



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**VEZİKAL GÖRÜNTÜLEME-RAPORLAMA VE
VERİ SİSTEMİNİN (VI-RADS) DOĞRULANMASI
VE MESANE KANSERİNİN KLİNİK
YÖNETİMİNDE KULLANIMI**

Arş. Grv. Dr. Kemal ULUSOY
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Burhan BAYLAN

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2024

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Üroloji Anabilim Dalı

**VEZİKAL GÖRÜNTÜLEME-RAPORLAMA VE VERİ
SİSTEMİNİN (VI-RADS) DOĞRULANMASI VE MESANE
KANSERİNİN KLİNİK YÖNETİMİNDE KULLANIMI**

Arş. Grv. Dr. Kemal ULUSOY
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Dr. Öğretim Üyesi Burhan BAYLAN

AFYONKARAHİSAR 2024

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Arş. Grv. Dr. Kemal ULUSOY

Dr. Öğr. Üyesi Burhan BAYLAN



KABUL ONAY SAYFASI

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Vezikal Görüntüleme-Raporlama Ve Veri Sisteminin (VI-RADS) Doğrulanması Ve Mesane Kansерinin Klinik Yönetiminde Kullanımı

Tezi Hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Kemal ULUSOY

Tez Savunma Tarihi :

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Burhan BAYLAN

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

Başkan
Prof. Dr. İbrahim KELEŞ
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Üye
Prof. Dr. Mustafa KARALAR
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniv.

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Burhan BAYLAN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniv.

ONAY
DEKAN
Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez sürecinde de her zaman yanımda olan değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Burhan BAYLAN' a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen ve uzman hekim olma yolunda her zaman desteklerini hissettiğim başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. İbrahim KELEŞ olmak üzere kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mustafa KARALAR, Doç. Dr. Haşmet SARICI, Doç. Dr. Arif DEMİRBAŞ, Doç. Dr. Abdullah GÜREL ve Dr. Öğr. Üyesi Veli Mert YAZAR' a teşekkür ederim.

Ayrıca tezimin yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Yasin SARIKAYA ve Uz. Dr. Erdem Yusuf ÇAMIRCI' ya teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca bana hep yol gösterip beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, üzerimde sayısız emekleri olan başta Op. Dr. Osman GERÇEK olmak üzere Op. Dr. Kutay TOPAL ve Op. Dr. Tevfik ÇETİN abilerime çok teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca beraber güzel bir arkadaşlık ortamı yarattığımız, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Berkay EREN, Dr. Melih ŞENKOL, Dr. Recep UZUN, Dr. Murat Cengizhan ATİK, Dr. Muhammed Ali ULUCAK, Dr. Mustafa Esat İNCE, Dr. Rahib GARAYEV ve Dr. Ramazan GENCAN' a teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığımız tüm asistan hekim arkadaşlarıma, servis ve ameliyathane hemşirelerimize, tıbbi sekreterlerimize ve personellerimize teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanımda olup sevgilerini hissettiren annem Yıldız ULUSOY, babam Nurullah ULUSOY, kardeşlerim Emre ve Elif ULUSOY' a sonsuz teşekkür ederim.

Tanıştığımız ilk günden beri sevgi, saygı ve ilgisini daima gösterip her koşulda yanımda olan sevgili eşim Dr. Songül ÇAVUŞ ULUSOY' a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Kemal ULUSOY

Afyonkarahisar, Ağustos 2024

VEZİKAL GÖRÜNTÜLEME-RAPORLAMA VE VERİ SİSTEMİNİN (VI-RADS) DOĞRULANMASI VE MESANE KANSERİNİN KLİNİK YÖNETİMİNDE KULLANIMI

Arş. Grv. Dr. Kemal ULUSOY
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi
Ağustos 2024
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Burhan BAYLAN

ÖZET

Çalışmamızda öncelikle VI-RADS skorum sistemi mesane kanserinde kas invazyonunu öngörmedeki başarısını araştırmayı amaçladık. Bunun yanında tümör yeri, çapı, lokalizasyonu, lenfovasküler invazyon gibi klinik veriler ve hidronefroz varlığı, lenf nodu tutulumu gibi radyolojik verilerin VI-RADS skorum sistemi ve kas invazyonu ile ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

Etik kurul onayı alındıktan sonra kliniğimize başvurup Ocak 2023- Haziran 2024 yılları arasında mesane tümörü şüphesi ile tanışal sistoskopi yapıp, MR görüntülemesi yapılmış, dahil edilme kriterlerini karşılayıp dışlanma kriterlerine sahip olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu kriterler sonucunda 74 hastanın sonuçları incelendi. Hastaların adı soyadı, dosya numarası, cinsiyeti gibi demografik verileri, tümör sayısı, lokalizasyonu, morfolojisi, tümör çapı gibi sistoskopi verileri, TUR-M ya da radikal sistektomi operasyonlarının patoloji verileri ve bu operasyonların endikasyonları ve hidronefroz, lenf nodu tutulumu gibi radyoloji verileri not edildi. Tüm bu veriler hastaların MpMRI verileri ile karşılaştırıldı.

VI-RADS>3 grubunda VIRADS≤3 grubuna göre inkomplet rezeksiyon oranı, trigondaki tümör varlığı, tümör boyutu, tümör evresi ve derecesi, lenfovasküler invazyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu (hepsi için $p<0,001$).

VI-RADS>3 grubunda VI-RADS≤3 grubuna göre tümör temas mesafesi, tümör en geniş çapı, lenf nodu invazyonu, hidroüreteronefroz varlığı ve ekzofitik dışı morfolojiye sahip olan tümörlerin oranı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu (hepsi için $p<0,001$)

MRI lenf nodu tutulumu ile TUR-M lenfovasküler invazyon arasında ve MRI lenf nodu tutulumu ile radikal sistektomi patolojik lenf nodu invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,015$).

TUR-M patolojik T evresi ile VI-RADS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0,001$).

TUR-M patoloji sonucuna göre kas invazyonu varlığını öngermek için yapılan lojistik regresyon analizinde kas dokusu invazyonunu öngören model anlamlıydı ($\chi^2(8) = 1,9$, $p = 0,983$) ve reenkarserasyondaki varyansın %84'ünü açıklayabiliyordu (Nagelkerke $R^2 = 0,840$). Model kas invazyonu olmayanların

%96,4'ünü, kas invazyonu olanların ise %89,5'ini (toplamda %94,6) doğru tahmin etti. Kas invazyonu varlığı için en önemli prediktör faktörün yüksek VI-RADS skoru olduğu görüldü.

Klinik ve radyolojik parametreler arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda VIRADS skoru ile sistoskopi tümör çapı, MRI tümör temas uzunluğu, MRI tümör çapı, MRI tümör aksiyel en geniş çap arasında yüksek düzeyde pozitif bir korelasyon olduğu izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla; $r=0,720$ $p<0,001$, $r=0,811$ $p<0,001$, $r=0,724$ $p<0,001$, $r=0,800$ $p<0,001$).

Yaptığımız araştırmada VI-RADS skora sistemine mesane kanseri kas invazyonunu güçlü bir şekilde öngörebildiği sonucuna ulaştık. Bunun yanı sıra VI-RADS skoruna ve kas invazyonuna etki eden klinik ve radyolojik faktörleri tanımlayarak VI-RADS skora sistemine mesane kanseri klinik yönetiminde kullanım metodlarını sunduk. Bu konu hakkında daha büyük hasta serileri ile ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kas invazyonu, Mesane kanseri, VI-RADS,

VALIDATION OF VESICAL IMAGING-REPORTING AND DATA SYSTEM (VI-RADS) AND ITS USE IN CLINICAL MANAGEMENT OF BLADDER CANCER

Arş. Grv. Dr. Kemal ULUSOY

**Afyonkarahisar University of Health Sciences Faculty of Medicine Department
of Urology Thesis**

August 2024

Supervisor: Assistant Professor Burhan BAYLAN

ABSTRACT

In our study, we aimed to investigate the success of the VI-RADS scoring system in predicting muscle invasion in bladder cancer. Additionally, we aimed to explore the relationships between clinical data such as tumor location, diameter, localization, and lymphovascular invasion, and radiological data such as the presence of hydronephrosis and lymph node involvement, with the VI-RADS scoring system and muscle invasion.

After obtaining ethical approval, patients who presented to our clinic between January 2023 and June 2024 with suspected bladder tumors, underwent diagnostic cystoscopy and MR imaging, and met inclusion criteria without exclusion criteria were included in the study. As a result, the outcomes of 74 patients were analyzed. Demographic data such as patients' names, file numbers, and genders, cystoscopy data such as the number, localization, morphology, and diameter of tumors, TUR-M or radical cystectomy pathology data and indications, and radiological data such as hydronephrosis and lymph node involvement were recorded. All these data were compared with patients' MpMRI data.

In the VI-RADS > 3 group, compared to the VI-RADS ≤ 3 group, the rates of incomplete resection, the presence of tumors in the trigone, tumor size, tumor stage and grade, and the presence of lymphovascular invasion were significantly higher (all $p < 0.001$).

In the VI-RADS > 3 group, compared to the VI-RADS ≤ 3 group, the distances of tumor contact, the largest tumor diameter, lymph node invasion, the presence of hydronephrosis, and the rate of non-exophytic morphology of tumors were significantly higher (all $p < 0.001$).

A statistically significant relationship was found between MRI lymph node involvement and TUR-M lymphovascular invasion, and between MRI lymph node involvement and radical cystectomy pathological lymph node invasion ($p < 0.001$ and $p = 0.015$, respectively).

A statistically significant relationship was found between the pathological T stage of TUR-M and the VI-RADS score ($p < 0.001$).

In the logistic regression analysis conducted to predict the presence of muscle invasion based on the TUR-M pathology results, the model predicting muscle tissue invasion was significant ($\chi^2(8) = 1.9$, $p = 0.983$) and could explain 84% of the variance in reencapsulation (Nagelkerke $R^2 = 0.840$). The model correctly predicted 96.4% of those without muscle invasion and 89.5% of those with muscle invasion (total 94.6%). The most important predictor for muscle invasion was found to be a high VI-RADS score.

In the correlation analysis conducted between clinical and radiological parameters, a high level of positive correlation was observed between the VI-RADS score and cystoscopy tumor diameter, MRI tumor contact length, MRI tumor diameter, and MRI tumor axial largest diameter, and this correlation was found to be statistically significant ($r = 0.720$ $p < 0.001$, $r = 0.811$ $p < 0.001$, $r = 0.724$ $p < 0.001$, $r = 0.800$ $p < 0.001$, respectively).

In our study, we concluded that the VI-RADS scoring system could strongly predict muscle invasion in bladder cancer. Additionally, we identified clinical and radiological factors affecting the VI-RADS score and muscle invasion, presenting the methods of using the VI-RADS scoring system in the clinical management of bladder cancer. Further studies with larger patient series are needed on this subject.

Keywords: Muscle invasion, Bladder cancer, VI-RADS

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. MESANE EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ	5
2.1.1. Mesane Embriyolojisi.....	5
2.1.2. Mesane Anatomi ve Fizyolojisi	5
2.2. MESANE KANSERİ	9
2.2.1. Epidemiyoloji	9
2.2.2. Etiyoloji	10
2.2.2.1. Sigara Kullanımı	10
2.2.2.2. Mesleki Maruziyet	11
2.2.2.3. Radyasyon Maruziyeti	11
2.2.2.4. Beslenme Alışkanlıkları.....	12
2.2.2.5. Metabolik Bozukluklar ve İlaçlar	12
2.2.2.6. Schistosoma ve Kronik İdrar Yolu Enfeksiyonu	13
2.2.2.7. Cinsiyet	13
2.2.2.8. Genetik Faktörler	14
2.2.3. Tanı	15
2.2.3.1. Mesane Kanseriinde Semptom ve Bulgular.....	15
2.2.3.2. Görüntüleme	16
2.2.3.3. İdrar Sitolojisi	25
2.2.3.4. İdrar Biyobelirteçleri.....	26
2.2.3.5. Sistoskopi.....	28

2.2.4. Patoloji.....	30
2.2.4.1. Sınıflandırma.....	30
2.2.4.2. Derecelendirme	32
2.2.4.3. Evreleme	34
2.2.4.4. Mesane Kanseri Nüks, Progresyon ve Risk Sınıflaması.....	36
2.2.5. Tedavi	42
2.2.5.1. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri Tedavisi.....	42
2.2.5.2. Kasa İnvaze Mesane Kanseri Tedavisi	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. ETİK KURUL ONAYI	46
3.2. HASTA POPÜLASYONU VE ÇALIŞMA DİZAYNI	46
3.2.1. Çekim Protokolü ve Radyolojik Değerlendirme	48
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	49
4. BULGULAR	51
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULARI.....	51
4.2. HASTALARIN RADYOLOJİK BULGULARI	55
4.3. HASTALARIN KLİNİK, RADYOLOJİK VE PATOLOJİK BULGULARININ BİRBİRİYLE İLİŞKİSİ	57
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ	78
7. KAYNAKLAR	80

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALA	: 5-Aminolevülinik Asid
AÜSS	: Alt Üriner Sistem Semptomları
BCG	: Bacillus Calmette Guerin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CIS	: Karsinoma İn Situ
CUETO	: İspanyol Ürolojik Onkoloji Grubu
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DKİ	: Dinamik Kontrastlı İnceleme
DM	: Diabetes Mellitus
DMPPUN	: Düşük Malignite Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E. Coli	: Escherichia coli
EAU	: Avrupa Üroloji Derneği
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
FGFR3	: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü–3
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
HAL	: Heksaminolevulinik asit
HG	: Yüksek derece
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti
İVP	: İntravenöz Pyelografi
KİMK	: Kasa İnvaziv Mesane Kanseri
KİOMK	: Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri
KT	: Kemoterapi
LG	: Düşük derece
MpMRI	: Multiparametrik MRI
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
NBI	: Narrow Band İmaging

PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PTEN	: Protein Tirozin Fosfataz ve Tensin Homolođu
Rb-1	: Retinoblastom-1
RNA	: Ribonükleik Asit
RT	: Radyoterapi
T2A	: T2 Ağırlıklı Görüntüleme
TERT	: Telomeraz Ters Transkriptaz
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
WL	: Beyaz ışık

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.	1,5 T MRI İçin Önerilen Parametreler	19
Tablo 2.	3 T MRI İçin Önerilen Parametreler	19
Tablo 3.	Mesane MpMRI çekiminde VI-RADS raporlama sistemi için şablon örneği.....	24
Tablo 4.	WHO 2016 Ürotelyal Karsinom Sınıflaması	31
Tablo 5.	WHO 2022 Ürotelyal Tümörler Sınıflaması.....	32
Tablo 6.	Mesane Kanseri 2017 TNM Sınıflaması.....	35
Tablo 7.	2006 EORTC rekürrens ve progresyon puanlama nomogramı	37
Tablo 8.	2006 EORTC rekürrens ve progresyon değerlendirme tablosu	38
Tablo 9.	2021 EAU risk grupları sınıflaması	40
Tablo 10.	Yeni EAU risk sınıflamasına göre hastaların 1, 5 ve 10 yıllık progresyon olasılıkları.....	41
Tablo 11.	Çalışmamızda kullanılan MpMRI çekim protokolü.....	48
Tablo 12.	Hastaların demografik ve klinik verileri	52
Tablo 13.	İkinci rezeksiyona ait klinik veriler.....	54
Tablo 14.	Sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu operasyonu gerçekleştirilen hastaların klinik verileri	55
Tablo 15.	Hastaların MRI verileri	56
Tablo 16.	VIRADS skoru ile klinik ve patolojik bulguların ilişkisi.....	58
Tablo 17.	VIRADS skoru ile MRI bulgularının ilişkisi	59
Tablo 18.	MRI lenf nodu tutulumu ile TUR-M patolojik lenfovasküler invazyon ilişkisi	60
Tablo 19.	MRI lenf nodu tutulumu ile sistektomi patolojik lenf nodu invazyonu ilişkisi	60
Tablo 20.	MRI indeks tümör morfolojisi ile TUR-M patolojik evresinin ilişkisi ...	61
Tablo 21.	TUR-M patolojik T evresi ile VIRADS skorunun ilişkisi	61
Tablo 22.	TUR-M kas invazyonu ile klinik ve radyolojik parametrelerin ilişkisi ..	62
Tablo 23.	TUR-M patolojisinde kas dokusu invazyonunun öngören klinik ve radyolojik parametrelerin lojistik regresyon analizi.....	64
Tablo 24.	Klinik ve radyolojik parametrelerin korelasyon analizi.....	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.	Urakal anomaliler.....	7
Şekil 2.	Erkeklerde mesanenin lateral ve inferior komşuluklarını gösteren koronal kesit	8
Şekil 3.	Kadın ve erkeklerde pelvik boşluğun sagittal görünümü ve mesanenin komşu organlar ile ilişkisi.....	8
Şekil 4.	Kadın ve erkeklerde mesane ve diğer pelvik organların dolaşımı	9
Şekil 5.	Mesane tabakalarının T2A, DAG, ADC ve DKI görüntülemesinde sinyal özellikleri	23
Şekil 6.	Nihai VI-RADS skorlaması belirlenmesinde kullanılan algoritma	24
Şekil 7.	Mesane Diyagramı	29
Şekil 8.	DSÖ 1973 ve 2004/2022 sınıflandırma sistemlerinin şematik gösterimi ...	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri insidansı tüm kanserler arasında 9. Sıklıkta görülürken, 600.000'den fazla yeni vaka görülmektedir. Mortalite olarak dünyada en çok ölüme neden olan 13. kanser tipi olup yılda yaklaşık 220.000 ölüm mesane kanseri nedeni gerçekleşmektedir (1).

Ülkemizde kanser kayıtlarını toplayıp çeşitli demografik özelliklere göre sınıflandırarak değerlendiren bir kurum olan Kanser Dairesi Başkanlığı verileri kullanılarak yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre mesane kanseri tüm popülasyonda en sık görülen 6., erkek popülasyonda ise en sık 4. kanser tipidir. Ayrıca prostat kanserinden sonra en sık görülen 2. ürogenital kanser tipi olduğu gösterilmiştir (2).

Malign mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ı ürotelyal karsinom (ÜK) tipindedir. Geri kalan %10'luk kısmı ise skuamoz hücreli karsinom, adenokarsinom, küçük hücreli karsinom ve diğer epitelyal tümör tipleri oluşturmaktadır (3).

Mesane kanseri yaklaşık %75 oranında mukoza (Evre Ta ve CIS) veya submukozaya (Evre T1) sınırlı bir hastalık olarak tanı alır ve bu evrelerdeki hastalıklar kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) olarak adlandırılır. 40 yaşından küçük hastalarda KİOMK oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4).

KİOMK'nin %70'i Ta, %20'si T1 ve %10'u Cis lezyonları olarak ortaya çıkar. KİOMK'nin prognozu genel olarak iyi olmasına rağmen, 5 yıllık takip sürecinde önemli oranlarda nüks etme ve kasa invaze tümör gelişme riskine sahiptir (5).

Mesanenin kas tabakasına kadar invaze olmuş tümörler kasa invaze mesane kanseri (KİMK) olarak adlandırılır ve bu tümörlerde kansere özgü mortalite oranı daha yüksektir (6).

Mesane tümörünün tanısı için hastadan doğru ve odaklanılmış bir anamnez almak çok önemlidir. Mesane tümöründe en sık görülen semptom hematüri olup; makroskopik hematürinin mikroskopik hematüriye göre hastalık tanısında daha yüksek evre ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir.

Mesane kanseri tanısı sistoskopide görülen lezyonlara yapılan cold-cup biyopsi ya da endoskopik rezeksiyon sonucu elde edilen dokuların patolojik incelemesi ile konulmaktadır (7).

Sistoskopi işlemi ayaktan bir tanı prosedürü olarak gerçekleştirilebilmektedir. Topikal intraüretral anestezi kayganlaştırıcı jel ve fleksible sistoskop kullanımı bu işlemin poliklinik şartlarında yapılabilmesine olanak sağlar. Sistoskopik incelemede tümöral lezyonlar görülür ise rezeksiyon ve patolojik inceleme yapılabilmesi için hastaya anestezi altında operasyon hazırlığı yapmak gerekli olacaktır (8).

Mesane tümörünün histopatolojik olarak kesin tanısının konulduğu cerrahi operasyon olan transüretral mesane rezeksiyonu (TUR-M) işlemi prosedürün hiçbir adımı atlanmadan sistematik olarak gerçekleştirilmelidir. İşlem sırasında tüm adımları sistematik olarak gerçekleştirmek için bir cerrahi kontrol listesi kullanılabilir. Kontrol listesi kullanmak cerrahi raporların kalitesini artırır. Hastanın bireysel risk sınıflamasının doğru analiz edilmesine fayda sağlar. Böylece hasta bakımını iyileştirerek nüks riskini azaltır (9).

Her TUR-M operasyonu öncesinde tam bir sistoskopik inceleme yapılması gereklidir. Sistoskopi sırasında üretra, mesane boynu, her iki üreter orifisi, trigon ve mesanenin tüm duvarları değerlendirilmelidir. Mesane anterior duvarı ve kubbenin değerlendirilmesi için 70°, üretranın değerlendirilmesi için ise 0° ya da 30° optik kullanmak eksiksiz inceleme için önemlidir. Değerlendirme sırasında saptanan mukozal patolojiler ve tümörlerin sayısı, boyutu, yeri, morfolojik özellikleri raporlanmalıdır. Bu raporlama için bir mesane diyagramı kullanmanın nüks riskini azalttığı gösterilmiştir (10).

Cerrahi prosedürlere uygun yapılmış bir TUR-M ile tanı ve tedavi yapılmasının yanı sıra lokal evreleme de gerçekleştirilir. Bunun için hedef görülebilen tüm tümörlerin rezeksiyonu olmalıdır. Rezeksiyon işlemi tümörün bir bütün olarak (en blok) ya da tümörün ekzofitik kısmının ayrı, tabanının ayrı, tümör kenarının ayrı bir şekilde rezeke edilmesini içeren konvansiyonel yöntem ile uygulanabilir (11).

En- blok rezeksiyonun uygun ekzofitik tümörlerde daha yüksek detrusor kası örnekleme sağladığı bundan dolayı daha kaliteli rezeksiyon materyalleri elde

edilmesine olanak sağladığı gösterilmiştir (12). Bunun yanı sıra en-blok rezeksiyon ile konvansiyonel yöntem arasında onkolojik sonuçlar açısından bir fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (13).

Rezeksiyon materyalinde detrusor kas örneği bulunmaması rezidüel hastalık riskinde artış, erken nüks ve tümörün eksik evrenmesi ile ilişkilidir. Patolojik örneklemede detrusor kas örneği bulunmasının rezeksiyon kalitesinin de bir belirteci olduğu görülmüştür (14).

Standart protokollere göre yapılan TUR-M işleminde bile %25 oranında kas infiltrasyonu gözden kaçabilmektedir bu da düşük evrelemeye neden olmaktadır (15).

Ayrıca TUR-M işleminin operatör bağımlı bir işlem olduğu, cerrahın deneyimi arttıkça rezeksiyon kalitesinin de arttığı akılda tutulmalıdır (16).

Bu düşük evreleme riskinden dolayı tüm T1 tümörlerde ve rezeksiyon materyalinde detrusor kas örneği bulunmadığı durumlarda 2-6 hafta sonra yeniden rezeksiyon (RE-TUR-M) önerilmektedir (Ta LG/G1 ve primer CIS hariç)(17).

Mesane tümörleri detrusor kasına invazyon durumuna göre sınıflandırıldığı için kas invazyonu varlığı tedaviyi de değiştirmektedir. KIOMK tedavisinde TUR-M ve intravezikal tedaviler; KIMK tedavisinde ise Radikal sistektomi ve Sistemik Kemoterapi-Radyoterapi uygulanmaktadır (18).

Bu düşük evreleme riski, operatör bağımlılığı ve tedavide temel farklılıklar nedeniyle görüntüleme yöntemlerine mesane kanserinde sık başvurulmaktadır. Bu yöntemlerden Ultrasonografi (USG); alt ve üst üriner sistemdeki birçok anomaliyi orta düzey duyarlılıkla ortaya koyabilir. Bundan dolayı fizik muayeneye ek olarak önemli faydalar sağlar. USG'nin noninvaziv, ucuz, radyasyon içermeyen bir modalite olması gibi avantajları yanında operatör bağımlı olması gibi dezavantajları mevcuttur. Böbrek kitlelerini karakterize edebilir, intraluminal mesane kitlelerinin tanınmasına yardımcı olur; ancak hematürinin tüm olası nedenlerini ortaya koyamaz (19).

BT Ürografi üriner sistemde papiller tümörleri dolum defektleri ya / ya da hidronefroz varlığı gibi işaretlerle göstermesinin yanı sıra; lenf nodları tutulumu,

komşu organ invazyonu hakkında da önemli bilgiler vermektedir (20). IVP ise BT'ye ulaşamayan durumlarda alternatif olarak düşünülebilir. BT'nin İVP'ye göre dezavantajı ise daha fazla radyasyon içermesidir (21).

Bilgisayarlı tomografi (BT); Ta ve T3a evre tümörler arasında ayrım yapamaz; ancak perivezikal yağ (T3b) ve komşu organ invazyonunu göstermek için faydalıdır. Hastalık ne kadar ileri evre ise; BT'nin ekstrevezikal invazyonu belirlemedeki başarısı artar (22).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG); BT ile kıyaslandığında yüksek yumuşak doku kontrast çözünürlüğüne sahiptir. Bundan dolayı mesane katmanlarını daha doğru bir şekilde birbirinden ayırabildiği, kas invazyonu varlığını ve derinliğini değerlendirebildiği gösterilmiştir (23, 24).

2018 yılında özellikle T1 ve T2 tümörleri birbirinden ayırt etmek ve bunu standart bir şekilde rapor edebilmek için Multiparametrik MRG kullanılarak yapılan "Vesical Imaging Reporting and Data System" (VI-RADS) skarlama sistemi geliştirilmiştir (25). VI-RADS skarlama sistemi birçok çalışmada kas invazyonunu tespit etmede yüksek başarı gösterdi (26, 27).

Son zamanlarda birçok deneyimli ürolog, radyolog, onkoloğun katıldığı uluslararası kılavuzların oluşturulmasına yardımcı olan bir panel sonucunda mesane kanserinin evrelemesi, sistemik tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için Multiparametrik MRG görüntülerinin VI-RADS skarlama sistemi ile raporlanması ve yorumlanması, hatta TUR-M öncesi her zaman MRG çekilmesi önerilmektedir (28).

Biz de bu çalışmayı planlarken birden fazla amaç edindik. Mesane kanserinde kas invazyonu belirlemede birçok çalışma (18, 29, 30) sonucunda da başarılı olduğu gösterilen VI-RADS skarlama sistemini patolojik sonuçlar ile kıyaslamak istedik. Bunun yanı sıra TUR-M sonuçlarının VI-RADS skorlarına göre eksik evreleme yapıp yapmadığını, yaptıysa hangi oranda olduğunu göstermeyi amaçladık. Ek olarak tümörün çapı, morfolojik özellikleri, yerleşimi, hidronefroz varlığı gibi verileri değerlendirilerek bu verilerin patolojik evrelemede daha ileri evre hastalık ile ilişkili olup olmadığını; ayrıca bu ilişkiyi VI-RADS'ın ne kadar öngörebileceğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MESANE EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Mesane Embriyolojisi

Mesane embriyolojisi oldukça karmaşıktır. Birden fazla yapının birbiriyle olan etkileşimi mevcuttur. Kloaka embriyonel gelişim sırasında üriner sistem ve anorektal sistemi oluşturan yapıdır. İntrauterin 4. Haftanın başlarında ürogenital membran kloakayı 2 parçaya böler. Bu parçalar ventralde ürogenital sinüs, dorsalde ise anal kanaldır. Bu bölünme intrauterin 7. Haftada tamamlanır (31).

Ürogenital sinüsün kranial ve kaudal kısımları farklı yapıları oluşturur. Kaudal kısımdan erkeklerde penil üretra kadınlarda ise vestibulum vajina meydana gelir. Kranial kısımdan ise mesane; erkeklerde membranöz ve prostatik üretra, kadınlarda ise tüm üretra oluşur (32).

Mesane başlangıçta Allantois'in bağlı olduğu umblicusa kadar genişler. Allantois intrauterin 15. Haftada göbek seviyesinde atrofiye uğrar. Mesane ise 18. Haftaya kadar devam edecek olan inişine başlar. İniş sırasında mesane apeksi gerilir, daralır ve bu aşamada artık Urakus olarak adlandırılan allantoisi çeker. 20. Haftaya gelindiğinde ise mesane umblikustan tamamen ayrılmış olur. Yetişkinde median umblikal ligament adını alan urakus artık mesane ile umblikus arasındaki fibröz bir bant halindedir (33).

2.1.2. Mesane Anatomi ve Fizyolojisi

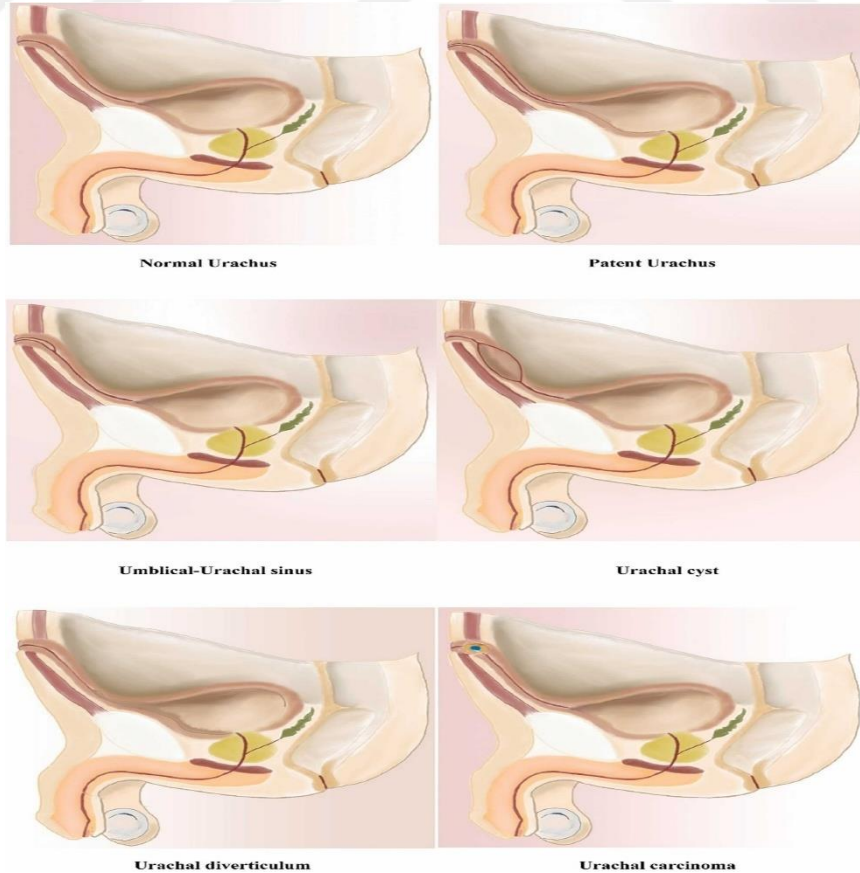
Mesane idrar depolamak için bir rezervuar görevi yapan dolduğunda yaklaşık 500 mL kapasiteye sahip bir organdır. Boş mesanenin 4 adet yüzeyi mevcuttur. Bu yüzeyler; apeksin oluşturduğu ve urakusla ilişkili olan süperior yüzey, iki adet inferolateral yüzey ve en alt noktasında mesane boynu ile ilişkili olan posteroinferior yüzeydir.

Yetişkinlerde mesane boş iken simfizis pubisin posteriorunda yerleştiği için pelvik bir organ olarak değerlendirilebilir. Çocuklarda ve bebeklerde mesanenin yerleşimi erişkinlerden farklı olup daha yukarıya yerleşimlidir (34).

Erişkinde mesane idrar ile doldukça daha süperiora doğru hareketlenir ve el ile muayene edilebilecek bir duruma gelir. Ciddi idrar retansiyonu durumunda ise bu el ile muayene edilebilecek durumdaki mesane bombeleşir ve batın ön duvarda göz ile görülebilecek bir hal alır.

Mesanenin anatomik bölümleri incelendiğinde; mesane boynu serviks (kollum) vesika, mesanenin tepesi apeks vesika, taban kısmı fundus vesika, apex ile fundus arasındaki bölüm ise corpus vesica adını alır.

Urakus, umblicus ile mesane kubbesi arasında uzanan fibröz bir yapıdır. içerisinde epitel ile döşeli bir lümen barındırdığı için çok nadir durumlarda urakustan kaynaklı karsinomlar gelişebilir. Yine urakal karsinom dışında nadir olarak; patent urakus, urakal fistül veya urakal kist de gelişebilir (35). (Şekil 1)

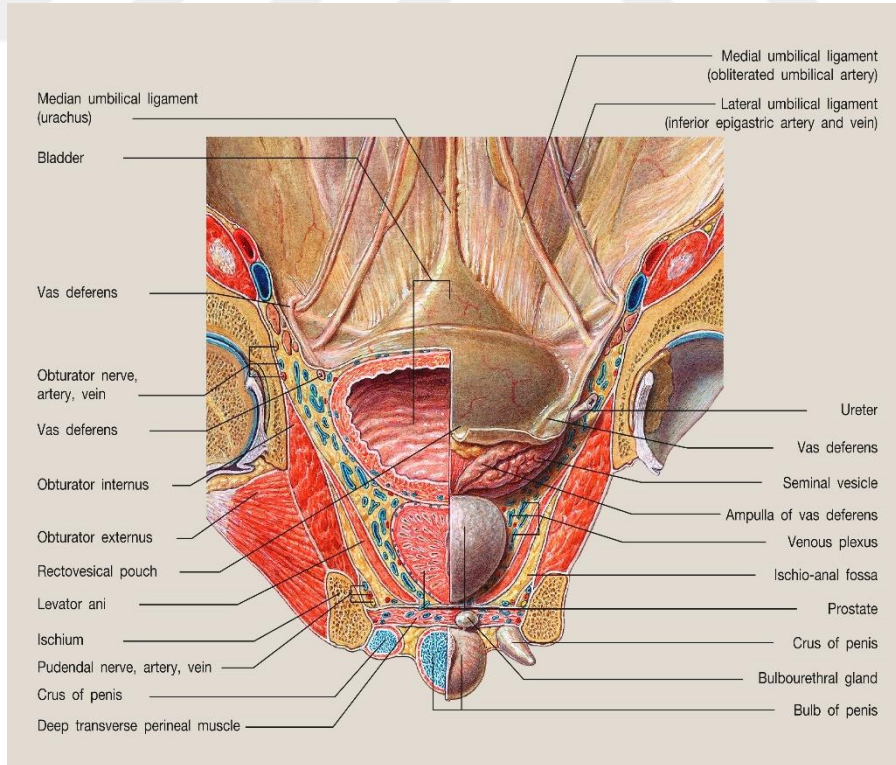


Şekil 1. Urakal anomaliler (35)

Mesanenin periton ile ilişkisi cerrahi ve klinik olarak ayrı bir öneme sahiptir. Mesane kubbesi periton ile kaplıdır. Ön tarafta periton mesane yüzeyinden ayrıldıktan sonra batin ön duvara doğru yayılır ve simfizis pubisin 4- 5 cm üzerinde fasya transversalis ile birleşir (36).

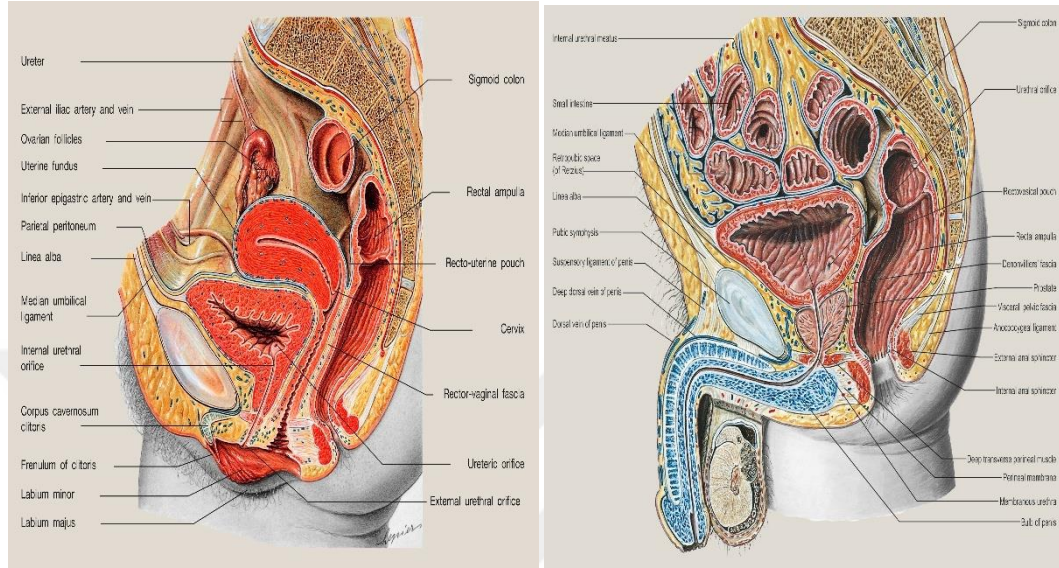
Periton erkeklerde mesanenin kubbe kısmından kısa bir mesafe kat edip arkada mesanenin tabanına doğru hareketlenip rektumun ön yüzeyini örter. Burada oluşan boşluk ‘‘ Rektovezikal Boşluk ‘‘ adını alır. Kadınlarda ise periton mesanenin arka yüzeyine hareketlenmeden doğrudan uterusun üzerine atlar ve böylece ‘‘Vezikouterin Boşluk’’ oluşur. Uterusun üzerinden devam eden periton yine rektum anterior yüzeyine ulaşarak Rektouterin boşluğu oluşturur.

Mesanenin anteroinferioru ve lateral kısımları gevşek bir bağ dokusu ile pelvis yan duvarlardan ayrılmıştır. Burada potansiyel bir boşluk oluşur. Bu boşluğa Retzius boşluğu (Spatium prevezikale) adı verilir (36, 37). (Şekil 2 ve Şekil 3)



Şekil 2. Erkekte mesanenin lateral ve inferior komşuluklarını gösteren koronal kesit (37)

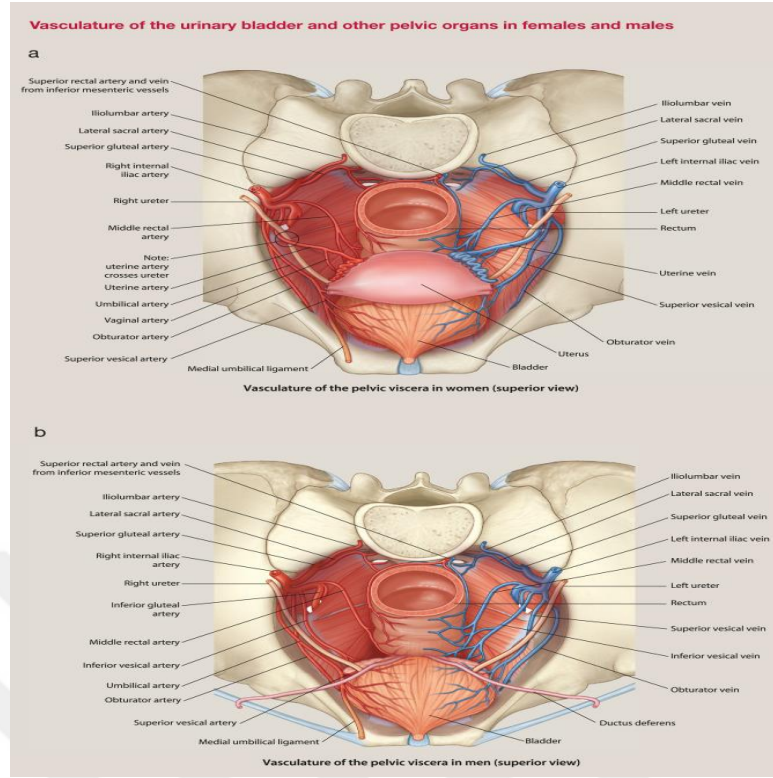
Erkeklerde mesane tabanı seminal veziküller, vas deferensın ampulla bölgesi ve üreterin terminal kısmı ile komşudur. Kadında ise vajina ön duvarı ve uterus ile komşudur (37).



Şekil 3. Kadın ve erkekte pelvik boşluğun sagittal görünümü ve mesanenin komşu organlar ile ilişkisi (37)

Üreterler mesaneyi her iki tarafta oblik olarak deler ve mesane duvarı içerisinde 1,5-2 cm ilerler ve üreter orifisinde sonlanırlar. Her iki üreter orifisi ve internal üretral meatus arasındaki bölgeye trigon adı verilir. Trigonda diğer mesane bölümlerinden farklı olarak submukozal tabaka bulunmaz ve mukoza kas tabakası ile komşudur. Ayrıca zengin bir nöronal ağ yapısı mevcuttur (38).

Mesane başlıca internal iliak arterden kaynaklanan süperior, orta ve inferior vezikal arterlerden beslenir. Bunların yanında obturator ve inferior gluteal arterlerden çıkan küçük dallar da beslenmesine yardımcı olur. Kadınlarda uterin ve vajinal arterlerin küçük dalları da mesanenin dolaşımına katkı sağlar. Mesanenin venöz dolaşımı perivezikal venöz pleksus adı verilen zengin bir venöz ağ yolu ile sağlanmaktadır. Buradaki venöz dolaşım bilateral internal ilak ven yoluyla drene olur. Mesanenin lenfatik drenajının büyük kısmı; bilateral eksternal iliak ve common iliak lenf nodlarına giden lenfatikler ile sağlanmaktadır. Geri kalan kısım ise mesanenin arterlerine eşlik eden küçük lenfatik damarlar ile internal iliak lenf noduna yapılmaktadır (36). (Şekil 4)



Şekil 4. Kadın ve erkte mesane ve diğer pelvik organların dolaşımı (36)

Mesane inervasyonu sempatik ve parasempatik sinir sistemi tarafından sağlanır. Sempatik inervasyon torakal 10-11 ve lumbal 1-2 sinir köklerinden gelen hipogastrik sinir ile gerçekleşir. Parasempatik inervasyon ise sakral 2-4 segment kaynaklı pelvik sinir ile gerçekleşmektedir. Parasempatik uyarım sonucunda mesane detrusor kasında kasılma, internal üretral sfinkterde gevşeme gerçekleşir. Sempatik deşarj sonucu ise Beta reseptörler aracılığı ile mesane detrusor kasında gevşeme; alfa reseptörler aracılığıyla da mesane boynunda kontraksiyon meydana gelir. Bu iki sistem beraber düşünüldüğünde detrusor kasılması ve miksiyondan sorumlu olan sistem parasempatik sinir sistemi, detrusor gevşemesi ve idrar depolamadan sorumlu sistem ise sempatik sinir sistemidir (39, 40).

2.2. MESANE KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji

Mesane kanseri insidansı tüm kanserler arasında 9. Sıklıkta görülürken, 600.000'den fazla yeni vaka görülmektedir. Mortalite olarak dünyada en çok ölüme

neden olan 13. kanser tipi olup yılda yaklaşık 220.000 ölüm mesane kanseri nedeni gerçekleşmektedir.

Erkeklerde en sık görülen 6. kanser olup, erkeklerde kanserden ölümlerde en sık 9. nedendir. Mesane kanseri görülme sıklığı coğrafi bölgelerde göre değişiklik göstermektedir. Güney Avrupa (Erkeklerde en yüksek insidans İspanya'dadır) ve Avrupa'nın diğer bölgelerinde (Hollanda kadınlardaki en yüksek insidans oranının olduğu bölgedir) ve Kuzey Avrupa'da en yüksek insidans oranları mevcuttur (1).

Mesane kanseri beyaz ırkta Afro-Amerikan popülasyona göre daha fazla görülür; ancak mortalite beyaz ırkta daha azdır. Gelişmiş ülkelerde mesane kanserinin en sık tipi ürotelyal karsinom olup; bu bölgelerde ÜK %95 oranında görülür. Afrika'da ÜK görülme oranı %60-%90 dolaylarındadır. Bu bölgede ÜK'a göre daha agresif seyirli olan ve skuamöz hücreli karsinom %10-%40 oranında görülür. Bu bölgede endemik olan Schistosoma enfeksiyonu nedeniyle skuamöz hücreli karsinom en sık Mısır'da görülür (41).

Ülkemizdeki verilere göre de mesane kanseri tüm popülasyonda en sık görülen 6., erkek popülasyonda ise en sık 4. kanser tipidir. Ayrıca prostat kanserinden sonra en sık görülen 2. ürogenital kanser tipi olduğu gösterilmiştir (2).

2.2.2. Etiyoloji

2.2.2.1. Sigara Kullanımı

Mesane kanseri etiyojisinde en iyi bilinen ve tanımlanan risk faktörü sigaradır. Erkeklerdeki mesane kanserlerinin %50-65'ine, kadınlarda mesane kanserlerinin %20-30'una neden olduğu bilinmektedir (42). Sigara içmek ya da içmemenin hem de içilen sigaranın miktarının yeni teşhis edilen ÜK'larda daha ileri evre ve derece ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (43). Mesane kanserinin insidansı günde tüketilen sigara miktarı ve sigara içme süresi ile doğru orantılıdır. Sigaraya başlama yaşı düştükçe mesane kanserinden ölüm riskinin de arttığı gösterilmiştir (44). Sigarayı bırakanlarda mesane kanseri riski azalır. Bu azalma sigarayı bıraktıktan sonraki 1-4 yıl arasında %40, 25 yıl sonra ise yaklaşık %60 olmuştur. Sigarayı bıraktıktan sonra mesane kanseri riski ani ve ciddi bir şekilde azalsa da, hiç sigara içmeyen birine göre daha fazla olacağı unutulmamalıdır (45). Radikal

sistektomi ile tedavi edilen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada sigara içmenin ve sigarayı bırakmanın hastalığın olası prognozuna olan etkileri incelenmiştir. Sigara içmenin süre ve doz ile doğru orantılı olarak mesane kanserinde kötü prognoza yol açtığı, sigarayı >10 yıldan önce bırakanlarda bu riskin azaldığı gösterilmiştir (46).

2.2.2.2. Mesleki Maruziyet

Kimyasallara mesleki maruziyet mesane kanseri için tanımlanmış tütün kullanımından sonra en önemli risk faktörüdür. Bazı çalışmalarda kimyasallara mesleki maruziyetin mesane kanseri etiyolojisinde %20-25 oranında yer aldığı gösterilmiştir. Tekstil, deri ve boya sanayisinde çalışanlarda bu riskin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (47). Saç boyaalarında bu risk görülmemiştir (48). Mesane kanseri ile ilişkili olduğu gösterilen ilk kimyasal madde aromatik aminlerden Anilin'dir. Takip eden çalışmalarda, 4- aminobifenil, 4-nitrobifenil, 4-4-diaminobifenil (benzidine) ve 2-amino-1-naftol, 2-naftilamine mesane kanseri riskinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (49). Kanserojenlere mesleki maruziyete bağlı mesane kanseri riski, 10 yıldan daha fazla maruziyet durumunda artar. Hastalıkta latent dönemin ortalama 30 yıl olduğu gösterilmiştir (50). İçme suyunda kullanılan klorlama ve bunun yan ürünleri ile ilgili de çalışmalar mevcuttur. Klorlama yan ürünlerinin de mesane kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Arsenik elementinin insanlarda kanserojen olduğu gösterilmiştir. İçme suyunda artan Arsenik mevcudiyeti ve maruziyetin mesane kanseri riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (51).

2.2.2.3. Radyasyon Maruziyeti

Radyasyon maruziyetinin organizmada neden olduğu oksidatif stres ve bu maruziyetin DNA'da tamir mekanizmalarını bozması nedeniyle mesane ürotelyumu etkilenebilir. Over, serviks ve prostat kanseri için tedavi amaçlı yapılan pelvik radyoterapinin mesane kanseri riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (52). Prostat kanseri tedavisi için radyoterapi alan hastalarda sekonder maligniteleri araştıran bir çalışmada, mesane kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Artan bu riskin en az 5 yıldan sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (53).

2.2.2.4. Beslenme Alışkanlıkları

Mesane kanseri ve beslenme alışkanlıkları arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırılmıştır. Taze meyve ve sebze kullanımının mesane kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (54). Barbekü yöntemi ile pişirilen et tüketiminin mesane kanseri riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Barbekü etin heterosiklik aminler gibi kanserojen maddelerin bir kaynağı olması nedeniyle bu sonucun ortaya çıkması muhtemel gözükmemektedir. Yağlı yiyeceklerin tüketiminin de mesane kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (55). E vitamini ve Selenyum'un ise antioksidan etkileri nedeniyle mesane kanserine karşı koruyucu olduğuna dair çalışmalar mevcut olmakla beraber bu konudaki kanıtlar yetersiz gözükmemektedir (56, 57).

2.2.2.5. Metabolik Bozukluklar ve İlaçlar

Diabetes Mellitus'un özellikle erkeklerde mesane kanseri riskinde ve mortalitesinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki kadınlar için kurulmamış olup, kadınlar için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (58). Tip 2 DM tedavisinde kullanılan bir oral antidiyabetik ilaç grubu olan Tiazolidindionların (pioglitazon ve rosiglitazon) kullanımı uzun zamandır bir tartışma konusu olmuştur. Yakın zamanda yayınlanan bir meta analiz pioglitazon kullanımının mesane kanseri riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Kullanım süresi ve dozun riskin artışı ile de orantılı olduğu gösterilmiştir (59).

Analjezik özelliğe sahip olan bir ajan olan Fenasetin hakkında yapılan çalışmaların önemli bir kısmında mesane kanseri ile ilişkili olduğu gösterilse de tüm çalışmalar bu sonucu doğrulamamıştır (60, 61). Fenasetinin aktif metaboliti olan Asetaminofen hakkında yapılan çalışmalarda asetaminofen ve mesane kanseri arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (62).

Non-steroidal antiinflatuar ilaç (NSAİ) kullanımının mesane kanserine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu gruptan pirazolon türevlerinin farklı olarak böyle bir etkisi gösterilmemiştir (61).

Siklofosamid lenfoma gibi bazı hematolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan bir anti-neoplastik bir ajandır. Akrolein bu ajanın metabolitidir ve hemorajik sistit ve mesane kanseri ile ilişkisinin bu metabolit ile ilgili olduğu

gösterilmiştir (63). Siklofosfamid kullanımında artan bu riskin kümülatif olarak doza bağlı olarak arttığı gösterilmiştir (64).

2.2.2.6. Schistosoma ve Kronik İdrar Yolu Enfeksiyonu

Dünya üzerindeki malignitelerin %20'si enfeksiyon kaynaklıdır. Sıtmadan sonra en sık görülen paraziter enfeksiyonun mesane sistozomiyazisi olduğu ve Asya, Afrika ve Güney Amerika gibi bölgelerde yılda toplamda 600 milyona yakın insanın bu enfeksiyon ile karşılaştığı gösterilmiştir (65).

Ürogenital sistozomiyazis mesanenin venöz pleksusuna konaklayan Schistosoma haematobium parazitinin bıraktığı yumurtalarından kaynaklanır. Bırakılan bu yumurtalar ciddi doku hasarı ve granülamatöz değişikliklere yol açan bir inflamasyon kaskadını başlatır. Bu inflamasyon uzun süreli hale gelirse fibrozis ve mesane kanserine neden olur (66).

Şistazomiyozis; mesanede Skuamöz hücreli karsinoma neden olur. SCC nodüler, ülseratif ve mesanede kubbeye yerleşmeye eğilimlidir (67, 68). Genellikle ilk başvuruda tümör boyutu >3 cm olup %80 kas invazivdir (69). SCC; TCC'den farklı olarak kemoterapi ve radyoterapiye dirençlidir. İlk başvuruda %80 kasa invaziv olması da göz önüne alındığında parsiyel ya da radikal sistektomi ile tedavi edilir. TCC'nin 5 yıllık sağ kalımı %90 iken, SCC'de bu oran %70'dir (70, 71).

Kronik idrar yolu enfeksiyonları ve üriner sistem taşlarının mesane epitelinde irritasyon ve inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir. Bu inflamasyonun ise mesane kanseri riskini 2 kat artırdığı gösterilmiştir (72).

2.2.2.7. Cinsiyet

Hastalıkların insidansının ve prognozunun cinsiyetler arasında değişken olduğu bilinmektedir. Dünya üzerinde erkeklerdeki yaşa standartize insidans 100.000'de 9.5; kadınlarda ise 2.4'dür. Erkeklerde dünya çapında yaşa standartize ölüm oranı 100.000'de 3.3 iken, kadınlarda bu oran 0.9'dur. Erkeklerdeki insidans ve mortalite oranlarının kadınların yaklaşık 4 katı olması erkeklerin daha fazla sigara içicisi olmasına bağlanabilir. Erkeklerde görülen bu yatkınlığın bir diğer sebebi kimya ve boya sanayisinde çalışırken kimyasal maddelere daha fazla maruz kalma ihtimalleridir (73).

Cinsiyetler arasında ürotelyal karsinomun farklılık göstermesi ile ilgili başka bir teori ise seks steroidleri ile ilgilidir. Menopoz sonrası kadınlarda menopoz öncesine göre ÜK gelişme riskinin daha yüksek olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur (74). Yapılan hayvan deneylerinde ise erkek ratlara androjen yoksunluk tedavisi verilmiş, tedavi sonrası ÜK riskinin azaldığı gösterilmiştir (75, 76).

Mesane kanseri erkeklerde kadınlara oranla çok daha sık görülmesine rağmen; kadınlarda mesane kanserinin daha agresif seyrettiği prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir (77). ABD’de mesane kanserinde cinsiyet ve ırk farklılıklarını araştıran bir çalışma kadınlarda non-ürotelyal tipte mesane kanserinin erkeklere göre daha sık olduğu görülmüştür. Bu tümörlerin daha agresif seyrettiği ve daha ileri evrelerde ortaya çıktığı akılda tutulmalıdır (78). Bir meta analiz kadın cinsiyetin erkek cinsiyete oranla radikal sistektomi sonrası daha kötü bir sağ kalım gösterdiğini belirtmiştir (79).

2.2.2.8. Genetik Faktörler

Mesane kanseri ve genetik faktörlere dair yapılan çalışmalarda özellikle mesane kanserli hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında artmış kanser riski olduğu görülmüştür (80). Mesane kanseri ile ilişkili olduğu gösterilen genetik lokuslar tanımlanmış, ilişkili 11 adet genetik lokus bulunmuştur (81). Lynch sendromunda (özellikle MSH 2 mutasyonu olanlarda) özellikle mesane kanseri olmak üzere ürotelyal kanser riski arttığı gösterilmiştir (82).

Tümör süpresör genlerin inhibisyonu kanser gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır. Mesane kanseri için en bilindik tümör süpresör genler; Protein tirozin fosfataz ve tensin homologu (PTEN), p53, Retinoblastom-1 (Rb1) genleridir. P53 tümör süpresör geni 17. Kromozomun kısa kolunda lokalizedir. DNA tamiri, apoptozis, anjiyogenez inhibisyonu gibi görevleri mevcuttur (83). KIMK vakalarının %60’ında p53 gen mutasyonu izlenmiştir. Daha düşük evreli mesane kanseri olgularında p53 gen mutasyonu görülme oranının daha az olduğu görülmüştür (84).

Fibroblast büyüme faktörü reseptörü-3 (FGFR-3)’ün aktive edici mutasyonları akondroplazi, hipokondroplazi gibi otozomal dominant iskelet displazisi sendromlarında tanımlanmıştır. FGFR-3’ün iskelet üzerine tanımlanmış

olumsuz etkileri yanında kanser üzerine de etkileri tanımlanmıştır. Yakın zamanda FGFR-3'ün mesane kanserinde düşük tümör evresi ve derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (84).

2.2.3. Tanı

2.2.3.1. Mesane Kanserinde Semptom ve Bulgular

Hematüri mesane kanserinde en sık görülen bulgudur. Ürolojik değerlendirmelerin yaklaşık 1/5'ini hematüri değerlendirilmesi oluşturur (85). Hematüri makroskopik ve mikroskopik hematüri olarak sınıflandırılabilir. Makroskopik hematürisi olan hastaların mikroskopik hematürisi olanlara kıyasla daha ileri evre hastalıkla başvurduğu gösterilmiştir (86).

Mikroskopik hematüri mikroskop altında büyük büyütmede ≥ 3 eritrosit görülmesidir. Mikroskopik hematüri ile başvuran hastaların yaklaşık %3'ünde genitoüriner malignite tespit edilmiş ve malignite tespit oranının hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara içme durumu gibi faktörlerden etkileneceği ifade edilmiştir (87). Mikroskopik hematüri değerlendirilmesinde ürolojik patolojiler dışında jinekolojik ve nefrolojik patolojiler de akılda tutulmalıdır. Bunun yanında sağlıklı gönüllüler arasında yapılan bir çalışmada %2.4-%31.1 arasında mikroskopik hematüri görüldüğü ortaya çıkarılmıştır. Bu durum da mikroskopik hematüri değerlendirilirken akılda tutulmalıdır (88).

Makroskopik hematürisi olan hastalarda ise mesane kanseri görülme oranı %20'dir. Mesanede CIS varlığında dizüri, pollaküri, urgency gibi irritatif alt üriner sistem semptomları; üretra veya mesane boynuna yakın yerleşimli tümörü olan hastalarda ise idrar akım hızında azalma gibi obstrüktif tipte alt üriner sistem semptomları görülebilmektedir. Trigon yerleşimli tümörlerde üreter orifislerinin obstrükte olmasına bağlı olarak ise yan ağrısı, renal kolik, hidroüreteronefroz ve postrenal akut böbrek yetmezliği görülebilir. Metastatik hastalıkta ise kilo kaybı, anoreksi, kemik ve karın ağrıları görülebilir. Palpasyon ile muayene edilebilen pelvik kitle görülebilir (89).

2.2.3.2. Görüntüleme

Mesane tümörünün evrelemede, tedavi takibinde ve tanıya yardımcı olmada görüntüleme yöntemlerine sık başvurulur. Bu yöntemler temel olarak Ultrasonografi (USG), İntravenöz Pyelografi (İVP), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Magnetik Rezonans İnceleme (MRI)'dir.

USG; ucuz, non-invaziv, radyasyon içermeyen; ancak operatör bağımlı bir görüntüleme yöntemidir. Hematüri öyküsü ile başvuran bir hastada sistoskopi öncesi eğer bir görüntüleme yöntemi düşünülecekse avantajları nedeniyle ilk tercih düşünülebilecek yöntemdir. USG'nin renal kitleleri iyi karakterize etmesi, hidronefroz varlığını ve şiddetini saptaması gibi özellikleri yanında mesanedeki tüm intraluminal kitleleri karakterize edemeyeceği de unutulmamalıdır (90).

Intravenöz Pyelografi; hematüri hastaların değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir yöntem olarak sayılabilir. Fakat yöntemin böbrek kitlelerini değerlendirememesi, komşu organlarla olan ilişkileri gösterememesi, obezite ve barsak gazı olanlarda verdiği bilgilerin daha da az olması nedeni ile kullanımı oldukça sınırlıdır. Bu sınırlamalardan dolayı da artık kullanımı BT'ye ulaşamayan durumlar ile sınırlı kalmıştır (91).

BT Ürografi üriner sistemde papiller tümörleri dolum defektleri ya / ya da hidronefroz varlığı gibi işaretlerle göstermesinin yanı sıra; komşu organ invazyonu, lenf nodu tutulumu hakkında da önemli bilgiler vermektedir. Tekniğin göze çarpan dezavantajı hastanın maruz kaldığı radyasyon dozudur. Radyasyon dezavantajı dışında BT Ürografi özellikle erkeklerde mesane çıkım obstrüksiyonuna sekonder gelişen detrusor kas hipertrofisi, trabeküle mesane, mesanede hematoma varlığı gibi nedenlerden dolayı yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (20).

BT; T₁ ve T_{3a} evre tümörler arasında ayırım yapamaz; ancak perivezikal yağ (T_{3b}) ve komşu organ invazyonunu göstermek için faydalıdır. Hastalığın evresi arttıkça BT'nin de başarısının arttığı gösterilmiştir (22).

MRI; BT'ye göre yumuşak doku görüntülemesinde daha başarılı olduğu, mesanenin katmanlarını daha açık bir şekilde gösterebildiği, bunların yanında lenf nodu tutulumu hakkında daha doğru bilgiler verdiği gösterilmiştir. MRI'nın iyonize

radasyon içermemesi avantajı yanında primer mesane tümörünü değerlendirmede BT'den daha fazla anatomik katkı sağlar (92).

T1 ağırlıklı MR ekstrevezikal yağ invazyonunu, lenfadenopatiji ve kemik metastazlarını belirlemek için yararlıdır. T2 ağırlıklı görüntüleme ise tümörün mesanede ne kadar katmana ulaştığı (KIOMK-KIMK ayrımı) hakkında mükemmel yakın görüntüleme sunar (93).

DAG (Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme) MR ise; normal doku ve tümöral dokunun su difüzyonu farklılığı yöntemiyle ölçüm yapar. Öncelikle lokal tümör yayılımını değerlendirmesinin yanı sıra histolojik dereceyi de öngermeye yararlı olduğu gösterilmiştir (94).

Mesane tümörünün klinik yönetimi, tedavisi ve takibinde temel farklılığın kas invazyonunun olup olmaması oluşturduğu, TUR-M'in operatöre bağımlı olması, %25 kadar eksik evreleme yapabildiği de göz önüne alınmalıdır. Bunun yanında MR'ın yukarıda incelediğimiz avantajları mesane tümöründe MR kullanımını artırmıştır. Kullanımın artması ortak bir dil oluşturulması gerekliliğini ortaya koymuştur.

İşte bu ortak dil kullanımı amacı ile 2018 yılında mesane kanserinde detrusor kas invazyonu ayrımını belirlemek için VI-RADS skorlama sistemi geliştirilmiştir (25).

Multiparametrik Mesane MRI

Multiparametrik Mesane MRI çekiminin klinik ve teknik hususları, mesanede lezyonların ne şekilde kaydedileceği, VI-RADS skorlamasında puanlamanın nasıl yapılacağı ve raporlanacağı sonuç olarak da nihai skorlamanın nasıl yapılacağı incelenecektir.

Klinik Hususlar

MRI uygulama zamanı ve hastanın aldığı tedavi arasındaki ilişki

Hastanın daha önce aldığı intravezikal kemoterapi ya da BCG tedavisi, TUR-M öyküsü mesane duvarında ve çevresinde ödem ve inflamasyona neden olacağı için

yorumlama ve raporlamada değişikliklere neden olacağı ifade edilmiştir. Bu da mesane tümörünün fazla evrenmesine neden olacaktır (22).

Mesane de oluşan reaktif değişikliklerin önüne geçmek için MRI çekiminin intravezikal tedavi ve TUR-M'den önce ya da 2 hafta sonra yapılması önerilmektedir.

Raporlamada zorluk yaşatabilecek başka bir husus ise mesaneye sonda takılması ya da sistoskopi yapılmasına bağlı mesane de hava olması ve mesane de sonda bulunmasıdır. Bundan dolayı zorunluluk yok ise sonda çekiminden 2-3 gün sonra MRI çekiminin yapılması önerilmektedir (25).

Hasta Hazırlığı

Bağırsak hareketleri MRI çekimlerinde artefaktlara yol açabileceğinden bunları en aza indirmek için çekim öncesi spazmolitik ajan uygulanabilir. Bir çalışmada onkolojik amaçlı pelvik MRI çekimleri öncesinde spazmolitik ajan kullanımının rutin kullanıma girmesi gerektiği ifade edilmiştir (95).

Mesane dolumunun tüm görüntüleme tetkiklerinin kalitesi ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. Eğer mesane yeteri kadar dolu olmaz ve mesane duvarı yeterli gerginliğe sahip olmaz ise mesane duvarı daha kalın olarak değerlendirilir bu da mesane tümörün yanlış tanınmasına ya da aşırı evrenmesine yol açabilir. Eğer mesane fazla dolu olur ise hastaya retansiyon nedeni rahatsızlık hissi verebilir bu da hareket artefaktına neden olabilir (96).

Mesanenin az ya da fazla değil yeterli doluluğa sahip olması için çekimden 1-2 saat önce mesanenin boşaltılması daha sonra hastanın tolerans seviyesine göre 500-1000 ml su içmesi önerilebilir (97).

Hastada yeterli mesane doluluğunu kontrol etmek için çekimden hemen önce USG ile kontrol etmek yararlı olabilir. Optimal mesane doluluğunun yaklaşık 300 ml olduğu düşünöldüğünde hastaya gerekirse su içmesi ya da idrarının bir kısmını yapması söylenebilir (25).

Teknik Hususlar

Ekipman ve Çekim Protokolü

Multiparametrik Mesane MRI’da kaliteli görüntü elde edebilmek için yüksek manyetik alan gücü olan (1,5 T-3,0 T) cihaz ve multi kanallı faz dizilimli bobin kullanımı önerilir. MpMRI üç temel bileşene sahip olup bunlar; T2 Ağırlıklı Görüntü (T2A), Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) ve Dinamik Kontrastlı İnceleme (DKİ)’dir. Tüm sekanslarda mesanenin tamamı, distal üreterler, pelvik lenf nodları, proksimal üretra, erkek hastalarda prostat, kadınlarda ise komşu pelvik organlar (uterus, overler, fallop tüpleri ve vajen) çekime dahil edilmelidir. T1 Ağırlıklı (T1A) görüntüleme ise mesanede hemoraji ya da hematoma tanınmasında yanında pelvik kemik metastazlarını görüntülemek için kullanılır. MpMRI için 1,5 T ve 3,0 T cihazlarda kullanılacak parametreler tanımlanmıştır (25). (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tablo 1. 1,5 T MRI İçin Önerilen Parametreler (25)

1,5 TESLA	T2A	DAG	DKİ
TR (ms)	5000	4500	3,3
TE (ms)	80	88	1,2
Flip Açısı (Derece)	90	90	13
FOV (cm)	23	27	35
Matrix	256 × 189–256	128 × 109	256 × 214
Kesit Kalınlığı (mm)	4	4	2
Kesit Aralığı (mm)	0-0,4	0-0,4	0
NEX	1-2	10-15	1
b Değeri (s/mm ²)		0-800-1000	

T2A: T2 Ağırlıklı Görüntüleme; DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme; DKİ: Dinamik Kontrastlı İnceleme; TR: Time to Repetation; TE: Echo Time; FOV: Field of View; NEX: Number of Excitations

Tablo 2. 3 T MRI İçin Önerilen Parametreler (25)

3 TESLA	T2A	DAG	DKİ
TR (ms)	4690	2500-5300	3,8
TE (ms)	119	61	1,2

Flip Açısı (Derece)	90	90	15
FOV (cm)	23	32	27
Matrix	400 × 256–320	128 × 128	192 × 192
Kesit Kalınlığı (mm)	3-4	3-4	1
Kesit Aralığı (mm)	0-0,4	0,3-0,4	0
NEX	2-3	4-10	1
b Değeri (s/mm2)		0-800-1000 (2000'e kadar)	

T2A: T2 Ağırlıklı Görüntüleme; DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme; DKİ: Dinamik Kontrastlı İnceleme; TR: Time to Repetation; TE: Echo Time; FOV: Field of View; NEX: Number of Excitations

MpMRI'da VI-RADS için değerlendirilen temel parametreler olan T2A, DAG ve DKİ dışında ADC (Difüzyon katsayısı) değerinin de puanlama dışında verisel amaçlı kullanılabileceği belirtilmiştir. Tümör agresyonu ile ADC değerinin kıyaslandığı bir çalışmada, düşük agresif tümörlerde ADC değerinin orta ve yüksek agresif tümörlere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Böylece tümör agresifliğini tahmin etmek için ADC değerinin kullanılabileceğini iddia etmişlerdir (98).

Puanlama ve Raporlama

Bu puanlama sistemi daha önce TUR-M yapılmamış hastalar ve daha önce belirtilen önerilere uymak suretiyle ikincil rezeksiyon öncesi (RE-TUR-M) kullanılabilir.

MRI'da mesanenin tüm katmanları her bir duvarda ayrı ayrı net olarak seçilemeyebilir. Bunda MRI'nın uzaysal kapasitesinin sınırlılığı yanında mesanenin katmanlarının bölgeler arasında farklı kalınlıkta olmasının da bir rolü mevcuttur. Mesane lamina propria tabakası lateral duvarlar, anterior ve posterior duvar arasında benzerdir (0,72-2,55 mm). Bunun yanında trigonda daha ince (0,46-1,58 mm), mesane kubbe bölgesinde ise daha kalındır (0,98-3,07 mm) (99).

Mesanenin iç tabakasını oluşturan ürotelyum mukozası ve kas tabakası ile ürotelyum mukozası arasında kalan lamina propria tabakası MRI ile görüntülenemez; fakat kas tabakası T2A sekansında düşük sinyal yoğunluğuna sahip ince bir çizgi

şeklinde görülebilir. DAG sekansında detrusor tabakası ara sinyal yoğunluğuna sahip bir tabaka olarak görülür, daha iç tabakalar ise görülmez. DKI'de mesane iç duvarı daha erken kontrastlandığı, kas tabakasının ise daha geç kontrastlandığı görülecektir. ADC haritalandırmada ise idrar hiperintens, mesane duvarı ise ara sinyal yoğunluğunda görülecektir. Bu belirtilen durumlar aslında optimal şartlarda geçerli olduğu unutulmamalıdır. Mesane içerisinde ödem ve inflamasyona mesane duvarında kalınlaşmaya neden olan enfeksiyon, intravezikal tedavi gibi durumların sinyal özelliklerini değiştirebilecekleri unutulmamalıdır (100).

TUR-M'in mesanede inflamasyon, fibrozis ve bunların sonucunda mesane duvarında kalınlaşmaya yol açabileceği gösterilmiştir. Mesane duvarındaki bu kalınlaşmanın yorumlama ve raporlamada zorluk yaşatacağı gösterilmiştir (101).

Bacillus Calmette-Guerin (BCG), TUR-M sonrası tanı konulan orta ve yüksek riskli KIOMK tedavisinde intravezikal olarak kullanılan zayıflatılmış bir Mycobacterium bovis türüdür. Mesane kanseri tedavisinde önemli yeri olan bu ajanın ciddi yan etki ve komplikasyon oluşturma riski de mevcuttur (102). İntravezikal BCG tedavisinin bu yan etkilerinden olan sistit; granülatöz inflamasyona ve mesane hacminin azalmasına da yol açan kontrakte mesaneye neden olabilir. Mesanede oluşan bu değişiklikler MpMRI'da primer mesane kanseri ile ya da metastaz ile karışabilir. İntravezikal kemoterapi ise özellikle düşük ve orta riskli KIOMK tedavi yönetiminde yer alır. İntravezikal kemoterapi instilasyonları da benzer değişikliklere yol açabilir (103). Bu nedenlerden dolayı TUR-M ya da intravezikal tedavi instilasyonu yapılan bir hastada MpMRI çekiminin bu işlemlerden önce ya da 2 hafta sonra yapılması önerilmektedir.

Pelvik radyoterapi öyküsü de MpMRI raporlanması sırasında göz önüne alınmalıdır. Radyoterapi sonrasında mesanede ödem, inflamasyon, mesane içerisinde pıhtı oluşumu ve hemorajik sistit görülebilir. Bunun sonucu olarak diffüz ya da fokal artmış duvar kalınlığı, azalmış mesane hacmi ve de mesane kanserini taklit eden bulgular ortaya çıkabilir. Radyoterapi uzun vadede T2A görüntülerde düşük sinyal yoğunluğuna ve interstisyel fibrozise yol açabilir (99).

Mesane tümörlerinin yerleşimi ile kas invazyon riski değişiklik gösterdiğinden tümörlerin tarif edilirken bir mesane diyagramına uygun bir şekilde

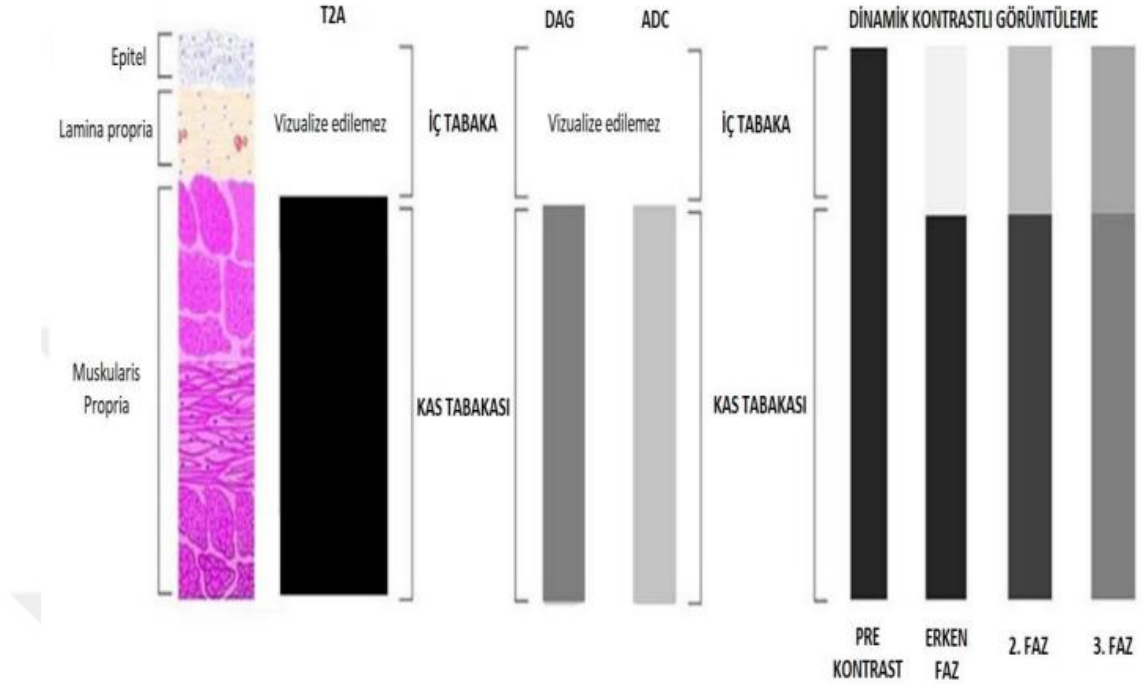
haritalandırılıp raporlanması önemlidir. Birden fazla tümör var ise belirtilmeli, görünüm itibarıyla en fazla hastalık yükü taşıyor olabilecek tümör ile ilgili radyolojik diğer ayrıntılar belirtilmelidir (25).

Mesane tümörü morfolojik olarak endofitik, ekzofitik, mikst ya da flat nitelikte olabilir. Ekzofitik form papiller geniş tabanlı ya da saplı yapıda olabilir. Saplı papiller yapıda olan tümörler genel olarak sapsız ve geniş tabanlı tümörlerden daha iyi prognoza sahiptirler (104).

T2A sekansı VI-RADS puanlamasında ilk bakılacak olan sekanstır. Detrusor kası T2A sekansında hipointens görülür. Bu sekansta kas tabakası sinyalinde bir kesinti olması kas invazyonunu düşündürecektir. Tümör morfolojisinin ve lokasyonunun belirlenmesinde de bu sekans kullanılabilir.

Mesane tümörü DAG'de hiperintens, ADC görüntülemeye ise hipointens olarak görülür. Detrusor kas tabakası DAG'de orta düzeyde sinyal yoğunluğu gösterir. Tümör sapı ve detrusor tabakasından daha yüzeysel tabakalar ise hipointens olarak izlenir.

DKİ'de mesanenin yüzeysel tabakaları ve tümör erken fazda kontrastlanır. Yüzeysel tabakalar ve tümörün kontrastlanması aynı derecede ve aynı anda olabilir. Detrusor kas tabakasında farklı olarak erken kontrastlanma gözlenmesi beklenmez. Bu şekilde kas tabakası tümör ve yüzeysel mesane katmanlarından ayrılabilir (25). (Şekil 5)



Şekil 5. Mesane tabakalarının T2A, DAG, ADC ve DKİ görüntülemesinde sinyal özellikleri (25)

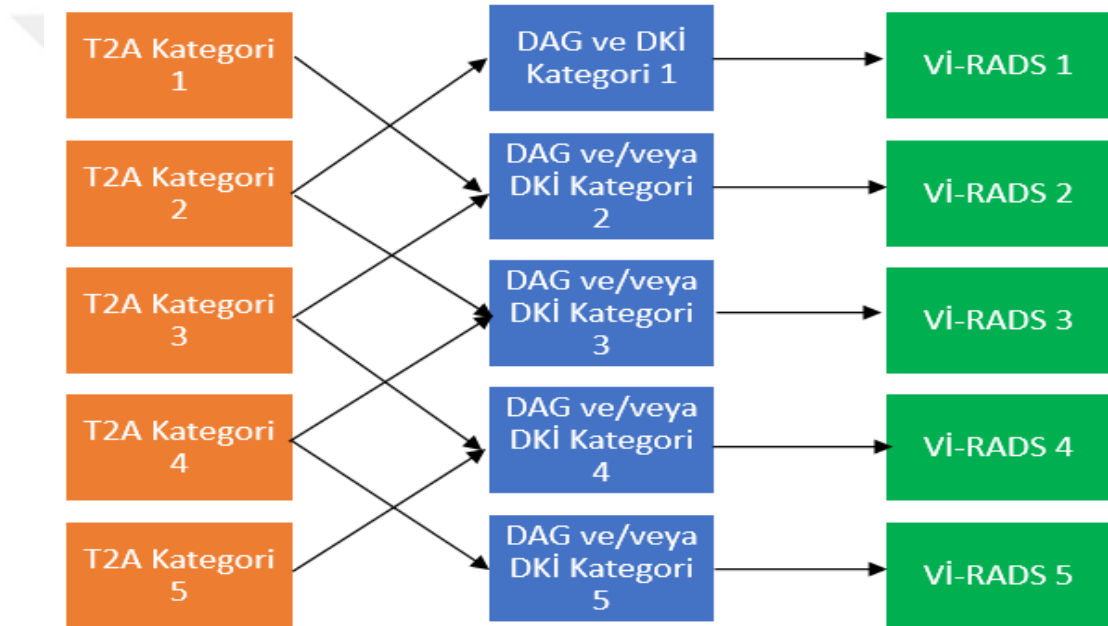
Mesane tümöründe kas invazyon ihtimalini değerlendirilen VI-RADS skorlama sistemi 5 kategoriden oluşan ve de T2A, DAG ve DKİ parametrelerinin birlikte değerlendirildiği bir sistemdir. Nihai VI-RADS skoru belirlenirken baskın parametre DAG olup, ikincil parametre ise DKİ'dir. T2A sekansı ise tümörün morfolojisi ve lokalizasyonu belirlemede önemli olup, VI-RADS skorlamasında özellikle kategori 1-3 lezyonları tanımlamada yardımcıdır. VI-RADS kategorilerinin anlamı aşağıda belirtilmiştir.

- VI-RADS 1: Kas invazyonu çok düşük bir ihtimaldir.
- VI-RADS 2: Kas invazyonu düşük ihtimaldir.
- VI-RADS 3: Kas invazyonu şüphelidir.
- VI-RADS 4: Kas invazyonu muhtemeldir.
- VI-RADS 5: Kas invazyonu ihtimali çok kuvvetlidir.

Parametrelerin değerlendirilmesi ile nihai skorlama ve tanı algoritması aşağıdaki gibi yapılır (25, 105) (Şekil 6).

- VI-RADS 1: Tüm parametrelerde kategori 1 tümör mevcut

- VI-RADS 2: Bütün parametrelerde kategori 2 tümör veya T2A parametrede kategori 3 ve DAG ve DKİ parametrelerinde kategori 2 tümör
- VI-RADS 3: Tüm parametrelerde kategori 3 tümör veya T2A kategori 3, DAG veya DKİ parametrelerinin biri kategori 3, diğeri ise kategori 2 tümör
- VI-RADS 4: T2A ile beraber DAG-DKİ en az birinin kategori 4, kalanının 3 veya 4 olduğu tümör, T2A parametre kategori 3 DAG ve/veya DKİ parametrelerinin kategori 4 olan tümör, T2A parametre kategori 5 olup, DAG ve/veya DKİ kategori 4 olan tümör
- VI-RADS 5: T2A parametresi ile beraber DAG/DKİ parametrelerinden birinin kategori 5, kalanının kategori 4 veya 5 olduğu tümör



Şekil 6. Nihai VI-RADS skorlaması belirlenmesinde kullanılan algoritma (105)

Nihai VI-RADS skoru belirlenirken MpMRI'nın standardize bir şekilde raporlanması için şablon bir raporlama sistemi kullanılmalıdır. Şablon bir raporlama sistemi kullanımı VI-RADS skorlamanın sistematize ve standardize edilmesine fayda sağlar. Bunun yanında tümörün morfolojik özelliklerini, mesanedeki lokalizasyonunu, tümörün çapı ile beraber olası lenf nodu invazyonunu, komşu organ invazyonunu ya da metastaz varlığını da belirtmeye fayda sağlar.

Tablo 3. Mesane MpMRI çekiminde VI-RADS raporlama sistemi için şablon örneği

Klinik Öykü:

Endikasyon:
MRI Çekim Protokolü:
Bulgular
Lezyon/ Lezyonların Lokalizasyonu:
Lezyonların Morfolojisi:
Lezyonların Ölçümleri:
Puanlama
T2A:
DAG:
DKİ:
Nihai VI-RADS Puanı:
ADC Puanlama (İsteğe Bağlı):
Transmural Uzanım
Komşu Organ İnvazyonu
Lenf Nodu İnvazyonu
Kemik Metastazı:
Ek Yorumlar:

2.2.3.3. İdrar Sitolojisi

İdrar sitolojisi, mesane yıkama sıvısı ya işenen idrarda ürotelyumdan dökülen hücrelerin incelenmesine dayanan non-invaziv bir testtir. HG ve G3 tümörlerde yüksek duyarlılığa (%84) sahipken, LG/G1 tümörlerde ise düşük duyarlılığa (%16) sahiptir. (106) CIS tanısında ise duyarlılığı %28-%100'dür (107).

Sitolojinin yukarıda bahsedildiği gibi HG ve CIS gibi tümörlerdeki yüksek duyarlılığı göz önüne alındığında sistoskopinin yanında kullanılabilir. LG gibi düşük derece tümörlerde kullanımı faydalı değildir. Pozitif olarak raporlanan idrar sitolojisi üriner sistemin herhangi bir yerinde maligniteyi gösterebilir, ancak negatif sitoloji malignite olasılığını dışlamaz.

İdrar sitolojisinin değerlendirilmesi değerlendiriciler arasında farklılıklar gösterir (108). Bu farklılıklar özellikle farklı kurumlardaki patologlar arasında çok daha fazla olduğu, belirsiz tanı oranının %30-%40 arasında olduğu görülmüştür (109). Bu değişkenlik ve yorum farklılıklarını azaltmak için bir tanımlama sistemi üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda 2016 yılında Paris İdrar Sitolojisi Raporlama Sistemi geliştirilmiş; 2022 yılında revize edilmiştir (110).

Paris İdrar Sitolojisi Raporlama Sisteminde; idrar sitolojisi tanısı için kategorizasyon şu şekildedir:

- Yeterli tanı yapılamadı (Tanı yok)
- Ürotelyal Karsinom için Negatif (Negatif)
- Atipik Ürotelyal Hücreler (Atipi)
- HG Ürotelyal Karsinom için Şüpheli (Şüpheli)
- Yüksek Dereceli/G3 Ürotelyal Karsinom (Malign)

Paris İdrar Sitolojisi Raporlama Sistemi daha sonraki çalışmalarda güvenilirliği kanıtlamış bir sistem olup, sitoloji raporlarında değerlendirmedeki farklılıkları azaltmak, terminolojinin nesnelliğini korumak için kullanımı önerilmektedir (111, 112).

Sitolojinin yüksek derece hastalıktaki duyarlılığının yanında; üriner sistem enfeksiyonu, mesane taşı gibi benign durumlardan da etkilenebildiği göz önüne alınmalıdır. Dolayısıyla şüpheli kategoride raporlanan durumlarda özellikle hastanın hematüri öyküsü de mevcutsa mutlaka tekrar değerlendirme yapmak gerekir (113).

2.2.3.4. İdrar Biyobelirteçleri

Mesane kanseri yüksek nüks ve progresyon kapasitesi nedeniyle tedavi ve takip maliyeti en yüksek olan kanser tipidir (114). Çünkü takip süresinde hastalığın evre ve derecesine bağlı olarak düzenli sistoskopi, üriner sistem görüntülemesi ve idrar sitolojisi gerektirir. Bu uygulamaların yoğunluğu, bazılarının invaziv uygulamalar olması nedeni daha az maliyetli, daha az invaziv yöntemler üzerinde çalışılmaya başlanmış ve moleküler idrar biyobelirteçleri hakkındaki çalışmalar bu şekilde ortaya çıkmıştır (115).

Moleküler idrar biyobelirteçleri potansiyel malignite olasılığını önceden göstermek, var olan hastalığın nüksünü sistoskopiye makroskobik olarak ortaya çıkmadan göstermek, var olan KIOMK'ni kasa invaziv hastalığa progrese olmadan tespit etmek ve tedaviye yanıtı tahmin etmeyi hedefler (116).

Tanı ya da takipte kullanılmayı hedefleyen bir idrar moleküler biyobelirtecinin yukarıda belirtilen hedeflerin yanı sıra ucuz ve noninvaziv olmalıdır. Bunların yanında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalıdır. Tanımlanan moleküler idrar biyobelirteçlerinin bu hedefleri olsa da hiçbirisi rutin tanı ya da takip amaçlı herhangi bir uluslararası kılavuz tarafından şu anda rutin uygulama olarak önerilmemektedir. Mevcut moleküler idrar biyobelirteçlerinin duyarlılığı idrar sitolojisine göre genellikle yüksek olmasına karşın, özgüllükleri düşüktür (117).

Ticari olarak temin edilebilen idrar biyobelirteçlerinden bazıları Cx-Bladder, ADX-Bladder™, Xpert Bladder® ve EpiCheck™ adlı biyobelirteçlerdir (117-120). Bu testlerin sistoskopi kararı verilmesi ya da mesane tümöründe sistoskopi sıklığını azaltmak için takipte kullanılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (120, 121).

Mesane kanseri tanısı almış takipleri sırasında sistoskopi ve üst üriner sistem görüntülenmesi negatif; buna karşın UroVysion™ (FISH), Nükleer Matriks Protein (NMP)22®, Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü (FGFR) 3/Telomeraz Ters Transkriptaz (TERT) gibi testlerde pozitifliği olan hastaların nüks ve progresyon riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (122-124).

Xpert Bladder ® hematüri hastalarda mesane kanseri varlığını tespit edebilmek amaçlı geliştirilen mRNA tabanlı bir moleküler biyobelirteçtir. Bu idrar biyobelirtecinin idrar sitolojisinden ve UroVysion™'dan daha yüksek duyarlılığa ve negatif öngörüye sahip olduğu gösterilmiştir (125).

Moleküler idrar biyobelirteçlerinin genel popülasyonda mesane kanserini tarama amaçlı kullanılabilirliği araştırılmıştır. Ancak genel popülasyonda mesane kanserinin insidansının düşük olması nedeni maliyet etkin görülmemiştir. Bundan dolayı moleküler idrar biyobelirteçlerinin mesane kanseri taramasında rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (126, 127).

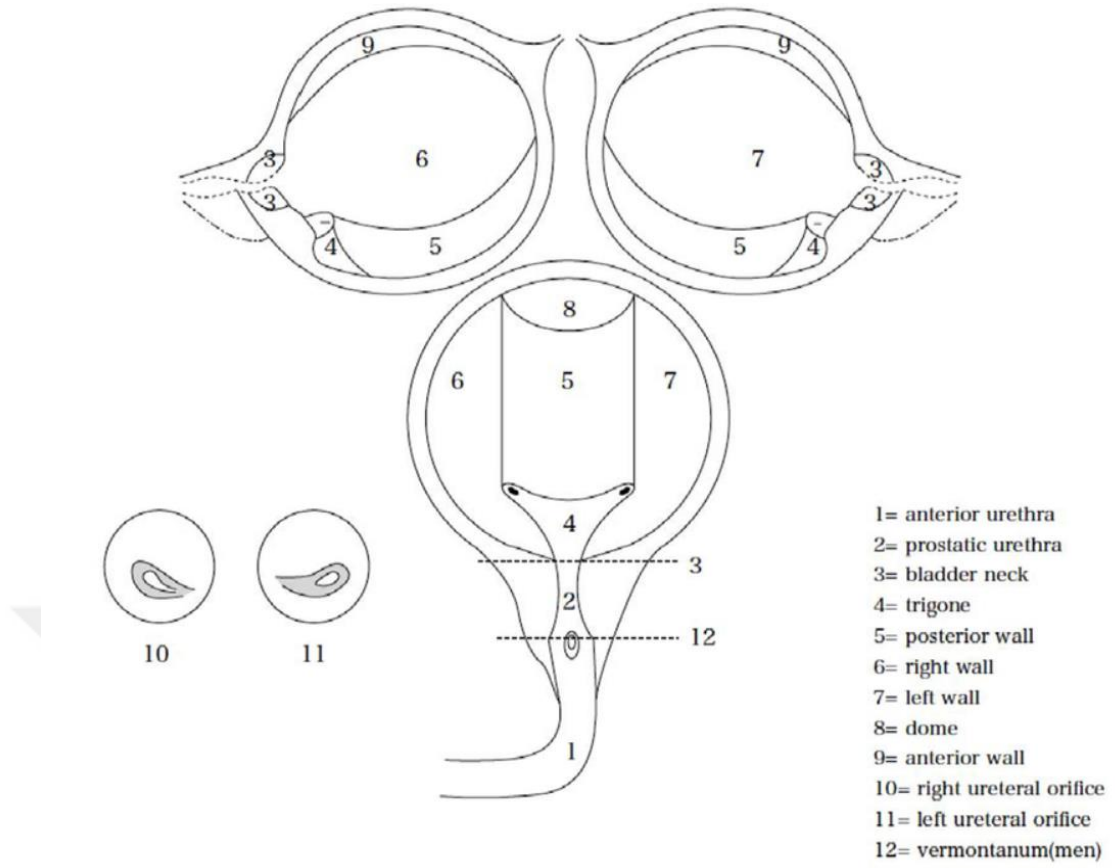
Şu anki bilgilerimize göre mevcut moleküler idrar biyobelirteçlerinin hiçbirinin sistoskopinin yerini alamayacağı gözükmemektedir. Bunun yanında idrar sitolojisi ve moleküler idrar biyobelirteçlerinin sistoskopide gözden kaçan CIS gibi tümörleri yakalamak için sistoskopiye ek olarak kullanılabileceği kabul edilmektedir.

2.2.3.5. Sistoskopi

Mesane kanserinde altın standart yöntem sistoskopidir. Mesane tümörü tanısı sistoskopide görülen şüpheli lezyondan alınan cold-cup biyopsi ya da rezeksiyon materyalinin histopatolojik değerlendirilmesi ile konulur. CIS mesane duvarında görülen flat nitelikte bir lezyon olması nedeni tanı konulması için sistoskopinin yanı sıra idrar sitolojisi ve çoklu biyopsiler gerekebilir (7).

Sistoskopi işlemi intraüretal kayganlaştırıcı ve anestezi etkili bir jel kullanılarak fleksible sistoskop yardımı ile ayaktan bir tanı prosedürü olarak yapılabilir. Bu şekilde yapılacak olan işlem özellikle erkek hastalar için daha konforlu olmaktadır (8).

Sistoskopi sırasında tümörün yeri, sayısı, boyutu, morfolojisi ve komşu mukoza özellikleri gibi veriler bir mesane diyagramı kullanılarak kaydedilmelidir (25). (Şekil 6)



Şekil 7. Mesane Diyagramı (25)

Sistoskopi standart olarak beyaz ışık (WL) altında gerçekleştirilir. Yalnızca beyaz ışık kullanımı ile beyaz ışık altında görülemeyen lezyonların atlanabileceği endişesi ile yeni teknolojiler geliştirilmiştir. Bu yeni teknolojilerden biri 5-aminolevulinik asit (ALA) veya heksaminolevulinik asit (HAL) kullanılarak yapılan floresan kılavuzluğunda sistoskopidir. Bu yöntemle yapılan sistoskopinin, beyaz ışık sistoskopiye göre özellikle CIS gibi tümöral oluşumların tespitinde daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (128). Başka bir randomize kontrollü çalışmada ise bir gruba sadece beyaz ışık sistoskopi yapılmış, ikinci gruba ise beyaz ışık sistoskopi ile floresan kılavuzluğunda sistoskopi (fotodinamik tanı) yapılmış. Bu iki grup arasında ikincil rezeksiyon sırasında rezidüel tümörler arasında fark olup olmadığı araştırılmış; ancak bu iki grup arasından anlamlı fark bulunmamıştır (129).

Dar Bant Görüntüleme (NBI) teknolojisi; beyaz ışığın iki dar banda (415 nm ve 540 nm) sıkıştırılıp filtrelendirildiği ve bu ışığın hemoglobin tarafından emilerek mukozadaki kan damarlarının görünürlüğünün artırıldığı bir yöntemdir. Bu yöntemde normal ürotelyum ile hipervasküler kanser dokusu arasındaki kontrast farklılıkları sayesinde bu iki doku arasındaki ayırt edilebilirlik artar (130). NBI ile

beyaz ışık sistoskopiye göre özellikle CIS tespitinin daha iyi yapıldığı gösterilmiştir (131).

Sistoskopi sırasında beyaz ışık altında görülemeyen lezyonların atlanmaması için geliştirilen teknolojilerden bir diğeri IMAGE1 S™ sistemidir. Bu teknoloji kan damarları gibi yapıların kontrastını artırarak normal ürotelyumdan ayırt edilmesini sağlayan bir görüntü geliştirme sistemidir. Hem LG hem de HG tümörlerin tespitini iyileştirdiği gösterilmiştir; ancak bu kanıtlar şimdilik sınırlıdır (132).

2.2.4. Patoloji

2.2.4.1. Sınıflandırma

Üriner sistem karsinomu sınıflaması yıllar içinde güncellenmiş ve değişmiştir. Son güncelleme 2022 yılında yapılmış olmasına rağmen kliniklerde Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılındaki sınıflaması da sık kullanılmaktadır. Bu nedenle bu bölümün ilk kısmında Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 sınıflamasına göre klasifikasyonundan bahsedilecektir. Bu bölümün ikinci kısmında ise 2022 yılında yapılan güncelleme ile ilgili bilgiler yer alacaktır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılındaki sınıflandırmasına göre üriner sistemde görülen en sık kanser lokalizasyonu mesanedir. Mesanedeki kanserlerin de en yaygın tipi Ürotelyal Karsinom olup mesane kanserinin %90'ını oluşturur. Ürotelyal karsinom da kendi içerisinde infiltratif ürotelyal karsinom ve non-invaziv ürotelyal karsinom olarak ikiye ayrılmıştır. Mesane kanserinin ürotelyal karsinom dışında geri kalan %10 luk kısmını ise skuamoz hücreli karsinom, glandüler neoplazm, urakal karsinom, nöroendokrin tümörler, melanositik tümörler, mezenkimal tümörler, üriner sistemin hematopoetik ve lenfoid tümörleri ve diğer tipte tümörler oluşturur (133). (Tablo 4).

Tablo 4. WHO 2016 Ürotelyal Karsinom Sınıflaması (133)

İnfiltratif Ürotelyal Karsinom	Non-invaziv Ürotelyal Karsinom
• Nested Varyant • Mikrokistik • Mikropapiller • Lenfoepitelyoma benzeri • Plazmasitoid • Sarkomatoid • Dev Hücreli • Andiferansiye • Lipitten zengin • Berrak hücreli	• Ürotelyal karsinoma in situ • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük derece • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek derece • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük malignite potansiyelli • Ürotelyal papillom • İnverted ürotelyal papillom • Ürotelyal proliferasyon, belirsiz malignite potansiyelli • Ürotelyal Displazi

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 yılında yaptığı üriner sistem tümörleri sınıflaması organ topografisinden ziyade tümörün farklılaşma orijinine dayalı bir sınıflamadır. 2022 sınıflaması, 2016 sınıflamasından farklı olarak ürotelyal karsinomun histolojik varyantları terimini değil; histolojik alt tipleri terimini kullanmaktadır. Bu alt tiplere 2022 baskısında Large Nested ve Tübüler alt tipleri eklenmiştir (134). (Tablo 5)

Bu yeni eklenen iki alt tip dışında da değişiklikler mevcuttur. Bunlardan en belirginini 2016 baskısında “Düşük dereceli non-invaziv papiller ürotelyal karsinom” öncüsü kabul edilen “Ürotelyal proliferasyon, belirsiz malignite potansiyelli” kavramı ayrı bir kavram olarak artık kullanılmamaktadır (135).

Yeni WHO 2022 sınıflaması; eğer bir ürotelyal karsinom histolojik alt tip içeriyor ise prognozu etkileyeceğinden mutlaka raporlanması gerektiğini ifade eder. Saf ürotelyal karsinom dışındaki histolojik alt tiplerin hepsini HG olarak kabul eder. Bir ürotelyal karsinom %5'den fazla histolojik alt tip içeriyorsa bu karsinom HG bir karsinomdur (134).

Tablo 5. WHO 2022 Ürotelyal Tümörler Sınıflaması (134)

İnvaziv Ürotelyal Karsinom	Non-İnvaziv Ürotelyal Karsinom
• Pür Ürotelyal Karsinom • Skuamoz, glandüler veya trofoblastik farklılaşma gösteren ÜK • Nested ÜK • Large Nested ÜK • Tübüler ÜK • Mikropapiller ÜK • Lenfoepitelyoma benzeri ÜK • Dev Hücreli ÜK • Lipitten zengin ÜK • Berrak Hücreli ÜK • Sarkomatoid ÜK • Andiferansiye ÜK	• Ürotelyal karsinoma in situ • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük derece • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek derece • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük malignite potansiyelli • İnverted Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük malignite potansiyelli • Ürotelyal papillom • İnverted ürotelyal papillom • İnverted büyüme paternli papiller ÜK, düşük dereceli • İnverted büyüme paternli papiller ÜK, büyük dereceli

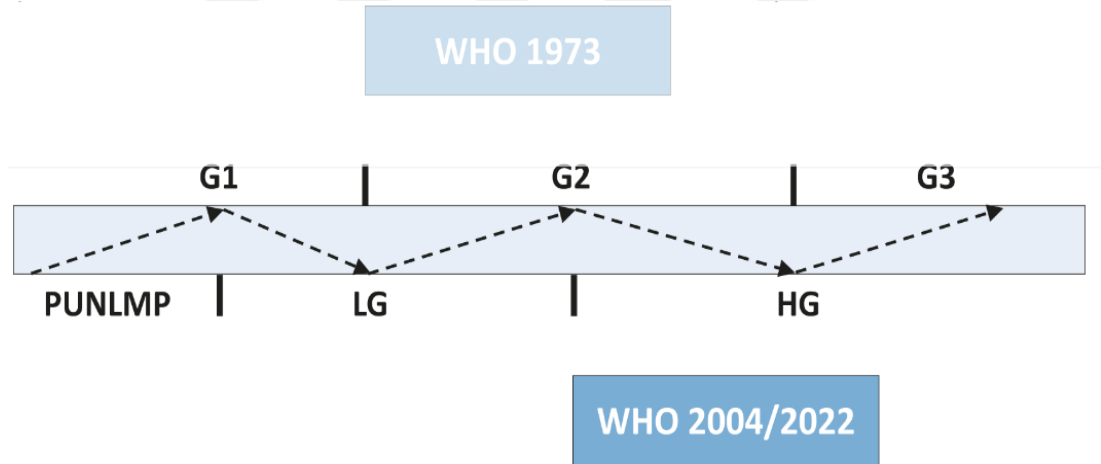
2.2.4.2. Derecelendirme

DSÖ tarafından 1973 yılında histolojik derecelendirme sistemi kullanılmaya başlanmıştır. Bu derecelendirme sistemi 2004 yılında düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPPUN), düşük dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom (LG) ve yüksek dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom (HG) içeren ürotelyal karsinom için yeni bir derecelendirme sistemi yayınladı. Bu derecelendirme sistemi 2016/2022 DSÖ güncellemesinde de yer almıştır. 1973 yılında yayımlanan derecelendirme sistemi derece 1 (G1), derece 2 (G2) ve derece 3 (G3) sınıflandırılırken yeni sınıflandırma sistemi farklı bir kategorizasyon sağlamıştır (136).

Derecelendirme sisteminde bu değişim nedeniyle hastalarda farklı kategorilere kayma gerçekleştiği görülmüştür. Örnek olarak derece 2 (G2) kategorisindeki hastalar yeni derecelendirme sistemi ile yüksek dereceli gruba geçmiştir. G2 kategorisindeki bazı hastaların DSÖ 2004/2022 sisteminde yüksek

dereceli (HG) gruba geçmesinden dolayı artık daha fazla yüksek dereceli tümör raporlandığı görülmüştür. Bunun dışında yeni sınıflandırma sisteminde LG (Düşük derece) hasta grubu oldukça genişlemiştir. 2017 yılında yayımlanan bir sistematik meta analiz 1973 yılı sınıflandırma sistemi ile 2004/2016 sistemini kıyaslamıştır. Çalışma sonuçlarında 2004/2016 sınıflandırma sisteminin 1973 sınıflandırma sistemine göre iyi prognoza sahip hastaları daha iyi saptadığı görülmüştür. Her iki sınıflandırma sisteminin de progresyon ve nüksü öngörmeye başarılı olduğu gösterilmiştir. Fakat aynı çalışmada iki sınıflandırma sistemi arasında nüks ve progresyon riskini belirleme açısından anlamlı bir fark olmadığı da görülmüştür (137).

DSÖ 2004/2022 sınıflandırma sistemi şu an klinik uygulamada kullanımı desteklenen sınıflandırma sistemidir. DSÖ 1973 sınıflandırma sistemi de kullanılmakta olduğu için bu sınıflandırma sistemlerinin her ikisinin birbiriyle ilişkisi ve hasta gruplarında kaymalar şematik olarak gösterilmiştir (138) (Şekil 8).



Şekil 8. DSÖ 1973 ve 2004/2022 sınıflandırma sistemlerinin şematik gösterimi

Mesane kanserlerinin yaklaşık %5-10'unu CIS oluşturur. Karsinoma in situ'lu hastaların yaklaşık ¼'ü asemptomatiktir. Ancak hastaların çoğu dizüri, urgency, frequency gibi irritatif semptomlar ile başvururlar.

Karsinoma in situ (CIS); intraepitelyal, yüksek dereceli, non-invaziv bir tümördür. Endoskopik olarak flat nitelikte, kadifemsi, eritematöz lezyonlar olarak karşımıza çıksa da sistoskopi sırasında dikkatle incelenmez ise gözden kaçabilir. CIS'in mesanede en sık görüldüğü bölgeler trigon, mesane boynu ve lateral duvarlar olup en az görüldüğü bölgeler ise anterior duvar ve kubbedir. CIS mesanede

genellikle multifokal olarak görülür, bunun yanında üriner sistemde sadece mesanede değil, üreter, böbrek ve üretrada da görülebilir. CIS tanısında idrar sitolojisi çok önemli bir yer tutar. Multifokal CIS olan hastaların %90'ında idrar sitolojisi pozitifdir. CIS klinik olarak şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Primer: Daha önce veya eş zamanlı başka bir papiller tümör ya da daha önce CIS öyküsü olmayan izole CIS
- Sekonder: Daha önce CIS dışı bir tümörü olan hastada takip sırasında CIS tespit edilmesi
- Eş zamanlı: Mesanede herhangi bir başka tümör ile beraber görülen CIS

CIS'in endoskopik olarak tespit edilmesinin diğer papiller tümörlere göre zor olması, sıklıkla multifokal olması gibi nedenlerle tedavi için endoskopik rezeksiyon yeterli değildir. İntravezikal BCG tedavisi CIS tedavisinde tek başına transüretal rezeksiyondan daha başarılıdır. İntravezikal BCG tedavisine rağmen tedavi başarısızlığı durumunda radikal sistektomi operasyonu uygun bir seçenektir (139).

2.2.4.3. Evreleme

Mukozaya ve lamina propriaya sınırlı tümörler; Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflamasına göre KIOMK sınıfı içerisinde Ta ve T1 tümörler olarak adlandırılır. Ta ve T1 tümörler dışında mukozaya sınırlı yüksek dereceli flat nitelikte bir tümör olan Karsinoma in situ (CIS) da KIOMK sınıfı içerisinde yer almaktadır. Bu tümörler endoskopik rezeksiyon ve evrelerine ve tümör biyokimyasına uygun olarak intravezikal tedaviler ile tedavi edilirler. KIOMK evrelemesi için TUR-M materyalinin histopatolojik incelemesi yeterli olmaktadır. KIMK evrelemesinin en doğru şekilde yapılabilmesi radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu spesmeninin histopatolojik incelemesi sonucu yapılır.

Mesane kanserinin en güncel evreleme sistemi 2017 yılında Union International Contre le Cancer (UICC) tarafından yayınlanan TNM sistemi'dir (140) (Tablo 6).

Tablo 6. Mesane Kanseri 2017 TNM Sınıflaması (140)

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

2.2.4.4. Mesane Kanseri Nüks, Progresyon ve Risk Sınıflaması

Kasa invaze olmayan mesane kanserinde hasta ve tümörün özelliklerine bağlı olarak endoskopik rezeksiyondan sonra 1 yıl içinde nüks olasılığı %15-%70 arasında olduğu, 5 yıl içinde hastalığın progrese olma ihtimali ise %7-%40 arasında olduğu gösterilmiştir. Bu yüksek nüks ve progresyon ihtimali hastaların düşük, orta ve yüksek riskli olarak kategorize edilmeleri gerektiğini ortaya çıkarmıştır. Bu risk gruplarına bölünürken de objektif ve bilimsel bir kategorizasyon yapılabilmesi için nomogramlar geliştirilmiştir.

Bu nomogramlardan en sık kullanılan Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından yayınlanan nomogramdır. Bu nomogramda 6 klinik ve patolojik faktör ele alınmıştır. Bu faktörler tümör sayısı, tümör boyutu (en büyük tümörün çapı), daha önceki mesane kanseri rekürrens sayısı, hastalığın T kategorisi, eş zamanlı CIS varlığı, DSÖ 1973 derecelendirme sistemine göre derecesidir. Bu nomogram Ta ve T1 tümörleri ele alan bir nomogram olup, izole CIS olan hastalar bu nomogramda yer almamaktadır. İntravezikal KT alan hastalar sınıflandırmaya dahil olup, intravezikal BCG tedavisi alan hastalar ise sınıflandırma dışındadır. 2006 EORTC nomogramına göre hastalar progresyon için 0-23 arasında, nüks için ise 0-17 arasında bir puan almaktadır (Tablo 7). Hastaların aldığı rekürrens ve nüks puanlarına göre de 1 ve 5 yıllık nüks ve progresyon riski hesaplanır (141) (Tablo 8).

Tablo 7. 2006 EORTC rekürrens ve progresyon puanlama nomogramı (141)

Faktör		Rekürrens	Progresyon
Tümör Sayısı	Tek	0	0
	2-7	3	3
	≥ 8	6	3
Tümör Boyutu	<3 cm	0	0
	≥ 3 cm	3	3
Daha önceki rekürrens sayısı	Primer	0	0
	≤ 1 rekürrens/yıl	2	2
	>1 rekürrens/yıl	4	2
T evresi	Ta	0	0
	T1	1	4
Eşzamanlı CIS	Yok	0	0
	Var	1	6
Derece	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5
Toplam Puan		0-17	0-23

Tablo 8. 2006 EORTC rekürrens ve progresyon değerlendirme tablosu (141)

Rekürrens Skoru	1 yılda rekürrens olasılığı (%95 GA)	5 yılda rekürrens olasılığı (%95 GA)	Risk grubu
0	%15 (%10, %19)	%31 (%24, %37)	Düşük
1-4	%24 (%21, %26)	%46 (42%, 49%)	Orta
5-9	%38 (35%, %41)	%62 (%58, %65)	Orta
10-17	%61 (55%, 67%)	%78 (73%, 84%)	Yüksek
Progresyon Skoru	1 yılda progresyon Olasılığı(%95 GA)	5 yılda progresyon olasılığı (%95 GA)	Risk Grubu
0	0,2% (0%, 0,7%)	0,8% (0%, 1,7%)	Düşük
2-6	1.0% (.4%, 1.6%)	%6 (%5, %8)	Orta
7-13	%5 (4%, 7%)	%17 (14%, 20%)	Yüksek
14-23	%17 (%10, %24)	%45 (%35, %55)	Yüksek

(GA: Güven Aralığı)

TUR-M sonrası 6 aylık süre içerisinde 12 doz intravezikal BCG tedavisi alan KIOMK hastalarında İspanyol Ürolojik Onkoloji Grubu (CUETO) tarafından rekürrens ve progresyon risklerini hesaplamak için de bir nomogram geliştirilmiştir. Bu nomogramdaki puanlama sistemi ise şu yedi prognostik faktörü içermektedir:

- Yaş
- Cinsiyet
- Daha önceki rekürrens durumu
- Tümör sayısı
- T evresi
- İlişkili CIS
- Tümör derecesi (DSÖ 1973 derecelendirme sistemine göre)

Skorlama sisteminden elde edilen verilerle hastanın risk sınıfının belirlenmesi daha sonraki takip ve tedavi protokolü için önem arz etmektedir (142).

CUETO risk sınıflamasında hastaların 2006 EORTC çalışmasına göre rekürrens ve progresyon risklerinin daha düşük olduğu görülmesi üzerine bu farkın intravezikal BCG tedavisinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Özellikle yüksek riskli hastaların tedavisinde vezgeçilmez olan intravezikal BCG tedavisi alan hastaların 2006 EORTC çalışmasına dahil edilmemesi ve CUETO çalışmasında intravezikal BCG tedavi süresinin EAU tarafından şu anda önerilen 1-3 yıllık bir süre değil sadece 5-6 aylık bir süre olmasından dolayı 1-3 yıllık BCG tedavisi alan Ta ve T1 hastalarda rekürrens, progresyon, nüks, hastalığa özgü sağ kalım ve ortalama sağ kalımı belirlemek amacı ile 2016 EORTC puanlama modeli geliştirildi.

Bu puanlama modeline göre hastalık progresyonu için en önemli risk faktörlerinin evre ve derece (DSÖ 1973 derecelendirme sistemine göre) olduğu, rekürrens için en önemli prognostik faktörlerin ise daha önceki rekürrens sayısı ve tümör boyutu olduğu görüldü.

Bunların dışında ortama sağ kalım için prognostik faktörlerin; yaş (baskın faktör) ve DSÖ 1973 derecesi olduğu görüldü. Hastalığa özgü sağ kalımda prognostik faktörlerin ise progresyon ile aynı olduğu görüldü. 1-3 yıl intravezikal BCG tedavisi alan Ta ve T1 hastaların özellikle rekürrens ve progresyon risklerini iyi bir şekilde ortaya koyması açısından 2016 EORTC modeli değerlidir (142).

Hastaların progresyon riskini tahmin ederek risk gruplarını güncellemek için hem DSÖ 1973 hem de DSÖ 2004/2016 sınıflamasının kullanıldığı yeni bir puanlama modeli olarak 2021 EAU KIOMK puanlama modeli geliştirilmiştir.

Klinik patoloğlar tarafından güncel olarak DSÖ 1973 derecelendirme sisteminden daha çok DSÖ 2004/2022 derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Hem EORTC hem de CUETO modellerinde sadece DSÖ 1973 derecelendirme sistemi kullanıldığı, 2021 EAU KIOMK puanlama modelinde ise DSÖ 2004/2022 derecelendirme sistemi kullanıldığı için 2021 EAU KIOMK puanlama modelinin kullanımı önemlidir.

Bu puanlama modeli için değinilmesi gereken önemli bir durum bu puanlama modelinin hastalığın progresyon riskini öngördüğü fakat rekürrens riskini öngörmediğidir. Rekürrens riski için daha önce bahsedilen EORTC ve CUETO modellerinin kullanımı uygun olacaktır. Ayrıca bu puanlama sistemi TUR-M ve

intravezikal kemoterapi ile tedavi edilen hastaları incelemektedir. İntravezikal BCG tedavisi alan hastalar için kullanılan bir puanlama modeli değildir.

2021 EAU KIOMK puanlama modelinde değişkenler; yaş, tümör sayısı, tümör evresi, tümör çapı DSÖ 1973 derecesi, DSÖ 2004/2022 derecesi ve eşlik eden CIS varlığıdır (143) (Tablo 9).

Bu puanlama sisteminde primer CIS olan hastalar dahil değildir. CIS'lı hastaların yaklaşık %54'ü kas invaziv hastalığa ilerler. CIS için iyi belirlenmiş prognostik faktörler yoktur. Fakat T1 tümör yanında CIS varlığında prognozun primer CIS ya da prostatik üretrada CIS varlığına göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (144). İntravezikal BCG tedavisine yanıt verme durumu hastalığın progresyonu üzerinde önemli bir prognostik faktördür. İntravezikal BCG tedavisine yanıt verenlerde kas invaziv hastalığa progresyon riski %10-%20 iken; BCG tedavisine yanıt vermeyenlerde bu oran %66'dır (145, 146).

Tablo 9. 2021 EAU risk grupları sınıflaması (143)

Risk Grupları	
Düşük Risk	≤ 70 yaşında bir hastada CIS olmaksızın çapı < 3 cm olan birincil, tek, TaT1 LG/G1 tümörü En fazla 1 ek klinik risk faktörüne sahip CIS'siz birincil Ta LG/G1 tümörü
Orta Risk	Düşük, yüksek veya çok yüksek risk gruplarından hiçbirine dahil olmayan CIS' ı olmayan hastalar
Yüksek Risk	Çok yüksek risk grubunda olanlar HARİÇ, CIS'siz tüm T1 HG/G3'ler Çok yüksek risk grubunda olanlar HARİÇ tüm CIS hastaları Evre, derece ve ek klinik risk faktörleri: Ta LG/G2 veya T1G1, tüm 3 risk faktörüne sahip CIS yok Ta HG/G3 veya T1 LG, en az 2 risk faktörüne sahip CIS yok T1G2 CIS yok, en az 1 risk faktörü var
Çok Yüksek Risk	Evre, derece ve ek klinik risk faktörleri: Ta HG/G3 ve CIS tüm 3 risk faktörüyle birlikte En az 2 risk faktörüne sahip T1G2 ve CIS En az 1 risk faktörüne sahip T1 HG/G3 ve CIS T1 HG/G3, tüm 3 risk faktörüne sahip CIS yok

Ek klinik risk faktörleri şunlardır:

- Yaş >70
- Çoklu papiller tümör varlığı
- Tümör çapı >3 cm

Yukarıdaki parametreler arasında yer almamasına rağmen literatürden alınan verilere dayanarak lenfovasküler invazyonu pozitif olan, prostatik üretrada CIS olan, ÜK alt tiplerine (tablo 5) sahip tüm hastalar çok yüksek riskli hasta grubuna dahil edilmelidir. Rekürren tümörü olan hastalar da diğer prognostik faktörleri de göz önüne alınarak orta, yüksek ve çok yüksek risk grubuna dahil edilmelidir.

Yeni 2021 EAU risk sınıflamasına göre hastaların 1, 5 ve 10 yıllık progresyon olasılıkları hesaplanmıştır (143).

Tablo 10. Yeni EAU risk sınıflamasına göre hastaların 1, 5 ve 10 yıllık progresyon olasılıkları (143)

Risk grubu	Progresyon olasılığı % (95% GA)		
	1 yıl	5 yıl	10 yıl
DSÖ 2004/2016 ile yeni risk grupları			
Düşük (n = 1705)	0,06 (0,01–0,43)	0,93 (0,49–1,7)	3,7 (2,3–5,9)
Orta (n = 845)	1,0 (0,50–2,0)	4,9 (3,4–7,0)	8,5 (5,6–13)
Yüksek (n = 752)	3,5 (2,4–5,2)	9,6 (7,4–12)	14 (11–18)
Çok yüksek (n = 99)	16 (10–26)	40 (29–54)	53 (36–73)
DSÖ 1973 ile yeni risk grupları			
Düşük (n = 876)	0,12 (0,02–0,82)	0,57 (0,21–1,5)	3,0 (1,5–6,3)
Orta (n = 1793)	0,65 (0,36–1,2)	3,6 (2,7–4,9)	7,4 (5,5–10)
Yüksek (n = 662)	3,8 (2,6–5,7)	11 (8,1–14)	14 (10–19)
Çok yüksek (n = 70)	20 (12–32)	44 (30–61)	59 (39–79)

2.2.5. Tedavi

2.2.5.1. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri Tedavisi

Mesane kanseri tedavisi tümörün evresi, derecesi, risk grubu ve hastanın özelliklerine göre değişmektedir. Tanı ve tedavide ilk basamak etkin bir TUR-M'dir. Etkin ve başarılı bir TUR-M için tümörün boyutu, sayısı, morfolojisi, lokalizasyonu, tümörün primer olup olmadığı, bimanuel muayene yapılıp yapılmadığı, komplet rezeksiyon yapılıp yapılmadığı ve komplikasyon oluşup oluşmadığı not edilmelidir. TUR-M sonrası da intravezikal tedavi yapılıp yapılmadığı kaydedilmelidir (147).

TUR-M operasyonunun cerrahi tekniği tümörün boyutu, lokalizasyonu ve cerrahın deneyimine göre seçilmelidir. En-blok rezeksiyon tekniği seçilmiş ekzofitik morfolojideki tümörler için uygundur. Üç cm'den büyük tümörlerde tekniğin başarı oranının azaldığı gösterilmiştir. Fraksiyonlar halinde parça parça rezeksiyon ise; tümörün ekzofitik kısmının, tabanının ve komşu mukozasının ayrı ayrı rezeksiyon edilmesiyle gerçekleştirilir. Farklı sonuçlar bildiren çalışmalar olsa da iki adet randomize kontrollü çalışma bu iki teknik arasında onkolojik açıdan bir fark olmadığını göstermiştir (13, 148)

Rezeksiyon kalitesini gösteren en önemli unsur materyalde detrusor kas dokusunun varlığıdır. Detrusor kas dokusunun bulunmaması daha erken nüks, daha fazla rezidü hastalık riski ve de tümörün eksik evrenmesine yol açmaktadır (14).

Bipolar rezeksiyonun monopolar rezeksiyona kıyasla obturatuvar sinir uyarımına bağlı mesane perforasyonu gibi komplikasyon risklerini azalttığı öne sürülmektedir. Bipolar ve monopolar rezeksiyonun kıyaslandığı bir meta analiz bipolar rezeksiyonun hemoglobin seviyelerinde daha az düşme, daha az hastanede kalış süresi ve daha az termal hasar avantajlarının olduğunu göstermiştir (149).

T1 evre tümörler, inkomplet rezeksiyon ya da numunede detrusor kasının örneklenemediği durumlarda ikinci rezeksiyon (Re-TUR-M) önerilir. Ta ve T1 evre tümörleri içeren 8409 hastanın dahil olduğu bir sistematik inceleme, T1 tümörlerde % 51 oranında rezidü riski ve %8 oranında düşük evreleme riski olduğunu göstermiştir. (150).

İkinci rezeksiyonun nüksüz sağkalımı artırdığı, BCG tedavisi sonrası sonuçları iyileştirdiği ve hastalığın prognozu hakkında bilgi verdiği gösterilmiştir (151). İntravezikal BCG ile tedavi edilen T1HG tümörlü 2451 hastadan oluşan retrospektif bir çalışma ikinci rezeksiyonun nüksüz sağkalımı, progresyonsuz sağ kalımı ve genel sağ kalımı iyileştirdiğini göstermiştir (152).

İlk rezeksiyondan 14-42 gün sonra yapılan ikinci rezeksiyonun sonuçlarının, 43-90 gün sonra yapılan ikinci rezeksiyonun sonuçlarına göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Mevcut kanıtlara göre ikinci rezeksiyonun ilk rezeksiyondan 2-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir (17).

Kasa invaze olmayan mesane kanserinin tedavisinde TUR-M sonrası tedaviler de çok önemli rol oynamaktadır. Bu tedaviler daha önce belirtilen risk gruplarına göre yapılmalıdır.

Düşük riskli grupta hastalığın progresyonu ihmal edilebilecek düzeyde olduğundan dolayı, nüksü azaltmak için postoperatif tek doz intravezikal kemoterapi instilasyonu yapılması tedavi için yeterlidir. Orta riskli tümörler için en fazla 1 yıl süreyle intravezikal kemoterapi tedavisi birinci seçenektir. Alternatif tedavi ise 1 yıl süre ile intravezikal BCG tedavisidir. Yüksek riskli tümörlerin tedavisinde 1-3 yıl tam doz intravezikal BCG tedavisi önerilir. Bu grupta progresyon riskinin de yüksek olması nedeniyle hastalara radikal sistektomi anlatılmalı ve potansiyel faydaları hakkında bilgi verilmelidir.

Çok yüksek riskli tümörlerin tedavisinde radikal sistektomi önerilmelidir. Radikal sistektomiye kabul etmeyen ya da komorbidite gibi nedenlerle uygun olmayan hastalara 1-3 yıllık BCG tedavisi verilmelidir. Karsinoma İn situ (CIS) ise sadece endoskopik rezeksiyon ile tedavi edilemez. İntravezikal BCG ya da radikal sistektomi önerilmelidir (153).

2.2.5.2. Kasa İnvaze Mesane Kanseri Tedavisi

Kasa invaze mesane kanserinin altın standart tedavisi neoadjuvan kemoterapi olsun ya da olmasın radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu ile beraber üriner diversiyon operasyonudur. Zaman içerisinde yaşam kalitesi ile ilgili endişeler artmış ve mesane koruyucu yaklaşımların kullanılması yönünde bir eğilim

başlamıştır. Hastanın performans durumu ve yaşam beklentisi primer tedavi türünü ve seçilecek olan üriner diversiyon yöntemini belirlemektedir. Performans skoru iyi, ek hastalığı olmayan ve uzun yaşam beklentisi olan hastalar için radikal sistektomi daha uygun bir seçenektir (154).

T2–T4a, N0M0 hastalığı, çok yüksek riskli KIOMK, BCG'ye dirençli ve BCG'ye yanıt vermeyen KIOMK'li hastalara ve TUR-M ve intravezikal kemoterapi/immünoterapi ile tek başına kontrol edilemeyen yaygın papiller hastalığı olan hastalara radikal sistektomi önerilir.

Yapılan çalışmalarda radikal sistektomide >3 aydan daha fazla gecikmenin ortalama sağ kalımı olumsuz etkilediği görülmektedir. Bu yüzden radikal sistektomi planlanan hastalara cerrahi geciktirilmeden yapılmalıdır (155).

Kurtarma sistektomisi mesane koruyucu tedaviler sonrası tekrarlama halinde endikedir. Bunun dışında fistül oluşumu, ağrı ve kontrol altına alınamayan hematüri durumlarında da kurtarma sistektomisi palyatif amaçlı yapılabilir.

Erkeklerde standart radikal sistektomi, mesane, prostat, seminal veziküller, distal üreterler ve lenf nodlarının çıkarılmasını içerir. Cinsel fonksiyon koruyucu radikal sistektomi teknikleri tanımlanmıştır. Bu tekniklerden sinir koruyucu yaklaşım hariç tüm tekniklerde prostat kanserinin dışlanması önerilmektedir. Bu yaklaşımların onkolojik sonuçlardan ödün vermeden cinsel fonksiyonlar üzerine standart sistektomiye oranla daha iyi sonuçlar verdiği öne sürülmektedir. Ancak bununla ilgili kanıtlar orta derecededir. Bu yüzden bir cinsel fonksiyon koruyucu yaklaşım seçilecekse hastalar dikkatlice seçilmeli ve takip edilmelidir.

Kadın hastalarda standart radikal sistektomi; mesanenin, tüm üretranın, komşu vajinanın, uterusun, distal üreterlerin ve lenf nodlarının çıkarılmasını içerir. Kadın hastalarda pelvik organ koruyucu yaklaşım ile ilgili veriler henüz olgunlaşmamıştır.

Radikal sistektomide yapılan standart pelvik lenf nodu diseksiyonu medialde sınırın üreter olduğu ve internal iliak, presakral, obturator fossa ve eksternal iliak lenf nodlarını, kranialde common iliak lenf nodlarını, kaudalde sirkumfleks iliak ven

sınırının oluşturduğu Cloquet lenf nodlarının çıkarılmasını içerir. Lateral sınırı ise genitofemoral sinir oluşturur (156).

Üriner diversiyon radikal sistektomi operasyonun ikinci aşamasıdır. Bu aşamada seçilecek diversiyon tümöre, hastaya ve cerrahın tecrübesine göre değişmektedir. Anatomik olarak diversiyonlar temelde 3 gruba ayrılmaktadır.

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

Hastalara operasyon öncesi diversiyon tipleri detaylıca anlatılmalı, tıbbi bir kontrendikasyon yok ise hastanın seçimi dikkate alınmalıdır. Üretrada tümör varlığı durumunda üreterekтоми yapılması gerekeceği için bu hastalara neobladder uygun değildir. Pozitif lenf nodu varlığında, N1 hastalık durumunda neobladder düşünülebilir; fakat N2 ve N3 tümörlerde uygun değildir (157).

Sınırlı yaşam beklentisi, karaciğer veya böbrek fonksiyonlarında ciddi bozulma ve nörolojik/psikiyatrik hastalıklar ortotopik diversiyon uygulamaları için kontrendike durumları oluştururlar. Ortotopik neobladder için göreceli kontrendikasyonlar ise kompleks üretral darlık, yüksek doz preoperatif radyoterapi ve şiddetli üriner inkontinanstır (158).

Üreterokuteaneostomi; kutanöz diversiyonun en basit şeklidir. İleal kondüite göre operasyon süresi, kan kaybı, yoğun bakımda yatış süresi, komplikasyon oranı ve transfüzyon oranı daha düşüktür. Üreter çapının bağırsak segmentlerine göre daha dar olması nedeni bu hastalarda stoma stenozu ve asendan idrar yolu enfeksiyonları daha sık görülür (159).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Bu klinik gözlemsel çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.10.2022 tarihli, 2022/12 numaralı toplantısında 488 karar numarası ve 2021-KAEK-2 etik kurul kodu ile onay alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Üroloji kliniğinde yapılan değerlendirmede Ocak 2023- Haziran 2024 yılları arasında mesane tümörü şüphesi ile tanısal sistoskopi yapıp, MR görüntülemesi yapılmış, dahil edilme kriterlerini karşılayıp dışlanma kriterlerine sahip olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. HASTA POPÜLASYONU VE ÇALIŞMA DİZAYNI

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

- Tetkik ve muayene sonucunda mesane tümörü şüphesi olup tanısal sistoskopi yapılan hastalar
- Tetkik ve muayene sonucu mesane kanseri şüphesi olup MR görüntüleme yapılmış olan hastalar
- 18 yaşından büyük hastalar
- 90 yaşından küçük hastalar

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

- MR görüntüsü olmayan hastalar
- Tanısal sistoskopi yapılmamış hastalar
- Son 2 hafta içerisinde mesane kanseri nedeniyle TUR-M yapılmış olan hastalar

- Son 2 hafta içerisinde mesane kanseri nedeniyle intravezikal tedavi alan hastalar
- 18 yaşından küçük 90 yaşından büyük hastalar

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Üroloji Polikliniğine başvuran ve mesane kanseri ön tanısı ile MpMRI ve sistoskopi yapılan 83 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Tanısal sistoskopide mesanede görülebilir tümöral lezyonu olmasına rağmen MRI’da görüntülenebilir lezyonu olmayan iki hasta, patoloji sonucu adenokarsinom metastazı olarak sonuçlanan bir hasta, patoloji sonucu ürotelyal karsinom dışı mesane tümörü saptanan bir hasta ve uygun olmayan MRI protokolü çekimi yapılan 5 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak 74 hasta ile çalışma planlanmıştır.

Tüm hastaların operasyon öncesi anamnez, fizik muayene, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri sorgulandı. Kronik hastalıkları, ilaç alerjileri, geçirdikleri operasyonlar incelendi. Hastaların kan biyokimya analizi, tam kan sayımı, koagülasyon testleri, erkek hastalarda uygun yaş aralığında olanlar için serum prostat spesifik antijen (PSA) testi, akciğer grafisi, gibi rutin tetkikleri değerlendirildi.

Hastaların adı soyadı, dosya numarası, cinsiyeti, sistoskopideki tümör sayısı, lokalizasyonu, morfolojisi, tümör çapı, rezeksiyonun komplet veya inkomplet olma durumu, cerrahi sırasında komplikasyon gelişip gelişmediği not alınmıştır. Bunlar dışında patoloji raporlarında tümörlerin evresi, derecesi, var ise ürotelyal karsinom alt tipi, lenfovasküler invazyon varlığı/ yokluğu, spesmende kas tabakası varlığı ya da yokluğu not edilmiştir.

Eğer ikincil rezeksiyon endikasyonu mevcut ise hastaya ikinci rezeksiyon yapıp yapılmadığı; eğer ikincil rezeksiyon yapıldıysa endikasyonu, ikincil rezeksiyonda sistoskopideki ve patolojideki tümöral özellikler not edilmiştir.

Hastaya radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu operasyonu yapıldı ise; patoloji spesmenindeki tümörün patolojik özellikleri not edilmiştir.

3.2.1. Çekim Protokolü ve Radyolojik Değerlendirme

MpMRI çekimleri gradient gücü her ekseninde 45 mT/m ve maksimum değeri 200 mT/m/sn olan 1,5 Tesla manyetik alan gücüne sahip Siemens Area marka cihaz ile 48 kanallı body ve spine coil kullanılarak supin pozisyonunda gerçekleştirildi.

Tablo 11. Çalışmamızda kullanılan MpMRI çekim protokolü

	T2A	DAG	DKİ
TR (ms)	11040	6100	4,46
TE (ms)	97	70	1,6
Flip açısı (derece)	160	160	12
FOV (cm)	20	38	24
Matrix	205*256	115*192	154*192
Kesit Kalınlığı (mm)	3	6	3,5
Kesit Aralığı (mm)	0	0-0,2	0-0,2
Nex	2	3	1
b volüme (s/mm2)		0-800-1500	

T2A: T2 Ağırlıklı Görüntüleme; DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme; DKİ: Dinamik Kontrastlı İnceleme; TR: Time to Repetation; TE: Echo Time; FOV: Field of View; NEX: Number of Excitations

Çalışmaya dahil edilen hastalarda MpMRI çekim işlemi sistoskopi, intravezikal tedavi, TUR-M, işlemlerinden ya önce ya da en az 2 hafta sonra yapıldı.

MpMRI çekimlerini hastaların sistoskopi ve patoloji verilerini bilmeyen 5 yıllık deneyime sahip bir radyoloji uzmanı değerlendirdi. Değerlendirmede ilk önce çekimin optimal şartlarda yapılıp yapılmadığı değerlendirilmiş, optimal çekim yapılmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

T2A sekansında tümörlerin yerleşim lokalizasyonu Japon Üroloji Derneği'nin yayınladığı mesane diyagramı göz önüne alınarak not edildi. Yine aynı sekansta tümörlerin çapı, morfolojisi, tümörün mesane duvarına temas uzunluğu, tümör en geniş uzunluk, tümör sayısı (tek ya da multipl) kaydedildi. Morfolojik

sınıflandırmada mesane lümenine doğru büyüyen tümörler ekzofitik, mesanenin duvarına doğru büyüyen tümörler endofitik, hem ekzofitik hem de endofitik özellikler gösteren tümörler mikst, mesane duvarı ile bitişik özellik gösteren düz tipte tümörler ise flat tipte tümörler olarak sınıflandırıldı. Hidronefroz varlığı, lenf nodu invazyonu var ise kaydedildi.

Çalışmamızda multiple tümörü olan hastaların VI-RADS skoru değerlendirilirken tümörlerden VI-RADS skoru en yüksek olan lezyon indeks tümör olarak kabul edilip kaydedildi. Multiple tümörlerde indeks tümör üzerinden VI-RADS hesaplaması yapıldı ve bu indeks tümörün tümör temas mesafesi, tümör çapı uzunlukları ve morfolojisi kaydedildi. Tümör mesafesi, tümör çapı uzunlukları manuel ölçülerek kaydedildi.

Panebianco ve ark. tarafından tanımlanan VI-RADS kriterlerine göre T2A, DAG ve DKİ sekansları değerlendirildi. Tüm bu sekanslar üzerinden puanlama yapıp nihai VI-RADS skoru belirlendi (25).

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi bilgisayar ortamında IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 20.0 programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi, histogram grafikleri ve Skewness-Kurtosis katsayılarına göre değerlendirildi. Tüm tablolarda sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) değerleri, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. 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. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Birbirleriyle korele olduğu düşünülen klinik ve radyolojik parametreler Spearman korelasyon testi veya Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULARI

Çalışmaya dahil edilen 74 hastanın ortalama yaşı $63,93 \pm 10,77$ idi. Bu hastaların 71(%95,9)'i erkek, 3 (%4,1)'ü kadındı. Hastaların üroloji polikliniğine başvuru semptomları makroskobik hematüri ve diğer semptomlar olarak ikiye ayrıldı. Makroskopik hematüri ile başvuran hasta sayısı 58 (%78,4) idi. Geri kalan mikroskopik hematüri, irritatif/obstrüktif alt üriner sistem semptomları, böbrek yetmezliği, kilo kaybı, kaşeksi gibi metastatik semptomlar ve asemptomatik başvurular diğer semptomlar olarak değerlendirildi. Diğer semptomlar ile başvuran hasta sayısı ise 16 (%21,6) idi.

Çalışmamızda 24 (%32,4) hastada sistoskopide multipl tümör mevcuttu. Tek tümörü olan hastalarda sistoskopideki tümör lokalizasyonları ise sağ yan duvar 19 (%25,7), sol yan duvar 16 (%21,6), trigon 9 (%12,2), posterior duvar 4 (%5,4) ve anterior duvarda 2 (%2,7) olarak dağılmıştır. Multipl tümörler de değerlendirildiğinde trigonda tümör olan hasta sayısı 16 (%21,6), trigonda tümör bulunmayan hasta sayısı ise 58 (%78,4) idi.

Sistoskopideki tümör boyutu tümörün en uzun çapı mm cinsinden loop kalınlığı referans alınarak ölçülmüştür. Bu ölçümde sistoskopideki tümör boyutu $41,28 \pm 20,15$ (min: 5 mm, max: 80 mm, mode: 35 mm, median: 40 mm) mm olarak bulunmuştur. Çalışmada hastaların 51 (%68,9)'ine komplet rezeksiyon, 23 (31.1)'üne inkomplet rezeksiyon yapıldığı görülmüştür.

TUR-M materyallerinin patolojik incelenmesinde; 29 (%39,2) olguda Ta tümör, 26 (%35,1) olguda T1 tümör, 19 (%25,7) hastada ise T2 tümör görülmüştür. Bu tümörlerin 31 (%41,9)'i low grade tümör, 43 (%58,1)'ü ise high grade tümör idi. Lenfovasküler invazyon tüm tümörlerin 9 (%12,2)'unda pozitif, geri kalan 65 (%87,8)'inde ise negatif olarak görüldü. TUR-M materyallerinde kas dokusu 63 (%85,1) hastada mevcut iken, 11 (%14,9) hastada yoktu (Tablo 12).

İkinci rezeksiyon (Re-TUR-M) 17 (%23) hastaya yapılmış idi. Bu 17 hastada ikincil rezeksiyon yapılma endikasyonunun 4 (%23,5) hastada ilk TUR-M de yapılan inkomplet rezeksiyon olduğu, 13 (%76,5) hastada ise ilk TUR-M'de T1 tümör varlığı

ya da patolojik spesimende detrusor kas dokusunun bulunmaması olduğu görülmüştür. İkinci rezeksiyon patolojik verileri incelendiğinde 8 (%47,1) hastada Ta tümör, 4 (%23,5) hastada T1 tümör, 2 (%11,8) hastada T2 tümör olduğu, 3 (%17,6) hastada ise rezidü tümör olmadığı görüldü. Olguların 5'inde low grade tümör, 9'unda ise high grade tümör olduğu 3'ünde rezidü tümör olmadığı görülmüştür. İkinci rezeksiyon sonucunda 2 (%11,8) hastada ilk TUR-M ye göre T evresinde progresyon görülmüş, 15 (%88,2) hastada ise progresyon görülmemiştir (Tablo 13).

Tablo 12. Hastaların demografik ve klinik verileri

	N=74 Ort ± SS
Yaş	63,93±10,77
Cinsiyet (n, %)	
Kadın	3 (4,1)
Erkek	71 (95,9)
Başvuru semptomu (n,%)	
Makroskopik hematüri	58 (78,4)
Diğer nedenler	16 (21,6)
Tümör lokalizasyonu (n,%)	
Trigon	9 (12,2)
Posterior duvar	4 (5,4)
Sağ yan duvar	19 (25,7)
Sol yan duvar	16 (21,6)
Anterior duvar	2 (2,7)
Multiple	24 (32,4)
Trigon tümör varlığı (n,%)	
Var	16 (21,6)
Yok	58 (78,4)
Sistoskopi tümör boyutu (mm)	41,28±20,15
Komplet rezeksiyon (n,%)	
Var	51 (68,9)
Yok	23 (31,1)
TUR-M T evresi (n,%)	
Ta	29 (39,2)
T1	26 (35,1)
T2	19 (25,7)
Tümör derecesi (n,%)	
Low grade	31 (41,9)
High grade	43 (58,1)

Tablo 12 (Devam). Hastaların demografik ve klinik verileri

LVI varlığı (n,%)	
Var	9 (12,2)
Yok	65 (87,8)
Kas dokusu varlığı (n,%)	
Var	63 (85,1)
Yok	11 (14,9)
İkinci rezeksiyon (n,%)	
Var	17 (23)
Yok	57 (77)
Sistektomi operasyonu	
Var	12 (16,2)
Yok	62 (83,8)

(Ort ± SS: Ortalama ± Standart Sapma, mm: milimetre, LVI: Lenfovasküler invazyon)

TUR-M patolojisi T2 olarak raporlanan 19 hastanın 7'sine radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu ameliyatı uygulandı. Sekiz hastanın sistemik kemoterapi ve radyoterapi tedavisi aldığı, 4 hastanın ise TUR-M sonrası sistemik tedavi başlanmadan exitus olduğu görüldü.

Çalışmada toplam popülasyonun 12 (%16,2)'sine radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu operasyonu yapılmış, 62 (%83,8) hastaya ise radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu operasyonu yapılmamıştır. Radikal sistektomi yapılan 12 hastanın 7'sine detrusor kasına invazyon nedeniyle, 4' üne mesaneyi tama yakın dolduran tümör varlığı nedeniyle, 1 hastaya ise BCG'ye refrakter çok yüksek riskli tümör varlığı nedeniyle radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu operasyonu yapıldı.

Tablo 13. İkinci rezeksiyona ait klinik veriler

	N=17 n (%)
İkinci rezeksiyon endikasyonu	
İnkomplet rezeksiyon	4 (23,5)
T1 evre tümör ya da kas örneklenemedi	13 (76,5)
İkinci rezeksiyon evresi	
Rezidü tümör yok	3 (17,6)
Ta	8 (47,1)
T1	4 (23,5)
T2	2 (11,8)
İkinci rezeksiyon derecesi	
Rezidü tümör yok	3 (17,6)
Low grade	5 (29,4)
High grade	9 (52,9)
İkinci rezeksiyon progresyon	
Var	2 (11,8)
Yok	15 (88,2)

Sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılan grubun patolojileri incelendiğinde; 1 (%8,3) hastanın Ta, 1 (%8,3) hastanın T1, 4 (%33,3) hastanın T2, 5 (%41,7) hastanın T3, 1 (%8,3) hastanın T4 evrede olduğu görüldü. Bu olguların 6 (%50) tanesi lenf nodu pozitif, kalan 6 (%50) tanesi ise lenf nodu negatif idi.

TUR-M materyalinde kas invaziv olmayan tümör (Ta, T1) olmasına rağmen; mesaneyi tama yakın dolduran tümör varlığı ya da BCG'ye refrakter çok yüksek riskli tümör nedeni sistektomi yapıp sistektomi patolojisi T2 ve üzeri olarak raporlanan, upgrade gösteren tümör sayısı 3 olarak görüldü. Bu toplam sistektomi yapılan hasta sayısının %25'ini oluşturmaktadır (Tablo 14).

Tablo 14. Sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu operasyonu gerçekleştirilen hastaların klinik verileri

	N=12 n (%)
Sistektomi T evresi	
Ta	1 (8,3)
T1	1 (8,3)
T2	4 (33,3)
T3	5 (41,7)
T4	1 (8,3)
Lenf Nodu Pozitifliği	
Var	6 (50)
Yok	6 (50)
T evre progresyonu	
Var	3 (25)
Yok	9 (75)

4.2. HASTALARIN RADYOLOJİK BULGULARI

Hastaların MRI verileri incelendiğinde; 13 lezyonun (%17,6) trigon, 8 lezyonun (10,8) posterior duvar, 23 (%31,1) lezyonun sağ yan duvar, 23 lezyonun (%31,1) sol yan duvar, 7 (%9,5) lezyonun ise anterior duvarda lokalize olduğu görüldü. Yedi (%9,5) lezyonun endofitik, 49 (%66,2) lezyonun ekzofitik, 4 (%5,4) lezyonun flat ve 14 (%18,9) lezyonun ise mikst morfolojiye sahip olduğu görüldü.

İndeks tümörün mesane detrusor kasına en fazla temas ettiği uzunluğun $27,77 \pm 20,93$ (Ort $\pm$ SS) mm olduğu, temasın gerçekleştiği sekansta ölçülen en geniş tümör çapının $28,78 \pm 19,39$ (Ort $\pm$ SS) mm olduğu, bu iki parametrenin bölünmesiyle elde edilen temas uzunluğu /tümör çapı verisinin ise $0,95 \pm 0,35$ olduğu görüldü.

VI-RADS skorları incelendiğinde; 8 (%10,8) hastanın VI-RADS 1, 33 (%44,6) hastanın VI-RADS 2, 9 (%12,2) hastanın VI-RADS 3, 11 (%14,9) hastanın VI-RADS 4, 13 (%17,9) hastanın VI-RADS 5 skora sahip olduğu görüldü. MRI’da 15 (%20,3) hastada lenf nodu invazyonu pozitif, 59 (%79,7) hastada ise lenf nodu invazyonunun negatif olduğu görüldü. 14 (%18,9) hastada hidroüreteronefroz var iken 60 (%81,1) hastada hidroüreteronefroz yoktu (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların MRI verileri

	N=74 n (%)
İndeks lezyon lokalizasyonu	
Trigon	13 (17,6)
Posterior duvar	8 (10,8)
Sağ yan duvar	23 (31,1)
Sol yan duvar	23 (31,1)
Anterior duvar	7 (9,5)
İndeks lezyon morfoloji	
Endofitik	7 (9,5)
Ekzofitik	49 (66,2)
Flat	4 (5,4)
Mikst	14 (18,9)
Tümör detrüsör temas uzunluğu (mm) (Ort ± SS)	27,77±20,93
İndeks lezyon en geniş tümör çapı (mm) (Ort ± SS)	28,78±19,39
Temas uzunluğu / tümör çapı (Ort ± SS)	0,95±0,35
İndeks tümör aksiyel en geniş çap (mm) (Ort ± SS)	34,12±21,24
VI-RADS skor	
1	8 (10,8)
2	33 (44,6)
3	9 (12,2)
4	11 (14,9)
5	13 (17,6)
Lenf Nodu İnvazyonu	
Var	15 (20,3)
Yok	59 (79,7)
Hidroüreteronefroz	
Var	14 (18,9)
Yok	60 (81,1)

(Ort ± SS: Ortalama ± Standart Sapma, mm: milimetre, MRI: Magnetic Resonance Imaging)

4.3. HASTALARIN KLİNİK, RADYOLOJİK VE PATOLOJİK BULGULARININ BİRBİRİYLE İLİŞKİSİ

VI-RADS skorlaması literatürde incelendiği gibi VI-RADS ≤ 3 ve VI-RADS > 3 olarak iki gruba ayrılıp bu iki grup ile klinik ve patolojik bulguların ilişkisi incelendiğinde yaş ile iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,126$). VI-RADS > 3 grubunda inkomplet rezeksiyon 15 (%62,5) hastada görülürken, VI-RADS ≤ 3 grubunda inkomplet rezeksiyon 8 (%16) hastada görüldü. VI-RADS > 3 grubunda inkomplet rezeksiyon oranı VI-RADS ≤ 3 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). VI-RADS > 3 grubunda hiçbir hastada Ta tümör görülmedi. 6 (%25) hastada T1 tümör, 18 (%75) hastada T2 tümör görüldü. VI-RADS < 3 grubunda 29 hastada (%58) Ta tümör, 20 (%40) hastada T1 tümör, 1 (%2) hastada ise T2 tümör görüldü. VI-RADS > 3 grubunda tümör evresi VI-RADS ≤ 3 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0,001$). VI-RADS > 3 grubunda hiçbir hastada low grade tümör izlenmezken, geri kalan 24 (%100) hastanın tamamında high grade tümör görüldü. VI-RADS ≤ 3 grubunda ise 31(%62) hastada low grade, 19 (%38) hastada high grade tümör izlendi. VI-RADS > 3 grubunda tümör derecesi VI-RADS ≤ 3 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0,001$). VI-RADS > 3 grubunda 11 (%45,8) hastada trigonda tümör mevcut iken, VI-RADS ≤ 3 grubunda ise 5(%10) hastada trigonda tümör mevcuttu. Trigonda tümör mevcudiyeti yönünden bu iki grup kıyaslandığında VI-RADS > 3 grubunda VI-RADS ≤ 3 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p=0,002$). Yine VI-RADS > 3 grubunda TUR-M patolojisindeki lenfovasküler invazyon oranı VI-RADS ≤ 3 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 16).

VI-RADS skorlaması ile MRI bulguları incelendiğinde; MRI tümör morfolojisi VI-RADS > 3 grubunda 6 (%25) hastada endofitik, 13 (%54,2) hastada mikst morfoloji saptanmış olup ; VI-RADS < 3 grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. VI-RADS < 3 grubunda ise 45 (%90) hastada ekzofitik morfoloji izlendi. VI-RADS > 3 grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla idi ($p<0,001$). Tümör temas uzunluğu VI-RADS > 3 grubunda $51,04 \pm 17,38$ (ort $\pm$ ss) mm, VI-RADS ≤ 3 grubunda ise $16,60 \pm 10,90$ (ort $\pm$ ss) mm olup; VI-RADS > 3 grubunda VI-RADS ≤ 3 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti. MRI'daki lenf nodu tutulumu VI-RADS > 3

grubunda 14 (%58,3) hastada pozitif, VI-RADS ≤ 3 grubunda 1 (%2) hastada pozitif görüldü. MRI lenf nodu tutulumu VI-RADS >3 grubunda VI-RADS ≤ 3 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0,001$). VI-RADS >3 grubunda hidroüreteronefroz 12 (%50) hastada görülürken VI-RADS ≤ 3 grubunda 2 (%4) hastada görüldü. Hidroüreteronefroz görülme oranı VI-RADS >3 grubunda VI-RADS ≤ 3 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 17).

Tablo 16. VIRADS skoru ile klinik ve patolojik bulguların ilişkisi

	VIRADS ≤ 3 (n=50)	VIRADS >3 (n=24)	p değeri
Yaş (yıl) (Ort $\pm$ SS)	56,88 $\pm$ 14,02	66,73 $\pm$ 10,37	0,126
Komplet Rezeksiyon (n,%)			
Var	42 (84)	9 (37,5)	<0,001
Yok	8 (16)	15 (62,5)	
Sistoskopi tümör boyutu (mm) (Ort $\pm$ SS)	10,75 $\pm$ 3,84	35,48 $\pm$ 15,85	<0,001
Trigon tümör varlığı (n,%)			
Var	5 (10)	11 (45,8)	0,002
Yok	45 (90)	13 (54,2)	
Tümör evresi (n,%)			
Ta	29 (58)	0 (0)	<0,001
T1	20 (40)	6 (25)	
T2	1 (2)	18 (75)	
Tümör derecesi (n,%)			
Low grade	31 (62)	0 (0)	<0,001
High grade	19 (38)	24 (100)	
LVI varlığı (n,%)			
Var	1 (2)	8 (33,3)	<0,001
Yok	49 (98)	16 (66,6)	

(Ort $\pm$ SS: Ortalama $\pm$ Standart Sapma, mm: milimetre, VI-RADS: Vesical Imaging-Reporting and Data System)

Tablo 17. VIRADS skoru ile MRI bulgularının ilişkisi

	VIRADS≤3 (n=50)	VIRADS>3 (n=24)	p değeri
Tümör morfolojisi (n,%)			
Endofitik	1 (2)	6 (25)	<0,001
Ekzofitik	45 (90)	4 (16,7)	
Flat	3 (6)	1 (4,2)	
Mikst	1 (2)	13 (54,2)	
Tümör temas uzunluğu (mm) (Ort ± SS)	16,60±10,90	51,04±17,38	<0,001
Tümör en geniş çapı (mm) (Ort ± SS)	20,06±12,75	46,95±18,36	<0,001
Temas uzunluğu / tümör çapı (Ort ± SS)	0,86±0,32	1,15±0,31	<0,001
Tümör aksiyel en geniş çap (mm) (Ort ± SS)	23,70±12,44	55,83±19,35	<0,001
Lenf nodu invazyonu (n,%)			
Var	1 (2)	14 (58,3)	<0,001
Yok	49 (98)	10 (41,7)	
Hidroüreteronefroz (n,%)			
Var	2 (4)	12 (50)	<0,001
Yok	48 (96)	12 (50)	

(Ort ± SS: Ortalama ± Standart Sapma, mm: milimetre, VI-RADS: Vesical Imaging-Reporting and Data System)

MRI’da lenf nodu tutulumu saptanan hastaların 7 (%46,7)’sinde TUR-M patoloji materyalinde lenfovasküler invazyon saptanırken; MRI’da lenf nodu tutulumu saptanmayan 2 (%3,4) hastada TUR-M materyalinde lenfovasküler invazyon saptanmış olup aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001) (Tablo 18).

Tablo 18. MRI lenf nodu tutulumu ile TUR-M patolojik lenfovasküler invazyon ilişkisi

	MRI LN+ (n=15)	MRI LN- (n=59)	p değeri
TUR-M lenfovasküler invazyon (n,%)			
Var	7 (46,7)	2 (3,4)	<0,001
Yok	8 (53,3)	57 (96,6)	

(MRI: Magnetic Resonance Imaging, TUR-M: Transüretral rezeksiyon rezeksiyon-mesane, LN: Lenf nodu)

MRI lenf nodu invazyonu pozitif olan hastaların %85 inde sistektomide patolojik lenf nodu pozitif olup, MRI’da lenf nodu negatif olan 5 hastanın tümünde sistektomide de lenf nodu negatif olduğu görüldü. MRI lenf nodu tutulumu ile sistektomide lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur (p=0,015) (Tablo 19).

Tablo 19. MRI lenf nodu tutulumu ile sistektomi patolojik lenf nodu invazyonu ilişkisi

	MRI LN+ (n=7)	MRI LN- (n=5)	p değeri
Sistektomi patolojik LN+ (n,%)			
Var	6 (85,7)	0 (0)	0,015
Yok	1 (14,3)	5 (100)	

(MRI: Manyetik rezonans imaging, LN: Lenf nodu)

VI-RADS skorunun hesaplandığı tümöre indeks tümör adı verilir. Endofitik tümörlerin %85,7’sinin T2 evrede, ekzofitik tümörlerin ise sadece %6,1’inin T2 evrede olduğu görüldü. MRI indeks tümör morfolojisi ile T evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur (p<0,001) (Tablo 20).

Tablo 20. MRI indeks tümör morfolojisi ile TUR-M patolojik evresinin ilişkisi

	MRI indeks tümör morfolojisi				p değeri
	Endofitik (n=7)	Ekzofitik (n=49)	Flat (n=4)	Mikst (n=14)	
T evresi (n,%)					<0,001
Ta	1 (14,3)	27 (55,1)	1 (25)	0 (0)	
T1	0 (0)	19 (38,8)	2 (50)	5 (35,7)	
T2	6 (85,7)	3 (6,1)	1 (25)	9 (64,3)	

(MRI: Manyetik rezonans imaging)

VI-RADS 1 olan olarak raporlanan 8 hastalık grupta; 6 (%75) hasta Ta, 2 (%25) hasta T1 evre tümör iken, bu grupta T2 tümör yoktur.

VI-RADS 2 grubunda 33 hasta bulunmaktadır. Ta hasta sayısı 22 (%66,7), T1 hasta sayısı 10 (%30,3) ve T2 hasta sayısı 1 (%3) olduğu görüldü.

VI-RADS 3 grubunda 9 hasta bulunup; 1 hasta Ta, 8 hasta T1 evre tümördür. T2 evre tümör bulunmamaktadır.

VI-RADS 4 grubunda 11 hasta bulunup; 3 hasta T1, 8 hasta (%72,7) T2 grubundadır. VI-RADS 4 grubunda Ta tümör bulunmamaktadır.

VI-RADS 5 grubunda 13 hasta bulunmaktadır. Üç adet hasta T1 grubunda, 10 (%76,9) hasta ise T2 grubundadır. VI-RADS 5 grubunda da Ta tümör bulunmamaktadır.

TUR-M patolojik T evresi ile VI-RADS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur ($p<0,001$) (Tablo 21).

Tablo 21. TUR-M patolojik T evresi ile VIRADS skorunun ilişkisi

	MRI VIRADS skoru					p değeri
	1 (n=8)	2 (n=33)	3 (n=9)	4 (n=11)	5 (n=13)	
T evresi (n,%)						<0,001
Ta	6 (75)	22 (66,7)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	
T1	2 (25)	10 (30,3)	8 (88,9)	3 (27,3)	3 (23,1)	

T2	0 (0)	1 (3)	0 (0)	8 (72,7)	10 (76,9)	
----	-------	-------	-------	----------	-----------	--

(MRI: Manyetik rezonans imaging, VI-RADS: Vesical Imaging-Reporting and Data System)

Tablo 22. TUR-M kas invazyonu ile klinik ve radyolojik parametrelerin ilişkisi

	Kas invazyonu- (n=55)	Kas invazyonu+ (n=19)	p değeri
Sistoskopi tümör çapı (mm)	36,55±19,12	55,00±16,83	<0,001
Trigon tümör varlığı (n,%)			
Var	6 (10,9)	10 (52,6)	<0,001
Yok	49 (89,1)	9 (47,4)	
MRI morfoloji (n,%)			
Endofitik	1 (1,8)	6 (31,6)	<0,001
Ekzofitik	46 (83,6)	3 (15,8)	
Flat	3 (5,5)	1 (5,3)	
Mikst	5 (9,1)	9 (47,4)	
Tümör temas uzunluğu (mm) (Ort ± SS)	21,02±17,50	47,31±17,78	<0,001
Temas uzunluğu / tümör çapı (Ort ± SS)	0,87±0,31	1,20±0,32	<0,001
VIRADS invazyon (n,%)			
VIRADS≤3	49 (89,1)	1 (5,3)	<0,001
VIRADS>3	6 (10,9)	18 (94,7)	
MRI Hidroüreteronefroz (n,%)			
Var	4 (7,3)	10 (52,6)	<0,001
Yok	51 (92,7)	9 (47,4)	

(MRI: Manyetik rezonans imaging, Ort ± SS: Ortalama ± Standart Sapma, mm: milimetre, VI-RADS: Vesical Imaging-Reporting and Data System)

TUR-M sonuçlarına göre kasa invaze olmayan tümörler Ta ve T1 tümörler, kasa invaze tümörler ise T2 tümörlerdir. 74 hastalık çalışma popülasyonunda 55 hastada kas invazyonu yok, 19 hastada kas invazyonu mevcuttur. Bu iki grubun klinik ve radyolojik parametreler ile ilişkisi incelendiğinde; kas invazyonu olan grupta tümör çapı 55,00±16,83 mm, olmayan grupta ise 36,55±19,12 mm'dir (p<0,001). Kas invazyonu olan grubun %52,6'sinde trigonda tümör mevcut iken, kas invazyonu olmayan grubun %10,9' unda trigonda tümör mevcuttur (p<0,001).

Kas invazyonu olmayan grubun %83,6 'sı ekzofitik, kas invazyonu olan grubun ise %15'i ekzofitiktir. Tümör temas uzunluğu kas invazyonu olmayan grupta $21,02 \pm 17,50$ mm, olan grupta $47,31 \pm 17,78$ mm'dir ($p < 0,001$)

VI-RADS invazyon derecesi ile kas invazyonu olan ve olmayan grupların ilişkisi incelendiğinde; kas invazyonu olmayan 55 hastanın 49 (%89,1)'unun VI-RADS ≤ 3 olduğu, kas invazyonu olan 19 hastanın 18 (%94,7)'inin VI-RADS > 3 olduğu görüldü. ($p < 0,001$) (Tablo22)

TUR-M patoloji sonucuna göre kas invazyonu varlığını öngörmedeki olası bağımsız prediktörlerin sonuca en fazla katkısı olanı belirlemek için Binary lojistik regresyon analizi uygulandı. Yaş, sistoskopi tümör boyutu, trigon tümör varlığı, MRI tümör morfolojisi, MRI tümör temas uzunluğu, MRI tümör çapı, MRI tümör temas uzunluğu / tümör çapı, MRI tümör aksiyel en geniş çap, VIRADS skoru, hidroüreteronefroz varlığı ve MRI lenf nodu invazyonu varlığı prediktör olarak kullanıldı. Kas dokusu invazyonunu öngören model anlamlıydı ($\chi^2(8) = 1,9$, $p = 0,983$) ve reenkarserasyondaki varyansın %84'ünü açıklayabiliyordu (Nagelkerke $R^2 = 0,840$). Model kas invazyonu olmayanların %96,4'ünü, kas invazyonu olanların ise %89,5'ini (toplamda %94,6) doğru tahmin etti. Kas invazyonu varlığı için en önemli prediktör yüksek VIRADS skoruydu ($p = 0,008$) (Tablo 23).

Tablo 23. TUR-M patolojisiinde kas dokusu invazyonunun öngören klinik ve radyolojik parametrelerin lojistik regresyon analizi

Risk Faktörü	TUR-M patolojik kas dokusu invazyonu	
	RR (%95 GA)	p değeri
Yaş	0,998 (0,876-1,137)	0,976
Sistoskopi tümör boyutu (mm)	0,912 (0,787-1,058)	0,225
Trigon tümör varlığı	75,217 (1,518-3726,126)	0,030
MRI tümör morfoloji	2,035 (0,478-8,675)	0,337
MRI tümör temas uzunluğu (mm)	1,108 (0,917-1,339)	0,287
MRI tümör çapı (mm)	0,777 (0,599-1,009)	0,058
MRI tümör temas uzunluğu / tümör çapı	4,173 (0,086-202,513)	0,471
MRI tümör aksiyel en geniş çap (mm)	1,124 (0,923-1,370)	0,245
VIRADS skoru	39,180 (2,642-581,068)	0,008
Hidroüreteronefroz	215,189 (1,112-41651,204)	0,046
MRI lenf nodu invazyonu	112,866 (1,012-12591,202)	0,049

(MRI: Manyetik rezonans imaging, GA: Güven Aralığı, mm: milimetre, VI-RADS: Vesical Imaging-Reporting and Data System)

Klinik ve radyolojik parametreler arasında yapılan korelasyon analizinde; VIRADS skoru ile sistoskopi tümör çapı, MRI tümör temas uzunluğu, MRI tümör çapı, MRI tümör aksiyel en geniş çap arasında yüksek düzeyde pozitif bir korelasyon olduğu izlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; $r=0,720$ $p<0,001$, $r=0,811$ $p<0,001$, $r=0,724$ $p<0,001$, $r=0,800$ $p<0,001$). VIRADS skoru ile MRI tümör temas uzunluğu /tümör çapı arasında düşük düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=0,368$ $p=0,001$). Birbirleriyle korele olduğu düşünülen diğer parametreler tabloda belirtildi (Tablo 24).

Tablo 24. Klinik ve radyolojik parametrelerin korelasyon analizi

		Sistoskopi tümör boyutu (mm)	MRI tümör temas uzunluğu (mm)	MRI tümör çapı (mm)	MRI tümör temas uzunluğu /tümör çapı	MRI tümör aksiyel en geniş çap (mm)	VIRADS
Sistoskopi tümör boyutu (mm)	r						
	p						
MRI tümör temas uzunluğu (mm)	r	0,764					
	p	<0,001					
MRI tümör çapı (mm)	r	0,795	0,905				
	p	<0,001	<0,001				
MRI tümör temas uzunluğu /tümör çapı	r	0,166	0,365	0,032			
	p	0,157	0,001	0,787			
MRI tümör aksiyel en geniş çap (mm)	r	0,802	0,913	0,949	0,106		
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,367		
VIRADS	r	0,720	0,811	0,724	0,368	0,800	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	

(MRI: Manyetik rezonans imaging, mm: milimetre, VI-RADS: Vesical Imaging-Reporting and Data System)

5. TARTIŞMA

Mesane kanseri dünyada en sık görülen 9. kanser olup, mortalitesi en yüksek olan 13. kanser tipidir (1). Mesane kanserinin %90'ı 60 yaş üstünde tanı alır ve ortalama tanı yaşı 65-70 arasındadır (160). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ortalama yaş $63,93 \pm 10.77$ (ortalama $\pm$ standart sapma) idi.

Mesane kanserinin erkeklerdeki insidans ve mortalite oranları kadınların yaklaşık 4 katıdır. Cinsiyetler arasındaki bu farkın erkeklerde görülen daha yüksek sigara içiciliği, boya sanayisinde çalışma oranlarının daha yüksek olmasından dolayı daha fazla aromatik aminlere maruz kalmaları olduğu düşünülmüştür. Mesane kanseri erkeklerde kadınlara oranla çok daha sık görülmesine rağmen; kadınlarda mesane kanserinin daha agresif seyrettiği prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir (73).

Çalışmamızda da literatüre uygun olarak erkek hastaların oranı kadınlara göre daha yüksekti. Çalışmamızda 71 erkek, 3 kadın hasta mevcuttu.

Hematüri mesane kanserinde en sık görülen bulgudur. Temel olarak makroskobik hematüri ve mikroskopik hematüri olarak ayrılabilir. Makroskobik hematüri gözle görülen gros hematüriyi ifade ederken; mikroskopik hematüri mikroskop altında büyük büyütmede ≥ 3 eritrosit görülmesi olarak tanımlanır. Hematüri değerlendirilmesi tüm ürolojik değerlendirmelerin %20'sini oluşturur (86).

Mesane kanserinde hematüri dışında görülen başka semptomlar da görülebilir. Özellikle CIS varlığında dizüri, pollaküri gibi irritatif alt üriner sistem semptomları, mesane boynunda idrar çıkışına engel olan tümörlerin varlığında ise idrar akım hızında azalma gibi semptomlar görülebilir. Ayrıca metastatik hastalığa bağlı kilo kaybı ve kemik ağrısı; üreter orifislerinde lokalize tümör varlığında ise etkilenen tarafta hidronefroz ve yan ağrısı görülebilir (89).

Çalışmamızda başvuru semptomlarını iki gruba ayırdık. İlk grupta makroskobik hematüri ile başvuranlar ikinci grupta ise mikroskopik hematüri, obstrüktif ya da irritatif alt üriner sistem semptomları ile başvuranlar, böbrek yetmezliği semptomları ile başvuranlar, metastatik hastalık bulguları ile başvuranlar oluşturmaktaydı. Makroskobik hematüri ile başvuran hasta sayısı 58 (%78,4), diğer

semptomlar ile başvuran hasta sayısı ise 16 (%21,6) olup veriler literatür ile uyumludur.

Mesane kanseri mesanenin her duvarında aynı oranda görülmemektedir. Mesane tümörleri sıklık bakımından farklılıklar göstermeleri yanında farklı lokalizasyonlarda farklı prognoza da sahip olmaktadır. Stephenson ve ark. yaptıkları çalışmada mesane kanserleri en sık lateral duvarlarda görülmekteydi (161). Bizim çalışmamızda benzer şekilde mesane tümörünün sistoskopide en sık görülen lokalizasyonları sağ yan duvar 19 (%25,7) hasta ve sol yan duvar 16 (%21,6) hasta idi. 2022 yılında yayınlanan KIOMK nüksüz sağkalımı tahmin etmek için bir nomogram geliştirmeyi amaçlayan bir çalışmada mesane kanserinin en sık lateral duvarlarda olduğu bunu posterior duvarın takip ettiği gösterilmiştir (162). Radikal sistektomi operasyonu olmuş hastaların tümör lokalizasyonları ve lenf nodu tutulumları ile ilgili 545 adet hastayı içeren bir çalışmada mesane trigon bölgesinde tümör bulunması kansere özgü sağ kalımı azalttığı ve lenf nodu tutulumu riskini artırdığı gösterilmiştir (163). Weiner ve ark. 2019 yılında yaptıkları kemoradyoterapi ile tedavi edilen mesane tümürlü hastaları inceledikleri çalışmada trigonda tümör bulunan hastaların genel sağ kalımlarının daha kötü olduklarını göstermişlerdir (164). Biz de literatürdeki bu bilgiler ışığında mesane tümörün lokalizasyonu ve tümörün klinik, patolojik ve radyolojik ilişkilerini kıyaslarken trigonda tümör varlığı/yokluğu üzerinde çalışmamızı planladık.

Çalışmamızda 16 (%21,6) hastada trigonda tümör mevcut iken 58 (%78,4) hastada trigonda tümör yoktu. Hastaları kas invazyonu olan ve olmayan iki grup olarak ayırdığımızda kas invazyonu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha fazla trigonda tümör mevcudiyeti olduğunu gösterdik ($p<0,001$).

VI-RADS ile ilgili çalışmaların çok birçoğunda indeks lezyonların yerleri tarif edilse de lezyon lokalizasyonunun VI-RADS skoru ile ilişkisi araştırılmamıştır. 2023 yılında VI-RADS skorlaması sırasında dikkat edilmesi gerek püf noktalar, raporlamada zorluk yaşatabilen durumların araştırıldığı bir çalışmada trigon, mesane boynu ve üreter orifislerinde lokalize tümörlerde mesane katmanlarının derinliğini algılamak zor olduğu için raporlamanın daha zor olduğu gösterildi (165). Çalışmamızda MpMRI bulgularına göre VI-RADS>3 grubunda VI-RADS ≤ 3 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla trigonda tümör mevcudiyeti

olduğunu gösterdik ($p=0,002$). Çalışmamızın bu bölgede yer alan ve yer almayan tümörleri farklı gruplara ayırarak VI-RADS skorları ile ilişkisini araştırması nedeniyle de değerli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda 51 (%68,9) hastada ilk TUR-M'de komplet rezeksiyon, 23 (%31,1) hastada inkomplet rezeksiyon yapılmıştır. Tümör boyutu arttıkça inkomplet rezeksiyon olasılığı arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda $41,28 \pm 20,15$ (ort $\pm$ ss) mm olan kısmen büyük tümör boyutları inkomplet rezeksiyon yüzdesini artırmıştır.

İlk TUR-M'de kasa invaziv tümör olasılığı birçok çalışmada benzer oranlarda gösterilmiştir. Kasa invaze tümör yüzdesini Nicola ve ark. (105) %25-30 arasında olduğunu, Smith ve ark. (166) %25 olduğunu, Lai ve ark. (165) ise %30 olduğunu gösterdiler. Bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak kasa invaze tümör oranı %25,7 idi.

Lenfovasküler invazyon herhangi arteriyal, venöz ya da lenfatik lümen içerisinde kanser hücrelerinin invazyonudur. Lenf ve kan damarlarında görülen invazyon erken hematolojik ve lenfatik invazyonun habercisi olabilir. TUR-M materyallerinde lenfovasküler invazyon pozitifliği organa sınırlı olmayan hastalığa ilerleme ve mikrometastaz riskini öngörebilir. Agresif tümör biyolojisi olan hastaları belirlemek için de ek bir faktördür. TUR-M materyalinde lenfovasküler invazyon varlığı Avrupa Üroloji Kılavuzuna göre tümörün çok yüksek riskli kategoriye girmesine sebep olmaktadır. Lenfovasküler invazyon varlığı radikal sistektomi operasyonu geçirenlerde sağ kalımın bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. 2024 yılında 75 hasta ile yapılan bir çalışmada lenfovasküler invazyon oranı %21,33 olarak gösterildi (167). 2019 yılında Mari ve ark. yayınladığı bir 6194 hasta içeren meta analizde lenfovasküler invazyonun hastalık nüksü ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu, kasa invaze olmayan hastalığın kasa invaze hastalığa progrese olma riskini üç katına çıkardığını göstermişlerdir. Bu meta analizde lenfovasküler invazyon oranı %17,3 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda TUR-M materyallerinde lenfovasküler invazyon oranı %12,2 idi. Araştırmalarımızda literatürde lenfovasküler invazyon ile VI-RADS arasında ilişkiyi araştıran bir çalışma göremedik. Biz çalışmamızda VI-RADS >3 olan gruptaki lenfovasküler invazyon oranının VI-RADS ≤ 3 grubundaki lenfovasküler invazyon oranından istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğunu gösterdik ($p<0,001$).

Mesane kanseri tedavisinde TUR-M'nin temelde üç adet hedefi mevcuttur. Bunlar gözle görülür tüm tümörleri temizlemek, tümörün tipi ve derecesini saptamak ve patolojik olarak doğru evrelemeyi yapmaktır. Kaliteli bir transüretral rezeksiyonun en önemli ölçütlerinden biri de materyalde detrusor kasının örneklenmesidir. Rezeksiyon materyalinde detrusor kas örneğinin bulunmaması daha erken zamanda nüks, daha fazla rezidü tümör riski ve eksik evreleme riskini beraberinde getirir. TUR-M'de detrusor kas tabakasının örneklenmesinin hastalık nüksü ve progresyonuna olan etkilerini inceleyen 356 hastalık bir çalışmada genel olarak detrusor kas tabakasının %67,7 hastada örneklediği gösterilmiştir. Kas tabakasının örneklenmemesi hastalığın erken nüksünü yaklaşık 3 kat artırdığı gösterilmiştir. Detrusor kas örneklemezinin tümör derecesi ile ilişkisi öncelendiğinde G3 tümörlerde detrusor kas dokusu örneklenemediğinde hastalığın erken nüksünün 5 kat arttığı gösterilmiştir (14). TUR-M materyallerinin histopatolojik incelenmesine dayalı bir çalışma 217 olgu içeriyor ve bu olguların %51'i detrusor kas tabakası içermiyordu (168). Herr ve ark. yaptığı çalışmada ilk rezeksiyonların %15,3'ünde detrusor kas tabakası örneklenemediği bunun da T1 evre tümörlerin %49'unda eksik evrelemeye neden olduğu gösterildi (169). Dutta ve ark. detrusor kas tabakası örneklediğinde %30 oranında, örneklenemediği zaman ise %64 oranında eksik evreleme yapıldığını göstermişlerdir (170). Rezeksiyon materyalinde detrusor kas tabakasının örneklenebilmesi için cerrahın geniş ve derin rezeksiyon yapabilmesi ve operasyon tekniğine hakim olması gerekir. Bu da cerrahın tecrübesi ile doğrudan ilişkilidir. Cerrahın deneyiminin rezeksiyonun kalitesi ile ilişkisinin incelendiği bir çalışma kıdemli cerrahlar tarafından yapılan rezeksiyonda %67,3 oranında detrusor kas örnekleme yapıldığı, genç cerrahlar tarafından yapılan rezeksiyonda ise bu oranın %45,8 olduğu görüldü (171). Çalışmamızda %14,9 oranında detrusor kas tabakası örneklenmesi yapılamadığı görülmüştür. Bu oranın literatürde belirtilen oranlar ile benzer ya da bu oranlardan düşük olduğu görülmektedir.

İkinci TUR-M (Re-TUR-M); T1 tümörler, inkomplet rezeksiyon ve detrusor kas tabakasının örneklenemediği durumlarda yapılır. Re-TUR-M'nin temelde üç adet amacı vardır. Bunlar rezidü hastalığı temizlemek, doğru evreleme yapmak için daha önce rezeke edilen bölgeyi tekrar rezeke etmek, prostatik üretra tutulumu gibi ek klinik bilgileri elde etmektir.

Kasa invaze olmayan Ta ve T1 tümörleri ele alan 8409 hastanın yer aldığı bir meta analiz T1 tümörlerde rezidüel tümör oranının %51 olduğu, kasa invaze hastalığa progrese olma oranının ise %8 olduğunu gösterdi (150).

T1 evre tümörlü 3556 hastanın yer aldığı başka bir meta analizde; ilk rezeksiyonda detrusor kas örnekleme yapılmış 1556 kişilik grupta bile %58 oranında rezidü tümör olduğu, %11 oranında ise düşük evreleme görüldüğü saptandı (172). Re-TUR-M'nin nüksüz sağ kalımı artırdığı, progresyonsuz kansere özgü sağ kalımı artırdığı gösterildi (151).

Bizim çalışmamızda da 17 (%23) hastaya ikinci rezeksiyon yapıldı. Bu ikinci rezeksiyon %23,5 hastada inkomplet rezeksiyon, %76,5 oranında ise detrusor kasının örneklenememesi ve/veya T1 tümör olması nedeniyle yapıldı. İkinci rezeksiyon sonucunda 3 (%17.6) hastada rezidü tümör olmadığı, 2 (%11.8) hastada ise T2 evreye progresyon olduğu görüldü. Geri kalan hastalarda ise Ta veya T1 tümör mevcuttu. Çalışmamızda özellikle T2 tümöre progresyon oranı literatür ile tam uyumlu gözükmemektedir.

Mesane kanseri %75 oranında kasa invaze olmayan hastalık ile geri kalan %25'i ise kasa invaze hastalık ile başvururlar. Kasa invaze olmayan hastalık ile başvuran hastaların yaklaşık 1/5'i de kasa invaze hastalığa progrese olacaklardır. T2-T4 evre non metastatik kasa invaze kanserler, çok yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane kanserleri, BCG'ye refrakter kasa invaze olmayan mesane kanserleri, endoskopik rezeksiyonlar ve de intravezikal instilasyonlar ile tedavi edilemeyen yaygın tümörlü hastalar radikal sistektominin temel endikasyonlarını oluşturur. Bu endikasyonlara sahip olan hastalar için temel tedavi Radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu operasyondur. Radikal sistektominin morbidite ve mortalitesi nedeni zaman içerisinde mesane koruyucu yaklaşımlar da benzer onkolojik sonuçlara sahip olma hedefi ile ortaya çıkmıştır. Bu mesane koruyucu yaklaşımlar temel olarak kemoterapi-radyoterapi ve trimodal tedaviden oluşmaktadır. 2023 yılında yayınlanmış çok merkezli retrospektif bir çalışmada 440 hastaya radikal sistektomi yapılmış 282 hastaya trimodal tedavi uygulanmıştır. Bu çalışma sonucunda iki grubun onkolojik sonuçlarının birbirine yaklaştığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada trimodal tedavi için seçilen hasta grubunda hidronefroz olan, 7 cm'den büyük tümörleri olan hastalar çalışmaya dahil edilmemişti (173).

Radikal sistektomide yapılan standart pelvik lenf nodu diseksiyonu medialde sınırın üreter olduğu ve internal iliak, presakral, obturator fossa ve eksternal iliak lenf nodlarını, kranialde common iliak lenf nodlarını, kaudalde sirkumfleks iliak ven sınırının oluşturduğu Cloquet lenf nodlarının çıkarılmasını içerir. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu kranialde aortik bifurkasyona kadar devam eder. Süper genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu ise kranialde inferior mezenterik arter seviyesine kadar olan lenf nodlarının çıkarılması işlemini içerir (174).

Kasa invaze mesane kanserli hastalar üzerine yapılan bir otopsi çalışması 367 olguyu içeriyordu. Bu çalışmaya göre 215 (%59) hastada lenf nodu pozitif olduğu gösterildi (175).

Lenf nodu diseksiyonun mesane kanseri tedavisindeki yerini ve diseksiyonun hangi sınırlarda yapılması gerektiğini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Farklı lenf nodu diseksiyonu tiplerinin onkolojik sonuçlarını değerlendiren bir meta analiz lenf nodu diseksiyonu yapılmasının, yapılmamasına göre çok daha iyi onkolojik sonuçlara yol açtığını gösterdi. Yine aynı meta analiz standart lenf nodu diseksiyonu ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu karşılaştırıldığında genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılmasının sağ kalım açısından faydalı olmadığı, bunun yanında morbidite riskini de artırdığını gösterdi (176).

Çalışmamızda toplam popülasyonun %16,2'sine (12 hasta) radikal sistektomi ve standart lenf nodu diseksiyonu operasyonu yapılmıştır. Lenf nodu diseksiyonu sonucunda %50 hastada patolojik lenf nodu bulunmuştur. Bu oranın literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların tümü kasa invaze hastalık nedenli operasyon yapılan hastalar değildir. 4 hastaya mesaneyi tama yakın dolduran tümör varlığı nedeniyle, bir hastaya ise BCG'ye refrakter çok yüksek riskli tümör nedeniyle radikal sistektomi operasyonu yapıldı. TUR-M materyalinde kas invaziv olmayan tümör (Ta, T1) olmasına rağmen; mesaneyi tama yakın dolduran tümör varlığı ya da BCG'ye refrakter çok yüksek riskli tümör nedeniyle sistektomi yapıp sistektomi patolojisi T2 ve üzeri olarak raporlanan, upgrade gösteren tümör sayısı 3 olarak görüldü. Bu toplam sistektomi yapılan hasta sayısının %25'ini oluşturmaktadır.

2018 yılında Panebianco ve ark. tanımladığı VI-RADS skarlama sistemini tanımladı. Tanımlama sırasında bu skarlama sisteminin olası faydalarını açıkladılar. Tümör boyutu ve muhtemel evreyi tahmin edip tedavi planını belirlemede kullanılabileceğini, kasa invaze tümörler için de hangi tümörlerin neoadjuvan kemoterapilerden fayda görebileceğini, tedavi sonrası tedaviye yanıtı öngörmek için kullanılabileceğini gösterdiler. Özellikle kasa invaze olan ve olmayan tümörleri ayırabileceğini belirttiler (25).

VI-RADS skoru tanımlandıktan sonra hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmaların birçoğu VI-RADS skorunun kasa invaze ve kasa invaze olmayan tümörü ayırmada hangi kesme değerinin kullanılmasının daha doğru olacağı ile ilgiliydi.

Del Guidice ve ark. yaptığı çalışmada kasa invaze tümörü tanımlamak için VI-RADS ≥ 3 kesme değerini kullandılar. Çalışma 231 hastadan oluşuyordu. MpMRI 'ın KIOMK'ni kasa invaze mesane kanserinden ayırt etme performansı %91,9 (95% güven aralığı [GA]: 82,2-97,3) gösterdi. VI-RADS skarlama sırasında okuyucular arası uyumun genel olarak iyi olduğu gösterildi (26).

Metwally ve ark. yaptıkları çalışmada 331 hasta yer alıyordu. Çalışmalarında VI-RADS skoru dağılımı 9 (%20,8) hasta VI-RADS 1, 78 (%23,6) hasta VI-RADS 2, 24 (%7,3) hasta VI-RADS 3, 23 (%6,9) hasta VI-RADS 4 ve 137 (%41,4) hasta VI-RADS 5 idi. VI-RADS skorları ile kas invazyonu arasındaki ilişkiyi ise VIRADS 2,3,4 ve 5 için sırası ile 24,4, %58,3, %87 ve %99,2 olarak gösterdiler. Yaptıkları çalışmada VI-RADS 1 olarak raporlanan tüm hastaların TUR-M sonuçlarına göre kasa invaze olmayan mesane tümörü olduğunu gösterdiler. Kasa invazyon riskini belirlemede en iyi kesme değerinin VI-RADS >3 olduğunu gösterdiler. Mesane kanserinde kas invazyonunu öngermede VI-RADS 4 ve 5'in kas invaze hastalığı gösterdiği kabul edildiğinde %84,1 duyarlılığa, %92,3 özgüllüğe, %92,5 pozitif öngörü değerine, %83,6 negatif öngörü değerine sahip olduğunu gösterdiler. VI-RADS skarlama sisteminin ikincil rezeksiyon yerine kullanılamayacağını ifade ettiler. Bunu da çalışmalarında VI-RADS 2 ve 3 skoru alan hastalarda önemli derecede yüksek kas invazyonu görülme oranlarına dayandırdılar. Fakat VI-RADS 4 ve 5 skorlarında çok yüksek derecede kas invazyonu olması nedeni bu skorlara sahip hastaların pozitif idrar sitolojisi de mevcut ise hastalara TUR-M gerek kalmadan

radikal sistektomi yapılabileceğini ifade ettiler. Çalışmalarında VI-RADS ile ilişkili olabilecek tümör boyutu, yeri, lenf nodu invazyonu gibi klinik veriler ile VI-RADS skoru arasındaki ilişkiyi araştırmadılar (27).

70 hastadan oluşan ve VI-RADS'ın kas invazyonunu tahmin etmede tanısıl başarısını araştıran retrospektif bir çalışma kas invazyonu için eşik değer VI-RADS ≥ 3 olduğunda VI-RADS ≥ 4 olmasına göre yanlış pozitif sonuçların daha fazla olduğunu gösterdi. VI-RADS ≥ 4 olduğunda VI-RADS ≥ 3 'e göre daha yüksek bir özgülle sahip olduğunu gösterdi. ROC analizi, duyarlılık ve özgüllük beraber değerlendirildiğinde de VI-RADS ≥ 4 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyi sonuçlar gösterdi (27).

Cezayeri ve ark. 2022 yılında yayınladığı bir VI-RADS'ın kasa invaziv mesane kanserinde tanısıl doğruluğunu araştıran bir meta analiz 22 adet makalenin incelenmesinden oluşuyordu. Bu makalelerin 7 tanesinde 1,5 T cihaz, 13'ünde 3 T cihaz ve 2 tanesinde hem 1,5 T hem de 3 T cihaz kullanıldı. Kas invazyonu için eşik değer VI-RADS ≥ 3 olduğunda duyarlılık ve özgüllüğü %89 ve %84 idi. Eşik değer VI-RADS ≥ 4 olduğunda ise %77 ve %94 olduğu görüldü. Çalışmalarında VI-RADS ≥ 3 eşik değerinin duyarlılığı daha yüksek olduğu kas invazyonu için kullanılması gerektiğini savundular. VI-RADS skorlamasının duyarlılığının TUR-M'ye kıyasla daha yüksek olduğunu gösterdiler. Bunun nedeni TUR-M'nin detrusor kas örneklenememesi, inkomplet rezeksiyon ve T1 evre tümörlerde eksik evreleme riskine sahip olmasını gösterdiler. Bu çalışmada da VI-RADS ile klinik veya MRI bulgularının ilişkisi araştırılmadı (177).

Ueno ve ark. 2021 yılında yatıkları retrospektif çalışma 91 hasta içeriyordu. 1,5 T ve 3 T MRI kullandılar. VI-RADS skoru deneyimli okuyucular arasında ortaları düzeyde uyum gösteriyordu ($\kappa = 0,60-0,80$). Deneyimli radyologlar arasında kasa invaze mesane kanseri VI-RADS 1 olarak puanlanan vakaların %0'ında, VI-RADS 2'nin %17,5-29,0'ında, VI-RADS 3'ün %11,1-66,7'sinde, VI-RADS 4'ün %85,0-96,2'sinde ve VI-RADS 5'in %89,5-100'ünde mevcuttu. Deneyimsiz radyologlar arasında bu oranlar VI-RADS 1 için %0, VI-RADS 2 için %24,2-24,3, VI-RADS 3 için %58,8-63,6, VI-RADS 4 için %68,2-68,8 ve VI-RADS 5 için %100 idi (178). Bizim çalışmamızda kas invazyonunu öngermeye her skor için daha başarılı sonuçlar elde edildi.

3 T MRI kullanılan 32 hastalık bir çalışmada VIRADS 1 ve 2 skoru almış tüm hastalar kasa invaze olmayan mesane kanseri idi. VI-RADS 4 ve 5 skoru almış tüm hastalar ise kasa invaze mesane kanseri idi. VI-RADS 3 skoru ile patoloji sonuçlarının tam uyumlu olmadığını, kas invazyonunun belirsiz olduğunu belirttiler. Çalışma sonucunda kas invazyonunu tahmin etmek için VI-RADS>3 eşik değerinin kullanılmasının daha iyi sonuçlar vereceğini gösterdiler (179).

Literatürde kas invazyonu kesme değeri için hem VI-RADS>3 hem de VI-RADS ≥ 3 kullanılmıştır. Literatürde VI-RADS >3 kesme değerini kullanan yazıların fazlalığı, bu kesme değeri ile daha özgül sonuçlar alınması, yanlış pozitif olgu sayısının azalması nedeniyle biz de kesme değeri olarak VI-RADS> 3'ü kullandık.

Çalışmamızda VI-RADS>3 grubunda hiçbir hastada Ta tümör görülmedi. 6 (%25) hastada T1 tümör, 18 (%75) hastada T2 tümör görüldü. VI-RADS ≤ 3 grubunda 29 hastada (%58) Ta tümör, 20 (%40) hastada T1 tümör, 1 (%2) hastada ise T2 tümör görüldü. VI-RADS>3 grubunda tümör evresi VI-RADS ≤ 3 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0,001$). VI-RADS>3 grubunda hiçbir hastada low grade tümör izlenmezken, geri kalan 24 (%100) hastanın tamamında high grade tümör görüldü. Bulgularımız VI-RADS'ın kas invazyonunu öngörmedeki başarısını doğruladı.

Panebianco ve ark. 2023 yılında yayınladıkları makalede deneyimli ürologlar, radyologlar, radyasyon onkologları, medikal onkologlar ve hasta temsilcilerinin yer aldığı bir grubun VI-RADS'ın kullanımı ile ilgili ortak fikirlerini yayınlamıştır. T1 ile T2 evre tümörleri, T2 ile T3 tümörleri, T3 ile T4 tümörleri operasyon öncesi ayırt etmek için MRI ve VIRADS'ın güvenilir olduğu bu nedenle her zaman TUR-M'den önce MRI çekimini önerdiler. Patolojide kas invazyonu olmamasına rağmen MRI'da kas invazyonu şüphesi olduğunda VI-RADS kullanımını önerdiler. CIS tanısı ve takibi için MRI kullanılmaması gerektiğini belirttiler (28).

Bizim çalışmamızda da VI-RADS invazyon derecesi ile kas invazyonu olan ve olmayan grupların ilişkisi incelendiğinde; kas invazyonu olmayan 55 hastanın 49 (%89,1)'unun VI-RADS ≤ 3 olduğu, kas invazyonu olan 19 hastanın 18 (%94,7)'inin VI-RADS >3 olduğu görüldü ($p<0,001$).

MRI’da indeks lezyonların lokalizasyonlarının VI-RADS skoru ve sistoskopi bulgularıyla kıyaslandığı bir çalışma 61 hastadan oluşuyordu. VI-RADS' ın tanısal doğruluğu, özellikle mesane boynu, trigon, kubbe ve arka ve ön duvarlarda bulunan tümörler için, sistoskopiden daha yüksekti. Lateral duvarda veya üreter orifisinde bulunan tümörler için ise sistoskopiden daha düşüktü. Bu çalışmanın retrospektif olması, örneklem küçüklüğü ve de VI-RADS skorunun indeks lezyona göre puanlanması dolayısıyla sistoskopi ve MRI bulgularının yanı sıra değerlendirilmesi ihtimalleri akıldan tutulmalıdır (180).

Bizim çalışmamızda VI-RADS>3 grubunda 11 (%45,8) hastada trigonda tümör mevcut iken, VI-RADS≤3 grubunda ise 5(%10) hastada trigonda tümör mevcuttu. Trigonda tümör mevcudiyeti yönünden bu iki grup kıyaslandığında VI-RADS>3 grubunda VI-RADS≤3 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti (p=0,002)

Oğuz ve ark. 80 hasta ve 1,5 T cihaz kullanılarak yaptığı çalışmasında VI-RADS skorlaması ilişkili faktörleri araştırmışlardır. VI-RADS skoru puanlamasının doğruluğunun ile cinsiyet, yaş, boyut, tümör sayısı, lokalizasyonu ve morfolojisi ile ilişkisini incelediler. Flat tümörlerin varlığında patoloji raporları ile uyumsuz VI-RADS skoru riskinin 1,87 kat artırdığını gösterdiler. Bunun yanında 3 cm’den büyük tümörlerin de VI-RADS skorlamasında yanılsamalara neden olduğunu gösterdiler (29)

Biz ise çalışmamızda VI-RADS’ın yanlış yorumlanmasına neden olan faktörlerden ziyade VI-RADS skorunu kategorize ederek yüksek VI-RADS kategorisi ile ilişkili klinik ve patolojik faktörleri ortaya koyduk.

Mesane kanserinin lokal evrelemesi ve mesane kanserindeki lenf nodu invazyonu hakkındaki bir çalışma VI-RADS skora sisteminin MpMRI raporlamasını standartize ederek primer ve tekrarlayan tümörlerin tespitinin daha iyi yapılmasına katkı sağladığı ve de lokal evrelemenin doğruluğunu artırdığını gösterdi (181) Biz de çalışmamızda MRI lenf nodu invazyonu pozitif olan hastaların %85’inde sistektomide de patolojik lenf nodunun pozitif olduğunu, MRI’da lenf nodu negatif olan 5 hastanın tümünde sistektomide de lenf nodu negatif olduğunu

gösterdik. MRI lenf nodu tutulumu ile sistektomide lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulduk ($p<0,001$).

VI-RADS ile ilgili yapılan tüm çalışmalar temelde skorumanın doğruluğunu yapmak ve de okuyucular arasında uyumunu araştırmak üzerineydi. Biz diğer çalışmalardan farklı olarak kas invazyonunu tahmin edebilmek için VI-RADS dışında diğer faktörleri de araştırdık. Böylece VI-RADS ile ilişkili hem klinik hem de radyolojik parametreleri sunduk. Bu parametreler arasında yaptığımız lojistik regresyon analizi kas invazyonu varlığı için en önemli prediktör yüksek VIRADS skoru olduğunu gösterdik ($p=0,008$).





6. SONUÇ

2018 yılında VI-RADS skrolama sistemi mesane kanserinde kas invazyonunu öngörmek amacı ile tanımlandı. Daha sonra yayımlanan çalışmalar bu skorlamayı doğruladı ve farklı okuyucular arasında da yüksek uyumlu olduğunu gösterdi. Biz de çalışmamızda VI-RADS skorunun kas invazyonunu tespit etmedeki başarısını gösterdik.

VI-RADS mesane kanserinde kas invazyonunu tahmin edebildiği için TUR-M sırasında oluşan eksik evrelemelerin önüne geçebilir. Eksik evreleme dışında muhtemel ikinci rezeksiyon yapılacak hastaları belirleyebilir ve hatta gereksiz Re-TUR-M'lerin önüne geçebilir. Yüksek hasta sayılı merkezlerde TUR-M materyallerinin patolojik incelenmesi ve raporlanmasında gecikmeler olabilmektedir. Gerek ilk TUR-M gerekse Re-TUR-M patoloji sonuçlarındaki gecikmeler hastanın alması gereken olan intravezikal tedavilerinde de gecikmeye yol açacaktır. Bu durum göz önüne alındığında gereksiz Re-TUR-M'lerin önüne geçerek hastaların intravezikal tedaviye vakit kaybetmeden başlamalarını sağlayacak böylece nüks ve progresyon riski hastalar için azalacaktır. Gereksiz operasyon sayısının azalması cerrahi komplikasyon ve anesteziye ait risklerden de hastaları koruyacaktır. Bunun yanında sağlık harcamalarını da azaltacaktır.

Radikal sistektominin >3 aydan fazla gecikmesinin mesane kanserinde kötü prognoz faktör olduğu bilinmektedir. Bu nedenle patolojik tanısal gecikmeler veya ikincil TUR-M sonrası patolojik evre progresyonları da göz önünde bulundurulduğunda; İlk TUR-M patoloji sonucu kasa invaze tümör olarak raporlanmamasına rağmen VI-RADS skoru 4-5 gibi kasa invazyon riskinin çok yüksek olduğunu gösteren bir skor varlığında hastalara erken radikal sistektomi önerilebilir.

TUR-M'deki lenfovasküler invazyon ile MRI'daki lenf nodu pozitifliğinin ilişkisini ve MRI'daki lenf nodu pozitifliği ile sistektomideki lenf nodu invazyonu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişkiyi ortaya koyarak MRI'ın lokal invazyon ve lokal evrelemedeki gücünü ortaya koyduk. Bu sayede hastaların evrelemesi tanı anında çok daha doğru yapılabilecektir.

MpMRI ile elde edilen MRI tümör morfolojisi, MRI tümör temas uzunluğu, MRI tümör çapı, MRI tümör temas uzunluğu / tümör çapı, MRI tümör aksiyel en geniş çap, VIRADS skoru, hidroüreteronefroz varlığı ve MRI lenf nodu invazyonu varlığı gibi ek parametreler hastalığın yönetiminde fayda sağlayacaktır. Biz bu çalışmamızda sayılan parametreler ile kas invazyonu arasında anlamlı bir ilişki de göstererek bunu ispatlamış olduk. Bu parametrelerden de kas invazyonu varlığı için en önemli prediktörün yüksek VIRADS skoru olduğunu gösterip VI-RADS skorlamasının mesane kanseri klinik yönetiminde ne kadar önemli olabileceğini ortaya koyduk ($p=0,008$).

Şu anki bilgilerimiz ışığında VI-RADS skorlama sistemi mesane kanserinin tanısı için altın standart olan sistoskopinin yerini almamaktadır; fakat kasa invaze hastalığı öngörme, lokal evreleme, lenf nodu invazyonu, tedaviye olan yanıt gibi birçok konuda çok değerli bilgiler sunmaktadır.

Bu değerli bilgiler ışığında VI-RADS skorlama sisteminin ilerleyen yıllarda hastaların risk gruplarını belirleme, Re-TUR-M ve sistemik tedavi adaylarını öngörme, tedaviye yanıt izleme, hastalık takibinde kullanım gibi birçok konuda mesane kanserinin klinik yönetiminde kullanılacağını düşünüyoruz. Bu konu hakkında daha büyük hasta serileri ile ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.
2. Aydın S. Türkiye’de Üriner Sistem Kanserlerin Görülme Sıklığı. *Türk Üroloji.*
3. Reuter VE. The pathology of bladder cancer. *Urology.* 2006;67(3):11-7.
4. Compérat E, Larré S, Roupert M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Archiv.* 2015;466:589-94.
5. Van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *European urology.* 2009;56(3):430-42.
6. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013;63(2):234-41.
7. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, Akdas A, Jakse G, Herr HW, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol.* 1995;2 Suppl 2:8-22.
8. Aaronson DS, Walsh TJ, Smith JF, Davies BJ, Hsieh MH, Konety BR. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int.* 2009;104(4):506-9; discussion 9-10.
9. Suarez-Ibarrola R, Soria F, Abufaraj M, D’Andrea D, Preto M, Gust KM, et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU Int.* 2019;123(4):646-50.
10. Brausi M. [Transurethral resection of bladder cancer: a simple and diffusely-performed technique but with controversial outcomes]. *Urologia.* 2013;80(2):127-9.

11. 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 Int.* 2012;110(2 Pt 2):E76-9.
12. Yanagisawa T, Mori K, Motlagh RS, Kawada T, Mostafaei H, Quhal F, et al. En Bloc Resection for Bladder Tumors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Its Differential Effect on Safety, Recurrence and Histopathology. *J Urol.* 2022;207(4):754-68.
13. D'Andrea D, Soria F, Hurle R, Enikeev D, Kotov S, Régnier S, et al. En Bloc Versus Conventional Resection of Primary Bladder Tumor (eBLOC): A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Eur Urol Oncol.* 2023;6(5):508-15.
14. 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. *Eur Urol.* 2010;57(5):843-9.
15. Ark JT, Keegan KA, Barocas DA, Morgan TM, Resnick MJ, You C, et al. Incidence and predictors of understaging in patients with clinical T1 urothelial carcinoma undergoing radical cystectomy. *BJU international.* 2014;113(6):894-9.
16. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, Joniau S, Vander Eeck K, Serretta V, et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guérin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol.* 2015;67(1):74-82.
17. Baltacı S, Bozlu M, Yıldırım A, Gökçe M, 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 Int.* 2015;116(5):721-6.
18. Chai JL, Roller LA, Liu X, Lan Z, Mossanen M, Silverman SG, et al. Performance of VI-RADS in predicting muscle-invasive bladder cancer after transurethral resection: a single center retrospective analysis. *Abdom Radiol (NY).* 2024;49(5):1593-602.

19. Tan WS, Sarpong R, Khetrapal P, Rodney S, Mostafid H, Cresswell J, et al. Can Renal and Bladder Ultrasound Replace Computerized Tomography Urogram in Patients Investigated for Microscopic Hematuria? *J Urol*. 2018;200(5):973-80.
20. Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, Sahni VA, Geller NL, Silverman SG. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(3):663-71.
21. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. *Eur Radiol*. 2006;16(12):2670-86.
22. Kim B, Semelka RC, Ascher SM, Chalpin DB, Carroll PR, Hricak H. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology*. 1994;193(1):239-45.
23. Mallampati GK, Siegelman ES. MR imaging of the bladder. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2004;12(3):545-55, vii.
24. Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, Mulcahy KA, Bankart MJ. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clin Radiol*. 2011;66(12):1140-5.
25. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol*. 2018;74(3):294-306.
26. Del Giudice F, Barchetti G, De Berardinis E, Pecoraro M, Salvo V, Simone G, et al. Prospective Assessment of Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) and Its Clinical Impact on the Management of High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Patients Candidate for Repeated Transurethral Resection. *Eur Urol*. 2020;77(1):101-9.
27. Metwally MI, Zeed NA, Hamed EM, Elshetry ASF, Elfwakhry RM, Alaa Eldin AM, et al. The validity, reliability, and reviewer acceptance of VI-RADS in assessing muscle invasion by bladder cancer: a multicenter prospective study. *Eur Radiol*. 2021;31(9):6949-61.
28. Panebianco V, Briganti A, Boellaard TN, Catto J, Comperat E, Efstathiou J, et al. Clinical application of bladder MRI and the Vesical Imaging-Reporting and Data System. *Nat Rev Urol*. 2024;21(4):243-51.

29. Oğuz U, Bekçi T, Öğreden E, Aslan S, Duman A, Demirelli E, et al. Prospective assessment of VI-RADS score in multiparametric MRI in bladder cancer: accuracy and the factors affecting the results. *Diagn Interv Radiol*. 2022;28(5):396-402.
30. Zhang X, Wang Y, Wang Y, Zhang J, Zhang J, Zhang L, et al. MRI evaluation of vesical imaging reporting and data system for bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Imaging*. 2024;24(1):49.
31. Rehman S, Ahmed D. Embryology, Kidney, Bladder, and Ureter. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
32. Libretti S, Aeddula NR. Embryology, Genitourinary. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
33. Moore KL PTKYİEb, Dalçık H YMe, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2008: 243-61.
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. Kumar R, Harilal S, Abdelgawad MA, Ghoneim MM, Kumar A, Mathew B. Urachal carcinoma: The journey so far and the road ahead. *Pathol Res Pract*. 2023;243:154379.
36. Bazira PJ. Anatomy of the lower urinary tract. *Surgery (Oxford)*. 2022;40(8):489-500.
37. Mahadevan V. Anatomy of the lower urinary tract. *Surgery (Oxford)*. 2016;34(7):318-25.
38. Patel AK, Chapple CR. Anatomy of the lower urinary tract. *Surgery (Oxford)*. 2008;26(4):127-32.
39. Birder L, De Groat W, Mills I, Morrison J, Thor K, Drake M. Neural control of the lower urinary tract: peripheral and spinal mechanisms. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society*. 2010;29(1):128-39.
40. De Groat WC. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Urologic Clinics of North America*. 1993;20(3):383-401.

41. Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008(218):12-20.
42. Van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol.* 2016;45(3):857-70.
43. Sturgeon SR, Hartge P, Silverman DT, Kantor AF, Linehan WM, Lynch C, et al. Associations between bladder cancer risk factors and tumor stage and grade at diagnosis. *Epidemiology.* 1994;5(2):218-25.
44. Al Hussein Al Awamlh B, Shoag JE, Ravikumar V, Posada L, Taylor BL, van der Mijn JC, et al. Association of Smoking and Death from Genitourinary Malignancies: Analysis of the National Longitudinal Mortality Study. *J Urol.* 2019;202(6):1248-54.
45. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer.* 2000;86(2):289-94.
46. Rink M, Zabor EC, Furberg H, Xylinas E, Ehdaie B, Novara G, et al. Impact of smoking and smoking cessation on outcomes in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Eur Urol.* 2013;64(3):456-64.
47. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract.* 2002;10(6):311-22.
48. Zhang Y, Birmann BM, Han J, Giovannucci EL, Speizer FE, Stampfer MJ, et al. Personal use of permanent hair dyes and cancer risk and mortality in US women: prospective cohort study. *Bmj.* 2020;370:m2942.
49. Steineck G, Plato N, Norell SE, Hogstedt C. Urothelial cancer and some industry-related chemicals: an evaluation of the epidemiologic literature. *Am J Ind Med.* 1990;17(3):371-91.
50. Weistenhofer W, Blaszkewicz M, Bolt HM, Golka K. N-acetyltransferase-2 and medical history in bladder cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. *J Toxicol Environ Health A.* 2008;71(13-14):906-10.
51. 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 J Urol.* 2007;25(3):285-95.

52. Boice Jr JD, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiation research*. 1988;116(1):3-55.
53. Neugut AI, Ahsan H, Robinson E, Ennis RD. Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer*. 1997;79(8):1600-4.
54. La Vecchia C, Negri E. Nutrition and bladder cancer. *Cancer Causes & Control*. 1996;7:95-100.
55. 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;10(5):453-8.
56. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E. Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *American journal of epidemiology*. 2000;152(12):1145-53.
57. Nomura A, Heilbrun LK, Morris JS, Stemmermann GN. Serum selenium and the risk of cancer, by specific sites: case-control analysis of prospective data. *Journal of the National Cancer Institute*. 1987;79(1):103-8.
58. Xu Y, Huo R, Chen X, Yu X. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8588.
59. Adil M, Khan RA, Ghosh P, Venkata SK, Kandhare AD, Sharma M. Pioglitazone and risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies using real-world data. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2018;6(2):61-8.
60. Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *New England Journal of Medicine*. 1985;313(5):292-5.
61. 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.
62. Rosenberg L, Sowmya Rao R, Palmer JR, Strom BL, Zaubler A, Warshauer ME, et al. Transitional cell cancer of the urinary tract and renal cell cancer in relation to acetaminophen use (United States). *Cancer Causes & Control*. 1998;9:83-8.

63. Levine LA, Richie JP. Urological complications of cyclophosphamide. *J Urol.* 1989;141(5):1063-9.
64. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(7):524-30.
65. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1-241.
66. Honeycutt J, Hammam O, Fu CL, Hsieh MH. Controversies and challenges in research on urogenital schistosomiasis-associated bladder cancer. *Trends Parasitol.* 2014;30(7):324-32.
67. Mapulanga V, Labib M, Bowa K. Pattern of bladder cancer at university teaching hospital, Lusaka, Zambia in the era of HIV epidemic. *Medical Journal of Zambia.* 2012;39(1):22-6.
68. Groeneveld A, Marszalek W, Heyns C. Bladder cancer in various population groups in the greater Durban area of KwaZulu-Natal, South Africa. *British journal of urology.* 1996;78(2):205-8.
69. Mohammed A, Edino S, Ochicha O, Gwarzo A, Samaila A. Cancer in Nigeria: a 10-year analysis of the Kano cancer registry. *Nigerian Journal of Medicine.* 2008;17(3):280-4.
70. Martin JW, Carballido EM, Ahmed A, Farhan B, Dutta R, Smith C, et al. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. *Arab J Urol.* 2016;14(3):183-91.
71. Prudnick C, Morley C, Shapiro R, Zaslau S. Squamous cell carcinoma of the bladder mimicking interstitial cystitis and voiding dysfunction. *Case Rep Urol.* 2013;2013:924918.
72. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2006;3(6):327-40.
73. Ng KL. The Etiology of Bladder Cancer. In: Barber N, Ali A, editors. *Urologic Cancers.* Brisbane (AU): Exon Publications Copyright: The Authors; 2022.
74. McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol.* 2006;163(3):236-44.

75. Miyamoto H, Yang Z, Chen YT, Ishiguro H, Uemura H, Kubota Y, et al. Promotion of bladder cancer development and progression by androgen receptor signals. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(7):558-68.
76. Imada S, Akaza H, Ami Y, Koiso K, Ideyama Y, Takenaka T. Promoting effects and mechanisms of action of androgen in bladder carcinogenesis in male rats. *Eur Urol.* 1997;31(3):360-4.
77. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, Hernandez R, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *European urology.* 2008;53(5):992-1002.
78. 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.
79. Liu S, Yang T, Na R, Hu M, Zhang L, Fu Y, et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(6):951-8.
80. Martin C, Leiser CL, O'Neil B, Gupta S, Lowrance WT, Kohlmann W, et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(5):527-33.
81. Figueroa JD, Ye Y, Siddiq A, Garcia-Closas M, Chatterjee N, Prokunina-Olsson L, et al. Genome-wide association study identifies multiple loci associated with bladder cancer risk. *Hum Mol Genet.* 2014;23(5):1387-98.
82. Van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Bodmer D, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet.* 2010;47(7):464-70.
83. 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 Dev.* 2009;23(6):675-80.
84. Knowles MA. Role of FGFR3 in urothelial cell carcinoma: biomarker and potential therapeutic target. *World J Urol.* 2007;25(6):581-93.
85. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a

- risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *The Journal of urology*. 1989;141(2):350-5.
86. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*. 2016;117(5):783-6.
 87. Loo RK, Lieberman SF, Slezak JM, Landa HM, Mariani AJ, Nicolaisen G, et al., editors. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clinic Proceedings*; 2013: Elsevier.
 88. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *The Journal of urology*. 2012;188(6S):2473-81.
 89. Sharma S, Ksheersagar P, Sharma P. Diagnosis and treatment of bladder cancer. *Am Fam Physician*. 2009;80(7):717-23.
 90. Hilton S, Jones LP. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(4):863-910.
 91. Heneghan JP, Kim DH, Leder RA, DeLong D, Nelson RC. Compression CT urography: a comparison with IVU in the opacification of the collecting system and ureters. *Journal of computer assisted tomography*. 2001;25(3):343-7.
 92. McKibben MJ, Woods ME. Preoperative imaging for staging bladder cancer. *Curr Urol Rep*. 2015;16(4):22.
 93. 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.
 94. Papalia R, Simone G, Grasso R, Augelli R, Faiella E, Guaglianone S, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients selected for radical cystectomy: detection rate of pelvic lymph node metastases. *BJU Int*. 2012;109(7):1031-6.
 95. Johnson W, Taylor MB, Carrington BM, Bonington SC, Swindell R. The value of hyoscine butylbromide in pelvic MRI. *Clin Radiol*. 2007;62(11):1087-93.
 96. Panebianco V, Barchetti F, de Haas RJ, Pearson RA, Kennish SJ, Giannarini G, et al. Improving Staging in Bladder Cancer: The Increasing Role of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol Focus*. 2016;2(2):113-21.

97. Barentsz JO, Ruijs SH, Strijk SP. The role of MR imaging in carcinoma of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;160(5):937-47.
98. Zhou G, Chen X, Zhang J, Zhu J, Zong G, Wang Z. Contrast-enhanced dynamic and diffusion-weighted MR imaging at 3.0T to assess aggressiveness of bladder cancer. *Eur J Radiol.* 2014;83(11):2013-8.
99. Wong-You-Cheong JJ, Woodward PJ, Manning MA, Davis CJ. From the archives of the AFIP: Inflammatory and nonneoplastic bladder masses: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2006;26(6):1847-68.
100. Narumi Y, Kadota T, Inoue E, Kuriyama K, Horinouchi T, Kasai K, et al. Bladder wall morphology: in vitro MR imaging-histopathologic correlation. *Radiology.* 1993;187(1):151-5.
101. El-Assmy A, Abou-El-Ghar ME, Refaie HF, Mosbah A, El-Diasty T. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in follow-up of superficial urinary bladder carcinoma after transurethral resection: initial experience. *BJU Int.* 2012;110(11 Pt B):E622-7.
102. Bajramovic S, Alic J, Skopljak E, Chikha A, Vesnic S, Smajilbegovic V, et al. Renal Tuberculosis Following Intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Immunotherapy for the Treatment of Bladder Cancer. *Med Arch.* 2020;74(2):146-50.
103. Ma W, Kang SK, Hricak H, Gerst SR, Zhang J. Imaging appearance of granulomatous disease after intravesical Bacille Calmette-Guerin (BCG) treatment of bladder carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(6):1494-500.
104. Wang HJ, Pui MH, Guan J, Li SR, Lin JH, Pan B, et al. Comparison of Early Submucosal Enhancement and Tumor Stalk in Staging Bladder Urothelial Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;207(4):797-803.
105. Nicola R, Pecoraro M, Lucciola S, Dos Reis RB, Narumi Y, Panebianco V, et al. VI-RADS score system - A primer for urologists. *Int Braz J Urol.* 2022;48(4):609-22.
106. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol.* 2015;33(2):66.e25-31.
107. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol.* 2009;22 Suppl 2:S53-9.

108. Raitanen MP, 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. *Eur Urol*. 2002;41(3):284-9.
109. VandenBussche CJ, Allison DB, Gupta M, Ali SZ, Rosenthal DL. A 20-year and 46,000-specimen journey to Paris reveals the influence of reporting systems and passive peer feedback on pathologist practice patterns. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(6):381-9.
110. Arora S, Singh P, Kumar A, Srivastava N, Kolte S, Yadav A. Impact of Implementing Paris System on Diagnostic Precision and Management of Urinary Bladder Neoplasms. *Indian J Surg Oncol*. 2024;15(2):225-35.
111. Pastorello RG, Barkan GA, Saieg M. Experience on the use of The Paris System for Reporting Urinary Cytopathology: review of the published literature. *J Am Soc Cytopathol*. 2021;10(1):79-87.
112. Meilleroux J, Daniel G, Aziza J, d'Aure DM, Quintyn-Ranty ML, Basset CM, et al. One year of experience using the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(6):430-6.
113. Nabi G, Greene D, O'Donnell MO. Suspicious urinary cytology with negative evaluation for malignancy in the diagnostic investigation of haematuria: how to follow up? *J Clin Pathol*. 2004;57(4):365-8.
114. Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. *Eur Urol*. 2016;69(3):438-47.
115. Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, Clark PE, Svatek RS, Hegarty N, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur Urol*. 2013;63(1):4-15.
116. Tilki D, Burger M, Dalbagni G, Grossman HB, Hakenberg OW, Palou J, et al. Urine markers for detection and surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2011;60(3):484-92.
117. Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Dräger BJ, Sanchez-Carbayo M, Jankevicius F, Racioppi M, et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol*. 2010;28(4):441-8.
118. Gontero P, Montanari E, Roupret M, Longo F, Stockley J, Kennedy A, et al. Comparison of the performances of the ADXBLADDER test and urinary cytology in the follow-up of non-muscle-invasive bladder cancer: a blinded prospective multicentric study. *BJU Int*. 2021;127(2):198-204.

119. Singer G, Ramakrishnan VM, Rogel U, Schötzau A, Disteldorf D, Maletzki P, et al. The Role of New Technologies in the Diagnosis and Surveillance of Non-Muscle Invasive Bladder Carcinoma: A Prospective, Double-Blinded, Monocentric Study of the XPERT© Bladder Cancer Monitor and Narrow Band Imaging© Cystoscopy. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3).
120. D'Andrea D, Soria F, Zehetmayer S, Gust KM, Korn S, Witjes JA, et al. Diagnostic accuracy, clinical utility and influence on decision-making of a methylation urine biomarker test in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2019;123(6):959-67.
121. Rouprêt M, Gontero P, McCracken SRC, Dudderidge T, Stockley J, Kennedy A, et al. Reducing the Frequency of Follow-up Cystoscopy in Low-grade pTa Non-muscle-invasive Bladder Cancer Using the ADXBLADDER Biomarker. *Eur Urol Focus*. 2022;8(6):1643-9.
122. Todenhöfer T, Hennenlotter J, Guttenberg P, Mohrhardt S, Kuehs U, Esser M, et al. Prognostic relevance of positive urine markers in patients with negative cystoscopy during surveillance of bladder cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:155.
123. Kim PH, Sukhu R, Cordon BH, Sfakianos JP, Sjoberg DD, Hakimi AA, et al. Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. *BJU Int*. 2014;114(3):354-9.
124. Beukers W, van der Keur KA, Kandimalla R, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Boormans JL, et al. FGFR3, TERT and OTX1 as a Urinary Biomarker Combination for Surveillance of Patients with Bladder Cancer in a Large Prospective Multicenter Study. *J Urol*. 2017;197(6):1410-8.
125. Valenberg F, Hiar AM, Wallace E, Bridge JA, Mayne DJ, Beqaj S, et al. Validation of an mRNA-based Urine Test for the Detection of Bladder Cancer in Patients with Haematuria. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(1):93-101.
126. Grossman HB, Messing E, Soloway M, Tomera K, Katz G, Berger Y, et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *Jama*. 2005;293(7):810-6.
127. Roobol MJ, Bangma CH, el Bouazzaoui S, Franken-Raab CG, Zwarthoff EC. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). *Urol Oncol*. 2010;28(6):686-90.

128. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011;27(1):3-10.
129. Neuzillet Y, Methorst C, Schneider M, Lebreton T, Rouanne M, Radulescu C, et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol*. 2014;32(8):1135-40.
130. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Stanescu F, Jecu M, Geavlete P. Narrow band imaging cystoscopy and bipolar plasma vaporization for large nonmuscle-invasive bladder tumors--results of a prospective, randomized comparison to the standard approach. *Urology*. 2012;79(4):846-51.
131. Ye Z, Hu J, Song X, Li F, Zhao X, Chen S, et al. A comparison of NBI and WLI cystoscopy in detecting non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized and multi-center study. *Sci Rep*. 2015;5:10905.
132. Howard JM, Wolde SL, Daneshmand S, Lotan Y. Enhanced Endoscopy with IMAGE1 S CHROMA Improves Detection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer During Transurethral Resection. *J Endourol*. 2021;35(5):647-51.
133. 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.
134. Netto GJ, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs—part B: prostate and urinary tract tumors. *European urology*. 2022;82(5):469-82.
135. Lowenthal BM, Sahoo D, Amin MB, Hansel DE. Urothelial proliferation of unknown malignant potential involving the bladder: histopathologic features and risk of progression in de novo cases and cases with prior neoplasia. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2020;144(7):853-62.
136. Compérat E, Amin MB, Berney DM, Cree I, Menon S, Moch H, et al. What's new in WHO fifth edition - urinary tract. *Histopathology*. 2022;81(4):439-46.
137. Soukup V,   apoun O, Cohen D, Hernández 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. *Eur Urol.* 2017;72(5):801-13.
138. Van Rhijn BWG, Hentschel AE, Bründl J, Compérat EM, Hernández V, Čapoun O, et al. Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(2):182-91.
 139. Lamm D, Herr H, Jakse G, Kuroda M, Mostofi FK, Okajima E, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol.* 1998;4(4-5):130-8.
 140. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2017.
 141. 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. *Eur Urol.* 2006;49(3):466-5; discussion 75-7.
 142. 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. *J Urol.* 2009;182(5):2195-203.
 143. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2021;79(4):480-8.
 144. Losa A, Hurle R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol.* 2000;163(1):68-71; discussion - 2.
 145. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2000;164(3 Pt 1):685-9.

146. Van Gils-Gielen RJ, Witjes WP, Caris CT, Debruyne FM, Witjes JA, Oosterhof GO. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South East Cooperative Urological Group. *Urology*. 1995;45(4):581-6.
147. Anderson C, Weber R, Patel D, Lowrance W, Mellis A, Cookson M, et al. A 10-Item Checklist Improves Reporting of Critical Procedural Elements during Transurethral Resection of Bladder Tumor. *J Urol*. 2016;196(4):1014-20.
148. Gallioli A, Diana P, Fontana M, Territo A, Rodriguez-Faba Ó, Gaya JM, et al. En Bloc Versus Conventional Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Single-center Prospective Randomized Noninferiority Trial. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(4):440-8.
149. Mao X, Zhou Z, Cui Y, Zhang Y, Yang M. Outcomes and Complications of Bipolar vs. Monopolar Energy for Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Surg*. 2021;8:583806.
150. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2018;73(6):925-33.
151. Eroglu A, Ekin RG, Koc G, Divrik RT. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(4):698-704.
152. 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 Int*. 2016;118(1):44-52.
153. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*. 1992;19(3):499-508.
154. Lenis AT, Lec PM, Chamie K. Urinary Diversion. *Jama*. 2020;324(21):2222.
155. Russell B, Liedberg F, Khan MS, Nair R, Thurairaja R, Malde S, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Delay in Radical Cystectomy and the Effect on Survival in Bladder Cancer Patients. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(2):239-49.
156. Simone G, Papalia R, Ferriero M, Guaglianone S, Castelli E, Collura D, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *Int J Urol*. 2013;20(4):390-7.

157. Lebre T, Herve JM, Yonneau L, Molinie V, Barre P, Lugagne PM, et al. After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer? *Eur Urol*. 2002;42(4):344-9; discussion 9.
158. Xing W, Zeng S, Xu Z, Xing S, Liu Q. Comparison of Health-Related Quality of Life Between Ileal Conduit Diversion and Orthotopic Neobladder in Women: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2022;12:862884.
159. 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.
160. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist*. 2003;8(6):541-52.
161. Stephenson WT, Holmes FF, Noble MJ, Gerald KB. Analysis of bladder carcinoma by subsite. Cystoscopic location may have prognostic value. *Cancer*. 1990;66(7):1630-5.
162. Ding L, Deng X, Xia W, Wang K, Zhang Y, Zhang Y, et al. Development and external validation of a novel nomogram model for predicting postoperative recurrence-free survival in non-muscle-invasive bladder cancer. *Front Immunol*. 2022;13:1070043.
163. Svatek RS, Clinton TN, Wilson CA, Kamat AM, Grossman HB, Dinney CP, et al. Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy. *Urology*. 2014;84(5):1147-51.
164. Weiner AB, Desai AS, Meeks JJ. Tumor Location May Predict Adverse Pathology and Survival Following Definitive Treatment for Bladder Cancer: A National Cohort Study. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(3):304-10.
165. Lai AL, Law YM. VI-RADS in bladder cancer: Overview, pearls and pitfalls. *Eur J Radiol*. 2023;160:110666.
166. Smith AB, Deal AM, Woods ME, Wallen EM, Pruthi RS, Chen RC, et al. Muscle-invasive bladder cancer: evaluating treatment and survival in the National Cancer Data Base. *BJU Int*. 2014;114(5):719-26.
167. Nallabothula AK, Mudunuri HVV, Nalumaru AS, Kodamanchile V, Varanasi S, Yadlapalli NK, et al. Predicting the Lymphovascular Invasion in Carcinoma Bladder at Transurethral Resection. *Cureus*. 2024;16(6):e62595.

168. Maruniak NA, Takezawa K, Murphy WM. Accurate pathological staging of urothelial neoplasms requires better cystoscopic sampling. *The Journal of urology*. 2002;167(6):2404-7.
169. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *The Journal of urology*. 1999;162(1):74-6.
170. Dutta SC, Smith JA, Shappell SB, Coffey CS, Chang SS, Cookson MS. Clinical under staging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2001;166(2):490-3.
171. Mihalakis A, Mygdalis V, Anastasiou I, Adamakis I, Zervas A, Mitropoulos D. Completeness of first resection of bladder tumour depending on seniority of the surgeon. *Eur Urol*. 2008;7(3):138.
172. 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. *Eur Urol Focus*. 2018;4(4):558-67.
173. Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, Lajkosz K, Kuk C, Miranda G, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *Lancet Oncol*. 2023;24(6):669-81.
174. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, Dorin RP, Cai J, Roth B, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol*. 2011;186(4):1261-8.
175. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int*. 1999;62(2):69-75.
176. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014;66(6):1065-77.
177. Jazayeri SB, Dehghanbanadaki H, Hosseini M, Taghipour P, Alam MU, Balaji KC, et al. Diagnostic accuracy of vesical imaging-reporting and data system (VI-RADS) in suspected muscle invasive bladder cancer: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Urol Oncol*. 2022;40(2):45-55.

178. Ueno Y, Tamada T, Takeuchi M, Sofue K, Takahashi S, Kamishima Y, et al. VI-RADS: Multiinstitutional Multireader Diagnostic Accuracy and Interobserver Agreement Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216(5):1257-66.
179. Hong SB, Lee NK, Kim S, Son IW, Ha HK, Ku JY, et al. Vesical Imaging-Reporting and Data System for Multiparametric MRI to Predict the Presence of Muscle Invasion for Bladder Cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2020;52(4):1249-56.
180. Kufukihara R, Kikuchi E, Shigeta K, Ogihara K, Arita Y, Akita H, et al. Diagnostic performance of the vesical imaging-reporting and data system for detecting muscle-invasive bladder cancer in real clinical settings: Comparison with diagnostic cystoscopy. *Urol Oncol*. 2022;40(2):61.e1-.e8.
181. Caglic I, Panebianco V, Vargas HA, Bura V, Woo S, Pecoraro M, et al. MRI of Bladder Cancer: Local and Nodal Staging. *J Magn Reson Imaging*. 2020;52(3):649-67.