

MESANE KANSERİ

Süleyman ATAUS*

Giriş

Tüm kanserler içinde Batı ülkelerinde dördüncü ya da beşinci sırada yer alan mesane kanseri genitoüriner kanserler içinde de 2. sıklıkla görülür . Tanı aşamasında % 85'i mesaneye lokalize, % 15'i lenf bezlerine ya da uzak metastaz yapmıştır. Yine tanı sırasında hastaların % 70'inde kas invazyonu yapmamış(yüzeyel) hastalık bulunmaktadır. Ancak bu hastalarda 2 yıl içinde % 60-70 nüks, % 5-30 progresyon olasılığı vardır.

Etyoloji:

Sigara: En önemli risk faktörlerinden biridir. Sigara içenlerde mesane kanseri insidansı 4 kat artmaktadır. İçme dozu ile riskin arttığı ve sigarayı bırakanlarda 2 ile 4 yıl içinde % 30-60 azaldığı bildirilmiştir. Sigara içiminin mesane kanseri oluşumunu nasıl etkilediği tam olarak bilinmemekle birlikte riskin tütünden değil, sigarada bulunan aromatik aminler, 4-aminobifenil ve O-toluidine'den kaynaklandığı düşünülmektedir.

Mesleki faktörler: İlk kez 1895 yılında Almanya'da gözlemlenen bu ilişkiden sonra 2- Naftilamin, 4-Aminobifenil gibi kanserojen olduğu kanıtlanan maddeler çalışanların idrarında yoğun olarak saptanmıştır. Yine ilk kez Japon kimono boyacılarında da Benzidin'in mesane tümörüne yol açtığı gösterilmiştir. Boya sanayi, kuru temizleme, tekstil, lastik ve kauçuk, alüminyum, kimya sanayi işçileri, boyacılar, petrol işçileri, diş teknisyenleri, kuaförler gibi pek çok meslek grubu bu kimyasallar nedeni ile risk altındadır.

Enfeksiyon-enflamasyon: Paraziter bir hastalık olan Şistozomiyazisin endemik olduğu bölgelerde enfekte vakaların yaklaşık % 5 inde skuamöz hücreli karsinom gelişmektedir. Aynı şekilde uzun süre kalıcı üriner kateter kullanımı, mesane taşı gibi kronik irritasyona neden olan durumlar skuamöz hücreli kanser riskini arttırmaktadır. Nörojen mesaneli hastalarda kalıcı kateter yerine kondom kateter kullanılması veya temiz aralıklı kateterizasyon yapılması ile bu riskin azaltılabileceği gösterilmiştir.

İlaçlar-radyoterapi: Bir analjezik olan Fenasetin ile kemo-terapötik bir ajan olan Siklofosamid riskli ilaçlardır. Ya-

pay tatlandırıcılar erken hayvan deneylerinde suçlanmakla beraber ileri çalışmalarda herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Pelvik maliniteler nedeniyle pelvik ışınlamaya maruz kalanlarda örneğin serviks uteri kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan kadınlarda mesane kanseri insidansı iki ile 4 kat artmaktadır.

Yukarıda adı geçen risk faktörlerinin yanısıra üriner stazın da mesane kanseri oluşumuna katkısından söz etmek gerekir. Çünkü hangi tip karsinojen olursa olsun obstruksiyon varlığında idrar daha uzun süre mesane duvarı ile temas edecektir.

Genetik: Mesane kanserine yol açan genetik olaylar tam olarak bilinmemektedir. Ancak onkojenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu gibi birden çok mekanizmanın rolü olduğu düşünülmektedir. Örneğin 9. kromozomdaki genetik materyalin kaybı, p53 tümör supressor gen mutasyonu, 17p kromozom delesyonu, c-Ha-ras proto onkojeni içeren kromozom 11p'nin kaybı bunlardan bazılarıdır.

Semptom ve bulgular:

Mesane kanserli hastaların büyük bir çoğunluğu makroskopik hematüri yakınması ile doktora başvururlar. Burada hematüri işemenin başlangıcında ya da sonunda değil genellikle ağrısız olup bütün işeme boyuncadır. İdrarın içindeki pıhtıların şekli de kanamanın lokalizasyonu açısından fikir verilebilir. İnce uzun ipliksi pıhtılar üst üriner sistem kaynaklı bir tümör düşündürmelidir. İdrarda herhangi bir şekilde kan bulunması özellikle de ağrısız total makroskopik hematüri durumunda amaç hastada hayatı tehdit edebilecek bir malinitenin ekarte edilmesi olmalıdır. Semptomatik ya da asemptomatik mikroskopik hematüri de üroteliyal kanserlerin bir bulgusu olabilir. Sık sık işeme, acil işeme ihtiyacı ve dizüri gibi irritatif yakınmalar hematüriye eşlik edebilir. Bazen de, özellikle karsinoma in situ hastalar yalnızca bu irritatif yakınmalar ile başvurabilirler. Mesane çıkım obstruksiyonu, idrar retansiyonu, pelvik doluluk hissi, suprapubik ağrı veya kitle daha az görülen yakınmalar ve bulgulardır. Metastatik hastalık durumunda ise ilgili organa ait yakınmalar, örneğin öksürük, hemoptizi, kemik ağrıları, alt ekstremitelerde ödem veya ağrı bulunabilir.

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Fizik muayene:

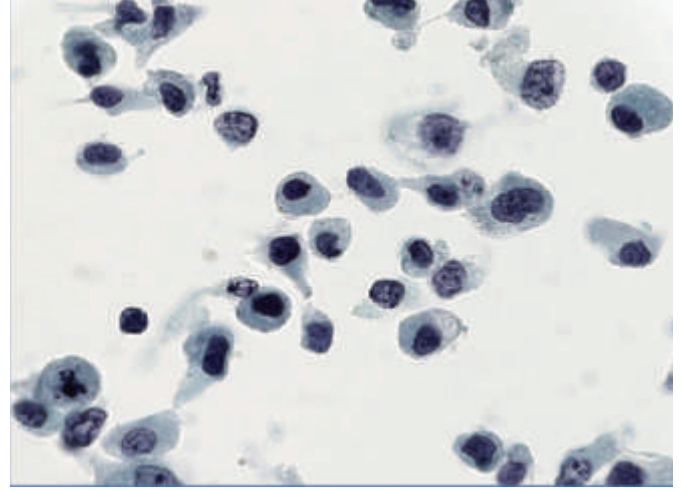
Fizik muayene genellikle tanı koydurucu bir bilgi vermez. Mesane kanserlerinin büyük çoğunluğu palpe edilemez. Pelvik kitle ele geldiğinde ise lokal ileri evre düşünülmelidir. Anestezi altında ve litotomi pozisyonunda karın ön duvarında tam bir gevşeme sağlandıktan sonra yapılan bimanuel muayene ile değerli bilgiler sağlanabilir. Bimanuel muayene sistoskopi öncesi ve sonrası tümör kitlesinin fiksasyonu ve operabilitesi hakkında bilgi verir. Tümör prostata invaze olduğunda parmakla rektal muayenede kitle, sertlik palpe edilir. Bu durumda prostat kanseri ile de ayırıcı tanı yapılmalıdır. Olası bir metastatik hastalığı atlamamak için hepatomegali ve lenfadenopati yönünden de tam bir muayene gereklidir.

Tanısal yöntemler:**Laboratuvar incelemeleri:**

Rutin biyokimyasal tetkikler: Hematüri yakınması ile gelen tüm hastalarda makroskopik hematüri olsa bile idrar analizi yapılmalıdır. İdrarın rengini değiştirebilecek diğer nedenlerin yanı sıra, eritrositüriye eşlik eden piyürinin ortaya konması için gereklidir. Hemogram, üre, kreatinin, karaciğer enzimleri, elektrolitler, gibi tetkikler bu hastalardaki kan kaybı ve böbrek ile karaciğerin etkilenme olasılığı düşünülerek istenmelidir.

İdrar sitolojisi: İdrarda bulunan mesane epitel/karsinom hücrelerinin mikroskopik olarak incelenmesidir. Sitolojik inceleme idrarda ya da sistoskopi sırasında alınabilen mesane yıkantı suyundan yapılabilmektedir. Yıkantı suyu sitolojisi daha çok hücre sağlayabilmekte ve daha iyi korunmuş hücreler değerlendirilebilmektedir. Bu da sitolojik incelemenin duyarlılığını arttırır. Sitoloji konusundaki en önemli sorun incelemenin duyarlılığının azalan grade(derece) ile birlikte azalmasıdır. Düşük dereceli tümörlerde % 17 lere kadar düşen duyarlılık, yüksek dereceli tümörlerde % 90 lara yükselmektedir. Ancak yerine koyabileceğimiz bir tümör 'marker'ının yokluğu, idrarda inceleme yapılabilmesi, noninvazivliği, yüksek dereceli tümörler ve özellikle 'karsinoma in situ' da duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olması günümüzde sitolojiyi tanı ve takipte sistoskopi ile birlikte standart bir yöntem yapmaktadır. (Figür 1)

Tümör marker(belirteç)ları: Tanı ve izlemde altın standart olan sistoskopinin görece invaziv ve pahalılığı bu incelemenin yerini tutabilecek mesane tümör marker arayışlarının yoğun olarak sürmesine neden olmaktadır. Gerçekten de BTA stat ve trak, NMP22, UBC, Quantycit, İmmunoCyt, Tolemeraz, Mikrosatellit DNA testi ve UroVysion gibi ticari olarak da bulunması mümkün pek çok marker tanımlanmıştır. Bu marker'ların hiçbirinin duyarlılığı dolayısıyla negatif prediktif değeri sistoskopinin yerini alacak düzeyde değildir. Günümüzde bu mevcut testlerin kullanılması ancak sistoskopi ile birlikte sistoskopinin sayısını azaltmak ya da arasını açmak amacıyla olabilir ama sistoskopinin yerini tutamaz.

Figür 1:İdrar Sitolojisi**Görüntüleme yöntemleri:**

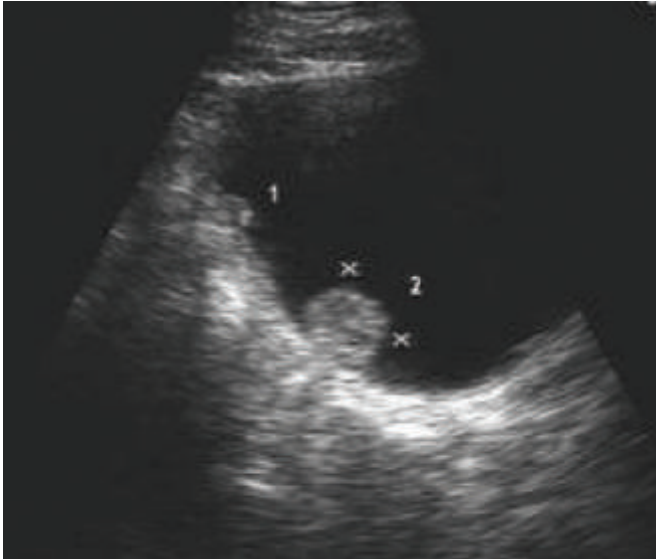
Hematüri yakınması olan ve mesane kanseri riski taşıyan bir hastada ilk radyolojik incelemenin amacı mesanedeki kitlenin saptanması ve varsa kitleye bağlı üst üriner sistemdeki dilatasyonun ortaya konmasıdır. Bu amaç için uygun olan başlangıç tetkikleri intravenöz pyelografi (IVP), üriner ultrasondur(US) ve bilgisayarlı tomografi (BT) dir. Ancak günümüzde BT ürografi hematüri ile incelenen hastalarda giderek US ve IVP nin yerini almaya başlamıştır. Bunun nedeni bütün karın boşluğunun incelenmesine olanak sağlanması, böbrek parankim tümörleri ile ureter ve pelvis renalis tümörlerinin tanısının daha doğrulukla koyulabilmesidir. Başlangıç görüntüleme yöntemlerinde hidronefroz saptanması invaziv tümör ve kötü prognoz habercisi olabilir.

Günümüzde başlangıç tetkiki olarak giderek daha az istenen IVP de mesanedeki kitle, dolum defekti şeklinde görülür. (Figür 2) Lümene doğru büyümeyip duvar invazyonu yapan kanserlerde o duvarda ekspansiyon eksikliği ve bu durum yaygın olduğunda kontrakte mesane görülebilir. Kontrast madde kullanımı ve hazırlık gerektirmemesi, görece daha ucuz, noninvaziv, kolay ve tekrarlanabilir olması nedeniyle çok daha sık kullanılan US ise kitlenin yeri, boyutları, sayısı, geniş tabanlı veya saplı olup olmadığı konusunda bilgi verebilir. (Figür 3) Abdominal yapıldığı takdirde üst üriner sistemi de değerlendirmek mümkündür. Kas invaziv olduğu kanıtlanan hastalarda evrelendirme için BT ya da MRI dan birisini kullanmak yeterlidir.(Figür 4) Burada amaç perivezikal dokuya, komşu organ ve duvarlar, lenf nodlarına, batin içi organlara özellikle karaciğere metastazlarının saptanmasıdır. Ancak evrelendirme doğruluğu % 40 ile 95 arasında değişmektedir. Akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde akciğer grafisi, herhangi bir şüpheli durumda toraks BT istenmelidir. Kemik metastazlarının değerlendirilmesinde ise kemik ağrıları varlığında ya da alkalin fosfataz yüksekliğinde kemik sintigrafisi kullanılır.

Figür 2: Mesanede dolum defekti



Figür 3: Mesane sağ yan duvarında 2 adet kitle



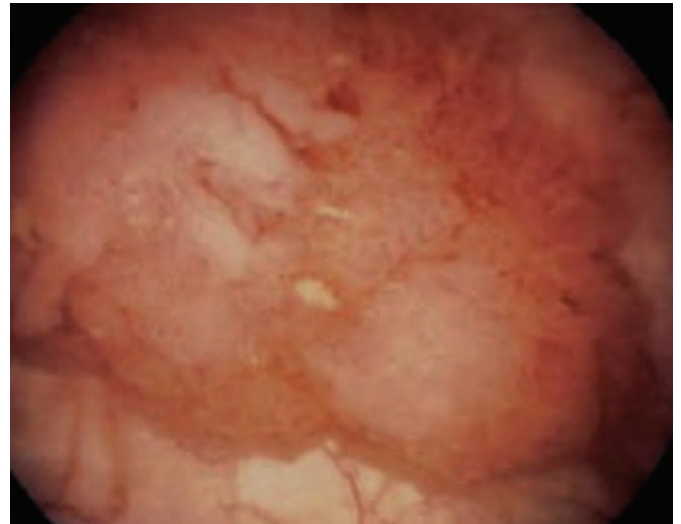
Figür 4: Mesanede BT de kitle



Sistoskopi:

Endoskopik değerlendirme yani sistoskopi ile birlikte yapılan transuretral rezeksiyon (TUR), mesane kanseri tanı ve tedavisinin en önemli aşamasını ve temelini oluşturmaktadır. (Figür 5) Radyolojik olarak mesane tümörü ön tanı hastalarda ilk sistoskopi, biyopsi ve bimanuel muayene genel anestezi altında yapılmalıdır. Amaç öncelikle radyolojik olarak tanımlanan kitlenin tümör olduğunun kanıtlanması ve tümöre ilişkin özelliklerin tanımlanmasıdır. Böylelikle mesanede dolum defekti ve kitle oluşturabilecek nonopak taşlar, pıhtı, yabancı cisim gibi nedenler dışlanır. Tümörün lokalizasyonu, büyüklüğü, sayısı, solid veya papiller olup olmadığı kaydedilir. Papiller tümörler genellikle düşük dereceli, erken evre buna karşın solid olanlar yüksek dereceli, invaziv ve daha agresif seyirli tümörlerdir. Sistoskopinin ikinci, ve daha önemli amacı biyopsi alınarak tümörün histopatolojisinin, derecesinin ve evresinin belirlenmesidir. Gerçekten de başlangıçtaki bu patolojik evrelendirme tedavi seçimi ve izlem açısından çok önemlidir. Kas invazyonu mesane kanserlerinde hayati önem taşıdığından biyopsi ile alınan örnekte kas dokusunun olması gereklidir. Örneğin lamina propria invazyonu yapan bir tümörde biyopside kas dokusu yoksa bu hastanın T2 evresinde olma olasılığı % 50 civarındadır ve mutlaka TUR tekrarlanmalıdır. Tümör implantasyon riski taşıdığı için günümüzde açık cerrahi ile biyopsi yapılması tıbbi bir hatadır. Sistoskopinin, yalnızca tanıda değil kas invazyonu yapmayan tümörlerin izleminde de çok önemli rolü vardır. İzleminde olanak varsa sitoloji ile birlikte fleksibl(büküle-

Figür 5: Sistoskopiye papiller tümör



bilir) sistoskoplara kullanılabilir.

Histopatogenez:

Yayılm yolları:

Mesane kanserleri en çok direkt invazyonla yayılmakla birlikte hematojen, lenfojen ve implantasyon yolu ile de yayılabilir. Duvar yolu ile yayılımda kas dokusunun kritik sınır ol-

duğu unutulmamalıdır. Çünkü kas invazyonu ile birlikte lenfatik ve uzak metastaz oranlarında belirgin artış, tedavi prensiplerinde değişme ve 5-10 yıllık sağkalım oranlarında çok ciddi düşmeler olmaktadır. Örneğin kas invazyonu yapmayan mesane tümörlerinde 5 yıllık sağkalım % 82-98 arasında değişirken, kas invazyonu veya metastatik hastalığı olanlarda % 6-60 arasındadır. Prostat, vezikula seminalisler, rektum, periton komşuluğu ile barsaklar, vajina ve uterus lokal olarak infiltre olabilir. Prostat stromasının invazyonu kötü prognostik faktördür ve yüksek oranda uzak metastaz ile birlikte dir. Lenfatik metastazı sıklıkla obturator lenf nodlarıdır. Daha sonra sırasıyla eksternal iliak, derin obturator, presakral, kommunis, paraaortik, parakaval, intraortakaval lenf bezlerine yayılabilir. Metastaz yaptığı organlar ise sıklık sırasına göre akciğer, karaciğer, kemikler ve surrenaldır.

Patoloji:

Mesane tümörlerinin % 90-95 i üroepitelial kaynaklıdır. Bunların da yaklaşık % 90 ını oluşturan **değişici epitel hücreli karsinom** (DEHK) genellikle lümeneye doğru büyüyen papiller tümörlerdir. DEHK, papiller tip dışında solid infiltratif, mikst veya intraepitelial olabilir. Nadir rastlanan epitelial tümörlerden olan adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom, DEHK ile birlikte bulunabileceği gibi yalnız başlarına da bulunabilirler. Mesane adenokarsinomları urakus veya mesane kaynaklı ya da metastatik olabilirler. Kubbe yerleşimli adenokarsinomların urakal kaynaklı olabileceği düşünülmelidir. Mesanenin nadir rastlanan bu iki tümörü ile birlikte mesane küçük hücreli kanserinin ortak özellikleri prognozlarının DEHK dan daha kötü olmasıdır. Bu tümörler genellikle tanı anında ileri evreli, prensip olarak agresif tedaviye rağmen sağkalım oranları düşük tümörlerdir.

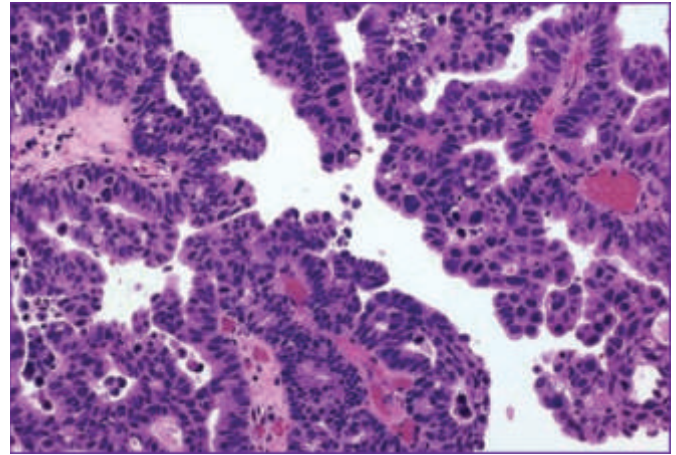
Klinik açıdan önemli bir antite olan karsinoma in situ (CiS), yalnız başına veya yüksek dereceli DEHK ile birlikte bulunabilir. CiS mukoza ile sınırlı, düz (sathi), yüksek dereceli DEHK dur. Endoskopik olarak tanımlanması her zaman kolay olmayan bu lezyonlar, mesanede kadifemsi, hiperemik, eritamatöz alanlar şeklinde görülebilir. Klinik önemleri %40-60 oranında invazyon yapma potansiyellerinden kaynaklanmaktadır.

Diğer kanserlerde olduğu gibi tümörün diferansiyasyon/anaplazi derecesinin belirlenmesi prognoz öngörüsü için olduğu kadar tedavi seçimi için de gereklidir. Mesane tümörlerinde daha sonra sözü edilecek prognostik faktörler arasında en önemlisi tümörün derecesidir. Günümüzde en sık kullanılan 2 derecelendirme sisteminden biri 1973 Dünya Sağlık örgütünün sınıflandırmasıdır. Buna göre tümörler artan anaplazi derecelerine göre papilloma, grade 1, 2, 3 olarak derecelendirilmektedir. 1998 de önerilen ve 2004 yılında modifiye edilen, WHO ve Uluslar arası Ürolojik Patologlar Derneği'nin (ISUP) sistemidir. Her iki sistemde tablo da görülebilir.

Tablo: Mesane tümörlerinde grading/derecelendirme

WHO-1973	WHO/ISUP:
Grade 1: İyi diferansiye	Ürotelial papilloma
Grade 2: Orta diferansiye	Düşük malin potansiyelli papiller ürot. neoplazm
Grade 3: Kötü diferansiye	Düşük dereceli ürotelial karsinoma
	Yüksek dereceli ürotelial karsinoma

Figür 6:Değişici epitel hücreli karsinom



Evrelendirme:

Mesane kanserlerinin klinik evrelendirilmesinde International Union Against Cancer and American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) tarafından geliştirilen 2002 TNM sınıflandırılması kullanılmaktadır. Tedavi öncesi toplanan bilgilerle varılan klinik evre hasta için uygun tedavinin seçilmesine olanak sağlamasının yanı sıra prognoz değerlendirilmesine de yardımcı olur. Radikal sistektomi sonrası spesimenin incelenmesi ile kesin patolojik evre tespit edilerek hastanın herhangi bir adjuvan tedaviye gereksinimi olup olmadığına karar verilebilir. Klinik evrelendirme ile patolojik evrelendirme arasında uyumsuzluk nadir değildir. Ameliyat sonrası overstaging (klinik evreden daha düşük) daha az görülürken, understaging (daha ileri) %50-60 arasındadır.

Mesane kanserinde TNM sınıflandırması: UICC/AJCC-2002

Tx: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümör lehine kanıt yok

Ta: Noninvaziv papiller karsinoma (Mukoza ile sınırlı)

T1: Lamina propria invazyonu

T2: Kas invazyonu

T2a: Yüzeysel kas invazyonu

T2b: Derin kas invazyonu

T3: Perivezikal yağ dokusuna yayılım

T3a: Mikroskopik invazyon

T3b: Makroskopik invazyon

T4: Komşu organ veya duvar tutulumu

T4a: Prostat, rektum, uterus, vajina invazyonu

T4b: Pelvik yan duvar, karın ön duvarı

N0	lenf nodu tutulumu yok
N1	2 cm den küçük tek lenf nodu
N2	2-5 cm arasında veya 5 cm den küçük multipl lenf nodu
N3	5 cm den büyük bir veya multipl lenf nodu
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

Tedavi:

Kas invazif olmayan mesane(KİOMK) kanserlerinde tedavi: KİOMK, (Ta,T1,CiS) aynı başlık altında toplanmasına rağmen birbirinden çok farklı biyolojik davranışa sahip bir grup tümörü tanımlanmaktadır. İlk 2 yıl içinde %30-%85 oranında nüks ve % 5-%30 progresyon gelişebilir. Burada küçük boyutlu, tek, Ta tümörlerin sağkalım üzerine hiçbir etkisi bulunmazken yüksek dereceli T1 tümörlerin yüksek progresyon oranlarıyla birlikte, sağkalım üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. T1 tümörler yalnızca tanı ve tedavi aşamasında değil nükslerin tedavisi ve sistektomi gibi agresif tedavilerin zamanlaması konusunda da ürolojinin zorlu konularından biridir.

Yıllar içinde bu tümörlerde rekürrens, progresyon, ve sağkalımı öngörebilmek amacıyla evre ve derecenin yanısıra klinik, histopatolojik, genetik ve moleküler çeşitli prognostik parametreler tanımlanmıştır. Bu parametrelerin kullanılmasıyla tedavi ve izlemde yararlanmak üzere risk grupları oluşturulmuştur. Amaç benzer biyolojik davranış ve prognoz özellikleri taşıyan hastaların aynı gruplarda toplanarak tedavi ve izlem açısından standardizasyonun sağlanmasıdır. Tablo1de farklı risk gruplandırmaları görülmektedir. Bütün KİOMK de standart tedavi TUR dur. Nüks oranını azaltmak amacıyla TUR sonrası tüm tümörlere erken(ilk 6 saat içinde) tek doz intravezikal kemoterapi önerilmektedir. Perforasyon durumunda,ciddi kanama varlığında yapılmamalıdır. Bu aşamada intravezikal BCG(Bacillus Calmette Guerin) kontrendikedir. Düşük risk grubunda başka bir tedavi önerilmezken orta risk grubunda 4-8 haftalık intravezikal instilasyonlar uygun görülmekte ancak idame tedavisi önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ve CiS da ise intravezikal BCG, ve yanıt alındığında en az 1 yıl süreyle idame BCG immunoterapisi önerilmektedir. BCG ye yanıt alınamayan hastalarda önerilen sistektomi aynı zamanda yüksek riskli KİOMK de intravezikal BCG tedavisine bir seçenektir.

Yüzeysel mesane tümörlerinde intravezikal ilaç tedavisinin amaçları:

1- Mevcut hastalığı ortadan kaldırmak: Endoskopik olarak tamamiyle rezeke edilemeyen tümörlerin ya da gözden kaçan rezidü hastalığın tedavi edilmesi.

- 2- Rekürrenslerin önlenmesi: Yüksek olan rekürrens sayısının azaltılması sistoskopi sıklığının azaltılmasına ve hastanın hayat kalitesine yansiyabilir.
- 3- Progresyonun önlenmesi:Bugüne kadar KİOMK de progresyona etkisi olduğu kanıtlanan tek ilaç BCG dir. Bu etki 1-3 yıl idame tedavisi yapıldığında daha belirgindir. Ancak tedavinin ciddi morbiditesi ve mortalitesi olduğundan ancak yukarıda tanımlanan endikasyonlarda kullanılmalıdır.

Intravezikal kemoterapi:

TUR sonrası intravezikal kemoterapi de en çok kullanılan ajanlar Thiotepa, Doxorubicin, Epirubicin ve Mitomycin C dir. İlaçlar Tablo 2 de karşılaştırılabilir. Bu farklı ajanlarla yapılan randomize çalışmalarda etki açısından benzer etkinliklerde bulunmuşlardır. İstatistiksel olarak hiçbir ilacın üstünlüğü gösterilememiştir. Buna karşın toksisite profilleri birbirlerinden farklıdır. İntravezikal kemoterapide kullanılan ilaçlardan hiçbirinin progresyon üzerine etkisi gösterilememiştir.

Intravezikal (BCG) immunoterapi:

İntravezikal BCG tedavisinin ilk klinik sonuçları alınmasından bu yana yaklaşık 30 geçmiştir. Etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Bir immunolojik yanıtın ortaya çıkabilmesi için en az 6 seans indüksiyon gereklidir. Dördüncü seanstan sonra idrara IL-2 gibi sitokinler maksimum düzeyde salgılanmaktadır. İmmun yanıt indüksiyon tedavisi ile oluştuktan sonra etkisinin artırılması için ek seanslar gereklidir. Buna idame tedavisi (maintenance) denir. BCG'nin etkinliği şu ana kadar randomize prospektif çalışmalarda binlerce hasta üzerinde test edilmiş ve Ta, T1 ve CiS'da çok etkili olduğu ortaya konmuştur. Dikkatli kullanılması gereken çok ciddi komplikasyonlara yol açabilen bir ilaçtır. Kateter uygulaması sırasında travmatik olunması komplikasyon oranlarını artırır. En sık görülen yan etkiler BCG'ye bağlı sistit, ve halsizlik olup, bunların çoğu kendiliğinden geçer ve medikal tedavi gerektirmez. Ancak sistemik yan etkileri olan hastalara İzoniazid 300 mg /gün veya 3'lü tedavi (İzoniazid, Streptomycin, Etambutol) uygulanmalıdır.

KİOMK de izlem: Bütün KİOMK nin uygun tedavileri sonrası sistoskopik kontroller ile izlenmesi zorunludur. İlk kontrol rezeksiyonu izleyen 3. ayda yapılır. Bu kontrolde tümör nüksünün olmasının nüks ve progresyon açısından kötü bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Başlangıçta tek, Ta, düşük dereceli olan ve ilk kontrolde tümör çıkmayan hastaların bir sonraki kontrolü 1 yıl sonra yapılabilir. Ancak hastaların büyük bir çoğunluğuna 3 er aylık aralarla endoskopik kontrol yapmak gereklidir. Hastaların prognostik özellikleri

Tablo 1:KİOMK de farklı risk grubu sınıflandırmaları

Risk grupları	Parmar 1989	Milan-Rodriguez 2000	EAU Kılavuzu 2002
Düşük	3.ay (-), tek tümör	TaG1,T1G1,tek tümör	TaG1,tek tümör,<3cm
Orta	3.ay(+) veya çoğul tümör	T1G1 çoğul,TaG2,T1G1 tek	Diğerleri
Yüksek	3.ay (+) ve çoğul tümör	T1G1 çoğul,TaG3,T1G3,T1S	T1G3,Çoğul, Rekürren, CiS

Tablo 2:İntravezikal kemoterapide kullanılan ilaçların özellikleri

İlaçlar	Thiotepa	Adriamycin	Epirubicin	Mitomycin
Mol ağırlığı	189	530	544	329
Absorbsiyon	nadir	yok	yok	yok
Doz(mg)	30-50	30-100	20-100	20-30
Özellik	alkilleyici	Antrasiklin ab	Antrasiklin ab	Antrasiklin ab
İrritatif işeme	%12-59	%25-30	%14-42	%25-59

Tablo 3:Mesane kanserinde evrelere göre tedavi seçenekleri

Evre	Tedavi seçenekleri
Tis	TUR, IVX BCG, idame BCG
Ta (tek, küçük, düşük grade,primer)	TUR, erken tek doz IVX
Ta (büyük, multiple, yüksek grade, veya rekürren)	TUR, erken tek doz IVX, ardışık kemoterapi veya BCG
T1	TUR, erken tek doz IVX, ardışık BCG, idame BCG
T2-T4	Radikal sistektomi Neoadjuvan kemoterapi sonrası sistektomi Radikal sistektomi sonrası adjuvan kemoterapi Neoadjuvan kemoterapi sonrası konkomittan kemoradyoterapi
Herhangi T, N+, M+	Sistemik kemoterapi sonrası seçilmiş hastalarda cerrahi veya radyoterapi

göz önünde bulundurularak nüks olmadığında kontroller 6 ile 1 yıl sonrasına ertelenebilir. Ancak nüks olmayan hastalarda 5 yılın sonunda % 20 civarında, 10 yıl sonra ise %2 rekürrens çıkabileceği bildirilmiştir.

Lokal invaziv mesane tümörlerinde tedavi:

Radikal Sistektomi: T2-4, Nx, M0 hastalarda standart tedavi yöntemi radikal sistektomi olmakla birlikte seçilmiş hastalarda mesane koruyucu yaklaşımlar da uygulanabilir. Radikal sistektomi sonrası ise, mesane kanserinin durumu, hastanın mental, fiziksel özellikleri ve bağırsak kullanımını kısıtlayacak bir hastalığı olup olmaması göz önünde bulundurularak üriner diversiyon yöntemlerinden biri uygulanır. Kontinan olan diversiyonlarda eksternal ya da anal sifinkter veya cilde yapılan bir stoma kontinansı sağlamaktadır. Kontinan olmayan diversiyonlarda ise hastalar stomalarına bağlı bir idrar torbası taşımak zorundadırlar. Günümüzde sıklıkla kullanılan üriner diversiyon yöntemlerinden bazıları; mesane replasmanı(substitusyon-ortotopik mesane), loop konduitler(ileal, kolonik), ureterosigmoidostomi, rekto-sigmoid poş'dur.Radikal sistektomi mutlaka çift taraflı pelvik lenfadenektomi ile birlikte yapılmalıdır. Son yıllarda genişletilmiş lenfadenektominin sağkalıma etkisi olduğu kanıtlandığından standart hale gelmiştir. Erkeklerde mesane, prostat, vezikula seminalisler, çevre yağ dokuları ile birlikte çıkarılır. Kadınlarda ise mesane, uterus,overler ve vajen ön duvarı çıkarılır. Bazı kadın hastalarda özellikle menapoz öncesi dönemde overler, uterus korunabilir. Uretrada tümör olması durumunda uretrektomi de yapılmalıdır.

Parsiyel sistektomi: Mesanenin kubbe, arka duvar gibi serbest duvarlarında bulunan tümörlere uygulanabilir. Ancak

hastalar çok dikkatli seçilmelidir. Mesanenin başka bir yerinde ve uretrada tümör ya da CİS olmamalı, geride kalan mesane kapasitesi yeterli olmalıdır. Tümör çevresinde sağlam bir güvenlik şeridi ile çıkarılmalıdır.

Mesane koruyucu tedaviler: Yine seçilmiş hasta grubunda kas invaziv hastalıkta mesane koruyucu yaklaşımlar kullanılabilir. Ancak burada tedavinin herhangi bir aşamasında sistektomi yapılabileceği hasta ile konuşulmalıdır. Bu tip multimodal tedavilerde öncelikle maksimum TUR yapılarak tümör kitlesi olabildiğince küçültülmelidir. Daha sonra genellikle Cis-platin içeren rejimlerden biri 2 ya da 3 kür uygulanarak radyoterapi ile devam edilir. Daha sonra tedaviye yanıt sistoskopi ile değerlendirilir. Yanıt alınan vakalarda radyoterapiye devam edilir, yanıtızsızlarda ise sistektomi yapılmalıdır. Ancak mesane koruyucu yaklaşımlar uygun hastalarda bir seçenek olmasına rağmen standart tedavinin radikal sistektomi olduğu unutulmamalıdır.

Radikal sistektomi sonrası artan evre, lenf tutulumu ve cerrahi sınır pozitifliği ile birlikte artan şekilde lokal ve sistemik nüksler görülür. Bu grup hastalarda adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanması gerekebilir.

Metastatik hastalığın tedavisi:

Metastatik mesane tümörlerine uygulanabilecek tek tedavi yöntemi sistemik kemoterapidir. Günümüzde en etkili tek ajan Cis-platinum'dur. Ancak genellikle tek başına değil metotroxate, vinblastin, doxorubicin(MVAC) veya metotroxate, vinblastin(CMV) ya da yan etki açısından daha avantajlı görülen gemcitabine ile kombine olarak kullanılır. (Tablo 3)