

**T.C**  
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARDA DİFÜZYON AĞIRLIKLIL  
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE DİNAMİK  
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME  
YÖNTEMLERİNİN TANIDAKİ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**  
Dr. Mansur DAĞGÜLLİ

**TEZ DANIŞMANI**  
Doç. Dr. Rahmi ONUR

**ELAZIĞ**  
**2009**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. ....

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Üroloji **Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

**Danışman**

Uzmanlık sınavı jüri üyeleri

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanması aşamasında her türlü destek ve yardımlarından dolayı değerli hocam Doç. Dr. Rahmi ONUR'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerinden dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Arslan ARDIÇOĞLU, Prof. Dr. İrfan ORHAN, Prof. Dr. Orhan YALÇIN, Prof. Dr. M. Kemal ATİKELER, Doç. Dr. Enver ÖZDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması aşamasında bana yardımcı olan Radyoloji A.D. Öğretim üyesi Prof. Dr. Ercan KOCAKOÇ ve araştırma görevlisi Dr. Mehtap BALABAN'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında İstatistiki verilerin değerlendirilmesi aşamasında çok değerli yardımlarını gördüğüm Genel Cerrahi AD Öğretim Üyesi Doç. Dr. Erhan AYGEN'e ve Fizyoloji AD Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Mete ÖZCAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte uyum içerisinde çalıştığım tüm uzman doktor ve araştırma görevlilerine, Üroloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim

Son olarak geçmişten bugüne kadar özveri ile maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme ve tezimin yazılması sırasında sonsuz destek veren eşime ve oğluma teşekkür ederim.

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı, hematüri şikâyetiyle başvuran ve üst üriner sistem USG'si normal olan hastalarda, difüzyon ağırlıklı MRG'nin mesane kitlelerinin tanısında ve kitlenin malign-benign, yüzeysel-invaziv ve transizyonel-skuamöz ayırımında kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Çalışmaya Haziran 2008 ile Mayıs 2009'da, üroloji polikliniğine hematüri nedeniyle başvuran ve değerlendirmede sistoskopi uygulanacak 45 hasta ile ürolojik hastalığı olmayan gönüllü 30 olgu dahil edildi. Bu hastalardan DAMRG ile sırasıyla b100, b600, b1000 gradyent değerlerinde, difüzyon ağırlıklı görüntüler alındı. Mesanesinde lezyon saptanan hastalarda lezyondan ve gönüllü olguların normal mesane dokusundan ADC değerleri ölçüldü. Mesane tümörlü hastalardan rezeke edilen dokuların, histopatolojik incelenmesi sonrası malign ve benign ayırımı yapıldı. Histopatoloji sonucu benign olarak gelen hastalar ile malign olarak gelen hastaların, kitle ADC değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca yüzeysel-invaziv ve transizyonel-skuamöz mesane tümörlerinin ADC değerleri karşılaştırıldı.

Malign lezyon saptanan 35 hastanın lezyona ait ADC değerleri (b100, b600, b1000) ( $1,41 \times 10^{-3}$ ;  $1,12 \times 10^{-3}$ ;  $0,88 \times 10^{-3}$ ) sağlıklı bireylerdeki normal dokuya göre ( $3,65 \times 10^{-3}$ ;  $2,59 \times 10^{-3}$ ;  $2,00 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) düşük bulundu (  $p < 0,05$ ). Benign lezyon saptanan 10 hastanın lezyona ait ADC ölçümlerinin (b100, b600, b1000) ( $1,82 \times 10^{-3}$ ;  $1,23 \times 10^{-3}$ ;  $0,92 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s), malign lezyon için ölçülen ADC değerlerinden, yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ). Ayrıca transizyonel ve skuamöz tipteki hastaların kitle ADC değerleri karşılaştırıldığında, skuamöz tipteki kitlelerin ADC değerlerinin daha düşük olduğu saptandı. Yine invaziv mesane tümörlü kitlelerin ADC değerlerinin, yüzeysel mesane tümörüne göre daha düşük olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ).

Sonuç olarak; DAMRG, mesane tümörünün ayırıcı tanısında hızlı, etkili ve lezyon derinliği ile lezyon tipini saptamada, mevcut tanı yöntemlerine alternatif bir görüntüleme yöntemidir. Ancak rutin MRG protokolüne ilave edilebilmesi için daha geniş serili ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** DAMRG, ADC, mesane tümörü, Hematüri

**ABSTRACT**

**THE ROLE OF DIFFUSION WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE  
IMAGING AND DYNAMIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING  
METHODS IN THE DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH BLADDER TUMOR.**

Aim of this study was to investigate the efficacy of diffusion-weighted MRI in diagnosis and differentiation of bladder masses either as malignant or benign, superficial or invasive, transitional or squamous in patients presenting with hematuria who otherwise had normal ultrasonography.

Between June 2008 and May 2009, 45 patients presented to our outpatient clinic with hematuria in whom cystoscopic assessment was planned and 30 volunteer with non-specific complaints other than hematuria were included into the study. DWMRI at b100, b600, b1000 gradient echo values were obtained from patients by DWMRI. Apparent Diffusion Coefficient (ADC) values were measured at the lesions or normal tissue in bladder of both patients and control subjects. Cystoscopically detected lesions were resected and benign or malignant differentiation was made by histopathologic examination. The ADC values on mass in all patients with benign or malignant pathology and in control bladders were compared. Furthermore, ADC values of superficial-invasive and transitional-squamous bladder tumors were compared.

ADC values, b100, b600, b1000, of malign lesions were measured as  $1,41 \times 10^{-3}$ ;  $1,12 \times 10^{-3}$ ;  $0,88 \times 10^{-3}$ , respectively. These values were significantly lower than the values measured in normal healthy controls ( $3,65 \times 10^{-3}$ ;  $2,59 \times 10^{-3}$ ;  $2,00 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sec, respectively) ( $p < 0.05$ ). Although ADC measurements of benign lesions detected in 10 patients (b100, b600, b1000) ( $1,82 \times 10^{-3}$ ;  $1,23 \times 10^{-3}$ ,  $0,92 \times 10^{-3}$ ) were higher than the measurements obtained from malign lesions, no statistically significant difference was present ( $p > 0.05$ ). The comparison of ADC values between transitional and squamous cell cancer types revealed lower ADC levels for squamous type. Similarly, ADC levels measured at invasive tumors showed significantly lower ADC levels when compared to superficial malignancies ( $p < 0.05$ ).

In conclusion, DWMRI seems to be a fast, effective, and an alternative method for diagnosis of bladder masses, for detection of the depth and type of the bladder tumor. However, there's further need for large and controlled series for use of this technique in routine clinical practice of this method as adjunct to MRI protocol.

**Key Words:** DWMRI, ADC, Bladder tumor, Hematuria

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>1.GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1 Mesane Anatomisi	2
1.2 Mesane Kanseri Epidemiyolojisi	5
1.3 Etyoloji ve risk faktörleri	5
1.3.1 Sigara	5
1.3.2 Mesleki ve çevresel etkenlere maruz kalma	6
1.3.3 Şistozomiazis	6
1.3.4 Kronik sistit	7
1.3.5 Fenasetin	7
1.3.6 Yapay tatlandırıcılar	7
1.3.7 Arsenik	7
1.3.8 Kalıtım	8
1.4 Mesane Tümöründe Karsinogenez	8
1.4.1 RB Geni	8
1.4.2 H-ras Geni	9
1.4.3 p53	9
1.4.4 Epidermal büyüme faktörü reseptörü	9
1.4.5 bcl-2	10
1.5 Proliferatif ve Prekanseroz Mesane Lezyonları	10
1.5.1 Epitelyal hiperplazi ve metaplazi	10
1.5.2 İnverted Papillom	10
1.5.3 Nefrojenik Adenom	11
1.5.4 Lökoplaki	11

1.5.5 Değişici Epitel Hücreli Papillom	11
1.5.6 Leiomyom	11
1.6 Mesane Tümörlerinde Malign Sınıflandırma	11
1.6.1 Değişici Epitel Hücreli Karsinomlar (Ürotelyal Karsinom)	12
1.6.2 Karsinoma in situ (CIS)	13
1.6.3 Skuamöz Hücreli Karsinom (Yassı Hücreli Karsinom)	14
1.6.4 Adenokarsinom	15
1.6.5 Küçük Hücreli veya Nöroendokrin Tümör	15
1.7 Mesane Kanserlerinde Evrelendirme	16
1.7.1 Klinik evrelendirme	16
1.7.2 Patolojik evrelendirme	16
1.7.3 Re-TUR	16
1.8 Mesane Kanserlerinde Tedavi	19
1.8.1 Yüzeysel Mesane Kanserinde Adjuvan Tedavi	20
1.8.2 İnvaziv Mesane Kanserinde Tedavi	21
1.8.3 Metastatik Mesane Kanserlerinde Tedavi	21
1.9 Mesane Kanserlerinde Tanı	22
1.9.1 Semptomlar	22
1.9.2 Fizik muayene	22
1.9.3 İdrar sitolojisi	23
1.9.4 Sistoskopi ve TUR	23
1.9.5 İdrarda moleküler testler	23
1.9.6 Görüntüleme	25
1.9.7 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	25
<b>2.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>33</b>
2.1 Çalışma Grubu	33
2.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme	33
2.3 Görüntülerin Analizi	34
2.4 Sistoskopi	34
2.5 Patolojik İnceleme	35
2.6 İstatistiksel Analiz	35

<b>3. BULGULAR</b>	<b>36</b>
<b>4.TARTIŞMA</b>	<b>45</b>
<b>5.KAYNAKLAR</b>	<b>53</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>67</b>

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Mesane tümörlerinde histopatolojik sınıflandırma	12
<b>Tablo 2.</b> Mesanenin çeşitli bölgelerindeki tümör görülme oranları	13
<b>Tablo 3.</b> WHO ve Uluslararası Patoloji Konsensus Komitesinin histolojik değerlendirmesi	17
<b>Tablo 4.</b> Mesane kanserlerinin 2002 TNM sınıflandırması	19
<b>Tablo 5.</b> Moleküler idrar belirleyicileri	24
<b>Tablo 6.</b> DAMRG'nin sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer negatif prediktif değer ve test doğruluğu oranları	38
<b>Tablo 7.</b> Grup I ve Grup III' deki olguların DAMRG ile elde edilen ADC değerlerinin karşılaştırılması	38

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Mesane duvarı katlarının görünümü.	4
<b>Şekil 2.</b> Mesanenin orta düzlemde uzunlamasına kesitle açılmış koronal görünümü.	4
<b>Şekil 3.</b> Mesane tümörlerinde patolojik evreleme.	18
<b>Şekil 4.</b> Kendi etrafında dönen dünyanın ve hidrojen atomunun kuzey ve güney kutbu ile manyetik vektörü arasındaki ilişki.	27
<b>Şekil 5.</b> Kendi etrafında spin hareketi yapan proton.	27
<b>Şekil 6.</b> Düzensiz yönlere manyetik vektörlerin hareketi.	27
<b>Şekil 7.</b> Hematüri nedeniyle başvuran hastaların Histopatolojik İnceleme sonrası Gruplara ayrılması ve sonuçların DAMRG sonuçları ile karşılaştırılması	37
<b>Şekil 8.</b> Difüzyon ağırlıklı eko-planar görüntülerden elde edilen ADC haritaları ve renk değişimi.	37
<b>Şekil 9.</b> Normal ve patolojik dokudaki ADC değerlerinin dağılımı.	39
<b>Şekil 10.</b> Grup I'de lezyon ve normal dokuda DAMRG ile elde edilen ADC değerlerinin karşılaştırılması.	39
<b>Şekil 11.</b> Grup II lezyon ve normal dokuda DAMRG ile elde edilen ADC değerlerinin karşılaştırılması.	40
<b>Şekil 12.</b> Grup I ve Grup II'deki olguların DAMRG ile elde edilen ADC değerlerinin karşılaştırılması.	40
<b>Şekil 13.</b> Yüzeysel ve İnvaziv Mesane tümörlü olguların DAMRG ile elde edilen ADC değerlerinin karşılaştırılması.	41
<b>Şekil 14.</b> Farklı histopatolojik tipte mesane tümörlü hastaların ADC değerlerinin karşılaştırılması.	42
<b>Şekil 15.</b> Mesane sol posterolateral duvarda polipoid uzanım gösteren yaklaşık 5x2 cm boyutunda kitle.	42

- Şekil 16.** Mesane sağ lateral duvarda polipoid uzanım gösteren ve sağda pelvik yan duvara uzanan yaklaşık 10x7 cm boyutunda kitle. 43
- Şekil 17.** Mesanede en büyüğü 4 cm boyutta düzensiz sınırlı, lümen içine protrüze multiple solid-polipoid kitle. 43
- Şekil 18.** Mesanede sol lateral duvarda 5x3 cm boyutta sesil tarzda yerleşimli kontrast madde sonrası yoğun kontrast tutulumu gösteren kitle 44

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ADC</b>	: Apparent Diffusion Coefficient
<b>BCG</b>	: Bacille Calmette-Guerin
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CIS</b>	: Karsinoma in situ
<b>DAMRG</b>	: Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme
<b>DKMRG</b>	: Dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme
<b>EPI</b>	: Eko-planar görüntü
<b>FDP</b>	: Fibrinojen yıkım ürünleri
<b>IVP</b>	: İntravenöz pyelografi
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MVAC</b>	: Metotreksat, Vinblastin, Doksorubisin, Sisplatin
<b>NMP22</b>	: Nükleer Matriks Protein 22
<b>ROI</b>	: Region Of Interest
<b>SSFSE</b>	: Single Shot Fast Spin Echo
<b>TUR</b>	: Transüretral rezeksiyon
<b>TUR-T</b>	: Transüretral rezeksiyon- mesane
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## 1.GİRİŞ

Mesane tümörleri tüm maligniteler arasında erkeklerde 3. kadınlarda ise 10. sırada bulunmaktadır (1). Yeni tanı alan mesane karsinomlu hastaların yaklaşık % 80'inde mesane tümörü yüzeyledir ve bu hastalar transüretal endoskopik rezeksiyon ile tedavi edilebilirler. Ancak uzun dönemde hastaların %30-70'inde rekürrens izlenmekte ve bunların da %10-30'unda invaziv kanser gelişebilmektedir. İnvaziv, ancak organa sınırlı kanserler radikal sistektomi ile tedavi edilirken; daha ileri evre tümörlerde ise kemoterapi ve radyoterapi uygulanır (2). Bu nedenle mesane tümörlerinde erken tanı ve doğru bir evrelendirme yapabilmek çok önemlidir.

Mesane tümörlerinin tanı ve evrelendirilmesinde anamnez, fizik muayene, rutin laboratuvar tetkikleri, sitoloji, flowsitometri, idrar bazlı tümör belirteçleri, İntravenöz Pyelografi (IVP), Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır (3, 4). İdrar sitolojisinin özellikle düşük dereceli tümörlerde duyarlılığının düşük olması, idrar bazlı tümör belirteçlerinin ise özgüllük konusunda sitoloji kadar değerli bilgiler vermemesinden dolayı her iki yöntemin de klinik kullanımı kısıtlıdır (5, 6). Görüntüleme yöntemleri ile tümör boyutunun ve evresinin belirlenebilmesi cerrahi uygulanabilecek hastaların ayırt edilebilmesinde büyük bir öneme sahiptir. İntravenöz pyelografi (IVP), geçmişte mesane tümörü tanısında ilk başvuru olan görüntüleme yöntemi olmuştur. Fakat mesanedeki küçük tümörlerin ve divertikül içi tümörlerin IVP ile saptanması zordur. Tanıdaki zorluğa ek olarak kontrasta bağlı renal yetmezlik ve allerjik reaksiyonlar gibi nedenlerden dolayı IVP'nin kullanımı giderek azalmıştır (7, 8). Transabdominal USG ise non-invaziv olması, IVP'ye göre ucuz olması, radyasyon ve kontrast madde allerji riski taşımaması nedeni ile IVP'ye oranla daha fazla başvuru olan bir yöntem haline gelmiştir (9). Gelişen teknoloji ile birlikte mesane patolojilerinin tanısında ve takibinde MRG ve BT'nin kullanımı giderek artmaktadır. MRG'nin mesane karsinomlarının evrelenmesinde BT ve ultrasonografiye göre birçok avantajı vardır. Kontrast madde kullanılarak elde edilen dinamik MR görüntülemenin yüzeysel ve çok sayıdaki tümörü göstermede ve çevre organlara invazyonu saptamada BT'den daha üstün olduğu gösterilmiştir (10).

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DAMRG) ise son zamanlarda klinik uygulama alanına girmeye başlayan yeni bir fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. Temel özelliği; doku içindeki su moleküllerinin hareketlerini yansıtması, böylece doku integrasyonu hakkında bilgi sağlamasıdır (11). Difüzyon ağırlıklı MRG'de, çok güçlü manyetik gradyentler eşliğinde ekoplanar sekansı kullanılarak su moleküllerinin hareketlerini görüntülemek mümkün olmaktadır (11). Apparent Diffusion Coefficient (ADC), DAMRG görüntülerinden hesaplanan ölçülebilir bir parametredir. Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC) deyimi kullanılır (12).

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DAMRG), en sık ve yaygın olarak akut serebral iskemide kullanılmaktadır (13, 14). DAMRG kullanılmasında amaç serebral iskeminin diğer ani nörolojik fonksiyon kaybına yol açan nedenlerden ayrımını sağlamaktadır. DAMRG aynı zamanda intrakraniyel enfeksiyonlar, neoplazm, travmatik beyin zedelenmesi, demiyelinizan hastalıklar dahil birçok serebral hastalık hakkında bilgi vermektedir ve ayırıcı tanıda konvansiyonel manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) katkıda bulunmaktadır (13). Bunlardan başka değişik kullanım alanları da mevcuttur; demiyelinizan-dismiyelinizan hastalıklar, malign-benign kemik iliği ödemi ayrımı, myelinizasyon gelişim takibi ve hidronefroz-pyonefroz ayrımı gibi durumlar bunlardan bazılarıdır (15).

DAMRG önceleri sadece nöroradyolojide kullanılmakta iken daha sonra hızlı bir şekilde vücudun değişik bölgelerinde (karaciğer, böbrek, prostat, mesane) kullanılmaya başlanmıştır (16, 17).

Bu çalışmada hematüri şikayetiyle kliniğimize başvuran hastalarda hematürinin etyolojisine yönelik olarak DAMRG tekniği kullanılarak elde edilen görüntülerin sistoskopi bulgularıyla karşılaştırılması ve DAMRG'nin tanı için kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

### **1.1 Mesane Anatomisi**

Mesane, kapasitesi yaşa göre değişen ve erişkinde yaklaşık 400 ml fonksiyonel hacme sahip, pelvik bir organdır. Boş mesane, erişkinde simfizis pubisin arkasında yer alırken, bebek ve çocuklarda daha yüksek seviyede bulunur. Mesane dolu iken simfizisin üzerine çıkar ve palpe edilebilir. Mesane duvarı lümeninden dışa

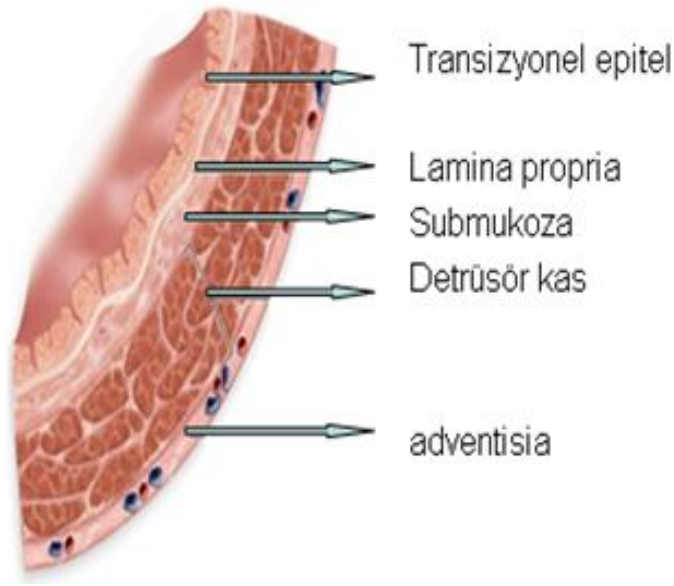
doğru, yüzeyel olarak epitel ve lamina propria ile daha derinde msklaris propria (detrüsör kas), yağ dokusu ve adventisya/seroza tabakalarından oluşur. Epitel tabakası transizyonel, çok katlı değişken ya da güncel olarak rotelyum olarak adlandırılır. Muskularis propria ortada dairesel, i ve dış kısımlarında uzunlamasına kas demetlerinden oluşur. Mesanenin en dışında ise süperior yüzde pelvik periton (seroza), diğer yüzlerde ise bağ dokusu (adventisya) yer alır (şekil 1) (18). Ürotelyum kalınlığı mesanenin dolu veya boş olmasına ve mesanedeki anatomik yere göre değişir. Mesane içinde üreterlerin açıldığı iki adet orifis vardır. İki orifis ve mesane boynu arasında üçgen şeklinde trigon adı verilen bölge bulunur (şekil-2) (19). Boş bir mesanede bir apeks, bir superior yüz, iki anterolateral yüz, bir taban veya arka yüz ve bir de boyun mevcuttur. Yalnızca st yüz peritonla kaplıdır. Üst yüz kadınlarda uterus ve ileum, erkekte kolon ve ileumla, taban erkekte rektum, vaz deferens, vezikula seminalis ve üreterler, kadında uterus ve vajinayla komşuluk yapar. Anterolateral yüzler M.levator ani, N.obturatorius ve büyük iliak damarlarla komşudur. Apeksinden mediyal umblikal ligaman adı verilen urakus artığı fibröz bir bantla umblikulosa bağlanır (20).

*Arterleri:* A. İliaka internanın dalları olan a. vezikalis inferior, media ve superiordan kanlanır. A.glutea inferior ve A.obturatoriusan ve kadınlarda A.uterinadan da dallar almaktadır.

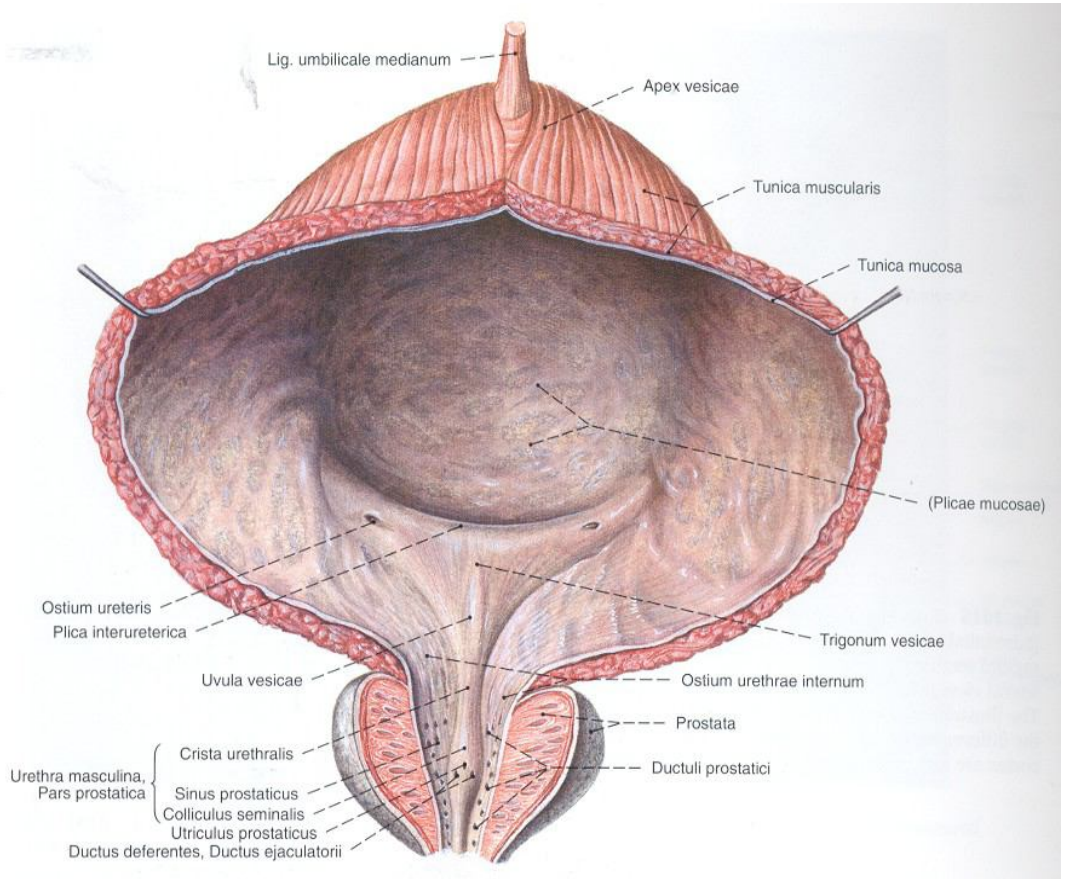
*Venleri:* Mesane çevresinde geniş bir venöz ađ vardır ve V. İliaca internaya dökülürler.

*Sinirler:* Mesanenin hem sempatik hem de parasempatik innervasyonu vardır. Sempatik lifler T11-T12 segmentlerinden gelir. Hipogastrik pleksustan sonra aortik pleksusa ve hipogastrik sinir aracılığı ile mesaneye ulaşarak mesane boynu ve trigonu innerve eder.

Parasempatik lifler ise S2-4 segmentlerinden gelir. Pelvik sinir aracılığı ile detrzr kasını innerve eder. Gerilme duygusu ve mesane dolumu hissi parasempatik sistem ile, ağrı ve sıcaklık duygusu ise sempatik sistem kılıflı A ve kılıfsız C lifler aracılığı ile taşınır (21).



**Şekil 1.** Mesane duvarı katlarının görünümü (18).



**Şekil 2.** Mesanenin orta düzlemde uzunlamasına kesitle açılmış koronal görünümü (19).

## **1.2 Mesane Kanseri Epidemiyolojisi**

Mesane kanseri ABD’de erkeklerde tüm kanserlerin %6’sını, kadınlarda ise %2’sini oluşturur (22). Yaşam boyu mesane kanseri gelişme olasılığı ABD’li bir erkek için %3.4, kadın için %1.1 olarak hesaplanmıştır (23). Mesane kanseri insidansı dünyada coğrafi bölgeler arasında yaklaşık 10 kat farklılık gösterir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika’da en yüksek, Asya ülkelerinde ise en düşük insidansa sahiptir (24). Bu fark sigara, endüstriyel ve diğer çevresel risk faktörlerine maruz kalma oranları ile açıklanabilir (25). Mesane kanserindeki cinsiyete dayalı insidans farkının nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır (25). Mesane kanseri erkeklerdeki kanser ölümlerinin %2,9’unu ve kadınlarda ise %1,5’ini oluşturmaktadır. Beş yıllık sağ kalım oranları beyaz erkeklerde (%84) kadınlardan daha yüksektir ve bu fark özellikle Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda (%54) daha anlamlıdır (26). Mesane kanseri genellikle ileri yaşlarda görülür. ABD’de tanı konulma yaşı 72’dir (23). Yeni tanı konulan hastaların yaklaşık %90’ı, 60 yaş ve üstündedir. Ancak mesane kanserinin daha erken yaşlarda görülme sıklığı giderek artmaktadır. Son 50 yılda mesane kanseri insidansı % 50 civarında artmıştır (25).

## **1.3 Etiyoloji ve risk faktörleri**

Mesane kanseri etyolojisinde; sigara, çevresel etkenlere maruz kalma, şistozomiazis, kronik sistit, aşırı fenasetin kullanımı, yapay tatlandırıcılar, arsenik ve kalıtım suçlanan faktörlerdir.

### **1.3.1 Sigara**

Sigara içimi ve mesane kanseri arasındaki epidemiyolojik ilişki yaklaşık 50 yıldır bilinmektedir. Sigara günümüzde tüm mesane kanserlerinin %30–50’ sinden sorumludur ve mesane kanseri gelişme riskini ortalama 2–3 kat artırır. Sigara içme süresi ve mesane kanseri arasında doğrudan bir ilişki vardır. Yirmi yıl sonunda risk yaklaşık 2 kat, 40 yıl sonunda ise 5 kat artar. Sigaraya başlama yaşının mesane kanseri gelişme riski üzerine etkisi tartışmalıdır. Daha erken yaşta sigaraya başlamanın mesane kanseri riskini arttırdığı hipotezini destekleyen çalışmalar olduğu gibi, kanser riskini arttıran asıl nedenin sigara kaynaklı karsinojenlere daha uzun süre maruz kalınması olduğunu düşündüren bulgular da mevcuttur (27, 28). Sigaranın mesane kanseri yapıcı etkisi cinsiyetten bağımsızdır. Kadınlar, sigara kaynaklı kanser riskine en az erkekler kadar duyarlıdır (29). Sigarayı bıraktıktan sonra göreceli olarak

kanser riski zamanla azalır. Başlangıçta ani ve hızlı bir düşüş olur. 1–4 yıl sonra ise mesane kanseri riski %30 azalır, ancak risk, hiçbir zaman hiç sigara içmeyenler düzeyine inmez (25). Sigarayı bıraktıktan 25 yıl sonra bile risk hiç sigara içmeyene göre hala yüksektir (30). Sigara, kimyasal karsinojenler ve reaktif oksijen türevlerinden zengin, kanserojen bir ajandır. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler, N-nitroz bileşikler ve ansatüre aldehytlar sigarada bulunan potansiyel karsinojenlerdir (25). Horn ve ark. (31), aromatik aminlerin demetilasyonunu ve böylece potansiyel karsinojenlerin aktivasyonunu yaptığı bilinen sitokrom p450 A2 enziminin sigara ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Sitokrom p450 A2 enzim hızlı indüklenebilir bir enzimdir. Kafein içeren içeceklerle birlikte sigara kullanımı sonucunda indüklenebilir. Bu enzimin aşırı indüksiyonu ve aktivitesi erkeklerde büyük miktarda karsinojen aktivasyonuna predispozisyon oluşturur.

### **1.3.2 Mesleki ve çevresel etkenlere maruz kalma**

Kanserojen etkili kimyasallara maruz kalma ve mesane kanser gelişimi arasında neden-sonuç ilişkisi ilk kez 19. yüzyıl sonlarına doğru sentetik boya sanayi çalışanlarında saptanmıştır. Cole ve ark. , mesane kanserlerinin yaklaşık %20'sinin mesleki karsinojenlere maruz kalma sonucu oluştuğunu rapor etmişlerdir (32). Kamyon, otobüs ve taksi şoförlerinde mesane kanseri riskinde anlamlı bir artış belirlenmiştir (33). Egsoz dumanında bulunan karsinojenlere uzun süreli maruz kalmanın artmış mesane kanseri riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Alüminyum, boya, petrol, lastik ve tekstil ürünlerinde kullanılmakta olan 4-aminobifenil, 2-naftilamin, benzidin, 2-kloro-anilin ve ortotolidin insanlar için kanserojen özellik taşıdığı öne sürülmüştür. Aromatik amin metabolizmasından doğan bu moleküllerin DNA mutasyonuna neden olarak mesane kanserinde riski arttırdıkları gösterilmiştir (34).

### **1.3.3 Şistozomiazis**

Kronik şistozomiazis mesanede hiperplazi, metaplazi, displazi ve klinik kanser gelişimine neden olmaktadır. Şistozomiazis ve mesane kanseri arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Şistozomiazisin endemik olduğu olduğu bölgelerde mesane kanseri çok sık olarak görülmektedir (35). Schistosoma Haematobium enfeksiyonu özellikle Nil nehri boyunca, Mısır'da ve Afrika'nın bazı bölgelerinde yüksek oranda izlenmektedir (36). Şistozomiazis ile ilişkili mesane

kanserinde baskın histolojik tip; skuamöz hücreli karsinomdur. Şistozomiazis ile ilişkili karsinogenezin, kronik inflamasyonun indüklediği hatalı genetik değişimlerden kaynaklandığı bildirilmiştir (25). Şistozomiazis ile ilişkili mesane kanserleri sıklıkla p53 ve siklin bağımlı kinaz inhibitör tümör baskılayıcı gen mutasyonları ile ilişkilidir (37).

#### **1.3.4 Kronik sistit**

Kalıcı kateter ya da taş varlığında oluşan, kronik sistitin mesanede skuamöz hücre karsinomu gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Uzun süre kalıcı kateterle takip edilen paraplejik hastalarda %2–10 oranında mesane kanseri geliştiği ve bunların % 80'inin skuamöz hücreli kanser olduğu bildirilmiştir (39). Enfekte idrarda oluşan nitrozaminler, kolayca nitrik oksit radikallerine dönüşerek DNA hasarına yol açarlar. Ayrıca, lokal inflamasyon unsurları anjiojenik büyüme faktörlerini, sitokinleri ve proteazları aktive ederek tümör progresyonunu kolaylaştırabilir (40).

#### **1.3.5 Fenasetin**

Fenasetin (anilin boyalarına kimyasal yapı açısından benzerlik gösterir) içeren analjezik preparatlarından 5–10 yıllık süre içinde 5–15 kg tüketmek renal pelvis ve mesane transizyonel hücre karsinomasıyla ilişkilendirilmiştir (41). Analjezik suistimali kapillerosklerozis denilen subepitelyal kapillerler çevresinde bazal membranın kalınlaşmasına neden olur ve renal pelvis tümörlü hastaların %15'inde bildirilmiştir (42).

#### **1.3.6 Yapay tatlandırıcılar**

Kemirgenlerde yürütülen deneysel araştırmalarda sakkarin ve siklamatlar gibi yapay tatlandırıcıların yüksek dozlarda kullanılması halinde mesane karsinogeni oldukları gösterilmiştir. Buna karşın insanlarda yürütülen çalışmalarda yapay tatlandırıcılarla mesane kanseri gelişim riski arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (43).

#### **1.3.7 Arsenik**

Arseniğe maruz kalma, genellikle içme suyu veya inhalasyonla gerçekleşir. Arsenik içeriği yüksek olan içme suyunun, deride ve mesanede kanser oluşturabileceği gösterilmiştir (44). Arseniğin mesane kanseri oluşturma mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, kromozomal değişiklikler

ve DNA tamir mekanizmalarındaki aksamadan kaynaklanabileceği bildirilmiştir (25). Maruz kalınan arsenik dozu ile kromozom değişikliği sayısı, kanser derecesi ve evresi arasında doğrudan ilişki vardır (45).

### **1.3.8 Kalıtım**

Mesane kanserli olgularda kalıtımın rolünü araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kiemeney ve ark. (46) İzlanda'da 1983 ve 1992 yılları arasında transizyonel hücreli kanser tanısı almış 190 hastanın 12000'den fazla akrabasının kayıtlarını incelemişlerdir. İncelemede transizyonel hücreli karsinom gelişme riskinin hastaların akrabalarında hafif düzeyde arttığını bildirmişlerdir. Bu artışın ikinci ve üçüncü derece akrabalarda, birinci derecede akrabalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum direkt bir genetik mekanizmanın sorumlu olduğunu tartışılır hale getirmektedir. Farklı bir çalışmada ise Kantor ve ark. (47) artmış ailevi riskin özellikle primer olarak sigara içen akrabalarda artmış olduğunu saptamışlardır.

### **1.4 Mesane Tümöründe Karsinogenez**

Kanser hücrelerini normal hücreden ayıran en önemli özellik hücre döngüsünün sağlıklı işlememesidir. Sağlıklı hücrede döngüyü siklinler ve siklin bağımlı kinazları kontrol eden proteinler düzenlemektedir (48). Tümör baskılayıcı genler ve bu genlerin kodladıkları proteinler hücre döngüsünün G0/G1 kontrol noktasına etki etmektedirler (49). Mesane kanserinin patogeneğinde rol aldığı öne sürülen bazı genler ya da belirteçler; RB Geni, H-ras Geni, p53, Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve bcl-2' dir

#### **1.4.1 RB Geni**

Kromozom 13q14 yerleşiminde bulunan RB geni, hücre döngüsünün ilerlemesini G1/S noktasında engelleyen bir fosfoprotein kodlanmasından sorumludur (50). Kromozom 13q kaybı protein yapısında bozulma ve hücre çoğalmasında artışa neden olur. Cerrahi ve kemoterapi uygulanan hastalarda da RB anormallikleri yaşam süresini olumsuz etkilemektedir. Özellikle kasa invaze tümörü olan hastalarda RB geni kayıpları, yaşam süresinin daha kısa olacağını göstermektedir (51).

### **1.4.2 H-ras Geni**

H-ras genindeki mutasyonlar, mesane kanseri gelişimi ve progresyonla ilişkilidir. Ras onkogeni kodon 12 ve 61 değişimleri, mesane kanseri hastalarının %20 kadarında görülür ( 52).

### **1.4.3 p53**

Kromozom 17p13 yerleşiminde olan p53 geni, hücre döngüsünün durdurulması için yaşamsal önem taşıyan bir proteini kodlamaktadır (53). p53 geni hücre proliferasyonunu baskılayan bir transkripsiyon faktör gibi davranarak, hasarlı DNA'ya sahip hücreleri apoptozise yönlendirir ve hasarlı DNA'ların onarımına katkıda bulunur (54). Esring ve ark. (55) mesane tümörlü hastalarda p53 gen mutasyonu pozitifliği ile evreler arasında yüksek bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Noninvaziv papiller tümörlerin (evre Ta) % 10'unda, süperfisyal mesane tümörlerinin (evre T1) %55'inde, kasa invaziv mesane tümörlerinin (evre T2) %60'ında p53 geninde mutasyon olduğunu bildirmişlerdir. Uygulanan tedavilere yanıt açısından bakıldığında ise neoadjuvan olarak metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin tedavisi alan hastalarda p53 mutasyon pozitifliğinin kemoterapiye yanıtı olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (56). Ayrıca p53 mutasyon negatif, lokal ileri ya da metastatik tümörü olan hastaların kemoterapiye daha iyi yanıt verdikleri saptanmıştır (57). Schmitz ve ark. (58), BCG tedavisi sonrası progresyonu öngörmeye p53 mutasyon pozitifliğinin önemli bir rolünün olduğunu bildirmişlerdir.

### **1.4.4 Epidermal büyüme faktörü reseptörü**

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), epidermal büyüme faktörü (EGF) ile aktive edilen bir transmembran glikoproteindir. Epidermal büyüme faktörü reseptörünün aktivasyonundan sonra hücre içi tirozin kinazın fosforile olmasıyla hücrede proliferasyon, transformasyon ve bölünme gerçekleşir (59). Normalde ürotelyumun bazalinde yerleşmesine karşın transizyonel hücreli karsinomda tüm tabakalarda EGFR ekspresyonunda artış bulunur. Messing ve arkadaşları mesane kanserlerinde EGF reseptörlerinin anormal ekspresyonunun bulunduğunu ve bunun daha agresif bir biyolojik aktiviteyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (60).

### 1.4.5 bcl-2

Artmış bcl-2 ekspresyonu, hücre döngüsünü etkileyerek apoptozise gidişi engellemektedir. Sistektomi uygulanan hastalarda bcl-2 ekspresyonu ve genel yaşam süresi arasında bir ilişki bulunamamasına karşın, radyoterapi alan hastalarda hastalığın progresyonuna etkili olduğu gösterilmiştir (61, 62). Artmış bcl-2 ekspresyonunun TUR-T ile tedavi edilen hastalarda tümör nüksü ve progresyonu öngörmede bilinen prognostik faktörlere bir katkı sağlamadığı saptanmıştır (63).

## 1.5 Proliferatif ve Prekanseroz Mesane Lezyonları

### 1.5.1 Epitelyal hiperplazi ve metaplazi

*Epitelyal hiperplazi* terimi nükleer ya da yapısal anormallikler olmaksızın hücre sayısında artışı ifade eder. *Ürotelyal metaplazi* genellikle mesane tabanında, sıklıkla fokal alanlarda epidermoid (skuamöz metaplazi) ya da glandular (adenomatöz metaplazi) gelişim şeklinde, nontransizyonel epitelyal görünümündedir. Hücresel atipiden yoksun skuamöz metaplazi ya da belirgin keratinizasyon benign bir durumdur (26). Ahmad ve ark. , keratinize skuamöz metaplazinin mesanenin premalign bir lezyonu olduğuna dair yeterli bir bilginin olmadığını ve bu lezyonların premalign olabilmesi için histolojik olarak displazinin mevcut olması gerektiğini bildirmişlerdir (64). *Von Brunn* yuvaları, lamina propriada yerleşmiş benign görünümlü adalardır. *Sistitis sistika*, Von Brunn yuvalarında, yuvanın merkezindeki ürotelyumun eozinofilik likefaksiyona uğramış şeklidir ve takip gerektirmez. *Sistitis glandularis* de sistitis sistikaya benzer, ancak farklı olarak transizyonel hücreler glandular metaplaziye uğrarlar. *Sistitis glandularis adenokarsinom* için bir prekürsör olabilir (65).

### 1.5.2 İverted Papillom

İverted papillom kronik inflamasyona ya da mesane çıkışındaki obstrüksiyona bağlı gelişen benign proliferatif bir lezyondur. Papiller çıkıntılar mesane lümeninden çok fibromuskuler stromaya doğru ilerler. Lezyon genellikle ince bir normal ürotelyum tabakası ile kaplıdır. İverted papillomaların malign dönüşümü nadir olarak bildirilmiştir (66). Bununla birlikte inverted papillomaların, transizyonel hücreli karsinoma ile birlikteliği sıktır (26).

### **1.5.3 Nefrojenik Adenom**

Histolojik olarak primitif renal kollektör tübüllerden kaynaklanan nadir bir lezyondur. Bu durum ürotelyumun travmaya, enfeksiyona ya da radyoterapiye metaplastik bir cevabı olup, sıklıkla idrarda yanma ve sık idrara çıkma ile birlikte (26). Nefrojenik adenomda herhangi bir malign transformasyon bildirilmemiştir (67).

### **1.5.4 Lökoplaki**

Lökoplaki belirgin keratinizasyon, aşağıya doğru büyüyen çıkıntılar (akontozis), selüler atipi ve displazi ile karakterize bir metaplazidir. Normal ürotelyumun zararlı uyarana cevabı olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır ve genel olarak hastaların %20'sinde skuamöz hücreli karsinomaya ilerleyebilen premalign bir lezyon olarak kabul edilmektedir (26).

### **1.5.5 Değişici Epitel Hücreli Papillom**

İnce, fibrovasküler stromaya oturmuş, nükleer anormallikler içermeyen, epitelyal hücre sırası yediden az, nüveleri hiperkromazi içermeyen değişici epitelden oluşur. Seyrek mitoz gösterir. Diffüz papillamatoziste mukozanın hepsi ya da büyük kısmı tutulmuştur. Grade 1 değişici epitel hücreli karsinomlardan bu papillomları ayırmak genellikle güçlük yaratır.

Saf papillomlar seyrek ve tüm mesane tümörlerinin ancak %2-3'ünü oluşturur. Daima diploid DNA paterni gösterirler (68).

### **1.5.6 Leyomyom**

Leyomyom en sık görülen mezenkimal mesane tümörü olmakla birlikte, mesane tümörlerinin ancak % 0,43'ünü oluşturur. Leyomyomların çoğu küçük olmakla birlikte semptomsuzdur ve rastlantısal olarak tespit edilirler. Leyomyomlar endovezikal, ektravezikal veya intramural olabilir. Sistoskopide kitle üzerinde normal mesane mukozası görülür. Bu tümörler benignedir, malign potansiyel taşımazlar (69).

## **1.6 Mesane Tümörlerinde Malign Sınıflandırma**

Malign mesane tümörlerinin büyük çoğunluğu epitel kaynaklıdır. Geriye kalan yaklaşık %10 oranındaki tümörler ise mezenkimal ve komşuluk yolu veya uzak metastaz ile gelen sekonder tümörlerdir. Epitelyal kaynaklı mesane tümörlerinin ise yaklaşık olarak %90'ını değişici epitel hücreli karsinom (ürotelyal karsinom), %5-10'unu yassı hücreli karsinom, %2'sini de adenokarsinomlar oluşturur (tablo 1) (70).

**Tablo 1.** Mesane tümörlerinde histopatolojik sınıflandırma (WHO 2004) (70).

---

## **1.EPİTELYAL TÜMÖRLER**

---

### **A-Benign Tümörler**

- Papiloma
- Düşük malignite potansiyelli ürotelyal tümör

### **B- Epitelyal Tümörler**

- Üretalyal karsinom
- Skuamoz hücreli karsinom
- Adenokarsinom
- Metastazlar
- Küçük hücreli ya da nöroendokrin karsinom
- Karsinoid

---

## **2. NONEPİTELYAL TÜMÖRLER**

---

### **A-Benign Tümörler**

Leiomyom

Paragangliyum

Fibrom

Plazmositom

Hemanjiom

Nörofibrom

### **B-Malign Tümörler**

- Rabdomyosarkom
- Leiomyosarkom
- Lenfoma
- Osteosarkom
- Malign fibröz histiositim

---

### **1.6.1 Değişici Epitel Hücreli Karsinomlar (Ürotelyal Karsinom)**

Bu kanserler, epitel hücre tabakaları sayısında artış, mukozanın papiller katlanmaları, hücre polaritesinin kaybı, bazaldan yüzeye anormal hücre olgunlaşması, dev hücreler, nükleer sıkışıklık, artmış çekirdek/sitoplazma oranı,

kromatinde fazlalaşma şeklinde histopatolojik yapı gösterirler. Bu tablo enflamatuar, reaktif veya rejeneratif bazı durumlarda da aynı şekilde gözlenebilir (26). Değişici epitel hücreli karsinomlar papiller, infiltratif, nodüler, mikst ya da intraepitelyal (*karsinoma in situ*) şekilde görülebilir. Değişici epitel hücreli karsinomların %70'i papiller, %10'u nodüler, %20'si mikst halde bulunur (26). Yüksek hasta sayılı pek çok araştırma sonrası, yüzeysel mesane tümörlerinde prognostik faktörlere göre farklı risk gruplarının tanımlanması hedeflenmiştir. Bu prognostik faktörler; tümör sayısı, önceki rekürrens hızı, tümörün boyutu, tümörün derecesi, T evresi ve CIS birlikteliğidir (4).

Ürotelyal karsinomlar mesanenin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Stephenson ve ark. (71), tümör lokalizasyonunun en sık lateral ve posterior duvarda görüldüğünü bildirmişlerdir (Tablo 2.).

**Tablo 2.** Mesanenin çeşitli bölgelerindeki tümör görülme oranları (71).

<b>Lokalizasyon</b>	<b>%</b>
▪ Lateral duvar	37
▪ Posterior duvar	18
▪ Trigon	12
▪ Üreter orifisleri	100
▪ Boyun	11
▪ Tavan	8
▪ Anterior duvar	4

### **1.6.2 Karsinoma in situ (CIS)**

Yüzeysel, intraepitelyal ve anaplastik bir değişici epitel hücreli karsinomdur. Sistoskopik olarak eritematöz, kadife gibi yamalı bohça şeklinde görülür. Histolojik olarak az diferansiye transizyonel hücreler epiteli kuşatmıştır. Karsinoma in situ asemptomatik olabilir veya dizüri, pollaküri, acil işeme hissi gibi şiddetli semptomlara sebep olabilir (72). Tümör hücrelerinin zayıf tutunmaları nedeniyle idrarın sitopatolojik çalışmalarında %80–90 olguda pozitif sonuç alınır. Erkeklerde daha sık görülür. Semptomlar alt üriner sistem semptomları, üriner sistem enfeksiyonu, nörojenik mesane veya interstisyel sistit şeklinde yanlış yorumlanabilir.

Karsinoma in situ olgular tedavi edilmediği takdirde 5 yıl içinde %50'nin üzerinde progresyona ve yüksek oranlarda nükse neden olurlar (73). Bu oran, 10 yıllık izlemde %70'leri geçmektedir. CIS olgularında kas invazyonu oluşana kadar geçen süre değişken olup, birkaç aydan 6–7 yıla kadar uzayabilmektedir. Kasa invazyon gösterdikten sonraki 5 yıl içinde de bu hastaların %50'sinde hastalığa bağlı ölüm görülmektedir (74). Karsinoma in situ, mesanede yaygın olarak trigon-mesane tabanı, periüreteral alan ve mesane boynunda yerleşmekte, ön duvar tutulumu ise nadiren görülmektedir (75).

Karsinoma in situ, klinik tanıya göre 3 kategoride sınıflandırılır (76).

1-Primer CIS: Eşlik eden veya öncesinde papiller bir tümörün olmadığı, izole karsinoma in situ.

2-Sekonder CIS: Öncesinde papiller tümör olan olguların takibinde saptanan karsinoma in situ.

3-Eşlik eden CIS: Papiller tümörün beraberinde eşlik eden karsinoma in situ.

Zaak ve ark. (77), 150 CIS olgusunu değerlendirdikleri bir çalışmada primer, sekonder ve eşlik eden CIS oranlarını sırası ile %5.6, %47.2 ve %47.2 olarak tespit etmişlerdir. Karsinoma in situda diğer düşük dereceli Ta, T1 tümörlerinden farklı olarak progresyon ve hastalığa bağlı ölüm riski daha yüksektir. Tedavi edilmeyen hastalarda kas tutulumu oranı %54'dür. Hastalık genelde çok odaklı olup transüretral rezeksiyon ile tedavi edilmeleri güçtür. Konservatif tedavide ilk olarak en çok intravezikal BCG veya kemoterapi uygulanır. Günümüzde standart tedavisi 6 hafta süreyle verilen intravezikal BCG uygulamasıdır. Hastaların %75'inde tam yanıt almak mümkündür. Yüksek malign potansiyelli bu hastalık için rekürrensleri önlemek amacıyla 3. , 6. , 12. , 18. , 24. , 30. ve 36. aylarda birer hafta arayla 3 kez BCG idame uygulamaları önerilmektedir (78). İntravezikal BCG tedavisine dirençli CIS'da kabul görmüş olan yaklaşım radikal sistektomi ve üriner diversiyondur.

### **1.6.3 Skuamöz Hücreli Karsinom (Yassı Hücreli Karsinom)**

Mesanenin Skuamöz hücreli karsinomu, mesane neoplazilerinin %5'inden azını oluşturur. Ancak şistozomiazis gibi enfestasyonların endemik olduğu bölgelerde bu oran %50'lere ulaşmaktadır (79). Şistozomiazise bağlı olmayan Skuamöz hücreli karsinom ise 60 yaş üzerinde ortaya çıkar. Bu grup olgularda risk faktörleri olarak, mesaneye yerleştirilen kateterin neden olduğu kronik irritasyon,

mesane taşı veya kronik mesane enfeksiyonları sayılabilir. Bu risk faktörleri, özellikle paraplejik hastalarda sıklıkla bulunduğundan, bu olgularda skuamöz hücreli karsinom görülme sıklığı normal popülasyona göre daha fazladır. Şistozomiazise bağlı karsinomlu olgular sıklıkla genç yaşta görülür ve erkeklerde 5 kat daha fazladır (69). Yassı hücreli karsinom daha çok trigon ve lateral duvarda bazen divertikül içerisinde de görülür (80). Sistoskopide kitle genellikle büyük ülsere veya infiltrate kitle şeklinde izlenir. Yassı hücreli karsinomlar ürotelyal karsinomlardan farklı olarak daha çok sesil karakterdedir. Kas invazyonu %80 olguda vardır (81).

#### **1.6.4 Adenokarsinom**

Adenokarsinom primer mesane kanserlerinin %2'sinden daha azını oluşturur. Üç kategoride incelenir (82).

- a- Primer vezikal
- b- Urakal
- c- Metastatik

Mesane primere vezikal adenokarsinomu genellikle mesane tabanında ya da kubbede görülürler. Adenokarsinomların genelde kötü prognozlu olmasının nedeni primer olarak tanı anında hastalığın evresinin ilerlemiş olmasına bağlıdır. Adenokarsinomlar aynı zamanda intestinal üriner konduitle, augmentasyonlarda, poşlarda ve ureterosigmoidostomili olgularda görülebilir (26). Urakal karsinomlar son derece nadir görülen mesane dışından gelişen, genellikle adenokarsinom olmakla birlikte primer olarak transizyonel hücreli ya da skuamöz kanser hatta nadiren sarkoma kökenli olabilen kanserlerdir. Göbek deliğinden kanlı ya da mukuslu akıntı şeklinde ortaya çıkabilir ya da mukosel oluşturarak ele gelen kitle şeklinde belirti verebilir. Mesane adenokarsinomlarının en sık görülen türü metastatik olanlardır. Primer odak ise rektum, mide, endometrium, meme, prostat veya overler olabilir (26).

#### **1.6.5 Küçük Hücreli veya Nöroendokrin Tümör**

Mesane küçük hücreli karsinomu nadirdir ve tüm mesane kanserlerinin %0.5'inden azını oluşturur. Bu grup tümörler oldukça agresiftir ve hastalığın ortaya çıkışı sırasında %94'ünde invazyon görülür (69). Olguların %65'inde sigara öyküsü vardır. Bu tümörler tipik olarak polipoid veya nodüler, büyük kitleler oluşturur.

Mesane yan duvarı en sık görülen anatomik bölgedir. Lenf nodu metastazı %66 olguda görülebilir ve karaciğer, akciğer ve kemiklere uzak metastaz yapabilir (69).

### **1.7 Mesane Kanselerinde Evrelendirme**

Mesane tümörünün evrelendirilmesinde, tümörün yüzeysel veya invaziv olup olmadığı çok önemlidir. Eğer tümör invaziv ise, o zaman tümörün mesane duvarını aşmış olmadığı saptanmalıdır. İnvaziv tümörlerde yayılımın derecesini ve metastazların yerini belirlemek, doğru tedavi yöntemini saptamak için çok önemlidir. Evrelendirme için kullanılacak yöntemler ise ultrasonografi, bilgisayarlı abdominal tomografi, anestezi altında bimanuel muayene, sistoskopi, manyetik rezonans görüntüleme, lenfadenektomi, akciğer grafisi ve kemik sintigrafisi olarak sayılabilir (83).

#### **1.7.1 Klinik evrelendirme**

Primer tümör değerlendirmesi için endoskopik girişimden önce ve sonra anestezi altında bimanuel muayene yapmak gereklidir. Endoskopik cerrahiden sonra yapılan bimanuel muayene klinik evrelendirme için değerlidir. Mesane duvarında kalınlaşma (T3a ), mobil kitle (T3b) ya da fiske kitle T4b palpe edilmesi klinik evrelendirmede T3a, T3b ve T4b olarak değerlendirilir. Tümörler multipl olduğunda evrelendirmenin önüne 'm' tümörler ile birlikte CIS olduğunda ise herhangi bir T' yi takiben 'is' eklenir (83).

#### **1.7.2 Patolojik evrelendirme**

Primer tümörün kas invaziv olup olmaması tedaviyi önemli ölçüde etkilediğinden bu ayırım dikkatle yapılmalıdır. Tümörün primer transüretal rezeksiyonu tümörün ne kadar derine yayıldığına karar vermedeki en önemli işlemdir. Bu nedenle yeterli bir rezeksiyon ve tümör tabanından yeterli örnekleme alınması çok önemlidir. Yeterli örnek diyebilmek için rezeksiyon materyali tümör dokusu ve tümör tabanındaki kas dokusunu içerecek şekilde olmalıdır. Doku incelenirken muskularis mukozadaki kas lifleri, detrusör kası ile karıştırılmamalıdır. İyi bir patolojik evreleme için rezeksiyon sırasında seçilmiş alanlardan biyopsi alınması, verilecek tedavi kararının daha doğru ve etkili olmasını sağlayacaktır (83).

#### **1.7.3 Re-TUR**

Düşük evre yani Ta veya T1 tümör olup yüksek gradeli lezyonlarda veya patolojik materyalde kas dokusunun olmadığı durumlarda ilk rezeksiyondan 4-6

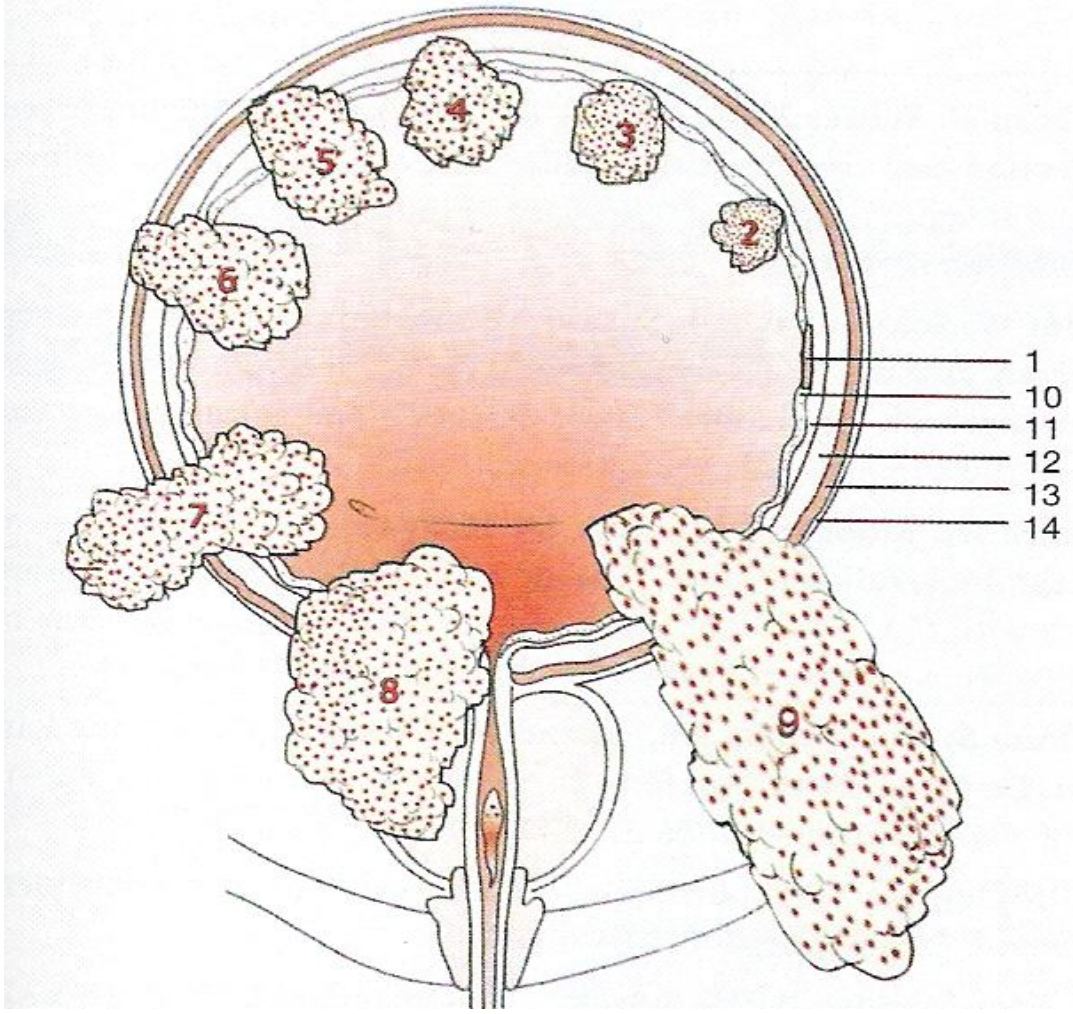
hafta sonra, ikinci bir rezeksiyon önerilmektedir (84). Bu gibi tümörlerde, ilk rezeksiyondan sonra %9-49 arasında değişen oranlarda düşük evrelendirme, %4-78 oranında da rezidiv tümör olduğunun saptanması, re-TUR kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur (85). Bu lezyonların hızla invaziv bir tümöre dönüşme olasılığı, böyle bir yaklaşımın savunulmasında öne sürülen en güçlü faktördür. Yüksek gradeli lezyonlar ve rezeksiyon örneğinde kas dokusunun olmadığı durumlar dışında, çoğul tümörü olan hastalarda kanama ya da ilk rezeksiyonun yetersiz olduğunun düşünüldüğü durumlarda da re-TUR mutlaka yapılmalıdır (3).

Mesane tümöründe Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) histolojik derecelendirmesi sıklıkla kullanılmaktadır (Tablo 3.) (3).

**Tablo 3.** WHO ve Uluslar arası Patoloji Konsesus Komitesi 1988'in histolojik değerlendirmesi (3).

<b>G</b>	<b>Histolojik değerlendirme</b>
<b>Gx</b>	Diferansiyasyon derecesi bilinmemektedir
<b>G1</b>	İyi diferansiye
<b>G2</b>	Orta derecede diferansiye
<b>G3</b>	Kötü diferansiye / undiferansiye

Tümörün invazyon seviyesinin en doğru tespiti, radikal (total) sistektomi ve lenf düğümü diseksiyonu ile olur (83). Lenf düğümü metastazlarının sağ veya solda olması, N sınıflamasını etkilemez. Mesane kanserinde temel evreleme sistemi International Union Against Cancer (UICC) ve American Joint Commission on Cancer (AJCC) tarafından ortaklaşa geliştirilmiş ve daha sonra düzeltilmiştir. Bu sisteme Tümör-Nod-Metastaz (TNM) de denir (Şekil 3.) (Tablo 4.) (3, 83).



- |       |                                 |
|-------|---------------------------------|
| 1-Tis | 8-T4a                           |
| 2-Ta  | 9-T4b                           |
| 3-T1  | 10-Epitel                       |
| 4-T2a | 11- Subepitelyal konnektif doku |
| 5-T2b | 12-Yüzeyel kas (iç yarı)        |
| 6-T3a | 13-Derin kas(dış yarı)          |
| 7-T3b | 14-Perivezikal yağ dokusu       |

**Şekil 3.** Mesane tümörlerinde patolojik evreleme (83).

**Tablo 4.** Mesane kanserlerinin 2002 TNM sınıflandırması ( 3).

---

<b>Tx</b>	Primer tümör değerlendirilemiyor
<b>T0</b>	Primer tümör varlığına dair bir belirti yok
<b>Ta</b>	Non –invazif papiller karsinom
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ : 'yassı tümör'
<b>T1</b>	Subepitelyal konnektif doku invazyonu var
<b>T2</b>	Kas invazyonu var
	T2a: Yüzeysel kas (iç yarı) invazyonu var
	T2b: Derin kas (dış yarı) invazyonu var
<b>T3</b>	Tümör perivezikal doku invazyonu yapıyor
	T3a: Mikroskopik
	T3b: Makroskopik (mesane dışı kitle)
<b>T4</b>	Tümör şu yapılardan herhangi bir yerinde invazyon yapıyor; prostat, uterus, vajina, pelvis duvarı, karın duvarı
	T4a: Tümör prostat, uterus, vajina invazyonu yapıyor
	T4b: Tümör pelvis duvarı, karın duvarı invazyonu yapıyor
<b>Nx</b>	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
<b>N1</b>	Tek bir lenf nodunda metastaz var; en büyük çapı 2 cm veya daha az
<b>N2</b>	Tek bir lenf nodunda metastaz var; en büyük çapı 2 cm'den büyük fakat 5 cm'den küçük veya en büyük çapı 5 cm'den büyük olmayan birden çok lenf nodunda metastaz var
<b>N3</b>	En büyük çapı 5 cm' den büyük olan lenf nodu metastazı var
<b>Mx</b>	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var

---

### **1.8 Mesane Kanserlerinde Tedavi**

Yüzeysel mesane lezyonların tedavisindeki esas yöntem endoskopik olup, mesanedeki lezyon ve lezyon çevresindeki normal doku rezektoskop ile rezeke edilir. Rezeksiyondan sonra lezyon tabanında normal kas lifleri görülmelidir (4).

### 1.8.1 Yüzeysel Mesane Kanserinde Adjuvan Tedavi

**İntravezikal Tedavi:** Kemoterapötik ajanlar ile intravezikal tedavideki amaçlar, rekürrensi azaltmak, progresyonu önlemek ve TUR sonrası rezidüel hastalığı ekarte etmektir. Bacille Calmette-Guerin (BCG) yüzeysel mesane kanserinin ve CIS'in tedavi ve profilaksisi için en etkili intravezikal tedavi ajanıdır (86). Tedavi genellikle tümör rezeksiyonundan 2–4 hafta sonra başlar. Altı haftalık instillasyon tedavisi immünolojik yanıtı uyarmak için gereklidir. Papiller düşük gradeli T1 tümörlerde tam doz ( 81 mg Connaught BCG ) ile aynı etkinlik sağlandığından, yan etki olasılığını azaltmak üzere doz % 25 azaltılabilir (87). Lamm ve ark. (78), mesane tümürlü hastalarda 3., 6., 12., 18., 24., 30. ve 36. aylarda uygulanan idame tedavisinin nüksü önlemede etkin bir rolü olduğunu bildirmişlerdir.

En sık görülen yan etkiler, mesane irritasyonuna bağlıdır. Ancak BCG sepsisi, prostatit, orşit ve hepatit gibi nadir görülen bazı ciddi komplikasyonlarının yanı sıra grip benzeri yakınmalar da ortaya çıkabilir (86). Bu nedenle hematüri bulunduğu veya TUR-T'den kısa bir süre sonra üretra ve mesanede açık yaralar olabildiğinden intravezikal BCG uygulaması yapılmamalıdır. İntravezikal tedavide BCG kullanımının yanı sıra en sık kullanılan ilaçlar Mitomycin C, Epirubicin ve Doksorubisin'dir. Mitomycin için sıklıkla önerilen doz 6–8 hafta süreyle 20–60 mg doz aralığıdır. Ortalama tam yanıt oranı yaklaşık %36'dır (86).

**T1-G3 mesane tümörlerinin tedavisi:** Yüksek gradeli T1 hastalıkta erken sistektominin rolü tartışmalıdır. TUR-T ve BCG sonrası ilk 3 ay içinde tekrarlayan mesane tümörü varlığında %82'lik progresyon oranı gözlenirken ilk 3 ayda tümör görülmeyen hastalarda progresyon oranı %25'dir (88). Cookson ve ark. (89), T1 hastalarda kanser progresyonunu %50 ve 15 yıldan daha uzun sürede mesane kanserine bağlı ölüm oranını ise %30 olarak bildirmişlerdir. Yüksek riskli yüzeysel hastalığın, gerçekte olduğundan daha düşük evrelenme ihtimali %18–37 arasındadır (90). Tüm bu nedenlerden dolayı intravezikal tedavinin başarısız olduğu persistant ya da rekürren, yüksek riskli yüzeysel hastalığı olan hastalarda tekrarlayan intravezikal tedaviyi denemek hastalığın progresyonu için önemli bir risk taşıdığından bu tip hastalarda sistektomi yapmak uygun olacaktır (86).

**Yüzeysel Mesane Kanserinde İzlem:** Mesane tümürlü hastalarda TUR-T sonrası ilk sistoskopi 3 ay sonra yapılır. Tam olmayan rezeksiyon, mesanede

travmatize olan noktalardaki tümör hücresi implantasyonları veya epitelyum kökenli malignitenin hızla büyümesi, yüzeysel mesane kanserinin TUR-T sonrası üçüncü ayda nüksetmesinin başlıca nedenleridir (91). Bu durumda bütün yüzeysel mesane kanseri vakalarında erken dönemde sistoskopi önerilir. Yüzeysel hastalıkta sistoskopik takip için klasik tavsiye ilk yıl için her 3 ayda bir, ikinci yıl için her 6 ayda bir ve daha sonrası için yılda birdir. Potansiyel olarak daha agresif lezyonlarda daha sıkı rejimler önerilmektedir (86).

### **1.8.2 İnvaziv Mesane Kanserinde Tedavi**

Kas invaziv mesane kanserlerinde altın standart tedavi şekli radikal sistektomidir (3). Ancak yaşam kalitesinde azalma yaratmamak için mesane koruyucu yaklaşımlara olan ilgi de artmıştır. Kas invaziv mesane kanserlerinde hastanın performans durumu ve hastanın yaşı tedavi seçimini etkilemekte, sistektomi, eşlik eden herhangi bir hastalığı olmayan genç hastalara önerilmektedir (3). Geniş kapsamlı bir analizde; kas invaziv mesane tümörlü hastaların %60'ından fazlasının radikal sistektomi için uygun olmadığı sonucuna varılmıştır. Adjuvan kemoterapi veya radyoterapi ile yapılan mesane koruyucu yaklaşımın, radikal sistektomiye karşı uygun bir alternatif olabileceği bildirilmiştir (3). Mesanenin adenokanserleri ve skuamöz hücreli kanserleri, transizyonel hücreli kanser olgularına oranla genellikle daha ileri evrelerde saptanırlar ve yaklaşık %70'i ilk tanı sırasında pT3 ve pT4 evresindedir (92).

### **1.8.3 Metastatik Mesane Kanserlerinde Tedavi**

Metastatik mesane kanserinde kemoterapiye yanıt oranı %12 ile %73 arasında olup tam yanıt %0 ile %35 arasındadır (93). Birçok sitotoksik ilacın tek başına mesane kanserinde etkili oldukları gösterilmiş olmakla beraber, sisplatin ve metotreksat %30 civarında yanıt oranları ile en etkili ilaçlar olarak kabul edilmektedirler (94). Mesane kanseri kemoterapisinde en etkin rejimlerden biri olarak kabul edilen metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin kombinasyonu (MVAC) ile 1 yıl ve üstünde sağkalım sağlanabilmektedir (95). Son yıllarda sisplatin ve gemitabin kombinasyonları ile yüksek yanıt oranları yanında 12 ile 14 aylık ortalama sağkalımlara ulaşılmıştır (96). MVAC ile sisplatin ve gemitabin kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki protokol etkinlik bakımından

eşit bulunmuş, ancak sisplatin ve gemsitabin rejimi ile daha az toksik yan etkiler gözlenmiştir (97).

Mesane tümörlerinde doğru teşhis en ideal tedaviyi yapmayı sağlayacağından, tanı oldukça önemlidir. Mesane tümörlerinde erken tanı ile yüzeysel mesane tümör saptama oranı artacağından organ, koruyucu yaklaşımlar ve hastaliksız sağkalım yüzdesi artacaktır. Bu da tanıda ideal görüntüleme ya da ideal tümör belirteci kullanımına ve bu araçların yüksek sensitivite ve spesifitede olmalarına bağlıdır.

## **1.9 Mesane Kanserlerinde Tanı**

### **1.9.1 Semptomlar**

Mesane kanserinin en sık görülen semptomu ağrısız hematüri olup hastaların %85'inde görülür (26). Mikroskobik hematüri ise hastaların büyük bir çoğunluğunda mevcuttur. İdrarda kanama şikayetiyle gelen hastalarda hematüriyi açıklayacak bir bulgunun varlığında bile risk faktörleri mevcut ise mesane tümörü yönünden gerekli araştırma yapılmalıdır. Hematüri derecesi hastalığın şiddeti ile korele değildir. Hematüri mikroskobik bile olsa sistoskopi uygulanmalıdır. Pollaküri, ani sıkışma hissi ve dizüriden oluşan mesane irritatif semptomları ikinci sıklıkta görülen semptomlar olup hastaların % 20 sinde görülür (98). Bu yakınmalar genelde yaygın CIS ya da invaziv mesane kanserini düşündürür. Yaygın mesane tümörlü olgularda, üreteral obstrüksiyona bağlı şiddetli böğür ağrısı ve akut pyelonefrit gelişmesine bağlı olarak üşüme titreme görülebilir. Küçük bir hasta grubunda ise ilerlemiş veya yayılmış mesane kanserine bağlı olarak iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, karın ağrısı ve kemik ağrısı gibi metastatik yakınmalar ile başvurur (99).

### **1.9.2 Fizik muayene**

Fizik muayenede rektal ve vajinal bimanuel palpasyonun mutlaka uygulanması gerektiği pek çok çalışmada vurgulanmaktadır (3). Mukoza ve submukozaya sınırlı mesane tümörlü hastalarda fizik muayenede herhangi bir bulgu görülmezken, lokal ileri evre tümörü olan hastalarda ele gelen pelvik kitle tespit edilebilir (3). Pelvik kitle varlığında kitlenin pelvik duvara yapışık olup olmadığının değerlendirilmesi gerekir. Fizik muayenede ayrıca pelvik kitle ve lenfatik obstrüksiyona bağlı olarak alt ekstremitte ödemi görülebilir (26).

### **1.9.3 İdrar sitolojisi**

Üriner sitoloji idrarda yapılan basit ve non-invazif bir testtir. İdrarla dökülen ürotelyal hücrelerin mikroskopik değerlendirilmesi ile yapılmaktadır (4, 26). Yüksek dereceli malign hücrelerin karakteristik bir görünümü bulunmakta ve normal ürotelyum hücrelerinden rahatlıkla ayırt edilebilmekte iken; düşük dereceli mesane kanserlerinin bu yöntemle tespiti genellikle zordur. Birçok araştırmacı yüksek dereceli tümörler için %70–85 arasında, düşük dereceli tümörler için ise %30–40 oranlarında duyarlılık bildirmişlerdir (5). Deneyimli bir inceleme ile sitolojinin özgüllüğü %90'ları aşan değerlere sahip olabilmektedir. Ancak idrar sitolojisinin bir tarama testi olarak kullanılması düşük duyarlılık nedeniyle olanaksızdır. Klinik kullanımda sitolojinin bugünkü yeri, mesane kanserli hastalarda CIS varlığını aramakla sınırlıdır (5). Yetersiz hücre toplanması, atipi, dejeneratif değişiklikler, üriner sistem enfeksiyonları, taşlar ve intravezikal instilasyonlar tanıda duyarlılığı düşüren faktörlerdir (4).

### **1.9.4 Sistoskopi ve TUR**

Mesane kanserinin tanısı sistoskopi, TUR ve rezeke edilen lezyonun patolojik değerlendirilmesi ile konulur (3). Sistoskopik muayene ile mesane içi lezyonlar tanımlanabilmekte fakat perivezikal ve komşu organ uzanımları saptanamamaktadır. Mesane tümörlerinde önemli sorunlardan bir tanesi de invaziv kanserin prekürsörü olarak kabul edilen CIS'in sistoskopi ile tanısının konmasındaki zorluktur. Konvansiyonel sistoskopi ile bu lezyonlar genelde görülemediğinden, bunların tanınabilmesi için sistoskopi ile sitoloji kombine edilmektedir. Mevcut mesane kanseri takip protokolleri 3 aydan 6 aya kadar olan sistoskopik incelemelere dayanmaktadır (100, 101). Mesane tümörü tanısında sistoskopi altın standart olsa da, nispeten invaziv bir inceleme yöntemi olup, %10–15 enfeksiyon riski vardır. Ayrıca üretra yaralanması yönünden risk taşır. Duyarlılığının %87 olması bazı araştırmacıları daha az invaziv bir tanı aracı tanımlamaya yönelik çalışmalara yönlendirmiştir(83, 100).

### **1.9.5 İdrarda moleküler testler**

Son zamanlarda mesane kanserinin tanısında birçok yeni moleküler idrar belirleyicileri geliştirilmiştir. Bu tümör belirleyicilerinden başlıcaları; Mesane Tümör Antijeni (BTA test, BTA TRAK, BTA stat), Nükleer Matriks Protein 22

(NMP22), Fibrinojen yıkım ürünleri (FDP), Mesane kanseri Nükleer Matriks Protein (BCL-4), Sitokeratin 20, Telomeraz, Hyalüronik Asit, Hyalüronidaz, İmmunocyst vb. testlerdir (5, 6, 100). BTA stat ve BTA TRAK testlerinde insan kompleman faktörü H ile ilişkili proteinin tanınması kullanılmaktadır (100). Bu testlerde mesane kanserli hastaların idrarlarına salınmakta olan bazal membran antijen proteini tespit edilmektedir. NMP22 ise nükleer matriksin büyük bir kısmını oluşturan nükleer mitotik aparat proteinini temelinde dayanmaktadır (100). Klinik kullanılabilirlik yönünde umut verici bir diğer test hyalüronik asittir. Bu testte normal hücrelerdeki ve tümör hücrelerindeki genomik instabilite karşılaştırmalı olarak incelenmektedir (101). Lotan ve ark. (5), yaptıkları bir meta-analizde mesane tümörü tanısında en sık kullanılan belirleyiciler ile sitolojiyi karşılaştırmışlardır. Bu metaanalizde 54 ayrı çalışma incelenmiş, 338 değişik hasta grubu ve 10.000'in üzerinde hastanın verileri değerlendirilmiştir. Araştırmacılar moleküler idrar belirleyicilerin sitolojiye göre daha duyarlı olduklarını, bunun da özellikle düşük dereceli tümörlerde daha belirgin olduğunu, ancak; özgüllük konusunda sitoloji kadar değerli olmadıkları sonucuna varmışlardır. Başka bir çalışmada ise; Glas ve ark. (6) moleküler idrar belirleyicilerin primer mesane kanseri tanısında kullanılmaları konusunda yapılan 42 çalışmayı incelemişlerdir. Bu çalışmada sitoloji en özgül belirleyici olarak bulunurken, duyarlılık konusundaki en iyi belirteç; %75'lik oranla telomeraz olarak bulunmuştur (tablo 5). Bütün bu testler hızlı, basit, kolay uygulanabilen ve hastaya girişim gerektirmeyen noninvaziv yöntemler olmakla birlikte, özgüllük ve duyarlılıklarının düşük olması araştırmacıları mesane tümörü tanısında yeni noninvaziv yöntemler kullanmaya yönlendirmiştir.

**Tablo 5.** Moleküler idrar belirleyicileri (6).

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
<b>Sitoloji</b>	55	94
<b>BTA</b>	50	79
<b>BTA Stat</b>	70	75
<b>BTATRAK</b>	66	65
<b>NMP22</b>	67	78
<b>Telomeraz</b>	75	86

### **1.9.6 Görüntüleme**

#### **Intravenöz pyelografi (IVP)**

Hematüri nedeniyle başvuran hastalarda IVP kullanımı geçmişte ilk başvurulmuş standart radyolojik görüntüleme olarak karşımıza çıkmaktadır (69). Mesane kanserlerinin tespitinde doğruluk oranının %26 ile %28 arasında olduğu bildirilmiştir (7). Büyük mesane tümörleri sistogramlarda dolmuş mesane filmlerinden görülürken, küçük tümörler tamamen kontrast madde ile dolmuş mesane filmlerinden gözden kaçabilir. Mesanedeki divertikül içi tümörlerin tanısının IVP ile konulması zordur (7). Bunlara ek olarak kontrasta bağlı renal yetmezlik ve allerjik reaksiyonlar gibi riskler bildirilmiştir (8).

#### **Ultrasonografi (USG)**

Mesane tümörlerinin tanısında USG, IVP'ye göre daha fazla tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir (9). Transabdominal USG, tümörün ekstrevezikal uzanımı hakkında bilgi verir ancak mesane duvarı invazyon derecesini göstermede yararlı değildir. Mesane tümörlerinde lezyonun yeri ve boyutu da kitle tespitinde rol oynayan faktörlerdendir. Transabdominal USG ile 0,5 cm den küçük tümörler ve mesanenin kubbesi ile mesane boynundaki lezyonların tanısı güçtür (102).

#### **Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Mesane kanserlerinin lokal evrelendirmesinde BT'nin başarısı ile ilgili literatürde oldukça farklı sonuçlar mevcuttur. Tümör evresi yükseldikçe başarının arttığı ve en önemli kullanım yerinin evre T2b ve evre T3 olan tümörlerin ayrımı olduğu bildirilmiştir (103). Transüretral rezeksiyon sonrasında mesane duvarında izlenen fokal kalınlaşma ve perivezikal yağ dokuda izlenen dansite artışları tümörü ve derin invazyonu taklit ederek üst evrelemeye neden olabilir. Bu nedenle özgülüğün artırılabilmesi için, optimal BT incelemesi transüretral rezeksiyondan en az 7 gün sonra yapılmalıdır (69).

### **1.9.7 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) mesane patolojilerinin tanısında ve takibinde kullanımı giderek daha çok artmaktadır. MRG'nin mesane karsinomlarının evrelenmesinde BT ve ultrasonografiye göre birçok avantajı vardır. MRG ile kontrast sonrası dinamik görüntülemenin yüzeysel ve çok sayıdaki tümörü göstermede ve ekstrevezikal tümör uzanımını, çevre organlara invazyonu saptamada BT'den daha

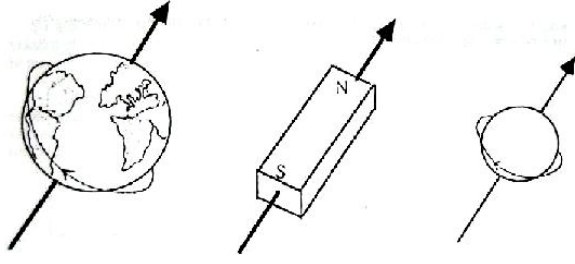
üstün olduğu gösterilmiştir (10). Lawler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, MRG'nin tümör evrelemede başarısı % 50 ile % 96 arasında bulunmuştur (104). Mesane tümörü tanısında MRG'nin etkinliği bu çalışmada detaylı olarak inceleneceğinden bu yönteme ait daha geniş bilgilere yer verilecektir.

Manyetizma elektrik yüklü partiküllerin hareketleri sonucu oluşmaktadır; yani atomda bulunan elektrik yüklü partiküller manyetizma oluşturmaktadır. Nötronlar yüksüz olarak bilinse de bunlara bağlı olarak manyetizma oluşabilmektedir, çünkü bunlar daha küçük elektrik yüklü partiküller içerirler.

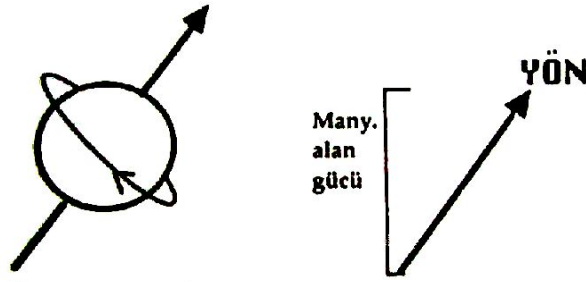
Atom nükleusundaki proton ve nötronların hareketleri ile ortaya çıkan manyetizmaya "Nükleer Manyetizma" denmektedir ve MRG'de bu manyetizmadan faydalanılarak görüntü elde edilmektedir (105). Fakat bu nükleer manyetizma her atomda görülmez; atomun belli bazı özellikleri nükleer manyetizmanın oluşup oluşmayacağını belirler. Bugüne kadar elde edilen tecrübeler göstermiştir ki; nükleer manyetizma kütle numarası tek sayıda olan ve tek sayıda proton ve nötronlar çiftler halinde bulunacak olurlarsa karşılıklı olarak birbirlerini nötralize etmektedirler ve nükleer manyetizma oluşmamaktadır (105). Bununla birlikte; nükleusdaki bu partiküllerin oluşturduğu manyetizma çok zayıf olduğundan dolayı, görüntü elde etmek için milyarlarca atoma ihtiyaç vardır. Bu nedenle nükleusunda sadece bir proton olan, nötronu bulunmayan hidrojen izotopu (H1) insan vücudunda (özellikle su ve yağ dokusunda) çok miktarlarda bulunduğundan dolayı (tüm atomların % 80'i) MRG için en uygun atomdur. İşte bu nedenden dolayı günümüzdeki MRG sistemlerinde görüntü oluşturmak için en sık kullanılan atom hidrojen atomudur. Hidrojen atomu sayısı olarak çok olmakla birlikte, MRG için tercih edilmesinin bir diğer sebebi ise hidrojenin en yüksek MR sensitivitesine sahip olmasıdır. Kendi etrafında dönmekte olan nükleusda bulunan partiküllerin manyetik momenti rotasyon aksisine paralel olarak oluşur. Protonların oluşturduğu bu manyetik moment direk olarak protonların kendi etraflarında dönmesi ile ilişkilidir ve bu dönme hareketine "SPİN HAREKETİ" denmektedir.

Manyetik moment, manyetik alanın gücünü ve yönünü gösteren vektörel sistem ile tanımlanır (Şekil 4. ve Şekil 5.) (105).

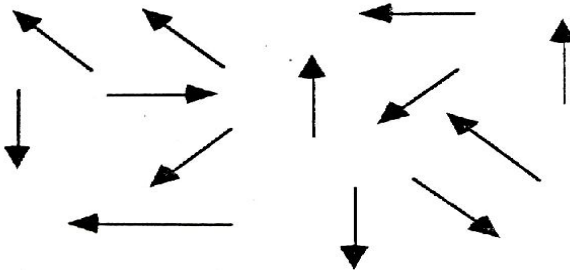
Normal bir dokuda protonların bu manyetik vektörlerin yönleri belirli bir düzen göstermeyip, dağınık bir halde bulunurlar (Şekil 6.) (105).



**Şekil 4.** Şekillerde görüldüğü gibi kendi etrafında dönen dünyanın ve hidrojen atomunun (proton), ortada görülen küçük bar magnet-mıknatıs gibi kuzey (N, North) ve güney (S, South) olmak üzere 2 kutbu ve manyetik vektörü vardır (105).



**Şekil 5.** Kendi etrafında spin hareketi yapan protonlar manyetik moment oluşturmakta ve bu moment rotasyon aksisine paralel olmaktadır. Manyetik momentleri tanımlamak için momentin yönünü ve gücünü gösteren vektörel sistem kullanılmaktadır (105).



**Şekil 6.** Düzensiz yönlerdeki manyetik vektörler spin hareketi yapan protonlar tarafından oluşturulmaktadır (105).

Güçlü manyetik alan (magnet) içine konan dokunun net manyetik vektöründen faydalanarak dokudan sinyal elde edilebilmesi için radyo dalgası kullanılması gerekmektedir. Radyo dalgası kullanıldığında, salınım hareketi yapmakta olan bazı protonların radyo dalgasından enerjiyi absorbe edip konum

değiştirmeleri ve bir süre sonra yine aynı protonların absorbe ettikleri enerjiyi ortama vererek eski konumlarına geri dönmelerine 'REZONANS' denmektedir (105).

### **Normal Mesanenin MRG Sinyal Özellikleri**

Orta derecede gergin mesanenin duvar kalınlığı yaklaşık 2 mm'dir. Kontrast madde uygulamasını takiben normal mesane duvarında mukoza ve lamina propria katları belirgin kontrast madde tutar (106). T1A görüntülerde idrar çok düşük sinyal intensitesinde, çevre yağ yüksek sinyal intensitesinde görülür. Mesane düz kas tabakası uzun T1 relaksasyon zamanı nedeni ile ara sinyal intensitesindedir. T2 ağırlıklı (T2A) görüntülerde idrar yüksek sinyal intensitesinde, normal detrusör kası düşük sinyal intensitesindedir (107). Hafif T1A sekanslarda kas idrardan hafif daha yüksek, perivezikal yağ dokudan ise hafif daha düşük sinyal intensitesindedir (108). T2A görüntülerde muskularis propriyanın iç ve dış tabakaları arasında izlenen sinyal farklılığı iç tabaka kaslarının daha kompakt yapıda olmasına, dış tabakadaki kasların ise daha yüksek su içerikli ve daha az kompakt yapıda olmasına bağlanmıştır (109). İnce seroza tek bir kat olarak fark edilmeyebilir. Ancak mesane duvarının en dış yüzeyi T1A ve T2A sekanslarda perivezikal yağ dokusunun yüksek sinyal intensitesinden çizgisel olarak ayırd edilebilmesi ile tanımlanabilir. Üreterovezikal bileşkeler yüksek sinyal intensitesinde idrar ile dolu ureterlerin izlendiği SSFSE (Single Shot Fast Spin Echo) ya da T2A sekanslarda en iyi tanınırlar. Fasyal planlar ve lenf nodları T1 ağırlıklı sekanslarda sıklıkla düşük sinyal intensitesindedirler ve çevre pelvik yağ dokusu ile olan sınırlarından ayırt edilirler (110).

### **1.9.8 Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DAMRG), en sık ve yaygın olarak akut serebral iskemide kullanılmaktadır (13, 16, 111). Serebral iskeminin diğeri ani nörolojik fonksiyon kaybına yol açan nedenlerinden ayrımını sağlamaktadır.

Difüzyon, Brownian hareket de denen, moleküllerin termal enerjiyle gelişigüzel hareketidir (14, 17). MRG sistemlerindeki son gelişmeler, su moleküllerinin beyin içindeki hareketlerinin görüntülenebilmesini başarmıştır. Güçlü manyetik alan gradientleri belli yönlerde (x, y, z eksenlerinde) harekete geçirilerek "su difüzyonu" baskın kontrast mekanizması haline getirilir ve bu da direkt olarak görüntülenir. Bu mekanizma, spesiyal olarak değıştirilen güçlü bir manyetik alanda

su moleküllerindeki protonların dağınık hareketlerinin birbirlerini etkilemeleri sonucu oluşan sinyal kaybının manyetik rezonans ile görüntülenmesi temeline dayanır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, kontrast madde gerektirmeyen oldukça hızlı görüntüleme yöntemidir. Büyük ölçüde hareket artefaktlarından etkilenmez ve inceleme süresi saniyeler almaktadır (11, 13, 17). Difüzyon ağırlıklı ilk sekans 1965 yılında Stejskal ve Tanner tarafından tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar T2 ağırlıklı spin eko sekansına ek olarak eşit ve zıt yönde iki gradiyent pulsu kullanmıştır. Moleküller 180° radyofrekans pulsuna simetrik yerleştirilmiş bir çift gradiyent pulsu ile manyetize edilirler. Su molekülleri manyetik alan gradiyenti yönünde hareket ettikçe, ne kadar uzağa hareket ettiklerine bağlı olarak sabit moleküllere oranla transvers manyetizasyonda faz kayması oluştururlar. Difüzyon ağırlıklı görüntülemede faz kayması o kadar büyüktür ki, sonuçta sinyal kaybı oluşur. Kantitatif olarak, sinyal yoğunluğunun birim hacim (voksel) başına düşen miktarı şu formülle hesaplanabilir:  $SI = SI_0 \times \exp(-b \times D)$ . Burada " $SI_0$ " T2 ağırlıklı görüntülerdeki sinyal yoğunluğuna (ya da  $b=0$  s/mm<sup>2</sup>), " $D$ " su moleküllerinin difüzyon katsayısına ve " $b$ " uygulanan difüzyon gradiyentlerinin süresine, şiddetine ve aralarındaki süreye bağlı bir değerdir. Difüzyon görüntülemede kontrast, sinyal yoğunluğunun düşmesiyle oluşmaktadır. Yüksek " $D$ ", düşük " $D$ " ye göre daha fazla sinyal kaybına yol açar. DAMRG'de, difüzyonun kısıtlandığı alan (örneğin akut serebral enfarkt), çevre normal dokuya göre daha yavaş sinyal kaybına yol açtığı için, hiperintens olarak görülecektir (11, 13, 16).

Difüzyon görüntülemenin önemli parametrelerinden biri de " $b$ " değeridir. Bu " $b$ " değeri gradyan güçlerinin ve seçilen sürelerin tüm etkilerini özetler ve sekansın difüzyon etkisine ne kadar hassas olduğunu belirler. Örneğin T2 ağırlıklı normal bir sekansın  $b$  değeri sıfır olacaktır. Değişik  $b$  değerleriyle yapılan çekimler ile (örneğin;  $b_0$  ve  $b_{1000}$ ) dokuların ADC'leri ölçülüp, ADC haritaları çıkarılabilir. Bu haritalarda difüzyonu kısıtlanan bölgeler düşük sinyal sahaları olarak izlenirler (112).

DAMRG ile ölçülebilen difüzyon katsayısı, " $D$ " ile simgelenen gerçek difüzyon katsayısı yerine, görünürdeki difüzyon katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient ya da ADC) olarak ifade edilir. Çünkü mikroskopik su hareketi görüntülenebilmesine karşılık, bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle görünürdeki (apparent) ifadesi bu olayı daha iyi tanımlamaktadır(13). Homojen bir

sıvı içinde difüzyon tam olarak serbesttir ve buna izotropik difüzyon denir (örneğin araknoid kist). Ancak beyin parankimi içinde su difüzyonu kısıtlıdır. Bazı yerlerde (örneğin aksonlar çevresinde) difüzyon belli yönler için kısıtlıdır ve buna da anizotropi adı verilir. Uygulanan difüzyon gradyentine dik olarak uzanan beyaz cevher traktındaki normal difüzyonal hareket kısıtlanmış olarak gözükmemektedir ve difüzyon kısıtlanması yapan patolojileri (örneğin iskemi) taklit edebilmektedir. Bu nedenle üç ya da daha fazla eksendeki anizotropik difüzyon bilgisinin ortalaması trace ağırlıklı görüntüleme olarak şekillendirilir ve anizotropik etkiden göreceli bağımsızdır (11, 16). Öte yandan ADC haritası doku difüzyonundaki göreceli farka dayanmaktadır ve ADC değerinin ölçümüne imkan vermektedir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerdeki sinyal yoğunluğu sadece doku içindeki suyun difüzyonuna değil, T2 relaksasyon zamanına da bağlıdır. Bu olaya "T2 shine through" etkisi denilmektedir. ADC haritası T2 etkisinden arındırılmıştır, difüzyon kısıtlanması ile "T2 shine through" etkisini ayırt etmektedir. Eğer infarkt değerlendirirken bu artefakt gözardı edilirse subakut ya da kronik evredeki infarkt difüzyon ağırlıklı görüntülerde hiperintens olarak görüleceğinden, yanlışlıkla akut olarak yorumlanabilir. Bu durumda ADC haritasında hipointens görülen alan akut infarkt olarak değerlendirilmelidir (13).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme 1,5 Tesla ve daha fazla magnet gücünde "ekoplanar" görüntüleme kapasitesindeki sistemler ile yapılabilmektedir. Güçlü gradyentler sayesinde inceleme süresi oldukça kısalmaktadır. Ekoplanar görüntüleme, hızlı açılıp kapanan gradyentlerin neden olduğu spasyal distorsiyon ve manyetik duyarlılık artefaktı görülmektedir. Tüm hareket artefaktları ADC değerlerinde yalancı yüksekliğe neden olabilir (113). Hasta hareketleri, kalp ve nefes hareketleri büyük faz kaymasına neden olduğundan, hayalet artefaktları oluşturur. Fakat ekoplanar görüntüleme tüm bu artefaktları azaltmakta ya da yok etmektedir. Ekoplanar gradyentler olmaksızın, "single-shot" gradyent ve spin-eko ya da "single-shot" fast spin-eko tekniğiyle DAMRG incelemesi yapmak mümkündür. Ayrıca spiral ve "line-scan" teknikleri son zamanlarda uygulanan tekniklerdir (16, 113).

Difüzyon görüntüleme iskemiyin başlangıcından dakikalar sonra, etkilenen sahada su difüzyonunda belirgin kısıtlanma görülmektedir. Biyofiziksel nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte en önemli etkenin sitotoksik ödem olduğu

düşünülmektedir. Aynı zamanda sitotoksik ödemin tetiklediği hiponatremik ensefalopati de difüzyon kısıtlanmasına katkıda bulunmaktadır (16, 111, 113).

Difüzyon görüntüleme hiperakut ve akut enfarktın saptanmasında %88–100 duyarlılığa ve %86–100 özgüllüğe ulaşmaktadır (111, 114).

Son yıllarda abdomende DAMRG sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Namimoto ve ark. (14) 59 karaciğer lezyonuna yönelik yaptıkları çalışmada (41 malign tümör, 9 hemanjiom, 9 kist) ortalama ADC değerlerini malign kitlelerde  $1.04 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s, benign kitlelerde  $1.95 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s ve kistlerde  $3.05 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s olarak bildirmişlerdir. Çalışma sonucuna göre; kistik, metastatik tümörler hariç fokal karaciğer kitlelerinin karakterizasyonunda DAMRG'nin kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Hosseinzadeh ve ark. (115) yaptıkları çalışmada ise, prostat kanseri tanısı almış 10 hastaya prostata yönelik difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme tetkiki uygulamışlardır. ADC haritalarından yapılan ölçümlerde, malign olan prostat dokularından elde edilen ortalama ADC değerleri, malign olmayan prostat dokularından elde edilen ADC değerlerinden anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir.

Mesane kitlelerinde DAMRG'nin kullanımı ile ilgili olarak ise sınırlı sayıda çalışma bildirilmiştir. Matsuki ve ark. (17) DAMRG ile değerlendirdikleri 15 mesane kanserli olguda; karsinom, idrar, normal mesane duvarı, prostat (transizyonel zon) ve seminal veziküllerde ADC değerlerini sırasıyla;  $1.18 \pm 0.19 \times 10^{-3}$ ,  $3.28 \pm 0.20 \times 10^{-3}$ ,  $2.27 \pm 0.24 \times 10^{-3}$ ,  $1.57 \pm 0.09 \times 10^{-3}$  ve  $2.01 \pm 0.22 \times 10^{-3}$  olarak bulmuşlardır. Bu çalışma ile DAMRG'nin mesane tümörü tanısında ve tümörün çevre yapıları ile olan ilişkisini değerlendirmede önemli rolü olduğu bildirilmiştir. Ancak tekniğin yeni oluşu ve biyopsi sonrası uyguladıkları göz önüne alınacak olursa, bu yöntemin daha geniş serili farklı evredeki mesane tümörlü hasta grubunda etkinliğinin incelenmesi yerinde olacaktır.

Bu çalışmada; hematüri şikayetiyle başvuran ve üst üriner sistem USG'si normal olan hastaların mesaneleri dinamik kontrast MR ve difüzyon ağırlıklı MR ile görüntülenerek, mesane lezyonu araştırılacaktır. Mesanesinde lezyon saptanan hastalarda, lezyonun ve lezyon çevresindeki normal dokunun ADC değerleri hesaplanacaktır. Sistoskopide mesanede lezyon saptanan hastalarda rezektoskop ile

lezyon rezekte edilecek ve lezyonun histopatolojik olarak kesin tanısı konulacaktır. Patoloji sonucu benign olarak gelen hastaların mesanesindeki lezyonun ADC değerleri ile patolojisi malign olarak gelen hastaların mesanesindeki lezyonun ADC değerleri karşılaştırılarak difüzyon görüntülemenin, mesanedeki kitlelerde malign-benign ayırımında kullanılabilirliği araştırılacaktır. Dinamik MRG ve DAMRG kullanılarak mesane tümörü tanısında sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değer belirlenecektir. Ayrıca yüzeysel-invaziv ve transizyonel-skuamöz mesane tümörlerinde ADC değerleri hesaplanarak difüzyon görüntülemenin tümörün derinliği ve histolojisi hakkında bilgi verip vermediği araştırılacaktır.

## 2.GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1 Çalışma Grubu

Haziran 2008 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Hastanesi Üroloji polikliniğine hematüri nedeniyle başvuran ve değerlendirmede sistoskopi yapılmasına karar verilen hastalar ile ürolojik herhangi bir hastalığı olmayan gönüllü-bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmış toplam 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma protokolü Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Tarih: 17.04.2008, Sayı: 441)

Tüm olgularda mesanenin difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleri alınarak b100, b600, b1000 ölçümleri yapıldı. Daha sonra bu hastalara aynı seansta dinamik kontrastlı MRG (DKMRG) tetkiki yapıldı. Gönüllü hasta grubu oluşturulurken şüpheli mesane tümörü hastalarının ortalama yaş grubu profili göz önünde bulunduruldu. Ürogenital sisteme ait patolojisi olanlar, ek morbitide ve ileri evre kronik hastalığı olanlar çalışma dışında tutuldu.

### 2.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Çalışmaya katılmayı kabul eden mesane tümörü şüphesi olan hastaların ve kontrol olgularının DKMRG ve mesane difüzyon MR incelemeleri Hastanemizin Radyoloji Bölümünde gerçekleştirildi. Çalışma, 1.5T GE Signa Hispeed Excite MR sistemi (General Electric, Milwaukee, WI) kullanılarak yapıldı. Tüm olgular supin pozisyonda; kullanılan koil tipine göre baş ya da ayak kısmı magnete yakın olacak şekilde incelemeye alındı. Hastalar mesane lojları 4 kanallı Torso-PA veya spine koilinin merkezine gelecek biçimde tetkike hazırlandı. Tetkik esnasında uymaları gereken kurallar hakkında hastalara ve gönüllülere bilgi verildi. Tetkik esnasında MR uyumlu kulaklık sistemi aracılığıyla hastalarla iletişim kuruldu. 3-plane-localizer (pilot) görüntülerin alınmasının ardından, hastaların mesanesinden aksiyal düzlemde difüzyon ağırlıklı görüntüler alındı. Difüzyon MR görüntüleme işlemi ortalama 30 saniye sürdü.

Her hastadan sırasıyla b100, b600 ve b1000 gradyent değerleriyle toplam 3 adet aksiyal difüzyon ağırlıklı eko-planar görüntü (EPI) alındı.

Görüntülerde kullanılan parametreler şunlardır: Matriks: 128x128, NEX: 1, 0, FOV: 30, kesit kalınlığı: 5 mm, kesitler arası boşluk: 0, difüzyon yönü: Tüm yönler, TR:8000, TE: Minimum.

DKMRG incelemeleri de 1.5T GE Signa Hispeed Excite MR sistemi (General Electric, Milwaukee, WI) kullanılarak yapıldı. İncelemeden iki saat önceden hastalardan idrar yapmamaları ve 1 lt su içmeleri istendi. Bu yöntemle DKMRG tetkiki sırasında 2/3 mesane doluluğu sağlandı. DKMRG işlemi ortalama 20 dakika sürdü. Kontrast madde olarak 0, 2 mmol/kg gadopentetate dimeglumine, (Gd-DTPA, Magnevist, Schering, Berlin, Almanya) kullanıldı.

### **2.3 Görüntülerin Analizi**

Elde edilen difüzyon ağırlıklı görüntüler MR sisteminin çalışma istasyonunda işlendikten sonra mesanenin renkli ADC haritaları çıkarıldı. Mesane tümörü şüphesi olan hasta grubunda kitleden ve kitle çevresindeki normal mesane dokusundan, ADC değerleri  $\text{mm}^2/\text{sn}$  olarak ayrı ayrı ölçüldü. Gönüllü hasta grubunda ise mesane tümörü en sık posterolateral kısımda görüldüğü için mesanenin özellikle posterolateral kısmından ADC değerleri ölçüldü. ADC değerleri, dairesel inceleme alanı Region Of Interest (ROI) ile ölçülüp, bunların ortalaması esas değer olarak kabul edildi. ROI için  $10 \text{ mm}^2$ 'lik değer baz kabul edilerek, bu değer üzerinden ölçümler yapıldı. Hesaplamalar, üç farklı b değeri için ayrı ayrı olacak biçimde mesanedeki kitleden ve kitle çevresindeki normal mesane dokusundan yapıldı. DKMRG incelemesinde lezyonun yeri, sayısı ve boyutu ölçüldü. Görüntülemeye elde edilen bu bulgular altın standart olarak kabul edilen sistoskopi verileri ile karşılaştırıldı. Daha sonra histopatolojik olarak mesane tümörü tanısı konulan hastaların DKMRG bulguları değerlendirilerek görüntüleme bulgularının tanıya olan katkısı değerlendirildi.

### **2.4 Sistoskopi**

Sistoskopi incelemeleri ameliyathanede 30 derece açılı rijid sistoskop kullanılarak yapıldı. Anterior, posterior, sağ ve sol yan duvarlar, üreter orifisleri, mesane tavanı, trigonu ve interüreterik katlantı görüntülendi. Saptanan lezyon sayısı, lezyonların boyutları ve yerleşimleri kaydedildi. Aynı seansta mesanede tespit edilen lezyon alanları 26 FSP rezektoskopiyle rezeke edilerek elde edilen dokular

histopatolojik inceleme için patolojiye gönderildi. Mesane tümörlü ve normal-sağlıklı bireylerdeki DAMRG bulguları, mesane tümörlü hastalardan kaydedilmiş olan sistoskopi bulguları ile karşılaştırıldı. Mesane tümörlü hastalardan rezeke edilen dokuların patoloji sonuçları bu hastalardan ölçülen kitlenin ADC değeri ve normal dokunun ADC değeriyle karşılaştırıldı.

### **2.5 Patolojik İnceleme**

Mesane tümörlü hastalardan rezeke edilen dokular %10 formaldehite konuldu. Dokular doku takip cihazında işlem gördükten sonra parafin bloklar elde edildi. Daha sonra parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında ince kesitler oluşturuldu. Kesitler hematoksilin-eozin ile boyandıktan sonra ışık mikroskop ile incelenerek tanı konuldu.

### **2.6 İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 12.0 programı kullanıldı. Bütün ADC değerleri ortalama±standart sapma olarak verildi. İstatistiksel değerlendirme, Student's t testi ve çift yönlü varyans analizi kullanılarak hesaplandı. Çift yönlü varyans analizinin Post-Hoc hesaplaması için ise tukey testi kullanıldı. Bağımsız guruplarda, iki grubun karşılaştırması için Student's t testi, kullanıldı. Tüm analizlerde  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

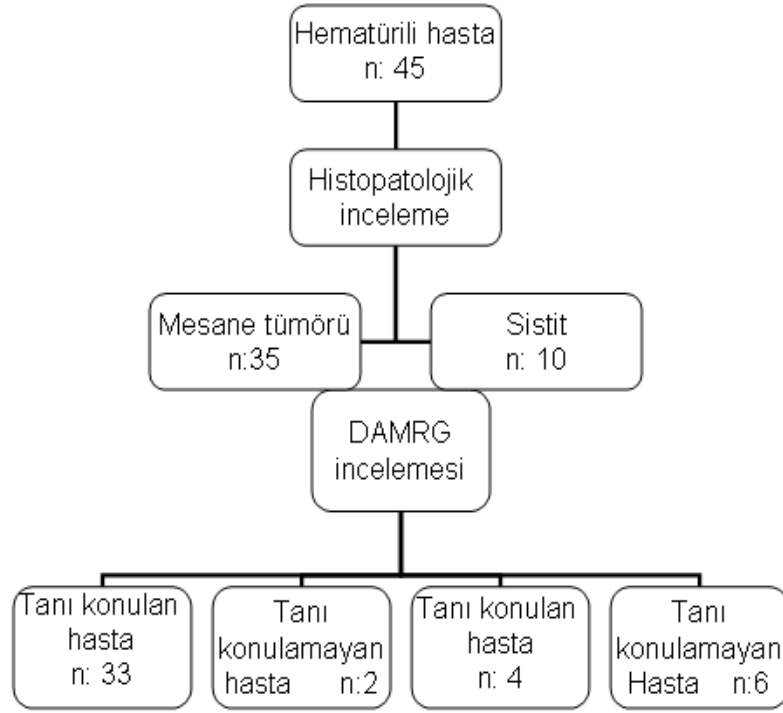
### 3. BULGULAR

Hematüri nedeni ile değerlendirilen ve sistoskopide mesanede kitle saptanan toplam 45 hastanın yaş ortalaması  $68 \pm 1,82$  (39–84 yıl), kontrol grubunda incelenen kişilerin yaş ortalaması ise  $61 \pm 1,55$  (42–71 yıl) idi. Hematürili hastalardan 43 (%96)'ü erkek, 2 (%4)'si kadındı. Kontrol grubundaki olguların ise 26 (%87)'si erkek 4 (%13)'ü kadındı.

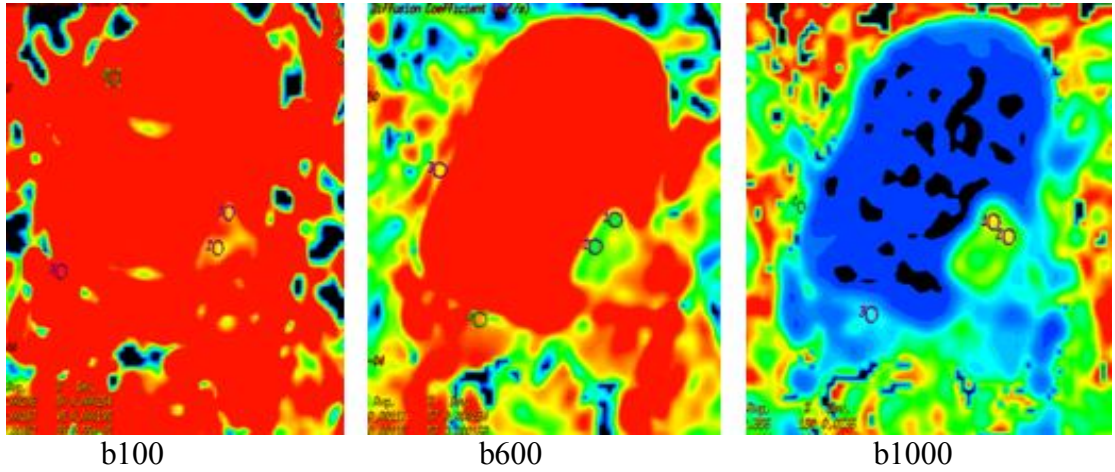
Sistoskopi uygulanan 45 hastada kitle ve bu hastalarda toplam 62 lezyon saptandı. Tüm lezyonlar aynı seansta transüretal olarak rezeke edildi. Lezyonlardan 46 (%74,2)'si papillomatöz, 16 (% 25,8)'si ise solid görünümde idi. Kitlelerin büyüklüğü ortalama  $37 \text{ mm} \pm 2,7$  (10–75mm) olarak ölçüldü. Histopatolojik inceleme sonrası 45 olgudan 35'i malign, 10'u benign özellikte saptandı (Şekil 7.). Malign kitlelerden 22 (% 62,8)'si transizyonel, 13 (% 37,2)'ü skuamöz tipte idi. Evrelemede kitlelerden 21'i yüzeysel (Tx, Ta, T1), 14'ü invaziv (T2, T3, T4) olarak evrelendirildi. Hastalar, yaş, hastalık derecesi, tümör evresi ve hasta seçimi de dikkate alınarak uygun seçeneklerle tedavi edildiler.

Bu çalışmada, hematüri nedeni ile değerlendirdiğimiz ve mesanede kitle saptanan 45 hastada, tanıda DAMRG ölçümleri ile histopatolojik olarak elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı. Mesaneden rezeke edilen kitle incelemesi malign (Grup I) veya benign (Grup II) özellikte olan hastalar ile sağlıklı kontrol (Grup III) olgularının difüzyon ağırlıklı görüntülerinde, b değerinde artışa ters orantılı olarak ADC değerlerinde düşüş olduğu saptandı (Tablo 6). Difüzyon ağırlıklı eko-planar görüntülerden ADC haritaları oluşturulduğunda; b değeri artışı ve normal mesane duvarı ve mesane kitlesinde düşen ADC katsayılarına bağlı olarak renk değişimi olduğu gözlemlendi (Şekil 8).

Hematüri nedeniyle başvuran 45 hastanın histopatolojik incelemeleri sonrası; 35 olguda malignite olduğu rapor edildi. DAMRG incelemesinde ise bu 35 olgudan 33'ünün malignite ön tanısı aldığı saptandı. Histopatolojik incelemede benign özellikler gösteren 10 hastanın 4'ünde DAMRG ile sistit tanısı konulabildi. Hastalara ait DAMRG sonuçları ve histopatoloji sonuçları Şekil 7'de gösterilmiştir.



**Şekil 7.** Hematüri nedeniyle başvuran hastaların histopatolojik inceleme sonrası gruplara ayrılması ve sonuçların DAMRG sonuçları ile karşılaştırılması.



**Şekil 8.** Difüzyon ağırlıklı eko-planar görüntülerden elde edilen ADC haritaları ve renk değişimi.

45 hastanın incelendiği bu çalışmada, DAMRG' nin tanıdaki güvenilirliği için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve test doğruluğu ölçümlerine ait veriler Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6.** DAMRG' nin mesane tümörü tanısındaki sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve test doğruluğu oranları.

PPD	% 84,6	
NPD	% 94,4	PPD: pozitif prediktif değer
Sensitivite	% 94,2	NPD: negatif prediktif değer
Spesifite	% 85,0	
Doğruluk	% 89,3	

Benign ve malign dokuları ayırt etmede DAMRG tekniği sonuçları histopatolojik sonuçlarla karşılaştırırken, hematürisi olan iki grup (grup I, II) hasta ile sağlıklı kontrol bireylerinin (grup III) lezyon, lezyon kenarı ve normal mesane ADC ölçümleri de yapıldı. Bu yolla, mesane tümörü tanısı koymada DAMRG dışında subjektif değerlendirmeyi daha da azaltmak için ADC ölçümlerinin kullanılıp kullanılmayacağını ve bunların tanıdaki rollerini inceledik.

Sistoskopi ve transüretal rezeksiyon sonrası malign lezyon saptanan grup I hastalarda lezyona ait DAMRG ile elde edilen ADC ölçümleri ile grup III olguların mesane ADC değerleri karşılaştırıldığında; grup I'deki ölçümlerin (b100, b600, b1000) sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptandı (  $p<0.05$ ) ( Tablo 7, şekil 9).

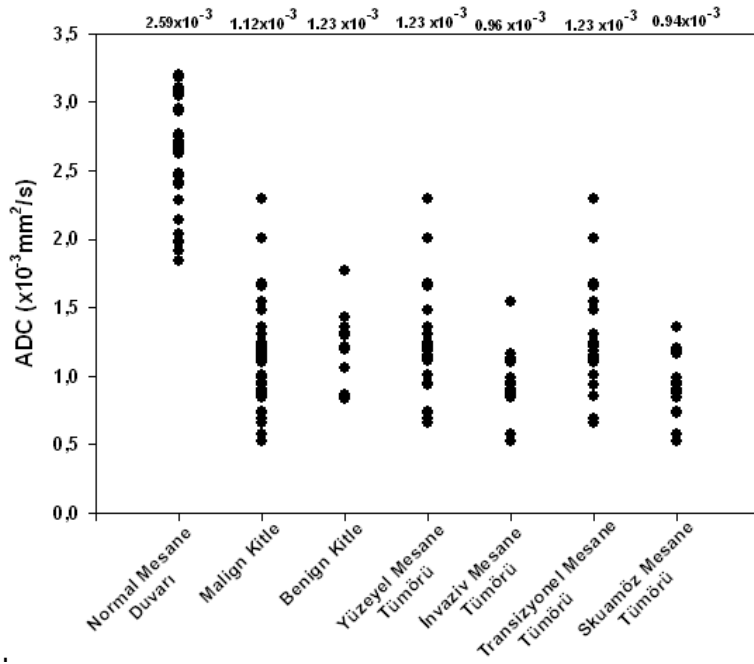
**Tablo 7.** Grup I ve Grup III' deki olguların DAMRG ile elde edilen ADC değerlerinin karşılaştırılması

	<b>n</b>	<b>b100</b>	<b>b600</b>	<b>b1000</b>
<b>Grup I</b>	35	1,41±0,10*	1,12±0,06*	0,88±0,06*
<b>Grup III</b>	30	3,65±0,10*	2,59±0,07*	2,00±0,05*
<b>P değeri</b>		0,000**	0,000**	0,000**

n: hasta sayısı

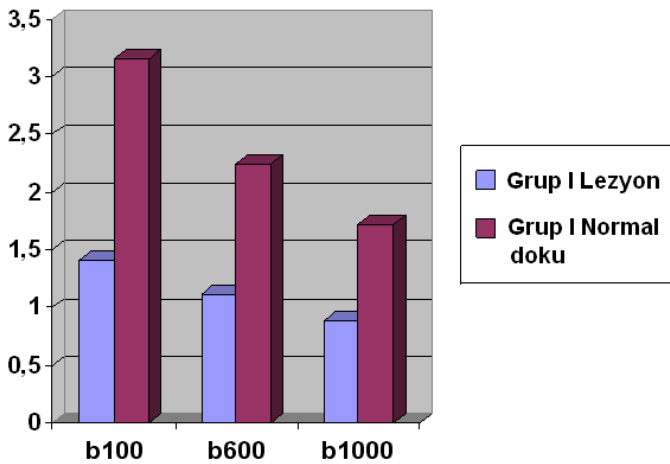
\*Değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir ve birimi  $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s'dir.

\*\*  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı fark kabul edilmiştir.



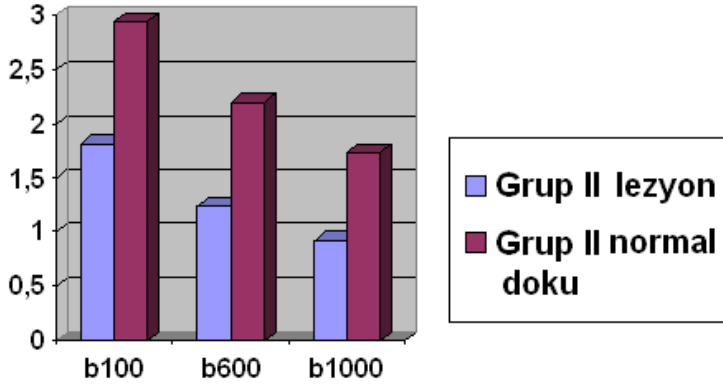
**Şekil 9.** Normal ve patolojik dokudaki ADC değerlerinin dağılımı.

Rezeksiyon sonucu histopatolojik incelemede karsinoma saptanan Grup I hastalarda lezyona ait ADC ölçümleri ile kitle çevresindeki normal dokunun mesane ADC değerleri karşılaştırıldığında; grup I'deki ölçümlerin (b100, b600, b1000) (1, 41x10<sup>-3</sup>; 1,12x10<sup>-3</sup>; 0,88x10<sup>-3</sup>) kitle çevresindeki normal dokuya göre (3,16x10<sup>-3</sup>; 2,25x10<sup>-3</sup>; 1,72x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptandı (p<0.05) (Şekil 10.).



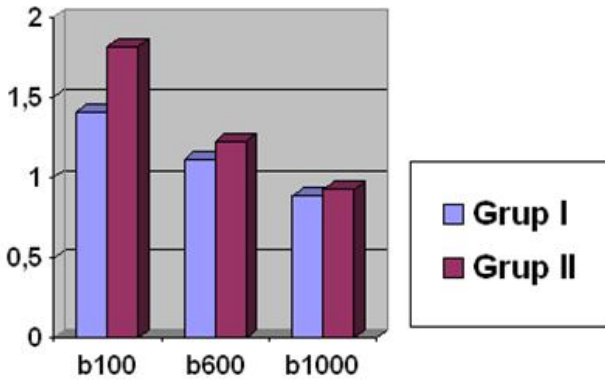
**Şekil 10.** Grup I'de lezyon ve normal dokuda DAMRG ile elde edilen ADC değerlerinin karşılaştırılması ( b100, b600, b1000 için p<0,05).

Mesanede kitle olup histopatolojik sonucu benign saptanan Grup II hastalarda, lezyona ait ADC ölçümleri ile aynı gruptaki hastaların mesanelerinde yer alan kitle çevresindeki normal dokunun ADC değerleri karşılaştırıldığında; grup II'deki ölçümlerin (b100, b600, b1000) ( $1,82 \times 10^{-3}$ ;  $1,23 \times 10^{-3}$ ;  $0,92 \times 10^{-3}$ ) kitle çevresindeki normal dokuya göre ( $2,94 \times 10^{-3}$ ;  $2,20 \times 10^{-3}$ ;  $1,74 \times 10^{-3}$ ) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu bulundu ( $p < 0,05$ ) (şekil 11.).



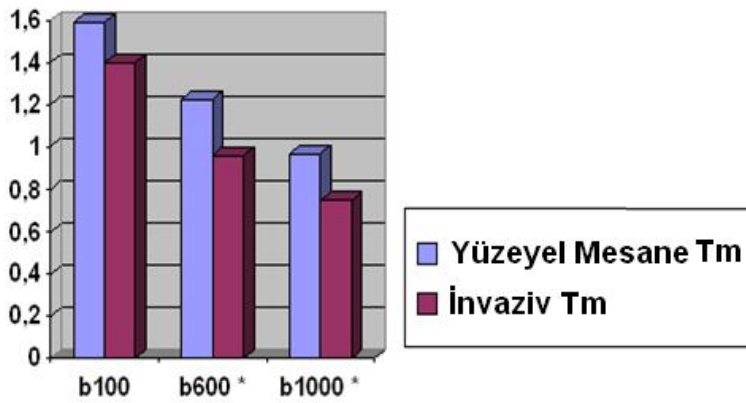
**Şekil 11.** Grup II lezyon ve normal dokuda DAMRG ile elde edilen ADC değerlerinin karşılaştırılması ( b100, b600, b1000 için  $p < 0,05$ ).

Mesanedeki Malign kitle (Grup I) ve Benign kitle (Grup II) karşılaştırıldığında ise Grup I'e ait DAMRG ile elde edilen ADC ölçümleri (b100, b600, b1000) ( $1,41 \times 10^{-3}$ ;  $1,12 \times 10^{-3}$ ;  $0,88 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s), Grup II için ölçülen ADC değerlerinden ( $1,82 \times 10^{-3}$ ;  $1,23 \times 10^{-3}$ ;  $0,92 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) düşük olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ) (Şekil 12.).



**Şekil 12.** Grup I ve Grup II' deki olguların DAMRG ile elde edilen ADC değerlerinin karşılaştırılması (  $p > 0,05$ ).

Çalışmamızda incelenen bir diğer parametre ise yüzeysel ve invaziv karekterdeki kitlelerin DAMRG ile elde edilen ADC değerleri idi. Yüzeysel (Tx, Ta, T1) ve invaziv mesane (T2, T3, T4) tümörlü olgular karşılaştırıldığında, yüzeysel mesane tümörlü hastalara ait DAMRG ile elde edilen ADC ölçümleri (b100, b600, b1000) ( $1,59 \times 10^{-3}$ ;  $1,23 \times 10^{-3}$ ;  $0,97 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) invaziv mesane tümörlü hastaların ADC değerlerinden ( $1,40 \times 10^{-3}$ ;  $0,96 \times 10^{-3}$ ;  $0,75 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) daha yüksek idi. Ancak bu 3 parametreden yalnızca b600 ve b1000 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0,05$ ) (şekil 13).

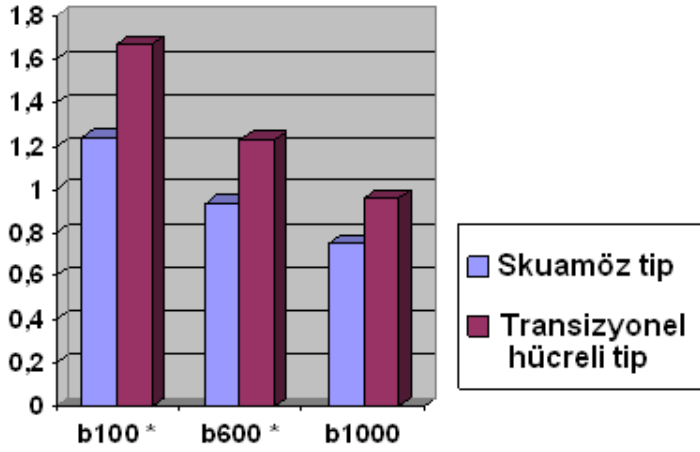


\*  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı fark kabul edilmiştir.

**Şekil 13.** Yüzeysel ve İnvaziv Mesane tümörlü olguların DAMRG ile elde edilen ADC değerlerinin karşılaştırılması

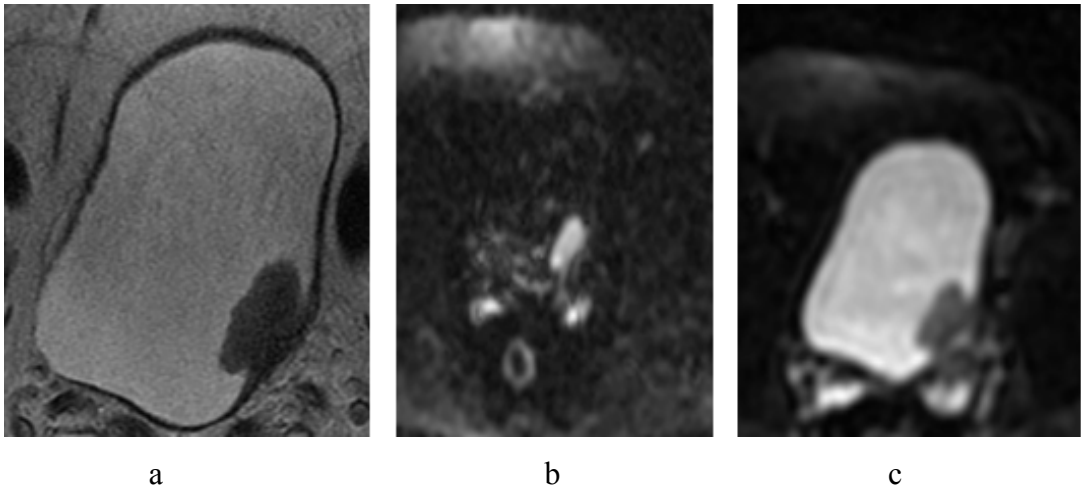
Bu çalışmada, güncel literatüre ilave olarak incelenen bir diğer parametre de; mesane tümörlü hastaların ADC değerlerinin histopatolojik olarak değerlendirilen kitle tipleri ile karşılaştırılmasıdır. Skuamöz mesane tümörlü hastalara ait DAMRG ile elde edilen ADC ölçümleri b100, b600 ve b1000 için sırası ile  $1,24 \times 10^{-3}$ ;  $0,94 \times 10^{-3}$  ve  $0,75 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s iken, transizyonel mesane tümörlü hastaların b100, b600 ve b1000 ADC değerleri sırası ile  $1,67 \times 10^{-3}$ ;  $1,23 \times 10^{-3}$  ve  $0,96 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s olarak bulunmuştur.

Bu sonuçlara göre her iki grup arasında b100 ve b600 değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken, b1000 değerinde anlamlı fark bulunamamıştır ( $p < 0,05$ ) (Şekil 14).

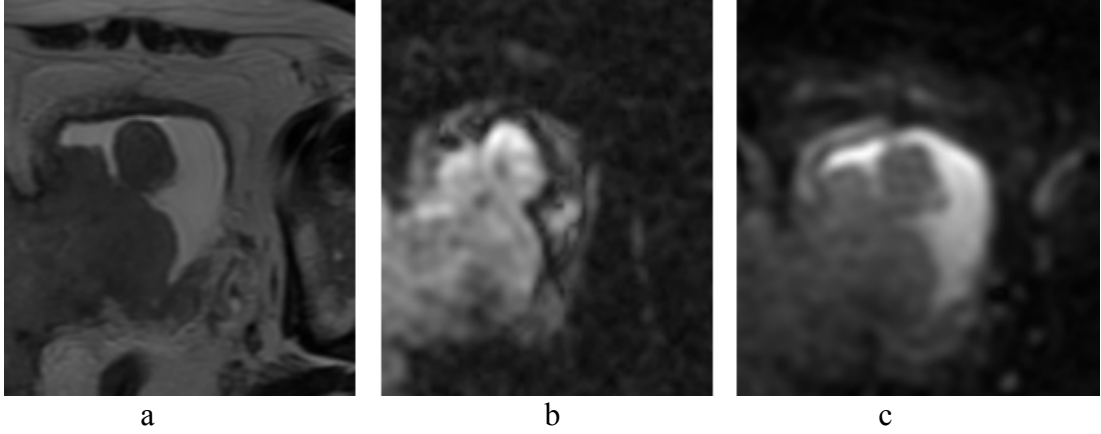


**Şekil 14.** Farklı histopatolojik tipte mesane tümörlü hastaların ADC değerlerinin karşılaştırılması (\* p<0,05 ).

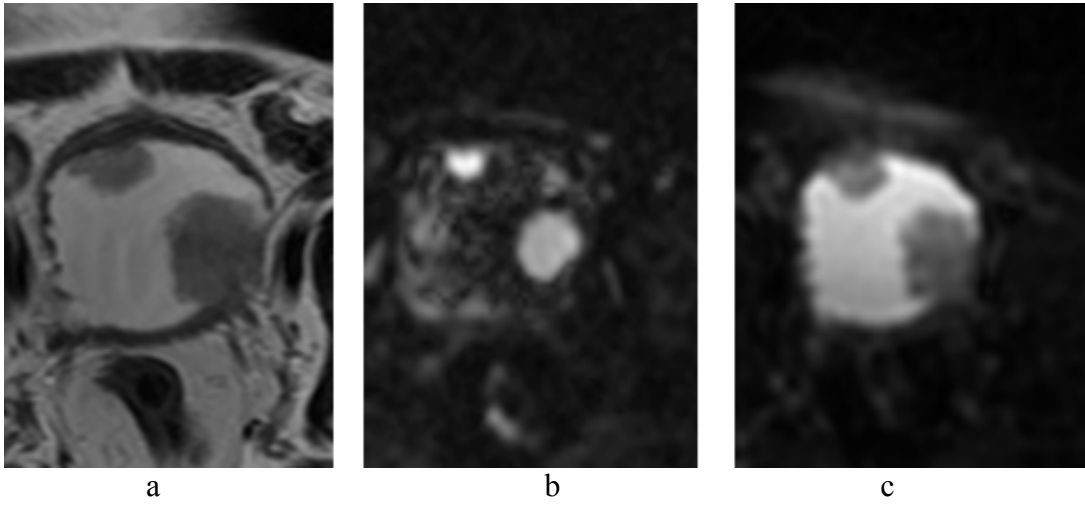
Çalışmamızda son olarak, hematürlü hastaların dinamik MR görüntüleri incelendi ve T2 sekansında mesanedeki lezyon hipointens olarak görülürken, difüzyon ağırlıklı MR görüntülerinde lezyon olan bölgede difüzyon kısıtlanmasına bağlı olarak ADC değerlerinin düşük olduğu ve lezyonun hiperintens olduğu izlendi. Çalışmamızda gerek benign lezyonlarda gerekse malign lezyonlarda kitle olan bölgede, çevre dokulara oranla hiperintens bir görünüm mevcut idi ( Şekiller: 15-18).



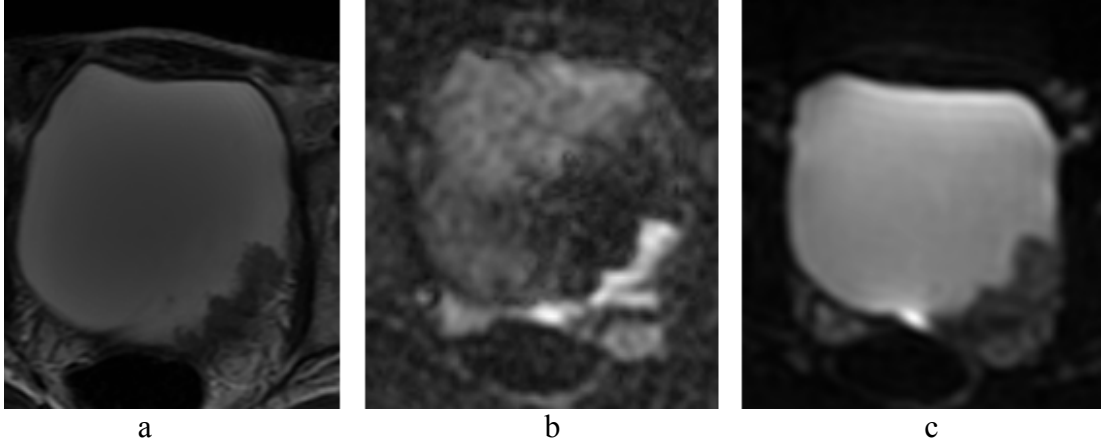
**Şekil 15.** Mesane sol posterolateral duvarda polipoid uzanım gösteren yaklaşık 5x2 cm boyutunda kitle a) T2 ağırlıklı kesitte hipointens kitle, b) DAMRG'de hiperintens kitle c) kitlenin 600b için ADC değeri  $1,16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , iken kitle çevresindeki normal mesane duvarının 600b için ADC değeri  $2,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak ölçülmüştür ( Patoloji: Skuamöz Karsinom, pT2 Grade 2).



**Şekil 16.** Mesane sağ lateral duvarda polipoid uzanım gösteren ve sağda pelvik yan duvara uzanan yaklaşık 10x7 cm boyutunda kitle a) T2 ağırlıklı kesitte hipointens kitle, b) DAMRG’de hiperintens kitle c) kitlenin 600b için ADC değeri  $0,99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , iken kitle çevresindeki normal mesane duvarının 600b için ADC değeri  $1,89 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak ölçülmüştür (Patoloji: Skuamöz Karsinom, pT2 Grade 3).



**Şekil 17.** Mesanede en büyüğü 4 cm boyutta düzensiz sınırlı, lümen içine protrüze multiple solid-polipoid kitle a) T2 ağırlıklı kesitte hipointens kitle b) DAMRG’de hiperintens kitle c) kitlenin 600b için ADC değeri  $1,54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , iken kitle çevresindeki normal mesane duvarının 600b için ADC değeri  $2,39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak ölçüldü (Radikal Sistektomi, Patoloji: Transizyonel karsinom pT2b Grade 3).



**Şekil 18.** Mesanede sol lateral duvarda 5x3 cm boyutta sesil tarzda yerleşimli kontrast madde sonrası yoğun kontrast tutulumu gösteren kitle a) T2 ağırlıklı kesitte hipointens kitle b) DAMRG’de hiperintens kitle c) kitlenin 600b için ADC değeri  $1,43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , iken kitle çevresindeki normal mesane duvarının 600b için ADC değeri  $2,34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak ölçüldü (patoloji: aktif kronik sistit).

#### 4.TARTIŞMA

Mesane tümörü ürogenital sistem tümörleri içerisinde prostat kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (116). Mesane tümörünün en sık görülen semptomu ağrısız makroskopik hematüri olup, bu semptom hastaların %85'inde görülür. Hematürinin değerlendirilmesinde konvansiyonel sistoskopi hâlâ altın standarttır (26, 117). Ancak konvansiyonel sistoskopi ile işlem esnasında anestezi uygulanması gerekliliği ve buna bağlı komplikasyon gelişebilmesi, maliyetinin yüksek olması ve invaziv bir işlem oluşu gibi bazı dezavantajları mevcuttur. Yine sistoskopi sırasında iyatrojenik üretra travması ve işlem sonunda nadir de olsa ürosepsisler ortaya çıkabilmektedir (83, 100, 117). Hematürinin değerlendirilmesi için kullanılan diğer tanı yöntemlerinde (IVP, BT) tanının yetersiz olması, kontrast maddeye bağlı böbrek yetmezliği, radyasyon riski ve anafilaksi bu yöntemlerin dezavantajları olarak sayılabilir (7, 8, 117).

Mesane tümörü tanısında noninvaziv testler de son yıllarda giderek artan bir oranda kullanılmaktadır. Bu testlerin başlıcaları; sitoloji, Mesane Tümör Antijeni (BTA test, BTA stat), Nükleer Matriks Protein 22 (NMP22), Fibrinojen yıkım ürünleri (FDP), Mesane kanseri Nükleer Matriks Protein (BCL-4), Sitokeratin 20, Telomeraz, Hyalüronik Asit, İmmunocyst vb. testlerdir (5, 6, 100). Sitolojinin düşük evreli mesane tümöründe duyarlılığının düşük olması, deneyim gerektirmesi, üriner sistem enfeksiyonları ve dejeneratif hücre değişikliklerinden etkilenmesi bu yöntemin kullanımını sınırlamaktadır (4). Moleküler idrar belirleyici testler; hızlı, basit, kolay uygulanabilen ve hastaya girişim gerektirmeyen noninvaziv yöntemler olmakla birlikte, özgüllük ve duyarlılık bu yöntemlerde optimal düzeyde değildir. Bu nedenle mesane tümörü tanısında hem sensitivite hem de spesifitesi yüksek yöntemler geliştirmeye yönelik çalışmalar sürmektedir.

Yeni tanı konulan mesane tümörlü hastaların % 80'inde tümör yüzeildedir ve bu hastalar transüretal endoskopik rezeksiyon ile tedavi edilebilirler (2, 4, 118, 119). Ancak yüzeysel mesane tümörlü hastaların uzun dönem takiplerinde hastaların %30'unda invaziv kanser gelişebilmektedir. İnvaziv ancak organa sınırlı tümörler radikal sistektomi ile tedavi edilirken daha ileri evre tümörlerde ise kemoterapi ve radyoterapi uygulanır (2, 4, 118, 119).

Yüzeyel ve invaziv mesane tümörünün tedavi modaliteleri tamamen farklı olup uygun tedavi seçimi için evreleme çok önemlidir (119). Yüzeyel tümörlerde klinik evrelendirme için derin yapılmış transüretral rezeksiyon (TUR) yeterli olmaktadır. Bununla birlikte T2-T4b tümörlerin evrelendirmesinde klinik evreleme yetersiz kalmakta ve çoğunlukla düşük evrelemeye yol açmaktadır (120). Radyolojik görüntüleme yöntemlerinden BT ve MRG, tümörün mesane içi ve mesane dışı bileşenlerini de göstererek lokal evrelemenin, özellikle yüzeysel olmayan tümörlerde, daha doğru yapılmasına olanak sağlar. Ayrıca bu yöntemler olası uzak metastazları göstermede ya da dışlamada da yardımcıdır. Ancak Bilgisayarlı Tomografi mesanedeki küçük lezyonların tespitinde düşük duyarlılığa sahiptir. Mesanedeki küçük tümöral lezyonların BT ile incelenebilmesi için mesanenin yeterli distansiyonuna ve ince kesitli taramalara ihtiyaç vardır Bu yüzden birçok hematürili vakada BT sonucu negatif çıksa da hastalara sistoskopi uygulanması önerilmiştir (117).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yumuşak doku kontrast çözümüleme gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme tekniğidir. Bu özelliği ile başta santral sinir sistemi olmak üzere vücuttaki tüm yumuşak dokuların incelemesinde kullanılır (15). Multiplanar görüntüleme yeteneğiyle, özellikle elde edilen oblik-koronal görüntüler sayesinde mesane tabanını, trigonu, prostat ve seminal veziküller gibi komşu yapıların mesaneyle ilişkisini daha iyi gösterir.

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DAMRG) ise tek bir nefes tutma süresinde veya nefes tutmaksızın elde edilebilen, kontrast madde kullanımına gerek olmayan bir tekniktir. DAMRG biyolojik dokulardaki Brownian hareketine bağlı oluşan moleküler difüzyonu göstermede kullanılan bir MR tekniğidir ( 14, 17, 121-123).

DAMRG'de solunum, kalp atımı, kan akımı ve barsak hareketleri artefaktlı bir görünüme neden olduğu için karın bölgesinin incelenmesinde problem yaratmaktadır. Bu yüzden solunum hareketlerini azaltmak için hastalardan çekim sırasında nefeslerini tutmaları istenmektedir (14, 17, 121). Bütün bu problemleri çözmek için Takahara ve ark. (124) daha geniş çekim zamanına olanak sağlayan ve nefes tutma problemi olmayan DAMRG prosedürünü yayınlamışlardır. Bu teknik sayesinde DAMRG ile daha ince kesitler ve yüksek kalitede multiplanar görüntü elde

edilebilmiştir. Karın bölgesinin difüzyon ağırlıklı MR çekiminde hareket bir sorun olarak karşımıza çıkmakta iken, bu durum pelvik bölge çekiminde daha az bir sorun oluşturmaktadır (121).

Difüzyon ağırlıklı görüntüler günümüzde serebral iskemi teşhisinde hassas bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Enfarkt alanındaki dokunun canlılığını yitirmesinin ardından hücreler arası su hareketi durduğundan, difüzyon ağırlıklı görüntüler ve ADC haritası sayesinde enfarktlar çok erken dönemde tanımlanabilmektedir (13, 16, 111, 114, 117, 121). DAMRG aynı zamanda beyin tümörlerinin tanısında, demyelinizan hastalıkların değerlendirilmesi gibi diğer uygulama alanlarında kullanılmaya başlanmıştır (13, 15, 16, 121). Önceleri sadece nöroradyolojide kullanılan DAMRG daha sonra hızlı bir şekilde vücudun değişik bölgelerinde (karaciğer, böbrek, prostat, mesane, kolon, serviks) kullanılmaya başlanmıştır (16, 17, 117, 118, 122, 125). Konvansiyonel MRG ile çoğu zaman epidermoid tümör ve araknoid kist ayırt edilemez (114). DAMRG’de ise epidermoid tümör beyin parankimi ve BOS’a göre belirgin hiperintensite göstermektedir. Tam tersi araknoid kist ise, yüksek ADC değeri nedeniyle BOS’a benzer sinyalde izlenmektedir (13). Ayrıca difüzyon görüntüleme ile kombine edilmiş T2 ağırlıklı MR’in, tek başına T2 ağırlıklı MR’dan daha iyi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (116).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme böbrek kitlelerinin değerlendirilmesinde de rol oynamaktadır. Kistik ve solid lezyonların ADC değerlerinde belirgin bir farklılık olduğu gösterilmiştir. Cova ve ark. (126), 29’u renal lezyonlu 10’u normal gönüllü toplam 39 olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada; normal böbrek parankimine göre basit böbrek kistlerinde ve hidronefrotik böbreklerin renal pelvisinde, solid böbrek tümörlerine oranla daha yüksek ADC değerleri ve pyonefrotik böbreklerin renal pelvisinde ise düşük ADC değerleri saptamışlardır. Renal kistler ve hidronefroz için ADC değerleri benzerlik göstermiş olup, böbrek tümörlerinin ADC değerleri ile normal böbrek parankiminin ADC değerleri yer yer çakışmıştır. Yine bu çalışmada DAMRG’nin normal renal parankim ile patolojik renal parankim hastalıklarının ayırıcı tanısında uygun ve güvenilir bir teknik olduğu bildirilmiştir. Hosseinzadeh ve ark. (115) da DAMRG’nin prostat kanseri tanısında kullanılabilirliğini araştırdıkları bir çalışmada, malign dokunun ADC değerlerinin çevre dokuya göre daha düşük

olduğunu bildirmişlerdir. Literatür incelemelerinde karaciğer, böbrek, prostat, kolon ve servikal tümörlerden elde edilen ADC değerlerinin, benign lezyonlardan ya da normal dokulardan elde edilen ADC değerlerinden daha düşük olduğu saptanmıştır. DAMRG sonuçları incelendiğinde malign lezyonlarda yüksek sinyal yoğunluğu tespit edilmiştir (14, 115, 118, 119, 124).

Mesane tümörlerinde DAMRG'nin rolünü inceleyen ilk çalışma Matsuki ve ark. (17) tarafından bildirilmiştir. Mesane tümörünün tanısında DAMRG'nin kullanılabilirliğini araştırdıkları retrospektif çalışmaya; kitle büyüklükleri 6-58mm olarak ölçülen 15 mesane kanserli olgu dahil edilmiş; kitle, idrar, kitle çevresindeki normal mesane duvarı, prostat (transizyonel zon) ve seminal veziküllerin difüzyon görüntüleri nefes tutmadan alınmış ve ADC değerleri ölçülmüştür. Kanserli dokuların ADC değerleri normal mesane duvarına, prostata, seminal veziküle göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmaya göre tümör dokusunun, çevre normal dokuya göre yüksek sinyal yoğunluğuna sahip olduğu saptanmıştır. Ancak, çalışmanın retrospektif olması, hasta sayısının azlığı, mesaneyi etkileyen malign olmayan tümörlerin incelenmeye alınmaması ve MR çekiminin biyopsi sonrası olması çalışmanın dezavantajları olarak sayılabilir.

Abou-El-Ghar ve ark. (117) ise hematüri şikayetiyle başvuran ve USG ile üst üriner sistemi incelenip normal bulunan 130 hastada MR incelemesi sonrası konvansiyonel sistoskopi uygulamışlardır. Kitle büyüklükleri 8-90mm olarak ölçülen 123 tümöral oluşumun 121'ine DAMRG ile tanı konulabilmiştir. Hastaların 2 sinde yanlış negatif sonuç bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre DAMRG'nin mesane ve mesane dışı hematüriyi tespit etmede yüksek güvenilirliğe sahip olduğu bildirilmiştir.

EL-Assmy ve ark. (121) da değişik şekil ve histolojideki mesane kanserli 43 hastayı biyopsi yapılmadan önce değerlendirmeye almışlar ve mesane kanserli hastalarda lezyon bölgesinde yüksek sinyal yoğunluğu görüldüğünü, yine lezyon bölgesi ADC değerlerinin, idrar, normal mesane duvarı, prostat ve seminal veziküle göre daha düşük ADC değerlerine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlar Matsuki ve ark.'nın elde ettiği sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Çalışmada ayrıca tümörün histolojik analizinde, DAMRG'nin rolü olup olmadığı araştırılmış ve tümörün histolojik tiplerinin ADC değerleri arasında istatistiksel bir korelasyon

saptanmamıştır. Skuamöz tümör tespit edilen hasta sayısının az olması ( 4 hasta) ve olgularda saptanan tümörlerin çapının büyük olması (ort 51 mm) çalışmanın eksiklikleri olarak sayılabilir.

Matsuki ve ark. (17) ile EL-Assmy ve ark. (121), mesane kanserinin tanısında DAMRG'nin sensitivitesini ve pozitif prediktif değerini %100 olarak bildirmişlerdir. Abou-El-Ghar ve ark. (117) ise hematürinin nedenini tanımlamada DAMRG'nin duyarlılığını %98.5, pozitif prediktif değeri %100 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise DAMRG' nin mesane tümörü tanısındaki sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve test doğruluğu oranları sırasıyla %94.2; % 85; % 84.6; % 94.4; % 89.3 olarak hesaplandı. Elde edilen bu sonuçların literatürle uyumlu olmakla birlikte oran olarak daha düşük olduğu görüldü.

Kılıçkesmez ve ark. (116) 14 mesane tümürlü, 9 prostat kanserli toplam 23 hasta ve 50 sağlıklı gönüllü ile tümöral oluşumların tanısında DAMRG'nin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında; periferik ve transizyonel zonun ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca normal mesane duvarının ADC değerlerinin ( $2,08 \times 10^{-3}$ ) mesane tümörü ( $0,94 \times 10^{-3}$ ) ile prostat kanseri ( $1,06 \times 10^{-3}$ ) ADC değerlerinden anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu rapor etmişler ve DAMRG'de malign lezyonların yüksek sinyal intensitesi nedeniyle kolayca tespit edildiğini, bu yüzden difüzyon görüntülemenin rutin MR çekimlerine eklenebileceğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise hematüri nedeniyle değerlendirilen ve mesanede malign kitle saptanan 35 hastanın DAMRG ile ölçülen kitle ADC değeri ile 30 sağlıklı bireyin normal mesane dokusundan hesaplanan ADC değerleri karşılaştırıldı. Malign kitlenin ADC değerleri ( $1,12 \times 10^{-3}$ ), sağlıklı bireylerin normal mesane dokusundaki ADC değerlerinden ( $2,59 \times 10^{-3}$ ) anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptandı. Yine kitlenin ADC değerleriyle, kitle çevresindeki normal mesane dokusunun ( $2,25 \times 10^{-3}$ ) ADC değerleri karşılaştırıldığında, kitlede ölçülen ADC değerlerinin çevre dokuya göre anlamlı oranda düşük olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ). ADC değerlerinin azalmasının nedeni ise malign dokulardaki tümörlerin daha geniş hücre yapılarının ve daha kalın hücre duvarlarından dolayı su difüzyonuna izin vermemesi olarak gösterilmiştir (17, 121, 119). Bu bulgular literatürde yer alan sonuçlar ile paralellik göstermekte idi. Çalışmamızı diğer çalışmalardan ayıran en

önemli faktör diğer çalışmalarda olmayan kontrol grubunun var olmasıdır.

Mesane tümörlerinde ADC değerlerinin kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde mesane malign kitle ADC değerlerinin  $0,94-1,60 \times 10^{-3}$  arasında, normal mesane duvarı ADC değerlerinin ise  $2,27-2,29 \times 10^{-3}$  arasında olduğu saptanmıştır. ADC değerlerindeki bu farklılıklar difüzyon gradyenti ( $b300-b1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ ) ve manyetik alan gücü (1, 5 veya 3 tesla) ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda ayrıca 35 malign kitlenin ve 10 benign kitlenin ADC değerleri karşılaştırıldı. Malign kitlelerin ADC değerleri ( $1,12 \times 10^{-3}$ ), benign kitlelere ( $1,23 \times 10^{-3}$ ) göre daha düşük tespit edilmesine rağmen, her iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bunun nedeni ise benign kitleleri olan hastaların sayısı olarak az olmasına bağlandı. Benign kitlelerin histopatolojik sonucu intertisyel sistit ve sistitis sistica idi. İntertisyel sistitte, enflamatuvar hücre infiltrasyonu, kitle formasyonu ve lamina propria tutulumu olmaktadır (127). Tüm bunlara bağlı olarak hücre duvar kalınlığında değişiklikler meydana gelmekte ve su difüzyonunun azalmasına bağlı olarak benign kitlelerde de malign kitleler kadar olmasa da, ADC değerlerinin düşük olarak ölçülebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız mesane tümörü malign ve benign kitle ayrımında, ADC değerlerinin tanıya olan katkısının araştırıldığı ilk çalışmadır. Mesane için böyle bir çalışma olmamasına karşın karaciğer ve böbrek kitlelerinde malign ve benign ayrımı için ADC değerlerinin kullanılabileceği bildirilmiştir (126, 128).

Mesane tümörlerinde TNM evrelemesi prognozu öngörmede ve tedavide uygulanacak olan cerrahi yöntemin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Takeuchi ve ark. (119) mesane tümürlü 40 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, DAMRG'de ölçülen kitle ADC değerleriyle mesane tümöründe T1 ile T2 evre veya daha yüksek evre ayrımının yapılabileceğini bildirmişlerdir (119). Aynı çalışmada, mesane tümörünün grade'ini tahmin etmede kitle ADC değerlerinin etkinliği araştırılmış ve gradein tespitinde kullanılabileceği bildirilmiştir (119). Watanabe ve ark. tarafından yapılan ve patolojik olarak kanıtlanmış 18 mesane tümürlü hastaya kitle ADC ölçümü yapılmadan sadece DAMRG uygulanmış ve difüzyon görüntülemenin preoperatif T evrelemeye olan katkısı incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre DAMRG'nin invaziv mesane tümörünün tespitinde yüksek spesifiteye sahip olduğu

ve preoperatif T evreleme için standart dinamik MR görüntülerine ek olarak difüzyon sekansının dahil edilebileceğini bildirmişlerdir (118).

Çalışmamızda ise, Watanabe ve ark.'nın yaptığı çalışmadan farklı olarak, patoloji sonucu yüzeysel ve invaziv olarak rapor edilen hastaların kitle ADC değerleri karşılaştırıldı. İnvaziv mesane tümöründe ölçülen ADC değerlerinin, yüzeysel mesane tümörüne göre daha düşük olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Bu bulgular sonucunda; çalışmamızda incelenen ve patoloji sonucu ile malignite saptanan 35 hastada ölçülen kitle ADC değerlerinin yüzeysel ve invaziv mesane tümörü ayrımı yapmada katkısı olacağı düşüncesindeyiz. Ayrıca DAMRG'de hesaplanan ADC değerleri ile histopatolojik sonuç korele edilerek, tek başına patoloji ile yapılabilecek düşük evrelemenin önüne geçilebilecektir. Böylece hastaya doğru tanı konulması sonucunda hastanın zaman geçmeden gerekli tedaviyi alması mümkün olacaktır.

El-Assmy ve ark. (121), histopatolojisi transizyonel tip olan 39 ve skuamöz tip olan 4 olgunun analizinde, DAMRG'nin rolü olup olmadığını araştırmışlar ve tümörün histolojik tiplerinin ADC değerleri arasında istatistiksel bir ilişki saptayamamışlardır. El-Assmy'e ait çalışmada skuamöz tipte kanseri olan hasta sayısının sadece 4 olduğu dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamızda ise 22 hastada transizyonel, 13 hastada da skuamöz tipte mesane tümörü tespit edildi. Transizyonel ve skuamöz tipteki tümürlü hastaların kitle ADC değerleri karşılaştırıldığında skuamöz tipteki tümürlü olguların kitle ADC değerlerinin daha düşük olduğu ve b100 ile b600 değerinde anlamlı fark olduğu görüldü. B1000 değerinde anlamlı bir fark olmaması ise hasta sayısının az olmasına bağlandı ( $p<0,05$ ).

Bu çalışma ile DAMRG'nin mesane tümörü tanısında kullanımına ait yeni ve daha önce bildirilmemiş veriler sunduk. Ancak, çalışmamıza ait bazı eksiklikler şu şekilde sıralanabilir. Çalışmamızı kısıtlayan en önemli faktör özellikle benign lezyon sayılarının az olmasıdır. Bu nedenle malign ve benign kitle ayrımında ADC değerlerinin kullanılabilirliği tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamızı kısıtlayan bir diğer faktör ise 1cm'nin altındaki kitlelerin çalışmaya dahil edilememesi ve çalışmaya katılan olguların kitle çaplarının büyük (ort 37mm) olmasıdır. Çalışmamız 1, 5 tesla MR cihazı ile yapıldı. Fakat 3 tesla MR cihazları ile yapılan difüzyon MR çalışmalarında görüntü kalitesinin daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Sonuç olarak; difuzyon ağırlıklı MRG sekansı, çok kısa çekim süresince elde edilebilen, kontrast madde kullanımı gerektirmeyen mesane kitlelerinin tanısında kullanılabilen, yüzeysel-invaziv, transizyonel-skuamöz ayrımı yapabilen bir MR sekansı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle DAMRG sekansının mesane kitleli olgularda rutin MRG protokolüne ilave edilebilmesi ve mesane kitlelerinin malign ve benign ayrımında kullanımını daha yaygın kılması açısından, geniş serili ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5.KAYNAKLAR

1. Herr HW, Laudone VP: Intravesical therapy for superficial bladder cancer. AUA update series, , vol VIII, Lesson 12. Houston, TX: American Urological Association, 1989.
2. Saksena MA, Dahl DM, Harisinghani MG. New imaging modalities in bladder cancer. World J Urol 2006; 24: 473–480.
3. İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanseri Kılavuzu. EAU, 2006. <http://www.uroonkoloji.org/index.php>.
4. Kas İnvaziv olmayan (Ta-T1) Mesane Kanseri Kılavuzu EAU, 2006. <http://www.uroonkoloji.org/indeks.php>.
5. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta- analyses. Urology 2003; 61: 109–118.
6. Glas AS, Roos D, Deutekom M , Zwinderman AH, Bossuyt PM, Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. Asystematic review. J Urol 2003; 169: 1975–1982.
7. Corrigan NT, Crooks j, Shand J. Are dedicated bladder films necessary as part of intravenous urography for hematuria? BJU Int 2000; 87: 806–810.
8. Teruel JI, Marcen R, Onaindia JM, et al. Renal function impairment caused by intravenous urography: A prospective study. Arch Int Med 1981; 141: 1271–1274.
9. Malone PR. Transabdominal ultrasound surveillance for bladder cancer. Urol Clin North Am 1989; 16: 823–827.
10. Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JH. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. Eur Radiol 1996; 6: 129- 133.

11. Şener RN. Difüzyon MRG'de 'apparent diffusion coefficient' (ADC) değerleri. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2001; 7: 460–463.
12. Gray L, MacFall J. Overview of diffusion imaging. MRI Clin North Am 1998; 6 (1): 125–138.
13. Keyik B, Edgüer T, Çakmakçı E, Bakdık S, Hekimoğlu B. Difüzyon Ağırlıklı MRG'nin konvansiyonel beyin MRG'ye katkısı. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2002; 8: 323–329.
14. Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M. Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. Radiology 1997; 204: 739-744.
15. Oyar O, Gülsoy UK, Yeşildağ A, Yıldız A, Baykal B, Köroğlu M. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Ankara: Rekmay.2003: 403–414.
16. Le Bilhan D, Turner R, Pekar J, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. AJR 1992; 159: 591–599.
17. Matsuki M, Inada Y, Tatsugami F, Tanikake M, Narabayashi I, Katsuoka Y. Diffusion-weighted MR imaging for urinary bladder carcinoma: initial results. Eur Radiol 2007; 17: 201–204.
18. Urinary System chapter 27. <http://academic.kellogg.edu/herbrandsonc/Urinary%20system.Html>.
19. Putz R, Pabst R. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası 4. Türkçe Baskı Cilt 2. Arıncı K (Çeviren), İstanbul, Beta Basım Yayım Dağıtım, 1994.
20. Catalona WJ. Urethelial tumors of the urinary tract, kitap, Wals PC, Retik AB, Stamey TA, Vauhan ED, Campbell's Urology, Saunders. 1094–1158, 1992.

21. Aygün C: İşeme fizyolojisi ve işeme bozuklukları. Tekgül S (editör). TÜYK IV. Hazırlık kursu ders notları kitabı. Ankara 1. baskı ünäl ofset 2007: 489–490.
22. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56: 106–130.
23. Gloeckler LA, Reichman ME, Lewis DR, et al. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. The Oncologist 2003; 8: 541–552.
24. Parkin DM, Whelan SL, Fealy, et al. Cancer incidence in five continents, Volume VIII (No.155). Lyon, France, IARC Publications, 2002.
25. Tekin A. Mesane kanserlerinde Etiyoloji, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Özen H, Türkeri L (editörler). Üroonkoloji kitabı 1. basım ertem yayıncılık, 2007: 152–156.
26. Edward M, Messing MD. Urothelial tumors of the urinary tract In Campbell's Urology, Eight Edition, 4th volume W.B. Saunders, USA 2002: 2723–2784.
27. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, et al. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. Cancer 2000; 89: 630–639.
28. Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, Van Den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. World J Urol 2004; 21: 392–401.
29. Pelucchi C, La Vecchia C, Negri E, Dal Maso L, Franceschi S. Smoking and other risk factors for bladder cancer in women. Preventive Medicine 2002; 35: 114–120.
30. Brennan P, Bagillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men. A pooled analysis of 11 case control studies. Int J Cancer 2000; 86: 289–294.

31. Horn EP, Tucker MA, Lambert G, Silverman D, Zimetkin D, Sinha R, et al. A study of gender-based cytochrome P4501A2 variability: a possible mechanism for the male excess of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 529–533.
32. Cole P, Hoover RF, Friedel GH. Occupation and cancer of the lower urinary tract. *Cancer* 1972; 29: 1250–1260.
33. Boffetta P, Silverman DT. A meta- analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure. *Epidemiology* 2001; 12: 125–130.
34. Jones PA, Buckley JD, Henderson BE, Ross RK, Pike MC. From gene to carcinogen: a rapidly evolving field in molecular epidemiology. *Cancer Res.* 1991; 51: 3617–3620.
35. Bedwani R, Renganathan E, El Kwahsky F. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer.* 1998; 77: 1186–1189.
36. Pashos LC, Botteman MF, Laskin LB, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002; 10: 311–322.
37. Ross AG, Bartley PB, Sleigh AC, Olds GR, Li Y, Williams GM, McManus DP. Schistosomiasis. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1212–1220.
38. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF Jr. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 510–515.
39. Bahnson RR. Squamous cell carcinoma of bladder. *J Urol* 1997; 157: 2115.
40. Schoppmann SF, Birner P, Stöckl J, Kalt R, Ullrich R, Caucig CSF, et al. Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis. *Am J Pathol* 2002; 161: 947–956.

41. Piper JM, Tonascia J, Metanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 1985; 136: 482.
42. Palvio DH, Andersen JC, Falk E. Transitional cell tumors of the renal pelvis and ureter associated with capillarosclerosis indicating analgesic abuse. *Cancer* 1987; 59: 972–976.
43. Morrison AS. Advances in the etiology of urothelial cancer. *Urol Clin North Am* 1984; 11: 557–566
44. Bates MN, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, Kalman D, et al. Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 381–389.
45. Moore LE, Smith AH, Eng C, Kalman D, DeVries S, Bhargava V, et al. Arsenic-related chromosomal alterations in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1688–1696.
46. Kiemenev LA, Moret NC, Witjes JA, Schoenberg MP, Tulinius H. Familial transitional cell carcinoma among the population of Iceland. *J Urol.* 1997; 157: 1649–51.
47. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Familial and environmental interactions in bladder cancer risk. *Int J Cancer* 1985; 35: 703–706.
48. Tsihlias J, Kapusta L, Slingerland J. The prognostic significance of altered cyclin-dependent kinase inhibitors in human cancer. *Annu Rev Med* 1999; 50: 401–423.
49. Hirai H, Roussel MF, Kato JY, Ashmun RA, Sherr CJ. Novel INK4 proteins, p19 and p18, are specific inhibitors of the cyclin D-dependent kinases CDK4 and CDK6. *Mol Cell Biol.* 1995 May; 15 (5): 2672–81.

50. Mihara K, Cao XR, Yen A, Chandler S, Driscoll B, Murphree AL, et al. Cell cycle-dependent regulation of phosphorylation of the human retinoblastoma gene product. *Science* 1989; 246: 1300–1303.
51. Logothetis CJ, Xu HJ, Ro JY, Hu SX, Sahin A, Ordonez N, Benedict WF. Altered expression of retinoblastoma protein and known prognostic variables in locally advanced bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1256–1261.
52. Moriyama N, Umeda T, Akaza H, Taniguchi J, Kitamura T, Murakami T, et al. Expression of ras p21 oncogene product on human bladder tumors. *Urol Int* 1989; 44 (5): 260–263.
53. Agarwal ML, Taylor WR, Chernov MV, Chernova OB, Stark GR. The p53 network. *J Biol Chem* 1998; 273: 1–4.
54. Lozano G, Elledge SJ. P53 sends nucleotides to repair DNA. *Nature* 2000; 404: 24–25.
55. Esring D, Spruck CH, Nichols PW, et al. p53 nuclear protein accumulation correlates with mutations in the p53 gene, grade and stage in bladder cancer. *Am J Pathol* 1993; 143: 1389–1397.
56. Sarkis AS, Bajorin DF, Reuter VE, Herr HW, Netto G, Zhang ZF, et al. Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1384–1390.
57. Jankevicius F, Goebell P, Kushima M, Schulz WA, Ackermann R, Schmitz-Drager BJ. p21 and p53 Immunostaining and survival following systemic chemotherapy for urothelial cancer. *Urol Int* 2002; 69: 174–180.
58. Schmitz-Drager BJ, Goebell PJ, Ebert T, Fradet Y. p53 immunohistochemistry as a prognostic marker in bladder cancer. Playground for urology scientists? *Eur Urol* 2000; 38: 691–699.

59. Sauter G, Haley J, Chew K, Kerschmann R, Moore D, Carroll P, et al. Epidermal-growth-factor-receptor expression is associated with rapid tumor proliferation in bladder cancer. *Int J Cancer* 1994; 57: 508–514.
60. Messing EM. Clinical implications of the expression of epidermal growth factor receptors in human transitional cell carcinoma. *Cancer Res* 1990; 50: 2530–2537.
61. Shiina H, Igawa M, Urakami S, Honda S, Shirakawa H, Ishibe T. Immunohistochemical analysis of bcl-2 expression in transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol* 1996; 49: 395–399.
62. Pollack A, Wu CS, Czerniak B, Zagars GK, Benedict WF, McDonnell TJ. Abnormal bcl-2 and pRb expression are independent correlates of radiation response in muscle-invasive bladder cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1823–1829.
63. Stavropoulos NE, Filiadis I, Ioachim E, Hastazeris K, Tsimaris I, Kalogeras D, et al. Prognostic significance of p53, bcl-2 and Ki-67 in high risk superficial bladder cancer. *Anticancer Res* 2002; 22: 3759–3764.
64. Ahmad I, Barnetson RJ, Krishna NS. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. *Urol Int.* 2008; 81: 247–251.
65. Edwards PD, Hurn RA, Jaeschke WH: Conversion of cystitis glandularis to adenocarcinoma. *J Urol* 1972; 108: 568–570.
66. Lazarevic B, Garret R. Inverted papilloma and papillary transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Cancer* 1978; 42: 1904–1911.
67. Kurtuluş F, Evirgen M, Fazlıoğlu A, Parlakkılıç O, Avcı E, Çek M. Üreter kaynaklı nefrojenik adenom: olgu sunumu. *Türk Üroloji Dergisi* 2006; 32: 136–137.
68. Peterson RO. *Urologic pathology*, 2. edit J.B.Lippincott com Philadelphia, 1992.

69. Ergen B. Mesane kanserlerinde radyolojik görüntüleme. Özen H, Türkeri L (editörler). Üroonkoloji kitabı 1. basım ertem yayıncılık, 2007: 201–215.
70. Eble J, Sauter G, Epstein J. Pathology and genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, lyon, France. IARC Pres, 2004; 90–157.
71. Stephenson WT, Holmes FF, Noble MJ, Geraad KB. Analysis of bladder carcinoma by subsite. Cystoscopic location may have prognostic value. *Cancer* 1990; 66: 1630–1635.
72. Utz DC, Farrow GM. Carcinoma in situ of the urinary tract. *Urol Clin North Am* 1984; 11: 735–740.
73. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 499–508.
74. Bassi P, De Marco V, Tavolini IM, Longo F, Pinto F, Zucchetti M, et al. Pharmacokinetic study of intravesical gemcitabine in carcinoma in situ of the bladder refractory to bacillus Calmette-Guerin therapy. *Urol Int* 2005; 75: 309–313.
75. Hamdy FC, Basler JW, Neal DE, Catalona WJ. Management of urologic malignancies. 1st edition. 2002: 57–64.
76. Van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B, et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005; 48: 363–371.
77. Zaak D, Hungerhuber E, Schneede P, Stepp H, Frimberger D, Corvin S. Role of 5-aminolevulinic acid in the detection urothelial premalignant lesions. *Cancer* 2002; 95: 1234- 1238.
78. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. 2000; 163: 1124–1129.

- 79.** Shokeir AA. Squamous cell carcinoma of the bladder: pathology, diagnosis and treatment. *BJU Int* 2004; 93: 216–220.
- 80.** Dondalski M, White EM, Ghahremani GG, Patel SK. Carcinoma arising in urinary bladder diverticula: imaging findings in six patients. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 817–820.
- 81.** Wong JT, Wasserman NF, Padurean AM. Bladder squamous cell carcinoma. *Radiographics* 2004; 24: 855–860.
- 82.** Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res.*1988; 48: 3853–3855.
- 83.** Bircan K, Gedik A. Mesane Kanserlerinde Semptomlar, Tanı ve Evreleme. Özen H, Türkeri L (editörler). *Üroonkoloji kitabı* 1. basım ertem yayıncılık, 2007: 191–200.
- 84.** Ataus S. Yüzeyel mesane tümörlerinde Re-TUR. *Üroonkoloji Bülteni* 2003; 2: 13–16.
- 85.** Herr HW: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999; 162: 74–76.
- 86.** Stanley Bruce Malkowicz, MD. Management of superficial bladder cancer In *Campbell’s Urology, Eight Edition, 4th volume* W.B. Saunders, USA 2002: 2785–2802.
- 87.** Pagano F, Bassi P, Piazza N, Abatangelo G, Drago Ferrante GL, Milan C. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 1995; 27: 19–21.
- 88.** Herr HW. Timing of cystectomy for superficial bladder tumors. *Urol Oncol.*2000; 5: 162-165.

- 89.** Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* 1997; 158: 62–67.
- 90.** Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994; 151: 31–35.
- 91.** Kurth KH, Denis L, Bouffieux Ch, Sylvester R, Debruyne FM, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1840–1846.
- 92.** El-Sebaie M, Zaghoul MS, Howard G, Mokhtar A. Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management. *Int J Clin Oncol* 2005; 10: 20–25.
- 93.** Juffs HG, Moore MJ, Tannock IF. The role of systemic chemotherapy in the management of muscle-invasive bladder cancer. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 738–747.
- 94.** Shipley WU, Kaufman DS, McDougal. Cancers of the genitourinary system. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (editors). *Cancer: Practice and Principles in Onkology.* 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott and Williams; 2004: 1168–1192.
- 95.** Hussain SA, James ND. The systemic treatment of advanced and metastatic bladder cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4: 489–497.
- 96.** Moore MJ, Winquist EW, Murray N, Tannock IF, Huan S, Bennett K, et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2876–2881.
- 97.** Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine,

doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3068–3077.

98. Dominique KC, Gattegno B. Superficial Bladder Tumors. *Eur Urol* 2002; 42: 533–541.
99. Catalona WJ. Bladder Cancer. Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (editors). *Adult and Pediatric Urology*. Mosby Year Book; 1987: 1135–1182.
100. Göğüş O, Göğüş Ç, Şahinli S. Mesane Tümörlerinde Tümör Belirleyicileri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003; 3: 171–178.
101. Sözen S. Mesane kanserlerinde tümör belirleyiciler. Özen H, Türkeri L (editörler). *Üroonkoloji kitabı 1. basım ertem yayıncılık*, 2007: 186–189.
102. Malone PR, Weston-Underwood J, Aron PM, Wilkinson KW, Joseph AE, Riddle PR. The use of transabdominal ultrasound in the detection of early bladder tumours. *Br J Urol*.1986; 58: 520–522.
103. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000; 163: 1693–1696.
104. Lawler LP, Fishman EK. Bladder imaging using multidetector row computed tomography, volume rendering, and magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 553–563.
105. Manyetik Rezonans Görüntüleme: Temel Bilgiler, 1995, <http://konez.com/>.
106. Hayashi N, Tochigi H, Shiraishi T, Takeda K, Kawamura J. A new staging criterion for bladder carcinoma using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging with an Endorectal surface coil: a comparison with ultrasonography. *BJU Int* 2000; 85: 32–36.

107. Bryan PJ, Butler HE, LiPuma JP, Resnick MI, Kursh ED. CT and MR imaging in staging bladder neoplasms. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 96–101.
108. Fisher MR, Hricak H, Crooks LE. Urinary bladder MR imaging. Part I. Normal and benign conditions. *Radiology* 1985; 157: 467–470.
109. Narumi Y, Kadota T, Inoue E, Kuriyama K, Horinouchi T, Kasai K, et al. Bladder wall morphology: in vitro MR imaging-histopathologic correlation. *Radiology* 1993; 187: 151–155.
110. Banson ML. Normal MR anatomy and techniques for imaging of the male pelvis. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1996; 4: 481–496.
111. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999; 210: 155–162.
112. Ertürk Ş. MR Cockpit. İstanbul: 5G matbaacılık, 2004: 46–47.
113. Maier SE, Gudbjartsson H, Patz S, Hsu L, Lovblad KO, Edelman RR, et al. Line scan diffusion imaging. *AJR* 1998; 171: 85–93.
114. Beauchamp NJ, Barker PB, Wang PY, vanZijl PCM. Imaging of the acute cerebral ischemia. *Radiology* 1999; 212: 307–324.
115. Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 654–61.
116. Kiliçkesmez O, Cimilli T, Inci E, Kayhan A, Bayramoğlu S, Taşdelen N, Gürmen N. Diffusion-weighted MRI of urinary bladder and prostate cancers. *Diagn Interv Radiol*. 2009; 15: 104–110.

117. Abou-El-Ghar ME, El-Assmy A, Refaie HF, El-Diasty T. Bladder cancer: diagnosis with diffusion-weighted MR imaging in patients with gross hematuria. *Radiology* 2009; 251: 415–421.
118. Watanabe H, Kanematsu M, Kondo H, Goshima S, Tsuge Y, Onozuka M, Moriyama N. Preoperative T staging of urinary bladder cancer: does diffusion-weighted MRI have supplementary value? *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192: 1361–1366.
119. Takeuchi M, Sasaki S, Ito M, Okada S, Takahashi S, Kawai T, Suzuki K, et al. Urinary bladder cancer: diffusion-weighted MR imaging-accuracy for diagnosing T stage and estimating histologic grade. *Radiology.* 2009; 251: 112–121.
120. Akmangit İ, Lakadamyalı H, Oto A, Özen H, Akhan O, Besim A. Mesane kanserlerinin BT ve MRG ile evrelendirilmesi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2003; 9: 63–69.
121. El-Assmy A, Abou-El-Ghar ME, Refaie HF, El-Diasty T. Diffusion-weighted MR imaging in diagnosis of superficial and invasive urinary bladder carcinoma: a preliminary prospective study. *ScientificWorldJournal* 2008; 8: 364–370.
122. Thoeny HC, De Keyzer F, Oyen RH, Peeters RR. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology.* 2005; 235: 911–917.
123. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology.* 1988; 168: 497–505.
124. Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med.* 2004; 22: 275–282.

125. Ren J, Huan Y, Li F, Wang H, Ge Y, Chang Y, Yin H, Sun L. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for diagnosis of urinary bladder invasion in patients with prostate carcinoma. *J Magn Reson Imaging*. 2009; 30: 351–356.
126. Cova M, Squillaci E, Stacul F, Manenti G, Gava S, Simonetti G, Pozzi-Mucelli R. Diffusion-weighted MRI in the evaluation of renal lesions: preliminary results. *Br J Radiol*. 2004; 77: 851–857.
127. Taşdemir C, Onur R, Tuygun UO, Orhan İ. Mesane Tümörünü Taklit Eden Eozinofilik Sistit Olgusu. *Fırat Tıp Dergisi* 2004; 9: 99–101.
128. Demir Öİ, Obuz F, Sagol Ö, Dicle O. Karaciğer kitlelerinin ayırıcı tanısında difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin tanıya katkısı. *Diagn Interv Radiol* 2007; 13: 81–86.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

09.09.1976 tarihinde Adana'da doğdum. İlköğrenimimi Adana Anadolu İlkokulunda, orta öğrenimimi Cumhuriyet Ortaokulunda, lise öğrenimimi Adana Karşıyaka Endüstri Meslek Lisesinde tamamladım. 1995 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitime başladım. 2002 yılında tıp doktoru olarak mezun olduktan sonra aynı yıl Van'da çaldıran sağlık ocağında pratisyen hekim olarak göreve başladım. 2003–2004 yılları arasında vatani görevimi yedek subay olarak Edirne hudut taburu revir'inde yaptım. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim.