelde %95 invazyon gösterirler[53]. Mesanede primer karsinoid nadir olarak gözlenir. Bu kitleler benign seyirli olmasına rağmen bazı çalışmalarda %30 oranında metastaz yapabildiği bildirilmiştir.

Mezenkimal tümörler:

Leiomyom mesanede en sık görülen mezenkimal tümördür. Mesanenin tüm kanserlerinin %1 'den azını oluştururlar. İnsidental saptanabilirler, ancak bu tümörler büyüdüklerinde alt üriner sistem semptomları, hematüri ve üriner obstrüksiyon oluşturabilirler.

Mesane Kanserlerinde Semptom, Tanı ve Görüntüleme

Mesane Kanserlerinde Semptomlar

Mesane kanserlerinin en sık semptomu hematüri olup genelde ağrı eşlik etmez, hastaların %85'inde görülür. Mikroskopik hematüri ise hemen hemen bütün hastalarda vardır. İleri evre kanserlerde irritatif işeme semptomları gözlenir ve bu

bulgular KİS yada invazif mesane kanserini düşündürür[55]. Üreteral obstrüksiyona bağlı böbrek yetmezliği, batında ağrı, ödem izlenebilir[56]. Kitle basısına bağlı olarak lenfatik obstrüksiyon ve lenfödem görülebilir.

Tanı:

Son zamanlarda mesane tümörünün erken tanı ve taramasında birçok moleküler araştırma yapılmaktadır ancak mesane kanserinin tanısında halen altın standart olarak kabul edilen yöntem sistoskopidir. Rijit ve fleksibl olmak üzere ki farklı kullanımı mevcuttur. Rijit sistoskoplarda kendi içinde ayrıca kamera açısına göre de ayrılmaktadır. "0" derece ile düz gözlemlene yapılır, "30" derece optik ile mesane tabanı ve mesane duvarının anterolateral kısmı en iyi görülebilir. 70-90 dereceli optik ise mesanenin tavanı ve mesane boynunun değerlendirilmesi için daha kullanışlı optiklerdir[57].

Fleksible sistoskoplarda yanda bulunan ve başparmakla kontrol edilen bir kit ile uç kısmı 180–220 derece kadar kıvrılabilir. Alınan görüntüler kayıt altında tutulabilir.

Görüntüleme

Mesane tümörleri tanısında altın standart sistoskopik görüntüleme ve dokudan alınan biopsinin patolojik incelenmesidir. Radyolojik görüntülemeler, mesane kanseri tanısında yardımcı olmakla birlikte, evrelemesi ve takibinde önemli rol alır hale gelmiştir.

İntravenöz Pyelografi (İVP)

Geçmişte ağrısız hematüri nedeni ile üroloji polikliniğine başvuruda bulunan olguların değerlendirilmesinde ilk seçenek olarak kullanılırdı. O dönem yapılan çalışmalarda mesane kanserinin tespitinde doğruluk oranının %26-86 oranında olduğu bildirilmiştir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan ve ürogenital sistemin tamamının lümenini ayrıntılı gösteren BT ürografinin klinik kullanıma girmesi ile İVP' nin kullanımını sınırlamıştır.

Ultrasonografi (USG)

Uygulanması kolay, ucuz, non-invaziv ve hemen her merkezde bulunabilir olması en büyük avantajı olup mesanenin dolu olması dışında ek bir hazırlık gerektirmez. USG' nin başarısı için uygulayıcının deneyimi çok önemlidir. 0.5 cm'den küçük kubbe ve mesane boynundaki kitleler kolaylıkla gözden kaçabilir. Mesane kanserlerinin %82- 96'sı USG ile tespit edilebilir[58]. Ağrısız hematüri ve irritatif işeme semptomları olan hastalarda ilk görüntüleme yöntemi olarak kullanışlıdır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bu tetkik gereği; mesanenin, tetkikten 2 saat önce tamamen boşaltılması, oral kontrast maddenin 1.5 saat öncesinde hastaya içirilmesi ve İV 100 ml non-iyonik kontrast madde bolus tarzında tetkik başlangıcında verilmesi sağlanır. Kesitler diyafragma düzeyinden simfizis pubise kadar taranır. Ayrıca tetkikten beş dakika sonra kontrast maddenin mesaneye ulaşması sonrasında tekrar dolu mesane görüntüleri elde edilir. Yaygın olarak kullanılmasına karşın literatürde BT'nin lokal evrelemedeki başarısı ile ilgili sonuçlar değişiklik gösterir. Yapılan farklı araştırmalarda mesane kanserlerini evrelemede BT'nin doğruluk oranı %35 ile %92 arasında tespit edilmiştir[59]. Üreterlere uzanım gösteren veya mesane tabanına yerleşen tümörler, BT'de sadece aksiyel düzlemde görüntü alınabilmesi ve mesane duvarıyla prostat, vajen veya seminal vezikül arasında belirgin yağ dokusu olmaması nedeniyle yüksek evrelendirilebilmektedir. Perivezikal yağ dokuya invazyon ve uzak metastazları göstermede faydalıdır ancak özgüllüğü düşüktür[60].

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG incelemesi manyetik alan etkisi ile yapılır. Ayrıntı gösterme gücü Tesla değerine göre değişir. Tetkik sırasında dolu mesane tercih edilir. Koronal ve aksiyel farklı birçok düzlemde görüntü alınır. MRG mesane kanserlerinin evrelendirilmesinde BT'ye göre daha yeni olup, lokal evrelemede daha başarılı olduğu ileri sürülmektedir[61]. Özellikle küçük yüzeyel mesane kanserlerinde daha etkindir. MRG'nin kontrast maddeye ihtiyaç duymadan genişlemiş pelvik damarlarla büyümüş lenf nodlarını birbirinden kolaylıkla ayırt edebilmesi BT'ye göre üstünlüğüdür. Literatürde MRG' nin evrelemedeki doğruluğu %58-%96 arasında bildirilmiştir[62].

MRG aynı zamanda ileri evre mesane kanserlerinde radyoterapi öncesinde prognostik bilgi sağlama açısından ayrıca kemoterapi ve radyoterapiye cevabın değerlendirilmesinde sık kullanılır[63].

Sanal Sistoskopi

BT ile mesaneye hava veya kontrast vererek, MRG ile de idrar dolu mesane olmak üzere birçok farklı teknik kullanılarak sanal sistoskopi için kaynak görüntü oluşturulabilir. Endoskopik görüntünün oluşturulabilmesi için esas olan, mesane duvarı ve lümen arasında yeterli dansite veya intensite gradiyenti oluşturulması gereğidir. Daha sonra elde edilen görüntüler bilgisayar ortamında 3 boyutlu işlenerek sanal endoskopik görüntüler elde edilir. Bu tekniği kullanarak mesane kanseri teşhisinde duyarlılık oranları %60 ile %90 arasında, özgüllük ise %94 olarak bildirilmiştir[64]. Ancak bu teknik kontrast ajan olarak hava-karbondioksit kullanılacak ise kateterizasyon gerektirmesi, İV kontrast madde kullanılacaksa nefrotoksik etkisi, ve radyasyon maruziyeti gibi handikapları barındırmaktadır.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET, dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını yansıtan, tomografik görüntülerin ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı, F-18 florodeoksiglikoz (F-18 FDG) ve karbon (C-11) asetat gibi radyoaktif bileşiklerin kullanıldığı non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. PET-BT florodeoksiglikozun (FDG) tümör hücreleri tarafından alınması temeline dayanır. İnvaziv mesane kanserlerinin büyük kısmında artmış FDG tutulumu saptanmakla birlikte, FDG'nin idrarla atılımı nedeniyle mesanede yüksek miktarda FDG aktivitesinin olması PET'in mesane kanserlerinin primer tanısında kullanımını kısıtlar. Literatürde yer primer tanıdan ziyade evreleme ve yeniden evreleme konularında yoğunlaşmıştır[65].

Evreleme

Mesane kanserleri için "Union International Contre le Cancer" tarafından uygun bulunan ve kabul gören 2002 TNM evrelemesi, 2018 de revize edilmiştir.

Tablo 2. 2018 TNM sınıflaması

T – Primer Tümör Ta: İnvaziv olmayan papiller karsinom Tis: Karsinoma in situ (yassı tümör) T1: Tümör subepitelyal bağ dokuya invaze T2: Tümör kas tabakasına invaze T2a: Yüzeyel kas (iç yarı) T2b: Derin kas (dış yarı) T3: Tümör perivezikal dokuya invaze T3a: Mikroskopik olarak T3b: Makroskopik olarak T4: Tümör sıralananlardan herhangi birine invaze; Prostat, seminal vezikül uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar T4a: Tümör sıralananlardan herhangi birine invaze; prostat, seminal vezikül, uterus veya vajina T4b: Tümör sıralananlardan herhangi birine invaze; pelvik duvar veya abdominal duvar
N: Lenf Nodülleri Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1: Gerçek pelviste (hipogastrik, obtrator, presakral veya eksternal iliak) tek bir lenf noduna metastaz N2: Gerçek pelviste (hipogastrik, obtrator, presakral veya eksternal iliak) birden fazla lenf noduna metastaz N3: Ortak iliak lenf nodlarına metastaz
M: Uzak Metastaz M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz var M1a: Gerçek pelvis dışında lenf nodu metastazı M1b: Diğer uzak metastazlar

Mesane kanseri belirleyicileri

Sitoloji

İnvaziv olmayan mesane kanseri belirteçidir. Sistoskopi sırasında yada işenen idrardan örnekler alınabilir. İdrar sitolojisinin tanısal değeri neoplazinin histolojik derecesiyle, materyalin tedavi öncesi veya tedavi sonrası alınmasıyla, spesimenin kalitesiyle, materyalin elde edilme yöntemiyle ilişkili olarak değişiklikler sergilemektedir. İdrar sitolojisinin mesane kanseri tanısında özgüllüğü %90–95, fakat duyarlılığı %11–76 (sıklıkla %35–40) civarındadır[66]. Yüksek dereceli tümörlerin belirlenmesinde ise idrar sitolojisi daha yüksek duyarlılığa sahiptir (%60–90)[67]. Üst üriner sistemde tümör yada üriner sistemde KİS varlığında pozitifliği sık görülür.

Mesane Kanseri Biyobelirteçleri

a. Nükleer Matriks Protein-22 Testi(NMP22) Testi

Nükleer matriks proteinleri, hücre çekirdeğinin yapısal bir parçasıdır ve nükleer şekle destek sağlar. NMP22 mitozda görevli bir nükleer matriks proteindir. Malign hücrelerde artar ve apoptosis yoluyla idrara karışır. Monoklonal antikorlar ile bu protein üzerindeki epitoplari tanıyan kantitatif elisa testi oluşturulmuştur. Duyarlılığı %40-90 arasında değişmektedir. Üriner sistemdeki taş, enfeksiyon, bph gibi anomalilerden test sonucu etkilendiğinden özgüllüğü düşüktür (%50-70)[68].

b. Bladder Tumor Antigen (BTA) -Stat ve BTA-Trak Testleri

BTA testleri, stromal invazyon sırasında tümör hücrelerinden salınan idrardaki bazal membran faktörlerinin varlığını tespit eder. BTA-Stat testi 2 farklı monoklonal antikor kullanan bir kalitatif immünoassay testidir. BTA-Trak testi ise kantitatif bir ELISA testi olup komplemen faktör H ve komplemen faktör H-ilişkili proteine karşı 2 monoklonal antikor kullanır[69]. Taş, enfeksiyon, BPH, hematüri gibi durumlarda özgüllüğü düşer. Duyarlılıkları %55-85 özgüllükleri ise %45-75 arasında değişmektedir[70].

c. ImmunoCyt

ImmunoCyt testi, immünofloresan ile tümör hücresi antijenlerinin mikroskopik tespitine dayanan immünositolojik bir testtir. Immunocyt testi, idrarda sülfonatlanmış musin-glikoproteinlerin ve glikosile edilmiş karsinoembriyonik antijenlerin immünositolojik ekspresyonunu ölçer. Duyarlılığı %50–86 arasında, özgüllüğü ise %69-79 arasında değişir[71]. BPH, sistit ve hematüri yanlış pozitif sonuca neden olan durumlardır.

d. Urovysion(FISH)

Urovysion, kromozom 3, 7, 17 ve 9p21 lokusunun (P16 tümör baskılayıcı gen) sentromerlerine problemler içeren multipleks bir floresan in situ hibridizasyon (FISH) testidir. Kromozal anomalileri tespit eder. Urovysion duyarlılığı bazı çalışmalarda % 81-84 arasında tespit edilmiştir. Fakat düşük

dereceli tümörlerde bu oran geometrik olarak azalmaktadır[72]. Urovysionun özgüllüğü ise % 92–96 arasında değişmektedir[73]. Sitolojiye olan üstünlüğü tartışma konusudur ancak bu konuda çalışmalar devam etmektedir[74].

e. Bladder Cancer Test (Ubc Test)

UBC iki farklı şekilde analiz edilebilir. Biri ELISA tabanlı bir testtir (UBC IRMA), diğeri ise kalitatif bir POC tabanlı analizdir (UBC Rapid). Her ikisi de idrarda, tümör invazyonunda aktif rol oynayan sitokeratin 8 ve 18'in varlığını tespit eder[75]. Bu testin duyarlılığı %57–83 arasında, özgüllüğü ise %70–90 civarında değişmektedir[76].

RISK GRUPLARI

KİOMK da benzer hasta grupları oluşturarak, tedavi ve izlemin olabildiğince kişileştirme ve standardize edilmesi çabaları halen sürmektedir. Doğal olarak bu amaçlarla yapılacak bir sınıflandırmanın nüks, ilerleme ve mortaliteyi ön görecektir parametrelerin birlikte kullanılmasıyla oluşturulması gerekmektedir. Bu amaçla geliştirilmiş skorlama sistemi EORTC'nin farklı 19 çalışmalarından elde edilen 2596 kasa invaze olmayan mesane kanserli hastaların verileri kullanılarak ve kapsamlı bir analiz yapılarak geliştirilmiştir. Bu skorlama sisteminde kullanılan klinik ve patolojik parametreler tümör sayısı, tümör boyutu, daha önceki nüks oranı, T evresi, KİS varlığı ve tümör derecesidir[77]. Bu çalışmadaki 1. yıldaki nüks oranı %15–61 arasında, ilerleme ise %1–17 arasında değişmektedir. Beşinci yıldaki nüks ve ilerleme olasılığı sırasıyla %31–78 ve %1–45 arasında değişmektedir[78]. Hastalara analiz sonucunda nüks için 0'dan (en iyi prognoz) 17'ye (en kötü prognoz) kadar puan verilmiştir. İlerleme için ise 0 (en iyi prognoz) ile 23 (en kötü prognoz) arasında puanlama yapılmıştır. Tablo 3'de bu parametreler verilmektedir.

Tablo 3. Nüks ve ilerleme skorlarını hesaplamak için kullanılan parametreler

Faktör	Nüks	İlerleme
Tümörün sayısı		
Tek	0	0
2–7 arası	3	3
>8	6	3
Tümör boyutu		
<3cm	0	0
≥3cm	3	3
Önceki nüks oranı		
Primer	0	0
≤1 nüks/yıl	2	2
>1 nüks/yıl	4	2
T evresi		
Ta	0	0
T1	1	4
KİS		
Yok	0	0
Var	1	6
Derece (G)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam puan	0–17	0–23

Tablo 4’de farklı puan aralıklarında olan hastaların 1 ve 5 yıllık olası nüks ve ilerleme oranları verilmektedir.

Tablo 4. Toplam skora göre nüks ve ilerleme olasılığı

Nüks puanı	Olası nüks oranı(%) 1.yılda (%95 GA)	Olası nüks oranı(%) 5.yılda (%95 GA)
0	15(10–19)	31(24–37)
1–4	24(21–26)	46(42–49)
5–9	38(35–41)	62(58–65)
10–17	61(55–67)	78(73–84)
İlerleme puanı	Olası ilerleme oranı(%) 1.yılda (%95 GA)	Olası ilerleme oranı(%) 5.yılda (%95 GA)
0	1,0 (0,4–1,6)	6(5–8)
2-6	0,2 (0–0,7)	0,8 (0–1,7)
7–13	5 (4–7)	17(14–20)
14–23	17(10–24)	45(35–55)

RİSK GRUPLARINA GÖRE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Düşük riskli kasa invaziv olmayan mesane kanserleri (tek pTa, düşük dereceli, 3 cm veya daha küçük boyutta): Çalışmalar bu grupta operasyon sonrası erken dönemde ve tercihen ilk 24 saate tek doz intravezikal instilasyonun uygun olduğunu göstermiştir. Prospektif çalışmalarda TUR-MT'den sonraki mümkün olan en kısa sürede uygulanırsa daha faydalı olacağını göstermiştir[79]. Ancak, yapılan TUR-MT sırasında mesane perforasyonu şüphesi olan veya işlem sonrası makroskopik hematürisi olan olgularda intravezikal instilasyon uygulanmamalıdır. Çünkü bu durumlarda ilacın intraperitoneal ve ekstraperitoneal alana yada kana girişi ciddi morbiditeye yol açabilir.

Orta riskli kasa invaziv olmayan mesane kanserleri (pTa-pT1, düşük dereceli, multifokal, 3 cm'den küçük boyutta): Nüks riskinin daha fazla olduğu bu grupta intravezikal adjuvan tedavi BCG veya kemoterapi ile yapılabilir, hastanın klinik durumuna göre karar verilir. Bu hastalarda tanı anındaki EORTC skoru önemlidir ve operasyon sonrası tedavi buna göre belirlenebilir. Daha yüksek riskli yada progresyon riski artmış olan gruba indüksiyon BCG tedavisi faydalıdır[80]. Daha düşük risk grubuna ise operasyon sonrası erken dönemde tek doz intravezikal kemoterapi yeterlidir. Avrupa Üroloji Derneği pTa-pT1 mesane kanseri kılavuzunda ise düşük rekürrens ve progresyon riski olan hastalarda BCG tedavisine gerek

olmadığı, orta-yüksek rekürrens ve orta progresyon riski olan hastalarda BCG yada kemoterapi instilasyonunun kullanılabileceği, yüksek progresyon riski olan hastalarda ise BCG tedavisinin gerektiği ve BCG kullanılacak ise en az 1 yıl süre ile kullanılması A öneri derecesi ile tavsiye edilmektedir[81].

Yüksek riskli kasa invaziv olmayan mesane kanserleri (pT1, tüm yüksek dereceli karsinomlar, multifokal, rekürren, KİS): Günümüzde yüksek evre invaziv olmayan yada progresyon durumunda sistektomi mesane kanserli hastalarda sıklıkla kullanılan en etkili intravezikal tedavi BCG'dir. Bu hastalar operasyon sonrası 2–6. haftada başlayan intravezikal BCG tedavisinden fayda görebilirler[6]. Birçok çalışmaya rağmen en uygun BCG rejimi ve dozu henüz belirlenmemiştir ancak, sadece 6 haftalık indüksiyon uygulamanın yüksek riskli hastalarda yetersiz kaldığı ile ilgili görüş birliği vardır. Bu grupta idame ile birlikte 1-3 sene tedaviye devam etmek özellikle progresyon riski çok yüksek olan grupta tavsiye edilmektedir[82]. BCG'ye rağmen erken dönemde yüksek riskli nüks görülmesi önerilmelidir[83]. Son çalışmalarda bu gruba çok yüksek risk alt grubu tanımlanmıştır, bu hasta grubunun progresyon riski yüksek olduğundan daha radikal tedaviler önerilmektedir.

Çok yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane kanserleri (pT1 ve KİS birlikteliği, birden fazla pT1 yüksek dereceli karsinom, LVİ invazyon, tekrarlayan pT1 yüksek dereceli karsinom, olağan dışı patoloji): KİOMK hastalarının içerisinde, pT1 yüksek dereceli mesane tümörleri hastalık nüksü ve ilerlemesi açısından yüksek riske sahip olan alt gruptur. Bu hastalarda kansere özgü sağkalım oranı %34'e kadar düşmektedir; bunun altında klinik, biyolojik ve histopatolojik olarak invaziv mesane tümörlerinin karakterine sahip olmaları ve düşük evrelenen klinik gizli pT2 hastalık olması yatmaktadır[84]. Yüksek riskli grupta %30 oranında KİMK'e geçiş olabileceğini bilinmektedir ve bu durum kansere bağlı sağkalımı belirgin şekilde düşürmektedir[85]. EAU'nun 2014 tarihli KİOMK rehberinin tedavi önerileri bölümünde, daha önceden kullanılan düşük, orta ve yüksek riskli KİOMK gruplarının yanında çok yüksek riskli alt grubu tanımlanmıştır:

- pT1 ve eş zamanlı mesanede KİS varlığı,
- pT1 yüksek dereceli karsinom ve eş zamanlı prostatik üretrada KİS varlığı,

- Aynı anda birden fazla ve/veya 3 cm'den büyük olması ve/veya tekrarlamış pT1 yüksek dereceli tümör varlığı,
- Ürotelyal karsinomun nadir görülen histolojik alt tiplerinin varlığı,
- Rezeksiyon dokusunda lenfo-vasküler invazyon varlığı.

Bu hasta grubunda önerilen tedavi mümkün olan en kısa sürede radikal sistektomi ameliyatının uygulanmasıdır[86]. Ancak hastaların bir bölümünde tüm risklere rağmen, gerek hastanın isteği nedeniyle gerek de hastanın eşlik eden yandaş hastalıkları nedeniyle ilk planda radikal sistektomi uygulanması mümkün olmamaktadır. Bu hastalarda mesane koruyucu yaklaşımlar gündeme gelmektedir. EORTC grubunun 30962 numaralı randomize faz 3 çalışmasında, yüksek riskli hasta grubunda 3 yıllık idame ile birlikte tam doz uygulanan BCG tedavisinin 1 yıllık idame uygulanan gruba oranla hastalık tekrarlama oranını azalttığı bildirilmiştir[87]. Ancak hastalık ilerlemesi ve genel sağkalım oranlarında fark saptanmamıştır. Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico (CUETO) grubunun yaptığı randomize prospektif çalışmada KİOMK hastalarında standart doz ile 1/3 azaltılmış doz BCG karşılaştırılmış ve etkinlik açısından her iki uygulama arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak çalışmada, bugün çok yüksek riskli KİOMK tanımı içinde kabul ettiğimiz “mesane içinde eş zamanlı birden fazla (multi fokal) tümör” bulunan hasta grubunda standart dozun daha etkin olduğu ve daha iyi hastalık nüks oranları saptandığı bildirilmiştir[88].

Mesane içine kemoterapi ajanlarının uygulanması yüksek riskli KİOMK hastalarında nadir uygulanan bir yaklaşımdır. Ancak radikal sistektomi uygulanmamış ve intravezikal BCG uygulamasını tolere edemeyen hasta grubuna uygulanabilecek bir tedavidir. Cerrahiye uygun olmayan pT1 yüksek dereceli hastalarda radyotepide mesane koruyucu yaklaşımlar arasında düşünülmüştür. Ancak bu konuda yapılan randomize kontrollü çalışmalar henüz yeterli değildir.

TEDAVİ

Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TURMT)

İlk TUR işleminde başarılı bir operasyon için üç ana hedef vardır;

- Mesane tümörünün histolojik tipi ve derecesini belirleyecek kadar sağlıklı materyal elde edilmesi
- Tümörün derinliği ve invazyonunun değerlendirilmesi için derin doku alınması
- Tüm tümör dokularının yanda sağlıklı görünen dokuyu da içerecek şekilde çıkarılmasıdır.

Elde edilecek patolojik bulgular hem tedaviyi hem de sonrasında uygulanacak takip şemasını belirleyecek ve prognozun öngörülmesini sağlayacaktır[89]. KİOMK' de tedavi tam rezeksiyon ve ardından tek doz yada uzun süreli mesane içine kemoterapi yada BCG tedavisi verilmesidir. Bu işlem doğru bir evreleme ile birlikte aynı zamanda tümörün tekrarını ya da kas dokuya ilerlemesini geciktirecek veya önleyecektir. Tam ve doğru bir rezeksiyon yapıldığını söyleyebilmek için, makroskopik olarak saptanan tüm tümörleri, tümör tabanını ve tümör ile komşu sağlam sınır dokuları ayrı parçalar halinde rezeke etmek, kas dokusunun rezeke edildiğinden emin olmak gerekmektedir[90]. Farklı bölgelerden alınan parçalar ayrı kaplarda ve nereden alındıklarını belirtilerek patologa hızlı şekilde ulaştırılmalıdır. Rezeksiyon sırasında dokunun zedelenmesi patolojik tanıyı güçleştirmektedir bunu önlemek için gereksiz koter kullanımından azami surette kaçınmak gerekir.

KİMK' de tedavi ise adjuvant kemoterapi ile birlikte tanı anından itibaren tercihen 90 günü geçmemek üzere radikal sistektomi yapılmasıdır. Bu nedenle ilk TUR işleminde eğer tümör agresif ve invaze görünümde ise hızlıca tanıya gidilip tedavi planlanmalıdır. Ancak ilk TUR işleminde evreleme %9–49 oranında düşük yapılmaktadır[91]. İlk TUR sonucu oluşabilen evreleme hataları, genellikle bu TURMT'de kas tabakasının olup olmaması, tümörün evresi, tümör sayısı, cerrahın deneyimi gibi nedenlere bağlıdır[92]. T1 tümörlerde geride tümör kalması riski Ta tümörlere göre oldukça fazladır. En önemli bulgu ise, evreleme hatasının rezeksiyon materyalinde kas dokusu bulunmadığı zaman en yüksek olduğudur. Hatalı

evrelendirme kas dokusu bulunan olgularda %14, bulunmayan olgularda %49'dur[93]. TUR tekrarı ile hastalıksız sağkalımı olumlu yönde etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır[94]. Grimm ve arkadaşları 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranlarını ReTUR yapılanlarda %63, yapılmayanlarda %40 olarak bildirmişlerdir. Bu nedenle EAU klavuzlarında bazı hasta gruplarına TUR işleminden 2-6 hafta sonra yinelenen TUR önerilmektedir.

Yinelenen TUR-MT (RETUR)

Mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu, hem teşhis hem de tedavi amacıyla yapılmaktadır. İlk TUR, deneyimli ürologlar tarafından yapılsa bile özellikle invaziv tümör varlığında tüm tümörün temizlenmesinde yeterli değildir. Tümörün patolojik özellikleri, tümöral lezyonun rekürrensinde çok önemli rol oynamaktadır. pT1 mesane tümörlerinde nihai tedaviye karar vermeden önce, ilk TUR'dan 2-6 hafta sonra yinelenen TUR yapılmalıdır[95]. Zira ilk TUR'da patoloji preparatında kas örneği (muskularis propria) olmayan ve pT1 yüksek dereceli olarak raporlanan olgularda, ikincil TUR'da %49-64 oranlarında kas invazyonu çıkmaktadır[96]. Bu oran ilk TUR'da kas dokusu rezeke edilmiş olgularda yaklaşık %10-30'dur[97]. EAU klavuzlarına göre ReTUR endikasyonu olan hastalar;

- İnkomplet TUR
- Tüm pT1 tümörler
- KİS varlığı
- Kas dokusu yokluğunda (pT1+pTa (yüksek dereceli tümör düşünülüyorsa))

Son zamanlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda; ilk TUR materyalinde detrusor kası bulunmadığında ReTUR'un nüks, progresyon, kansere özgü ve genel sağkalım üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu bulmuşlardır[98]. Ancak detrusor kasının mevcut olduğu durumlarda ReTUR'un bu konularda herhangi bir avantajının olmadığını tespit etmişlerdir[99]. Bu nedenle yapılan TUR işleminin klinik açıdan kalitesi detrusor kasını içermesiyle arttığını izlemişlerdir. Ayrıca ReTUR'un en önemli faydalarından bir diğeri ilk TUR işleminin yetersiz yapılması yani detrosör kası içermemesi nedeniyle patolojik olarak düşük evrelendirilmiş KİMK'i tespit etmesidir[100].

GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Kasım 2016'da Dokuz Eylül Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurul onayı (Onay tarihi: 28.11.2016, Onay numarası: 2017/11-32) alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Kasım 2016 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında üroloji polikliniğine başvuran ve başvuru sonrası yapılan tetkiklerinde mesanede kitlesel lezyon bulunan 18 yaş üstü 27 hasta bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra prospektif olarak değerlendirildi. Mesanede kitlesi olan ancak daha önce mesane kanseri tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil olma ve dışlama kriterleri Tablo 5 ve Tablo 6 da verilmiştir.

Tablo 5. Çalışmaya dâhil olma kriterleri
• 18 yaşından büyük olmak • Ultrasonografide mesanede kitlesel lezyon saptanan hastalar • Patolojisi T1 yada yüksek dereceli gelen ya da inkomplet TUR yapılan yada alınan patolojide kas dokusu olmayan hastalar • Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olması. • İstenilen tüm değerlendirmelerin tedavisi, zamanlaması ve doğası da dahil olmak üzere, tüm çalışma koşullarına uymak için istekli ve mümkün olan

Tablo 6. Çalışmadan dışlama kriterleri
• ReTUR endikasyonu olmayan hastalar • Hastanın protokole uyma yeteneğini sınırlayabilecek herhangi bir tıbbi veya psikiyatrik sorunun bulunması

Yapılan sistoskopi esnasında saptanan tümöral oluşumlar rezeke edildi ve TUR sonrası tümöral dokunun rezeke edildiği yerden derin biopsi alındı, ayrı ayrı incelenmek üzere intraoperative konsültasyona gönderildi. Koterizasyonun ardından dokular ayrı ayrı formol içine konuldu, tümör özellikleri (yeri, boyutu, sayısı) belirtilerek patolojik incelemeye alındı. Intraoperatif konsültasyon için gönderilen doku ise hızlıca incelenmek üzere taze doku şeklinde gönderildi. Intraoperatif

konsültasyon sonucu beklenmeden operasyon bitirildi. Hastaların operasyonları alanında deneyimli üç ürolog tarafından yapıldı. Ardından EAU klavuzlarında önerildiği gibi hastalara 2-6 hafta sonra yapılan ReTUR ile birlikte histopatolojik sonuçlar karşılaştırmalı olarak incelendi. Her olguya ilişkin sonuçlar 2016'daki DSÖ'ne göre tümör büyüklük türü, kas doku içerip içermediği, invazyon varlığı ve tümör hücrelerinin anaplazisinin derecesine göre değerlendirildi. Hastaların histopatolojik sonuçları alanında deneyimli iki patolog tarafından değerlendirildi.

İstatiksel İncelemeler:

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 15,0 istatistik programı kullanıldı. Veri yüzde, dağılım, ortalama ve medyan değerleri ile değerlendirildi. Mann-Whitney U test ve Ki Kare testleri uygulandı. Anlamlılık açısından p değerinin $p < 0.05$ olması esas alındı. Duyarlılık, genel pozitif vakalara bölünen gerçek pozitif test sonuçlarının oranı olarak tanımlandı. Özgüllük, genel negative vakalara bölünen gerçek negatif test sonuçlarının oranı olarak tanımlandı. Pozitif prediktif değer; testin pozitif bulduğu vakanın normal popülasyonda hangi oranda pozitif olabileceğinin oranı, Negatif prediktif değer; testin negatif bulduğu vakanın normal popülasyonda hangi oranda negative olabileceğinin oranı şeklinde hesaplandı.

BULGULAR:

Hastaların yaşı 44 ile 89 arasında değişmekte olup ortalama yaş $67,8 \pm 7,2$ idi. 27 hastanın %18,5' i kadın, %81,5' i erkekti. Sistoskopi esnasında %14,8 hastada solid tümör, %85,2 hastada papiller tümör tespit edildi. Hastaların ortalama tümör boyutu 56,2 mm idi. Tümör patolojik evrelerinin %11,1' i pTa, %88,9' u pT1 olarak değerlendirildi, bunların %11,1'i düşük % 88,9' u yüksek dereceliydi. KİS birlikteliğinin %29,6 olduğu görüldü. TUR işlemi bittikten sonra alınan derin frozen örnekleminde kas dokusu hastaların %51,8' inde izlendi. Frozen kesitlerinin %44,4' üne tümör dokusunun varlığı tespit edildi. Hastaların ilk TUR patoloji sonuçları çıktıktan sonra EAU klavuzlarında önerilen gibi erken dönemde ReTUR işlemine alındı. ReTUR' a giden süre ortalama $30,3 \pm 10,2$ gün idi. ReTUR patolojilerinin %40,7' sinde nüks, %3,7' sinde progresyon izlendi. Hastaların demografik özellikleri ve ayrıntılı tümör karakteristikleri tablo 7'de verilmektedir.

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri ve tümör karakteristikleri

Parametreler	N	%
Hasta sayısı	27	100
Kadın	5	18,5
Erkek	22	81,5
Yaş		
<65	11	40,7
>65	16	59,3
Lezyon niteliği		
Soliter	4	14,8
Papiller	23	85,2
Tümör evresi		
pTa	3	11,1
pT1	24	88,9
Tümör derecesi		
Düşük	3	11,1
Yüksek	24	88,9
Eşlik eden KİS		
Var	8	29,6
Yok	19	70,4
Tümör boyutu		
<3 cm	3	11,1
>3cm	24	88,9
ReTURda Nüks		
Var	11	40,7
Yok	16	59,3
ReTURda İlerleme		
Var	1	03,7
Yok	26	96,7
Frozenda kas dokusu		
Var	14	51,8
Yok	13	48,2
Frozenda tümör dokusu		
Var	12	44,4
Yok	15	55,6

Hastaların Frozen ve ReTUR sonuçları patolojik evre açısından incelendi. Frozen'da pT0 tespit edilen 15 hastanın patolojik evresi; ReTUR sonucunda 10 tanesi T0, 2 tanesi pTa, 8 tanesi pT1 olarak raporlandı. Frozen'da pTa gelen 1 hastanın patolojik evresi ReTUR'da T0 geldi. Frozen'da pT1 gelen 11 hastanın patolojik evresi Retur'da; 5'inde T0, 5'inde pT1, 1'inde ise pT2 olarak geldi.

Tablo 8. Frozen ve ReTUR sonuçlarının patolojik evre açısından karşılaştırılması

		RETUR(27)			
		T0 (16)	TA (2)	T1 (8)	T2 (1)
FROZEN(27)	T0 (15)	10	2	3	0
	TA (1)	1	0	0	0
	T1 (11)	5	0	5	1

Lezyon yaygınlığına göre frozen ve TUR sonuçları karşılaştırıldı. Ortalama tümör boyutu 56,2 mm idi. Lezyon boyutuna göre frozen patolojisinde tümör görülme oranında anlamlı fark saptanmadı($p=0,800$). T1 tümörler kendi arasında incelendiğinde ortalama tümör boyutunun genel incelemeye göre 4 cm daha fazla olduğu ancak Frozen patolojisinde tümör görülme oranında anlamlı fark saptanmadığı görüldü($p=0.562$). Tümör boyutuna göre karşılaştırmalı patoloji sonuçları Mann-Whitney U testi ile Tablo-8 da ayrıntılı verilmektedir.

Tablo-9 Tümör boyutuna göre karşılaştırmalı patoloji sonuçları (T1 ve tüm hastalar)

Tüm Hastalar	Frozen'da Tümör Var (12)	Frozen'da Tümör Yok (15)	p
Tümör Boyutu	51.2±22.4	53.3±25.8	0.800
T1 Tümörler	Frozen'da Tümör Var (11)	Frozen'da Tümör Yok (13)	
Tümör Boyutu	54.1±21.1	53.9±26.6	0.562

Lezyon niteliğine göre TUR, Frozen ve ReTUR sonuçlarının karşılaştırmalı incelemesi; nüks yada rezidü ve ilerleme şeklinde yapıldı. ReTUR sonucunda TUR patolojik evresi artarsa ilerleme şeklinde raporlandı. Tümör derecesinde artış yine ilerleme şeklinde raporlandı. ReTUR'da TUR ile aynı patolojik evrede tümör izlenirse nüks yada rezidü şeklinde yorumlandı. Aynı sonuçlar T1 tümörler için ayrıca özelleştirildi. Genel popülasyonda 4 adet solid 23 adet papiller lezyon görüldü ve aralarında Frozen-ReTUR sonuçları açısından anlamlı fark saptanmadı. ($p=0.809$).

T1 tümörlerde ise 4 adet solid 20 adet papiller lezyon görüldü ve aralarında Frozen-ReTUR sonuçları açısından anlamlı fark saptanmadı($p=0.863$). Tümör niteliğine göre karşılaştırmalı patoloji sonuçları Tablo-9 ve Tablo-10 da ayrıntılı verilmektedir.

Tablo-10 Solid-Papiller Tümörlerde Frozen

		RETUR		P
		İlerleme	Nüks Yada Rezidü	
FROZEN	Solid (4)	0	2	0.809
	Papiller (23)	1	9	

Tablo-11 T1 ve Solid-Papiller Tümörlerde Frozen

		RETUR		P
		İlerleme	Nüks Yada Rezidü	
FROZEN	Solid (4)	0	2	0.863
	Papiller (20)	1	8	

İlk TUR işleminde KİS varlığı ile TUR, Frozen ve ReTUR sonuçlarının karşılaştırmalı incelemesi; nüks yada rezidü ve ilerleme şeklinde yapıldı. 8 hastada KİS tespit edildi. Bunların 1'inde ilerleme, 3'ünde nüks yada rezidü saptandı. KİS eşlik etmeyen 19 hastanın 8'inde nüks yada rezidü görüldü, ilerleme izlenmedi. KİS birlikteliğinin Frozen-ReTUR sonuçlarına anlamlı etkisinin olmadığı görüldü($p=0.291$). KİS birlikteliğine göre karşılaştırmalı patoloji sonuçları Tablo-11 de ayrıntılı verilmektedir.

Tablo-12 KİS birlikteliği ve frozen

		RETUR		P
		İlerleme	Nüks Yada Rezidü	
FROZEN	Kis var(8)	1	3	0.291
	Kis yok(19)	0	8	

TUR işleminde kas dokuya kadar yapılan rezeksiyonun Frozen ve ReTUR patolojilerine etkisi incelendi. Ayrıca T1 tümörler kendi arasında özelleştirildi.

Hastaların 14 ünde Frozen patolojisinde kas dokusunun olduğu görüldü, bunların 1'inde ilerleme, 6'sında nüks yada rezidü görüldü. 13 hastada Frozen patolojisinde kas doku izlenmedi, bunların 5'inde nüks yada rezidü tespit edildi, ilerleme olan hasta yoktu. İlk patolojide kas doku varlığının Frozen-ReTUR sonuçlarında anlamlı bir farka sebep olmadığı görüldü($p=0,571$). T1 tümörlere bakıldığından 24 hastanın 14'ünde Frozen patolojisinde kas dokusunun olduğu görüldü, bunların 1'inde ilerleme, 6'sında nüks yada rezidü görüldü. 10 hastada Frozen patolojisinde kas doku izlenmedi, bunların 4'ünde nüks yada rezidü tespit edildi, ilerleme olan hasta yoktu. T1 tümörlerde ilk patolojide kas doku varlığının Frozen-ReTUR sonuçlarında anlamlı bir farka sebep olmadığı görüldü($p=0,659$). Frozen'ın kas dokusu tespit etmede duyarlılığı ve özgüllüğü incelendi, pozitif prediktif değeri: %50, negatif prediktif değeri: %61,5 tespit edildi. T1 tümörlerde ise pozitif prediktif değer: %50, negatif prediktif değer: %60 tespit edildi. Frozen'ın T1 tümörlerde kas dokusu tespit etmedeki duyarlılığı: %35, özgüllüğü: %60 tespit edildi. Kas doku varlığına göre karşılaştırmalı patoloji sonuçları Tablo-12 ve Tablo-13 de ayrıntılı verilmektedir.

Tablo-13 Frozen' da kas doku varlığının ReTUR' a etkisi

		RETUR		P
		İlerleme	Nüks Yada Rezidü	
FROZEN	Kas doku var(14)	1	6	0.571
	Kas doku yok(13)	0	5	

Tablo-14 T1 tümörlerde Frozen' da kas doku varlığının ReTUR' a etkisi

		RETUR		P
		İlerleme	Nüks Yada Rezidü	
FROZEN	Kas doku var(14)	1	6	0.659
	Kas doku yok(10)	0	4	

Frozen ve ReTUR sonuçları rezidü tümör açısından karşılaştırıldı. T1 tümörler de kendi arasında özelleştirildi. 27 hastanın 12'sinde Frozen sonucunda rezidü tümör var şeklinde raporlandı, 6'sında ReTUR'da rezidü tümör olduğu, 6'sında ise rezidü

tümör olmadığı görüldü. 15 hastada ise Frozen sonucunda rezidü tümör yok şeklinde raporlandı, 6'sında ReTUR'da rezidü tümör olduğu, 9'sında ise rezidü tümör olmadığı görüldü. Frozen sonuçlarında rezidü tümör varlığının sonuç patolojiye etkisinde anlamlı fark olmadığı anlaşıldı($p=0,603$). T1 tümörler kendi arasında karşılaştırıldığında 24 hastanın 11'inde frozen sonucunda rezidü tümör var şeklinde raporlandı, 5'inde ReTURda rezidü tümör olduğu, 6'sında ise rezidü tümör olmadığı görüldü. 13 hastada ise Frozen sonucunda rezidü tümör yok şeklinde raporlandı, 5'inde ReTUR'da rezidü tümör olduğu, 8'inde ise rezidü tümör olmadığı görüldü. T1 tümörlerde Frozen sonuçlarında rezidü tümör varlığının sonuç patolojiye etkisinde anlamlı fark olmadığı anlaşıldı ($p=0,431$). Frozen'ın rezidü tümör tespit etmedeki duyarlılığı: %50, özgüllüğü: %60 tespit edildi. T1 tümörlerde ise duyarlılığı: %45, özgüllüğü: %61,5 tespit edildi. Frozen patolojilerinin rezidü tümör açısından ReTUR sonuçları ile karşılaştırılması sonuçları Tablo-14 ve Tablo-15 de ayrıntılı verilmektedir.

Tablo-15 Frozen patolojilerinin rezidü tümör açısından ReTUR sonuçları ile karşılaştırılması

		RETUR		p
		Rezidü tümör var	Rezidü tümör yok	
FROZEN	Rezidü tümör var(12)	6	6	0.603
	Rezidü tümör yok(15)	6	9	

Tablo-16 T1 tümörlerde Frozen patolojilerinin rezidü tümör açısından ReTUR sonuçları ile karşılaştırılması

		RETUR		p
		Rezidü tümör var	Rezidü tümör yok	
FROZEN	Rezidü tümör var(11)	5	6	0.431
	Rezidü tümör yok(13)	5	8	

TARTIŞMA:

Mesane tümörü geniş tedavi yelpazesi olan ve ileri yaşlarda özellikle erkeklerde sık görülen, mortalite ve morbiditesi yüksek ve erken evrede yakalandığında sağkalıma önemli etkisi olan kanser türüdür[101]. Klinik olarak hastalar iki ana kategoriye ayrılır ve bu şekilde tedavi edilirler. Yüzeyel mesane tümörleri KİOMK olarak, yada Muskularis Propria(MP) invazyonu ile KİMK olarak gruplandırılır. Bu gruplar da kendi arasında tümörün lokal ve sistemik yayılımına göre ayrılır[102]. KİOMK' lerinde çok yüksek risk grubu tanımlanmıştır ve bu gruba sistektomi önerilmesi tavsiye edilmektedir. Çünkü bu grupta %30 oranında KİMK' e geçiş olabileceğini bilinmektedir ve bu durum kansere bağlı sağkalımı belirgin şekilde düşürmektedir[103]. Sistektomiye kabul etmeyen hastalara 3 aylık sistoskopi ve idame ile birlikte BCG tedavisi önerilmektedir. Daha düşük risk grubuna ise değişen aralıklarda sistoskopi ve değişen dozlarda BCG tedavisi önerilmektedir[104]. Tüm bu tedavilerin karar verme sürecinde en önemli parametre ilk TUR işleminin ne kadar sağlıklı yapıldığı ile alakalıdır[105]. Bunun en iyi ifadesi; mesane tümörünün histolojik tipi ve derecesini belirleyecek kadar sağlıklı materyal elde edilmesi, tümörün derinliği ve invazyonunun değerlendirilmesi için derin doku alınması, tüm tümöral dokuların yanda sağlıklı dokuyu da içerecek şekilde çıkarılmasıdır[106]. Ancak çeşitli durumlarda bu sonuçlar elde edilememektedir. İlk TUR sonucu oluşabilen evreleme hataları, genellikle bu TURMT'de kas tabakasının olup olmaması, tümörün evresi, tümör sayısı, cerrahın deneyimi gibi nedenlere bağlıdır[107]. İlk TUR işleminde evreleme %9–49 oranında düşük yapılmaktadır. Hatalı evrelendirme kas dokusu bulunan olgularda %14, bulunmayan olgularda %49'dur[108]. TURMT tekrarı ile hastalıksız sağkalımı olumlu yönde etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır[109]. Grimm ve arkadaşları genel popülasyonda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranlarını re-TUR yapılanlarda %63, yapılmayanlarda %40 olarak bildirmişlerdir. Bu nedenle belirli hasta grubuna ilk TUR işleminden 2-6 hafta sonra ReTUR işlemi tavsiye edilmektedir[110]. Sağkalıma pozitif etkisi olmakla birlikte bu tanı ve tedaviye giden süreyi uzatmakta, maliyeti arttırmakta ve hastaya ekstra bir operasyon yapılmasına sebep olmaktadır[91]. ReTUR'un endikasyon sınırını daraltmak için birçok çalışma yapılmaktadır[111]. Bu nedenle ilk TUR işleminde rezeksiyonun geniş ve derin yapılması ve kas dokuyu içerecek şekilde rezeksiyon yapılması üzerinde durulmaktadır. Buna yardımcı olabilecek ek çalışmalar

son zamanlarda sık denenmektedir. Çalışmamızda; yeterli yapılmış TUR ve doğru bir frozen inceleme ile hastalığın nihai tanısının erken konulması, KİOMK de hasta ek bir operasyondan ve olası maliyet ve komplikasyonlarından kurtulması, KİMK de ise hastanın sistektomiye giden sürecini kısaltılması amaçlanmıştır. Ancak mesane duvarının ince olması, trabekülasyon içermesi, tümör lokalizasyon ve boyutunun uygun olmaması, rezeksiyona bağlı gelişen mukozal ödem, görülemeyen intraepitelyal veya submukozal tümör gelişmesi gibi birçok olumsuz faktörden dolayı her hastada, tümör tabanından yeterli doku örneği almak mümkün olmamaktadır. Gontero ve Ark. yaptığı çalışmada kas dokusunu içeren T1 yüksek riskli KİOMK'lerinde ReTUR'un kansere bağlı sağkalım, genel sağkalım, progresyon ve nüks üzerine etkisi olmadığını tespit ettiler[112]. Ayrıca ilk TUR işleminde kas dokusunu içermeyen hasta grubunda ReTUR'da %7-30 oranından düşük evrelendiğini tespit ettiler. Bu hastaların çoğunda aslında KİMK tanısının geciktiği anlaşıldı. Bu da ilk TUR işleminde yapılan rezeksiyonun derinliğinin önemine işaret etmektedir. Çalışmamızda Frozen'da kas dokusunu tespit etmede pozitif prediktif değeri: %50, negatif prediktif değeri: %61,5 tespit edildi. T1 tümörlerde ise pozitif prediktif değeri: %50, negatif prediktif değeri: %60 tespit edildi. Frozen'ın T1 tümörlerde kas dokusu tespit etmedeki duyarlılığı: %35, özgüllüğü: %60 tespit edildi. Bu sonuçlar kas dokusu tespit etmede ReTUR'un Frozen'a üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Mesanenin anatomik yapısı, tümör tabanında kanamaya bağlı koterizasyon ihtiyacı, mesanede kas tabasının her yerde aynı olmayışı, Frozen'da gönderilen dokudan ancak birkaç kesit incelenebilmesi ve TUR işleminin kısıtlı zamanda yapılması gerekliliği Frozen'ın kas doku tespit etmedeki etkinliğini etkilemektedir. Multifokal, yüksek dereceli, yaygın tümörlerde bu etkinin arttığı bilinmektedir.

Ayati ve ark. yaptığı çalışmada ReTUR' da rezidü tümör varlığı; ilk TUR patolojisinde kas doku varlığına ve tümör boyutu göre değişmektedir. Rezidü doku en fazla ilk tümör bölgesinden olmaktadır[113]. Aynı zamanda tümörün evresinin artması da ilk TUR patolojisinde kas doku varlığına, tümör boyutu ve multifokaliteye göre değişmektedir. Ferro ve ark. Yaptığı çalışmada rezidüsü T1 yüksek riskli olan hastalarda kansere bağlı sağkalım, genel sağkalım, progresyon ve nüks üzerine olumsuz etkisi olduğunu tespit ettiler[114]. Ayrıca BCG başarısızlığının da bu hastalarda yüksek olduğunu tespit ettiler. Çalışmamızda Frozen'ın rezidü tümör

tespit etmedeki duyarlılığı: %50, özgüllüğü: %60 tespit edildi. T1 tümörlerde ise duyarlılığı: %45, özgüllüğü: %61,5 tespit edildi. Bu sonuçlar rezidü tümör doku tespit etmede ReTUR'un Frozena üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Yapılan diğer çalışmalar da göz önünde tutulduğunda mesane tümöründe görsel hafızanın özellikle tecrübeye bağlı değişmekle birlikte yetersiz kalabildiğidir. Tümörün tamamiyle temizlendiği düşünülen hastalarda %30' lara varan nüks oranları bunu net açıklayabilmektedir. Özellikle yüksek riskli ve multifokal tümörlerde bu oran artmaktadır. Kas tabakasının mesanenin her yerinde aynı olmaması, tümörün geniş tabanlı yayılımı, TUR için zamanın kısıtlı olması cerrahın işini zorlaştırmaktadır. Bu nedenlerle ilk TUR işleminden bir süre sonra ReTUR yapılması cerraha olası gözden kaçabilecek lezyonları görmek ve işlemin doğasından kaynaklı sorunlarla başa çıkması için olanak tanımaktadır.

Intraoperatif konsültasyon için doku örnekleme mesane kanserinde sistektomi sırasında ureter ve üretra cerrahi sınırdaki tümöral dokunun devamlılığı açısından duyarlılığı %85-95 özgüllüğü %90-98 arasında değişen değerlerde yıllardır güvenle kullanılmaktadır[115]. Frozen incelemesi hızlı ve etkin yapılmak durumundadır. Ancak en iyi merkezlerde bile frozenin güvenilirliği %80-90 arasında değişmektedir. College of American Pathologist, 79.647 olgu konsültasyonu ile yaptıkları Q-Probe çalışmasında %11,8 oranında yanlış tanı konulduğu anlaşılmıştır[116]. Bunun nedenleri arasında; kötü doku örnekleme, yanlış yorumlama, kesit alma hataları, yetersiz öykü, boyanma ve etiketleme hataları yer almaktadır.

Mesanede lamina proprianın kalınlığı anatomik bölgeye göre değişmektedir. Muskularis mukoza, mesanenin her bölgesinde bulunmamakta, olduğu alanlarda ise kalınlığı farklılık göstermektedir. Muskularis mukoza-muskularis propria ayrımı bu nedenlerle zorluk göstermekte, ayrımın olanaksız olduğu durumlar ile de karşılaşılmaktadır. Ayrımda smoothelin ve desmin immünohistokimyasal boyama yöntemleri uygulanmış olmakla birlikte sonuçları güvenilir değildir. Muskularis propria demetlerinin gevşek olması, daha ince görülmesi, farklı yönlere giden demetler şeklinde olması ve kalın duvarlı damar komşuluğunda olması en önemli ayırım kriterleridir[117]. İntraoperatif konsültasyonda bu ayırım daha da zordur. Buna etki eden faktörler; gönderilen dokunun yeterliliği, termoregülasyon, koter artefaktları ve

patoloğun tecrübesi olarak sıralanabilir. Ayrıca sınırlı zamanda karar verilmesi gerekmesi, örnekleme ve yeni kesit alınma kısıtlılığı da etki etmektedir. Üreterdeki yüksek başarı oranı doku kesitinin daha küçük ve düzgün olması, soğuk kesme ile dokunun alınması ve üreterin anatomik yapısından kaynaklanmaktadır. Mesane örneklerinde derin dokudan gönderilen Frozen kesitinin; tümöral dokunun yaygın olabileceği ve kesitinin artabileceğinden dolayı yetersiz kalabileceği ayrıca koterin termoregülasyon etkisi ve artefaktları da mevcut olabileceği unutulmamalıdır[118].



SONUÇ:

İlk TUR işleminde tümöral dokuların tamamıyla çıkarılması ve kas dokusunun örneklenmesi; kansere bağlı sağkalım, genel sağkalım, progresyon ve nüks üzerine etkisi çok önemlidir. Her merkezde yapılamıyor olması, deneyimli patolog ihtiyacı, hızlı ve etkin yapılmasının zor olması, düşük duyarlılığı ve özgüllüğü olması nedeniyle Frozen'ın bu örnekleme için yeterli olmadığı çalışmamızda anlaşılmıştır. Özellikle yüksek riskli hastalarda ReTUR altın standart olmaya devam etmektedir. Daha özelleştirilmiş gruplarda Frozen çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR:

1. Fernandez, M.I., et al., *Epidemiology, prevention, screening, diagnosis, and evaluation: update of the ICUD-SIU joint consultation on bladder cancer*. World J Urol, 2018.
2. Mahdavifar, N., et al., *Epidemiology, Incidence and Mortality of Bladder Cancer and their Relationship with the Development Index in the World*. Asian Pac J Cancer Prev, 2016. **17**(1): p. 381-6.
3. Hamasaki, T., et al., *Efficacy of transurethral resection of the bladder tumor (TUR-BT) for huge bladder cancer*. J Nippon Med Sch, 2010. **77**(4): p. 190-4.
4. Shindo, T., et al., *Clinical significance of definite muscle layer in TUR specimen for evaluating progression rate in T1G3 bladder cancer: multicenter retrospective study by the Sapporo Medical University Urologic Oncology Consortium (SUOC)*. World J Urol, 2014. **32**(5): p. 1281-5.
5. Fenner, A., *Bladder cancer: Accuracy of urethral frozen section*. Nat Rev Urol, 2016. **13**(9): p. 495.
6. Palou, J., et al., *Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought*. World J Urol, 2018. **36**(10): p. 1621-1627.
7. Thiel, T., et al., *Intravesical BCG treatment causes a long-lasting reduction of recurrence and progression in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer*. World J Urol, 2018.
8. Guillaume, L. and L. Guy, *[Epidemiology of and risk factors for bladder cancer and for urothelial tumors]*. Rev Prat, 2014. **64**(10): p. 1372-4, 1378-80.
9. Burger, M., et al., *Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer*. Eur Urol, 2013. **63**(2): p. 234-41.
10. Goossens, M.E., et al., *International pooled study on diet and bladder cancer: the bladder cancer, epidemiology and nutritional determinants (BLEND) study: design and baseline characteristics*. Arch Public Health, 2016. **74**: p. 30.
11. Freedman, N.D., et al., *Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women*. JAMA, 2011. **306**(7): p. 737-45.
12. Hou, L., et al., *Association of smoking status with prognosis in bladder cancer: A meta-analysis*. Oncotarget, 2017. **8**(1): p. 1278-1289.
13. Li, H.M., et al., *Impact of smoking status and cumulative smoking exposure on tumor recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer*. Int Urol Nephrol, 2017. **49**(1): p. 69-76.
14. van Osch, F.H.M., et al., *Tar, nicotine and carbon monoxide yield of UK cigarettes and the risk of non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer*. Eur J Cancer Prev, 2017.
15. Jung, Y.L., et al., *The Economic Burden of Bladder Cancer due to Occupational Exposure*. J Occup Environ Med, 2017.
16. Colin, R., et al., *Bladder cancer and occupational exposure to metalworking fluid mist: a counter-matched case-control study in French steel-producing factories*. Occup Environ Med, 2018.
17. Mendez, W.M., Jr., et al., *Relationships between arsenic concentrations in drinking water and lung and bladder cancer incidence in U.S. counties*. J Expo

- Sci Environ Epidemiol, 2017. **27**(3): p. 235-243.
18. TURati, F., et al., *Personal hair dye use and bladder cancer: a meta-analysis*. Ann Epidemiol, 2014. **24**(2): p. 151-9.
 19. Keehn, A., et al., *Incidence of bladder cancer after radiation for prostate cancer as a function of time and radiation modality*. World J Urol, 2017. **35**(5): p. 713-720.
 20. Li, Z., et al., *Association between pioglitazone use and the risk of bladder cancer among subjects with diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2017. **55**(3): p. 210-219.
 21. Kijima, T., et al., *[Cyclophosphamide-induced bladder cancer: three case reports]*. Hinyokika Kyo, 2003. **49**(8): p. 483-6.
 22. West, D.A., et al., *Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury*. Urology, 1999. **53**(2): p. 292-7.
 23. Botelho, M.C., H. Alves, and J. Richter, *Halting Schistosoma haematobium - associated bladder cancer*. Int J Cancer Manag, 2017. **10**(9).
 24. Knowles, M.A. and C.D. Hurst, *Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity*. Nat Rev Cancer, 2015. **15**(1): p. 25-41.
 25. Watters, A.D., et al., *Genetic aberrations of c-myc and CCND1 in the development of invasive bladder cancer*. Br J Cancer, 2002. **87**(6): p. 654-8.
 26. Zhao, Y., et al., *Association between MYC rs9642880[T] allele and bladder cancer risk: a meta-analysis*. Genet Mol Res, 2015. **14**(4): p. 14745-51.
 27. Gao, T., et al., *The association of RAS association domain family Protein1A (RASSF1A) methylation states and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2012. **7**(11): p. e48300.
 28. Mellon, J.K., et al., *C-erbB-2 in bladder cancer: molecular biology, correlation with epidermal growth factor receptors and prognostic value*. J Urol, 1996. **155**(1): p. 321-6.
 29. Grossman, H.B., et al., *p53 and RB expression predict progression in T1 bladder cancer*. Clin Cancer Res, 1998. **4**(4): p. 829-34.
 30. Santos, M., et al., *In vivo disruption of an Rb-E2F-Ezh2 signaling loop causes bladder cancer*. Cancer Res, 2014. **74**(22): p. 6565-6577.
 31. Du, J., et al., *p53 status correlates with the risk of progression in stage T1 bladder cancer: a meta-analysis*. World J Surg Oncol, 2016. **14**: p. 137.
 32. Liu, A., et al., *Overexpression of G2 and S phase-expressed-1 contributes to cell proliferation, migration, and invasion via regulating p53/FoxM1/CCNB1 pathway and predicts poor prognosis in bladder cancer*. Int J Biol Macromol, 2018. **123**: p. 322-334.
 33. Wang, X., et al., *Methylation and aberrant expression of the Wnt antagonist secreted Frizzled-related protein 1 in bladder cancer*. Oncol Lett, 2012. **4**(2): p. 334-338.
 34. Sakr, S.A., et al., *Expression of c-erb-B2 gene in bladder cancer of Egyptian patients and its correlation with p53 and bcl-2*. Biomed Pharmacother, 2015. **76**: p. 73-81.
 35. Duggan, B., et al., *Bcl-2 expression identifies patients with advanced bladder cancer treated by radiotherapy who benefit from neoadjuvant chemotherapy*. BJU Int, 2000. **86**(6): p. 757.

36. Kopparapu, P.K., et al., *Expression of cyclin d1 and its association with disease characteristics in bladder cancer*. Anticancer Res, 2013. **33**(12): p. 5235-42.
37. Kawamura, K., et al., *Induction of centrosome amplification and chromosome instability in human bladder cancer cells by p53 mutation and cyclin E overexpression*. Cancer Res, 2004. **64**(14): p. 4800-9.
38. Comperat, E., et al., *A practical guide to bladder cancer pathology*. Nat Rev Urol, 2018. **15**(3): p. 143-154.
39. Lopez-Beltran, A., et al., *Urothelial dysplasia of the bladder: diagnostic features and clinical significance*. Anal Quant Cytopathol Histopathol, 2013. **35**(3): p. 121-9.
40. Lopez-Beltran, A., et al., *Dysplasia and carcinoma in situ of the urinary bladder*. Anal Quant Cytopathol Histopathol, 2015. **37**(1): p. 29-38.
41. Haase, R.N. and N. Harving, *Are cystoscopy and urinary cytology sufficient to identify candidates for subsequent biopsy after bacillus Calmette-Guerin treatment in patients with bladder carcinoma in situ?* Scand J Urol, 2015. **49**(4): p. 338-40.
42. Ishii, T., et al., *[Clinical significance of urothelial dysplasia concomitant with superficial bladder cancer]*. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1999. **90**(6): p. 633-8.
43. Wajiki, M., *[Prognostic significance of carcinoma in situ and epithelial dysplasia accompanying bladder cancers]*. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1996. **87**(12): p. 1269-76.
44. Williamson, S.R., et al., *Diagnosis, evaluation and treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: the state of the art*. Crit Rev Oncol Hematol, 2010. **76**(2): p. 112-26.
45. Sweeney, M.K., S. Rais-Bahrami, and J. Gordetsky, *Inverted urothelial papilloma: A review of diagnostic pitfalls and clinical management*. Can Urol Assoc J, 2017. **11**(1-2): p. 66-69.
46. Alrashidy, M., A. Atef, and T.A. Baky, *Immunohistochemical Differentiation between Urothelial Papillomas and Papillary Neoplasms of Low Malignant Potential of the Urinary Bladder*. Asian Pac J Cancer Prev, 2016. **17**(4): p. 1769-72.
47. Schned, A.R., et al., *Survival following the diagnosis of noninvasive bladder cancer: WHO/International Society of Urological Pathology versus WHO classification systems*. J Urol, 2007. **178**(4 Pt 1): p. 1196-200; discussion 1200.
48. Erdem, G.U., et al., *Non-Urothelial Bladder Cancer: Comparison of Clinicopathological and Prognostic Characteristics in Pure Adenocarcinoma and Non-Bilharzial Squamous Cell Carcinoma of the Bladder*. Oncol Res Treat, 2018. **41**(4): p. 220-225.
49. Izard, J.P., et al., *Outcomes of squamous histology in bladder cancer: a population-based study*. Urol Oncol, 2015. **33**(10): p. 425 e7-13.
50. Izzo, L., et al., *A case of relapsing secondary bladder adenocarcinoma after right colonic cancer*. Nat Clin Pract Urol, 2008. **5**(7): p. 403-7.
51. Farhat, M.H., et al., *Secondary adenocarcinoma of the urinary bladder from a primary gastric cancer*. J Med Liban, 2007. **55**(3): p. 162-4.
52. Lughezzani, G., et al., *Adenocarcinoma versus urothelial carcinoma of the*

- urinary bladder: comparison between pathologic stage at radical cystectomy and cancer-specific mortality. Urology, 2010. 75(2): p. 376-81.*
53. Ruoppolo, M., et al., *[Neuroendocrine small-cell bladder cancer: our experience]. Urologia, 2010. 77 Suppl 17: p. 64-71.*
 54. Hofner, T., et al., *Development and characteristics of preclinical experimental models for the research of rare neuroendocrine bladder cancer. J Urol, 2013. 190(6): p. 2263-70.*
 55. Zhou, J., et al., *Lower Urinary Tract Symptoms and Risk of Bladder Cancer in Men: Results From the Health Professionals Follow-up Study. Urology, 2015. 85(6): p. 1312-8.*
 56. Karl, A., et al., *[Bladder cancer--symptoms and diagnosis]. MMW Fortschr Med, 2011. 153(32-34): p. 38-41; quiz 42.*
 57. Retz, M. and A. Karl, *[Bladder cancer : Current diagnosis and treatment modalities]. Urologe A, 2018. 57(6): p. 655-656.*
 58. Oktem, G.C., et al., *The role of transcavitary ultrasonography in diagnosis and staging of nonmuscle-invasive bladder cancer: a prospective non-randomized clinical study. Springerplus, 2014. 3: p. 519.*
 59. Trinh, T.W., et al., *Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. Abdom Radiol (NY), 2018. 43(3): p. 663-671.*
 60. Lawrentschuk, N., S.T. Lee, and A.M. Scott, *Current role of PET, CT, MR for invasive bladder cancer. Curr Urol Rep, 2013. 14(2): p. 84-9.*
 61. Huang, L., et al., *The Diagnostic Value of MR Imaging in Differentiating T Staging of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. Radiology, 2018. 286(2): p. 502-511.*
 62. Verma, S., et al., *Urinary bladder cancer: role of MR imaging. Radiographics, 2012. 32(2): p. 371-87.*
 63. Barentsz, J.O., et al., *Evaluation of chemotherapy in advanced urinary bladder cancer with fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology, 1998. 207(3): p. 791-7.*
 64. Ibanez Munoz, D., et al., *Virtual cystoscopy, computed tomography urography and optical cystoscopy for the detection and follow-up for bladder cancer. Radiologia, 2017. 59(5): p. 422-430.*
 65. Soubra, A., et al., *FDG-PET/CT for Assessing the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder Cancer Patients. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16(5): p. 360-364.*
 66. Abdullah, L.S., *The value of urine cytology in the diagnosis of bladder cancer. Cytopathological correlation. Saudi Med J, 2013. 34(9): p. 937-41.*
 67. Xie, Q., et al., *Diagnostic Value of Urine Cytology in Bladder Cancer. A Meta-Analysis. Anal Quant Cytopathol Histopathol, 2016. 38(1): p. 38-44.*
 68. Wang, Z., et al., *Evaluation of the NMP22 BladderChek test for detecting bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget, 2017. 8(59): p. 100648-100656.*
 69. Mahnert, B., et al., *Measurements of complement factor H-related protein (BTA-TRAK assay) and nuclear matrix protein (NMP22 assay)--useful diagnostic tools in the diagnosis of urinary bladder cancer? Clin Chem Lab Med, 2003. 41(1): p. 104-10.*
 70. Guo, A., et al., *Bladder tumour antigen (BTA stat) test compared to the urine*

- cytology in the diagnosis of bladder cancer: A meta-analysis*. Can Urol Assoc J, 2014. **8**(5-6): p. E347-52.
71. He, H., et al., *ImmunoCyt test compared to cytology in the diagnosis of bladder cancer: A meta-analysis*. Oncol Lett, 2016. **12**(1): p. 83-88.
 72. DimaSHKieh, H., et al., *Evaluation of urovysion and cytology for bladder cancer detection: a study of 1835 paired urine samples with clinical and histologic correlation*. Cancer Cytopathol, 2013. **121**(10): p. 591-7.
 73. Lavery, H.J., et al., *A prospective comparison of UroVysion FISH and urine cytology in bladder cancer detection*. BMC Cancer, 2017. **17**(1): p. 247.
 74. Maffezzini, M., et al., *The UroVysion F.I.S.H. test compared to standard cytology for surveillance of non-muscle invasive bladder cancer*. Arch Ital Urol Androl, 2008. **80**(4): p. 127-31.
 75. Styrke, J., et al., *Evaluation of the diagnostic accuracy of UBC((R)) Rapid in bladder cancer: a Swedish multicentre study*. Scand J Urol, 2017. **51**(4): p. 293-300.
 76. Pichler, R., et al., *Urinary UBC Rapid and NMP22 Test for Bladder Cancer Surveillance in Comparison to Urinary Cytology: Results from a Prospective Single-Center Study*. Int J Med Sci, 2017. **14**(9): p. 811-819.
 77. Rieken, M., et al., *Comparison of the EORTC tables and the EAU categories for risk stratification of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer*. Urol Oncol, 2018. **36**(1): p. 8 e17-8 e24.
 78. Del Zingaro, M., et al., *First and second transurethral resections in intermediate-high risk bladder cancer: impact of the surgeon's volume on the recurrence and progression of primary bladder cancer*. Minerva Urol Nefrol, 2016. **68**(2): p. 194-203.
 79. Sugiura, S., et al., *[Post-Operative Single Immediate Intravesical Instillation Chemotherapy as Prophylaxis for Recurrence after Transurethral Resection of Low Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer]*. Hinyokika Kiyo, 2017. **63**(5): p. 183-187.
 80. Khanna, A., et al., *"Utilization of BCG for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer in an Era of BCG Supply Shortages"*. Urology, 2018.
 81. Veeratterapillay, R., et al., *High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer-Therapy Options During Intravesical BCG Shortage*. Curr Urol Rep, 2016. **17**(9): p. 68.
 82. Poletajew, S., et al., *Predictors and prognostic implications of clinical decisions in patients with primary high-risk non-muscle-invasive bladder cancer - results of a cross country retrospective study*. Neoplasma, 2018. **65**(1): p. 147-152.
 83. Chang, S.S., *Re: Prognostic Factors and Risk Groups in T1G3 Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients Initially Treated with bacillus Calmette-Guerin: Results of a Retrospective Multicenter Study of 2451 Patients*. J Urol, 2016. **195**(5): p. 1382.
 84. Herr, H.W., *High-risk, high-grade (T1G3) bladder cancer: models versus reality*. Cancer, 2009. **115**(23): p. 5366-7.
 85. De Berardinis, E., et al., *T1G3 high-risk NMIBC (non-muscle invasive bladder cancer): conservative treatment versus immediate cystectomy*. Int Urol Nephrol, 2011. **43**(4): p. 1047-57.
 86. Denzinger, S., et al., *[Bladder preservation or initial cystectomy in T1G3 bladder cancer: which parameters help in therapeutic decision-making?]*.

- Aktuelle Urol, 2008. **39**(1): p. 58-61; discussion 62-3.
87. Dalkilic, A., G. Bayar, and M.F. Kilinc, *A Comparison of EORTC And CUETO Risk Tables in Terms of the Prediction of Recurrence and Progression in All Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients*. Urol J, 2018.
 88. Choi, S.Y., et al., *Predicting recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer in Korean patients: a comparison of the EORTC and CUETO models*. Korean J Urol, 2014. **55**(10): p. 643-9.
 89. Liem, E.I. and T.M. de Reijke, *Can we improve transurethral resection of the bladder tumour for nonmuscle invasive bladder cancer?* Curr Opin Urol, 2017. **27**(2): p. 149-155.
 90. Furuse, H. and S. Ozono, *Transurethral resection of the bladder tumour (TURBT) for non-muscle invasive bladder cancer: basic skills*. Int J Urol, 2010. **17**(8): p. 698-9.
 91. Ali, M.H., et al., *Evaluation of second-look transurethral resection in restaging of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer*. J Endourol, 2010. **24**(12): p. 2047-50.
 92. Audenet, F., et al., *Is restaging transurethral resection necessary in patients with non-muscle invasive bladder cancer and limited lamina propria invasion?* Urol Oncol, 2017. **35**(10): p. 603 e1-603 e5.
 93. Han, K.S., et al., *Results of repeated transurethral resection for a second opinion in patients referred for nonmuscle invasive bladder cancer: the referral cancer center experience and review of the literaTure*. J Endourol, 2008. **22**(12): p. 2699-704.
 94. Tae, B.S., et al., *Pathology in repeated transurethral resection of a bladder tumor as a risk factor for prognosis of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer*. PLoS One, 2017. **12**(12): p. e0189354.
 95. Cumberbatch, M.G.K., et al., *Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review*. Eur Urol, 2018. **73**(6): p. 925-933.
 96. Cao, M., et al., *Repeated transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer*. Int J Clin Exp Med, 2015. **8**(1): p. 1416-9.
 97. Naselli, A., et al., *Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. Eur Urol Focus, 2018. **4**(4): p. 558-567.
 98. Bishr, M., et al., *Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer*. Can Urol Assoc J, 2014. **8**(5-6): p. E306-10.
 99. Mostafid, A.H., *Time to re-evaluate and refine re-transurethral resection in bladder cancer?* BJU Int, 2016. **118**(1): p. 9-10.
 100. Lamm, D., *Is a second transurethral resection necessary in T1 bladder cancer?* Nat Clin Pract Urol, 2007. **4**(1): p. 12-3.
 101. DeGeorge, K.C., H.R. Holt, and S.C. Hodges, *Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment*. Am Fam Physician, 2017. **96**(8): p. 507-514.
 102. Chang, S.S., et al., *Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline*. J Urol, 2016. **196**(4): p. 1021-9.
 103. Chamie, K., et al., *Treatment and survival in patients with recurrent high-risk non-muscle-invasive bladder cancer*. Urol Oncol, 2015. **33**(1): p. 20 e9-20 e17.
 104. Akaza, H., *Bladder cancer: Advancing NMIBC treatment beyond current BCG*

- formulations*. Nat Rev Urol, 2016. **14**(1): p. 12-13.
105. Qie, Y., et al., *The value of extensive transurethral resection in the diagnosis and treatment of nonmuscle invasive bladder cancer with respect to recurrence at the first follow-up cystoscopy*. Onco Targets Ther, 2016. **9**: p. 2019-25.
 106. Atta, M.A., et al., *The value of extended good quality transurethral resection of bladder tumour in the treatment of the newly diagnosed bladder cancer*. Arab J Urol, 2017. **15**(1): p. 60-63.
 107. Nieder, A.M. and M. Manoharan, *The role of the surgeon and transurethral resection in the treatment of superficial bladder cancer*. ScientificWorldJournal, 2006. **6**: p. 2626-31.
 108. Dalbagni, G., H.W. Herr, and V.E. Reuter, *Impact of a second transurethral resection on the staging of T1 bladder cancer*. Urology, 2002. **60**(5): p. 822-4; discussion 824-5.
 109. Schulze, M., N. Stotz, and J. Rassweiler, *Retrospective analysis of transurethral resection, second-look resection, and long-term chemometaphylaxis for superficial bladder cancer: indications and efficacy of a differentiated approach*. J Endourol, 2007. **21**(12): p. 1533-41.
 110. Grimm, M.O., et al., *Second transurethral resection of superficial bladder cancer: Long term results of a prospective study*. Journal of Urology, 2002. **167**(4): p. 186-186.
 111. Colombo, R., et al., *Feasibility and Clinical Roles of Different Substaging Systems at First and Second Transurethral Resection in Patients with T1 High-Grade Bladder Cancer*. Eur Urol Focus, 2018. **4**(1): p. 87-93.
 112. Soria, F., et al., *The Impact of Surgical Experience on the Presence of Muscle during Transurethral Resection of the Bladder*. Anticancer Research, 2018. **38**(4): p. 2533-2534.
 113. Ayati, M., et al., *Second Transurethral Resection of Bladder Tumor: Is it Necessary in All T1 and/or High-Grade Tumors?* Urol J, 2018.
 114. Ferro, M., et al., *High-Grade T1 on Re-Transurethral Resection after Initial High-Grade T1 Confers Worse Oncological Outcomes: Results of a Multi-Institutional Study*. Urol Int, 2018. **101**(1): p. 7-15.
 115. Osman, Y., et al., *The value of frozen-section analysis of ureteric margins on surgical decision-making in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer*. Bju International, 2007. **99**(1): p. 81-84.
 116. Gephardt, G.N. and R.J. Zarbo, *Interinstitutional comparison of frozen section consultations. A college of American Pathologists Q-Probes study of 90,538 cases in 461 institutions*. Arch Pathol Lab Med, 1996. **120**(9): p. 804-9.
 117. Paner GP, Montironi R, Amin MB. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variances. Adv Anat Pathol 2017;24:113–127
 118. Goyal, R., et al., *Frozen Section (FS) Analysis of Cancer Containing Bladder Transurethral Resection Specimens (TURB) for the Presence of Muscularis Propria (MP) Invasion*. Laboratory Investigation, 2011. **91**: p. 195a-195a.