



**AFYONKARAHİSAR
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TRANSÜRETRAL REZEKSİYON YAPILAN
MESANE TÜMÖRÜ HASTALARINDA, OBTURATOR
SİNİR BLOĞUNUN NÜKS, PROGRESYON VE
AMELİYAT BAŞARISINA ETKİSİ**

**Arş. Grv. Dr. Osman GERÇEK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Danışman
Prof. Dr. İbrahim KELEŞ**

Üroloji Anabilim Dalı

AFYONKARAHİSAR 2022

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Üroloji Anabilim Dalı

**TRANSÜRETRAL REZEKSİYON YAPILAN MESANE TÜMÖRÜ
HASTALARINDA, OBTURATOR SİNİR BLOĞUNUN NÜKS,
PROGRESYON VE AMELİYAT BAŞARISINA ETKİSİ**

Arş. Grv. Dr. Osman GERÇEK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

AFYONKARAHİSAR 2022

KABUL ONAY SAYFASI

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Transüretral Rezeksiyon Yapılan Mesane Tümörü
Hastalarında, Obturator Sinir Bloğunun Nüks, Progresyon ve
Ameliyat Başarısına Etkisi

Tezi Hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Osman GERÇEK

Tez Savunma Tarihi : 01.09.2022

Tez Kabul Tarihi : 01.09.2022

Tez Danışmanı : Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

İş bu çalışma jürimiz tarafından ÜROLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ:

BAŞKAN
Prof. Dr. İbrahim KELEŞ
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji A.D.

ÜYE
Doç. Dr. Mustafa KARALAR
Afyonkarahisar
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji A.D.

ÜYE
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet SEVİM
Kütahya Sağlık Bilimleri
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji A.D.

ONAY
DEKAN
Prof. Dr. Necip BECİT
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım günden itibaren desteğini ve güvenini her alanda hissettiğim, mesleki gelişimimde büyük katkıları olan, tez yapım aşamasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren kıymetli hocam Prof. Dr. İbrahim KELEŞ'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde büyük katkıları olan, bilgilerini her fırsatta içtenlikle bizimle paylaşan ve üroloji uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Doç. Dr. Mustafa KARALAR'a, Doç. Dr. Arif DEMİRBAŞ'a, Doç. Dr. Haşmet SARICI'ya, Doç. Dr. Kürşad ZENGİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Burhan BAYLAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah GÜREL'e, Dr. Öğr. Üyesi Veli Mert YAZAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tezimin yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Tuba Berra SARITAŞ'a teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimin ilk gününden son gününe kadar beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, dostlukları ile bu süreci kolaylaştıran başta Op. Dr. Kutay TOPAL olmak üzere, Op. Dr. Tevfik ÇETİN'e, Dr. Kemal ULUSOY'a, Dr. Berkay EREN'e, Dr. Melih ŞENKOL'a, Dr. Recep UZUN'a, Dr. Murat Cengizhan ATİK'e, Dr. Umut Emre KOÇ'a teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, ameliyathane ve servis hemşirelerimize, tıbbi sekreterlerimize ve personellerimize teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde çok fazla emekleri olan, desteklerini her an hissettiğim, her koşulda yanımda olan annem, babam, kardeşim ve eşimin ailesine sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu zor ve yorucu süreçte, sevgisini ve ilgisini bir an kaybetmeden yanımda olan sevgili eşim Dr. Hacer Gizem GERÇEK'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Osman GERÇEK
Afyonkarahisar, Eylül 2022

TRANSÜRETRAL REZEKSİYON YAPILAN MESANE TÜMÖRÜ HASTALARINDA, OBTURATOR SİNİR BLOĞUNUN NÜKS, PROGRESYON VE AMELİYAT BAŞARISINA ETKİSİ

Arş. Grv. Dr. Osman GERÇEK

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi
Eylül 2022
Danışman: Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, primer mesane yan duvar tümörü tespit edilen ve TUR-M planlanan hastalarda spinal anesteziye ek olarak uygulanan obturator sinir blokajının (OSB) operasyon süresi, hastanede yatış süresi, komplet rezeksiyon, patolojide kas dokusu varlığı, ikinci rezeksiyon, nüks ve progresyon üzerine etkisini değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize 18-90 yaş arası başvuran ve görüntüleme yöntemlerinde mesane yan duvar tümörü tespit edilen hastalar bilgilendirildikten ve onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Toplam 70 hastaya operasyon öncesi spinal anestezi uygulandı. Hastalar rastgele randomize edildi ve 35 hastaya spinal anesteziye ek olarak OSB uygulandı. Her iki grubun yaş, cinsiyet, tümör boyutu, operasyon süresi, hastane yatış süresi, EORTC nüks ve progresyon skorları, T evresi, tümör derecesi, EAU risk sınıfı verileri incelendi. İki grup obturator refleks gelişimi, perforasyon oluşumu, komplet rezeksiyon, patoloji örneklerinde kas dokusu varlığı, ikinci rezeksiyon ihtiyacı, kas dokusu eksikliği nedeniyle ikinci rezeksiyon ihtiyacı, 1 yıllık nüks ve progresyon oranları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: İki grubun demografik ve hastalığa bağlı verileri karşılaştırıldığında; gruplar arasında yaş, cinsiyet, tümör boyutu, EORTC nüks ve progresyon skorları, risk sınıfı, T evresi, tümör derecesi ve BCG tedavisi açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Obturator refleks gelişimi, OSB yapılan grupta anlamlı olarak daha düşük oranda izlendi ($p=0,002$). Mesane perforasyonu sayısal olarak OSB yapılan grupta daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,198$). Komplet rezeksiyon oranları, OSB yapılan grupta %94.3, yapılmayan grupta ise %74.3 olarak bulundu ve OSB yapılan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,045$). Patoloji örneklerinde kas dokusu varlığı OSB yapılan grupta %91.4, diğer grupta %68.6 olup OSB yapılan grupta daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,034$). İkinci rezeksiyon oranları OSB yapılmayan grupta anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,015$). Kas dokusu eksikliği nedeniyle ikinci rezeksiyon yapılan hasta sayısı OSB yapılmayan grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,106$). 1 yıllık takiplerde OSB yapılan grupta %22.9 oranında nüks saptanırken, OSB yapılmayan grupta bu oran %68.6 olarak bulundu ve 1 yıllık nüks oranı OSB yapılan grupta anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). 1 yıllık progresyon oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,106$).

Sonuç: Yaptığımız araştırmada, spinal anesteziye ek olarak uygulanan OSB'nin, obturator refleksi azaltarak komplet ve kas dokusunu içeren rezeksiyon

oranını artırdığı, ikinci rezeksiyon ihtiyacında ve tümör nüksünde anlamlı derecede azalmaya neden olduğu sonucuna ulaştık.

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri, Obturator sinir blokajı, Tümör nüksü



EFFECT OF OBTURATOR NERVE BLOCK DURING TRANSURETHRAL RESECTION OF BLADDER TUMORS ON THE DISEASE RECURRENCE, PROGRESSION AND SUCCESS OF SURGERY

Arş. Grv. Dr. Osman GERÇEK

Afyonkarahisar University of Health Sciences
Faculty of Medicine Department of Urology Thesis
September 2022
Mentor: Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

ABSTRACT

Objective: In our study, patients with primary bladder lateral wall tumors and TUR planned patients were evaluated. The effects of obturator nerve block (ONB) applied in addition to spinal anesthesia on duration of operation, hospitalization time, complete resection, presence of muscle tissue in pathology, second resection, recurrence and progression were investigated.

Materials and Methods: Patients between the ages of 18-90 who applied to our clinic and whose lateral bladder wall tumor was detected in imaging methods were included in the study after informing them and obtaining their consent. Spinal anesthesia was administered to a total of 70 patients preoperatively. Patients were randomly randomized, and 35 patients received ONB in addition to spinal anesthesia. Age, gender, tumor size, operation time, hospitalization time, EORTC recurrence and progression scores, T stage, tumor grade, EAU risk class data of both groups were analyzed. The two groups were compared in terms of obturator reflex development, bladder perforation, complete resection, presence of muscle tissue in pathology samples, need for second resection, need for second resection due to lack of muscle tissue, 1-year recurrence and progression rates.

Results: Demographic and disease-related data of the two groups were compared. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age, gender, tumor size, EORTC recurrence and progression scores, risk class, T stage, tumor grade and BCG treatment. Obturator reflex development was observed at a significantly lower rate in the ONB group ($p=0,002$). Although bladder perforation was numerically lower in the group ONB, no statistically significant difference was observed ($p=0,198$). Complete resection rates were found to be 94.3% in the ONB group and 74.3% in the non-ONB group, and were statistically significantly higher in the ONB group ($p=0,045$). The presence of muscle tissue in pathology samples was 91.4% in the ONB group and 68.6% in the non-ONB group, which was higher in the ONB group and was statistically significant ($p=0,034$). Second resection rates were found to be significantly higher in the group without ONB ($p=0,015$). Although the number of patients who second resection due to muscle tissue deficiency was higher in the group without ONB, no statistically significant difference was found (0,106). In the 1-year follow-up, 22.9% recurrence was detected in the ONB group. This rate was found to be 68.6% in the group without ONB. The 1-year recurrence rate was significantly lower in the ONB group ($p<0,001$). The 1-year progression rates were compared and no significant difference was found between the groups ($p=0,106$).

Conclusion: In our study, it was observed that ONB applied in addition to spinal anesthesia reduced the obturator reflex. We concluded that it increases the rate of complete and muscle resection, and significantly reduces the need for second resection and tumor recurrence.

Keywords: Bladder cancer, obturator nerve block, tumor recurrence



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Mesane Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi ve Fizyolojisi	4
2.1.1. Mesane Emriyolojisi.....	4
2.1.2. Mesane Histolojisi	5
2.1.3. Mesane Anatomisi ve Fizyolojisi	6
2.2. Mesane Kanseri	10
2.2.1. Epidemiyoloji	10
2.2.2. Etiyoloji	12
2.2.2.1. Sigara	12
2.2.2.2. Mesleki Maruziyet	12
2.2.2.3. Beslenme Alışkanlıkları.....	13
2.2.2.4. Kronik İdrar Yolu Enfeksiyonları.....	13
2.2.2.5. İyonize Radyasyon Maruziyeti	14
2.2.2.6. Diğer Risk Faktörleri	14
2.2.3. Genetik, Moleküler Biyoloji, Patogenez	15
2.2.4. Tanı	16
2.2.4.1. Semptom ve Bulgular	16
2.2.4.2. Görüntüleme	17
2.2.4.3. İdrar Sitolojisi	18
2.2.4.4. Moleküler İdrar Belirteçleri	19
2.2.4.5. Sistoskopi.....	20
2.2.5. Patoloji.....	21

2.2.5.1. Sınıflandırma.....	21
2.2.5.2. Derecelendirme	22
2.2.5.3. Evreleme	23
2.2.5.4. Mesane Kanseri Risk Sınıflaması	25
2.2.6. Tedavi	27
2.2.6.1. Kasa İnvaze Mesane Kanseri Tedavisi	27
2.2.6.2. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri Tedavisi.....	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Hasta Popülasyonu ve Çalışma Dizaynı.....	34
3.2. Cerrahi Teknik ve Obturator Sinir Blokajı Uygulaması	36
3.3. Takip Periyodu	38
3.4. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR	57

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALA	: 5-Aminolevülinik Asid
AUA	: Amerikan Üroloji Derneği
AÜSS	: Alt Üriner Sistem Semptomları
BCG	: Bacillus Calmette Guerin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTA	: Mesane Tümör Antijen
CIS	: Karsinoma İn Situ
CUETO	: İspanyol Ürolojik Onkoloji Grubu
DMPPUN	: Düşük Malignite Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DRM	: Dijital Rektal Muayene
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E. Coli	: Escherichia coli
EAU	: Avrupa Üroloji Derneği
EGFR	: Epidermal Growth Faktör Reseptörü
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
FDG	: Florodeoksiglukoz
FGFR3	: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü-3
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
GSTM1	: Glutatyon-S-Transferaz-1
HER2	: Human Epidermal Growth Faktör Reseptörü
HG	: Yüksek derece
HPV	: Human Papilloma Virüs
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti
İVP	: İntravenöz Pyelografi
KİMK	: Kasa İnvaze Mesane Kanseri
KİOMK	: Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri
KT	: Kemoterapi
LG	: Düşük derece

MESNA	: 2- Mercaptoethanesulfonic
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAT-2	: N-Asetil Transferaz-2
NBI	: Narrow Band İmaging
NMPP-22	: Nükleer Matriks Protein-22
NSAI	: Non-Steroidaİ Antiinflatuar
OR	: Obturator refleks
OSB	: Obturator sinir blokajı
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PTEN	: Protein Tirozin Fosfataz ve Tensin Homoloğu
Rb-1	: Retinoblastom-1
RNA	: Ribonükleik Asit
RT	: Radyoterapi
TİT	: Tam İdrar Tetkiki
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
TUR	: Transüretal Rezeksiyon
TUR-M	: Mesane Tümörünün Transüretal Rezeksiyonu
UICC	: Union International Contre le Cancer
USG	: Ultrasonografi
ÜK	: Ürotelyal Karsinom
VI-RADS	: Vesical Imaging Reporting and Data System

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.	Ürotelyal karsinomların DSÖ 2016 sınıflaması.....	21
Tablo 2.	Mesane kanseri 2017 TNM sınıflaması	24
Tablo 3.	EORTC rekürens ve progresyon skorlama sistemi	25
Tablo 4.	EORTC rekürrens ve progresyon skoru değerlendirme tablosu	26
Tablo 5.	EAU risk sınıflaması	27
Tablo 6.	Grupların demografik ve cerrahi verileri	42
Tablo 7.	EAU risk sınıflamasına göre gruplar arası dağılım.....	43
Tablo 8.	Grupların demografik ve klinik verileri	44
Tablo 9.	Grupların cerrahi komplikasyonlar ve onkolojik sonuçlarının karşılaştırılması	46
Tablo 10.	Değişkenlerin nüks ve progresyon için lojistik regresyon sonuçları	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.	Kloakanın ürorektal septum tarafından ürogenital sinüs ve hindgut olarak ikiye ayrılması.....	4
Şekil 2.	Mesane duvarı katmanlarının histolojik enine kesiti.	5
Şekil 3.	Mesanenin koronal kesitten uzunlamasına açılmış görünümü, trigonun yerleşimi.....	7
Şekil 4.	Kadın ve erkekte mesanenin sagital görünümü ve mesanenin komşulukları.....	8
Şekil 5.	Mesanenin arter ve venleri	9
Şekil 6.	Mesane kanserinin BT görüntüsü.....	17
Şekil 7.	Mesane diyagramı	20
Şekil 8.	Mesane kanseri 1973 DSÖ ve 2004/2016 DSÖ histolojik derecelendirme sistemi	22
Şekil 9.	Obturator sinirin seyri ve addüktör kaslar.....	32
Şekil 10.	OSB’de kullanılan USG, sinir stimülatörü ekipmanları ve uygulanması	37
Şekil 11.	Olympus 26-Fr daimi akımlı rezekteskop ve diğer TUR-P ekipmanları .	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri, ürogenital sistem kanserleri arasında önemli bir yer tutmaktadır ve prevalansı her geçen yıl artmaktadır. Dünya genelinde kanserler arasında, erkek popülasyonda 7. sırada, her iki cinsiyette ise 11. sırada görülen kanser türüdür (1). Ülkemizde yapılan bir prevalans çalışmasında ise, genel popülasyonda 6. sırada, erkek popülasyonunda ise 4. sırada olduğu bildirilmiştir (2). Mesane kanseri, erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha sık görülür (3). Ürogenital kanserler arasında prostat kanserinden sonra 2. sırada görülen kanser türüdür (4).

Mesane malignitelerinin %90'dan fazlasını ürotelyal karsinomlar (ÜK)(transizyonel hücreli karsinom) oluşturur. Skuamoz kanserler ve adenokarsinom ise daha az sıklıkla görülen histolojik tiplerdir (5). Tanı anında mesane kanserlerinin yaklaşık %80'i kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) olarak görülmektedir. KİOMK'in %70'i Ta, %20'si T1 ve %10'u ise karsinoma in situ (CIS) olarak karşımıza çıkmaktadır (6). Ta tümörler ve CIS ürotelyum ile sınırlı olup, mesane duvarının daha derin tabakaları olan lamina propria ve detrusor kasına invaze olmazlar. T1 tümörler ise bazal membranı aşarak lamina propria tabakasına invaze olurlar, ancak detrusor kasına ulaşmamışlardır (4). CIS'lar ise yüksek dereceli kanserler olmakla birlikte yassı konfigürasyon gösterirler.

Sistoskopi ve tümöral lezyona yapılan transüretral rezeksiyon (TUR) KİOMK tanısında altın standart tanı yöntemidir. Sistoskopik bakının yetersiz kaldığı durumların en önemlisi ise CIS lezyonlarıdır. CIS ve yüksek dereceli tümörlerin tespitinde idrar sitolojisi önemli bir yer tutmaktadır (7). Mesane kanseri takibinde kullanılabilecek diğer idrar belirteçleri ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Mesane tümörünün transüretral rezeksiyonu (TUR-M), mesane tümörlerinin tanısında, evrelemesinde ve tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemdir. TUR-M'de amaç hem tümörün histolojik olarak özelliklerini belirlemek hem de tam bir rezeksiyon ile hastalığı tedavi etmektir. Cerrahi tekniğe uygun olarak eksiksiz yapılan bir TUR-M'nin hastalığın prognozunu iyi yönde etkilediği bilinmektedir (8). 1 cm'den küçük çapı olan tümörler enblok olarak rezeke edilmelidir. Daha büyük tümörlerde ise sağlam komşu mesane mukozası ve kas dokusu dahil olacak şekilde fraksiyonlar halinde ayrı ayrı rezeksiyon yapılmalıdır.

Mesane kanserinde sık rekürrens ve progresyon görülmesi sıkı takip protokollerini ve ek tedavi uygulamalarını gerekli kılmaktadır. KİOMK takibi için altın standart yöntem olan sistoskopi, invaziv bir işlem olmasının yanı sıra ciddi maliyet doğuran bir protokoldür (9). KİOMK tanılı hastalarda %50-70 oranında rekürrens ve %15-20 oranında progresyon izlenmektedir (10). KİOMK takibinde rekürrens ve progresyonu öngermek amaçlı çeşitli parametreler ve nomogramlar mevcuttur. Bu parametreler arasında; invazyon derinliği, histolojik derece, tümör sayısı, tümör çapı, rekürrens olup olmaması ve CIS varlığı mevcuttur. Hastalık bu parametrelere göre düşük, orta ve yüksek risk sınıfı olarak ayrılmaktadır. Bu risk sınıflaması, hastanın takip ve tedavi seçiminde önemli farklılıklara neden olmaktadır. KİOMK rekürrens ve progresyon öngörüsü için en sık başvuru alan nomogram, Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından geliştirilen skorlama sistemidir (8). Bu skorlama sisteminde her hasta için parametreler bilgisayar programına girilerek 1 ve 5 yıllık rekürrens, progresyon oranları hesaplanabilmektedir.

Obturator sinir, mesane boynu ve mesane inferolateral bölgesi ile yakın komşuluk içerisinde yer almaktadır. Bu durum posterolateral yerleşimli mesane tümörlerinin rezeksiyonunda elektrokoter ile sinirin uyarılmasına neden olabilir. Addüktör kasları innerve eden obturator sinirin uyarılması ile bacakta ani bir addüksiyon meydana gelir. Obturator refleksi (OR) olarak adlandırılan bu durum mesane yan duvar tümörlerinin %53-100'ünde görülür (11). Her ne kadar operasyon sırasında bacak bağlı olsa da ani spazm, istenmeyen komplikasyonlar ile sonuçlanabilir. Bacağın ani hareketi ile mesane perforasyonu ve buna bağlı inkomplet rezeksiyon, tümör hücrelerinin ekstremitelere yayılımı görülebilir. Perforasyon gelişen hastalarda ek cerrahi girişim gerekebilir. Bu durum postoperatif tek doz kemoterapi instilasyonunun gecikmesine neden olabilir (12). Mesanenin doluluğunun azaltılması, düşük elektrik akım enerjisi kullanma, genel anestezi altında kas gevşetici eklenmesi, 90 derece klasik loop kullanılması, bipolar enerji kaynağı kullanılması obturator refleksi önlemek için önerilen yöntemlerdir (13). Ancak bu yöntemlerin, obturator refleksi önlemede yeterli düzeyde etkin olmadığı bilinmektedir. Çalışmacılar obturator refleksin önlenmesi için obturator sinir blokajının (OSB) en etkin yöntem olduğunu bildirmişlerdir (14, 15). OSB bölgesel olarak ilk kez 1965 yılında Prentiss ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (16). OSB, TUR-M operasyonunda obturator

refleksi önlemenin yanı sıra, obturator nevralji, multiple skleroz, paraplejide addüktör spazma bağlı ağrının giderilmesinde, kalça ağrılarının tedavisinde de kullanılan bir yöntemdir (17). OSB’de gelişen yeni teknikler, ultrasonografi ve sinir stimülatörlerinin kullanımı blokaj başarısını ciddi oranda artırmıştır (18, 19).

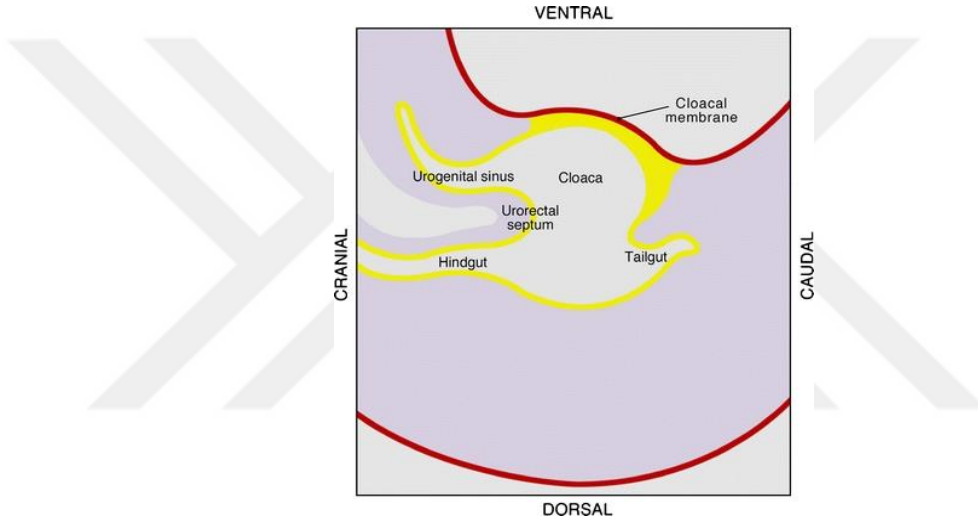
TUR-M’de ana hedefin makroskopik tümörün tamamen rezeke edilmesi olduğu düşünüldüğünde, özellikle yan duvar tümörlerinde obturator refleks gelişmesi ile oluşacak komplikasyonlar önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde, OSB’nin obturator refleksi azaltarak, perforasyonu, eksik rezeksiyon oranını ve tümör nüksünü azalttığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (20-22). Çalışmaların birçoğu, OSB’nin obturator refleks ve perforasyon gelişimi üzerine etkisi ile sınırlı kalmıştır. Bunlardan yola çıkarak; çalışmamızda obturator bloğun, kasa invaziv olmayan mesane yan duvar tümörü bulunan hastalarda, obturator refleks gelişimi, mesane perforasyonu, hastane yatış süresi, komplet rezeksiyon, 1 yıllık tümör nüksü ve progresyonu üzerine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi ve Fizyolojisi

2.1.1. Mesane Emriyolojisi

Membranöz kloaka, fetal hayatın 11. gününde kloakal membran ile amniyotik kaviteden ayrılır. Embriyonik hayatın 4. haftasında, kloakal membrana göç eden mezenşimal hücrelerin oluşturduğu kalıntı ile ürorektal septum oluşmaya başlar. Bu aşamada, kloakal membran önünde ürogenital sinüs, arkasında ise hindgut ürorektal septum tarafından ayrılmaya başlar (Şekil 1) (23-25).



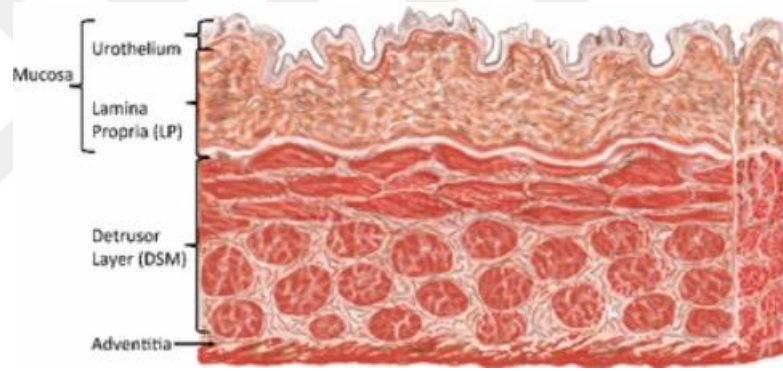
Şekil 1. Kloakanın ürorektal septum tarafından ürogenital sinüs ve hindgut olarak ikiye ayrılması (26).

Ürogenital sinüse mezonefrik kanalların açıldığı nokta, ürogenital sinüsü kaudal ve kranial olmak üzere ikiye ayırır. Mesaneyi, erkekte prostatik üretra ve membranöz üretrayı, kadında ise tüm üretrayı, kranial (vezikoüretal) kanal oluşturur (24). Ürogenital sinüsün kaudal kısmı ise fallik kanal olarak adlandırılır. Fallik kısımdan ise erkekte penil üretra, kadında ise vestibulum vajina meydana gelir (27). Kranial kanal gelişim sürecinin başında allontois ile bağlantılıdır. Allontoisin 15. haftada oblitere olması sonrası mesane apeksini umblikusa bağlayan urakus meydana gelir. Mesane 18. haftaya kadar inişine devam eder. 20. haftada mesane umblikustan tamamen ayrılır. Erişkinde urakus, median umblikal ligament adını alır (25).

Mesane mukozası ürogenital sinüsten geliştiğinden dolayı endodermal kökenli iken trigon ve orifis mukozası ise mezodermal kökenlidir. Trigon ve orifis mukozası ilerleyen dönemde endodermal epitel ile yer değiştirir ve sonuçta tüm mesane mukozası endodermal kaynaklı epitel ile kaplanmış hale gelir. Mukozanın daha derin tabakaları olan lamina propria, muskularis propria ve seroza (adventisya) ise splanknik mezodermal kaynaklıdır (28).

2.1.2. Mesane Histolojisi

Mesane duvarı içten dışa sırasıyla; epitelyal tabaka (ürotelyum), lamina propria, muskularis propria ve adventisya tabakalarından oluşur. Epitelyal tabaka ve lamina propria beraber tunika mukoza olarak isimlendirilir (Şekil 2) (29). Mesane duvarının katları, rezeksiyon materyalinin patolojik evrelemesi ve tedavi planı açısından kritik öneme sahiptir.



Şekil 2. Mesane duvarı katmanlarının histolojik enine kesiti (29).

Epitelyal tabaka; mesanenin iç yüzeyini döşeyen tabakadır. Çok katlı transizyonel (değişici) hücreli epitelden meydana gelir. Transizyonel hücreli epitel, ürotelyum olarak da adlandırılır. Bu epitel yapısının transizyonel olarak adlandırılmasının sebebi; nonkeratinize skuamoz epitel ile psödostratifiye kolumnar epitel arasında bir geçiş formu görüntüsünde olmasıdır (30). Mesanenin yanı sıra üreterler, böbrek renal pelvisi ve böbrek kaliksleri de aynı epitel ile döşelidir. Mesane boşken epitel hücreleri 5-6 sıra kalınlığında iken, dolu mesanede 3-4 kat kalınlığında ve yassılaştırmış olarak izlenir. Bu durum epitelin idrar depolanmasına adaptasyonunun bir göstergesidir. Epitel tabakası; yüzeyel hücreler, intermediyer hücreler ve bazal hücreler olmak üzere 3 hücre tabakasından meydana gelir. Yüzeyel

hücreler en iç tabaka olup, idrar ile ilişkili bölümdür. İntermediyer hücreler orta epitel tabakası olup, kontrakte mesanede 5 hücre kalınlığındadır ve bazal membranın uzun eksenine dik olarak sıralanırlar. Bazal hücreler ise sadece boş hücrede izlenen küboidal hücreler olup, ince bir tabaka halinde sıralanırlar (31).

Lamina propria; epitel bazal membranı ile muskularis propria arasında bulunan damar yapılarından zengin tabakadır. Lamina propriada damar yapıları dışında duysal sinirler, lenfatik kanallar, elastik lif içeren gevşek bağ dokusu bulunur. Bu elastik lifler mesanenin kasılma ve gevşemesinde rol alırlar. Lamina propriada ince ve devamlılık göstermeyen kas lifleri bulunur. Genellikle orta kısımlarda ve ince duvarlı damarlar ile birlikte görülen bu kas lifleri muskularis mukoza tabakasını oluşturur. Tümör evrelemesini ve tedavi şeklini değiştirebileceğinden dolayı, bu ince ve devamlı olmayan kas liflerinin, muskularis propria tabakasındaki kalın ve düzenli kas lifleri ile karıştırılmaması gerekir (32, 33).

Muskularis propria; ortada sirküler, içte ve dışta longitudinal uzanım gösteren 3 tabaka kas demetinden meydana gelir. Bu kas demetleri mesane boynunda ayrı tabakalar şeklinde izlenirken, mesanenin diğer kısımlarında birbirine karışmış halde bulunurlar. Mesane boynunda bulunan kas demetleri, kadında üretranın proksimal kısmına, erkekte prostat fibromuskuler dokusuna kadar uzanım gösterir. Yaşa ve mesane kasılma fonksiyonlarına bağlı olarak muskularis propria kalınlığı farklılık gösterir. Mesane kanseri evrelemesi yapılırken muskularis propria invazyonu, yüzeysel ve derin olarak ikiye ayrılır (31, 32).

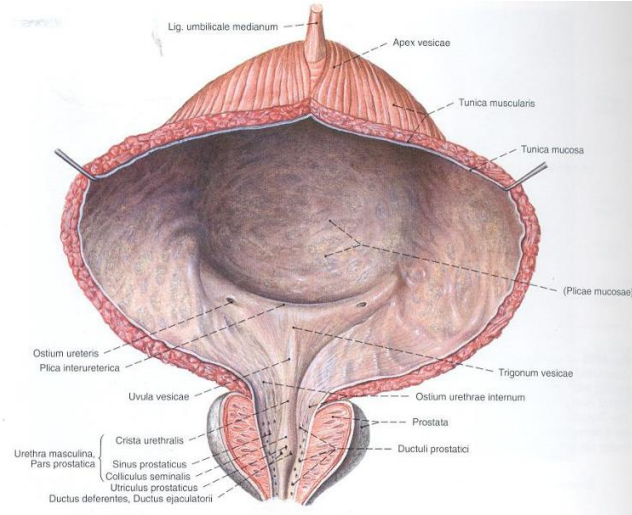
Tunika adventisya (seroza); mesaneyi besleyen damarlar ve innerve eden sinirlerin içinden geçtiği en dış tabakadır. Mesane çevresi bağ dokusu ile devamlılık gösterir. Sadece mesane süperior kısmının periton ile komşuluğu vardır ve bu kısmın serozası mevcuttur (33).

2.1.3. Mesane Anatomisi ve Fizyolojisi

Mesane, idrar depolama ve boşaltma görevi olan, pelvik bölgede yerleşimli, erişkinde 400-500 ml hacime sahip muskuler yapıda lümenli ekstraperitoneal bir organdır. Normal mesane kalınlığı 3-5 mm arasında olup, idrar dolumu ile bu kalınlık azalır (34). Erişkinlerde, mesane boşken simfizis pubisin posteriorunda yerleşimlidir. Mesane üçgen piramit şeklinde bir yapıya sahip olup tabanı posteriorda

ve inferiorda, apeksi ise anteriorda ve süperiorda bulunur. Median umblikal ligament, mesanenin apeksinden umblikusa kadar ekstrapéritoneal yağ dokusu içerisinde uzanır. Mesanenin tepesi apeks vesika, tavanı fundus vesika, apeks ile fundus arasında kalan orta bölüm korpus vesika, mesane boynu ise serviks (kollum) vesika olarak isimlendirilir. Ayrıca boş mesanede, üst yüzey ve alt-yan yüzeyler de belirgindir (35). İki üreterin mesaneye açıldığı ostium üreterisler (üreter orifisi) ve mesane boynu arasında kalan üçgen şeklindeki bölgeye trigon ismi verilir (Şekil 3) (36). Trigonda mesanenin diğer bölümlerinden farklı olarak submukozal doku bulunmaz ve mukoza kas dokusuna yapışmıştır. Bundan dolayı trigon mukozası mesane dolumu ve boşalması sırasında her zaman düz görülür ve yer değiştirmez. Trigonun kas dokusu da diğer mesane bölümlerinden farklıdır. Üreterden gelen düz kaslar trigonda devamlılık gösterir ve üretranın düz kaslarıyla devam eder (37).

Mesane boynu, anatomik ve fonksiyonel olarak farklı değerlendirilmesi gereken bir yapıdır. Üretra, mesane detrusör kası ve trigon yapılarının birleştiği bölümdür. İnternal üretral sfinkterin, mesane boynundaki düz kas liflerinin birleşmesi ile oluştuğu düşünülmektedir (38). İnternal üretral sfinkter, özellikle eksternal üretral sfinkteri hasar görmüş erkek hastalarda kontinans için önemli bir görev üstlenir (39).

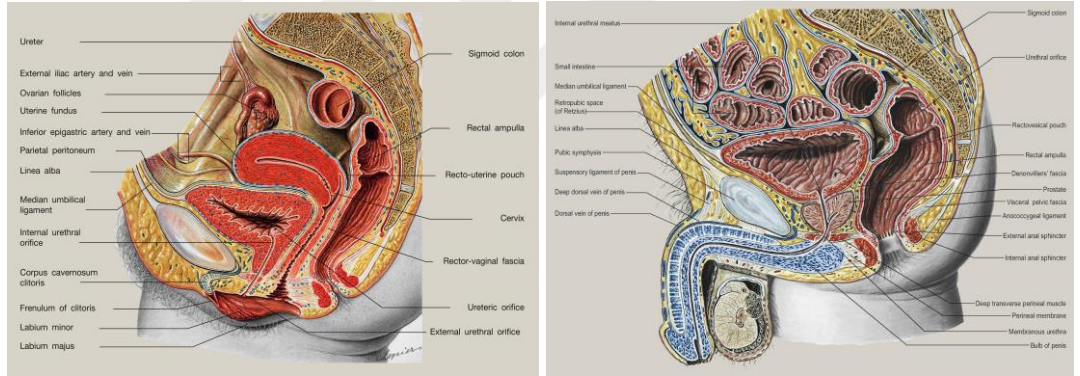


Şekil 3. Mesanenin koronal kesitten uzunlamasına açılmış görünümü, trigonun yerleşimi (36).

Periton, mesanenin sadece üst yüzünü örter. Bu bölümde erkeklerde, sigmoid kolon ve ileum anslarıyla, kadında ise uterus ve ince barsak anslarıyla yakın

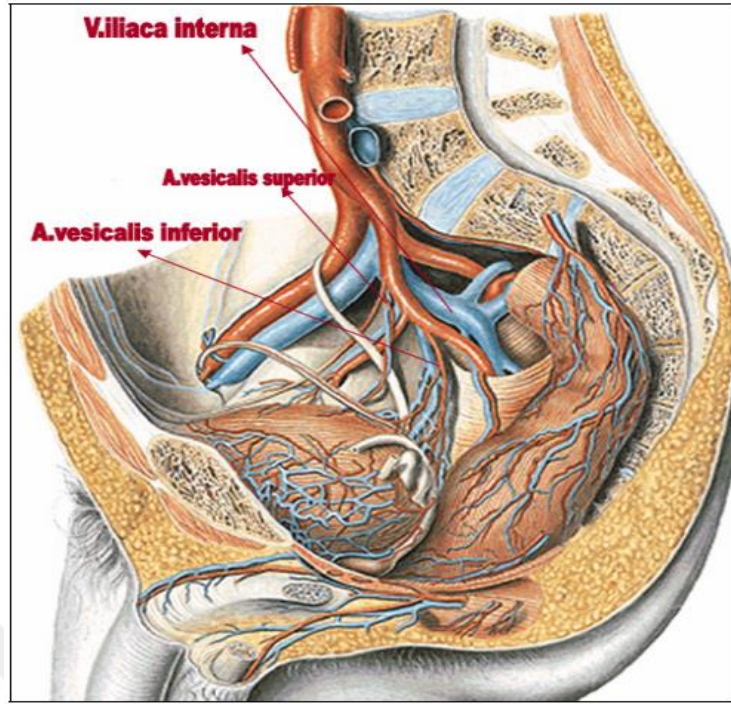
komşuluk içerisinde. Mesane üst yüzünde bulunan periton, pelvis yan duvarlarına doğru uzanım gösterir. Peritonun sonlanması ile oluşan boşluğa ekskavatio vezikouterina ismi verilir. Mesane dolumu ile birlikte, peritonda yukarı doğru hareket eder ve mesane duvarı, karın ön duvarının hemen altına yerleşir. Mesanenin alt lateral yüzeyleri, simfizis pubisin arka yüzü, levator ani ve internal obturator kaslar ile komşudur. Mesane ile simfizis pubis arasında bulunan boşluğa spatium prevezikale (Retzius aralığı) ismi verilir. Retzius aralığında gevşek bağ ve yağ dokusu ile Santorini ven pleksusu bulunur. Ayrıca bu aralıkta bulunan m. pubovezikalis ve lig. pubovezikalis ostium uretra internumun miksiyon sırasında açılmasına yardımcı olur (38, 40).

Mesane tabanı, erkekte rektum ile kadında ise vajina ön duvarı ve uterus ile komşudur (Şekil 4) (41). Erkekte mesane ve rektum arasında Denonviller fasyası, seminal veziküller ve vas deferensin ampullası yer alır. Denonviller fasyası üroonkoloji cerrahilerinde önemli bir referans noktası olarak değerlendirilir.



Şekil 4. Kadın ve erkekte mesanenin sagittal görünümü ve mesanenin komşulukları (41).

Mesanenin arteriyel kanlanması internal iliak venin dallarından sağlanır. İnternal iliak venin anterior dalından köken alan inferior, orta ve süperior vezikal arterin yanı sıra zengin pleksus ağları ile internal iliak venin diğer arterlerinden de beslenmektedir. Mesane ve prostat çevresinde bulunan venöz pleksuslar ve derin dorsal ven, internal iliak vene drene olur (Şekil 5) (36). Mesanenin lenfatik drenajı, eksternal iliak, internal iliak, obturator, common iliak, sakral lenf nodları aracılığı ile sağlanır (42).



Şekil 5. Mesanenin arter ve venleri (36).

Mesaneinin innervasyonu, otonom sinir sistemi içerisinde bulunan bulunan sempatik ve parasempatik sinir lifleri ve bunların afferent dalları ile sağlanır. Sempatik innervasyon torakal 10-11 ve lumbal 1-2 medulla bölgesinden köken alan hipogastrik sinir ile sağlanır. Parasempatik innervasyondan ise sakral 2-4 segmentinden kaynaklanan pelvik sinir sorumludur. Parasempatik uyarı, muskarinik reseptörler aracılığı ile detrusor kasında kasılmaya internal üretral sfinkterde gevşemeye neden olur. Sempatik uyarı ise beta reseptörler aracılığı ile detrusor kasında gevşeme, alfa reseptörler aracılığı ile mesane tabanı ve mesane boynunda kasılmaya neden olur. Sonuç olarak detrusor kontraksiyonu ve miksiyondan parasempatik sistem sorumlu iken, detrusor relaksasyonu ve idrar depolanmasından sempatik sistem sorumludur (43, 44). Mesanede afferent duysal sinirler parasempatik ve sempatik sistem ile medulla spinalise taşınır. Dokunma, ısı, ağrı duyuları sempatik sistem ile taşınırken, gerilme ve dolgunluk hissi parasempatik sistem ile taşınır (43).

2.2. Mesane Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji

Kanserler, özellikle son yıllarda tanı konulma sıklığının artması ile birlikte önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri haline gelmiştir. Ürogenital kanserler arasında prostat kanserinden sonra ikinci en sık görülen kanser mesane kanseridir. Her yıl yaklaşık 350.000 yeni mesane kanseri tanısı konulmakta ve 150.000 ölümden sorumlu tutulmaktadır (4). Dünya genelinde erkeklerde 7. en sık görülen kanser iken toplam popülasyonda 11. sık görülen kanser türüdür (1). Ülkemizde yapılan bir prevelans çalışmasında erkeklerde 4. sırada, genel popülasyonda ise 6. sırada sık görülen kanser türü olduğu saptanmıştır (2). 2006 yılında ülkemiz sekiz ilinde sağlık kayıtları üzerinden yapılan bir çalışmaya göre, mesane kanserinin kadınlarda insidans hızı 2.5/100.000, erkeklerde ise 19.6/100.000 olarak bulunmuştur (45). Dünya çapında yaşa standartize insidans hızı erkeklerde 9.0/100.000, kadınlarda 2.2/100.000 olarak belirtilmiştir (46). 2012 yılında dünya genelinde mesane kanserine bağlı ölüm oranı yıl başına; erkeklerde 3.2/100.000, kadınlarda 0.9/100.000 olarak tespit edilmiştir (47).

Mesane kanseri gelişmiş ülkelerde daha fazla insidansa sahip olup, coğrafi bölgeye göre de görülme sıklığında farklılıklar mevcuttur (4). Bu farklılıklara; tanı yöntemleri, çevresel etkenler, ırk ve genetik faktörler neden olabilir. Mesane kanseri beyaz ırkta, Afro-Amerikanlara göre daha fazla görülmesine rağmen genel sağkalım olarak beyaz ırkta daha iyi seyretmektedir (48). Mesane kanseri insidansı coğrafi olarak farklılıklar gösteriyor olup, Kuzey Amerika, Orta Doğu ve Avrupa'da daha sık görülürken, Afrika ve Asya'da daha az görülmektedir (49). Avrupa'da en sık Güney Avrupa ülkeleri olan İspanya ve İtalya'da görülürken, ülkemizde ise Orta Karadeniz bölgesinin insidansı diğer bölgelere göre yüksek bildirilmiştir (1). Gelişmiş ülkelerde, mesane kanserinin en sık görülen histolojik tipi olan ÜK daha baskındır. Avrupa ve Amerika'da ÜK %95-97 oranında görülürken, Afrika'da %60-90 civarındadır. Afrika'da %10-40 oranında skuamoz hücreli karsinom görülür ve ÜK'ye göre daha agresif seyirlidir. En sık skuamoz hücreli mesane kanseri görülen ülke ise, endemik Schistosoma enfeksiyonu nedeniyle Mısır'dır (50).

Erkek ve kadında, mesane kanseri tanı yaşı, tanı anındaki patolojisi, hastalık seyri açısından farklılıklar mevcuttur. Mesane kanserinde cinsiyetler arasındaki farklılıkların, karsinogen maddelere maruz kalma oranı, enzimatik yıkım süreçleri, hücrel ve fizyolojik farklılıklar olduğu düşünülmektedir (51). Mesane kanseri erkeklerde 3-4 kat fazla görülmesine karşın prognozu kadınlara göre daha iyi seyirlidir. Mesane kanserine bağlı mortalite verilerinde erkeklerin mortalite oranı kadınların 2 katı olup, tanı konulma sıklığına göre düşük gözükmemektedir. Kadınlarda tüm kanserlere bağlı mortalitede mesane kanseri oranı %1.5 iken erkeklerde bu oran % 3 tür (52). İlk tanı anında kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranlarda ileri evre mesane kanseri tespit edilmektedir. Tanı yaşı kadınlarda 68, erkeklerde 66 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda tümör multifokalitesi erkeklere göre daha yüksek, tümör çapı daha büyük ve adjuvan intravezikal tedavi gereksinimi daha fazla olmaktadır (53). Aynı histolojik parametrelere sahip evre 4 mesane kanseri hastalarında, sağkalımın kadınlarda daha kısa olduğu gösterilmiştir (54). Ayrıca kadınlarda nonürotelyal mesane kanseri oranı erkeklerden 2 kat daha fazladır ve bu kanserler ürotelyal kanserlere göre daha agresif seyirlidir (55). Erkeklerin daha fazla kimyasal ve sigaraya maruz kalmaları, erkeklerde mesane kanseri insidansının daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir ancak kadınlarda mortalitenin ve ileri evre hastalığın nedenleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Kadınlarda postmenapozal dönemde değişen steroid hormon dengesinin, erkeklerde androjen yüksekliğinin mesane kanseri ile ilişkisinin olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (51, 56).

Yaş, mesane kanseri için bağımsız bir risk faktörü olup yaşla birlikte insidans artar. Mesane kanseri herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte ortalama tanı yaşı 65-70 dir. 35 yaş altında ender görülür ve hastaların %90'ı 60 yaş üstüdür (57). Mesane kanseri insidans pik yaşı 85 olup bu yaş akciğer kanserinden 10 yıl daha fazladır. Karsinogenezlerin idrar ile dilüe olması ve akciğere göre daha geç karşılaşılması, kümülatif etkinin daha geç olmasının mesane kanseri pik yaşını artırdığı düşünülmektedir (58). İleri yaş ile birlikte onkogen ve tümör supresör genlerin dengesinde bozulma, deoksiribo nükleik asit (DNA) mutasyonlarının tamirinde azalma meydana gelmekte ve kanser insidansında artış yaşanmaktadır. Mesane kanseri gelişimi ile ilgili de birçok onkogen ve tümör supresör gen tanımlanmıştır (59). Erken yaşta saptanan mesane kanserinin daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir. Bu durumun genç hastalarda tedaviye uyumun yüksek

olmasından ve yaşlı hastalarda agresif tedavilerden kaçınmadan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (51).

2.2.2. Etiyoloji

Mesane kanseri etyolojisinde; sigara, mesleki kimyasal maruziyetler, genetik faktörler, diyet, kronik enfeksiyon, radyasyon, ilaçlar gibi bir çok faktör rol oynar (60). Karsinojenlerin hedef DNA'da oluşturduğu hasar ile tümörögenезis başlar ve devam eder.

2.2.2.1. Sigara

Mesane kanseri etyolojisinde en iyi bilinen risk faktörü sigaradır. Vakaların yaklaşık %50'si sigara ile ilişkilidir. Sigara içme süresi, sayısı, çeşidi, inhalasyon miktarı ile farklılık göstermekle birlikte sigara içenlerde mesane kanseri gelişme riski 4 kat daha fazladır (61). Sigaranın içinde bulunan aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonların üriner sistemde karsinojen etki gösterdiği bilinmektedir (62). Sigara hem KİOMK, hem de kasa invaziv mesane kanserinde (KİMK) progresyon, rekürrens, tedavi başarısızlığı ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Yüksek mortalite ile ilişkisi, kanserin evresi, derecesi, tümör boyutu gibi faktörlerden daha zayıftır (63, 64). Sigara içimini bırakan kişilerde mesane kanseri riski her geçen yıl azalır. İlk 1-4 yılda %30-35, 25 yıl sonra %60 oranında risk azalmasına rağmen hiç sigara içmeyen birinden daha fazladır (65).

2.2.2.2. Mesleki Maruziyet

Dünyada sanayileşmesinin gelişmesi ile birlikte kimyasal karsinojenler önem kazanmıştır. Mesane kanseri için ikinci en önemli risk faktörü olarak görülmektedir. Mesane kanseri vakalarının %5-25'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir (66). İlk olarak 19. yüzyılda boya sanayisinde kullanılan aromatik aminlerden anilin'in mesane kanseri ile ilişkisi saptanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda, 2-naftilamine, 4-aminobifenil, 4-nitrobifenil, 4-4-diaminobifenil (benzidine) ve 2-amino-1-naftol mesane kanseri ile ilişkili bulunmuştur (67, 68). Bu karsinojenlere en fazla maruziyet, boya, tekstil, metal, petrol, kuru temizleme, matbaa, lastik endüstrisinde çalışanlarda meydana gelmektedir (69). Bu durum sanayileşmenin başlamasından günümüze kadar önemli bir iş sağlığı problemi olarak görülmekte ve alınacak

önlemler tartışılmaktadır. Mesleki maruziyet ile mesane kanseri gelişmesi arasında yaklaşık 10-20 yıllık latent bir dönem mevcuttur ancak maruziyet miktarı ile bu latent dönem değişebilir. Yeterli sıvı alımı ve sık işeme, kimyasal karsinojenlerin mesane mukozası ile temasını azaltabilir. İçme suyunda dezenfeksiyon için kullanılan klorürün de mesane kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir (65). İçme sularında bulunan arsenik güçlü bir karsinojen olup fazla maruziyeti mesane kanseri riskini artırmaktadır (70).

2.2.2.3. Beslenme Alışkanlıkları

Beslenme alışkanlıkları uzun süredir mesane kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (71). Çay ve kahve tüketimi mesane kanseri ile ilişkilendirilmiş ancak yeni çalışmalarda bu kişilerde sigara tüketiminin de yüksek olması nedeniyle yanıltıcı sonuçlar alındığı, makul ölçülerde sigara ve kahve tüketiminin riski artırmadığı belirtilmiştir (72). Bazı hayvan çalışmalarında yapay tatlandırıcı olarak kullanılan sakarin ve siklematin mesane kanseri riski artırdığını gösterse de insan çalışmalarında riskte herhangi bir artış olmadığı tespit edilmiştir (73, 74). Fazla miktarda kırmızı et ve işlenmiş et tüketiminin de mesane kanseri riskinde artışa neden olabileceği gösterilmiştir. Beyaz et tüketimi ile mesane kanseri riski arasında bir ilişki bulunamamıştır (75). A, C, E vitaminleri, çinko, selenyum ve elma, havuç, domates, turpgiller, trunçgillerin mesane kanserine karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Yağlı, baharatlı, tuzlu yiyecekler, domuz eti ve turşular mesane kanseri gelişimini kolaylaştırırken, akdeniz tipi diyet en az risk taşıyan beslenme çeşitidir (76-79).

2.2.2.4. Kronik İdrar Yolu Enfeksiyonları

Uzun süreli kataterizasyon, mesane taşları, sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları mesane epitelinde skuamoz metaplaziye neden olur. Kronik irritasyon ve enflasyon sonucu gelişen mesane epitelindeki bu değişim mesane skuamoz karsinomu gelişimi için risk faktörüdür (62). Üç veya daha fazla sayıda idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda mesane kanseri riskinin 2 kat, mesane skuamoz hücreli karsinom rölatif riskinin ise 4.8 kat arttığı gösterilmiştir (80). Kalıcı üriner kataterizasyon uygulanan paraplejik hastalarda özellikle skuamoz hücreli karsinom riskinin arttığı bilinmektedir. Schistosomia haematobium'un neden olduğu

schistosomiazis Mısır'da özellikle erkekler arasında endemik bir enfeksiyondur. Ürogenital schistosomiazis mesane skuamoz hücreli karsinomunun en önemli sebeplerindendir ve Mısır'da erkekler arasında en sık görülen mesane kanseri skuamoz hücreli karsinomdur. (81). Viral ajanlardan Human Papilloma Virüs (HPV), BK virüs, bakteriyel ajanlardan Escherichia coli (E.Coli), proteus ve genital tüberkülozun mesane kanseri ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcut olup, riski artırdığı ile ilgili kesin kanıtlar mevcut değildir (82). Üriner sistemde meydana gelen kronik enflamasyonun nitrit ve nitrozaminleri açığa çıkartarak, mesane kanseri gelişim riskini artırdığı düşünülmektedir (83).

2.2.2.5. İyonize Radyasyon Maruziyeti

İyonize radyasyon ile kanser ilişkisini araştıran çalışmalar 2. Dünya savaşı sırasında atom bombası kullanılan hastalar ile başlamıştır. Yüksek doz iyonize radyasyona maruz kalan erkek ve kadın hastalarda ürotelyal tümör için rölatif riskin arttığı tespit edilmiştir. Bu risk artışı erkeklerde 1.63, kadınlarda 1.74 kat olarak bildirilmiştir (84, 85). Serviks, over ve prostat kanseri tedavisi için eksternal pelvik radyoterapi alan hastalarda süre ve doza bağlı olmakla birlikte mesane kanseri riskinde 2-4 kat artış mevcuttur. Bu hastalarda tespit edilen mesane kanserleri daha ileri evre ve daha yüksek dereceli olmaktadır (86).

2.2.2.6. Diğer Risk Faktörleri

Siklofosamid ve ifosfamid özellikle lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılan anti-neoplastik alkilleyici bir ajandır. Metaboliti olan akrolein hem mesane kanserinden hem de hemorajik sistitten sorumlu olan maddedir (87). Karsinojenik etkisini p53 mutasyonu ve DNA bağlayan proteinler üzerinden gösterdiği düşünülmektedir. Kümülatif doz miktarı arttıkça mesane kanseri riski de artmaktadır (88). Akroleini inaktive ederek etki gösteren 2-mercaptoethanesulfonic (MESNA) kullanımının mesane kanseri riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (89).

Analjezik bir ajan olan fenasetin ve onun aktif metaboliti olan asetaminofen yüksek doz kullanımı mesane ve böbrek tümörleri ile ilişkilendirilmiştir (90). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda asetaminofen ile mesane kanserinin herhangi bir ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir (45). Düzenli non-steroidal antiinflatuar (NSAI)

ilaç kullanan hastalarda mesane kanseri riskinin azaldığını gösteren epidemiyolojik çalışmalar da mevcuttur (91).

2.2.3. Genetik, Moleküler Biyoloji, Patogenez

Mesane kanserinde ailesel yatkınlık ile ilgili net veriler mevcut değildir. Birinci derece yakınında mesane kanseri olan hastalarda, daha genç yaşta tanı konulduğu bilinmektedir (92). Mesane kanserine neden olabilecek genetik olaylar tam olarak bilinmemekle birlikte, aynı risk faktörlerine maruz kalan kişilerin sadece az bir kısmında kanser gelişmesi genetik faktörlerin önemini artırmaktadır. Mesane kanseri gelişimine etki edecek, muhtemelen çoğul olan genetik faktörlerin bazı kişilerde karsinojenlere duyarlılığı arttırdığı düşünülmektedir. Onkogenlerin aktivasyonu ve tümör supresör genlerin inaktivasyonu kanser gelişim mekanizmasının temelini oluşturmaktadır (93).

Asetilasyon işlemi vücuttaki karsinojenlerin detoksifikasyonun ilk adımıdır. Mesane kanseri için karsinojen olduğu bilinen nitrozaminlerin detoksifikasyonundan N-Asetil Transferaz-2 (NAT-2) enzimi sorumludur. Diğer detoksifikasyondan sorumlu enzim ise Glutatyon-S-Transferaz-1 (GSTM1)'dir. GSTM1 arilamin ve nitrozamin gibi birçok reaktif kimyasal ile birleşerek inaktive eder. Bu iki enzimin yavaş çalışması veya çalışmaması aminobifenil düzeylerini artırarak mesane kanseri için risk oluşturur. Etnik gruplar arasındaki pleomorfizm farklılıklarının, mesane kanseri insidansını etkilediği düşünülmektedir (62).

Tümör supresör genlerin inhibisyonu, mesane kanseri gelişimi için önemli bir yer tutmaktadır. Protein tirozin fosfataz ve tensin homologu (PTEN), p53, Retinoblastom-1 (Rb1) genleri bilinen en önemli tümör supresör genlerdir. 17. kromozom kısa kolu üzerine bulunan p53 geninin, hücre siklus progresyonu inhibisyonu, DNA tamiri, apoptozis, anjiyogenez inhibisyonu gibi işlevleri mevcuttur (94). P53 geninin yerleştiği kromozom17p delesyonları, invaziv mesane kanseri olgularının %60'ında saptanmıştır. Daha düşük dereceli tümörlerde daha az oranda p53 gen mutasyonları görülmektedir (95). Bu durum p53 gen mutasyonu olan mesane kanseri olgularının daha agresif seyrettiğini göstermektedir (96). Rb-1 geninde oluşan mutasyonlar hücreleri G1 fazından S fazına geçişi kolaylaştırarak mesane kanseri oluşum riskini artırır (97). Tirozin kinaz reseptör ailesine ait

fibroblast büyüme faktörü reseptörü-3 (FGFR3) mutasyonları, papiller, kasa invaziv olmayan, düşük dereceli mesane kanserlerinde %60 oranında görülmektedir (98). Bcl-2, antiapoptotik bir protein olup, radikal sistektomi spesmenlerinde %32 oranında görülmüş ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (99). Yine yüksek dereceli tümörlerde ras protein ailesinden p21 ekspresyonunun arttığı izlenmiştir (93). Yaygın olarak mutasyona uğrayarak mesane kanserine neden olduğu düşünülen diğer genler arasında TERT, KDM6A, ERBB2, ERCC2, SLC14A bulunmaktadır (100). SLC14A mutasyonunda idrardaki ürenin konsantrasyonunun bozulduğu ve mesane epitelinde karsinojenik etki yaptığı düşünülmektedir (101). Onkogen olan CK20 ve Human epidermal growth faktör reseptörü (HER2) 'nın artmış salınımı mesane kanseri riskini artırmaktadır (102). ERCC2 gen mutasyonu sigara içenlerde daha sık izlenmektedir. Platin bazlı kemoterapiye yanıt verme başarısı ile ilişkilendirilmiş olup neoadjuvan kemoterapi yanıtı için bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (103).

2.2.4. Tanı

2.2.4.1. Semptom ve Bulgular

Ağrısız makroskopik hematüri, mesane kanserinde en sık görülen semptom olup hastaların yaklaşık %85'inde görülmektedir. Mikroskobik hematüri ise mesane kanseri hastalarının hemen hepsinde izlenmektedir (104). Mikroskopik hematürisi olan hastaların %2'sinde, gros hematüri ile başvuran hastaların %20'sinde mesane kanseri saptanmaktadır (105). Mesane kanserinde dizüri, pollaküri, urgency gibi irritatif alt üriner sistem semptomları görülebilir. İrritatif semptomlar, CIS olan hastalarda daha yaygın görülmektedir (106). Tümörün yerleşim yeri mesane boynu veya üretraya komşu ise obstrüksiyona bağlı semptomlar ortaya çıkabilir. Trigondaki tümörlerde daha çok olmak üzere üreteral obstrüksiyona neden olan tümörlerde yan ağrısı izlenebilir. Metastatik hastalıkta, kilo kaybı, karın ve pelvik bölge ağrıları, kemik ağrıları, ele gelen palpabl kitleler görülebilir. Pelvik kitle veya lenf nodu tutulumuna bağlı olarak bacaklarda lenfödem izlenebilir (105).

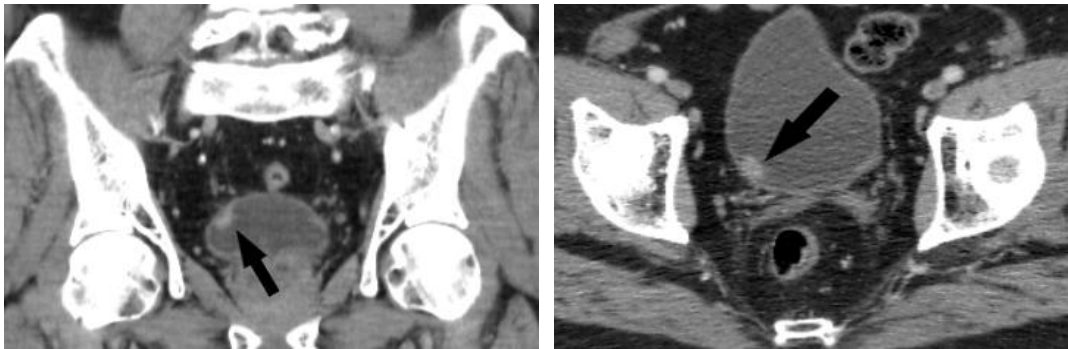
40 yaş üzeri nedeni açıklanamayan hematüride ilk sırada mesane kanseri tanısı düşünülmeli ve ona yönelik tetkikler yapılmalıdır. Hematürinin doğrulanması için idrar analizi, alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan hastalarda idrar yolu enfeksiyonunu dışlamak için idrar kültürü bakılmalıdır. Rutin biyokimyasal tetkikler

gözden geçirilmeli, ilerlemiş hastalıkta anemi ve böbrek yetmezliği görülebileceği unutulmamalıdır.

2.2.4.2. Görüntüleme

Mesane kanserinde altın standart tanı yöntemi sistoskopi ve lezyondan alınan biyopsinin histopatolojik incelenmesidir. Ancak görüntüleme yöntemleri gelişen teknoloji ile mesane kanseri evrelemesinde ve tedavi planında önemli bir yer tutmaktadır. Üst üriner sistemin değerlendirilmesi, tümörün invazyonu ve ekstrevezikal yayılımı, lenf nodlarının incelenmesi ve metastaz taraması için görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. İntravenöz pyelografi (İVP), ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) mesane kanserinde kullanılan görüntüleme yöntemleridir.

BT ve BT ürografi kullanımının sınırlı olduğu dönemlerde İVP, üriner sistemde dolum defektleri ve üst üriner sistem dilatasyonunun görüntülenmesi için sık kullanılan bir yöntemdi. Ancak BT ürografinin yaygın kullanımı ile birlikte, sadece BT'ye ulaşılamayan durumlarda bir alternatif olarak önerilmektedir (107). KİMK tanı ve evrelemesinde, komşu organ tutulumunun gösterilmesinde, lenf nodlarının görüntülenmesinde ve üst üriner sistem tümörlerinin teşhisinde daha yüksek doğruluğu nedeniyle BT ürografi, İVP'nin yerini almıştır. BT ürografinin dezeavantajı ise İVP'ye göre daha fazla radyasyon içermesidir. Düşük dereceli tümörlerde üst üriner sistem tümör insidansı %1.8 iken trigon yerleşimli tümörlerde bu oran %7.5 olarak belirtilmiştir (108). Multiple ve yüksek riskli tümörlerde üst üriner sistem tümörlerinin araştırılması için BT ürografi tercih edilen yöntem olmalıdır (109).



Şekil 6. Mesane kanserinin BT görüntüsü (aksiyel ve koronal kesitlerden, ok ile işaretli alanlar mesane tümörünü göstermektedir) (AFSÜ Tıp Fakültesi Üroloji A.D.).

USG, kullanımı kolay ve yaygın olması, radyasyon içermemesi nedeniyle sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Mesane ve böbrek tümörlerinin görüntülenmesine, hidronefrozun belirlenmesine olanak verir. Sonuçların, yapan kişiye bağlı olması dezavantajlarından biridir. Üst üriner sistem tümörlerinin tanısında yeterli olmaması, tümörün lokal invazyonu ile ilgili ayrıntılı bilgi vermemesi, hematürinin ve obstrüksiyonun tüm nedenlerini dışlayamaması diğer dezavantajlarıdır (110). Ağrısız hematüri ve AÜSS ile başvuran hastalarda ilk görüntüleme tetkiki olarak yapılabilir ancak BT ürografinin yerini alamaz (111).

MRG, mesane kanseri için henüz bir tarama yöntemi değildir. Böbrek fonksiyonu bozuk ve kontrast alerjisi olan hastalarda BT ürografi yerine MR ürografi tercih edilebilir. Lokal evrelemede MRG' nin BT' den daha üstün olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (112). Pelvik lenf nodlarını daha iyi ayırt edebilmesi, kemik metastazlarında daha duyarlı olması MRG'nin avantajlarından biridir. MRG ayrıca ileri evre hastalıkta, küratif radyoterapi öncesi prognoz öngörüsünde kullanılan bir yöntemdir. Radyoterapi (RT) ve kemoterapiye (KT) cevabın değerlendirilmesinde de sık tercih edilir (113). Multiparametrik MRG ve skorlama sistemi olarak kullanılan Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) ile ilgili umut veren çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Özellikle KİOMK ve KİMK ayrımında başarılı sonuçları olduğu gösterilmiştir (114). CIS tanısında tüm görüntüleme yöntemleri yetersiz kalmaktadır (109).

Pozitron emisyon tomografisinin (PET/BT), mesane kanseri tanı ve evrelemesinde kullanımı sınırlıdır. PET/BT' de radyoişaretleyici olarak kullanılan Florodeoksiglukoz (FDG) idrar ile atılmakta, mesanede birikmekte ve tümör dokusunun görünmesini engellemektedir. Daha sık olarak, yeniden evreleme, pelviste rekürren tümör ve neoadjuvan KT cevabının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (115).

2.2.4.3 İdrar Sitolojisi

İdrar sitolojisi, işenen idrar veya mesane yıkama sıvısında mukozadan dökülen tümör hücrelerini bulma prensibine dayanan non-invaziv bir testtir. Görülen tümör hücreleri büyük nükleuslu ve irregüler yapıdadır. Örneğin alınma şekli, tümörün derecesi, örnekte bulunan hücre sayısı patoloğun tecrübesi gibi faktörlere

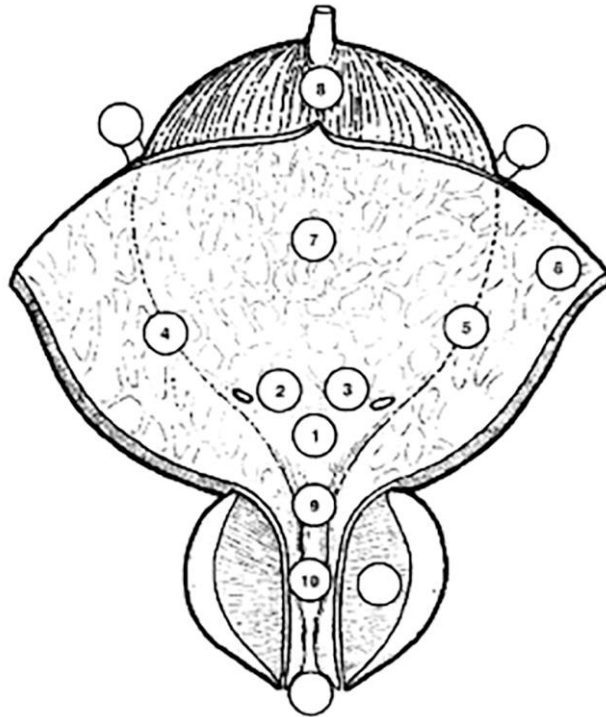
bağlı olarak sitolojinin tanısal değeri değişmektedir. İdrar yolu enfeksiyonları, üriner sistem taşları, intravezikal tedaviler değerlendirmeyi zorlaştırabilir (116). Deneyimli ellerde yapılan sitolojinin özgüllüğü %90'ları aşmaktadır (117). İyi diferansiye düşük dereceli tümörler mesane mukozasına daha sıkı tutulur. Bu nedenle yüksek dereceli tümörlerde mukozadan dökülen tümör hücresi daha fazladır. Yüksek dereceli tümörlerde %84 oranında duyarlılığa sahipken bu oran düşük dereceli tümörlerde %16 civarındadır (118). CIS tümörlerde mukoza ile tümör bağlantısı zayıf olup idrarda daha fazla hücre tespit edilebilir. CIS tanısında sitolojinin duyarlılığını %28 ile %100 arasında bildiren çalışmalar mevcuttur (119).

2.2.4.4. Moleküler İdrar Belirteçleri

Sitolojinin özellikle düşük dereceli tümörlerde duyarlılığının az olması ve kullanımındaki sınırlamalar nedeniyle son zamanlarda birçok idrar moleküler belirteç testi geliştirilmiştir. Bu belirteçlerden hiçbiri mesane kanseri tanı ve takibinde rutin kullanımda yer bulmamıştır. Tanı ve takipte kullanılacak belirteçten beklenen özellikler; hızlı ve kolay uygulanabilmesi, invaziv olmaması, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasıdır. Mesane kanseri belirteçlerinde genellikle yüksek duyarlılık mevcuttur ancak özgüllükleri idrar sitolojisine göre düşüktür (120). Mesane tümör antijen (BTA)-stat™, BTA-TRAK™, Nükleer matriks protein-22 (NMPP-22™), UroVysion™/Floresan in situ hibridizasyon (FISH), ImmunoCyt™, CxBladder™ Bladder EpiCheck™ ticari olarak kullanımda olan idrar belirteçlerindendir. Kullanımda olan testler dışında survivin, BLCA-1, BLCA-4, hyaluronik asit, telomeraz, mikrosatellit analiz, ribonükleik asit (RNA) ve DNA belirteçleri gibi birçok farklı molekül üzerinden belirteç geliştirme çalışmaları devam etmektedir (121, 122). Bu testler değişen oranlarda duyarlılık ve özgüllük oranlarına sahiptir. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzları intravezikal tedaviye yanıtı değerlendirmede ve idrar sitolojisi pozitif olan hastaların ileri değerlendirmesinde idrar belirteç testlerinin kullanımını desteklemektedir (123). Güncel bilgilerimizle sistoskopinin yerini alabilecek bir idrar belirteci bulunmamaktadır. Mevcut belirteçler kullanılarak sistoskopi sıklığı azaltılamaz. İdrar belirteçleri, sistoskopi öncesi kullanılabilecek, non-invaziv yardımcı testler olarak gözükmemektedir (124).

2.2.4.5. Sistoskopi

Mesane kanseri tanısında altın standart yöntem sistoskopedir. Mesanenin sistoskopi ile taranması, tümöral lezyondan cold-cup biyopsi veya rezeksiyon ile örneklem alınması ve histopatolojik tanının konulması adımlarını içerir. CIS tanısında ise sistoskopinin yanı sıra idrar sitolojisi ve çoklu biyopsilerin kombinasyonu ile tanı konulmaktadır (125). 5-aminolevülinik asid (ALA)'ın intravezikal uygulanması takiben mavi ışık ile yapılan floresan sistoskopi, yüzeysel tümörlerin ve CIS alanlarının görülmesini kolaylaştırabilir (126). Narrow band imaging (NBI) yönteminde ise beyaz ışığı 415 ve 540 nm'lik iki dar banda bölen filtre kullanılarak, normal doku ile kanser dokusunun vaskülarizasyon farkından yararlanılmaktadır (127). İntraüretal kayganlaştırıcıli topikal bir anestezi uygulamasını takiben fleksible sistoskop kullanılarak yapılan işlemler özellikle erkek hastalar için daha konforludur. Tümörün yeri, sayısı, görünüşü, komşu mukoza özellikleri mesane diyagramı kullanılarak kaydedilmelidir (Şekil 7) (128).



Şekil 7. Mesane diyagramı (128).

2.2.5. Patoloji

2.2.5.1. Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 yılında mesane kanserlerini yeniden sınıflandırmış ve ürotelyal karsinomlar, skuamoz neoplaziler, glandüler neoplaziler, nöroendokrin tümörler, melanositik tümörler, mezenkimal tümörler, hematopoetik/lenfoid kanserler ve diğer farklı tümörler olarak alt başlıklara ayırmıştır. Bu sınıflandırmada ayrıca ÜK'ler infiltratif ve non-invaziv olarak iki alt başlıkta incelenmiştir (Tablo 1) (129). Mesane kanserlerinin %90'dan fazlasını ÜK oluşturur. Geri kalan %10'luk kısmını ise yukarda belirtilen histolojik tipler oluşturur. ÜK dışındaki histolojik tipler genelde tanı anında yüksek evrelidir ve prognozları ÜK'ye göre daha kötüdür (130).

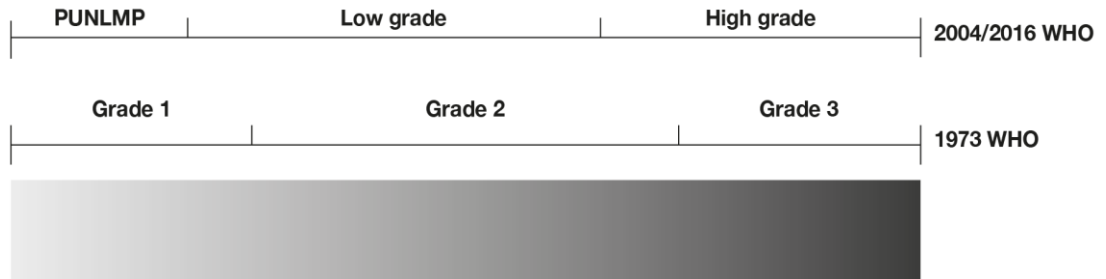
Tablo 1. Ürotelyal karsinomların DSÖ 2016 sınıflaması (129).

İnfiltratif Ürotelyal Karsinom	Non-invaziv Ürotelyal Karsinom
• Skuamoz, glandüler veya trofoblastik farklılaşmaya sahip • Nested • Mikrokistik • Mikropapiller • Lenfoepitelyum benzeri • Plazmositoid • Sarkomatoid • Dev hücreli • Andiferansiye • Lipidden zengin • Berrak hücreli	• Ürotelyal karsinoma in situ • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek derece • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük derece • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük malignite potansiyelli • Ürotelyal papillom • İnverted ürotelyal papillom

ÜK'nin çoğu varyantı yüksek dereceli saf ÜK'den daha kötü prognoza sahiptir (131). ÜK'de skuamoz veya glandüler differansiasyon yüksek derece ve ileri evre olarak karşılaştığımız varyantlardır. Bu hastalar kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavi seçeneklerinden daha az yarar görürler (132).

2.2.5.2. Derecelendirme

1973 yılında kullanılmaya başlanan DSÖ histolojik derecelendirme sistemi, 2004 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti (ISUP) ve DSÖ tarafından değiştirilmiş ve bu sistem 2016 yılında aynen kabul edilmiştir. Derece 1, derece 2, derece 3 olarak sınıflandırılan sistem, düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPPUN), düşük dereceli ve yüksek dereceli ürotelyal neoplazi olarak değiştirilmiştir. Ancak bu değişim birebir örtüşmediğinden hastalarda farklı gruplara kaymalar meydana gelmiştir (Şekil 8) (133). Yeni sınıflama sisteminde derece 2 sınıfındaki hastaların bir kısmı yeni sınıflama ile yüksek dereceli gruba geçmiştir. Düşük dereceli grubu oldukça genişlemiştir. DMPPUN ile Ta düşük dereceli tümörlerin prognozları benzerdir. Bundan dolayı son 10 yılda DMPPUN tanısı patologlar tarafından oldukça az raporlanmaktadır (134). Yapılan bir metaanalizde progresyon ve nüksü öngörmekte DSÖ 2004/2016 sınıflamasının daha doğru sonuçlar verdiği bildirilmiştir (135). Mesane kanserinde derecenin artması kötü prognoz ile ilişkilidir. Prognozu farklı seyreden KİOMK alt tipleri düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom ve CIS'tır (136).



Şekil 8. Mesane kanseri 1973 DSÖ ve 2004/2016 DSÖ histolojik derecelendirme sistemi (133).

CIS, ürotelyumun yüzeysel ve yüksek dereceli karsinomudur. Büyük, irregüler, hiperkromatik nükleuslu hücrelerle karakterizedir. Endoskopik olarak düz, kadifemsi, eritematöz lezyonlar olarak karşımıza çıksa da genellikle ayırt edilemez.

Sitolojide şiddetli atipi olması tanıyı güçlendirir. Lamina propriada ödem, kronik enflamasyon ve vasküler ektaziye neden olur. %80-90 oranında sitoloji pozitifliği mevcuttur. Genellikle multifokal olup, CIS'ların %90'ında yüksek dereceli ürotelyal karsinom eşlik eder, %10'u ise primerdir (137). Yüksek dereceleri

KİOMK'lerinde %25-75, yüksek dereceli KİOMK'larda ise %25 civarında CIS birlikteliği mevcuttur. CIS, mesanenin yanı sıra, üst üriner sistem ve prostatik üretrada da görülebilir. CIS saptanması genel olarak kötü prognoz işaretidir. İlk tedavi seçeneği intravezikal Bacillus Calmette Guerin (BCG) olup dirençli olgularda radikal sistektomi seçeneği değerlendirilmelidir (138)

Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom DSÖ 1973 sınıflamasındaki derece 1 ve derece 2 karsinomların büyük kısmını kapsamaktadır. Nükleuslarda büyüme ve düzensizlik, papiller yapılarda polarite kaybı, nükleollarda belirginleşme, bazal tabaka dışında da mitoz vardır. FGFR-3 mutasyonları DMPPUN ile benzer olup %5 civarında görülür. Tümörde %5 ten fazla yüksek dereceli komponent görülmesi durumunda yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olarak değerlendirilir. Düşük dereceli tümörler genellikle unifokaldir. %50-70 oranında rekürrens izlenen bu tümörlerde progresyon oranı %10-13, kansere bağlı mortalite ise %5'tir (139).

Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomlar DSÖ 1973 sınıflamasında derece 2 tümörlerin bir kısmına ve derece 3 tümörlerin tamamını kapsamaktadır. Çekirdekler pleomorfik, nükleoller belirginleşmiştir. Mitoz sık ve polarite kaybolmuştur. Çevre mukozalarda CIS eşlik etme oranı yüksektir. Epitelde tam kat CK20 pozitifliği ve p53 ekspresyonu mevcuttur. HER-2 ve epidermal growth faktör reseptörü (EGFR) aşırı ekspresyonu, p21Waf1 veya p27Kip1 kaybı mevcuttur. Bu tümörlerde progresyon oranı yüksek olup %15-40 civarındadır. Kanseri bağlı mortalite oranı ise %25'tir (140).

2.2.5.3 Evreleme

Mesane kanseri evrelemesi patoloji ile birlikte, muayene ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesi sonucu yapılır. En doğru evreleme patolojik evreleme olup, radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu sonucu elde edilen verilerle yapılır (141). Uzak metastazların ve lenf nodlarının değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri kullanılır. KİOMK evrelemesi için genellikle TUR-M patoloji spesmenleri yeterli olmaktadır. Evreleme için en sık tümör-nod-metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır. En güncel evreleme sistemi 2017 yılında

Union International Contre le Cancer (UICC) tarafından onaylanan TNM sınıflamasıdır (Tablo 2) (142).

Tablo 2. Mesane kanseri 2017 TNM sınıflaması (142).

T- Primer Tümör
Tx: Primer tümör değerlendirilemedi
T0: Primer tümör kanıtı yok
Ta: İnvaziv olmayan papiller karsinom
Tis: Karsinoma in situ: ‘flat tümör’
T1: Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze eder
T2: Tümör kası invaze eder T2a: Tümör yüzeysel kası (iç yarı) invaze eder T2b: Tümör derin kası (dış yarı) invaze eder
T3: Tümör perivezikal yağlı dokuyu invaze eder T3a: Mikroskopik invazyon T3b: Makroskopik invazyon (ekstravezikal kitle)
T4: Tümör bunlardan birini invaze eder: prostatik stroma, seminal vezikül, uterus, vajina pelvik duvar, abdominal duvar T4a: tümör prostatik stroma, seminal vezikül, uterus veya vajinayı invaze eder T4b: Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı invaze eder
N- Bölgesel Lenf Nodları
Nx: Lenf nodları değerlendirilemedi
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: Gerçek pelviste tek lenf nodu metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral)
N2: Gerçek pelviste birden çok lenf nodu metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral)
N3: Ana iliak lenf nodu veya nodlarına metastaz
M- Uzak Metastaz
M0: Uzak metastaz yok
M1a: Bölgesel olmayan lenf nodları
M1b: Diğer uzak metastazlar

2.2.5.4. Mesane Kanserinde Risk Sınıflaması

KİOMK’de benzer hastaları belirlemek, nüks ve progresyon için öngörü kazanmak için risk sınıflandırmaları kullanılmaktadır. EORTC tarafından Ta ve T1 patolojiye sahip olan hastalarda; tümör sayısı, tümör çapı, rekürrens sayısı, T evresi, CIS varlığı ve tümör derecesi parametrelerini kullanarak bir skrolama sistemi dizayn etmiştir. Bu sınıflandırmaya izole CIS olan hastalar dahil edilmemiştir. Sınıflandırma için kullanılan hasta grubunda intravezikal KT tedavisi alan hastalar mevcuttur ancak intravezikal BCG tedavisi alınan hastalar çalışmaya alınmamıştır. EORTC skrolama sistemine göre hastalar rekürrens için 0 ile 17 arası, progresyon için 0 ile 23 arası toplam puan almaktadır (Tablo 3). Alınan toplam puanlara göre hastaların 1 yıllık ve 5 yıllık olmak üzere nüks ve progresyon olasılığı hesaplanmıştır (Tablo 4) (8). Yüksek dereceli invaziv olmayan ve intravezikal BCG tedavisi alan mesane kanseri hastalarında rekürrens ve progresyon tahmini için İspanyol Ürolojik Onkoloji Grubu (CUETO) tarafından ayrı bir skrolama sistemi oluşturulmuştur (143). Skrolama sistemlerinden elde edilen rekürrens ve progresyon oranları ile risk sınıfının belirlenmesi hastanın sonraki takip ve tedavi protokolü için önemli bir yer tutmaktadır.

Tablo 3. EORTC rekürrens ve progresyon skrolama sistemi (8).

Faktör	Rekürrens	Progresyon
Tümör sayısı		
1	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Tümör boyutu		
< 3cm	0	0
≥ 3cm	3	3
İlk rekürrens zamanı		
Primer	0	0
≤ 1 rekürrens/yıl	2	2
> 1 rekürrens/yıl	4	2

Tablo 3 (Devam). EORTC rekürens ve progresyon skorumlama sistemi (8).

T evresi		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS varlığı		
Yok	0	0
Var	1	6
Grade (Derece)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam skor	0-17	0-23

(Grade=Derece 1973 DSÖ sınıflamasına göre, G1=Derece 1, G2=Derece 2, G3= Derece 3)

Tablo 4. EORTC rekürrens ve progresyon skoru değerlendirme tablosu (8).

Rekürrens skoru	1 yılda rekürrens olasılığı (%95 GA)	5 yılda rekürrens olasılığı (%95 GA)	Risk grubu
0	%15 (%10, %19)	%31 (%24, %37)	Düşük risk
1-4	%24 (%21, %26)	%46 (%42, %49)	Orta risk
5-9	%38 (%35, %41)	%62 (%58, %65)	Orta risk
10-17	%61 (%55, %67)	%78 (%73, %84)	Yüksek risk
	1 yılda progresyon olasılığı (%95 GA)	1 yılda progresyon olasılığı (%95 GA)	
0	%0.2 (%0, %0.7)	%0.8 (%0, %1.7)	Düşük risk
2-6	%1 (%0.4, %1.6)	%6 (%5, %8)	Orta risk
7-13	%5 (%4, %7)	%17 (%14, %20)	Yüksek risk
14-23	%17 (%10, %24)	%45 (%35, %55)	Yüksek risk

(GA: güven aralığı)

Mevcut prognostik faktörler kullanılarak ve EORTC skorları dikkate alınarak Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tarafından düşük, orta ve yüksek riskli mesane kanserleri olarak ayrı bir sınıflama yapılmıştır (Tablo 5) (139). Bu sınıflama içerisinde yüksek riskli hastaların bir alt grubu olarak çok yüksek riskli hastalar tanımlanmıştır. Çok yüksek riskli hastalar son derece yüksek progresyon riskine

sahiptir ve radikal sistektomi tedavi seçeneği onkolojik olarak en güvenilir yöntemi olarak gözükmektedir (139, 144, 145).

Tablo 5. EAU risk sınıflaması (139).

Risk Sınıflaması	Özellikleri
Düşük risk	Primer, TaG1 (DMPPUN, LG), <3cm, CIS yok
Orta risk	Düşük risk ve yüksek risk kategorisine girmeyen tümörler
Yüksek risk	Aşağıdakilerden herhangi biri: • T1 tümör • G3 (HG) tümör • CIS varlığı • Çoklu, tekrarlayan ve büyük (> 3cm) Ta G1G2/LG tümörler (tüm özellikler mevcut olmalıdır)
	En yüksek riskli tümör alt grubu • T1 G3/HG ile eş zamanlı CIS varlığı • Çoklu ve/veya büyük T1 G3/HG ve/veya tekrarlayan T1 G3/HG tümörler • Prostatik üretrada CIS ile birlikte T1 G3/HG tümörler • Varyant histolojilerin bazı formları • Lenfovasküler invazyon

(G1: grade 1, G2: grade 2, CIS: Karsinoma in situ, HG: high grade (G2'nin bir kısmını ve G3'ün tamamını içerir), LG: low grade (G1 ve G2'nin karışımıdır), DMPPUN: düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal karsinom)

2.2.6. Tedavi

2.2.6.1. Kasa İnvaze Mesane Kanseri Tedavisi

Sistektomi:

KİMK altın standart tedavisi radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonundan oluşmaktadır. Sistektomi öncesi veya sonrasında verilen neoadjuvan ve adjuvan KT'nin sağkalımı artırdığı bilinmektedir (146). Lokalize invaziv mesane kanserinde

tek başına RT bir tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir. Radikal sistektomi öncesi RT önerilmemektedir. Lenf nodu pozitif veya T3b-T4 hastalarda operasyon sonrası RT'nin lokal nüksüz sağkalıma faydası olduğu belirtilmektedir. Kontrol altına alınamayan kanamalarda palyatif RT bir tedavi seçeneğidir (147). Radikal sistektominin bir tedavi seçeneği olmadığı veya radikal sistektomi istemeyen seçilmiş ve uyumlu hastalara, maksimal TUR-M, RT ve KT'nin kombinasyonundan oluşan trimodal mesane koruyucu tedavi seçeneği önerilmelidir. Trimodal tedavi başarısının tek başına TUR-M ve tek başına RT'den daha üstün olduğu bilinmektedir (147). Trimodal tedavinin amacı onkolojik sonuçlardan ödün vermeden mesaneyi korumaktır. Trimodal tedavi çok yakın multidisipliner işbirliği gerektirmektedir (148). Metastatik hastalıkta ise standart tedavi sisplatin içeren KT kombinasyonlarıdır.

Erkeklerde standart radikal sistektomi, mesane, prostat, seminal veziküller, distal üreterler ve lenf nodlarının çıkarılmasını içerir. Cinsel fonksiyon koruyucu teknikler tanımlanmış olsa da standart olarak önerilmemektedir (147). Kadın hastalarda standart radikal sistektomi, mesanenin, tüm üretranın, komşu vajinanın, uterusun, distal üreterlerin ve lenf nodlarının çıkarılmasını içerir. Lenf nodu değerlendirmesi için genellikle 10 lenf nodu yeterli olmakla birlikte, çıkarılan lenf nodu sayısının artmasının sağkalımı artırdığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (149).

Üriner Diversiyon:

Üriner diversiyon radikal sistektomi operasyonunun ikinci aşamasıdır ve birçok komplikasyon ile ilişkilidir. Uygulanacak olan diversiyon yönteminin seçiminde, cerrahın tecrübesi, hastaya bağlı faktörler ve tümöre bağlı özellikler göz önünde bulundurulmalıdır. Anatomik olarak üriner diversiyonlar üç gruba ayrılır (147).

- Abdominal diversiyonlar: Üreterokuteaneostomi, ilial konduit, kolonik konduit ve kontinan poşlar.
- Ortotopik kontinan üriner diversiyonlar (neobladder): Farklı gastrointestinal poşların üretraya birleştirilmesi ile oluşturulur.
- Rektosigmoid diversiyonlar: Üretero-(ilial) rektostomi gibi.

Üriner diversiyonun tipi onkolojik sonuçları etkilemez. Üretrada tümör saptanması durumunda üretroktomi yapılmalıdır. Bu hastalara ortotopik üriner diversiyon yapılması uygun değildir. Yine aynı şekilde N2 ve N3 hastalarda ortotopik substitusyonlar önerilmez. Nörolojik / psikiyatrik hastalık, sınırlı yaşam beklentisi, bozulmuş karaciğer ve böbrek fonksiyonları, preoperatif RT öyküsü, kompleks üretral darlık, üretral sfinkterle ilişkili inkontinans ortotopik diversiyonlar için diğer kontrendikasyonlardır (147). Üreterokuteaneostomi, diversiyonun en basit şekli olup, düşükün hastalarda ve supravazikal diversiyona ihtiyaç duyan soliter böbrekli hastalarda tercih edilebilir. İleal kondüitle karşılaştırıldığında, ameliyat süresi, komplikasyon oranı, kan kaybı, transfüzyon oranı, yoğun bakımda kalış ve hastanede kalış süresi daha düşüktür (150). Üreterin çapının ileum ve kalın barsaktan daha küçük olması nedeniyle bu hastalarda stoma stenozu daha sık görülmektedir (151). İleal konduit uzun süreli sonuçları bilinen ve sık tercih edilen bir yöntemdir. İleal konduit diversiyon yapılan hastaların %48'inde idrar yolu enfeksiyonu, pyelonefrit, anastomoz kaçağı ve anastomoz darlığı gibi erken dönem komplikasyonların gelişir (152).

2.2.6.2. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri Tedavisi

Mesane kanserinde uygulanan tedavi tümörün evresine, histolojik tipine, risk derecesine, hasta özelliklerine göre farklılık göstermektedir. Mesane kanseri tanısı ve tedavisinde ilk basamak ve altın standart yöntem TUR-M'dir. TUR-M'nin amacı doğru tanıyı koymak ve görülen tüm tümörlerin rezeksiyonudur. TUR-M basamakları ve uygulaması ile ilgili detaylı bilgi sonraki bir başlık altında verilmiştir. KİOMK tüm mesane kanseri olgularının %75'ini oluşturur. KİOMK'de tedavi risk sınıflamasına göre belirlenmektedir. Düşük riskli hastalarda TUR-M'yi takiben verilen tek doz KT instilasyonu yeterli olurken, orta ve yüksek riskli hastalarda TUR-M sonrası 1-3 yıl intravezikal KT veya BCG instilasyonları gerekmektedir. Güncel EAU kılavuzlarında BCG'ye yanıt vermeyen hastalarda ve çok yüksek riskli hastalarda radikal sistektomi seçeneği tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir (147, 153).

Mesane Tümörünün Transüretral Rezeksiyonu (TUR-M):

En sık uygulanan ürolojik kanser cerrahilerinden olan TUR-M ilk kez 1962 yılında Jones ve Swinney tarafından tarif edilmiştir (154). Uygun bir yöntemle ve başarılı bir şekilde uygulanan TUR-M'nin 3 amacı bulunmaktadır. Bunlar; tümörün histopatolojik tipinin belirlenmesi, tümörün derecesinin ve invazyon derinliğinin belirlenmesi ve görünür olan tüm tümörlerin ortadan kaldırılmasıdır. Başarılı bir rezeksiyon uygulamak için takip edilmesi gereken operatif adımlar mevcuttur. Bu adımların ilki, klinik evreleme ve sonraki tedavilerin seçiminde önemli bir yer tutan anestezi altında bimanuel muayenedir. Sonrasında tüm üretra ve mesane mukozası detaylı incelenmeli ve bulgular kaydedilmelidir. Daha önce CIS öyküsü veya pozitif sitoloji sonucu olan hastalarda gereklilik halinde prostat biyopsileri ve mesaneden culd-cup biyopsiler alınmalıdır. Sonrasında tümörün boyutuna göre en-blok veya parça parça tam bir rezeksiyonu gerçekleştirilmelidir. Genel olarak 1 cm'den küçük lezyonlarda kas dokusunu da içerecek şekilde en-blok bir rezeksiyon önerilirken, daha büyük tümörlerde fraksiyonlar şeklinde parça parça rezeksiyon önerilmektedir. En-blok rezeksiyon, monopolar veya bipolar akımla, Thulium-YAG veya Holmium-YAG lazerle yapılabilir. Bu yöntemlerle yapılan en blok rezeksiyonlarda %96-100 gibi yüksek oranlarda kas dokusu rezeke edilebilmektedir (155). Parça parça rezeksiyonda önce tümörün ekzofitik kısmı rezeke edilir, sonrasında tümör tabanının rezeksiyonu ve komşu mukoza alanlarının rezeksiyonu gerçekleştirilir. Rezeke edilen dokular 3 ayrı patoloji kabında ayrı ayrı gönderilmelidir. Parça parça rezeksiyon, tümörün dikey ve yatay yayılımı hakkında daha detaylı bilgi vermektedir (156). Rezeksiyon sonrası operasyon ve komplikasyon bilgileri detaylı olarak kayıt edilmelidir. Rezeksiyon kalitesini belirten en önemli kriterlerden biri örneklerde kas dokusunun varlığıdır. Örneklerde kas dokusunun yokluğu, daha yüksek oranlarda rezidüel hastalık, erken nüks ve tümörün düşük evrenmesi ile ilişkilidir (157). Doku hasarının azaltılması ve patolojik incelemenin kalitesinin azaltılması için rezeksiyon sırasında mümkün olduğu kadar koterizasyondan kaçınılmalıdır.

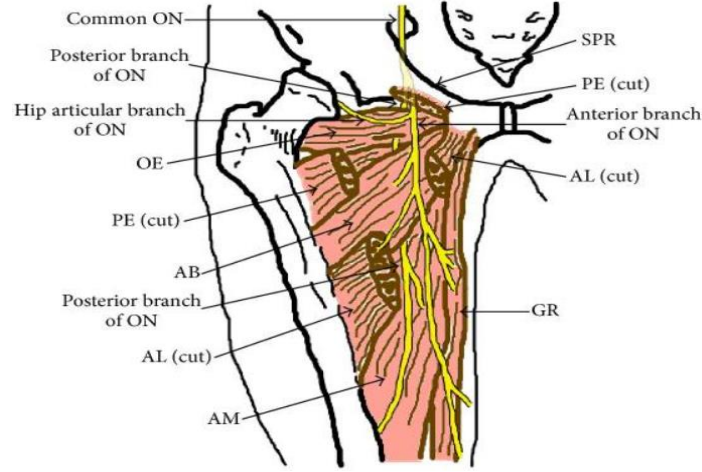
İkinci Rezeksiyon:

Ta ve T1 mesane tümörlerinde ilk rezeksiyon sonrası önemli derecede rezidü tümör riski mevcuttur. Yüksek dereceli Ta ve T1 tümörleri kapsayan 8409 hastadan oluşan sistematik bir derlemede, T1 hastaların ilk rezeksiyonundan sonra %51'inde

rezidü tümör varlığının devam ettiği ve %8 hastada düşük evreleme yapıldığı gösterilmiştir. Sınırlı sayıda Ta patolojiye sahip hastalarda da rezidü tümör varlığının yüksek olduğu ancak bu hastalarda rezidü tümörün genellikle eski rezeksiyon alanında olduğu bildirilmiştir (158). İlk rezeksiyonda kas dokusu bulunmayan T1 tümöre sahip hastaların ikinci rezeksiyonlarında %49-64 oranında kas invazyonu izlenmektedir. Bu oran ilk rezeksiyonda kas dokusu bulunan T1 tümörü olan hastalarda %10-30 olarak bildirilmiştir (159, 160). Bu meta-analizlerde de belirtildiği gibi özellikle T1 tümörlerde ilk rezeksiyonda kas dokusunun varlığı, doğru evreleme ve hastalığın prognozu açısından en önemli kriterlerden biridir. BCG ile tedavi edilen yüksek dereceli T1 tümörü olan 2451 hastadan oluşan bir çalışmada, ilk rezeksiyonda kas dokusu olmayan hastalara yapılan ikinci rezeksiyonun; nüksüz sağkalımı, progresyonsuz sağkalımı ve hastalığa bağlı sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (161). Güncel kılavuzlar, ilk rezeksiyonun inkomplet yapılması veya komplet olmadığına dair şüphe olması, düşük dereceli Ta tümörler ve CIS hariç patolojide kas dokusunun olmaması durumunda ve T1 tümörlerde ikinci rezeksiyonu önermektedir. İlk rezeksiyondan 14-42 gün sonra yapılan ikinci rezeksiyonun, 43-90 gün sonra yapılan ikinci rezeksiyona göre daha iyi sonuçları olması nedeniyle ilk rezeksiyondan 2-6 hafta sonra ikinci rezeksiyon önerilmektedir (162).

Obturator Sinir, Obturator Refleks ve Obturator Sinir Blokajı:

Obturator sinir, lomber pleksusta L2-L4'ün ventral dallarından köken alan duyusal ve motor innervasyona sahip bir sinirdir. Motor innervasyonu uyluğun addüksiyonunu sağlayan lifleri aracılığıyla gerçekleştirir. İnguinal bölge, femoral üçgen, uyluğun mediali ve diz eklemine duyusal innervasyonundan sorumludur. Obturator sinir, prostatik üretranın lateral kısmı, inferolateral mesane duvarı ve mesane boynu komşuluğunda pelvisin lateral kısmı boyunca uzanır. Obturator foramene kadar arter ve veniyle birlikte seyrederek. Obturator foramen düzeyinde anterior ve posterior dallarına ayrılarak pelvisi terk eder ve uyluk içerisine girer. Anterior dal; pektineus, addüktör longus ve addüktör brevis kaslarını innerve eder. Posterior dal ise posterior addüktör kasları olan addüktör brevis, addüktör magnus ve obturator eksternusun innervasyonundan sorumludur. Hastaların yaklaşık %30'unda L1-L4'ten köken alan küçük bir aksesuar obturator sinir bulunabilir (Şekil 9) (163, 164).



Şekil 9. Obturator sinirin seyri ve addüktör kaslar (164).

Obturator sinirin mesane inferolateral duvarı ile olan yakın komşuluğuna bağlı olarak TUR-M operasyonunda elektrokoter kullanımı ile birlikte obturator sinirde uyarılma ve istemsiz olarak bacakta ani bir addüksiyon gelişmektedir. Obturator sinirin mesanenin yan duvarı ile yakın komşuluğundan dolayı obturator refleks daha çok mesane yan duvar tümörlerinde görülmektedir. Ani gelişen addüksiyon, operasyonun kalitesini ciddi derecede etkilemektedir. Komplet bir rezeksiyon yapılamaması, mesane perforasyonu gelişimi, post-operatif instilasyon uygulanamaması gibi sorunlara yol açabilmektedir (12). Obturator refleksi önlemek için birçok yöntem tarif edilmiş ancak en etkili yöntemin OSB olduğu gösterilmiştir (14). Mesane doluluğunun azaltılması, bipolar enerji kullanımı, farklı loop seçimleri, genel anestezi ile kas gevşetici uygulanması obturator refleksi önlemek için önerilen diğer yöntemlerdir (13).

1965 yılında Prentiss ve arkadaşları tarafından tanımlanan OSB’de zaman içerisinde ultrasonografi ve sinir stimülatörleri kullanılmaya başlanmış ve daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (19). Günümüzde farklı giriş teknikleri ve lokalizasyonları kullanılan birçok OSB yöntemi tarif edilmiştir. Bu yöntemler uygulama noktasına göre distal ve proksimal OSB olarak ikiye ayrılabilir. Farklı pozisyonlarda işlem yapılması, giriş yerine bağlı komplikasyon farklılıkları, kullanılan lokal anestezik dozunda farklılık, iğne giriş sayısı, ultrasonografi ve stimülatör gereksinimi gibi birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Proksimal yaklaşım tekniklerinde tek bir lokal anestezik enjeksiyonu yeterli olurken, distal yaklaşımda obturator sinirin ön ve arka dalları için 2 ayrı enjeksiyon

gerekmektedir (164). Proksimal yaklaşımda, ultrasonografi eşliğinde pektineus ve obturator eksternus kasları arasındaki planda obturator sinir henüz dallarına ayrılmadan blokaj uygulanmaktadır. Distal yaklaşımda, obturator sinir dallarına ayrılmış olduğundan ve seyri sırasında daha farklı varyasyonlar gösterebileceğinden dolayı sinir stimülatörlerinin kullanılması önerilir (165). Distal yaklaşımda, addüktör longus ve brevis arasındaki fasial düzlemden geçen obturator sinirin anterior dalı ve addüktör brevis ile magnus arasından geçen posterior dalına ayrı ayrı lokal anestezi enjeksiyonu yapılmalıdır. Lokal anestezi ilaç olarak lidokain, bupivakain, levobupivakain kullanılabilir. Distal yaklaşımda anterior ve posterior dallara yönelik iki ayrı enjeksiyonda 10'ar ml lokal anestezi yeterli olmaktadır.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Popülasyonu ve Çalışma Dizaynı

Bu prospektif klinik çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 06.03.2020 tarihli, 2020/3 numaralı toplantısında 104 karar numarası ile onay alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Üroloji kliniğinde yapılan değerlendirmede, 2020-2021 yılları arasında görüntüleme yöntemleri ile mesane tümörü şüphesi olan ve TUR-M planlanan, dahil edilme kriterlerini sağlayıp, dışlama kriterlerine sahip olmayan hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip, onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilecek gönüllü/dosya/kayıt/materyalin dahil edilme kriterleri:

- 18-90 yaş arası hastalar
- Görüntüleme yöntemleri (USG, BT, MRG) ile ilk kez mesane tümörü tanısı konulan ve TUR-M (kapalı mesane tümörü ameliyatı) operasyonu planlanan hastalar
- Görüntüleme yöntemleri ile mesane tümörü yan duvarda olan hastalar
- Obturator sinir bloğu uygulanması için kontrendikasyon olmayan hastalar
- Spinal anestezi uygulanmasında kontrendikasyon olmayan hastalar
- Takiplerine en az 1 yıl süre ile devam etmiş olan hastalar

Araştırmaya dahil edilecek gönüllü/dosya/kayıt/materyalin dışlama kriterleri:

- Obturator sinir bloğu uygulanması için lokal kontrendikasyonu olması (lokal anestezik ilaç toksisite veya alerji öyküsü, obturator sinir arazı gibi)
- Hastanın daha önce mesane tümörü tanısı olması ve operasyon geçirmesi
- Mesane tümörü yan duvar harici lokalizasyonda olan hastalar
- Mesane tümörü tanısı ile daha önce radyoterapi veya kemoterapi tedavisi alması
- 18 yaş altı ve 90 yaş üstü olması
- En az 1 yıllık takiplerine gelmeyen hastalar

- TUR-M operasyonu sonrası T2 mesane tümörü tanısı alan hastalar
- Endoskopik yöntemler ile rezeke edilemeyecek kadar fazla tümör yükü olan hastalar
- Patoloji sonucunda ürotelyal karsinom harici diğer histopatolojik tiplere sahip olan hastalar
- Görüntüleme yöntemlerinde mesane tümörü şüphesi olan ancak sistoskopi ile tümör saptanmayan hastalar
- Spinal anestezi için kontrendikasyonu olan hastalar

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Üroloji polikliniğine 2020-2021 yılları arasında hematüri, suprapubik ağrı gibi şikayetlerle başvuran ve görüntüleme sonuçlarına göre mesane yan duvar tümörü tespit edilen ve TUR-M planlanan toplam 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara bilgilendirme yapıldıktan sonra, gönüllü olur formu okutuldu ve imzalı onamları alındı. Hastalar www.randomizer.org internet sitesi kullanılarak iki gruba randomize edildi. Obturator blok uygulanan hastalar grup 1, uygulanmayan hastalar grup 2 olarak sınıflandırıldı.

TUR-M yapılan tüm hastaların cerrahi öncesi anamnez, ayrıntılı fizik muayene, dijital rektal muayene (DRM), serum prostat spesifik antijen (PSA), tam idrar tetkiki (TİT), idrar kültürü, akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), tam kan sayımı, kan biyokimya analizi, koagülasyon testleri, viral marker testleri ve görüntüleme tetkikleri değerlendirildi. Hastaların preoperatif değerlendirme amacıyla konsulte edildikleri anestezi, kardiyoloji ve göğüs hastalıkları konsültasyon raporları not edildi.

Çalışmaya katılan hastaların ad-soyad, yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı, obturator blok yapılıp yapılmadığı, operasyonda obturator refleks gelişimi, operasyon süresi, perforasyon gelişimi, rezeksiyonun komplet olup olmadığı, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu, tümör sayısı, detaylı patoloji raporu, spesimende kas dokusu varlığı, CIS varlığı, post-op tek doz KT instilasyonu yapılıp yapılmadığı, intravezikal BCG tedavisi alıp almadığı, EAU risk sınıfı, EORTC rekürrens ve progresyon skorları, hastaya özel oluşturulan dosyalara kaydedildi.

Preoperatif spinal anestezi planlanan ancak farklı nedenlerle spinal anestezi uygulanamayıp genel anestezi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Görüntüleme yöntemleri ile mesane tümörü saptanan ancak sistoskopide tümör izlenmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca görüntüleme yöntemlerinde yan duvar tümörü saptanan ancak tümör lezyonu yan duvarda olmayan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. İlk TUR-M’de rezeke edilemeyecek kadar fazla tümör yükü olan ve radikal cerrahi girişim ihtiyacı olan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Obturator blok yapılan veya yapılmayan gruba dahil olup ilk patoloji sonucu T2 mesane kanseri olan hastalar çalışmadan çıkartılarak radikal sistektomi planlandı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen ancak en az 1 yıllık takiplerine düzenli başvurmeyen veya sistoskopi yaptırmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak obturator blok yapılan ve en az 1 yıllık takiplerine düzenli gelen 35 hasta grup 1 olarak sınıflandırıldı. Obturator blok yapılmayan ve en az 1 yıllık takiplerine düzenli gelen 35 hasta Grup 2 olarak sınıflandırıldı.

3.2. Cerrahi Teknik Ve Obturator Sinir Blokajı Uygulaması

Preoperatif değerlendirmeleri tamamlanan tüm hastalara işlem öncesi 1 gr intravenöz seftriakson ile cerrahi antibiyotik profilaksisi uygulandı. Ameliyathanede anestezi ekibi tarafından her hasta monitörize edildi ve ardından 25G Quincke iğne ile 10-15 mg hiperbarik bupivakain enjekte edilerek L3-L4 veya L4-L5 aralıklarından oturur pozisyonda spinal anestezi uygulandı. Hastalar sırtüstü yatırıldı. T10’daki sıcaklık hissinin kaybolduğu doğrulanarak OSB’ye hazırlandı. Hastalara supin pozisyonunda ipsilateral bacak düz ve kalça hafif eksternal rotasyonda olacak şekilde pozisyon verildi. Tüm bloklarda Usmart-3200T Nexgen Terason® ultrasonografi cihazı kullanıldı. USG probu pubik tüberkülün 2 cm kaudali ve uyluğun medial kısmına konularak kaslar ve planlar görüntülendi. Sinir stimülatörü (Stimuplex®, B Braun, Melsungen, Almanya) eşliğinde akım şiddeti 1,5-2 mA ve süresi 0,1 milisaniyeye ayarlanarak 80 mm 22 gauge periferik blok iğnesi ile inplane teknik ile girildi. İğne kaudalden sevale doğru yönlendirildi. Obturator sinirin addüktör longus ve addüktör brevis kası arasında yer alan anterior kısmına ve addüktör brevis ile addüktör magnus arasında yer alan posterior kısmına 0.3-0.5 mA’ de addüktör kas gruplarında kontraksiyon görüldüğünde ve aspirasyonun negatif

olduğu belirlendikten sonra 10'ar ml %0.25 bupivakain verilerek blokaj sağlandı. Blokaj işlemi her hastada bilateral olarak uygulandı (Şekil 10).



Şekil 10. OSB'de kullanılan USG, sinir stimülatörü ekipmanları ve uygulanması (AFSÜ Tıp Fakültesi Üroloji A.D).

Uygulanacak anestezi ve sinir blokajı işlemi tamamlanıp cerrahi hazırlığın başladığı an ile cerrahi işlemin bittiği ve hastanın anestezi uzmanının değerlendirmesine bırakıldığı an işlem süresi olarak kabul edildi. Ameliyatlar litotomi pozisyonunda gerçekleştirildi. Genital bölge ve umblikus ile diz mesafesine kadar % 10'luk povidon iodin solüsyonu ile temizlendi ve steril olarak cerrahi örtünmeyi takiben işleme başlandı.

Tüm operasyonları 100'den fazla TUR-M deneyimi olan üç üroloji uzmanı gerçekleştirdi. Tüm operasyonlarda serum fizyolojik (% 0.9 sodyum klorür) irrigasyonu altında Olympus 26-Fr daimi akımlı rezekteskop ve standart elektrot (Olympus Winter & Ibe GmbH®, Germany) ile rezeksiyon yapıldı (Şekil 11). Bipolar plasmakinetik enerji kaynağı kullanıldı. Rezektoskop kılıfı penisten ilerletilmeden önce transüretral olarak Cathegell (12.5 gr %2 lidokain hidroklorür ve 0.05 gr klorheksidin hidroklorür) uygulandı. 1 cm'den küçük tümörü bulunan hastalarda enblok rezeksiyon, daha büyük tümör çapı olan hastalarda ise parça parça rezeksiyon tekniği kullanıldı. Her hastada tümör tabanına inilmeye ve kas dokusu örneklemeye

çalışıldı. İnkomplet perforasyon gelişen hastalarda işlem sonlandırıldı ve sıkı takip edildi. Bu hastalara postoperatif tek doz KT instilasyonu uygulanmadı. Hiçbir hastada açık onarım gerektirecek perforasyonla karşılaşılmadı. Operasyon sonrasında tüm hastalara 22-Fr 3 yollu Rüşch® marka sonda takıldı ve serum fizyolojik (% 0.9 sodyum klorür) ile idrar rengi duru olacak şekilde devamlı mesane irrigasyonu başlandı ve idrar rengi irrigasyonsuz duru oluncaya kadar devam edildi. İdrar rengi doğal olan ve perforasyon gelişmeyen her hastaya post-operatif tek doz 50 mg epirubicin intravezikal uygulandı ve 2 saat süre ile instilasyon gerçekleştirildi. Hastaların idrar renkleri dikkate alınarak sondaları 2. gün ile 7. gün arasında alındı.



Şekil 11. Olympus 26-Fr daimi akımlı rezekteskop ve diğer TUR-P ekipmanları (AFSÜ Tıp Fakültesi Üroloji A.D).

3.3. Takip Periyodu

Postoperatif hastalar ek komplikasyon gelişmeyen ve kanama kontrolü sağlanan hastalar taburcu edildi. Sonda çekilme günü, patoloji sonuç kontrolü, ürolojik aciller, yaşam tarzı önerileri hastaya hatırlatıldı, yazılı bilgilendirme notları verildi ve dosyasına kayıt edildi. 3. kuşak sefalosporin ve analjezik ilaçları reçete edildi. Sonda çekilme günü hastalar tekrar değerlendirildi ve uygun hastaların sondası alınarak kayıt edildi.

Patoloji sonucu ile kontrole gelen hastalar tekrar risk grubu ve hastalığa bağlı faktörler göz önünde bulundurularak sınıflandırıldı, takip ve tedavi protokolleri

düzenlendi. Patoloji sonucu T2 mesane tümörü olan ve varyant histolojileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. EAU risk sınıflamasına göre düşük risk grubunda bulunan hastalara güncel kılavuzlarda önerildiği gibi 3. ay ve 12. ayda kontrol sistoskopi önerildi. Düşük risk grubundaki hastalara postoperatif tek doz KT instilasyonu dışında başka bir intravezikal tedavi başlanmadı. Orta risk ve yüksek risk grubunda bulunan hastalara 3. 6. 9. ve 12. aylarda kontrol sistoskopi planlandı. Orta risk sınıfındaki hastalara 1 yıl boyunca intravezikal BCG veya KT instilasyonu önerildi. Yüksek riskli hastalara ise 3 yıl boyunca intravezikal BCG tedavisi planlandı. Çok yüksek riskli hastalar ile tartışılarak en güvenilir onkolojik sonuçlara sahip radikal sistektomi seçeneği önerildi. Komorbiditeleri nedeni radikal sistektomiye uygun olmayan veya cerrahi istemeyen hastalara 3 yıl süre ile intravezikal BCG tedavisi başlandı. Takiplerinde nüks, progresyon saptanan ve risk sınıfında yükselme olan hastalara intravezikal BCG tedavisi başlandı. T2 hastalığa progrese olan ve operasyonu kabul eden hastalara radikal sistektomi operasyonu gerçekleştirildi. İntravezikal BCG tedavisi almakta iken, BCG intoleransı gelişen, BCG'ye dirençli, BCG'ye refrakter ve BCG'ye cevapsız hastalara radikal sistektomi seçeneği önerildi.

İlk TUR-M operasyonunda komplet rezeksiyon yapılamayan hastalara, düşük dereceli Ta tümör ve CIS hariç patoloji örneklerinde kas dokusu bulunmayan hastalara ve ilk patolojisi T1 olan hastalara 4 hafta sonra ikinci rezeksiyon gerçekleştirildi. Kontrol sistoskopilerinde nüks tümör saptanan hastalara tekrar TUR-M operasyonu gerçekleştirildi ve yeni patoloji sonuçları ile tekrar değerlendirilerek tedavi ve takip protokolü düzenlendi. Ta veya T1 patoloji sonucu olup T2 invazyon derinliğine ilerleyen tümörler progresyon olarak kabul edildi. Takiplerde herhangi bir invazyon derinliği veya histolojik dereceye sahip tümör saptanan tüm hastalar nüks olarak kabul edildi. 1 yıllık sürede belirtilen aralıklarda düzenli kontrollerine gelmeyen, kontrol sistoskopisi yapılmayan ve önerildiği halde intravezikal tedavi almayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi bilgisayar ortamında IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 20.0 programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov (K-S) testi

kullanılarak incelendi. İkili grupların karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren parametreler için Student's T testi, anormal dağılım gösteren parametreler için Mann-Whitney U testi uygulandı. Çok gözlü çapraz tabloların değerlendirilmesi Ki-kare testi ya da Fisher Exact testi ile yapıldı. Bir sonucu belirleyen bir veya daha fazla bağımsız değişken bulunan bir veri kümesini analiz etmek için lojistik regresyon analizi yöntemi kullanıldı. $p < 0,05$ olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

OSB yapılan 35 hasta grup 1 olarak, OSB yapılmayan 35 hasta ise grup 2 olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya katılan tüm hastaların ortalama yaşı 62.64 ± 10.51 (40-80) yaş olarak saptanmıştır. OSB yapılan grupta ortalama yaş 60.91 ± 11.63 iken OSB yapılmayan grupta 64.37 ± 9.10 'du. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.171$) (Tablo 6). Her iki grupta da hastaların 32'si (%91,4) erkek iken, 3'ü (%8.6) kadındı. Gruplar arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1.00$).

Operasyon sırasında ve sonrasında, tümöre ve hastaya bağlı sayısal değişkenler olan operasyon süresi, hastanede yatış süresi, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu EORTC rekürrens ve progresyon skorları minimum (min), maksimum (max), ortalama, mode, median, standart sapma olarak değerlendirilmiş ve tablo 6'da verilmiştir. Operasyon süresi dakika (dk) olarak hesaplanmış olup, OSB yapılan grupta ortalama 34.14 ± 12.39 dk (min:15 dk, max: 60 dk, mode: 25 dk, median: 30 dk) bulunmuştur. OSB yapılmayan grupta ise ortalama operasyon süresi 44.57 ± 21.39 dk (min: 15 dk, max: 100 dk, mode: 30 dk, median: 40 dk,) olarak saptanmıştır. İki grup arasında operasyon süreleri karşılaştırıldığında; OSB yapılan grupta operasyon süresinin yapılmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu bulunmuştur ($p=0.031$). Tümör boyutu, tümörün en uzun çapı milimetre (mm) cinsinde loop kalınlığı referans alınarak ölçülmüştür. OSB yapılan grupta ortalama tümör boyutunun 31.0 ± 15.18 mm (min: 10 mm, max: 80 mm, mode: 30 mm, median: 30 mm) olduğu saptanmıştır. OSB yapılmayan grupta ise tümör boyutu ortalama 37.77 ± 18.98 mm (min: 10 mm, max: 90 mm, mode: 40 mm, median: 40 mm) bulunmuştur. İki grup arasında tümör boyutu açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.089$). Tümör lokalizasyonu sağ yan duvar, sol yan duvar ve multiple olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. OSB yapılan grupta 16 hastada sağ yan duvarda, 13 hastada sol yan duvarda, 6 hastada ise multiple tümör, yapılmayan grupta ise 11 hastada sağ yan duvarda, 11 hastada sol yan duvarda ve 13 hastada multiple tümör tespit edilmiştir. Operasyon sonrası yatış süresi incelendiğinde; OSB yapılan grupta yatış süresinin ortalama 1.20 ± 0.47 gün (min: 1 gün, max: 3 gün, mode: 1 gün, median 1gün) , OSB yapılmayan grupta ise ortalama 1.63 ± 0.87 gün (min: 1 gün, max: 4 gün, mode: 1 gün, median: 1 gün) olduğu

bulunmuştur. OSB yapılan grupta, yapılmayan gruba göre operasyon süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmıştır ($p=0,015$). EORTC rekürrens ve progresyon skorlaması hastanın ilk operasyon sonucuna göre hesaplanmıştır. EORTC rekürrens skoru OSB yapılan grupta ortalama $4,37\pm3,15$ (min: 1, max: 11, mode: 1, median: 4) , OSB yapılmayan grupta ortalama $5,29\pm2,64$ (min: 1, max: 9, mode: 6, median: 6) olarak hesaplanmıştır. EORTC progresyon skoru ise OSB yapılan grupta ortalama $5,94\pm5,53$ (min: 0, max: 15, mode: 0, median: 5) , OSB yapılmayan grupta ortalama $7,71\pm4,92$ (min: 0, max: 15, mode: 12 median: 9) olarak hesaplanmıştır. EORTC rekürrens skorları ve progresyon skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,172$ ve $p=0,169$) (Tablo 6).

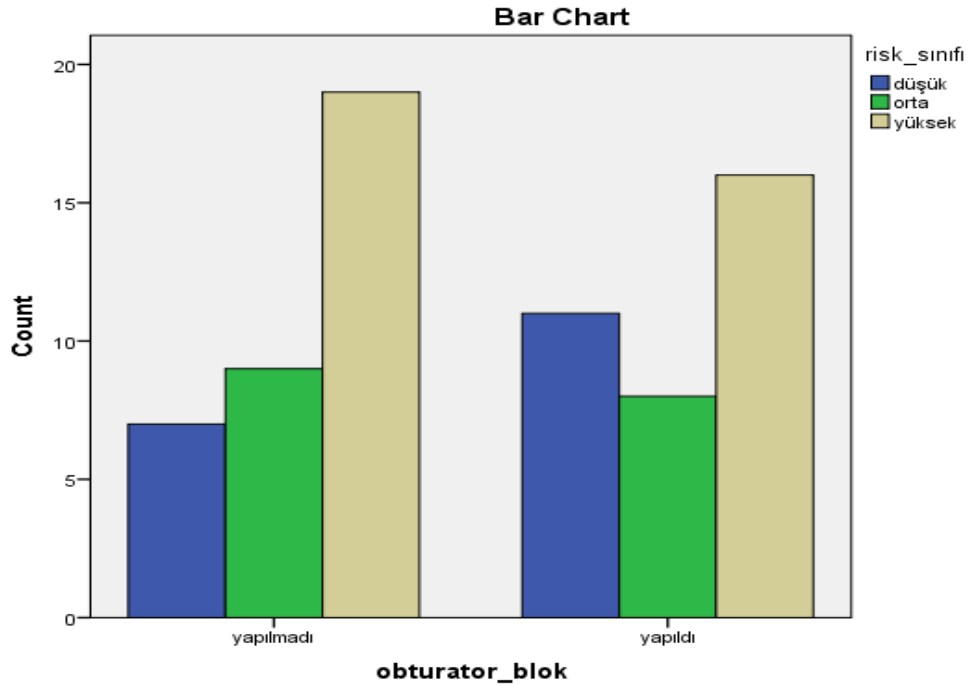
Tablo 6. Grupların demografik ve cerrahi verileri

	Grup 1 (n=35)	Grup 2 (n=35)	p değeri
	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	
Yaş (yıl)	60,91 $\pm$ 11,63	64,37 $\pm$ 9,10	0,171
Tümör boyutu (mm)	31,00 $\pm$ 15,18	37,77 $\pm$ 18,98	0,089
Operasyon süresi (dk)	34,14 $\pm$ 12,39	44,57 $\pm$ 21,39	0,031
Yatış süresi (gün)	1,20 $\pm$ 0,47	1,63 $\pm$ 0,87	0,015
EORTC rekürrens skoru	4,37 $\pm$ 3,15	5,29 $\pm$ 2,64	0,172
EORTC progresyon skoru	5,94 $\pm$ 5,53	7,71 $\pm$ 4,92	0,169

(mm: milimetre, dk:dakika, EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu, Ort. $\pm$ SD: ortalama $\pm$ standart sapma)

Hastalar EAU risk sınıflama sistemine göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak kategorize edilmiştir. Düşük, orta ve yüksek risk sınıfında sırasıyla OSB yapılan grupta 11, 8, 16 (%31.4, %22.9, %45.7) hasta, OSB yapılmayan grupta ise 7, 9, 19 (%20, %25.7, %54.3) hasta mevcuttu. Her iki grup arasında risk sınıflarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,547$) (Tablo 7,8).

Tablo 7. EAU risk sınıflamasına göre gruplar arası dağılım



Hastaların ilk patoloji sonuçlarına göre T evreleri karşılaştırıldığında; OSB yapılan hastaların 23'ünde (%65.7) Ta, 12'sinde (%34.3) T1 patoloji saptanmıştır. OSB yapılmayan hastaların ise 18'inde (%51.4) Ta, 17'sinde (%48.6) T1 patoloji saptanmıştır. Gruplar arasında T evresine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,332$). Çalışmaya katılan tüm hastaların histolojik derecesi düşük dereceli (LG) veya yüksek dereceli (HG) olarak raporlanmıştır. OSB yapılan grupta 21(%60) hastada LG tümör, 14 (%40) hastada HG tümör saptanmıştır. OSB yapılmayan grupta 17 (48.6) hastada LG, 18 (%51.4) hastada HG tümör saptanmıştır. Gruplar arasında tümör histolojik derecesi olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,472$). Her iki grupta da 1'er hastada primer tümörün yanı sıra CIS tespit edilmiştir. Operasyon sonrası, güncel kılavuzlar eşliğinde intravezikal BCG tedavisi gereken hastalara en az 1 yıl süreyle tedavi uygulanmıştır. OSB yapılan grupta 16 (%45.7) hasta intravezikal BCG tedavisi almış, 19 (%54.3) hasta ise intravezikal BCG tedavisi almamıştır. OSB yapılmayan grupta 19 (%54.3) hasta intravezikal BCG tedavisi alırken, 16 (%45.7) hasta intravezikal BCG tedavisi almamıştır. İki grubun çapraz tablo ile karşılaştırmasında; BCG tedavisi alan hastaların sayısında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,633$) (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların demografik ve klinik verileri

	Grup 1 (n=35)	Grup 2 (n=35)	p değeri
Cinsiyet (n,%)			
Erkek	32 (91.4)	32 (91.4)	p=1,000
Kadın	3 (8.6)	3 (8.6)	
T evresi (n,%)			
Ta	23 (65.7)	18 (51.4)	p=0,332
T1	12 (34.3)	17 (48.6)	
Derece (n,%)			
LG	21 (60.0)	17 (48.6)	p=0,472
HG	14 (40.0)	18 (51.4)	
Risk Sınıfı (n,%)			
Düşük	11 (31.4)	7 (20.0)	p=0,547
Orta	8 (22.9)	9 (25.7)	
Yüksek	16 (45.7)	19 (54.3)	
BCG tedavisi (n,%)			
Aldı	16(45.7)	19 (54.3)	p=0,633
Almadı	19 (54.3)	16 (45.7)	

(BCG: Bacillus Calmette Guerin, LG: düşük derece, HG: yüksek derece)

OSB yapılan ve yapılmayan gruplar onkolojik sonuçlar ve cerrahi komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Obturator refleks gelişimi, perforasyon gelişimi, rezeksiyonun komplet olup olmaması, spesmende kas dokusu varlığı, sekonder rezeksiyon ihtiyacı, spesmende kas dokusu olmamasından dolayı ikinci rezeksiyon ihtiyacı, 1 yıllık nüks ve progresyon sayıları çapraz tablolar ile karşılaştırıldı. OSB yapılan grupta rezeksiyon sırasında 3 (%8.6) hastada obturator refleks gelişirken, OSB yapılmayan grupta 15 (%42.9) hastada obturator refleks gelişti. OSB yapılan grupta obturator refleks gelişme oranı, OSB yapılmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,002$). Obturator refleks gelişen hastalarda mesane perforasyonu karşılaştırıldığında ise; OSB yapılan grupta 1 (%2.9) hastada perforasyon gelişirken, OSB yapılmayan grupta 5 (%14.3) hastada mesane perforasyonu gelişti. Perforasyon gelişen hiç bir hastada açık cerrahiye

geçilmesini gerektirecek ekstremitasyon saptanmadı. İki grup arasında perforasyon gelişmesi açısından sayısal fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,198$). Rezeksiyonun komplet olup olmadığı iki grup arasında karşılaştırıldı. OSB yapılan grupta 33 (%94.3) hastaya komplet rezeksiyon yapılırken, 2 (%5.7) hastaya inkomplet rezeksiyon yapıldı. OSB yapılmayan grupta ise 26 (%74.3) hastaya komplet rezeksiyon yapıldı, 9 (%25.7) hasta ise inkomplet rezeksiyon oldu. İki grup arasında rezeksiyonun komplet olup olmaması açısından OSB yapılan grubun lehine istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0,045$). İlk rezeksiyon sonrası patoloji örneklerinde kas dokusu varlığı iki grup için karşılaştırıldı. OSB yapılan grupta 32 (%91.4) hastada kas dokusu mevcutken, 3 (%8.6) hastada kas dokusu izlenmedi. OSB yapılmayan grupta ise 24 (%68.6) hastada kas dokusu mevcut olup 11 (%31.4) hastada kas dokusu mevcut değildi. İki grup patoloji örneklerinde kas dokusu varlığı açısından karşılaştırıldığında, OSB yapılan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek kas dokusu varlığı izlendi ($p=0,034$). İkinci rezeksiyon yapılan hastalar incelendiğinde, OSB yapılan grupta 15 (%42.9) hastaya ikinci rezeksiyon yapılırken, OSB yapılmayan grupta 26 (%74.3) hastaya ikinci rezeksiyon yapılmıştır. İkinci rezeksiyon yapılan hastaların oranı, OSB yapılmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı fazla bulunmuştur ($p=0,015$). İkinci rezeksiyon; kas dokusu olmaması, komplet rezeksiyon yapılamaması, veya tümörün T1 evrede olması nedeniyle yapılabilir. Bu değişkenlerin içinde kas dokusu olmaması nedeniyle ikinci rezeksiyon ihtiyacı olan hastalar, OSB'nin cerrahi sonuçlarıyla daha fazla ilişkili olduğu düşünülmüştür ve ayrı bir grup olarak değerlendirilmiştir. Buna göre kas dokusu olmadığı için ikinci rezeksiyon yapılan hastaların sayısı, OSB yapılan grupta 1 (%2.9) iken OSB yapılmayan grupta 6'dır (%17.1). Kas dokusu olmadığı için ikinci rezeksiyon yapılan hastaların oranı sayısal olarak OSB yapılmayan grupta yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,106$) (Tablo 9).

OSB yapılan ve yapılmayan grupların 1 yıllık nüks oranları incelendi. OSB yapılan grupta 8 (%22.9) hastada nüks saptanırken, 27 (%77.1) hastada nüks saptanmadı. OSB yapılmayan grupta ise 24 (%68.6) hastada nüks saptandı, 11 (%31.4) hastada nüks saptanmadı. OSB yapılan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük nüks oranları izlendi ($p<0,001$). İki grubun 1 yıllık kasa progresyon oranları karşılaştırıldığında, OSB yapılan grupta 1 (%2.9) hasta kasa progrese

olurken, OSB yapılmayan grupta 6 (%17.1) hasta kasa progrese olmuştur. Sayısal olarak OSB yapılmayan grupta progresyon oranlarında yükseklik izlenmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,106) (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların cerrahi komplikasyonlar ve onkolojik sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=35)	Grup 2 (n=35)	p değeri
Obturator refleks (n,%)			
Var	3 (8.6)	15 (42.9)	0,002
Yok	32 (91.4)	20 (57.1)	
Perforasyon (n,%)			
Var	1 (2.9)	5 (14.3)	0,198
Yok	34 (97.1)	30 (85.7)	
Komplet rezeksiyon (n,%)			
Var	33 (94.3)	26 (74.3)	0,045
Yok	2 (5.7)	9 (25.7)	
Kas dokusu (n,%)			
Var	32 (91.4)	24 (68.6)	0,034
Yok	3 (8.6)	11 (31.4)	
İkinci rezeksiyon (n,%)			
Var	15 (42.9)	26 (74.3)	0,015
Yok	20 (57.1)	9 (25.7)	
Kas olmadığı için ikinci rezeksiyon (n,%)			
Var	1 (2.9)	6 (17.1)	0,106
Yok	34 (97.1)	29 (82.9)	
Nüks (1 yıl) (n,%)			
Var	8 (22.9)	24 (68.6)	<0,001
Yok	27 (77.1)	11 (31.4)	
Progresyon (1 yıl) (n,%)			
Var	1 (2.9)	6 (17.1)	0,106
Yok	34 (97.1)	29 (82.9)	

Mesane kanseri hastalarında nüks ve progresyonu etkileyen birçok etken mevcuttur. Nüks ve progresyonu etkileyen kümenin içerisinde sonuca en fazla katkısı olanı belirlemek için lojistik regresyon analizi uygulandı. Analiz için rezeksiyonun komplet olup olmaması, patolojide kas dokusu varlığı, ilk T evresi, tümör derecesi, obturator blok uygulanması, BCG tedavisi parametreleri kullanıldı. Nüks ve progresyon için bu faktörler analiz edildiğinde nükse etki eden en önemli faktörün obturator blok olduğu bulundu ($p=0,003$) . Ancak progresyon için istatistiksel anlamlı olacak şekilde sonuca etki eden faktör bulunamadı (Tablo 10).

Tablo 10. Değişkenlerin nüks ve progresyon için lojistik regresyon sonuçları

Risk Faktörü	Nüks		Progresyon	
	RR (%95 GA)	p değeri	RR (%95 GA)	p değeri
Komplet rezeksiyon	0,21 (0,03-1,35)	0,100	0,89 (0,07-10,38)	0,929
Kas dokusu varlığı	0,89 (0,19-4,02)	0,880	2,07 (0,21-20,05)	0,529
T evresi	1,29 (0,20-8,12)	0,780	12,06 (0,18-786,99)	0,24
Tümör derecesi	1,83 (0,31-10,84)	0,501	3,05 (0,05-169,38)	0,58
Obturator blok	0,17 (0,05-0,55)	0,003	0,15 (0,01-1,77)	0,134
BCG tedavisi	0,85 (0,18-3,96)	0,836	0,17 (0,01-2,05)	0,164

(BCG: Bacillus Calmette Guerin, RR: odds oranı ile gösterilen tahmini rölatif risk, GA: güven aralığı)

5. TARTIŞMA

Mesane kanseri, özellikle gelişmiş ülkelerde daha fazla insidansa sahip ve prostat kanserinden sonra en sık görülen ürogenital kanser türüdür (4). Mesane kanseri gelişiminde en önemli etyolojik faktör sigara olmakla birlikte, mesleki maruziyet, kronik enfeksiyonlar, radyasyon maruziyeti, genetik gibi birçok etken mevcuttur (62). Hastalar, hematüri, dizüri, suprapubik ağrı gibi semptomlar ile başvurabilir. Tanı görüntüleme yöntemleri ile kuvvetlendirilir ancak altın standart tanı yöntemi sistoskopi ile biyopsi alınması veya TUR-M'dir. TUR-M, mesane kanseri için hem tanı koydurucu hem de tedavi edici endoskopik cerrahi yöntemdir. Üroloji pratiğinde en sık uygulanan onkolojik cerrahi yöntemlerinden biridir. Mesanenin ürotelyal karsinomları değerlendirildiğinde tanı anında yaklaşık %80'i KİOMK olarak karşımıza çıkar (6). KİOMK, genellikle radikal cerrahi girişimlere gerek kalmadan, TUR-M ve sonrasında intravezikal tedaviler ile başarılı sonuçlar alınan mesane kanseri grubudur. KİOMK'ler sık nükseden ve progresyon ihtimali bulunan kanserler olduğu için risk sınıflamasına göre sıkı takip protokolleri geliştirilmiştir.

TUR-M' nin hedefleri; tümörün histopatolojik özelliklerini ortaya koymak, invazyon derinliğini belirlemek ve görünür tüm tümörlerin komplet rezeksiyonudur. TUR-M için kullanılan enerji kaynakları ve ekipmanlarda farklılıklar olsa da ana hedef, iyi onkolojik sonuçları olan tam bir rezeksiyon gerçekleştirmektir. Rezeksiyon esnasında ürologlar için endişe yaratan en önemli durumlardan biri obturator refleks gelişimidir. Obturator sinirin mesane inferolateral kenarı ile yakın komşuluğundan dolayı mesane yan duvar tümörlerinde obturator sinir daha fazla uyarılmaktadır. KİOMK'lerin %46.6'sının mesane yan duvarlarında yerleştiği düşünülürse, obturator refleks gelişimi ürologlar için ciddi bir sorun olarak görülmektedir (11). Obturator refleks gelişimini azaltmak için literatürde birçok teknik önerilmiş olsa da en etkili yöntemin OSB olduğu bilinmektedir (14). OSB'de ilk tarif edildiği günden günümüze kadar farklı teknikler denenmiş ve genel olarak başarı oranları yüksek bulunmuştur. Kör olarak uygulanan OSB'nin etkinliği %83.8 iken, sinir stimülatörü kullanımı ile bu oran %89.-100'lere kadar yükselmiştir (166, 167).

Obturator refleks gelişimini azaltacak bir diğer yöntem olan genel anestezi ve kas gevşetici uygulaması mesane kanseri hastaları için her zaman iyi bir seçenek

olarak gözükmemektedir. Mesane kanseri hastalarının yaşlı olması, genellikle sigara içicisi olması ve yaşa bağlı komorbiditeleri nedeniyle anestezi uzmanları tarafından spinal anestezi uygulaması daha güvenilir bulunmaktadır. Spinal anestezi tek başına obturator sinir için blokaj oluşturmamaktadır. Spinal anestezi yapılan hastalarda OSB uygulanması daha güvenilir bir yöntem olarak görünmektedir (168). Bu sebeplerden dolayı çalışmamızda da sadece spinal anestezi yapılan grup ile spinal anestezi ve OSB beraber yapılan grup karşılaştırılmıştır.

Mesane kanserinin %90'ı 60 yaş üstünde tanı alır ve ortalama yaşı 65-70 arasındadır (57). Çalışmamıza katılan 70 hastanın ortalama yaşı $62,64 \pm 10,51$ olup tanı alma yaşının literatürden 2-3 yıl daha erken olduğu izlenmiştir. Tanı alma yaşı diğer etyolojik faktörler olan sigara ve kimyasallara maruziyetin sıklığı ve süresi ile değişebilmektedir. Cinsiyet dağılımında ise her iki grupta eşit olup 35 hastanın 32'si (%91.4) erkek, 3'ü (%8.6) kadın cinsiyetlendi. Sigara ve diğer kimyasal maruziyetin erkeklerde daha fazla olduğu bilinmektedir. Buna ek olarak kadınlardan farklı enzimatik ve fizyolojik süreçlerin erkeklerde daha fazla mesane kanserine neden olduğu düşünülmektedir (51). Çalışmamızda da bu bilgilerle uyumlu olmak üzere tüm hastaların %91.4'ünü erkek cinsiyet oluşturmaktadır.

Çalışmamızda ortalama tümör boyutu OSB yapılan ve yapılmayan gruplarda sırasıyla $31 \pm 15,18$ mm, $37,77 \pm 18,98$ mm olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ortalama tümör boyutları benzer olmasına rağmen operasyon süreleri OSB yapılan grupta anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur ($p=0,031$). OSB yapılan grupta kısa operasyon süresi; cerrahın kendini güvende hissetmesi ve obturator refleksin olmamasına bağlı daha kısa sürede derin rezeksiyon yapılmasına bağlanabilir.

OSB yapılan grupta operasyon sonrası hastane yatış süreleri anlamlı derecede kısa bulunmuştur ($p=0,015$). Hastanede yatış süresi, hastane kaynaklı enfeksiyonları ve maliyeti doğrudan etkilemektedir (169). Bu süre hastaya bağlı faktörlerden ve operasyona bağlı faktörlerden etkilenebilir. Operasyonda meydana gelen mesane perforasyonunda veya ciddi kanamalarda, eksik rezeksiyonlarda postoperatif idrar renginde durulaşma daha geç olmakta ve taburculuk süresi uzamaktadır. OSB yapılan grupta 1 hastada mesane perforasyonu gelişirken, OSB yapılmayan grupta 5 hastada perforasyon gelişmiştir. OSB yapılan grupta %5.7 inkomplet rezeksiyon

yapılmışken bu oran OSB yapılmayan grupta %25.7'dir. Hastanede yatış süresinin OSB yapılmayan grupta anlamlı olarak fazla olmasına, bu iki faktörün etki ettiği düşünülebilir.

TUR-M sırasında obturator sinirin uyarılmasıyla gelişen addüktör kas spazmına bağlı olarak, kanama, perforasyon, eksik rezeksiyon ve tümörün ekstrevezikal yayılımı gibi komplikasyonlar meydana gelebilir. Bu komplikasyonlara bağlı olarak tüm risk gruplarında önerilen postoperatif tek doz KT instilasyonu uygulanamaz (12). Prentiss ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lateral yerleşimli mesane tümörlerinde %20 oranında obturator refleks geliştiği izlenmiştir (16). Bu oran Sofikerim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %55.3 olarak bildirilmiştir (170). OSB yapılan ve yapılmayan hastaları karşılaştıran Erbay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OSB yapılan grupta obturator refleks gelişimi %6.3 iken, OSB yapılmayan grupta bu oran %57.1 olarak bildirilmiştir (21). Doluoğlu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise bu oranlar OSB yapılan grupta %9.8, OSB yapılmayan grupta %39.6'dır (22). Bizim çalışmamızda da OSB yapılan grupta %8.6 oranında, OSB yapılmayan grupta ise %42.9 oranında obturator refleks gelişmiştir. Çalışmamızda obturator refleks gelişimi OSB yapılan grupta anlamlı olarak daha az görülmüştür ve literatür ile uyumludur. OSB'nin başarısız olduğu hastalarda üzerine durulan bir durum aksesuar obturator sinir varlığıdır. Aksesuar obturator sinir normal popülasyonun %10-30'unda bulunur (171). Aksesuar obturator sinirin uyarılmasının addüktör kasılmaya neden olup olmadığı tartışmalıdır (172). OSB başarısı aksesuar obturator sinir varlığı dışında; uygulama tekniği, uygulayan kişinin tecrübesi, USG ve sinir stimülatörü kullanımı gibi faktörlerden de etkilenmektedir. Çalışmamızda tüm hastalarda sonografik görüntüleme ve sinir stimülatörü kullanılmış olup OSB başarısı %91.4 olarak saptanmıştır.

Operasyon esnasında meydana gelen mesane perforasyonu, inkomplet rezeksiyona, ekstrevezikal tümör yayılımına, kanamaya, abominal organ yaralanmasına ve açık cerrahi ile onarım ihtiyacına neden olabilir (173). Mesane perforasyonu intraperitoneal veya ekstraperitoneal olarak gerçekleşebilir. Mesane perforasyonlarında, perforasyonun yerine, büyüklüğüne, kanamaya ve ekstrevezasyon durumuna göre konservatif tedavi edilebileceği gibi, açık onarım da gerekebilir. Literatür incelendiğinde OSB'nin, obturator refleksi azaltarak mesane

perforasyonu gelişimini engellediği görülmektedir. Yakın zamanda yayınlanan ve 8 çalışmanın dahil olduğu bir meta-analizde; OSB yapılan 238 hastadan 5'inde (%2.1), OSB yapılmayan 239 hastanın ise 26'sında (%10.8) mesane perforasyonu geliştiği bildirilmiştir. İki grup arasında OSB yapılan grupta perforasyon oranı anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,005$) (174). Collada ve arkadaşlarının 2821 yüzeysel mesane tümörü hastasında, erken dönem komplikasyonları değerlendirdikleri retrospektif bir çalışmada 30 hastada ekstrapéritoneal, 6 hastada intraperitoneal olmak üzere 36 hastada mesane perforasyonu olduğunu belirtmişlerdir. 36 hastanın 4'ünde açık cerrahi ile onarım ihtiyacı olmuştur. Perforasyon gelişen hastaların hiçbirinde ekstravezikal tümör yayılımı bildirilmemiştir (175). Bizim çalışmamızda da OSB yapılan grupta 1 (%2.9) hastada, OSB yapılmayan grupta ise 5 (%14.3) hastada mesane perforasyonu gelişti. Bu oranlar literatür ile benzer olduğu görüldü. Perforasyonların hepsi ekstrapéritoneal olup, ciddi kanama ve açık cerrahi onarım ihtiyacı olmadı. OSB yapılmayan grupta mesane perforasyon sayısı yüksek olmakla birlikte komplikasyon oranındaki düşüklük nedenli istatistiksel anlamlı fark oluşturmadı ($p=0,198$).

Komplet rezeksiyon, iyi onkolojik sonuçlar için TUR-M'nin en önemli basamaklarından biridir. Eksik rezeksiyon sonrası mesanede tümöral dokunun kalması nüks oranlarını artırır ve kötü onkolojik sonuçlarla ilişkilidir. Jancke ve arkadaşları, KİOMK'lerin tam rezeksiyonu sonrası %26 hastada rezidü tümör dokusu bildirmişlerdir. Bu hastaların nüks oranları, diğer hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (176). Eksik rezeksiyonu değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, TUR-M yapılan 83 hasta 7 hafta sonra ikinci rezeksiyon ile tekrar değerlendirilmiş ve Ta tümörlerin %27'sinde, T1 tümörlerin %53'ünde rezidü tümör dokusu saptanmıştır (177). Erbay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, OSB yapılan grupta %8.5 eksik rezeksiyon yapılırken, OSB yapılmayan grupta bu oran %36.7'dir (21). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, OSB yapılan grupta %5.7, OSB yapılmayan grupta %25.7 oranında inkomplet rezeksiyon yapılmıştır. İnkomplet rezeksiyon yapılan hastalara 4 hafta sonra ikinci rezeksiyon işlemi gerçekleştirilmiştir. OSB'nin komplet rezeksiyon oranını anlamlı olarak artırdığı görülmektedir .

Tam bir rezeksiyon için örneklerde kas dokusu olması en önemli kriterlerden biridir. Örneklerde kas dokusunun yokluğu, rezidüel hastalık ve erken nüks için artmış risk ile ilişkilidir. Ayrıca örneklerde kas dokusu olmayışı, yetersiz ve yanlış evrelemeye neden olmaktadır (157). Capogrosso ve arkadaşlarının 437 TUR-M yapılan hastayı geriye dönük olarak taradıkları bir çalışmada, hastaların %9.6'sında patoloji örneklerinde kas dokusu olmadığı bildirildi (178). OSB yapılmayan hastalar üzerinde yapılan başka çalışmalarda da hastaların %15 ile %66'sında örneklerde kas dokusu olmadığı bildirilmiştir (10, 179, 180). Bizim çalışmamızda da, OSB yapılan grupta %8.6 oranında kas dokusu izlenmezken, OSB yapılmayan grupta bu oran %31.4 olarak bulunmuştur. OSB yapılması, derin rezeksiyona imkan sağlayarak anlamlı derecede patoloji örneklerinde kas dokusu varlığını artırmaktadır.

Güncel kılavuzlar, ilk TUR-M de inkomplet rezeksiyon olması, Ta LG ve CIS hariç kas dokusu olmayan tümörler ve T1 tümörlerde 2-6 hafta sonra ikinci rezeksiyon önermektedir. Ancak ilk rezeksiyonda kas dokusu olan ve komplet rezeksiyon yapılan hastalarda ikinci rezeksiyonun gerekli olmayabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda ek maliyet hesabının ve ikinci rezeksiyonun cerrahi yükünün değerlendirilerek karar verilmesi gerektiği bildirilmiştir (161, 181, 182). Doluoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OSB yapılan hastaların %49'unda, OSB yapılmayan hastaların ise %56.6'sına ikinci rezeksiyon gerçekleştirilmiştir. Sadece patoloji örneklerinde kas dokusu olmadığı için ikinci rezeksiyon yapılan hastalar değerlendirildiğinde; OSB yapılan grupta %12, OSB yapılmayan grupta ise %36.6 oranında kas dokusu olmadığı için ikinci rezeksiyon yapılmıştır ve OSB yapılan grupta anlamlı olarak düşük izlenmiştir (22). Bizim çalışmamızda tüm nedenlerle ikinci rezeksiyon yapılan hastalar değerlendirildiğinde, OSB yapılan grupta anlamlı olarak ikinci rezeksiyon oranının daha düşük olduğu izlenmiştir. Çalışmamızda OSB yapılan grupta bulunan 35 hastanın 1'inde, OSB yapılmayan grupta 35 hastanın 6'sında kas dokusu olmadığı için ikinci rezeksiyon ihtiyacı olmuştur. Sayısal olarak OSB yapılmayan grupta daha fazla kas dokusu olmadığı için ikinci rezeksiyon yapılmış olsa da oransal düşüklük nedenli istatistiksel anlamlı fark mevcut değildir ($p=0,106$). OSB'nin, obturator refleks gelişimini ve perforasyon oranını azalttığı, komplet rezeksiyon oranını artırdığı ve daha fazla kas dokusu örneklemeyi sağladığı düşünüldüğünde ikinci rezeksiyon oranını azaltması öngörülebilmektedir. Mevcut bulgular eşliğinde biz de

OSB yapılmasının ikinci rezeksiyon oranlarında azalmaya neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Tümör sayısı, boyutu, T evresi, tümör derecesi, 1 yılda nüks sayısı, CIS varlığı mesane tümörlerinin nüks ve progresyon öngörüsünde kullanılan parametrelerdir (8). Bu parametreler ile oluşturulan risk sınıflaması ve EORTC skorlaması hastalığın nüks ve progresyonu hakkında bilgi vermektedir. Bizim çalışmamızda iki grup arasında risk sınıflarında ve EORTC rekürrens ve progresyon skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu parametrelerin her iki grupta benzer olması, çalışmayı daha iyi standartize etmiş ve nüks, progresyon oranlarında farklılık yaratacak diğer faktörlerin yanlılığına neden olma olasılığını en aza indirmiştir. Dört çalışmanın nüks, progresyon verileri kullanılarak yapılan bir meta-analizde; OSB yapılan grupta bulunan 190 hastadan 22'sinde (%11.5) takiplerinde nüks tümör saptanmıştır. OSB yapılmayan grupta ise 195 hastanın 54'ünde (%27.6) nüks tümör saptanmıştır. OSB yapılan grupta istatistiksel anlamlı olarak nüks oranı daha az bulunmuştur ($p=0,001$) (174). Tekgül ve arkadaşları, 1 yıllık nüks oranlarını, OSB yapılan grupta %9, OSB yapılmayan grupta %25 olarak bildirmişlerdir (11). Doluoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da OSB yapılan ve yapılmayan grupta geç dönem nüks oranları sırasıyla %19.6 ve %37.7 olarak bildirilmiştir (22). Bizim çalışmamızda; OSB yapılan grupta 1. yıl içerisinde 8 (%22.9) hastada, OSB yapılmayan grupta ise 24 (%68.6) hastada nüks tümör saptanmıştır. OSB yapılan grupta anlamlı olarak nüks oranları düşük bulunmuştur. Nükse etki edecek faktörler dahil edilerek yapılan lojistik regresyon analizinde nüksün azalmasına katkı sağlayan en önemli faktörün OSB yapılması olduğu bulundu ($p=0,003$). OSB yapılan hastalarda, komplet rezeksiyon oranlarındaki artışın, daha derin rezeksiyon ile daha fazla kas dokusu elde edilmesinin ve daha düşük perforasyon oranlarının hastalarda daha az tümör nüksüne neden olduğu düşünülmüştür.

Literatürde, OSB'nin progresyon üzerine etkisini inceleyen çalışmaların sayısı sınırlıdır. Nüks verileri olan birçok çalışmada progresyon için herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Doluoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OSB yapılan grupta bulunan 51 hastanın 3'ünde (%5.9) T2 hastalığa progresyon saptamışlardır. OSB yapılmayan grupta ise 53 hastanın 7'sinde (13.2) tümör progresyonu bildirilmiştir. OSB yapılmayan grupta daha fazla hastada progresyon izlenmesine

rağmen istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,32$) (22). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde OSB yapılan grupta 1 (%2.9) hastada, OSB yapılmayan grupta ise 6 (%17.1) hastada tümör progresyonu saptanmıştır. Progrese olan hasta sayısı OSB yapılmayan grupta daha fazla olmasına rağmen, düşük hasta sayısı nedeniyle istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Tümör progresyonuna neden olacak faktörler ile yapılan lojistik regresyon analizinde de progresyona önemli oranda etki edecek herhangi bir faktör tespit edilmemiştir.

Çalışmamıza sadece primer ve mesane yan duvar tümörü olan hastalar dahil edildi. Takiplerine düzenli devam etmeyen ve radikal cerrahi girişim gereken hastalar çalışmadan çıkartıldı. Bu sebeplerden dolayı çalışmamızın en büyük kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Nüks ve progresyon oranlarını standartize etmek için takip süresi 1 yıl ile sınırlı tutulmuştur. Ancak OSB'nin uzun dönem nüks ve progresyon üzerine etkisini araştırmak için çalışmaya dahil edilen hastaların takipleri devam etmektedir.

6. SONUÇ

Mesane kanseri, üroloji pratiğinde sık karşılaşılan ve kasa invaze olmayan hastalarda endoskopik tedavisi mümkün olan hastalıklardan biridir. Sık nüks ve progresyon göstermesi klinisyenleri farklı tedavi ve takip seçenekleri araştırmaya yönlendirmiştir. Günümüzde KİOMK hastalarında altın standart tedavi TUR-M'dir.

TUR-M ile birçok yüzeysel mesane kanserinin tedavisi tam olarak yapılabilir. Operasyon esnasında cerrahinin başarısını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerin en önemlilerden biri obturator sinirin uyarılması ile gelişen obturator reflektir. Yakın komşuluğundan dolayı özellikle mesane yan duvar tümörlerinde görülen obturator refleks gelişimi, ürologlar için endişe oluşturmaktadır. Rezeksiyon sırasında bacağın ani addüksiyonu ile mesane perforasyonu gelişebilmektedir. Bunun dışında, derin rezeksiyonu engelleyerek patoloji örneklerinde kas dokusu bulunma oranını azaltmakta ve eksik rezeksiyona neden olmaktadır. Obturator refleks gelişimini yüksek oranlarda engelleyen en önemli yöntem OSB'dir.

Bu çalışma OSB'nin obturator refleksini engellemede etkili bir yöntem olduğunu gösterdi. Obturator refleksin önlenmesi hastalarda daha kısa operasyon süresi ve daha kısa hastanede yatış süresi olduğu saptandı. Spinal anesteziye ek olarak yapılan OSB, komplet rezeksiyon oranlarını artırdı. Bu hastalarda patoloji örneklerinde daha fazla oranlarda kas dokusu izlendi ve tüm nedenlerle yapılan ikinci rezeksiyon oranlarını anlamlı derecede azalttı. Ayrıca hastaların 1 yıllık izlem sürelerinde nüks oranlarını anlamlı derecede azalttı.

Tüm bu bulgular eşliğinde; TUR-M operasyonunda spinal anesteziye ek olarak OSB uygulanması komplikasyon oranlarını azaltarak daha iyi onkolojik sonuçlarla ilişkili olabilir. Nüks oranlarını azaltarak, hastalıksız sağkalım süresinin uzamasına katkı sağlayabilir. Primer mesane tümörü hastalarının yanı sıra, daha önceki rezeksiyonunda komplikasyon gelişen, komplet rezeksiyon yapılamayan veya kas dokusu örneklenemeyen hastalarda planlanan sonraki rezeksiyonlarda da; OSB'nin, cerrahi ve onkolojik sonuçlara olumlu katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla ilgili daha güçlü ve detaylı kanıtlara ulaşmak için, çok merkezli, geniş örneklemli, uzun takip süresi olan, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *European urology*. 2017; 71(1): 96-108.
2. Aydin S. Türkiye’de üriner sistem kanserlerin görülme sıklığı. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of urology*. 2007; 33(4): 392-7.
3. Guey LT, García-Closas M, Murta-Nascimento C, Lloreta J, Palencia L, Kogevinas M, et al. Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes. *European urology*. 2010; 57(2): 283-92.
4. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World journal of urology*. 2009; 27(3): 289-93.
5. Reuter VE. The pathology of bladder cancer. *Urology*. 2006; 67(3): 11-7.
6. Hendricksen K, Witjes JA. Treatment of Intermediate-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC). *European urology supplements*. 2007; 6(14): 800-8.
7. Garbar C, Mascaux C, Wespes E. Is urinary tract cytology still useful for diagnosis of bladder carcinomas? A large series of 592 bladder washings using a five- category classification of different cytological diagnoses. *Cytopathology*. 2007; 18(2): 79-83.
8. Sylvester RJ, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *European urology*. 2006; 49(3): 466-77.
9. Jung YL, Tompa E, Longo C, Kalcevich C, Kim J, Song C, et al. The economic burden of bladder cancer due to occupational exposure. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2018; 60(3): 217-25.
10. Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, Cheville JC, Leibovich BC, Ramnani DM, et al. Grading and staging of bladder carcinoma in transurethral resection specimens: correlation with 105 matched cystectomy specimens. *American journal of clinical pathology*. 2000; 113(2): 275-9.
11. Tekgül ZT, Divrik RT, Turan M, Konyalioglu E, Simsek E, Gönüllü M. Impact of obturator nerve block on the short-term recurrence of superficial bladder tumors on the lateral wall. *Urology journal*. 2014; 11(1): 1248-52.
12. Panagoda PI, Vasdev N, Gowrie-Mohan S. Avoiding the obturator jerk during TURBT. *Current urology*. 2018; 12(1): 1-5.
13. Chen WM, Cheng CL, Yang CR, Chung V. Surgical tip to prevent bladder perforation during transurethral resection of bladder tumors. *Urology*. 2008; 72(3): 667-8.
14. Rodríguez JG, Monzón AJ, Alvarez RCG, Laso CA, Gomez JF, Martinez JR, et al. An alternative technique to prevent obturator nerve stimulation during lateral bladder tumours transurethral resection. *Actas urológicas españolas*. 2005; 29(5): 445-7.

15. Yildirim I, Basal S, Irkilata HC, Murat Z, GOKTAS S, DAYANC M. Safe resection of bladder tumors with plasma kinetic energy. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2009; 32(1): 232-6.
16. Prentiss R, Harvey G, Bethard W, Boatwright D, Pennington R. Massive adductor muscle contraction in transurethral surgery: cause and prevention; development of new electrical circuitry. *The Journal of urology*. 1965; 93(2): 263-71.
17. Heywang-Köbrunner SH, Amaya B, Okoniewski M, Pickuth D, Spielmann R-P. CT-guided obturator nerve block for diagnosis and treatment of painful conditions of the hip. *European radiology*. 2001; 11(6): 1047-53.
18. Kuo JY. Prevention of obturator jerk during transurethral resection of bladder tumor. *JTUA*. 2008; 19(1): 27-31.
19. Richards KA, Smith ND, Steinberg GD. The importance of transurethral resection of bladder tumor in the management of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review of novel technologies. *The Journal of urology*. 2014; 191(6): 1655-64.
20. Bolat D, Aydogdu O, Tekgul ZT, Polat S, Yonguc T, Bozkurt IH, et al. Impact of nerve stimulator-guided obturator nerve block on the short-term outcomes and complications of transurethral resection of bladder tumour: A prospective randomized controlled study. *Canadian Urological Association Journal*. 2015; 9(11-12): 780.
21. Erbay G, Akyol F, Karabakan M, Celebi B, Keskin E, Hirik E. Effect of obturator nerve block during transurethral resection of lateral bladder wall tumors on the presence of detrusor muscle in tumor specimens and recurrence of the disease. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2017; 33(2): 86-90.
22. Doluoglu OG, Yildiz AK, Kacan T, Bayburtluoglu V, Bektas M, Ozgur BC. Efficacy of Obturator Nerve Block During Transurethral Resection on Non-muscle invasive Intermediate and High Risk Lateral Wall Bladder Tumours: A Prospective Randomized Controlled Study. *Urology Journal*. 2021; 18: 6953.
23. Hynes P, Fraher J. The development of the male genitourinary system: II. The origin and formation of the urethral plate. *British journal of plastic surgery*. 2004; 57(2): 112-21.
24. Vaughan Jr ED, Middleton GW. Pertinent genitourinary embryology Review for practicing urologist. *Urology*. 1975; 6(2): 139-49.
25. Moore KL, Persaund TVN. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi (8. baskı), Dalçık H, Yıldırım M (eds), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2008: 243-61.
26. Levin TL, Han B, Little BP. Congenital anomalies of the male urethra. *Pediatric radiology*. 2007; 37(9): 851-62.
27. Park JM. Normal Development of the Genitourinary Tract, In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds), *Campbell- Walsh Urology*, Tenth Edition, Saunders, Philadelphia, 2012: 2975-3001.

28. Tanagho EA. Embryology of the genitourinary system. In: E.A. Tanagho and J.A. McAninch (eds), *Smith's General Urology* 17th Ed, McGraw-Hill, 2008; 21.
29. Cheng F, Birder LA, Kullmann FA, Hornsby J, Watton PN, Watkins S, et al. Layer-dependent role of collagen recruitment during loading of the rat bladder wall. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. 2018; 17(2): 403-17.
30. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, Committee BCC. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *The American journal of surgical pathology*. 1998; 22(12): 1435-48.
31. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley R.O. *Temel Histoloji* (8. Baskı), Aytekin Y. (Çeviri editörü), Barış Kitabevi, İstanbul, 1998: 253-5.
32. Fuchs E, Horsley V. More than one way to skin. *Genes & development*. 2008; 22(8): 976-85.
33. Gartner LP, Hiatt JL. *Color atlas and text of histology* (6th ed), Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2014: 380-402
34. Berrocal T, López-Pereira P, Arjonilla A, Gutiérrez J. Anomalies of the distal ureter, bladder, and urethra in children: embryologic, radiologic, and pathologic features. *Radiographics*. 2002; 22(5): 1139-64.
35. Anafarta K, Baykara M, Baydinc YC, Beytur A. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı, In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y (eds), *Temel Üroloji*, Dördüncü baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2011: 1-21.
36. A Putz R, Pabst R. *Sobotta İnsan Anatomisi Atlası* (4. Türkçe Baskı), Cilt 2, Arıncı K. (Çeviri editörü), Beta Basım Yayım Dağıtım, İstanbul, 1994.
37. Tanagho EA, Pugh R. The anatomy of the ureterovesical junction. *Br J Urol*. 1963; 35: 151-65.
38. Hampel C, Wienhold D, Benken N, Eggersmann C, Thüroff J. Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence. *Urology*. 1997; 50(6): 4-14.
39. Waterhouse K, Abrahams JI, Gruber H, Hackett RE, Patil U, Peng BK. The transpubic approach to the lower urinary tract. *The Journal of Urology*. 1973; 109(3): 486-90.
40. Sancak B, Cumhuriyet M. *Fonksiyonel Anatomi, Baş-Boyun ve İç Organlar* (1. Baskı), Metu Press, Ankara, 1999: 298-300, 311-4.
41. Mahadevan V. *Anatomy of the lower urinary tract*. Surgery (Oxford). 2016; 34(7): 318-25.
42. Brooks JD. *Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia*. In: PC Walsh et al. (eds) *Campbell-Walsh Urology*, 9th Ed, Saunders, Philadelphia, 2007: 41-80
43. de Groat WC, Yoshimura N. *Anatomy and physiology of the lower urinary tract*. Handbook of clinical neurology. 2015; 130: 61-108.

44. Skandalakis JE, Colborn G, Weidman T, Smith III R. Skandalakis Cerrahi Anatomi (1. Baskı), Cilt 2, Basaklar AC (Çeviri Editörü), Palme Yayıncılık, Ankara, 2008: 579-610.
45. Eser S, Yakut C, Özdemir R, Karakiliç H, Özalan S, Marshall SF, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2010; 11(6): 1731-9.
46. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer. 2015; 136(5): 359-86.
47. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet- Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2015; 65(2): 87-108.
48. Prout Jr GR, Wesley MN, McCarron PG, Chen VW, Greenberg RS, Mayberry RM, et al. Survival experience of black patients and white patients with bladder carcinoma. Cancer. 2004; 100(3): 621-30.
49. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA: a cancer journal for clinicians. 2010; 60(5): 277-300.
50. Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. Scandinavian journal of urology and nephrology. 2008; 42(sup218): 12-20.
51. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. BJU international. 2010; 105(3): 300-8.
52. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA: a cancer journal for clinicians. 2008; 58(2): 71-96.
53. Mungan NA, Kiemeny LA, van Dijck JA, van der Poel HG, Witjes JA. Gender differences in stage distribution of bladder cancer. Urology. 2000; 55(3): 368-71.
54. Jeldres C, Isbarn H, Capitanio U, Baillargeon-Gagne S, Bhojani N, Shariat SF, et al. Gender is an important predictor of cancer-specific survival in patient with transitional cell carcinoma after radical cystectomy. The Journal of Urology. 2009; 181(4S): 635.
55. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. Cancer. 2009; 115(1): 68-74.
56. McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. American journal of epidemiology. 2006; 163(3): 236-44.
57. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. The oncologist. 2003; 8(6): 541-52.

58. Schultzel M, Saltzstein SL, Downs TM, Shimasaki S, Sanders C, Sadler GR. Late age (85 years or older) peak incidence of bladder cancer. *The Journal of urology*. 2008; 179(4): 1302-6.
59. Shariat SF, Karam JA, Lerner SP. Molecular markers in bladder cancer. *Current opinion in urology*. 2008; 18(1): 1-8.
60. Jahrreiss V, Pradere B, Laukhtina E, Mori K, Shariat SF. Catalog of exogenous risk factors for bladder carcinogenesis. *Current Opinion in Urology*. 2020; 30(3): 449-56.
61. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*. 2000; 89(3): 630-9.
62. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *European urology*. 2013; 63(2): 234-41.
63. Aveyard P, Adab P, Cheng K, Wallace D, Hey K, Murphy M. Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer? A systematic review. *BJU international*. 2002; 90(3): 228-39.
64. Rink M, Xylinas E, Babjuk M, Hansen J, Pycha A, Comploj E, et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology*. 2012; 188(6): 2120-8.
65. Murta-Nascimento C, Schmitz-Dräger BJ, Zeegers MP, Steineck G, Kogevinas M, Real FX, et al. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death. *World journal of urology*. 2007; 25(3): 285-95.
66. Olfert SM, Felknor SA, Delclos GL. An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. *Southern medical journal*. 2006; 99(11): 1256-64.
67. Morrison AS, Cole P. Epidemiology of bladder cancer. *Urologic Clinics of North America*. 1976; 3(1): 13-29.
68. Steineck G, Plato N, Norell SE, Hogstedt C. Urothelial cancer and some industry- related chemicals: An evaluation of the epidemiologic literature. *American journal of industrial medicine*. 1990; 17(3): 371-91.
69. Cassidy A, Wang W, Wu X, Lin J. Risk of urinary bladder cancer: a case-control analysis of industry and occupation. *BMC cancer*. 2009; 9(1): 1-8.
70. Saint-Jacques N, Parker L, Brown P, Dummer TJ. Arsenic in drinking water and urinary tract cancers: a systematic review of 30 years of epidemiological evidence. *Environmental health*. 2014; 13(1): 1-32.
71. Fankhauser CD, Mostafid H. Prevention of bladder cancer incidence and recurrence: nutrition and lifestyle. *Current opinion in urology*. 2018; 28(1): 88-92.
72. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları. *Üroonkoloji Bülteni*. 2004; 1: 2-9.
73. Weihrauch M, Diehl V. Artificial sweeteners—do they bear a carcinogenic risk? *Annals of Oncology*. 2004; 15(10): 1460-5.

74. Weihrauch M, Diehl V, Bohlen H. Artificial sweeteners--are they potentially carcinogenic? *Medizinische Klinik (Munich, Germany)*. 2001; 96(11): 670-5.
75. Fei L, Wan-Long T. Red and Processed Meat Intake and Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Annals of Oncology*. 2014; 25: 489.
76. Brinkman M, Zeegers MP. Nutrition, total fluid and bladder cancer. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2008; 42(sup218): 25-36.
77. Di Maso M, Turati F, Bosetti C, Montella M, Libra M, Negri E, et al. Food consumption, meat cooking methods and diet diversity and the risk of bladder cancer. *Cancer Epidemiology*. 2019; 63: 101595.
78. Westhoff E, de Oliveira-Neumayer JM, Aben KK, Vrieling A, Kiemeny LA. Low awareness of risk factors among bladder cancer survivors: New evidence and a literature overview. *European Journal of Cancer*. 2016; 60: 136-45.
79. Balbi J, Larrinaga M, De Stefani E, Mendilaharsu M, Ronco A, Boffetta P, et al. Foods and risk of bladder cancer: a case-control study in Uruguay. *European journal of cancer prevention*. 2001: 453-8.
80. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan J, Fraumeni JR JF. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *American journal of epidemiology*. 1984; 119(4): 510-5.
81. Salem HK, Mahfouz S. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. *Urology*. 2012; 79(2): 379-83.
82. Stenzl A, Cowan N, De Santis M, Jakse G, Kuczyk M, Merseburger A, et al. Update of the Clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2010; 34(1): 51-62.
83. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005; 66(6): 4-34.
84. Ron E, Preston DL, Mabuchi K, Thompson DE, Soda M. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part IV: Comparison of cancer incidence and mortality. *Radiation research*. 1994; 137(2): 98-112.
85. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiation research*. 1994; 137(2): 17-67.
86. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2005; 174(1): 107-10.
87. Levine LA, Richie JP. Urological complications of cyclophosphamide. *The Journal of urology*. 1989; 141(5): 1063-9.
88. Nilsson S, Ullén A. Chemotherapy-induced bladder cancer. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2008; 42(sup218): 89-92.

89. Bahs M, Schmahl D. Prevention of urinary bladder tumors in cyclophosphamide-treated rats by additional medication with mesna and dimesna. *Cancer*. 1983; 51: 606.
90. Malmström P-U. Drugs and risk of cancer. *Scandinavian journal of urology*. 2017; 51(3): 212-8.
91. Castela J, Yuan J, Gago-Dominguez M, Yu M, Ross R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *British journal of cancer*. 2000; 82(7): 1364-9.
92. Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, Hulsbergen-van de Kaa C, Verbeek AL, Kiemeny LA. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *International journal of cancer*. 2002; 98(2): 274-8.
93. Olumi A, Skinner E, Tsai Y, Jones P, editors. Molecular analysis of human bladder cancer. *Seminars in urology*. 1990; 8(4): 270-7
94. Puzio-Kuter AM, Castillo-Martin M, Kinkade CW, Wang X, Shen TH, Matos T, et al. Inactivation of p53 and Pten promotes invasive bladder cancer. *Genes & development*. 2009; 23(6): 675-80.
95. Knowles MA. Role of FGFR3 in urothelial cell carcinoma: biomarker and potential therapeutic target. *World journal of urology*. 2007; 25(6): 581-93.
96. Viola MV, Fromowitz F, Oravez S, Deb S, Schlom J. ras Oncogene p21 expression is increased in premalignant lesions and high grade bladder carcinoma. *The Journal of experimental medicine*. 1985; 161(5): 1213-8.
97. Vogelstein B. Cancer. A deadly inheritance [news; comment]. *Nature*. 1990; 348(6303): 681-2.
98. Billerey C, Chopin D, Aubriot-Lorton M-H, Ricol D, de Medina SGD, Van Rhijn B, et al. Frequent FGFR3 mutations in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors. *The American journal of pathology*. 2001; 158(6): 1955-9.
99. Karam JA, Lotan Y, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Sagalowsky AI, Roehrborn CG, et al. Use of combined apoptosis biomarkers for prediction of bladder cancer recurrence and mortality after radical cystectomy. *The lancet oncology*. 2007; 8(2): 128-36.
100. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell*. 2017; 171(3): 540-56.
101. Rafnar T, Vermeulen SH, Sulem P, Thorleifsson G, Aben KK, Witjes JA, et al. European genome-wide association study identifies SLC14A1 as a new urinary bladder cancer susceptibility gene. *Human molecular genetics*. 2011; 20(21): 4268-81.
102. Jung S, Wu C, Eslami Z, Tanguay S, Aprikian A, Kassouf W, et al. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of flat urothelial lesions: a study using CK20, CK5/6, P53, Cd138, and Her2/Neu. *Annals of diagnostic pathology*. 2014; 18(1): 27-32.
103. Lotan Y, Wolde SL, Sanli O, Black P, Milowsky MI. Modelling cost-effectiveness of a biomarker-based approach to neoadjuvant chemotherapy

- for muscle- invasive bladder cancer. *BJU international*. 2018; 122(3): 434-40.
104. Messing EM, Vaillancourt A. Hematuria screening for bladder cancer. *Journal of occupational medicine*. 1990: 838-45.
 105. Sharma S, Ksheersagar P, Sharma P. Diagnosis and treatment of bladder cancer. *American family physician*. 2009; 80(7): 717-23.
 106. Peate I. Bladder cancer. *British Journal of Healthcare Assistants*. 2019; 13(6): 271-7.
 107. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *European radiology*. 2006; 16(12): 2670-86.
 108. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *The Journal of urology*. 2005; 174(3): 859-61.
 109. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *European urology*. 2017; 71(3): 447-61.
 110. Hilton S, Jones LP. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. *Surgical Oncology Clinics*. 2014; 23(4): 863-910.
 111. Oktem GC, Kocaaslan R, Karadag MA, Bagcioglu M, Demir A, Cecen K, 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(1): 1-5.
 112. Huang L, Kong Q, Liu Z, Wang J, Kang Z, Zhu Y. The diagnostic value of MR imaging in differentiating T staging of bladder cancer: a meta-analysis. *Radiology*. 2018; 286(2): 502-11.
 113. Barentsz JO, Berger-Hartog O, Witjes JA, Hulsbergen-van der Kaa C, Oosterhof G, VanderLaak J, et al. Evaluation of chemotherapy in advanced urinary bladder cancer with fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1998; 207(3): 791-7.
 114. Del Giudice F, Pecoraro M, Vargas HA, Cipollari S, De Berardinis E, Bicchetti M, et al. Systematic review and meta-analysis of vesical imaging-reporting and data system (VI-RADS) inter-observer reliability: An added value for muscle invasive bladder cancer detection. *Cancers*. 2020; 12(10): 2994.
 115. de Haas RJ, Steyvers MJ, Fütterer JJ. Multiparametric MRI of the bladder: ready for clinical routine? *American Journal of Roentgenology*. 2014; 202(6): 1187-95.
 116. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *European urology*. 2002; 41(3): 284-9.

117. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet III GP, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*. 2005; 66(6): 35-63.
118. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W, editors. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urologic oncology: seminars and original investigations*. 2015; 33(2): 66
119. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Modern Pathology*. 2009; 22(2): 53-9.
120. Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Dräger BJ, Sanchez-Carbayo M, Jankevicius F, Racioppi M, et al., editors. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2010; 28(4): 441-8
121. Oeyen E, Hoekx L, De Wachter S, Baldewijns M, Ameye F, Mertens I. Bladder cancer diagnosis and follow-up: the current status and possible role of extracellular vesicles. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(4): 821.
122. Soria F, Krabbe L-M, Todenhöfer T, Dobruch J, Mitra AP, Inman BA, et al. Molecular markers in bladder cancer. *World journal of urology*. 2019; 37(1): 31-40.
123. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *The Journal of urology*. 2016; 196(4): 1021-9.
124. van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, van Rhijn BW, Zwarthoff EC, van der Kwast TH. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *The Journal of urology*. 2010; 183(1): 76-80.
125. Kurth K, Schellhammer P, Herr H, Nagayama T. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *International journal of urology*. 1995; 2: 8-22.
126. Kriegmair M, Baumgartner R, Knuchel R, Stepp H, Hofstadter F, Hofstetter A. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *The Journal of urology*. 1996; 155(1): 105-10.
127. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun Y-H, Valiquette L, et al. The clinical research office of the endourological society (CROES) multicentre randomised trial of narrow band imaging–assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) versus conventional white light imaging–assisted TURBT in primary non–muscle-invasive bladder cancer patients: trial protocol and 1-year results. *European urology*. 2016; 70(3): 506-15.
128. Compérat E, Gontero P, Mostafid A, Palou J, Van Rhijn B, Rouprêt M, et al. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) EAU Guidelines. *Eur Urol*. 2019; 31: 1-48.

129. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part B: prostate and bladder tumours. *European urology*. 2016; 70(1): 106-19.
130. Jacobs BL, Lee CT, Montie JE. Bladder cancer in 2010: how far have we come? *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010; 60(4): 244-72.
131. Soave A, Schmidt S, Dahlem R, Minner S, Engel O, Kluth LA, et al., editors. Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2015; 33(1): 21
132. Black PC, Brown GA, Dinney CP, editors. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2009; 27(1): 3-7.
133. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *European urology*. 2007; 51(4): 889-98.
134. Hentschel AE, van Rhijn BW, Bründl J, Compérat EM, Plass K, Rodríguez O, et al., editors. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUN-LMP): Still a meaningful histo-pathological grade category for Ta, noninvasive bladder tumors in 2019? *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2020; 38(5): 440-8.
135. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernandez V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic performance and reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization grading classification systems in non-muscle-invasive bladder cancer: a European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel systematic review. *European urology*. 2017; 72(5): 801-13.
136. Compérat E, Varinot J, Moroch J, Eymerit-Morin C, Brimo F. A practical guide to bladder cancer pathology. *Nature Reviews Urology*. 2018; 15(3): 143-54.
137. Ishii T, Takeuchi F, Hiratsuka Y, Ariyoshi A. Clinical significance of urothelial dysplasia concomitant with superficial bladder cancer. *Nihon Hinyokika Gakkai zasshi The Japanese Journal of Urology*. 1999; 90(6): 633-8.
138. Williamson SR, Montironi R, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Davidson DD, Cheng L. Diagnosis, evaluation and treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: the state of the art. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2010; 76(2): 112-26.
139. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ)-2019 update. *European urology*. 2019; 76(5): 639-57.
140. Cheng L, Lopez-Beltran A, Bostwick DG. *Bladder pathology: Wiley Online Library*; 2012. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118275436>. 15.07.2022

141. Negri E, Vecchia CL. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Invasive Bladder Cancer*. 2007; 1-14.
142. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2017. <https://www.wiley.com/en-us/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours,+8th+Edition-p-9781119263579>. 15.07.2022
143. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *The Journal of urology*. 2009; 182(5): 2195-203.
144. Denzinger S, Fritsche H-M, Otto W, Blana A, Wieland W-F, Burger M. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *European urology*. 2008;53(1): 146-52.
145. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *European urology*. 2012; 62(1): 118-25.
146. Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer-Nordic cystectomy trial 2. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2002; 36(6): 419-25.
147. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non–muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *European Urology*. 2022; 81(1): 75-94.
148. Quirt J, Siemens D, Zaza K, Mackillop W, Booth C. Patterns of referral to radiation oncology among patients with bladder cancer: A population-based study. *Clinical Oncology*. 2017; 29(3): 171-9.
149. Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer*. 2006; 107(10): 2368-74.
150. Korkes F, Fernandes E, Gushiken FA, Glina FPA, Baccaglini W, Timóteo F, et al. Bricker ileal conduit vs. Cutaneous ureterostomy after radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *International braz j urol*. 2022; 48: 18-30.
151. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, Dellis A, Liakouras C, Skolarikos A. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology*. 2005; 66(2): 299-304.
152. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *European urology*. 2008; 53(4): 834-44.

153. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED, editors. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2009; 27(2): 155-9
154. Mostafid H, Brausi M. Measuring and improving the quality of transurethral resection for bladder tumour (TURBT). *BJU international*. 2012; 109(11): 1579-82.
155. Teoh JY-C, MacLennan S, Chan VW-S, Miki J, Lee H-Y, Chiong E, et al. An international collaborative consensus statement on en bloc resection of bladder tumour incorporating two systematic reviews, a two-round Delphi survey, and a consensus meeting. *European urology*. 2020; 78(4): 546-69.
156. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, Haeberle L, Engehausen DG, Goebell PJ, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU international*. 2012; 110(2b): 76-9.
157. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *European urology*. 2010; 57(5): 843-9.
158. Cumberbatch MG, Foerster B, Catto JW, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et al. Repeat transurethral resection in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *European urology*. 2018; 73(6): 925-33.
159. Cao M, Yang G, Pan J, Sun J, Chen Q, Chen Y, et al. Repeated transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015; 8(1): 1416.
160. Naselli A, Hurle R, Paparella S, Buffi NM, Lughezzani G, Lista G, et al. Role of restaging transurethral resection for T1 non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *European urology focus*. 2018; 4(4): 558-67.
161. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, Joniau S, Oderda M, Serretta V, et al. The impact of re- transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high- grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guérin. *BJU international*. 2016; 118(1): 44-52.
162. Baltacı S, Bozlu M, Yıldırım A, Gökçe Mİ, Tinay İ, Aslan G, et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high- risk non- muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette- Guérin. *BJU international*. 2015; 116(5): 721-6.
163. Anagnostopoulou S, Kostopanagiotou G, Paraskeuopoulos T, Chantzi C, Lolis E, Saranteas T. Anatomic variations of the obturator nerve in the inguinal region: implications in conventional and ultrasound regional anesthesia techniques. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2009; 34(1): 33-9.

164. Yoshida T, Nakamoto T, Kamibayashi T. Ultrasound-guided obturator nerve block: a focused review on anatomy and updated techniques. *BioMed research international*. 2017; 7023750.
165. Sinha SK, Abrams JH, Houle TT, Weller RS. Ultrasound-guided obturator nerve block: an interfascial injection approach without nerve stimulation. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2009; 34(3): 261-4.
166. Kobayashi M, Takeyoshi S, Takiyama R, Seki E, Tsuno S, Hidaka S, et al. A report on 107 cases of obturator nerve block. *Masui The Japanese Journal of Anesthesiology*. 1991; 40(7): 1138-43.
167. Gasparich JP, Mason JT, Berger RE. Use of nerve stimulator for simple and accurate obturator nerve block before transurethral resection. *The Journal of urology*. 1984; 132(2): 291-3.
168. Salonia A, Suardi N, Crescenti A, Colombo R, Rigatti P, Montorsi F. General versus spinal anesthesia with different forms of sedation in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: results of a prospective, randomized study. *International journal of urology*. 2006; 13(9): 1185-90.
169. Giraldi G, Montesano M, Sandorfi F, Iachini M, Orsi G. Excess length of hospital stay due to healthcare acquired infections: methodologies evaluation. *Ann Ig*. 2019; 31(5): 507-16.
170. Tatlisin A, Sofikerim M. Obturator nerve block and transurethral surgery for bladder cancer. *Minerva urologica e nefrologica= The Italian journal of urology and nephrology*. 2007; 59(2): 137-41.
171. Parks CR, Kennedy WF. Obturator nerve block: a simplified approach. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1967; 28(4): 775-8.
172. Akata T, Murakami J, Yoshinaga A. Life- threatening haemorrhage following obturator artery injury during transurethral bladder surgery: a sequel of an unsuccessful obturator nerve block. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 1999; 43(7): 784-8.
173. Sharma D, Singh V, Agarwal N, Malhotra M. Obturator nerve block in transurethral resection of bladder tumor: A comparative study by two techniques. *Anesthesia, Essays and Researches*. 2017; 11(1): 101.
174. Deng W, Zhang Q, Yao H. A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing the Safety and Efficacy of Spinal Anesthesia and Spinal Anesthesia Combined with Obturator Nerve Block in Transurethral Resection of Bladder Tumors. *Emergency Medicine International*. 2022; 8490462.
175. Collado A, Chechile G, Salvador J, Vicente J. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *The Journal of urology*. 2000; 164(5): 1529-32.
176. Jancke G, Rosell J, Jahnson S. Residual tumour in the marginal resection after a complete transurethral resection is associated with local recurrence in Ta/T1 urinary bladder cancer. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2012; 46(5): 343-7.
177. Grimm M-O, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vögeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder

- cancer: a long-term observational study. *The Journal of urology*. 2003; 170(2): 433-7.
178. Capogrosso P, Capitanio U, Ventimiglia E, Boeri L, Briganti A, Colombo R, et al. Detrusor muscle in TUR-derived bladder tumor specimens: can we actually improve the surgical quality? *Journal of Endourology*. 2016; 30(4): 400-5.
 179. Dalbagni G, Herr HW, Reuter VE. Impact of a second transurethral resection on the staging of T1 bladder cancer. *Urology*. 2002; 60(5): 822-4.
 180. Wijkström H, Norming U, Lagerkvist M, Nilsson B, Näslund I, Wiklund P. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *British journal of urology*. 1998; 81(5): 686-91.
 181. Angulo J, Palou J, García-Tello A, De Fata F, Rodríguez O, Villavicencio H. Second transurethral resection and prognosis of high-grade non-muscle invasive bladder cancer in patients not receiving bacillus Calmette-Guerin. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2014; 38(3): 164-71.
 182. Svatek RS, Hollenbeck BK, Holmäng S, Lee R, Kim SP, Stenzl A, et al. The economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease. *European urology*. 2014; 66(2): 253-62.