



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ADJUVAN KEMOTERAPİ UYGULANAN İNVAZİV MESANE KANSERİ  
HASTALARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Dr. Mustafa ŞAHBAZLAR

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2013



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ADJUVAN KEMOTERAPİ UYGULANAN İNVAZİV MESANE KANSERİ  
HASTALARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

**Dr. Mustafa ŞAHBAZLAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Ender KURT**

**Bursa-2013**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Mesane.....	1
Embriyoloji .....	1
Anatomi.....	1
Histoloji.....	2
Mesane Kanseri.....	2
İnsidans ve Epidemiyoloji.....	2
Etiyoloji.....	4
Histopatolojik Sınıflama.....	6
Evrelendirme.....	9
Derecelendirme.....	11
Tümör Yayılımı.....	12
Klinik ve Tanı.....	12
Semptomlar.....	12
Fizik Muayene.....	13
Radyolojik Görüntüleme.....	13
İdrar Sitolojisi.....	14
Sistoskopi.....	15
Prognostik Faktörler.....	15
Prognostik Biyolojik Belirleyiciler.....	16
Tedavi.....	16
Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinde Tedavi.....	16
Kas İnvaziv Mesane Kanserinde Tedavi .....	17
Metastatik Mesane Kanserinde Tedavi.....	20
Mesane Kanserinde Kemoterapi.....	20
Neoadjuvan Kemoterapi.....	20
Adjuvan Kemoterapi.....	22

Gereç ve Yöntem.....	26
Bulgular.....	28
Tartışma ve Sonuç.....	35
Kaynaklar.....	41
Teşekkür .....	47
Özgeçmiş.....	48

## ÖZET

Bu çalışmamızda, invaziv mesane kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi uygulamasının sağkalım ve rekürrense olan etkilerinin araştırılması ve prognoz üzerine etkili faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya, 2003 ile 2013 yılları arasında invaziv mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılmış olan toplam 62 hasta alınmıştır. Bu hastalar sistektomi sonrası adjuvan kemoterapi alan ve almayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup genel ve hastalıksız sağkalım süreleri açısından karşılaştırılmış ve prognoz üzerine etkili risk faktörleri, ileri doğru adimsal cox regresyon modeli kullanılarak incelenmiştir.

Altmışiki hastadan 40'ı, çoğu cisplatin bazlı kemoterapi rejimlerinden [MVAC/MVEC (metotreksat, vinblastin, doksorubisin/ epirubisin, cisplatin), GC (gemsitabin, cisplatin), GCa (gemsitabin, karboplatin) veya tekli gemsitabin] oluşan adjuvan kemoterapi tedavisi [2-6 kür (median 4)] almıştır. Geri kalan 22 hasta herhangi bir adjuvan tedavi almamıştır. Genel sağkalım süresi kemoterapi grubunda 41,3 ay, kontrol grubunda 69,9 aydı ( $p=0,227$ ). 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları kemoterapi ve kontrol gruplarında sırasıyla %50,6 ve %59,9 idi ( $p=0,780$ ). Alt grup analizinde, tümör evresi pT3-4 olan ve lenfovasküler invazyon bulunan hastalarda genel sağkalım oranları kemoterapi grubunda kontrol grubuna göre daha iyi olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi (45,5 aya karşı 19,5 ay,  $p=0,104$ ). Lenf nodu metastazı, prognoza etkili tek faktör olarak bulunmuştur.

Lenf nodu pozitifliği önemli bir prognostik faktördür. Evre pT3-4 ve lenfovasküler invazyon ile, ve/veya lenf nodu metastazı ile birlikte olan invaziv mesane kanseri adjuvan kemoterapiden özellikle fayda görebilir. Bu alt gruplarda adjuvan kemoterapinin rolü, ileriki randomize çalışmalarda araştırılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Mesane kanseri, adjuvan kemoterapi.

## SUMMARY

### **The Assessment of Prognostic Factors in Patients With Invasive Urinary Bladder Cancer Who Received Adjuvant Chemotherapy**

The aim of this study is to research the effects of adjuvant chemotherapy on survival and recurrence in patients with invasive urinary bladder cancer, and to investigate the factors which influencing the prognosis.

A total of 62 patients who had been undergone radical cystectomy due to invasive urinary bladder cancer between the years of 2003 and 2013 were included into the study. These patients were then divided into two groups including the patient treated with adjuvant chemotherapy and no further treatment after cystectomy. These two groups were compared in terms of overall and disease-free survival times and using the forward stepwise cox regression model, possible risk factors on prognosis were investigated.

Fourty out of 62 patients received adjuvant chemotherapy [2-6 cycles (median 4)] that was mainly consisted of cisplatin-based chemotherapy regimens [MVAC/MVEC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin/epirubicin, cisplatin), GC (gemcitabine, cisplatin), GCa (gemcitabine, carboplatin) or gemcitabine as a mono-therapy]. Remaining 22 patients did not receive any adjuvant treatment. Overall survival time in the chemotherapy group was 41.3 months compared to 69.9 months in the control group ( $p=0.227$ ). 5-year disease-free survival rates in the chemotherapy and control groups were 50.6% and 59.9%, respectively ( $p=0.780$ ). Subgroup analysis showed that, in patients who were pT3-4 tumor stages and who had lymphovascular invasion, chemotherapy group showed better overall survival rates compared to the control group (45.5 months vs. 19.5 months,  $p=0.104$ ), though the difference was not found to be significant. Lymph node metastasis was detected to be the only factor affecting prognosis.

Lymph node involvement is an important prognostic factor. In invasive bladder cancer with stage pT3-4 tumors and with lymphovascular invasions, and/or with lymph node metastasis may especially benefit from adjuvant chemotherapy. The exact role of adjuvant chemotherapy in these subpopulations should be investigated in further randomized studies.

**Key words:** Bladder cancer, adjuvant chemotherapy.

# GİRİŞ

## I. Mesane

### I.A. Embriyoloji

Fetal gelişimin 4. ve 7. haftaları arasında ürorektal septum kloakayı anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüse böler. Kloakal membranın kendisi de önde ürogenital membran, arkada anal membran kalacak şekilde ikiye bölünür. Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan meydana gelmiştir. Üst ve en büyük parça mesanedir. Başlangıçta mesane allantoisle ilişkidir. Allantoisin oblitere olmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan urakus adı verilen fibröz bir kordon kalır. Erişkinde buna median umbilikal ligament denir (1).

### I.B. Anatomi

Mesane, böbreğin süzdüğü idrarı içinde bir süre için biriktiren ve dışarıya atılmasını sağlayan kas ve zarlardan yapılmış bir kesedir. Mesanenin şekli ve pozisyonu, içindeki idrarın miktarına göre değişir. Boş olan mesane, tepesi önde ve biraz da yukarıda, tabanı da arkada ve aşağıda olan bir üçgen piramit şeklindedir (2).

Apex vesicae, simfisis pubisin hemen yukarısında karın ön duvarına doğru uzanır. Ligamentum umbilicale medianum ile karın ön duvarının arka yüzünde yukarı doğru uzanarak göbeğe bağlanır. Fundus vesicae, piramite benzetilen mesanenin taban kısmı olup, arkaya ve biraz da aşağıya doğru bakar. Erkeklerde rektum ile komşudur. Kadınlarda ise vaginanın üst, uterusun da alt bölümleriyle komşudur. Mesanenin fundus vesicae ile apex vesicae arasında kalan bölümüne corpus vesicae denilir. Erkeklerde mesanenin üst yüzü tamamiyle peritonla kaplı olup sigmoid kolon ve bir kısım ince bağırsak kıvrımlarıyla komşuluk yapar. Kadınlarda arka tarafta kalan küçük bir bölümü peritonsuzdur. Peritonla kaplı olan kısmının büyük bölümü uterus ile, ön tarafta kalan küçük bölümü de ince bağırsak kıvrımlarıyla komşuluk yapar. Yan-alt yüzü, biraz da ön tarafa bakar. Peritonla örtülü



olmayan bu yüz ön ve arka olmak üzere iki kısma ayrılır. Ön bölümü simfizis pubis ile komşudur. Arka bölüm prostatın yukarıda bulunan tabanına oturur. Bu kısma cervix vesicae de denilir (2).

### **I.C. Histoloji**

Mesane katmanları içten dışa sırasıyla mukoza, submukoza, kas tabakası ve serozadan oluşmaktadır.

1. Mukoza: Mesanenin iç yüzünü örten mukozayı çok katlı değişici epitel oluşturmaktadır. Bu epitel 4-8 kat hücreden oluşmaktadır. Yüzeydeki hücreleri oval, derindeki hücreleri ise kübik şekilde sıralanır. Bu epitel hücreleri mesane dolduğunda yassı epitel şekline dönüşmektedir.

2. Submukoza: Bu tabakada her yöne uzanan elastik ve kollajen liflerden oluşan gevşek bağ dokusu ve kapiller damarlar bulunmaktadır. Trigon dışındaki mesane mukozası, kas tabakasına gevşek submukoza tabakasıyla bağlanmıştır. Dolayısıyla boş mesanenin iç yüzü plikalı ve buruşuk bir görünüme sahiptir. Trigon bölgesinde ise submukoza bulunmamakta ve mukoza kas tabakasına sıkıca tutunmaktadır. Bu nedenle trigon her zaman düz olarak görülür.

3. Kas Yapısı: Mesane kas yapısı belirli bir düzene bağlı değildir. Detrüsör ismi verilen kas yapısı sadece mesane boynunda belirgin üç tabaka oluşturur. İç ve dışta longitudinal bir tabaka, ortada ise sirküler bir tabaka şeklindedir.

4. Seroza: Bu tabaka, kollajen ve birkaç elastik kas lifinden oluşur. İçinde kan damarları, küçük sinirler ve ganglionlar bulunur (3).

## **II. Mesane Kanseri**

### **II.A. İnsidans ve Epidemiyoloji**

Mesane kanseri üriner sistemde prostat kanserinden sonra ikinci en sık görülen kanser türü olup, dünya genelinde erkeklerde yedinci, kadınlarda ise onsekizinci sırada yer almaktadır. Tüm kanserler arasında dokuzuncu en sık görülen kanser türüdür (4). Mesane kanseri, erkeklerde kadınlara göre dört kat daha sık ortaya çıkmaktadır (5). Erkek/Kadın (E/K) insidans hızı

oranı bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde bu oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Güvenilir kanser istatistiklerinin tutulduğu İzmir Kanser Kayıt Merkezi'nin verilerine göre 2008 yılı E/K insidans hızı oranı 7,6 olarak tahmin edilmiştir (6). Erkeklerde insidansın daha yüksek olması, sigara kullanımının ve mesleki risk faktörlerine maruziyetin erkeklerde kadınlara göre fazla olması ile açıklanmaktadır (7, 8).

Dünya genelinde kanserlerin %3'ünü mesane kanserleri oluşturmaktadır. Mesane kanseri erkeklerde görülen kanserler içerisinde %4,5 paya sahiptir (4). Dünyada 2008 yılında 386.300 yeni mesane kanseri olgusunun ortaya çıktığı ve yaklaşık 150.200 kişinin bu nedenle öldüğü tahmin edilmektedir. En düşük ve en yüksek insidans hızının gözlendiği ülkeler arasındaki fark 14 kata ulaşmaktadır. En yüksek insidans hızı Avrupa, Kuzey Amerika ve Kuzey Afrika ülkelerinde gözlenmektedir. En düşük insidans hızına sahip ülkeler Orta Afrika, Güney Asya ve Uzak Doğu ülkeleridir (9). Dünya genelinde, yaşa standardize insidans hızı (YSİH) erkeklerde yüzde 9,1, kadınlarda yüzde 2,2'dir (4). Ülkemizde ise mesane kanseri insidans hızının dünya ortalamasının üstünde olduğu tahmin edilmektedir. Nitekim ülkemizde nüfus tabanlı kanser kayıt merkezi bulunan sekiz ilin verilerine dayanarak yapılan çalışmada (10), 2006 yılında mesane kanseri YSİH erkeklerde yüzde 19,6, kadınlarda yüzde 2,5 olarak tahmin edilmiştir.

Mesane kanseri çoğunlukla yaşlılarda ortaya çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de yeni tanı alanların yaklaşık üçte ikisi 65 yaş ve üzerindedir (11). 40 yaşın altında görülmesi nadirdir. Ürotelyal karsinomun yoğun olduğu bölgelerde insidans ileri yaşlarda yükselirken, şistosomiyazis'in endemik olduğu bölgelerde mesane kanseri daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. 1990'lı yıllardan sonra ABD ve çoğu Avrupa ülkesinde mesane kanseri insidansında düşüş yaşanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde mesane kanseri insidans hızları, gelişmiş ülkelerin aksine, gittikçe artmaktadır (12). Gelişmiş ülkelerde insidansın düşme eğilimi, etkin bir biçimde uygulanan sigara kontrol politikalarına ve mesleki risk faktörlerinin azaltılmasına bağlanmaktadır. Batı dünyasında, insidanstaki azalmaya

paralel olarak mortalite hızları da azalmaktadır. Dünyada erkeklerde en yüksek mortalite hızı (yüz binde 16,3) Mısır'da gözlenmektedir. Bu hız, ABD'deki hızların dört katıdır (9).

## **II.B. Etiyoloji**

Mesane kanserinde etiyojik faktörler arasında genetik faktörler, sigara, mesleki karsinojenler, üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu, pelvik radyasyon, sitotoksik kemoterapi (KT), bazı gıdalar ve ilaçlar sayılabilir.

Sigara, mesane kanseri gelişimi açısından en önemli risk faktörlerinden biridir. Mesane kanseri oluşumuna sigarada bulunan nitrozaminler ve 2-naftilamin neden olmaktadır (3). Mesane kanseri gelişme riski, sigara içenlerde içmeyenlere göre 3-4 kat daha fazladır (13). Risk, sigara sayısı, içilen süre ve dumanın inhalasyon miktarıyla korelasyon göstermektedir (14). ABD'de sigaraya atfedilen mesane kanseri olguları erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %50 ve %30 olarak hesaplanmıştır (15). Mesane kanseri riski sigarayı bıraktıktan 1-4 yıl sonra %30, 25 yıl sonra %60 azalmaktadır (16).

Mesane kanserlerinin %5-25'i iş yerinde karsinojenlere maruziyet sonucu gelişmektedir (17). 1800'lü yılların sonlarında kullanılmaya başlanan anilin boyaları üretilen karsinojendir. Mesane kanseri için karsinojen olduğu gösterilen diğer kimyasallar; 2-naftilamin, 4-nitrobifenil, 4-aminobifenil, benzidin ve 2-amino-1-naftol, yanıcı gazlar, kömür tozu, muhtemelen klorize alifatik hidrokarbonlar, kimyasal boyalarda ve tekstil sanayinde kullanılan akrolein gibi aldehitlerdir (18).

Üriner sistem enfeksiyonları ve taşları ile kalıcı katater uygulamasının, mesane epitelinde irritasyona neden olarak, mesane kanseri riskini artırabileceği bilinmektedir. Bu, bakteriyel flora veya enflamasyon etkisi ile nitrit ve nitrozaminlerin üretimine bağlı bir olaydır. Bu maddelerin hücre proliferasyonunu arttırdığı; bunun da spontan genetik bozukluklara yol açabileceği bilinmektedir. Bu tür malign gelişimler daha çok yassı epitel hücreli karsinom şeklinde olmaktadır. Schistosomiasis, bu tür kanserlere yol açan bir enfestasyon olup, Kuzey Afrika ülkelerinde sık görülmektedir (3).

Schistosomiasis'in endemik olduğu bir bölgede yapılan 1026 hastalık sistektomi çalışmasında (19), %59 yassı epitel hücreli karsinom, %22 ürotelyal karsinom, %11 adenokarsinom saptanmıştır.

Fenasetin, anilin boyalarına kimyasal yapı açısından benzerlik gösteren bir analjezik olup, kullanım süresi ve doza bağı olarak mesanenin ürotelyal karsinomu ile ilişkilendirilmiştir (20). Buna karşın, fenasetinin en önemli metaboliti olan asetaminofen (parasetamol) kullanımına bağı riski artışı saptanmamıştır (20). Siklofosfamid, etiolojide suçlanan diğeri bir ajandır. Siklofosfamid tedavisi almış hastalarda mesane kanseri riski yaklaşık 9 kat artmaktadır (21).

Radyoterapi (RT)'nin mesane kanseri etiolojisinde rol oynadığı belirtilmektedir. Bir olgu-kontrol çalışmasında (22) RT veya KT uygulanan over kanserli hastalarda, sadece cerrahi yöntemlerle tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında, mesane kanseri riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca RT ve KT'yi birlikte alanlarda riskin daha da arttığı bildirilmiştir (22).

Kahve içimi etiolojide suçlanmıştır. Ancak kahve tüketimi ile mesane kanseri riski arasındaki ilişki tam olarak açık değildir (23). Epidemiyolojik çalışmalarda sakarin gibi yapay tatlandırıcıların mesane kanseri gelişiminde etkili olmadığı bildirilmektedir (15).

Karsinojenin türü ne olursa olsun, mesane ile kontakt süresinin uzunluğu da mesane kanseri gelişimde önemli bir rol oynar. Bu nedenle idrar stazı mesane tümörü gelişme riskini arttırır. Mesane kanserinin infravezikal obstruksiyonlarda fazla görülmesi, mesanenin idrarla en çok temas ettiği orifis çevreleri ve trigon bölgesinde daha çok gelişmesi bu etkiyi gösteren önemli belirtilerdir (3).

Mesane kanserinin gelişmesine yol açan genetik olayların niteliği tam olarak aydınlatılmamakla birlikte, çok sayıda onkogen ve tümör supresör genin çeşitli seviyelerdeki mutasyonlarının patogeneizde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Mesane kanseri, pek çok genetik değişikliğin bir arada ya da birbirini izleyen biçimde hücre siklusunda ortaya çıkmasıyla kendini

gösteren ve kontrolsüz hücre çoğalması, invazyon ve nihayet metastaz ile karakterize bir süreç olarak gelişmektedir.

### **II.C. Histopatolojik Sınıflama**

Mesane tümörlerinin %90'ı ürotelyal kanserlerdir. Yassı epitel hücreli karsinomlar mesane kanseri olgularının %8'ini oluşturmaktadır. Bu histolojik tiplerin dışında olguların küçük bir bölümünü adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom gibi diğer tipler oluşturmaktadır (24). Az oranda görülen yassı epitel hücreli karsinom, adenokarsinom ve küçük hücreli kanserler ancak pür olarak buldukları zaman anlamlıdır. Bu tümörlerin prognozu genellikle ürotelyal karsinomdan daha kötüdür. Bunun nedenleri, bu tümörlerin genellikle lokal invaziv olma eğiliminde olmaları, KT ve RT'ye ürotelyal karsinomlar gibi duyarlı olmamalarıdır (3).

Yassı epitel hücreli karsinom dünyanın değişik bölgelerinde farklı sıklıkta görülmektedir. İngiltere'de tüm mesane kanserlerinin %1'i ve ABD'de %7'si iken Mısır'da %75'ini oluşturmaktadır (25). Yassı epitel hücreli karsinom alanları içeren karma ürotelyal karsinomlar saf yassı epitel hücreli karsinomdan daha siktir. Çoğu, invaziv, mantarsı veya infiltratif ve ülseratif tümörlerdir. Sitolojik diferansiyasyon düzeyi yoğun keratohyalin inci oluşumundan, skuamöz diferansiyasyon bulgusu çok az olan anaplastik dev hücreli tümörlere kadar değişkenlik gösterir. Mesanede geniş alanları etkiler ve tanı sırasında derine invazedirler (26).

Adenokarsinom, primer mesane kanserlerinin %2'sinden azını oluşturur. Adenokanser primer, urakal veya ekstravezikal orijinli olabilir (3). Ekstrofi vezikası olanlarda mesane adenokarsinomu en sık görülen malignitedir. Çoğunlukla tümör kasa invaze olmuştur ve ileri evredeyken tanı almaktadır (27). Mesanenin küçük hücreli karsinomu ise mesane tümörlerinin %1,7 kadarını oluşturur. Tanı anında %55'inde uzak metastaz vardır (28). Küçük hücreli karsinomun, ürotelyumda yer alan çok yöne diferansiye olma yeteneği olan andiferansiye veya kök hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir (26).

Ürotelyal karsinomlar genellikle lümene uzanan ekzofitik papiller tümörlerdir. Bunlar histopatolojik olarak epitelial hücre tabakalarında artma,

mukozada papiller kıvrıntılar, dev hücreler, nükleer yoğunlaşma, belirgin nükleolus ve artmış mitoz ile karakterizedir. Bu karsinomlar papiller, solid infiltratif, mikst veya intraepitelyal olabilir. Yeni tanı konulan tümörlerin %75-80'i yüzeysel, %10-15'i solid, geri kalanı da mikst yapıdadır (3).

İnfiltratif ürotelyal karsinomun histolojik varyasyonları tanımlanmıştır (Tablo-1). Skuamöz diferansiyasyon gösteren infiltratif ürotelyal karsinom, hücreler arası köprüler ve keratinizasyon ile karakterizedir. Ürotelyal karsinomların %21'inde bu diferansiyasyon görülür. Skuamöz diferansiyasyon ürotelyal karsinomlarda kötü prognostik faktördür. Glandüler diferansiyasyon, ürotelyal karsinomlarda %6 gibi daha az bir oranda görülür. Glandüler diferansiyasyonda tümör içinde tübüler ya da müsün sekrete eden enterik glandlar şeklinde glandüler yapılar izlenir. Ürotelyal karsinomun mikropapiller varyantı yüksek derece ve evreye sahip tümörlerdir. Sarkomatoid varyant, içsi hücreler içeren, yani morfolojik ve immünohistokimyasal olarak epitelyal ve mezenkimal diferansiyasyon gösteren, bifazik malign bir tümördür (29). Tanımlanan diğer histolojik varyantlar oldukça nadir görülmektedir.

İlk geniş çaplı kabul edilmiş ürotelyal neoplazm sınıflaması, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 1973'te kabul ettiği sınıflamadır. Günümüzde ise mesane tümörlerinin histolojik tiplendirmesinde DSÖ'nün 2004 yılında yaptığı güncel sınıflama kullanılmaktadır (Tablo-1).

**Tablo-1: Mesane tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflaması (30).**

**Ürotelyal Tümörler**

*Infiltratif ürotelyal karsinom*

Skvamöz differansiyasyonlu

Glandüler differansiyasyonlu

Trofoblastik differansiyasyonlu

Nested

Mikrokistik

Mikropapiller

Lenfoepitelyoma benzeri

Lenfoma benzeri

Plazmositoid

Sarkomatoid

Dev hücreli

İndifferansiye

*Non-invaziv ürotelyal karsinom*

Ürotelyal karsinoma in-situ

NYDPÜK

NDDPÜK

DMPPÜN

Ürotelyal papillom

İnverted ürotelyal papillom

**Skvamöz Neoplaziler**

Skvamöz hücreli karsinom

Verrüköz karsinom

Skvamöz hücreli papillom

**Glandüler Neoplaziler**

Adenokarsinom

Enterik

Müsinöz

Taşlı yüzük hücreli

Berrak hücreli

Villöz adenom

**Nöroendokrin Tümörler**

Küçük hücreli karsinom

Karsinoid

Paraganglioma

**Melanositik Tümörler**

Malign Melanom

Nevüs

**Mezenkimal Tümörler**

Rabdomyosarkom

Leiyomyosarkom

Anjiosarkom

Osteosarkom

Malign fibröz histiositom

Leiyomyom

Hemanjiom

Diğerleri

**Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler**

Lenfoma

Plazmositom

**Diğerleri**

Skene'nin karsinomu, Cowper ve Littre bezleri

Metastatik tümörler

**NYDPÜK:** Non-invaziv yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom.

**NDDPÜK:** Non-invaziv düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom.

**DMPPÜN:** Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi.

## **II.D. Evrelendirme**

Mesane karsinomlarında evrelendirme, tedavi ve prognozun değerlendirilmesinde önemli bir faktördür. İnfiltratif ürotelyal karsinom, DSÖ tarafından bazal membranın dışına invazyon yapan ürotelyal tümör olarak tanımlanmıştır. Muskularis propriayı aşmayan tümörler için "yüzeyel mesane kanseri" terimi kullanılmaktadır. Bu tanımlamada; non-invaziv papiller ürotelyal karsinom (pTa), karsinoma in situ (pTis) ve lamina propriaya invaze tümörler (pT1) yer alır. Ancak mesane tümör sınıflamasından "yüzeyel" teriminin tamamen çıkarılması önerilmektedir (31, 32). Günümüzde mesane kanserinin evrelendirilmesinde UICC (The Union International Cancer Center) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından ortaklaşa geliştirilen 2002 TNM (Tümör-Nod-Metastaz) sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo-2). Birincil tümörün invazyonu (T), bölgesel lenf düğümlerinde metastaz mevcudiyeti ve bunun seviyesi (N), uzak organ ve doku metastaz mevcudiyeti ve bunun seviyesi (M) olarak değerlendirilir (33).



**Tablo-2:** Mesane kanseri 2002 TNM sınıflaması (31).

**T – Primer Tümör**

TX Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 Primer tümöre ait kanıt yok

Ta Non-invaziv papiller karsinom

Tis Karsinoma in situ: “flat” tümör

T1 Tümör epitel altı dokuyu tutmuş

T2 Tümör kas dokusunu tutmuş

T2a: Tümör yüzeysel kas dokusunu tutmuş (iç yarı)

T2b: Tümör derin kas dokusunu tutmuş (dış yarı)

T3 Tümör perivezikal dokuyu tutmuş

T3a: Mikroskopik olarak

T3b: Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)

T4 Tümör; prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar gibi yapıları tutmuş

T4a: Tümör prostat, uterus veya vajinayı tutmuş

T4b: Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutmuş

**N – Lenf Nodları**

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Tek bir lenf nodunda 2 cm veya daha küçük metastazlar

N2 Tek bir lenf nodunda 2 cm’den büyük, 5 cm’den küçük metastazlar, ya da multipl lenf nodunda 5 cm’den büyük olmayan metastazlar

N3 Bir lenf nodunda 5 cm’den büyük metastazlar

**M – Uzak Metastazlar**

MX Uzak metastazlar değerlendirilemiyor

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

**Tablo-3:** Evrelere göre tümörlerin gruplanması.

Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2a, b	N0	M0
Evre III	T3a, b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Evre IV	T4b	N0	M0
	Herhangi bir T	N1, N2, N3	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

### **II.E. Derecelendirme**

Mesane tümörleri için farklı derecelendirme sistemleri kullanılmıştır. DSÖ'nün 1973'te kabul ettiği sınıflamada grade 1 (G1), grade 2 (G2) ve grade 3 (G3) olmak üzere sadece 3 derece mevcuttu. 1998'de DSÖ ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği birlikte yeni bir derecelendirme sistemi geliştirmiştir. Yeniden değerlendirme ihtiyacının sebebi çok büyük serilere sahip yayınlarda (34, 35) G2 ürotelyal kanserlerin G3 ürotelyal kanserlere göre daha yüksek oranda progresyona uğradıklarının saptanmasıdır. Geliştirilen son derecelendirme sistemi 2004 yılında DSÖ tarafından yayımlanmıştır. DSÖ 1973'teki G1 tümörler, DSÖ 2004'te düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplaziler veya düşük dereceli papiller ürotelyal kanserler grubunda; DSÖ 1973'teki G2 tümörler, düşük dereceli papiller ürotelyal kanserler veya yüksek dereceli papiller ürotelyal kanserler grubunda; DSÖ 1973'teki G3 tümörlerin ise tamamı yüksek dereceli papiller ürotelyal kanserler arasında değerlendirilmeye başlanmıştır (Şekil-1) (36).

| PUNLMP | Düşük grade | Yüksek grade | 2004 DSÖ

| Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | 1973 DSÖ

**Şekil-1:** Dünya Sağlık Örgütü 1973 ve 2004 derecelendirme sistemlerinin karşılaştırması (37).

**PUNLMP:** Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi.

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü.

## II.F. Tümör Yayılımı

Mesane tümörlerinin yayılımı en çok direk invazyon ile olur. Genelde kanser hücreleri primer mukozal lezyonun hemen altına blok olarak infiltre olur. Lamina propria yoluyla submukozaya ve muskularise geçerler. Buradan da lenf nodlarına ve uzak alanlara yayılırlar. Kas invazyonu ve uzak metastaz arasında belirgin bir birliktelik vardır. Kanser lokal olarak da prostat, vezikula seminalis, uterus, vajina, rektum ve bağırsaklara infiltre olabilir. Prostatın stroması tutulmuşsa yüksek oranda uzak metastaz da vardır (3). Mesane kanseri karın duvarına, ürotelyal tabakaları zedelenmiş mukozaya, rezeke edilmiş prostatik fossaya veya travmatize edilmiş üretraya implante olabilir ve implantasyon yüksek grade'li tümörlerde daha sık görülmektedir. Lenfatik tutulum en çok pelvik lenf nodlarına yayılım olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tutulum, en sık obturator daha sonra da eksternal iliak lenf nodlarında görülmektedir. Uzak metastaz ise en sık karaciğer, akciğer, kemik ve sürrenal bezlere olmaktadır (3).

## II.G. Klinik ve Tanı

### II.G.a. Semptomlar

Mesane tümörlerinin en önemli belirtisi makroskopik veya mikroskopik hematüridir ve tüm olguların %85'inde vardır. İleri yaştaki ve özellikle erkek hastalarda ağrısız makroskopik hematüri öncelikle mesane tümörünü akla getirmelidir (3). Bazı hastalar dizüri, pollaküri ve sıkışma hissi gibi irritatif mesane semptomları ile gelirler. Bu semptomlar sıklıkla bakteriyel sistiti düşündürüyor olmasına rağmen; hematüri olsun ya da olmasın, inatçı semptomlarda özellikle bakteriyel kültürün negatifiği durumunda mesane

kanserinin olabileceği akılda tutulmalıdır (36). Hastalarda üreteral obstruksiyona bağlı şiddetli böğür ağrısı ve akut pyelonefrit gelişmesine bağlı olarak üşüme ve titreme görülebilir. Bunun dışında pelvik kitle ve lenfatik obstruksiyona bağlı olarak alt ekstremitte ödemi; ilerlemiş veya yayılmış mesane kanserine bağlı iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik; metastazlara bağlı olarak karın ağrısı ve kemik ağrısı gibi yakınmalar da görülebilir.

### **II.G.b. Fizik Muayene**

Mesane tümörü olan hastalarda genelde tipik bir muayene bulgusu yoktur. Eğer çok büyük invaziv bir tümör varsa suprapubik bölgede palpe edilebilir. Şüpheli hastalarda rektal muayene mutlaka yapılmalıdır. Anestezi altında boş mesane ile yapılacak bimanuel muayenede varsa pelvik kitle ve fiksasyon belirlenebilir. Metastatik hastalık düşünülen olgular hepatomegali, supraklaviküler veya inguinal lenfadenopati yönünden incelenmelidir (3).

### **II.G.c. Radyolojik Görüntüleme**

Mesane tümörleri çeşitli görüntüleme teknikleri ile saptanabilmesine rağmen, mesane tümörünün kesin varlığı sistoskopi ve biyopsi ile kanıtlanabilir. Tanısal amaçlı görüntüleme yöntemleri arasında intravenöz piyelografi (İVP), ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) sayılabilir.

İVP'de nefrografi, piyelografi ve sistografi fazları vardır. Büyük tümörler piyelografi ve sistografi fazlarında dolma defekti şeklinde görülür. İVP küçük lezyonları saptamada daha az duyarlıdır. İVP, 1.5 cm'in üzerinde lezyon boyutuna sahip mesane kanserlerini saptamada %26-87 doğruluk oranına sahiptir (38).

US, göreceli olarak ucuz ve kolay ulaşılabilir olması dolayısıyla hematüriyi değerlendirmede ilk sırada kullanılan görüntüleme yöntemidir. US transabdominal, transrektal veya transüretral olarak uygulanabilir. Noninvaziv ve tekrarlanabilir oluşu, kontrast madde gereksinimi olmaması US'nin avantajlarıdır. Ancak uygulayıcıya bağımlı olması, obez hastalardaki değerlendirme zorluğu ve abdominal gaz süperpozisyonu dezavantajlarıdır. Mesane kubbe veya boynundaki lezyonlar ile 5 mm'in altındaki lezyonlar

US'de gözden kaçabilir. Lezyon boyutundan bağımsız olarak mesane kanserinin tespitinde US'nin doğruluk oranı %82-95 civarındadır (38).

Primer tümör, lenf nodları ve metastazları değerlendirmede en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi BT'dir. Ancak tümörün invazyon derinliğinin ve geç fibrozis ile rekürrens ayırımının değerlendirilmesinde MR daha kullanışlıdır (38). Bunun yanında RT öncesinde prognostik bilgi sağlama, KT ve RT'ye cevabın değerlendirilmesi açısından da MR kullanılabilir (33). Rutin BT ve MR görüntülemelerinin yanında BT ürografi, MR ürografi, sanal BT sistoskopi ve MR sistoskopi gibi bazı özel metotlar da kullanılabilir (38).

Pozitron emisyon tomografisi (PET), mesane yüzeyinde oluşturduğu görüntüleme artefaktları nedeniyle mesane kanserinin tespitinde ve evrelemede sınırlı yarar sağlamaktadır. Bunun yanında pelviste nüks eden tümörün tespitinde, lokal nüks tümör ile radyasyon ya da cerrahi sonrasında gelişen fibrozis veya nekrozun ayırımında, uzak metastazların değerlendirilmesinde faydalı olabilir (33).

İnfiltratif tümörlerde total sistektomi öncesi rutin olarak kemik sintigrafisi yapılmasının klinikteki önemi, alkali fosfataz düzeyi yükselmiş veya kemik ağrıları olan hastalar dışında net değildir (39). Ayrıca MR, kemik sintigrafisine göre kemik metastazlarını saptamada daha sensitif ve duyarlıdır (40). Metastazın araştırılmasında rutin beyin görüntülemesine de gerek yoktur. Beyin metastazına ait semptom veya bulgu varsa MR ya da BT ile değerlendirme yapılmalıdır.

#### **II.G.d. İdrar Sitolojisi**

Ürotelyal karsinom en sık nüks eden kanserlerden biri olduğu için, hastaların tarama ve takibinde idrar sitolojisi büyük önem taşır. Yöntem, hastanın yaptığı idrarda veya mesane barbotajıyla elde edilen idrar örneğinde, dökülmüş kanser hücrelerinin aranması esasına dayanır. Bu yöntemin sensitivitesi yüksek grade'li tümörler için yüksekken, düşük gradeli tümörlerde düşüktür. Bu nedenle yüksek grade'li malignite veya Cis varlığında daha kullanışlıdır. Cis'i saptamada sitolojinin sensitivitesi %28-100'dür. Negatif sonuç, düşük grade'li bir tümör varlığını ekarte ettirmez.

Pozitif idrar sitolojisi idrar yollarının herhangi bir yerindeki tümöre işaret eder. Hücre sayısının az olması, idrar yolu enfeksiyonu veya taşları değerlendirmeyi zorlaştırabilir. Deneyimli ellerde %90'ı aşan spesifitesi vardır (37).

### **II.G.e. Sistoskopi**

Papiller mesane kanserinin tanısı, sistoskopik muayene ve çıkarılan dokunun histopatolojik olarak incelenmesi ile konmaktadır (37). Sistoskopinin anestezi altında yapılması hasta konforunu artırır, bimanuel muayene ve invaziv girişimlere olanak sağlar. Sistoskopide papiller veya solid bir tümör görülüyorsa, punch biyopsi alınmalı veya tümör rezeke edilmelidir. Yüzeysel tümörlerde rezeksiyon, tanı ile birlikte tedavi olanağı da sağlamaktadır. Mesane kanserinin görsel tanısında floresan sistoskopi son yıllarda gelişen bir tekniktir (3). Özellikle Cis'in saptanmasında standart sistoskopi ile karşılaştırıldığında floresan sistoskopinin çok daha etkili olduğu gösterilmiştir (41).

### **II.H. Prognostik Faktörler**

Mesane kanserinde en önemli prognostik faktör tümörün evresidir (42, 43). Klinik evrelemenin bir parçası olan lenf nodu metastazı da önemli bir kötü prognoz görtergesidir. Yapılan çalışmalarda cerrahi ile çıkarılan lenf nodu sayısının (44), tutulan lenf nodu sayısının (45) ve pozitif lenf nodu sayısı/çıkarılan lenf nodu sayısı (lenf nodu dansitesi) oranının (45, 46) prognostik önemi olduğu gösterilmiştir.

Kötü prognostik faktörlerden bir diğeri de lenfovasküler invazyondur. Lenf damarı ya da kan damarı invazyonu yüksek rekürrens ile ilişkili bulunmuştur (47).

Tümör derecesi, evre ile ilişkili olup bir diğeri önemli prognostik faktördür. Yüksek grade'li tümörler derin invazyon yapma eğilimindedirler. Tümör grade'i kasa invaziv kansere ilerlemede en önemli prognostik biyolojik göstergedir (48).

Mesane boynu yerleşimli tümörler kötü prognoza sahiptir. Mesane kubbe yerleşimli tümörler daha yüksek dereceli iken, üreter orifisine ve mesane yan duvarlarına yerleşen tümörler düşük derecelidir (47).

Lokalizasyonun yanı sıra tümör boyutu da prognozda etkili bir faktördür. Tümör boyutu 5 cm'den büyük olan tümörlerde invazyon oranı 4 kat fazladır (49). Ayrıca ana tümör kitlesinden uzaktaki küçük tümör odakları veya displastik değişiklikler yüksek rekürrens oranı ile ilişkilidir (47).

Hasta yaşı da prognoz ile ilişkilidir. Genç yaşta görülen tümörler daha iyi bir prognoza sahiptir. Bir çalışmada (50) 40 yaşın altındaki hastalarda daha az patolojik agresiflik saptanmıştır.

### **II.I. Prognostik Biyolojik Belirleyiciler**

Daha çok doku örneğinden bakılan bu belirleyiciler prognoz tayininde kullanılmaktadır. Bu belirleyicilerin en önemlilerinden biri p53 gen mutasyonudur. Hücre bölünmesinde düzenleyici olarak rol oynayan p53 geninde mutasyon ürolojik kanserlerin çoğunda tespit edilmiştir. Mutant p53 ekspresyonun mesane kanserinde erken invazyon ve metastaz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (51). Prognostik biyolojik belirleyicileri 6 grupta toplamak mümkündür (3).

- 1) Onkogenler
- 2) Kromozom alterasyonları
- 3) Hücre siklusu düzenleyicileri
- 4) Tümör supresör genleri
- 5) Anjiogenik faktörler
- 6) Ekstrasellüler matriks ve adezyon molekülleri

### **II.İ. Tedavi**

#### **II.İ.a. Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinde Tedavi**

Transüretral rezeksiyon (TUR), mesane tümörlerinde genelde ilk tedavi yaklaşımıdır. Bu yöntem tüm tümörlerde histopatolojik değerlendirme ve evreleme yaparken, yüzeysel tümörlerde de tedavi olanağı sağlar (3). T1 tümörlerde, ilk TUR'un inkomplet olması durumunda, ilk rezeksiyonda patoloji örneğinde kas dokusu hiç izlenmediyse (düşük grade'li T1 tümörler ve primer Cis hariç) ve G3 tümörlerde (primer Cis hariç) ilk rezeksiyondan 2-6 hafta sonra ikinci TUR yapılması da önerilmektedir (37).

Başarılı transüretral tedavilere rağmen kas invaziv olmayan tümörler ortalama %60-70 düzeyinde nüks etmektedir. Bunların %15'i evre ve grade

açısından progresyon da gösterebilir. Bu nüksler veya progresyon TUR sonrası mesaneye immünstimulan veya sitotoksik ilaçlar verilerek azaltılabilmektedir (3). İmmunoterapide sıklıkla Bacillus Calmette-Guerin (BCG) kullanılırken, sitotoksik ajan olarak mitomisin-c, doxorubisin, epirubisin, thio-tepa veya gemsitabin kullanılabilmektedir.

EUA (European Association of Urology) kılavuzlarına göre kas invaziv olmayan mesane tümörleri risk gruplarına göre şu şekilde sınıflanmaktadır:

- 1) Düşük risk: Tek tümör, Ta, G1 (düşük grade), 3 cm'den küçük, Cis yok.
- 2) Orta risk: Düşük ve yüksek risk grubunda tanımlanmayan tümörler.
- 3) Yüksek risk: T1, G3 (yüksek grade), Cis, 3 cm'den büyük ve multipl ve rekürren Ta G1G2 tümörler (37).

TUR'dan sonra tek doz erken (24 saat içinde) intravezikal KT uygulanması düşük riskli grup için yeterli olmaktadır. Orta riskli grupta tek doz intravezikal KT'yi takiben 1 yıl BCG veya intravezikal KT, yüksek risk grubundaki hastalarda ise 1-3 yıl tam doz BCG ile idame tedavisi önerilmektedir (37). BCG, rekürrensin önlenmesinde intravezikal KT'ye göre daha etkilidir. Ancak yan etki potansiyeli daha fazladır. BCG tedavisine dirençli olan kas invaziv olmayan mesane tümörlerinde radikal sistektomi önerilmektedir. Ayrıca multipl ve/veya 3 cm'den büyük T1G3, eş zamanlı Cis'in (mesane veya protatik üretrada) eşlik ettiği T1G3 ve rekürren T1G3 tümöre sahip hastalarda da radikal sistektomi seçeneği akılda tutulmalıdır (37).

### **II.İ.b. Kas İnvaziv Mesane Kanserinde Tedavi**

Kas invaziv mesane tümörlerinin altın standart tedavisi radikal sistektomidir. Zaman alıcı ve morbiditesi yüksek bir cerrahi olmakla beraber son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte hem mortalite hem de sistektomi ve diversiyona ait komplikasyonlar azalmıştır. Son yıllarda yayınlanan geniş serilerde (52, 53) 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %50 ile %66 arasında değişmektedir. Sadece radikal sistektomi uygulanmış hastaların



değerlendirildiği yakın zamanlı bir çalışmada (54) ise 20 yıllık toplam sağkalım oranları pTa/is/1 için %34, T2 için %22, T3 için %20, T4 için %6 olarak bildirilmiştir.

Erkeklerde radikal sistektomi mesane, prostat, seminal veziküller ve distal üreterlerin çıkarılmasını kapsar. Kadında radikal sistektomi anterior pelvik eksentasyonu içerir. Anterior eksentasyonda mesane, tüm üretra, ön vajen duvarı, uterus ve distal üreterler çıkarılmaktadır (55). Erkeklerde prostatik stroma invazyonu veya üretrada eşzamanlı Cis varsa üreterektomisi de yapılmalıdır (56).

Radikal sistektomi endikasyonları arasında; muskularis propriaya veya prostatik stromaya tümör invazyonu, yüksek grade'li ve Cis ile birlikte invaziv tümörler, intravezikal tedaviye dirençli Cis, tekrarlayan TUR'a (intravezikal tedavi ile birlikte veya değil) dirençli rekürren multifokal yüzeysel tümörler, konservatif yöntemlerle baş edilemeyecek kadar büyük yüzeysel tümörler ve ürotelyal karsinoma dışı tümörler sayılabilir. Mesane koruyucu tedavi sonrasında relaps olanlarda kurtarıcı sistektomi endikasyonu vardır. Eşlik eden ciddi hastalıkları olanlarda ve cerrahi riski kabul etmeyenlerde sistektomi kontrendikedir.

Radikal sistektomide bilateral lenfadenektomi bütün hastalarda standart yaklaşım olmalıdır. Pelvik lenfadenektomi, lenf nodu pozitifliğinin sağkalıma etkisi nedeniyle ve hastalığın lokal yayılımını anlamak açısından önemlidir. Sistektomide bölgesel lenf nodu tutulumu organ sınırlı hastalıkta %6 ile %10 arasında, evre pT3 ve pT4 hastalıkta %42 ile %75 arasında değişmektedir (19, 44, 45). Yapılan bir çalışmada (54) sadece radikal sistektomi yapılan hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı N0, N1, N2 ve N3 için sırasıyla %77, %24, %10 ve %0 olarak bildirilmiştir. Sınırlı lenfadenektomi, sadece obturator fossayı dolduran dokunun eksizyonunu içerirken; genişletilmiş lenfadenektomi obturator, internal, eksternal ve common iliak, presakral ve aortik bifürkasyondaki lenf nodlarının çıkarılmasını içermektedir. Lenf nodu diseksiyonunun genişliği ve cerrahın tecrübesi, radikal sistektomi sonrası toplam sağkalımı belirgin etkilemektedir (57). Yapılan prospektif ve

retrospektif çalışmalarla birlikte genişletilmiş lenfadenektominin 5 yıllık hastalıksız sağkalımı artırdığına dair kanıtlar giderek çoğalmaktadır (58).

Radikal sistektomi sonrası kalan üreterler için bağırsak segmenti ile kontinan veya kontinan olmayan üriner diversiyon uygulanır. Üriner diversiyonun en basit formu kontinan olmayan ileal konduittir. Bu yöntemin en önemli dezavantajı hastaların stomalarına bağlı bir idrar torbası taşımak zorunda olmalarıdır. Kontinan üriner diversiyon ortotopik mesane veya bir abdominal poş şeklinde olabilir. Ortotopik mesane operasyonunda poş üretraya anastomoz edilir. Bunun en önemli avantajı, stomaya ihtiyaç duyulmamasıdır. Yöntemin dezavantajları olarak nokturnal idrar kaçağı ve işeme problemleri (aralıklı self kataterizasyon ihtiyacı) sayılabilir. Kontinan üriner diversiyon teknik olarak daha kompleks ve zaman alıcıdır. Fakat bazı hastalarda yaşam kalitesini artırabilir (59). Ortotopik mesane ile ileal konduiti karşılaştıran randomize çalışma bulunmamaktadır. Ancak çeşitli retrospektif analizlerde (59, 60) komplikasyon oranlarında önemli farklar saptanmamıştır. İleal konduit, sıklıkla komorbiditeleri ve artmış operasyon riski olan yaşlı hastalarda tercih edilirken; kontinan diversiyon daha çok genç, komorbiditeleri olmayan hastalarda tercih edilmektedir.

Radikal sistektomi sonrası cerrahi sınırdaki tümör bulunması, lenf nodu metastazı veya perivezikal tutulum durumunda adjuvan KT uygulanmalıdır. Sistemik KT, evre düşmesini sağlamak ve erken dönemde mikrometastazları tedavi etmek amacıyla neoadjuvan olarak da verilebilir. Bu amaçla özellikle cisplatine dayalı rejimler kullanılmaktadır. En etkilileri gemitabin, cisplatin (GC); cisplatin, metotreksat, vinblastin (CMV); metotreksat, vinblastin, doksorubisin, cisplatin (MVAC) rejimleridir. Neoadjuvan ve adjuvan tedavilerde aynı KT rejimleri uygulanmaktadır.

Son iki dekatta mesane koruyucu tedaviler üzerinde de durulmaktadır. Seçilmiş hasta grubunda kas invaziv hastalıkta mesane koruyucu yaklaşımlar kullanılabilir. Bu tip multimodal tedavilerde öncelikle maksimum TUR yapılarak tümör kitlesi olabildiğince küçültülmelidir. TUR'dan sonra, genellikle cisplatin içeren KT rejimlerinden biri 2 ya da 3 kür uygulanır ve akabinde RT ile devam edilir. Daha sonra tedaviye yanıt

sistoskopi ile değerlendirilir. Yanıt alınan vakalarda RT'ye devam edilir, yanıtızlarda ise sistektomi yapılmalıdır (3). Mesane koruyucu yaklaşımlar uygun hastalarda bir seçenek olabilir; ancak standart tedavinin radikal sistektomi olduğu unutulmamalıdır.

### **II.İ.c. Metastatik Mesane Kanserinde Tedavi**

Metastatik mesane tümörlerine uygulanabilecek tek tedavi yöntemi sistemik KT'dir. Ürotelyal karsinom, cisplatin bazlı KT'lere oldukça duyarlıdır. Ancak agresif KT'ye rağmen metastatik mesane kanserinde prognoz kötüdür. Sistemik KT'de MVAC, CMV ya da yan etki açısından daha avantajlı görünen GC kombinasyon rejimleri kullanılmaktadır. Fit olmayan hastalarda alternatif olarak karboplatin, gemsitabin kombinasyonu kullanılabilir. Antiangiogenik ajanların etkinliği birinci ve ikinci sıra tedavide hala araştırılmaktadır.

### **II.İ.d. Mesane Kanserinde Kemoterapi**

Kas invaziv mesane tümörleri, erken dönem sistemik yayılım eğilimi olan, agresif karakterli tümörlerdir. Sadece cerrahi ile tedavi edilen olguların %50'sinde ilk 2 yılda metastatik hastalık gelişmekte ve nihayetinde kansere bağlı ölümler meydana gelmektedir (61). Bu başarısızlığın en önemli nedeni, kas invaziv mesane tümörlerinde tümör büyümesi esnasında ana kitleden ayrılan mikrometastatik hücrelerin erken sistemik yayılımıdır. Nitekim sadece cerrahi yapılan olgularda uzak metastazlar, bölgesel nükslerden daha sık meydana gelmektedir. Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ve perioperatif bakımdaki iyileşmelere rağmen, 5 yıllık sağkalım oranları pT2 olgularda %63-83, pT3a olgularda %50-69, pT3b olgularda %15-29 ve pT4 olgularda %21-22 civarındadır (45, 62). Evreye bağlı sağkalım azalmasının nedeni, tümör büyüme kinetiklerine bağlı olarak cerrahi esnasında subklinik mikrometastazların var olmasıdır (63). Bu nedenle cerrahi tedaviye sistemik KT uygulamalarının entegrasyonu önem kazanmaktadır. Perioperatif KT sistektomiden önce (neoadjuvan) veya sonra (adjuvan) uygulanabilmektedir.

### **II.İ.e. Neoadjuvan Kemoterapi**

Neoadjuvan KT, radikal sistektomiden önce KT verilmesidir. Neoadjuvan KT'nin amaçları; mikrometastazları tedavi etmek, primer tümör

evresini küçültmek, tümör boyutunu azaltmak ve tümörün RT'ye duyarlılığını belirlemektir (3). Neoadjuvan KT'nin etkin olduğunu gösteren ikna edici düzey 1 kanıtlar ortaya çıkmıştır (64, 65). Ancak dünya genelinde üroonkoloji kliniklerinde neoadjuvan KT kullanımı hala sınırlıdır.

Neoadjuvan KT potansiyel pek çok avantaja sahiptir. Subklinik mikrometastazların sistemik tedavisine erken zamanda başlanmasını sağlamaktadır. Adjuvan KT'ye göre daha iyi tolere edilebilmekte ve KT ilaçlarının optimal dozda ve daha az toksisiteyle verilebilmesi sağlanabilmektedir. Operasyon sonrası hastaların üçte birinden fazlasında ciddi performans sorunları geliştiği için, hastaların bir kısmı ya hiç adjuvan KT alamamakta ya da uygun doz ve sürelerde KT alamamaktadır. İşte bu grup hastaların da sistemik KT'den tam yararlanması sağlanabilmektedir. Tümörün kemoduyarlılığını in vivo değerlendirme şansı vermektedir. Evre düşmesi sağlanabilen olgularda daha iyi cerrahi rezektabilite olanağı elde edilebilmektedir (63).

Neoadjuvan KT'nin bazı potansiyel dezavantajları da vardır. Bunlardan en önemlisi, mevcut görüntüleme yöntemlerinin klinik evrelemedeki yetersizlikleri nedeniyle KT'nin yarar sağlayamayacağı bazı olgulara gereksiz KT verme, aşırı tedavi yapma riskidir. Diğer bir dezavantaj ise, KT'ye dirençli olgularda sistektominin gecikmesi ve bu gecikmenin hastalık progresyonuna yol açarak sağkalımı olumsuz etkileme olasılığıdır.

Neoadjuvan KT'nin etkinliğini araştıran randomize prospektif çalışmalar içinde en geniş olgu içeren International Collaboration of Trialists çalışmasında (66), evre T2-T4aN0-XM0 olgular lokal tedavi (sistektomi veya RT) öncesi neoadjuvan KT koluna veya hemen lokal tedavi kollarına randomize edilmiştir. Neoadjuvan KT koluna 21 günde bir 3 kür CMV rejimi verilmiştir. Çalışmanın uzun dönem takip sonuçları neoadjuvan KT'nin etkinliğini açık olarak ortaya koymuştur. Çalışmada 10 yıllık genel sağkalım, neoadjuvan KT alan grupta anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (%36'a karşı %30,  $p=0.037$ ,  $HR=0.84$ ) ve neoadjuvan KT ile ölüm riskinde %16 azalma sağlandığı bildirilmiştir (64). Mevcut neoadjuvan KT çalışmalarını değerlendiren 2 büyük metaanaliz çalışmasından biri olan, 11 randomize

çalışma ve 3005 olgu içeren Advanced Bladder Cancer (ABC) grubunun metaanalizinde (65); neoadjuvan KT ile 5 yıllık genel sağkalımda %5'lik mutlak yarar (HR=0,86, p=0,003), hastalıksız sağkalımda %9'luk mutlak yarar (HR=0,78, p<0,0001) sağlandığı bildirilmiştir.

Derece 1 kanıt sunan randomize çalışmalarda kullanılan KT rejimleri CMV ve MVAC gibi rejimler olmasına karşın, rutin pratikte yaygın olarak GC kombinasyonu tercih edilmektedir. Çünkü MVAC oldukça etkili bir rejim olmakla birlikte, yaşlı ve performans durumu kötü olan mesane kanserli olgularda toksisite profili nedeniyle endişe oluşturmakta ve klinik kullanımı sınırlamaktadır (63). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada (67); neoadjuvan KT olarak GC rejimi verilen 7 çalışmanın havuz analizi, bu rejimin de etkinliğini ortaya koymaktadır. Neoadjuvan GC rejimi ile %25,6 pT0 ve %46,5 <pT2 evre gerilemesi elde edildiği rapor edilmiştir (67).

Neoadjuvan olarak etkinliği kanıtlanmış MVAC rejiminin toksisitesini azaltmak amacıyla klasik dozlarda, 14 günde bir, G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) desteği ile verilen MVAC'ın modifiye şemaları da araştırılmaktadır. Hızlandırılmış veya doz yoğun MVAC olarak adlandırılan bu şemalarda tedavinin daha hızlı tamamlanmasıyla hastalar cerrahiye daha erken verilebilmektedir. Blick ve ark. (68), 80 kas invaziv mesane kanserli olguyu inceledikleri retrospektif çalışmada neoadjuvan 3 veya 4 kür hızlandırılmış MVAC kemoterapisi alanların %43'ünde pT0, %10'unda pTis ve pTa evre gerilemesi saptandığını ve 2 yıllık genel sağkalımın %77 olduğunu bildirmişlerdir. Bunların yanında pek çok hedefe yönelik ajanın kas invaziv mesane kanserinde etkinlik ve toksisite araştırmaları halen devam etmektedir.

Sonuç olarak lokalize ve ileri evre kasa invaziv tümörlerde hastanın performans durumu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2 ve renal fonksiyonları cisplatin temelli KT almaya uygunsa, hastalara neoadjuvan KT verilmesi önerilmektedir (69-71).

### **II.İ.f. Adjuvan Kemoterapi**

Perioperatif sistemik KT uygulamasında alternatif bir yöntem de adjuvan KT'dir. Adjuvan KT, radikal sistektomiden sonra KT verilmesidir.

Evre pT3-T4 ve/veya lenf nodu pozitif hastalarda radikal sistektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranları %25-35'i geçmemektedir. Özellikle mesane dışına çıkmış hastalığı olan ya da lenf nodu tutulumu olan yüksek riskli hastalarda lokal tedavinin yeterli olmadığı ve sistemik tedaviye ihtiyaç olduğu söylenebilir. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda rekürrensi geciktirmek ve sağkalımı süresini uzatmak amacıyla adjuvan KT uygulamaları gündeme gelmiştir.

Mesane kanserinin tedavisinde adjuvan KT'nin iki rasyonel dayanağı vardır. Bunlardan ilki mesane kanserinin KT'ye oldukça duyarlı bir tümör olmasıdır. İleri evre hastalıkta KT'ye yanıt oranları değişik çalışmalarda %42-66 arasındadır ve tam yanıt oranları %18-28 arasında bildirilmektedir (56). Mesane kanserinde adjuvan tedavinin rasyonelini oluşturan ikinci bir nokta da neoadjuvan KT'nin mesane kanseri tedavisindeki etkinliğidir. Meme kanseri gibi başka bazı kanserlerde neoadjuvan KT'nin adjuvan KT ile denk olduğunu gösteren çalışmalar (72) da göz önüne alınırsa, iki uygulama arasında etkinlik açısından belirgin bir fark olmadığı düşünülebilir. Bu açıdan bakıldığında yine mesane kanserinde adjuvan KT'nin başarılı olması beklenir.

Adjuvan KT uygulaması, hastalığın patolojik evresi bilindiği için, hasta seçiminin doğru yapılmasına olanak sağlamaktadır. Böylece düşük riskli olan bir hasta grubunda gereksiz KT uygulanmasının önüne geçilebilmektedir. Adjuvan KT'nin bazı dezavantajları da vardır. Mikrometastazlara yönelik sistemik tedavinin cerrahi sonrasına bırakılması gecikmeye neden olabilir. Ayrıca takip edilebilecek lezyon da kalmadığı için tedaviye yanıtın değerlendirilmesi de güçtür. Diğer bir önemli nokta ise tedavi toleransıdır. Cerrahi sonrası KT toleransı neoadjuvan uygulamaya göre daha düşük olmaktadır.

Adjuvan KT çalışmalarında CMV (cisplatin, metotreksat, vinblastin), MVAC/MVEC (metotreksat, vinblastin, doksorubisin/epirubisin, cisplatin), CM (cisplatin, metotreksat), CAP (siklofosfamid, adriablastin, cisplatin), CISCA (siklofosfamid-doksorubisin-cisplatin), GC (gemsitabin, cisplatin), PGC (paclitaxel, gemsitabin, cisplatin), C (cisplatin) rejimleri kullanılmıştır. Ancak

ileri evre-metastatik hastalıkta gemitabin-cisplatin rejiminin MVAC rejimine benzer etkinlik göstermesi ve yan etki profilinin daha iyi olması nedeniyle günümüzde neoadjuvan tedavide olduğu gibi adjuvan tedavide de birçok merkez GC rejimini tercih etmektedir. Performans durumu ve böbrek fonksiyon testlerinin bozuk olduğu durumlarda sık yapılan bir uygulama cisplatin yerine karboplatin kullanılmasıdır. Ancak bu hastalarda cisplatin içermeyen rejimlerin etkinliği ile ilgili kesin veri yoktur (73). Neoadjuvan tedavide olduğu gibi adjuvan tedavide de bazı hedefe yönelik ajanların etkinliğini araştıran çalışmalar devam etmektedir.

Adjuvan tedavi ile ilgili ilk karşılaştırmalı çalışma Logothetis ve ark. (74) tarafından yapılmıştır. Bu çalışma randomize değildir. Çalışmada, 1981-1986 yılları arasında cerrahi sonrası adjuvan 5 kür CISCA tedavisi alan hastalar değerlendirilmiştir. Nüks riski yüksek 71 hastanın sonuçları, tedaviyi reddetme ya da tıbbi sorunlar nedeniyle adjuvan KT almayan yüksek riskli hastalar (n:62) ile düşük riskli hastalardan (n:206) oluşan kontrol grubunun sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Nüks riski yüksek olgularda adjuvan KT'nin hastalısız sağkalım avantajı sağladığı (%70'e karşı %37, p=0,00012) bildirilmiştir. Adjuvan KT ile ilgili ilk faz 3 prospektif randomize çalışma, 1991 yılında Skinner ve ark.'nın (75) yaptığı çalışmadır ve bu çalışmada adjuvan KT'nin sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışma ve daha sonra yapılan 5 randomize çalışmanın 2005 yılında ABC grubu tarafından metaanalizi yapılmıştır. Analize dahil edilen 6 çalışmadaki toplam 491 hastanın verileri incelenmiştir. Sonuçta kemoterapi alan hastaların almayanlara göre ölüm riskinde %25 azalma olduğu bulunmuştur (HR=0,75, %95 GA=0.60-0.96, p=0,019) (76).

Mesane kanserinde adjuvan KT'nin etkinliği yaklaşık 40 yıldır araştırılmasına rağmen, henüz adjuvan KT'nin yararını gösteren düzey 1 kanıt ortaya konamamıştır. Literatürde adjuvan KT ile ilgili mevcut randomize çalışmalar, yeterli hasta alımı yapılamadığı için az sayıda olgu içeren, erken kapatılmış, ciddi yöntem sorunları içeren çalışmalardır (74-80). Bu sebeple adjuvan KT uygulaması hakkında bir görüş birliği de yoktur. Nitekim Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında adjuvan KT rutin kullanımda önerilmezken

(69); Second International Consultation on Bladder Cancer grubu neoadjuvan KT almamış, sistektomi sonrası KT verilmesine medikal olarak uygun olan evre pT3-4 ve/veya nod pozitif olgularda cisplatin bazlı adjuvan KT önermektedir (81). Literatürdeki bu bilgiler göz önüne alındığında, adjuvan tedavinin etkinliği hakkındaki bilgilerin net olmadığı görülmektedir. Bu çalışmanın temelini de bu nokta oluşturmaktadır. Bu çalışmamızda; radikal sistektomi yapılan, neoadjuvan KT veya RT almamış, belirlenen uzak organ metastazı bulunmayan invaziv mesane kanseri hastalarında adjuvan KT uygulamasının sağkalım ve rekürrense olan etkilerinin araştırılması ve prognoz üzerine etkili olabilecek faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde 2003 ile 2013 yılları arasında invaziv mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılan 128 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan, radikal sistektomi öncesi KT veya RT almamış, histopatolojisi ürotelyal karsinoma ile uyumlu, tümör evresi 2002 TNM sınıflamasına göre pT2-4 olan, pelvik lenf nodu metastazı dışında gösterilebilir başka metastazı olmayan 62 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait dosyalardan yaş, cinsiyet, sistektomi tarihi, histolojik tip, evre, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon varlığı, hastalık nüksü ve ölüm tarihleri; KT alan hastalarda verilen rejimin tipi, uygulanan kür sayısı ve ortaya çıkan toksisiteye dair bilgiler elde edilmiştir. Genel sağkalım süresinin belirlenmesinde, sistektominin yapıldığı tarih ile ölüm veya son kontrol tarihi arasındaki süre; hastalısız sağkalım süresinin belirlenmesinde, sistektomi tarihi ile ilk nüksün görüldüğü tarih veya son kontrol tarihi arasındaki süre dikkate alınmıştır. Bu çalışma için 4 Haziran 2013 tarihli, 2013-10/13 karar no'lu etik kurulu onayı alınmıştır.

Bu retrospektif incelemede adjuvan tedavi alan ve almayan hastalar karşılaştırılmıştır. Altmış hastadan 40'ına adjuvan KT [2-6 kür (median 4)] uygulanmış, geri kalan 22 hasta sistektomiden sonra herhangi bir adjuvan tedavi almamıştır. Uygulanan adjuvan KT rejimleri şu şekildedir:

MVAC: 30mg/m<sup>2</sup> methotreksat 1, 15 ve 22. günler

3 mg/m<sup>2</sup> vinblastin 2, 15 ve 22. günler

30 mg/m<sup>2</sup> doksorubisin 2. gün

70mg/m<sup>2</sup> cisplatin 2. gün

GC: 1250 mg/m<sup>2</sup> gemitabin 1 ve 8. günler

75mg/m<sup>2</sup> cisplatin 1. gün

GCa: 1250 mg/m<sup>2</sup> gemitabin 1 ve 8. günler

5AUC karboplatin 1. gün

G: 1000 mg/m<sup>2</sup> gemitabin 1, 8 ve 15. Günler

Bir hastaya MVAC rejimi, 17 hastaya GC rejimi, 17 hastaya GCa rejimi ve 5 hastaya tekli gemitabin rejimi uygulanmıştır. Toksikite değerlendirmesi DSÖ toksisite değerlendirme ölçütlerine göre yapılmıştır. Tedavi sırasında gelişen grade 3/4 toksisite durumunda ilaç dozlarının %10-25 arasında azaltıldığı; GC rejimi verilen hastalarda nefrotoksikite gelişmesi durumunda cisplatin dozunun azaltılmasının yanı sıra karboplatine geçilmesi veya cisplatin rejiminden çıkarmak gibi manipülasyonların yapıldığı görülmektedir.

Veriler IBM SPSS 21 programına girilmiş ve istatistiksel analizler yine bu program kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. İki bağımsız grup arasında karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Sürekli veriler ortalama değer±standart sapma, kategorik değişkenler ise n ve yüzde değerleri ile verilmiştir. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile yapılmıştır. Sağkalım verilerinde gruplar arası karşılaştırmalarda log-rank testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher'in kesin ki-kare (chi-square) testi ve Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Sağkalım üzerine etkili olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla ileri doğru adimsal (stepwise) cox regresyon analizi kullanılmıştır. Bu analize hastaların tanı yaşı (<65 ve ≥65 olanlar), KT alıp almaması, patolojik evre, lenf nodu ve lenfovasküler invazyon durumları dahil edilmiştir. İstatistiksel olarak  $p<0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

KT alan grupta 40 (%64,5), KT almayan kontrol grubunda ise 22 (%35,5) olmak üzere toplam 62 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 59'u erkek (% 95,2), 3'ü kadındır (%4,8). Ortalama tanı yaşı KT alan grupta  $61,8 \pm 8,06$ , KT almayan grupta  $62,09 \pm 12,07$ , tüm hastalarda ise  $61,9 \pm 9,58$ 'dir. KT alan ve almayan grup arasında tanı yaşı bakımından anlamlı fark yoktur ( $p=0,910$ ). KT alan grupta 18 hasta (%45) lenf nodu pozitif iken, kontrol grubunda hiçbir hastada lenf nodu pozitifliği bulunmamaktadır. Lenfovasküler invazyon oranı kontrol grubundaki hastalarda %33,3, KT grubunda %81,1'dir ( $p=0,001$ ). Bir hasta hariç diğer tüm hastalar yüksek grade'li tümöre sahiptir. Hastaların patolojik evrelere göre dağılımına bakıldığında KT grubunda %15 pT2, %55 pT3, %30 pT4; kontrol grubunda ise %59,1 pT2, %13,6 pT3, %27,3 pT4 olduğu görülmektedir. Hastaların genel ve patolojik özelliklerine göre dağılımı Tablo-4'te verilmiştir.

**Tablo-4:** Hasta özellikleri.

	<b>Kemoterapi alan n (%)</b>	<b>Kemoterapi almayan n (%)</b>	<b>Toplam n (%)</b>
<b>pT kategorisi</b>	*	*	
pT2	6 (15)	13 (59,1)	19 (30,7)
pT3	22 (50)	3 (13,6)	25 (40,3)
pT4	12 (30)	6 (27,3)	18 (29)
<b>Lenf nodu</b>	**	**	
N0	22 (55)	20 (90,9)	42 (67,8)
N+	18 (45)	0	18 (29)
NX	0	2 (9,1)	2 (3,2)
<b>Lenfovasküler invazyon</b>	***	***	
Yok	7 (17,5)	14 (63,6)	21 (33,9)
Var	30 (75)	7 (31,9)	37 (59,7)
Bilinmiyor	3 (7,5)	1 (4,5)	4 (6,4)
<b>Yaş</b>			
65≥	27 (67,5)	16 (72,7)	43 (69,4)
65 <	13 (32,5)	6 (27,3)	19 (30,6)
Ortalama	61,8	62	61,9
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	39 (97,5)	20 (90,9)	59 (95,2)
Kadın	1 (2,5)	2 (9,1)	3 (4,8)

\*p=0,001 \*\*p=0,001 \*\*\*p=0,001

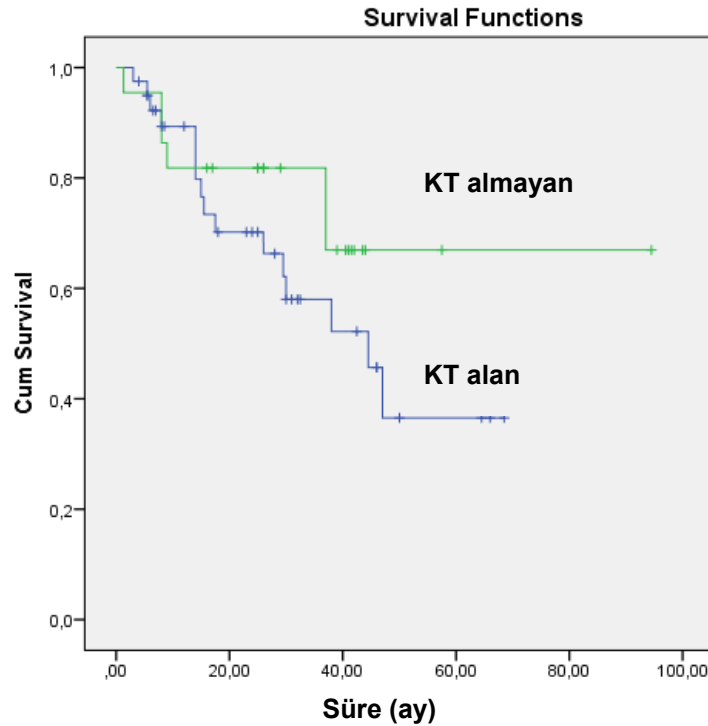
Ortalama genel sağkalım süresi 56,4±6,23 [%95 GA=44,19-68,62] ay olup, bu süre KT grubu için 41,39±4,63 [%95 GA=32,3-50,48] ay, kontrol grubu için ise 69,96±8,4 [%95 GA=53,49-86,42] aydır (p=0,227). Ortalama hastalıksız sağkalım süresi ise KT grubu için 43,06±5 [%95 GA=33,26-52,87] ay, kontrol grubu için 61,86±9,02 [%95 GA=44,18-79,54] aydır (p=0,780).

Genel ve hastaliksız sağkalım sürelerine bakıldığında, KT almayan grupta sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu görülmektedir. Ancak istatistiksel karşılaştırma yapıldığında sonuçların anlamlı değildir (sırasıyla  $p=0,227$  ve  $p=0,780$ ). KT ve kontrol grubunda 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %36,5 ve %66,9, 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise sırasıyla %50,6 ve %59,9 tahmin edilmiştir (Tablo-5). Kaplan-Meier sağkalım eğrileri Şekil-2 ve Şekil-3'te görülmektedir.

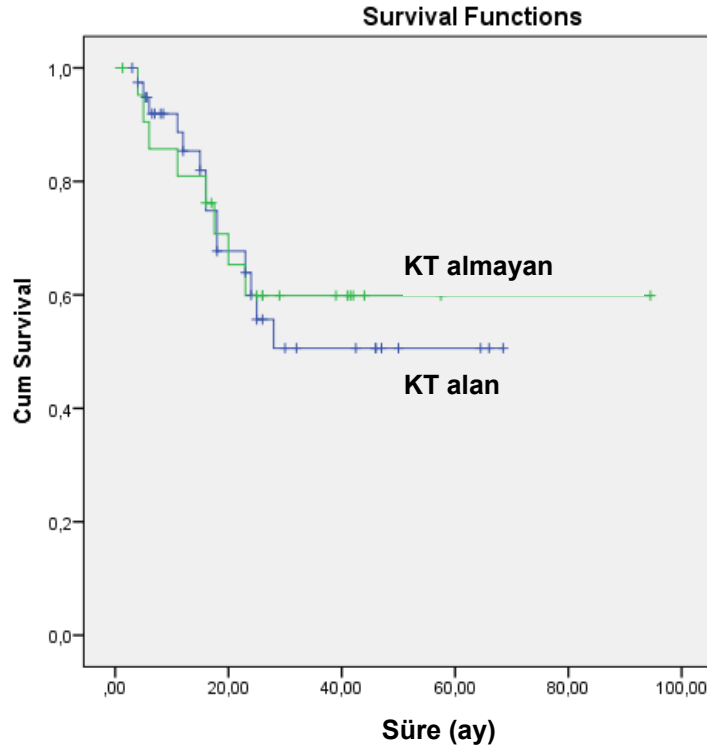
**Tablo-5:** Genel ve hastaliksız sağkalım oranları.

	Genel sağkalım		Hastaliksız sağkalım	
	1 yıllık(%)	5 yıllık(%)	1 yıllık(%)	5 yıllık(%)
<b>Kemoterapi alan*</b>	89,3	36,5	85,4	50,6
<b>Kemoterapi almayan*</b>	81,8	66,9	81	59,9

\*Tüm karşılaştırmalar için  $p>0,05$ .



**Şekil-2:** Genel sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri.



**Şekil-3:** Hastaliksız sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri.

Alt grupların sağkalım analizlerine bakıldığında, lenfovasküler invazyon varlığında sağkalım sürelerinin KT grubu lehine daha uzun olduğu görülmektedir. En belirgin fark özellikle pT3-4 ve lenfovasküler invazyon olan hasta grubunda ortaya çıkmaktadır. Bu hasta grubunda ortalama genel sağkalım süresi KT alanlarda  $45,56 \pm 5,42$  [%95 GA=34,92-56,19] ay, KT almayanlarda  $19,5 \pm 8,98$  [%95 GA=1,89-37,11] aydır ( $p=0,104$ ). Benzer şekilde ortalama hastaliksız sağkalım süresi KT grubu lehine 26,5 ay daha uzun bulunmuştur (Tablo-6). Ancak hem genel sağkalım hem de hastaliksız sağkalım açısından sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,104$  ve  $p=0,195$ ).

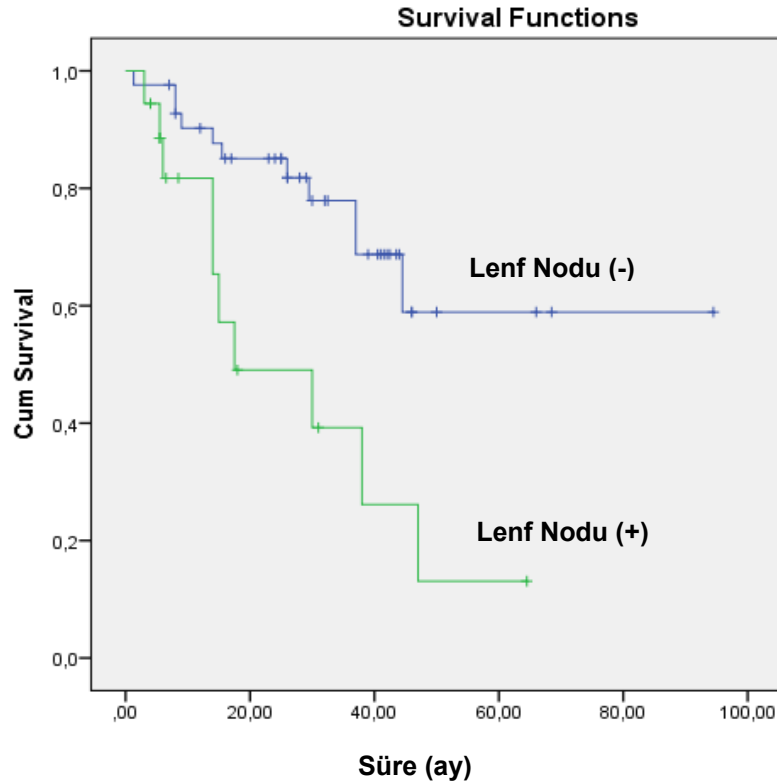
**Tablo-6:** Evre pT3-4 ve lenfovasküler invazyon olan grupta sağkalım süreleri.

	Genel sağkalım (ay)	Hastaliksız sağkalım (ay)
<b>Kemoterapi alan</b>	45,5 *	43,3**
<b>Kemoterapi almayan</b>	19,5*	16,8**

\* $p=0,104$  \*\* $p=0,195$

Patolojik evrelere göre hastaliksız sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0,074$ ). Ancak 3 yıllık hastaliksız sağkalım oranı pT2 için %67 iken, bu oranın pT3 olanlarda %55,8'e, pT4 olanlarda %38,2'ye düştüğü görülmektedir.

Lenf nodu metastazı oranlarına bakıldığında, kontrol grubundaki hastaların hiçbirisinde lenf nodu metastazı saptanmazken, KT alan grupta hastaların %45'inde lenf nodu metastazı saptanmıştır. Hastalığa bağlı ölüm, lenf nodu negatif 42 hastanın 11'inde (%26,2), lenf nodu pozitif 18 hastanın 10'unda (%55,6) gerçekleşmiştir ( $p=0,029$ ). Ayrıca ortalama genel sağkalım süresi lenf nodu negatif olan hastalarda  $66,85 \pm 7,16$  [%95 GA=52,81-80,88] ay, lenf nodu pozitif olan hastalarda ise  $28,33 \pm 5,65$  [%95 GA=17,25-39,42] aydır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,004$ ). Lenf nodu metastazı olan hastalarda 5 yıllık genelsağkalımın %13,1'e düştüğü görülmektedir. Kaplan-Meier sağkalım eğrileri Şekil-4'te verilmiştir.



**Şekil-4:** Lenf nodu durumuna göre Kaplan-Meier sağkalım tahminleri.

Hastalığa bağlı ölüm oranları lenfovasküler invazyon olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (%43,2'ye karşı %14,3, p=0,049). Ortalama genel sağkalım sürelerine bakıldığında, lenfovasküler invazyon olan hastalarda bu süre 41,22±4,78 [%95 GA=31,84-50,6] ay, lenfovasküler invazyon olmayan hastalarda 76,09±9,62 [%95 GA=57,22-94,95] aydır (p=0,069). Lenf nodu ve lenfovasküler invazyon durumuna göre sağkalım süreleri ve ölüm oranları Tablo-7'de verilmiştir.

**Tablo-7:** Lenf nodu metastazı ve lenfovasküler invazyonun sağkalıma etkisi.

	<b>Genel sağkalım süresi (ay)</b>	<b>Ölüm oranları</b>
<b>Lenf nodu</b>		
Pozitif	28,3*	%55,6**
Negatif	66,8*	%26,2**
<b>Lenfovasküler invazyon</b>		
Var	41,2	%43,2***
Yok	76	%14,3***

\*p=0,004 \*\*p=0,029 \*\*\*p=0,049

Çalışmamızda hastalığa bağlı sağkalım üzerine etkili olabileceği düşünülen faktörler bir arada değerlendirilerek ileri doğru adimsal cox regresyon modeli kurulmuştur. Tanı yaşı (<65 ve ≥65 olanlar), patolojik evre, lenf nodu durumu, lenfovasküler invazyon olup olmaması ve hastaların KT alıp almaması değişkenler olarak modele dahil edilmiştir. Sonuç olarak lenf nodu pozitifliğinin sağkalım üzerine tek etkili faktör olduğu görülmüştür. Lenf nodu metastazı olan hastalarda 3,29 [%95 GA=1,28-8,42] kat daha fazla ölüm riski saptanmıştır (p=0,013).

KT alan 40 hastanın 28'inde (%70) grade 3/4 toksisite gelişmiştir. Ortaya çıkan toksisitelerin büyük oranda hematolojik toksisite olduğu görülmektedir. Hematolojik toksisite 23 hastada, nefrotoksisite 2 hastada ve bulantı-kusma 2 hastada ortaya çıkmıştır. Febril nötropeni sadece 2 hastada



gelişmiştir. Grade 3 bulantı-kusma gelişen bir hastada ve grade 3 nefrotoksisite gelişen bir hastada GC rejiminden GCa rejimine geçilmiştir. GCa rejimi alan bir hastada ise trombositopeni nedeniyle karboplatin rejimden çıkarılmıştır. GC rejimi verilen bir hasta trombositopeni nedeniyle iki kürde 8. gün tedavilerini alamamıştır. İki hastada KT'ye (GCa rejimi alan 1 hasta, tekli gemzar rejimi alan 1 hasta) bağlı ölüm gözlenmiştir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Mesane kanseri ülkemizde sık görülen ürolojik tümörlerden biri olup, önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Başvuru esnasında mesane kanserlerinin %70-80'i yüzeylelidir. Bu hastalarda çeşitli mesane içi tedaviler kullanılmasına karşın, hastalık %50-70 oranında nüks eder ve kas invaziv mesane kanserine ilerleme gösterir (82).

İnvaziv mesane kanserinin bugün için standart tedavisi radikal sistektomidir. Radikal sistektomi sonrası 5 yıllık genel sağkalım oranı %53-59'dur ( 52, 53, 83). 2012 yılında Hautman ve ark.'nın (52) yaptığı çalışmada radikal sistektomi uygulanan 1100 hastada genel ve hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %57,9 ve %69,5 olarak bildirilmiştir. Bizim kendi serimize baktığımızda, sadece radikal sistektomi uygulanan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %66,9 olarak tahmin edilmiştir. Bu oranın geniş radikal sistektomi serilerindeki ( 52, 53, 83) sonuçlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak bu seriler %18 ile %28 arasında lenf nodu pozitif hastaları içermektedir. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunu N0-X hastalar oluşturmaktadır. Prognoz üzerine olumsuz etkisi bilinen lenf nodu pozitifliğinin olmaması, bizdeki sağkalım oranının diğerlerine göre yüksek olmasını açıklayabilir. Radikal sistektomi ile ilgili bazı geniş serilerin olgu özellikleri ve sağkalım oranları Tablo-8'de verilmiştir.

**Tablo-8.** Geniş radikal sistektomi serilerinde olguların özellikleri ve 5 yıllık genel sağkalım oranları.

<b>Seriler</b>	<b>Madersbacher ve ark. (53)</b>	<b>Hautmann ve ark. (52)</b>	<b>Stein ve ark. (45)</b>	<b>May ve ark. (83)</b>
<b>Hasta sayısı</b>	507	1100	1054	452
<b>Ortalama yaş</b>	66	64,3	66	64,3
<b>İzlem süresi (ay)</b>	31 (ortanca)	38 (ortanca)	122 (ortanca)	49 (ortalama)
<b>Organ sınırlı n (%)</b>	217 (43)	687 (62)	594 (56)	213 (47)
<b>Organ dışı n (%)</b>	166 (33)	213 (19)	214 (20)	112 (24)
<b>Nod pozitif n (%)</b>	124 (24)	200 (18)	246 (24)	127 (28)
<b>5 yıllık sağkalım (%)</b>	59	57,9	60	53,6
<b>Tedavi</b>	RS	RS	RS±KT ve/veya RT	RS

**RS:** Radikal sistektomi, **KT:** Kemoterapi, **RT:** Radyoterapi.

İnvaziv mesane kanserli hastalarda radikal sistektomi sonrası kürdeki başarısızlığın en önemli nedeni cerrahi sırasında subklinik mikrometastazların varlığıdır (63). Dolayısıyla organizmadaki tüm tümör hücrelerine etkili olabilecek sistemik tedavilere ihtiyaç vardır. Buna bağlı olarak lokal ileri mesane kanserinde perioperatif sistemik KT uygulamaları gündeme gelmiştir. Bizim çalışmamızın da konusunu oluşturan adjuvan KT uygulaması ile mesane dışına çıkmış hastalığı ya da lenf nodu tutulumu olan yüksek riskli hastalarda rekürrensi geciktirmek ve sağkalımı süresini uzatmak amaçlanmaktadır. Logothetis ve ark. (74) tarafından yapılan adjuvan tedavi ile ilgili ilk karşılaştırmalı, non-randomize çalışmada nüks riski yüksek

hastalarda hastaliksız sağkalım avantajı ortaya konmuş ve sonraki yıllarda bu konuda randomize çalışmalar yapılmıştır (Tablo-9).

**Tablo-9:** Mesane kanserinde randomize adjuvan kemoterapi çalışmaları.

Referans	Hasta sayısı	Hastalar	Kemoterapi rejimi	Sağkalım faydası
Lehmann ve ark. (84)	49	T3-T4 ve/veya N+	MVAC/MVEC	Var
Cognetti ve ark. (80)	194	T2G3-T4, N0-2	GC	Yok
Skinner ve ark. (75)	91	T3-T4, N+, M0	CAP	Var
Stöckle ve ark. (78)	49	T3b-T4a ve/veya N+	MVAC/MVEC	Var
Studer ve ark. (85)	77	T1G2-T4	C	Yok
Freiha ve ark. (86)	50	T3b-T4	CMV	Var (yalnız HSK)
Bono ve ark. (87)	93	T2-T4a,N0,M0	CM	Yok
Paz-Ares ve ark. (88)	142	T3-T4 ve/veya N+	PGC	Var
Bizim çalışmamız	62	T2-T4, N0, N+	MVAC/GC/GCa/G	Bilinmiyor

**MVAC/MVEC:** Metotreksat-vinblastin-doksorubisin/epirubisin-cisplatin, **GC:** Gemsitabin-cisplatin, **CAP:** Siklofosamid-adriablastin-cisplatin, **C:** Cisplatin, **CMV:** Cisplatin-metotreksat-vinblastin, **CM:** Cisplatin-metotreksat, **PGC:** Paclitaxel-gemsitabin-cisplatin, **GCa:** Gemsitabin-karboplatin, **G:** Gemsitabin, **HSK:** Hastaliksız sağkalım.

Adjuvan KT etkinliğinin gösterildiği ilk faz 3 prospektif randomize çalışma olan ve evre pT3-4 ve/veya N+ 91 hasta içeren Skinner ve ark.'nın (75) çalışmasında adjuvan KT olarak 4 kür cisplatin, adriamisin ve siklofosfamidden oluşan CAP rejimi kullanılmıştır. Ortanca sağkalım, adjuvan KT lehine (4,3 yıla karşı 2,3 yıl, p=0,0062) anlamlı olarak uzun bulunmuştur.

KT ve kontrol gruplarında 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %51 ve %34 ( $p=0,011$ ) olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda KT alan olgularımızdaki 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı Skinner ve ark.'nın çalışmasındaki oranla benzerlik göstermektedir (sırasıyla %50,6 ve %51). Skinner ve ark.'nın bu çalışması hasta sayısının azlığı, adjuvan KT kolundaki hastaların yaklaşık yarısının KT almamış olması ve kullanılan istatistiksel yöntem nedeniyle eleştirilmiştir.

Adjuvan KT etkinliğinin gösterildiği randomize çalışmalardan bir diğeri 1992 yılında Stöckle ve ark. (78) tarafından yapılan çalışmadır. 49 hasta içeren bu çalışmada cerrahi sonrası bir kola adjuvan MVAC/ MVEC rejimi uygulanmış, diğer kol ilaçsız izlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların %60'ında lenf nodu metastazı olup, çoğunun patolojik evresi T4'tür. Sonuçta hastalıksız sağkalımda adjuvan KT lehine anlamlı fark bulunmuş (tedavi kolunda %59, tedavi almayan kolda %13,  $p=0,001$ ) ve bu sebeple çalışma erken kapatılmıştır. Bu çalışmanın en büyük eksikliği izlem kolundaki hastalara nükste KT önerilmemiş olmasıdır.

1996 yılında Freiha ve ark.'nın (86) yaptığı randomize çalışmada ise radikal sistektomi uygulanan 50 hasta, 4 kür CMV ve nükste kurtarma KT'si kollarına randomize edilmiştir. Hastalıksız sağkalım açısından adjuvan KT kolu lehine anlamlı fark saptanırken (37 aya karşı 12 ay,  $p=0,01$ ), genel sağkalım açısından aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (63 aya karşı 36 ay,  $p=0,32$ ). Adjuvan KT tedavisi belirgin hastalıksız sağkalım farkı yarattığı için çalışma erken sonlandırılmış ve bu sebeple eleştiri almıştır.

Bizim çalışmamızda, adjuvan KT verilmesinin genel ve hastalıksız sağkalım avantajı sağlamadığı görülmektedir. Çalışmamıza benzer şekilde Studer ve ark. (85) ile Bono ve ark. (87) tarafından yapılan randomize çalışmalarda da adjuvan KT'nin yararı gösterilememiştir. Bono ve ark.'nın çalışmasına lenf nodu pozitif hastaların alınmamış olması, Studer ve ark.'nın çalışmasında adjuvan tedavi olarak sadece cisplatin kullanılmış olması bu çalışmaların en önemli eksiklikleridir. Yine Cognetti ve ark.'nın (80) 2012'de yayınlanan ve adjuvan KT olarak GC rejiminin kullanıldığı çalışmada da adjuvan KT'nin genel ve hastalıksız sağkalıma yararı gösterilememiştir.

Çalışmamızda ortaya çıkan bu sonucun olası bir sebebi, etkinliğine dair kesin veri bulunmayan GCa ve tekli gemcitabin rejimlerinin cisplatin verilemeyen hastalarda azımsanmayacak oranlarda kullanılmış olmasıdır (sırasıyla %42,5 ve %12,5). En önemli olası neden ise, çalışmamızın non-randomize olmasının bir sonucu olarak, KT ve kontrol gruplarının prognozu etkileyebilecek özellikler açısından homojen olmamasıdır. Nod pozitif hastalar sadece KT grubunda yer almaktadır ki çalışmamızda en kötü prognoz lenf nodu pozitif hastalarda saptanmıştır (5 yıllık sağkalım %13,1). Benzer şekilde lenfovasküler invazyon olan hastalar, KT alan grupta belirgin olarak daha fazladır (%81,1'e karşı %33,3, p=0,001). Patolojik evre açısından dağılıma bakıldığında, KT alan olguların ağırlıklı olarak evre pT3-4, kontrol grubundaki olguların ise ağırlıklı olarak evre pT2 olduğu görülmektedir (Tablo-4). Bir başka deyişle KT grubu çoğunlukla yüksek riskli, kontrol grubu ise çoğunlukla düşük riskli hastalardan oluşmaktadır. Ancak adjuvan KT'den potansiyel yarar beklenen hastalar ise yüksek riskli hastalardır. Nitekim Logothetis ve ark.'nın (74) çalışmasında yüksek riskli KT grubu ile yüksek riskli kontrol grubu arasında adjuvan tedavi lehine sağkalım farkı bulunmuştur; ancak yüksek riskli KT grubu ile düşük riskli kontrol grubu arasında sağkalım farkı saptanmamıştır. Benzer şekilde adjuvan KT'nin sağkalıma yararının gösterildiği bütün randomize çalışmaların (75, 78, 84, 87, 89) evre pT3-4, ve/veya N+ hastalarla yapılan çalışmalar olduğunu görmekteyiz. Kendi çalışmamızda evre pT3-4 ve lenfovasküler invazyon olanlarda KT ile sağkalımda iyileşme trendi görülmesi de, adjuvan tedaviden en fazla fayda görecektüklerini yüksek riskli hastalar olduğunu desteklemektedir. Buradan hareketle evre pT3-4 ve lenfovasküler invazyon olan veya lenf nodu pozitif hastalarda adjuvan KT uygulamalarının yararlı olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda tanı yaşı, patolojik evre, KT alıp almama, lenf nodu ve lenfovasküler invazyon durumu prognostik faktörler olarak değerlendirilmiş ve lenf nodu pozitifliği prognoza etkili tek faktör olarak bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda da lenf nodu pozitifliğinin prognoz üzerine olumsuz etkisi ortaya konmuştur. Stöckle ve ark.'nın (78) çalışmasında tutulan lenf nodu sayısının

sağkalım açısından prognostik önemi olduğu bildirilmiştir. Stein ve ark. (45) 1054 hastalık radikal sistektomi serilerinde 8'den fazla lenf nodu metastazı olan hastalarda, 8'den az lenf nodu metastazı olan hastalara göre 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranının anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (sırasıyla %40 ve %10,  $p<0,001$ ).

Çalışmamızda lenfovasküler invazyonun sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilememiştir. Ancak lenfovasküler invazyon olmayan hastalarda, olanlara göre sağkalım süresinin neredeyse iki kat uzun olduğunu (41,2 aya karşı 76 ay,  $p=0,069$ ) ve aradaki farkın istatistiksel anlamlılık sınırına yaklaştığını görmekteyiz. Ayrıca ölüm oranları lenfovasküler invazyon olan hastalarda, olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (Tablo-7). Ölümlerin çoğunun hastalığa bağlı olarak gerçekleşmiş olması, ölüm oranları arasındaki farkı daha da anlamlı hale getirmektedir. Çalışmamızdaki bu bulgulardan yola çıkarak lenfovasküler invazyonun da prognostik önemi olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, lenf nodu pozitifliğinin invaziv mesane kanserinde kötü prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte lenfovasküler invazyonun da prognoz üzerine etkili bir faktör olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda adjuvan KT'nin sağkalım üzerine yararı gösterilememiştir. Ancak evre pT3-4 ve lenfovasküler invazyonu olan hastalar ile nod pozitif hastalar, adjuvan KT'den potansiyel fayda görecektir hasta grupları olarak değerlendirilmiştir. Yine de lokal invaziv mesane kanserinde adjuvan KT'nin etkinliği belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle adjuvan KT uygulaması ile ilgili daha geniş serili, prospektif, randomize yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Sadler TW. Ürogenital sistem. Başaklar C, çeviri editörü. Langman's medikal embriyoloji. 7. baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 1996. 269-70.
2. Arıncı K, Elhan A. İç organlar. Anatomi. 1. cilt. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1997. 401-4.
3. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel üroloji. 3. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
6. İzmir İl Sağlık Müdürlüğü Kanser Kontrol Birimi, İzmir Kanser Kayıt Merkezi veri tabanı.
7. Paneau C, Schaffer P, Bollack C. Epidemiology of bladder cancer. *Ann Urol (Paris)* 1992;26:281-93.
8. Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males: Increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer* 1989;44:605-10.
9. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
10. Eser S, Yakut C, Özdemir R, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: A detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:1731-9.
11. Merrill RM, Hunter BD. Conditional survival among cancer patients in the United States. *Oncologist* 2010;15:873-82.
12. IARC, IACR. Cancer incidence in five continents, Vol IX. Eds. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P. IARC Scientific Publications No: 160, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2007.
13. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a metaanalysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000;89:630-9.
14. Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, et al. Smoking and bladder cancer in Spain: Effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1348-54.
15. Negri E, La Vecchia. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 2001;10:7-14.
16. Murta-Nascimento C, Schmitz-Drager BJ, Zeegers MP, et al. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death. *World J Urol* 2007;25:285-95.
17. Olfert SM, Felknor SA, Delclos GL. An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. *South Med J* 2006;99:1256-63.



18. Steinbeck G, Plato N, Norell SE, et al. Urothelial cancer and some industry-related chemicals: An evaluation of the epidemiologic literature. *Am J Ind Med* 1990;17:371.
19. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997;158:393-9.
20. Rosenberg L, Rao RS, Palmer JR, et al. Transitional cell cancer of the urinary tract and renal cell cancer in relation to acetaminophen use (United States). *Cancer Causes Control* 1996;9:83-8.
21. Villares da Costa LA, Wroclawski ML, Machado MT, et al. Non-occupational risk factors for bladder cancer. *Einstein* 2008;6:507-10.
22. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995;63:1-6.
23. Scélo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:205-17.
24. Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: part 1, lower urinary tract. *Am J Roentgenol* 2009;92:1481-8.
25. Messing EM. Urothelial tumors of the bladder. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). *Campbell-Walsh urology*. 9th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2007. 2407-46.
26. Grignon D. Neoplasms of the urinary bladder. In: Bostwick DG, Eble JN (eds). *Urologic surgical pathology*. St. Louis: Mosby; 1997. 215-306.
27. Culp DA. The histology of the extrophied bladder. *J Urol* 1964;91:538-48.
28. Vincendeau S, Rodriguez A, Manunta A, et al. Frequency and pronostic value of neuroendocrine component in undifferentiated tumors of the bladder. Birmingham: Congres de l'european Association of Urology, 2002.
29. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds). *World Health Organization: Classification of tumors. Pathology & genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press; 2004.
30. Çitgez S, Erözenci A, Yörükoğlu K. Non-ürotelyal mesane kanserleri. *Üroonkoloji Bülteni* 2007;4:9-14.
31. Soloway MS. It is time to abandon the 'superficial' in bladder cancer. *Eur Urol* 2007;52:1564-5.
32. Nieder AM, Soloway MS. Eliminate the term 'superficial' bladder cancer. *J Urol* 2006;175:417-8.
33. Özen H, Türkeri L. *Üroonkoloji kitabı*. Ankara: Ertem Basim Yayin; 2007.
34. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995;31A:1840-6.
35. van Rhijn BW, Vis AN, van der Kwast TH, et al. Molecular grading of urothelial cell carcinoma with fibroblast growth factor receptor 3 and MIB-1 is superior to pathologic grade for the prediction of clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21:1912-21.
36. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/ International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1435-48.

37. [http://www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/Total\\_file\\_2013\\_large\\_guidelines\\_prints.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/Total_file_2013_large_guidelines_prints.pdf)
38. Arslan H, Tezcan FM, Algin O. Urothelial cancers: clinical and imaging evaluation. *Turk J Med Sci* 2012;42:1355-64.
39. Davey P, Merrick MV, Duncan W, Redpath T. Bladder cancer: the value of routine bone scintigraphy. *Clin Radiol* 1985;36:77-9.
40. Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol* 2005;55:33-40.
41. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010;57:595-606.
42. Kern WH. The grade and pathologic stage of bladder cancer. *Cancer* 1984;53:1185-9.
43. Cheng L, Weaver AL, Leibovich BC, et al. Predicting the survival of bladder carcinoma patients treated with radical cystectomy. *Cancer* 2000;88:2326-32.
44. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004;171:139-44.
45. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75.
46. Osawa T, Abe T, Shinohara N, et al. Role of lymph node density in predicting survival of patients with lymph node metastases after radical cystectomy: a multi-institutional study. *Int J Urol* 2009;16:274-8; discussion 78.
47. Rosai J. Urinary tract: Kidney, renal pelvis, and ureter - bladder and male urethra. In: Rosai J (ed). *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. 9th edition. Philadelphia: Mosby; 2004. 1317-59.
48. Kaubisch S, Lum BL, Reese J, Freiha F, Torti FM. Stage T1 bladder cancer: grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. *J Urol* 1991;146:28-31.
49. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 2004;45:257-66.
50. Moyano Calvo JL, Gutierrez Gonzalez M, Perez-Lanzac Llorca A, et al. Age's influence in superficial bladder cancer's behaviour. *Actas Urol Esp* 2005;29:82-8.
51. Moch H, Sauter G, Mihatsch MJ, Gudat F, Epper R, Waldman FM. p53 but not erbB-2 expression is associated with rapid tumor proliferation in urinary bladder cancer. *Hum Pathol* 1994;25:1346-51.
52. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006;176:486-92.
53. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F. Radical cystectomy for bladder cancer today- a homogenous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:686-90.

- 54.** Hautmann RE, de Petroni RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 Patients. *Eur Urol* 2012;61:1039-47.
- 55.** Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, et al. Cystectomy-technical considerations in male and female patients. *Eur Urol Suppl* 2005;3:138-46.
- 56.** Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet* 2009;374:239-49.
- 57.** Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004;22:2781-9.
- 58.** Gakis G, Efsthathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63:45-57.
- 59.** Gburek BM, Lieber MM, Blute ML. Comparison of stenter ileal neobladders and ileal conduit urinary diversion with respect to perioperative outcome and late complications. *J Urol* 1998;160:721-3.
- 60.** Parekh DJ, Gilbert WB, Kock MO, et al. Continent urinary reconstruction versus ileal conduit: a contemporary single-institution comparison of perioperative morbidity and mortality. *Urology* 2000;55:852-5.
- 61.** Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. *BJU Int* 2011;108:539-45.
- 62.** Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006;176:2414-22.
- 63.** Karaoğlu A, Oflazoğlu U, Demir N. Kas invaziv mesane kanserinde neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi. *Üroonkoloji Bülteni* 2013;12:58-63.
- 64.** International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2171-7.
- 65.** Advanced Bladder Cancer (ABC) Metaanalysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and metaanalysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48:202-5.
- 66.** International Collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *International collaboration of trialists. Lancet* 1999;354:533-40.
- 67.** Yuh BE, Ruel N, Wilson TG, Vogelzang N, Pal SK. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2013;189:1682-6.
- 68.** Blick C, Hall P, Pwint T, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (AMVAC) as neoadjuvant chemotherapy for

patients with muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 2012;118:3920-7.

69. [http://www.uroweb.org/gls/pdf/07\\_Bladder%20Cancer\\_LR%20II.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/07_Bladder%20Cancer_LR%20II.pdf)

70. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf)

71. [http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl\\_6/vi45.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi45.full.pdf+html)

72. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-85.

73. Dizdar Ö, Aksoy S. Lenf nodu pozitif mesane kanserinde adjuvan kemoterapi. *Üroonkoloji Bülteni* 2010;9:61-4.

74. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. *J Clin Oncol* 1988;6:1590-6.

75. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145:459-64.

76. Advanced Bladder Cancer (ABC) Metaanalysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD006018.

77. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol* 2009;55:177-85.

78. Stöckle M, Wellek S, Meyenburg W, et al. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. *Urology* 1996;48:868-75.

79. Ruggieri EM, Giannarelli D, Bria E, et al. Adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder carcinoma: a pooled analysis from phase III studies. *Cancer* 2006;106:783-8.

80. Cognetti F, Ruggieri EM, Felici A, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:695-700.

81. Sternberg CN, Bellmunt J, Sonpavde G, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Chemotherapy for urothelial carcinoma-neoadjuvant and adjuvant settings. *Eur Urol* 2013;63:58-66.

82. Soloway MS, Sofer M, Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002;167:1573-83.

83. May M, Braun KP, Richter W, et al. Radical cystectomy in the treatment of bladder cancer always in due time? *Urologe A* 2007;46:913-9.

84. Lehmann J, Franzaring L, Thüroff J, Wellek S, Stöckle M. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int* 2006;97:42-7.

85. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvan cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994;152:81-4.

- 86.** Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996;155:495-9.
- 87.** Bono AV, Benvenuti C, Reali L, et al. Adjuvant chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian Uro-Oncologic Cooperative Group. *Prog Clin Biol Res* 1989;303:533-40.
- 88.** Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: results of the SOGUG (Spanish Oncology Genito-Urinary Group) 99/01 study. *J Clin Oncol* 2010;28 Suppl:7s. (Abstr LBA4518).

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta eski ve yeni anabilim dalı başkanlarımız Prof. Dr. Őazi İmamoğlu, Prof. Dr. Mustafa Yurtkuran ve Prof. Dr. Rıdvan Ali olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan bütün değerli hocalarıma; eğitimim ve bu tezin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Ender Kurt'a,

Gece gündüz birlikte çalıŐtıđımız, dostluklarını benden esirgemeyen bütün asistan arkadaşlarıma; beraber görev yaptığımız hemŐire ve personel arkadaşlara,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili aileme; sevgisini benden hiçbir zaman esirgemeyen ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim çok sevgili eŐime,

teŐekkürlerimi sunarım...

Dr. Mustafa ŞAHBAZLAR

## ÖZGEÇMİŞ

27.11.1981 tarihinde Göksun'da doğdum. İlkokulu Sarıgöl, ortaokulu Salihli'de okudum. İzmir Fen Lisesi'ni bitirdikten sonra 1999 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim. 2006 yılında öğrenimimi tamamladıktan sonra 2006-2007 yılları arasında Yeşilçiftlik Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2007 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı'nı kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda göreve başladım.