



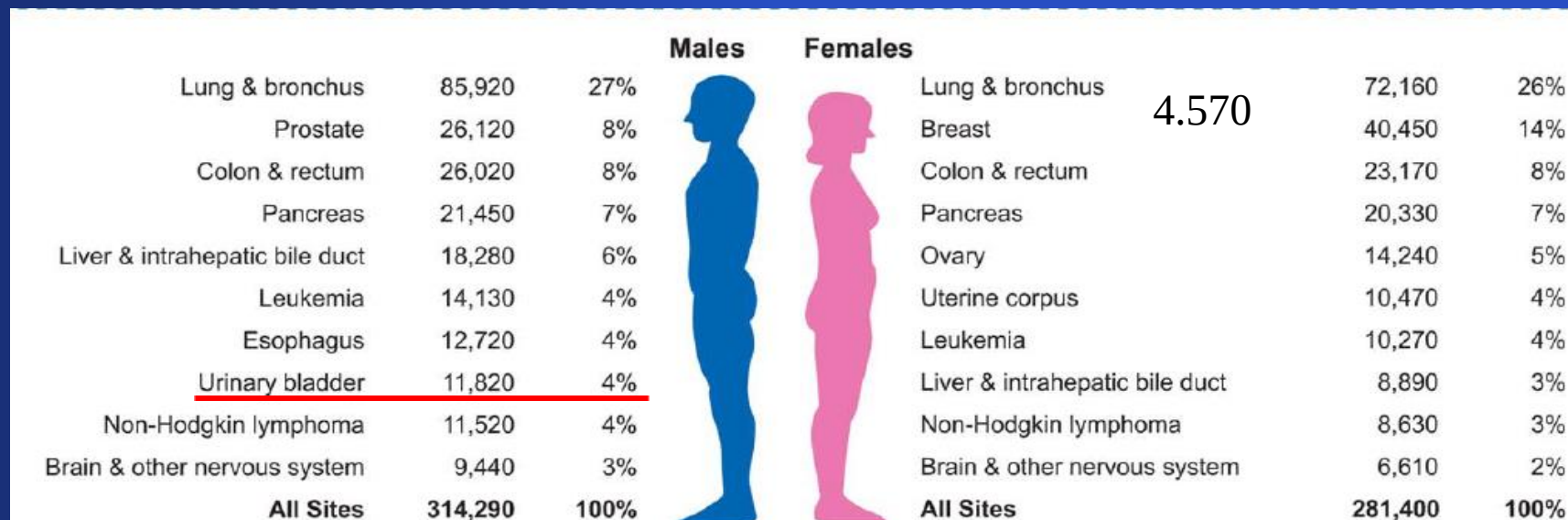
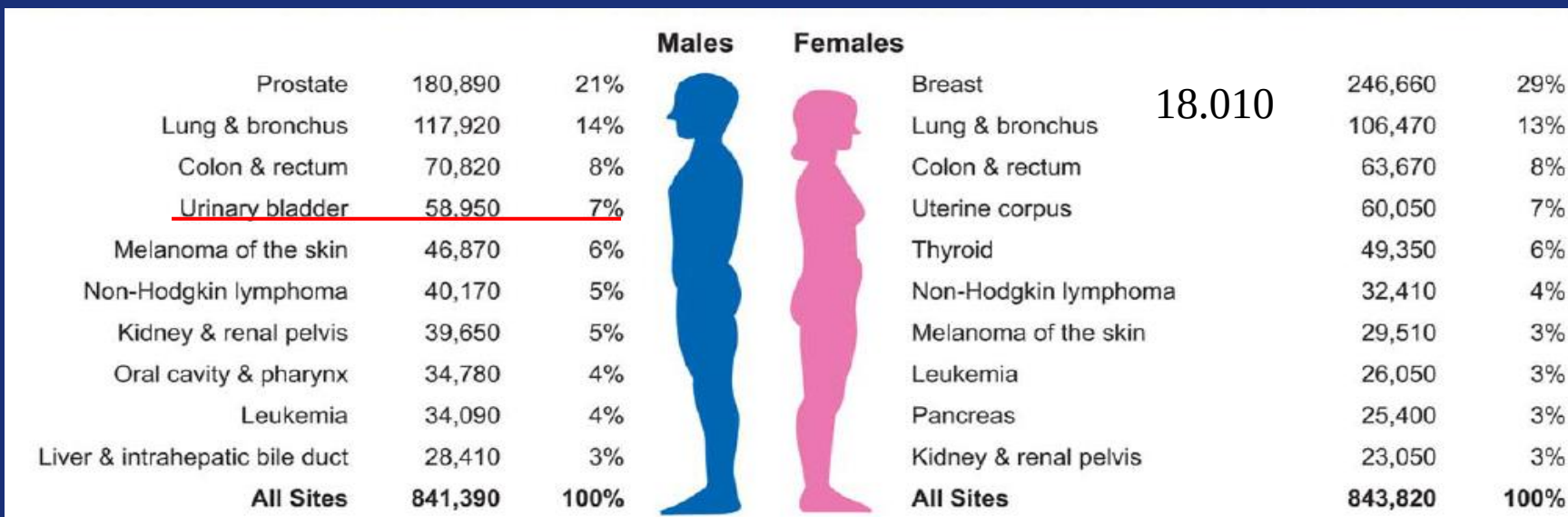
Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserleri

Prof. Dr. Murat BOZLU

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

TÜYK Sertifikasyon Sınavlarına Hazırlık Kursu, 17 Kasım 2016, Ankara

MESANE TÜMÖRÜ SIKLIĐI NEDİR?



(Siegel R et al CA Cancer J Clin 2016)

Rapid changes in the incidence of urinary system cancers in Turkey

Türkiye'de üriner sistem kanserlerinin görülme sıklığında hızlı değişim

Sabahattin Aydın, Mustafa Yücel Boz

Tablo 3. Yıllara göre erkeklerde ürogenital kanser görülme sıklıkları (Birleşik Veri Tabanı, 2004-2009) (Standart Nüfus, 100.000 Kişide)^[6,8]

ICD 10	Tümör yerleşimi	2004	2005	2006	2007	2008	2009
C60-63	Erkek genital organları	27,5	31,2	32	35,8	41,2	39,2
C60	Penis	0,1	0	0	0,1	0,1	0
C61	Prostat	24,9	28,6	28,9	32,3	37,6	36,1
C62	Testis	2,5	2,6	3,1	3,3	3,4	3,1
C63	Diğer erkek genital	0	0	0	0,1	0,1	0
C64-68	Üriner organlar	24	25,2	27	28,6	28,1	28,3
C64	Böbrek	4,1	4,1	5,5	5,2	5,8	6,3
C65	Renal pelvis	0,3	0,2	0,2	0,4	0,3	0,3
C66	Üreter	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2
C67	Mesane	19,3	21	21	22,5	21,7	21,4
C68	Diğer üriner organlar	0,1	0,2	0,2	0,3	0,1	0,1

Tablo 4. Yıllara göre kadınlarda ürogenital kanser görülme sıklıkları (Birleşik Veri Tabanı, 2004-2009) (Standart Nüfus, 100.000 Kişide)^[6,8]

ICD-10	Tümör yerleşimi	2004	2005	2006	2007	2008	2009
C64-68	Üriner organlar	4,5	5,5	5,1	6,1	6,2	6,5
C64	Böbrek	2,2	2,9	2,4	3,2	3,0	3,5
C65	Renal pelvis	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0
C66	Üreter	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
C67	Mesane	2,3	2,6	2,6	2,8	3,0	2,9
C68	Diğer organlar	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0

Risk Faktörleri

- **Sigara**
 - Aromatik aminler
 - Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
- **Mesleksi**
 - Boya
 - Metal
 - Petrol ürünleri
- **Genetik yatkınlık**
- **İyonize radyasyon**
- **Parazitik trematodlar-endemik sistit**
 - Şistozomiazis

Tanı

- **Anamnez (GR A)**
 - Risk faktörleri ve şüpheli semptomlar
- **Fizik Muayene**
- **Görüntüleme**
 - Hematüride USG (GR C)
 - Seçilmiş olgularda ilk tanıda BT veya IVP (GR B)
- **İdrar sitolojisi (GR C)**
 - Sabah idrarı sitoliz nedeniyle önerilmez
- **Üriner belirteçler**
- **Sistoskopi (GR A)**
 - Mesane diagramı (GR C)

(EAU Kılavuzu)

Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserleri

TNM 2009

T - Primary tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : 'flat tumour'
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscle
T2a	Tumour invades superficial muscle (inner half)
T2b	Tumour invades deep muscle (outer half)
T3	Tumour invades perivesical tissue:
T3a	Microscopically
T3b	Macroscopically (extravesical mass)
T4	Tumour invades any of the following: prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
T4a	Tumour invades prostate, uterus or vagina
T4b	Tumour invades pelvic wall or abdominal wall

2004 WHO grading system [papillary lesions]

Urothelial papilloma (completely benign lesion)

Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)

Low-grade (LG) papillary urothelial carcinoma

High-grade (HG) papillary urothelial carcinoma

WHO 2004 grading system (flat lesions):

- Hyperplasia (flat lesion without atypia or papillary aspects)
- Reactive atypia (flat lesion with atypia)
- Atypia of unknown significance
- Urothelial dysplasia
- Urothelial CIS is always high-grade

PUNLMP	Low grade		High grade	2004 WHO
Grade 1	Grade 2		Grade 3	1973 WHO

Hematüri

- İdrar analizi
- Sitoloji
- İdrar tümör belirleyicileri
- Ultrasonografi
- Sistoskopi

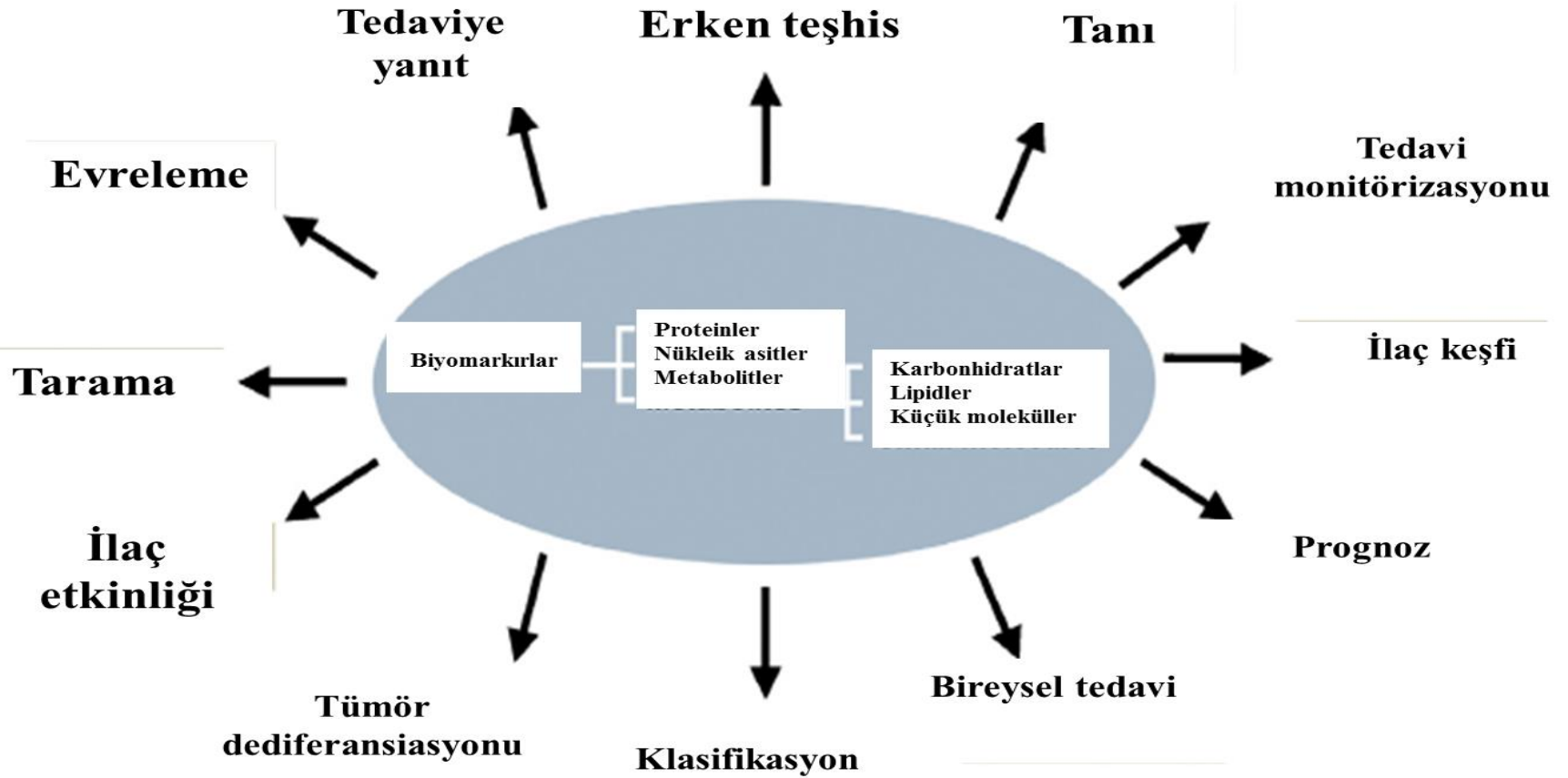
Doğal Seyir

- Sıklıkla sistoskopi ve sitoloji ile tanı konulur.
- İlk tanıda sıklıkla KİOMK (%70)
- KİOMK tedavisi endoskopik komplet rezeksiyondur
- Bu tümörlerin %10-70'inde 5 yıllık takiplerde nüks veya yeni oluşmuş tümörler gözlenebilir.
- Nüksü veya progresyonu evre ve dereceyle ilişkilidir.

Tümör Belirleyiciler

- **Genomik**
- **Yolaklar**
- **Moleküle Etkili**
- **Klinik**
 - **Tarama**
 - **Tanı**
 - **Dereceleme-Evreleme**
 - **Prognoz**
 - **Tedavi**

Tümör Belirleyiciler



Üretrosistoskopi

- Altın standart
- Minimal travmatik
- Hemen hemen tüm papiller ve sesil lezyonlar görülebilir



What is the future of virtual cystoscopy in urology?

Alexandre R. Ziotta, MD, PhD, FRCSC

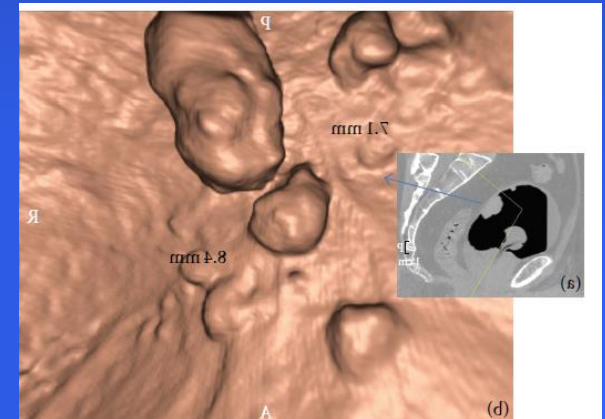
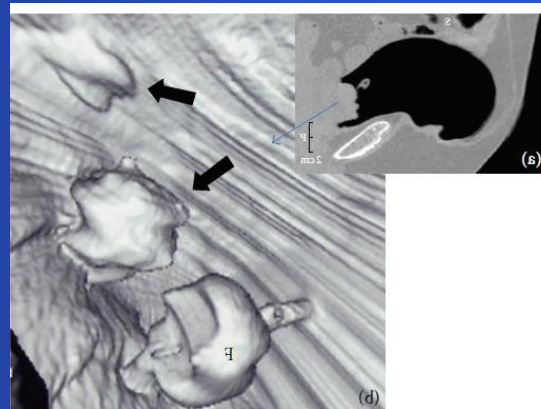
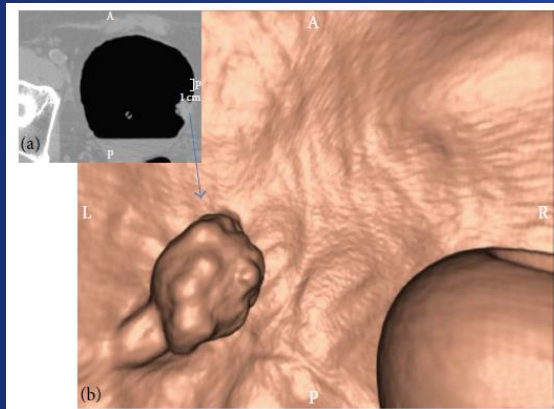
The Role of Virtual Cystoscopy, after Multidetector Computed Tomography Imaging Reconstruction without the Use of Contrast Medium, in the Diagnosis and Evaluations of Bladder Tumors: Preliminary Study

Kyriaki Kalokairinou,¹ Achilles Ploumidis,² Theodoros Kalogeropoulos,³ Lampros Vlachos,⁴ Kyriakos Stringaris,⁵ Ageliki Tavernaraki,⁶ Anastasios Thanos,² Xenofon Papacharalampous,⁴ Vasilios Koutoulidis,⁴ Julien Letendre,⁷ Olivier Traxer,⁷ and Athanasios Gouliamos⁴

Can Urol Assoc J 2011;5(1):38-9

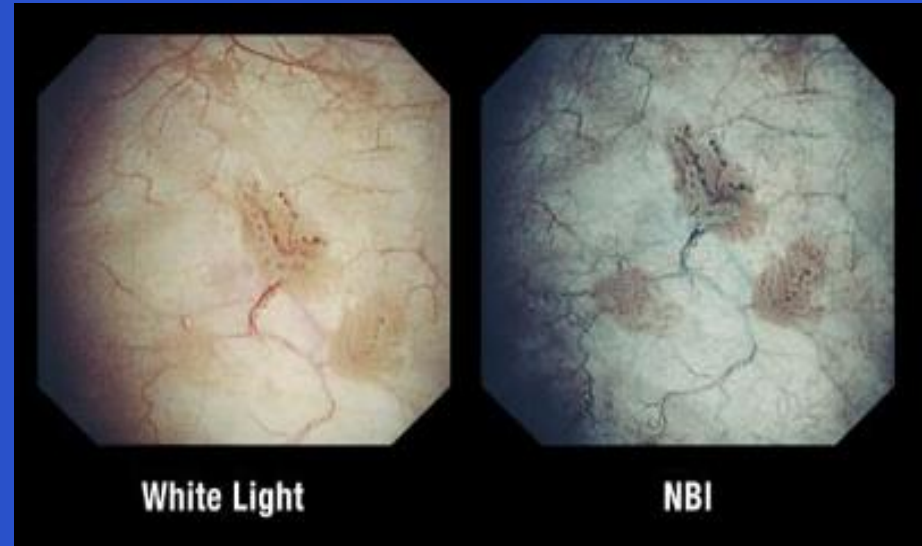
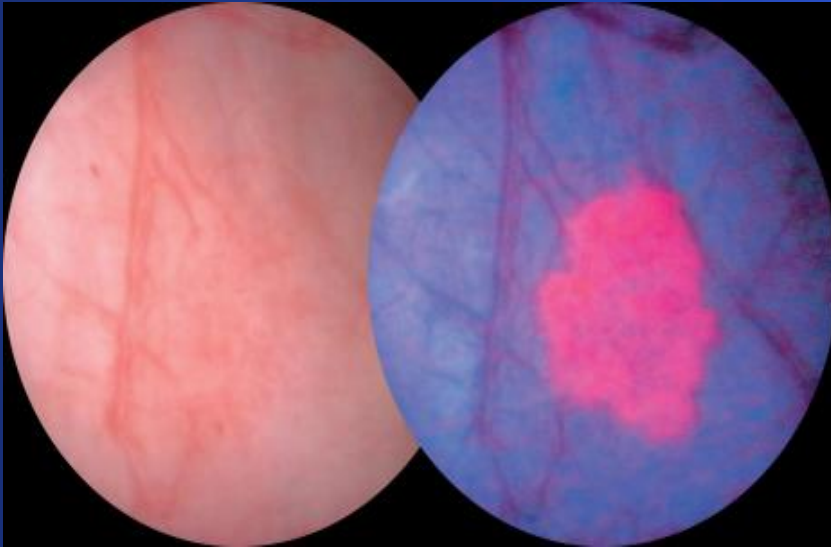
Advances in Urology

Volume 2014, Article ID 923958, 5 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/923958>



Sistoskopide Yeni Teknolojiler

- Fotodinamik Tanı (Flöresan Sistoskopi)
- Dar Bant Görüntüleme (DBG)



Sistoskopide Yeni Teknolojiler

- 12 RKÇ (n=2258 , Metaanaliz)
- Flöresan sistoskopide daha az nüks ($p<0.00001$)
- Nükssüz sağ kalım avantajı var ($p<0.00001$)
- Progresyonda fark yok

(Huan Y et al. PLoS One 2013)

- n=1345, Metaanaliz
- Flöresan sistoskopide tanı koyma avantajı ve daha az nüks

(Burger M et al. Eur Urol 2013)

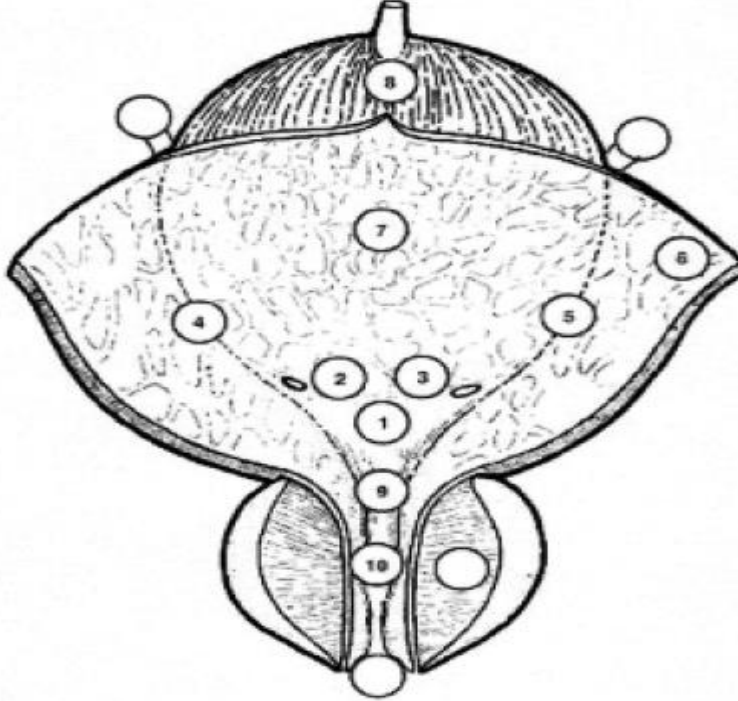
The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging–Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging–Assisted TURBT in Primary Non–Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results

Seiji Naito^a, Ferran Algaba^b, Marko Babjuk^c, Richard T. Bryan^d, Ying-Hao Sun^e, Luc Valiquette^f, Jean de la Rosette^g,  , on behalf of the CROES Narrow Band Imaging Global Study Group

- Beyaz ışık TUR-TM (n=481), DBG TUR-TM (n=484)
- Düşük risk tümörlerde beyaz ışık TUR-TM ile daha fazla nüks (%27.3 vs % 5.6)(p=0.002).
- 12 Aylık takipte nüks oranları farklı değil.

(Eur Urol. 2016 Sep;70(3):506-15.)

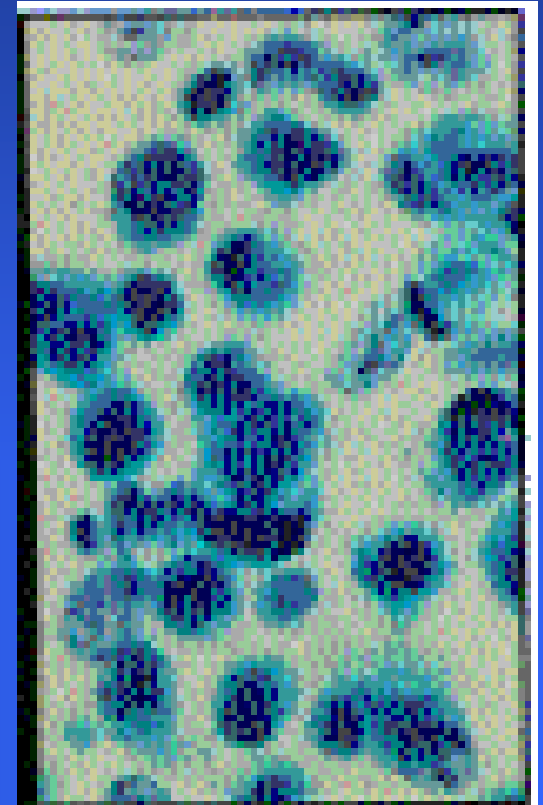
Mesane Diyagramı



1. Trigon
2. Sağ üreter orifisi
3. Sol üreter orifisi
4. Sağ duvar
5. Sol duvar
6. Ön duvar
7. Arka duvar
8. Kubbe
9. Boyun
10. Arka üretra

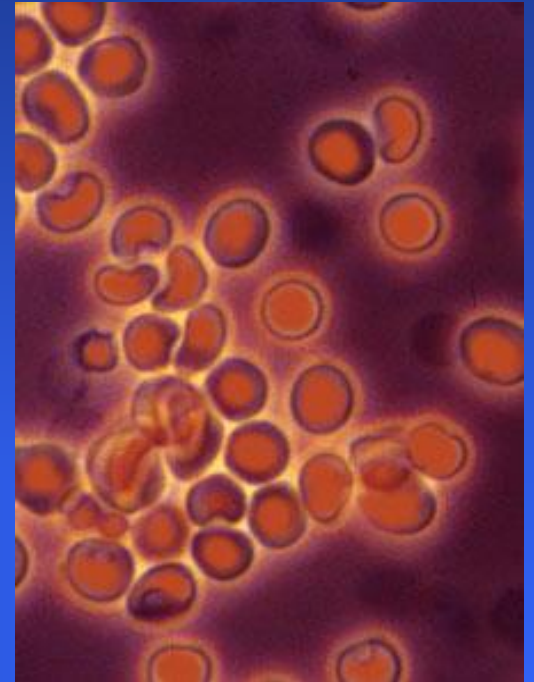
İdrar sitolojisi

- Standart noninvaziv tümör spesifik belirleyici
 - Yüksek grade
 - Görülemeyen, flat (cis) tm
- Yüksek gradeli tümörlerde sensitivite ve spesifite yüksek
- Tecrübeli sitopatolog!!!
- Düşük gradeli tümörlerde sensitivite düşük
- Sistoskopi yanında yardımcı bir yöntem



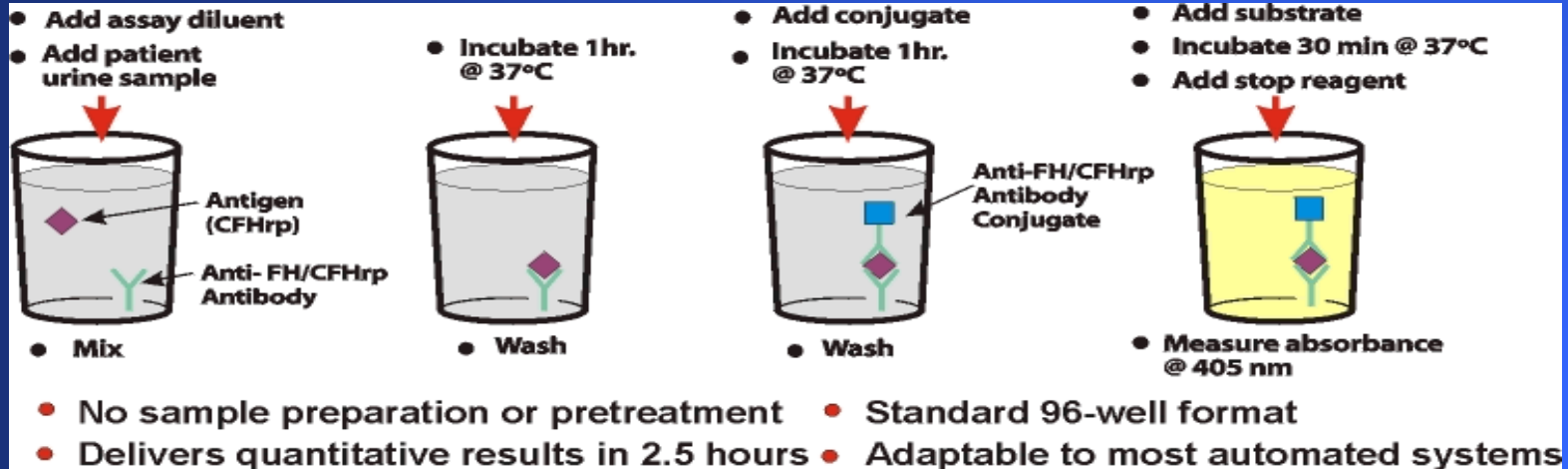
Hematüri Taraması

- Mikroskopik hematüriyi taramanın en basit yöntemi Hb dipstick.
- Eğer (+) ise mikroskopla
- Mesane kanseri için herkese hematüri taraması uygun değil



BT Astat ve BT Atrak

- BTA (bazal membran komplekslerinin lateks aglütinasyon ile ölçümü)
- BT Astat (kalitatif-hemen) ve BT Atrak (kantitatif-ELISA) idrarda insan kompleman faktör H ilişkili protein düzeyini ölçüyor.



NMP22

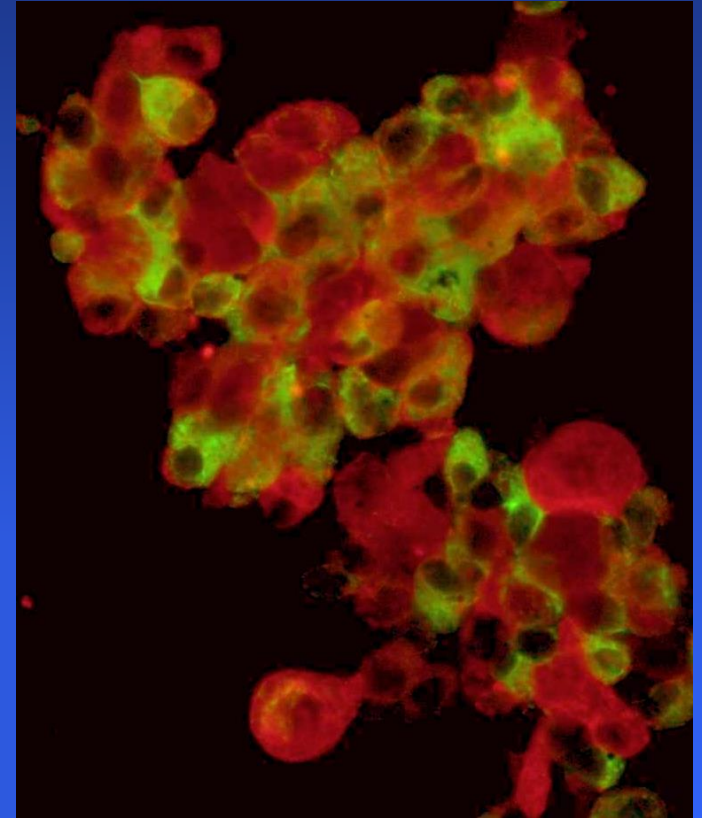
- Nükleer matriksin komponenti olan nükleer mitotik aparatus proteini ölçüyor.
 - Yanlış pozitifliklerde 6 kriter:
 - İnflamasyon/infeksiyon
 - Üriner sistem taşı
 - Yabancı cisim (stent)
 - Üriner diversiyonda barsak kullanımı
 - Diğer genitoüriner kanserler
 - Enstrümantasyon
- (Ponsky et al. J Urol 166: 75, 2001)*



Immunositoloji

İmmünfloresan boyama ile sitolojinin kombinasyonu, floresan mikroskobu gerekiyor

- ImmunoCyt; 3 floresan monoklonal Ab belirleniyor:
 - 19A211 (CEA' nin yüksek moleküler formu)
 - M344
 - LDQ10
- BPH ve sistitli hastalarda yanlış pozitif
- Lewis X Ag (Lewis Ag' nin 4 alt grubu var)
 - Benign ürotelyal hücrelerden de ekspresyonu var



Quanticyt

- DNA ploidy ve nükleer morfolometrinin kombine edildiği otomatik karyometrik analiz sistemidir.
- Mesane kateterizasyonu gerektiriyor

HA-HAase

- ELISA benzeri yöntemle idrardaki hyalüronik asit ve hyalüronidaz düzeyleri ölçülür
- Tümörlü olgularda idrar HA ve HAase artıyor

Sürvivin

- Apoptoz inhibitörü, normal dokuda bulunmuyor
- Western blot ve RT-PCR ile ölçülüyor

İdrar Sitokeratinleri

- UCC' de idrarda belirli sitokeratinler artıyor
- UBC: Sitokeratin 8 ve 18 kantitatif
- Son yıllarda UBC rapid testle kalitatif
- TPS: Sitokeratin 18
- Sitokeratin 20
- CYFRA21-1: Sitokeratin 19

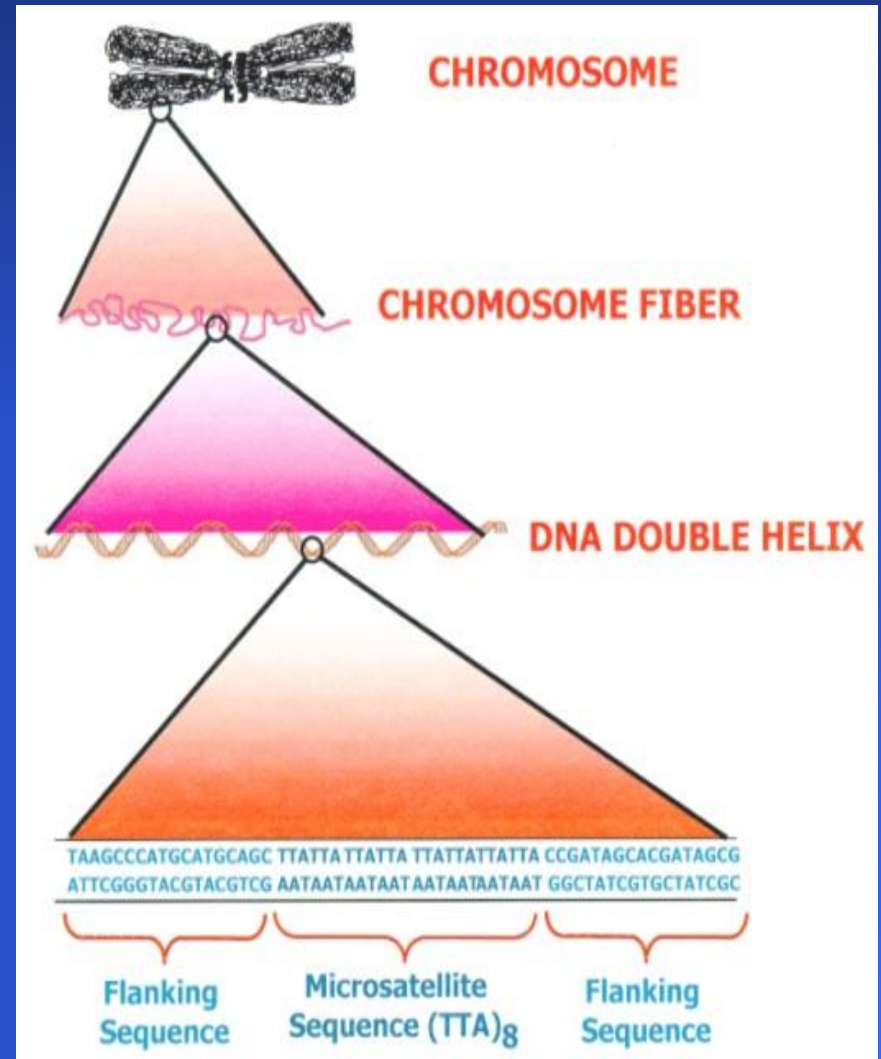
Genetik Değişiklikler

Malign hücrelerde genetik instabilite

- **Mikrosatellit analizi**
- **FISH**
- **Telomerler**

Mikrosatellitler

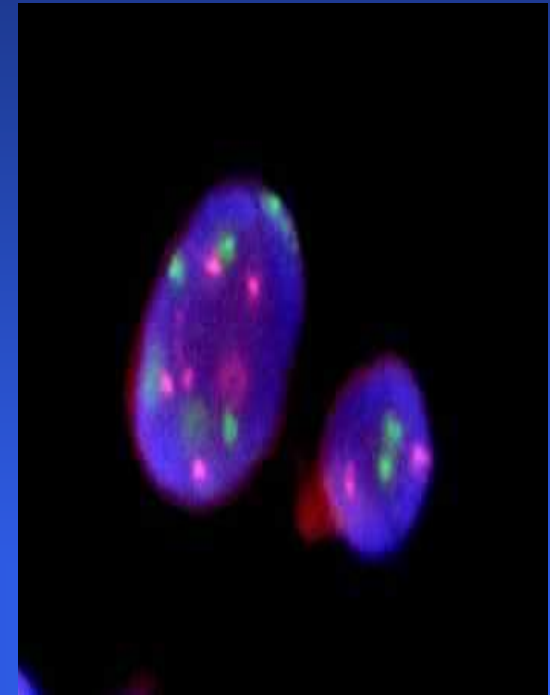
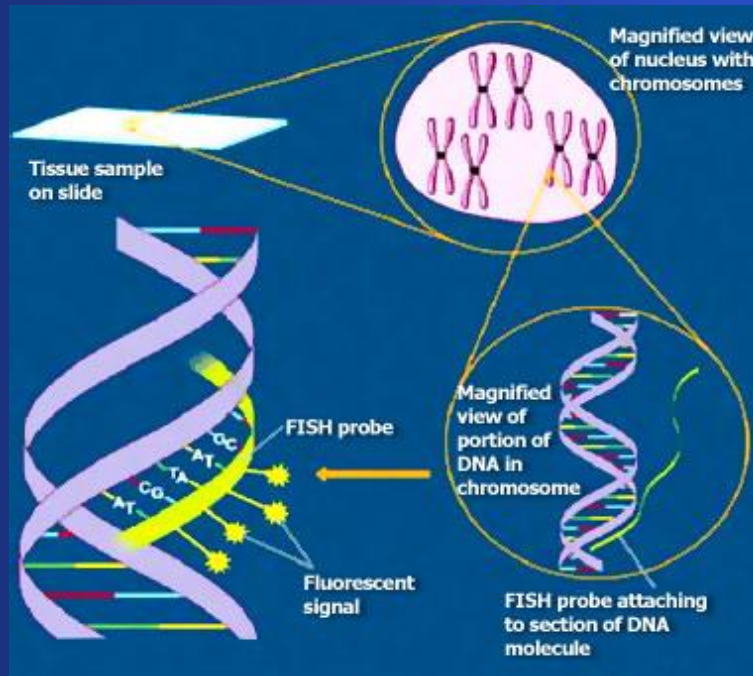
- Genom boyunca bulunan polimorfik ufak DNA fragmanları
- Gen mutasyonları mikrosatellit instabilitesi ve LOH' a neden oluyor
- 4p, 8p, 9p, 11p ve 17p



FISH

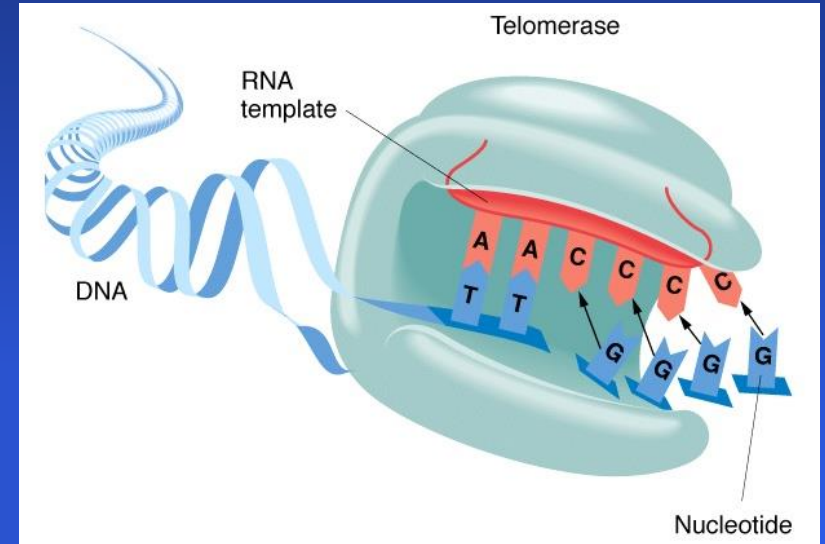
(Fluorescence in situ Hybridization)

- Kromozom 3, 7, 17 ve 9p21 sentromerleri
- Polizomi ya da 9p21 varlığı kanser



Telomeraz

- Telomerler eukaryotik kromozomların terminal bölgeleri
- Normal somatik hücrelerin aksine malign hücreler telomeraz üreterek telomerleri rejenere eder ve hücre ölümü önlenir
- RT-PCR yöntemiyle ölçülüyor



Carbonic Anhydrase IX as a Diagnostic Urinary Marker for Urothelial Bladder Cancer

Michela de Martino^a, Ilaria Lucca^a, Aurelie Mbeutcha^a, Helene G. Wiener^b, Andrea Haitel^b, Martin Susani^b, Shahrokh F. Shariat^{a,c,d}, Tobias Klatte^{a,*}

EUROPEAN UROLOGY 68 (2015) 552–554

Patient summary: We evaluated carbonic anhydrase IX (CAIX) as a urinary marker for bladder cancer (BCa) using a large series of patients from a single hospital. We found that urinary CAIX has a high sensitivity and specificity for diagnosing BCa.

Table 1 – Comparisons of sensitivity, specificity, and area under the curve for cytology and carbonic anhydrase according to grade

	Overall	Low grade	High grade
Sensitivity, %			
Cytology	43.5	23.6	70.5
CAIX	86.2	84.5	88.4
Specificity, %			
Cytology	100.0	100.0	100.0
CAIX	95.1	95.1	95.1
AUC, %			
Cytology	71.7	61.8	85.3
CAIX	90.5	90.0	91.7
<i>p</i> value [*]	<0.001	<0.001	0.14

Özetlersek...

Select mutations in urothelial neoplasms.

Gene(s)	Chromosome location	Frequency in bladder neoplasms	Mechanism(s)
P16INK4	9p21	>50%	Inactivation of CDKN2 leading to uncontrolled cell cycle signaling pathways
FGFR3	4p16.3 ^a	74% pTa 21% pT1 16% >pT2 >40% overall	Activation of RAS-MAPK pathway
ERBB2 (HER2)	17q23	37–50%, especially >pT2	Encodes for receptor protein tyrosine kinase
TP53	17p13 ^b	50–60% high grade or invasive carcinomas	Tumor suppressor gene
MDM2	12q14	4–6%	Regulation of protein degradation
EGFR	7p12.3–p12.1	30–50% invasive carcinomas	Tyrosine kinase
HRAS	13q14.1–q14.2	30–40%	Oncogene
RB1	13q14.1–14.2	>50% high grade urothelial carcinomas	Tumor suppressor gene
FHIT	3p	25–60%	Tumor suppressor gene
SFRP1	8p	25–30%	Tumor suppressor gene
PTEN	10q23	20–30%	Tumor suppressor gene
DBC1	9q32–33	>50%	Tumor suppressor gene
PTCH (Gorlin syndrome)	9q22	>50%	Tumor suppressor gene
TSC1	9q34	12–34%	Tumor suppressor gene
APC	5q21	56%	Tumor suppressor
PIK3CA	3q26.3	20–25%	Signal molecule
AKT1	14q32.3	5%	Serine-threonine protein kinase
CTNNB1	3p21	2%	Wnt pathway component
KRAS	12p12.1	4–12%	Oncogene
BRAF	7q34	0–7%	Oncogene

Biomarkers in bladder cancer: Translational and clinical implications

Liang Cheng^{a,b,*}, Darrell D. Davison^a, Julia Adams^a, Antonio Lopez-Beltran^c, Lisha Wang^{a,d}, Rodolfo Montironi^e, Shaobo Zhang^a

Proliferation markers (PCNA, Ki67, and MIB1) .

Apoptosis markers .

Tumor suppressor genes .

4.1. TP53 and cell cycle regulators .

4.1.1. TP53 .

4.1.2. p21 (WAF1/CIP1/CDKN1A) .

4.1.3. p16 (INK4/CDKN2A/MTS1) .

4.1.4. p15 (INK4B/CDKN2B) .

4.1.5. p27 (KIP1/CDKN1B) .

4.2. Retinoblastoma gene .

4.3. TSC1 .

4.4. PTEN .

4.5. FHIT .

4.6. p63 .

4.7. NF1 .

4.8. FEZ1/LZTS1 .

Growth factors and receptors .

5.1. FGFR3 .

5.2. EGFR/ERBB1 .

5.3. VEGF .

5.4. AFGF/FGF1 .

5.5. BFGF/FGF2 .

5.6. TGFB1 .

5.7. EPHA2 .

5.8. ERBB2 (HER2) .

Oncogenes .

6.1. HRAS .

6.2. MDM2 .

6.3. MYC .

6.4. Cyclin D1 and D3 .

6.5. PAX5 .

6.6. IMP3 .

Hormone receptors .

7.1. Androgen receptor (AR) .

7.2. Estrogen receptor (ER) .

7.3. Progesterone receptor (PR) .

Cell adhesion molecules .

8.1. E-cadherin and integrins .

8.2. CD44 .

8.3. CD24 .

8.4. Tetranectin .

Vessel density .

9.1. Microvessel density .

9.2. Lymph vessel density .

Telomerase (TERT) .

Miscellaneous markers .

11.1. Hyaluronic acid (HA) and hyaluronoglucosaminidase 1 (HYAL1) .

11.2. Microtubule-associated proteins .

11.3. E2F transcription factor 1 .

11.4. Mammary serine protease inhibitor (maspin) .

11.5. Multidrug resistance proteins .

11.6. Cyclooxygenase 2 .

11.7. Gelsolin .

11.8. Uroplakin III .

11.9. CAIX .

11.10. HIF1A .

11.11. Others .

New and contemporary markers of prognosis in nonmuscle invasive urothelial cancer

M Hammad Ather, Syed M Nazim

Department of Surgery, Aga Khan University, Karachi, Pakistan

Korean J Urol 2015;56:553-564.

Table 3. Molecular biomarkers in bladder cancer

Class	Marker	Prognostic value
Cell cycle regulators	p21 [55]	Higher stage, recurrence, all-cause mortality
	p27 [56]	Higher grade, cancer-specific mortality
	Ki67 [33]	Recurrence, progression
	Cyclin D [55]	Low grade, low stage, recurrence
	Cyclin E [55]	Low stage, recurrence, cancer-specific mortality
Apoptosis	Survivin [32]	Recurrence, cancer-specific mortality, all-cause mortality
	Bcl2 [8]	Recurrence, cancer-specific mortality
	Caspase-3 [56]	Recurrence, cancer-specific mortality
Angiogenesis	Micro-vessel density [57]	Recurrence, all-cause mortality
	VEGF [58]	Microvessel density, high grade, recurrence
	FGFR3 [60]	Recurrence, cancer-specific mortality
Tumor suppressor genes	p53 [53]	Higher stage, recurrence, progression, cancer-specific and all-cause mortality
	pRb [54]	Higher stage, recurrence, progression, cancer-specific and all-cause mortality
Proto-oncogenes & oncogenes	EGFR [64]	Higher grade, progression, all-cause mortality
	Her-2 Neu [64]	Recurrence, metastasis, cancer-specific mortality
	FGFR3 [60]	Low grade, low stage, recurrence and progression
Miscellaneous	GSTT1 [4]	Recurrence, progression, cancer-specific mortality
	NOS & PPAR [65]	Progression, cancer-specific mortality
	HMOX1 [66]	Higher grade, recurrence and progression

Table 1. EORTC scoring model: factors used to calculate recurrence and progression scores

Factor	Recurrence score	Progression score
Number of tumors		
Single	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tumor diameter (cm)		
<3	0	0
≥3	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤1 Recurrence/y	2	2
>1 Recurrence/y	4	2
T category:		
Ta	0	0
T1	1	4
Concurrent CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Tumor grade		
1	0	0
2	1	0
3	2	5
Total score	0-17	0-23

EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; CIS, carcinoma *in situ*.

Table 2. CUETO scoring model: factors used to calculate recurrence and progression scores

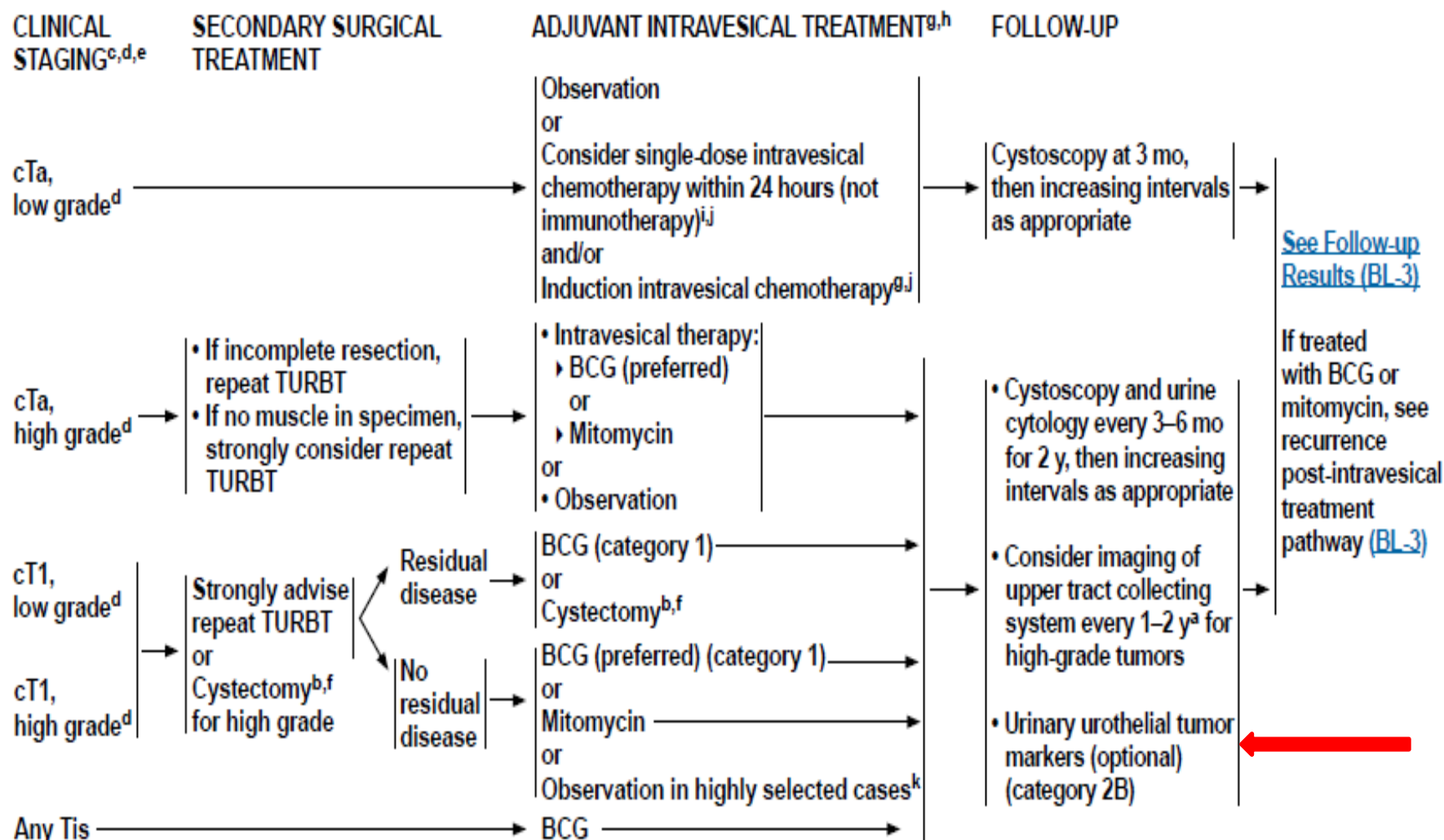
Factor	Recurrence score	Progression score
Gender		
Male	0	0
Female	3	0
Age (y)		
<60	0	0
60-70	1	0
>70	2	2
Recurrent tumor		
No	0	0
Yes	4	2
Number of tumors		
≤3	0	0
>3	2	1
T category		
Ta	0	0
T1	0	2
Associated CIS		
No	0	0
Yes	2	1
Tumor grade		
1	0	0
2	1	2
3	3	6
Total score	0-16	0-14

CUETO, Spanish Urological Club for Oncological Treatment; CIS, carcinoma *in situ*.

KILAVUZLAR NE DİYOR?

NCCN Guidelines Version 2.2015

Bladder Cancer



^aImaging may include one or more of the following: CT urography, renal

^eSee Probability of Recurrence (BL-C) and

Cystoscopy is recommended in all patients with symptoms suggestive of BC. It cannot be replaced by cytology or by any other non-invasive test.

A

Markers (or test specifications)	Overall sensitivity (%)	Overall specificity (%)	Sensitivity for high-grade tumours (%)	Point-of-care test	LE
UroVysion (FISH)	30-86	63-95	66-70	No	2b
Microsatellite analysis	58-92	73-100	90-92	No	1b
Immunocyt/uCyt +	52-100	63-79	62-92	No	2a
Nuclear matrix Protein 22	47-100	55-98	75-92	Yes	2a
BTA stat	29-83	56-86	62-91	Yes	3
BTA TRAK	53-91	28-83	74-77	No	3
Cytokeratins	12-88	73-95	33-100	No	3

Prognozda EORTC ve CUETO Skorlaması

<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumours		
Single	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Tumour diameter		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤ 1 recurrence/year	2	2
> 1 recurrence/year	4	2
Category		
Ta	0	0
T1	1	4
Concomitant CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade (1973 WHO)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total score	0-17	0-23

Age
Median, IQR
Gender (n, %)
Male
Female
Prior recurrence rate (n, %)
Primary
Recurrent
≤ 1 recurrence per year
> 1 recurrence per year
Number of tumours (n, %)
1
2-7
≥ 8
Tumour size (n, %)
< 3 cm
≥ 3 cm
Tumour stage (n, %)
Ta
T1
Tumour grade (n, %)
G1
G2
G3
Concomitant CIS (n, %)
Adjuvant treatment with BCG (n, %)

(EAU Kılavuzu 2015)

Prognozda EORTC Skorlaması

<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>

Ta, T1

Rekürrens

Progresyon

1 Yıl

% 15-61

% 0.2-1.7

5 Yıl

% 31-78

% 0.8-45

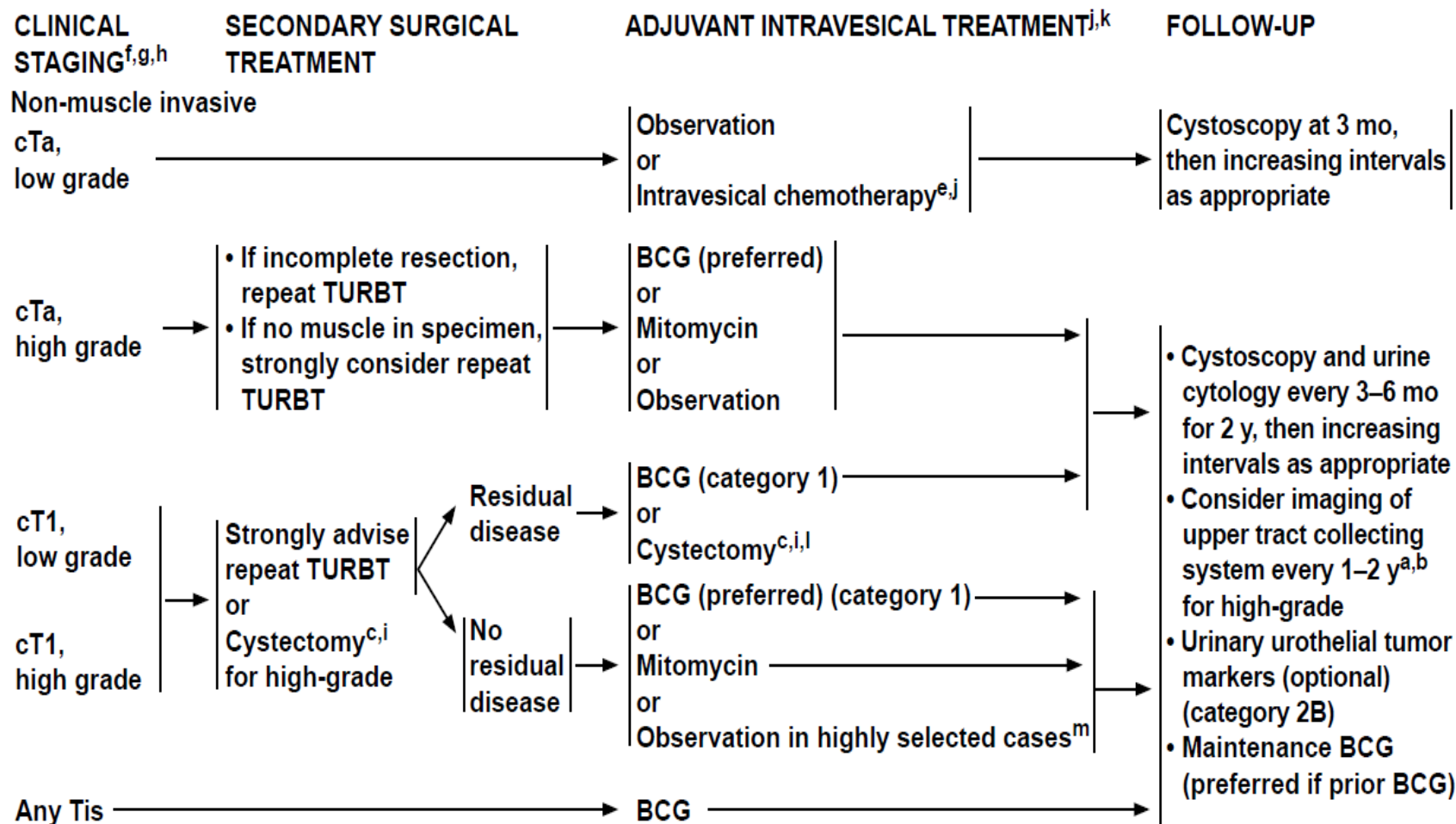
Recurrence score	Probability of recurrence at 1 year		Probability of recurrence at 5 years		Recurrence risk group
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	15	(10-19)	31	(24-37)	Low risk
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)	
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)	Intermediate risk
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)	

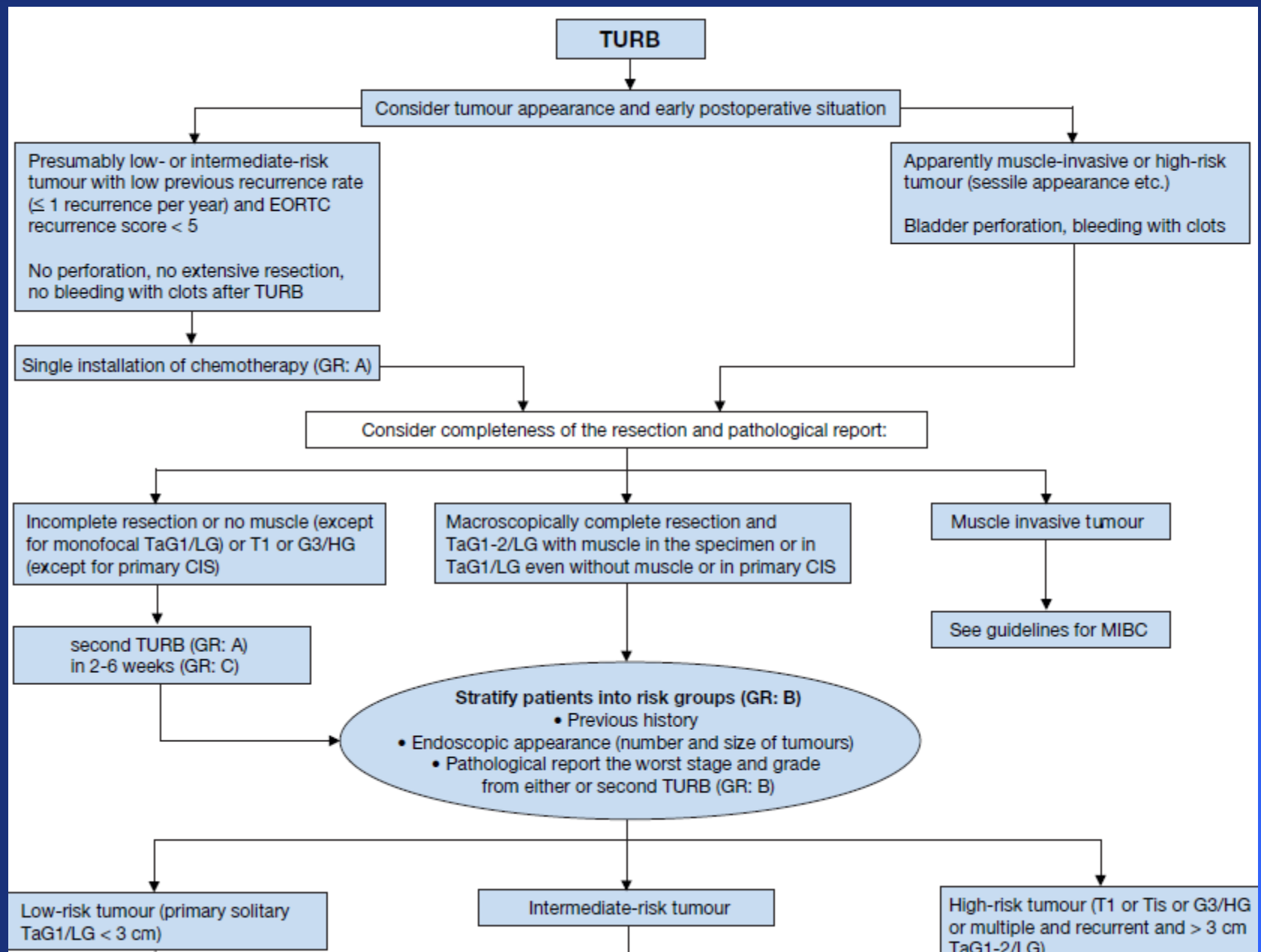
Progression score	Probability of progression at 1 year		Probability of progression at 5 years		Progression risk group
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)	Low risk
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)	
7-13	5	(4-7%)	17	(14-20)	High risk
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)	

Düşük	Primer, tek, Ta, G1 (PUNLMP, düşük dereceli), < 3 cm, CIS yok
Orta	Düşük ve yüksek risk sınıfı arasında kalan tümörler
Yüksek	Herhangi biri: T1 Yüksek Grade CIS Çok sayıda ve nüks büyük (>3 cm) Ta G1 G2 tümörler

NCCN Guidelines Version 2.2016

Bladder Cancer





Intermediate-risk tumour

Primary or recurrent tumour without previous chemotherapy: Intravesical BCG for 1 yr (6 weekly and 3 weekly at 3, 6 and 12 mo) or intravesical chemotherapy for up to 12 mo (GR: A)

Recurrent tumour with previous chemotherapy: Intravesical BCG for 1 yr (6 weekly and 3 weekly at 3, 6 and 12 mo) (GR: A), in late recurrence of small TaG1/LG consider repeating intravesical Chemotherapy

In all cases: Cystoscopy (GR: A) and cytology (GR: B) at 3 mo
If negative, cystoscopy and cytology at 3-6 mo intervals until 5 yr and then yearly (GR: C)

High-risk tumour (T1 or Tis or G3/HG or multiple and recurrent and > 3 cm TaG1-2/LG)

Highest-risk tumour (T1G3/HG+CIS, T1G3/HG+CIS in prostatic urethra, multiple T1G3/HG, T1G3/HG > 3 cm, micropapillary variant)

No

Yes

Explain the risk and consider radical cystectomy

Tekrar TURB



This image is hosted on
ebaumsworld.com

Tekrar TURB

- İlk TURB inkompletse
- İlk TURB'de kas yoksa (TaG1 ve primer CIS hariç)
- Tüm T1 tm'ler
- Tüm Yüksek Derece/G3 tm'ler (primer CIS hariç)

(EAU Kılavuzu)

Tekrar TURB





This image is hosted on
ebaumsworld.com

İntravezikal Tedavilerde Başarısızlık

- Rekürrens
- Takiplerde kas invazyonu
- Hem 3. ve hem de 6. ay kontrollerinde yüksek grade tm ya da CİS saptanması
- Tedavi devam ederken prognostik faktörlerde (evre, grade, CİS) kötüleşme

(EAU Kılavuzu)

- İkinci indüksiyonda %57-80 başarı

(Herr et al J Urol 2003)

BCG Başarısızlık

- **BCG refraktör:** Başlangıç tedavisinden sonraki 6. ayda (gerek idame gerekse 3 aylık tekrar tedaviye rağmen) tümörsüz duruma ulaşılamaması
- **BCG rezistans:** İndüksiyon sonrası 3. ayda nüks veya persistans
- **BCG relaps:** 6 Aylık tümörsüz dönemden sonra nüks
- **BCG İntolerant:** Yan etkiler nedeniyle yeterli dozu almayanlarda nüks

(Zlotta et al CUAJ 2009)

BCG Başarısızlık

- *Takipte KİMK gelişimi*
 - *BCG refraktör:*
 - 3. Ayda papiller KİOMK saptanması.
 - 3. ve 6. Aylarda CIS saptanması
 - BCG tedavisi sırasında yüksek dereceli tm
 - *BCG sonrası yüksek derece tm:*
 - Başlangıçta cevap alınmasına rağmen idame tedavisi tamamlandığında yüksek dereceli nüks
 - *BCG İntolerant:*
 - Yan etkiler nedeniyle yeterli dozu almayanlarda nüks
- (EAU Kılavuzu)

İntravezikal Tedavilerde Başarısızlık Neden Önemli?

Hastaların %40'ında intravezikal BCG başarısız

- **BCG başarısız olanlarda prognoz kötü**
 - **Başlangıçta kas invaziv olanlarda**
 - 3 yıllık CSS %67
 - **İntravezikal tedavi sonrası progresyon olanlarda**
 - 3 Yıllık CSS %37 (*Schrier et al Eur Urol 2004*)

BCG Neden Başarısız Oluyor?

- Yetersiz ya da fazla doz
- Mikrometastatik hastalık
- İmmün cevabın zamanla azalması
- Uygunsuz immün cevap
- Natural resistance-associated macrophage protein (NRAMP1) gen polimorfizmleri
- Tedaviye yanıt vermeyen tümör

(Zlotta et al CUAJ 2009)

BCG Başarısızlığı Önceden Belirlenebilir mi?

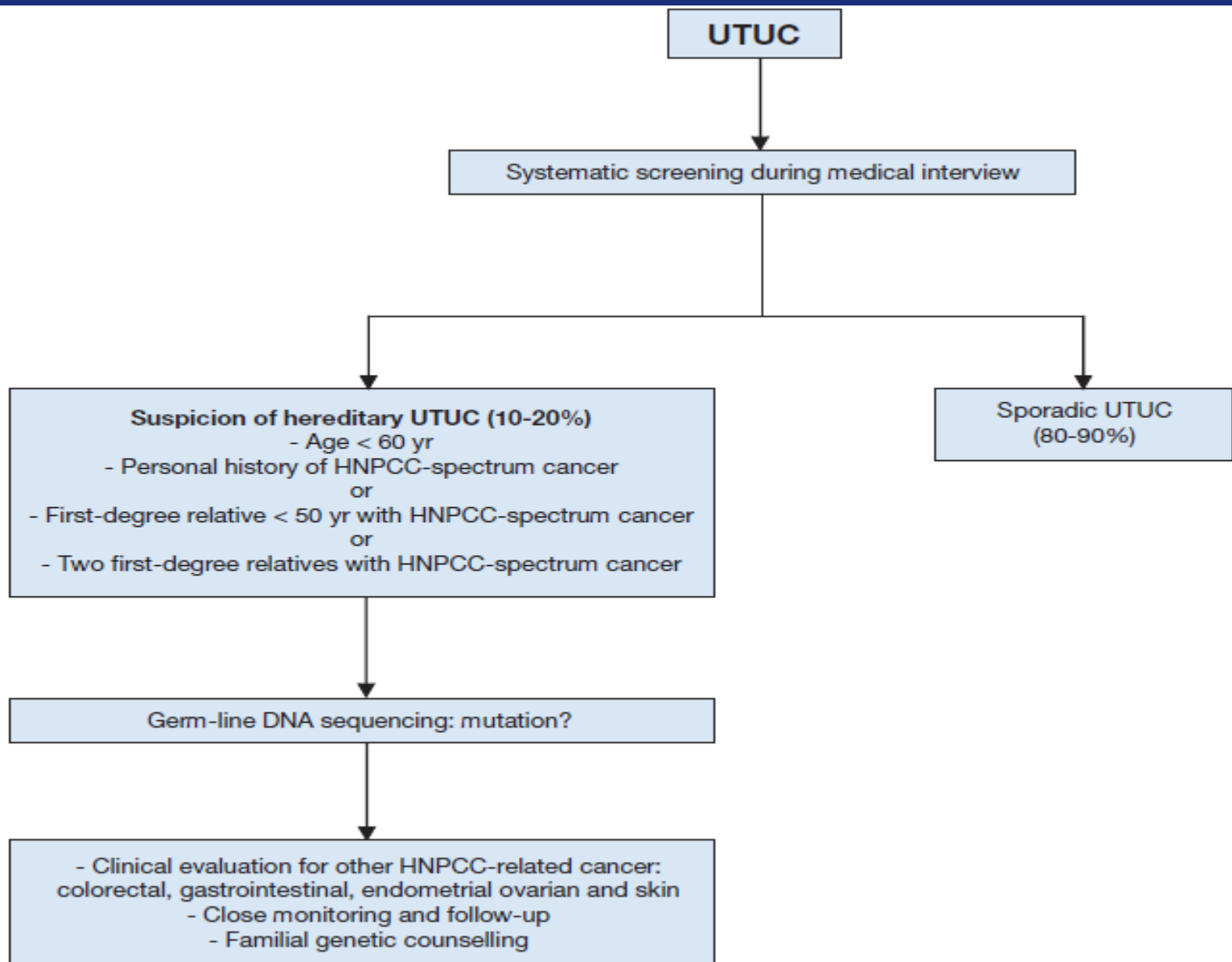
- Tek bir parametre belirleyici değil
(Saint et al Eur Urol 2003)
- EORTC skorlaması
(Sylvester et al Eur Urol 2006)
- TUR sonrası 3. ayda tümör durumu
(Fernandez-Gomez et al Eur Urol 2008)
- T1 subevresi
(Orsola et al Eur Urol 2005)
- Moleküler Belirteçler
 - Genler
 - E2F1 ekspresyonu
 - Moleküler derece (FGFR3/MIB-1)
(Kim et al Clin Cancer Res 2010)
(Lee et al J Clin Oncol 2010)
(Van Rhijn et al Eur Urol 2010)

Category	Treatment recommendation	GR
BCG-refractory tumour	1. Radical cystectomy	B
	2. Bladder-preserving strategies in patients unsuitable for cystectomy	
HG recurrence after BCG	1. Radical cystectomy	C
	2. Repeat BCG course	
	3. Bladder-preserving strategies	
Non-HG recurrence after BCG for primary intermediate-risk tumour	1. Repeat BCG or intravesical chemotherapy	C
	2. Radical cystectomy	

BCG Başarısızlığında Konservatif Tedaviler

- **Kemoterapi**
 - Mitomisin-C
 - Gempitabin
 - Dosetaksel
 - Valrubisin
- **Araç Yardımlı Kemoterapi**
 - EMDA
 - Terkmokemoterapi
 - Fotodinamik Terapi
- **İmmünoterapi**
 - IFN- α
 - Mikobakteryel Hücre Duvarı DNA Kompleksi
 - Vicinium
- **Kombine intravezikal tedaviler**

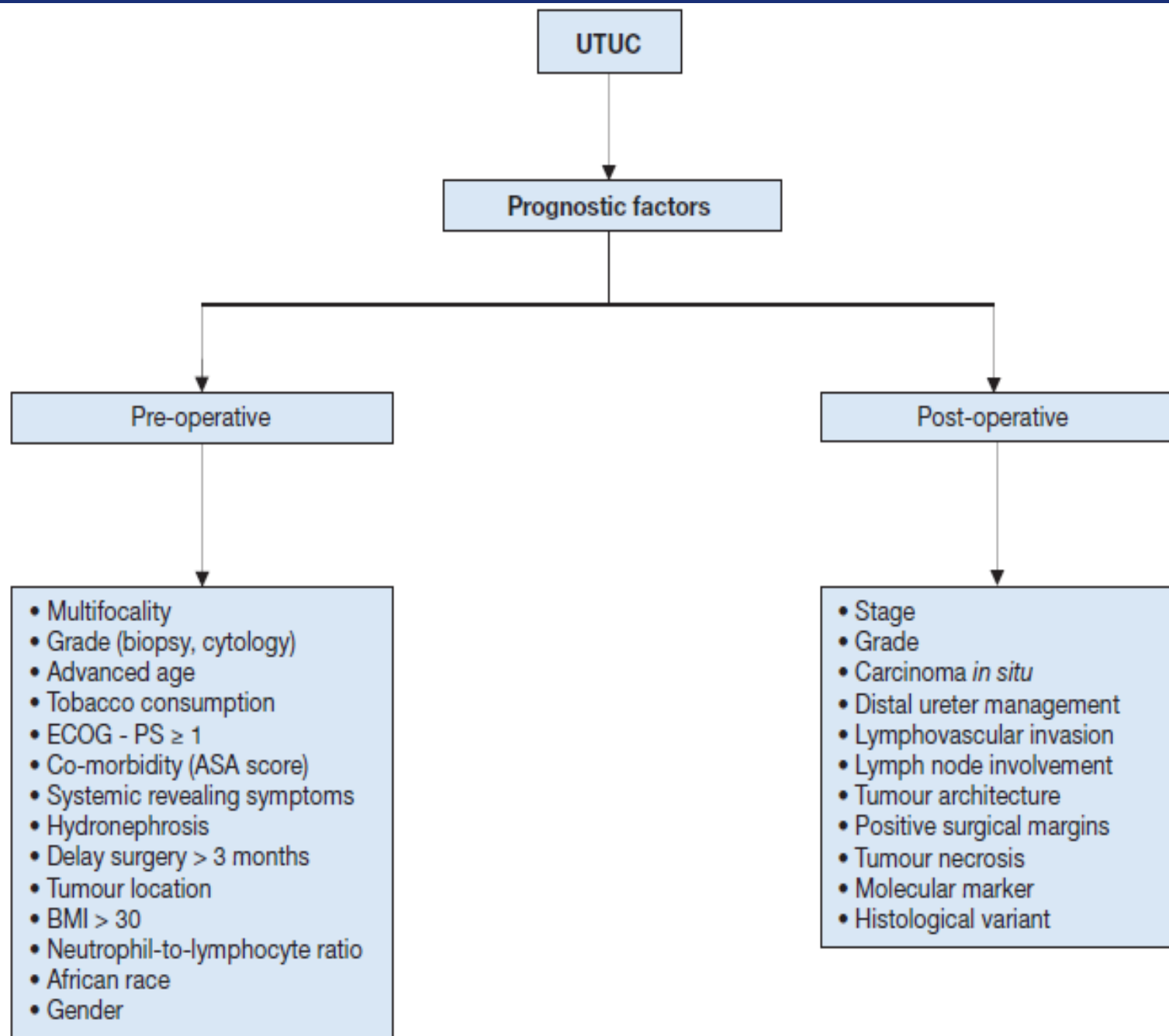
Risk grubu	Tedavi önerileri
Düşük riskli tümör	TUR-TM sonrası tek doz intravezikal kemoterapi
Orta riskli tümör	Nüks riski düşük ve EORTC skoru <5 olanlarda TUR-TM sonrası tek doz intravezikal kemoterapi. Sonrasında 1 yıllık tam doz intravezikal BCG veya optimal doz intravezikal kemoterapi
Yüksek riskli tümör	1-3 Yıl tam doz intravezikal BCG veya sistektomi
Çok Yüksek riskli tümör T1G3 ve beraberinde CİS, çok sayıda ve/veya geniş T1G3, prostatik üretrada T1G3 ile CİS, alışılmadık histoloji, lenfovasküler invazyon	Radikal sistektomi (1-3 Yıl tam doz intravezikal BCG tedavisini istemeyenlere)



HNPCC = hereditary non-polyposis colorectal carcinoma.

Table 4.1: TNM classification 2009 for upper tract urothelial carcinoma

T - Primary tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscle
T3	(Renal pelvis) Tumour invades beyond muscularis into peripelvic fat or renal parenchyma (Ureter) Tumour invades beyond muscularis into periureteric fat
T4	Tumour invades adjacent organs or through the kidney into perinephric fat



Üst Üriner Sistem Ürotelial Kanserinde Konservatif Yaklaşımlar

- Ünifokal Tümör
- Tümör boyutu <1 cm
- Düşük grade
- Görüntülemelerde infiltrasyon (-) tümör
- Yakın izleme uygun hasta

(EAU Kılavuzu)

Üst Üriner Sistem Ürotelial Kanserinde Radikal Nefroüretarektomi

- Multifokal Tümör
- Tümör boyutu >1 cm
- Yüksek grade
- Görüntülemelerde infiltrasyon (+) tümör
- Yakın izleme uygun hasta

(EAU Kılavuzu)

