



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**LEZYON SFERİSİTESİNİN MESANE
TÜMÖRLERİNDE KAS İNVAZYONU ÖNGÖRMEDE
VI-RADS SKORLAMA SİSTEMİNE KATKISI**

Dr. Mahmut Bilal DOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Aralık, 2023
İSTANBUL**



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**LEZYON SFERİSİTESİNİN MESANE
TÜMÖRLERİNDE KAS İNVAZYONU ÖNGÖRMEDE
VI-RADS SKORLAMA SİSTEMİNE KATKISI**

Dr. Mahmut Bilal DOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Nesrin GÜNDÜZ

Aralık, 2023

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Mahmut Bilal DOĞAN'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “Lezyon Sferisitesinin Mesane Tümörlerinde Kas İnvazyonu Öngörmede VI-RADS Skorlama Sistemine Katkısı” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Nesrin GÜNDÜZ
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Radyoloji Ana Bilim Dalı

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Gülnur ERDEM
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Radyoloji Ana Bilim Dalı

.....

Doç. Dr. Başak ATALAY
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Radyoloji Ana Bilim Dalı

.....

Tez Savunma Tarihi: 20/12/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“LEZYON SFERİSİTESİNİN MESANE TÜMÖRLERİNDE KAS İNVAZYONU ÖNGÖRMEDE VI-RADS SKORLAMA SİSTEMİNE KATKISI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Mahmut Bilal DOĞAN

- Bu tez kabul edilmeden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığı "Bilgilendirme" bölümünde belirtilmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar "Bilgilendirme" bölümünde eksiksiz olarak yazılmıştır.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığı "Bilgilendirme" bölümünde belirtilmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynaklar açıkça belirtilmiştir. Tezin Turnitin programı ile tespit edilen benzerlik oranı referanslar hariç %4'tür.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynaklar açıkça belirtilmiştir.

Aralık, 2023

Dr. Mahmut Bilal DOĞAN

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez kabulünden önce hiçbir yerde yayınlanmamıştır.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar yazar Dr. Mahmut Bilal Doğan ve tez danışmanı Doç. Dr. Nesrin Gündüz ve Prof. Dr. Asif Yıldırım'dır.
- Bu tez ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Mahmut Bilal DOĞAN

TEŞEKKÜR

Uzun eğitim sürecim boyunca hem bilgilerinden ve tecrübelerinden daima faydalandığım, tez hazırlığım boyunca vizyonu ile yolumu açan, bütün süreci sabırla ve hoşgörüyle yürüten çok değerli hocam İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Radyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Nesrin Gündüz'e;

Eğitim hayatım boyunca bilgi ve sevgilerini esirgemeyen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniği'nde çalışmış ve halen çalışmakta olan; ilk hocam Prof. Dr. Adnan Kabaalioğlu, Sayın Ana Bilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Gülnur Erdem, çok kıymetli hocalarım Doç. Dr. Başak Atalay, Doç. Dr. Begümhan Baysal, Doç. Dr. Ali Fırat, Doç. Dr. Umut Perçem Orhan Söylemez, Doç. Dr. Zeynep Nilüfer Tekin, Dr. Öğr. Üyesi Murat Aşık, Dr. Hatice Eraslan, Dr. Gülçin Bozbeyoğlu, Dr. Tunahan Ayaz ve tüm uzmanlarımıza;

Beş yılı aşan asistan doktorluk hayatımda birlikte çalıştığımız hem mesleki hem sosyal pek çok anı paylaştığımız, iyi ve kötü duyguları beraber yaşadığımız, geldiğim ilk günden itibaren benimle tüm bildiklerini paylaşan ve geldikleri günden itibaren bölümümüze renk katan tüm asistan arkadaşlarıma;

Tez hazırlama sürecimi en az benim kadar sahiplenerek her türlü desteği sağlayan İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Üroloji Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Asif Yıldırım ve üroloji ekibine;

Her an desteklerini ve sevgilerini hissettiğim, iyi ki onların parçasıyım dediğim sevgili annem Gülnazik, babam Murat, kardeşlerim Abdullah, Rabia ve Zeynep Su'ya;

Tanıştığım ilk günden itibaren yaşamıma anlam katan, güzelleştiren ve hayat eşı olmakla kalmayıp bu tezin yazımına da sihirli dokunuşlarıyla değır katan çok sevgili eşim Nurbanu ve ailesine çok teşekkür ederim.

Dr. Mahmut Bilal DOĞAN



İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MESANE	3
2.1.1. Mesane Embriyolojisi	3
2.1.2. Mesane Histolojisi.....	3
2.1.3. Mesanenin Anatomisi	4
2.2. MESANE KANSERİ.....	5
2.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	5
2.2.2. Mesanenin Premalign Lezyonları	6
2.2.2.1. Flat Ürotelyal Hiperplazi	6
2.2.2.2. Atipisiz-Atipili Papiller Ürotelyal Hiperplazi.....	6
2.2.2.3. Ürotelial Paillom.....	7
2.2.2.4. Inverted Papillom	7
2.2.2.5. Ürotelyal Displazi	7
2.2.2.6. Sistitis Glandularis.....	7
2.2.2.7. Keratinize Skuamöz Metaplazi	8
2.2.2.8. Verrüköz Skuamöz Hiperplazi	8
2.2.2.9. Kondiloma Akuminatum	8
2.2.2.10. Ürotelyal Karsinoma İn Situ (CIS)	8
2.2.3. Histopatolojik Sınıflama	9
2.2.4. Tanı ve Evreleme	10
2.3. MULTİPARAMETRİK MESANE MRG	15
2.3.1. Çekim Zamanlaması	15
2.3.2. Hasta Hazırlığı	15

2.3.3. Çekim Protokolü	15
2.4. VI-RADS SKORLAMASI	18
2.4.1. T2 Ağırlıklı Görüntüleme Değerlendirilmesi	18
2.4.2. Dinamik Kontrastlı İncelemenin Değerlendirilmesi	19
2.4.3. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme ve ADC'nin Değerlendirilmesi	20
2.4.4. Final VI-RADS skorunun belirlenmesi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	23
3.2. HASTA SEÇİMİ.....	23
3.3. GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ	25
3.4. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME	25
3.5. TÜMÖR SFERİSİTESİNİN ÖLÇÜMÜ	26
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	26
4. BULGULAR.....	28
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR	28
4.2. MULTİPARAMETRİK MESANE MRG BULGULARI	29
4.3. TÜMÖR SFERİSİTESİ İLE TÜMÖR EVRESİNİN İLİŞKİSİ.....	32
4.4. TÜMÖRÜN ÇAPI VE HACMİ İLE KAS İNVAZYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	33
4.5. VAKA ÖRNEKLERİ	34
4.5.1. Vaka 1	34
4.5.2. Vaka 2	35
4.5.3. Vaka 3	36
4.5.4. Vaka 4	37
4.5.5. Vaka 5	38
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	44
KAYNAKLAR	45
EKLER	49
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU.....	49
EK 2: TEZ BAŞLIĞI DÜZENLEME OLURU	51
EK 3: TEZ ORJİNALLİK BEYAN FORMU	52

KISALTMALAR

ADC	Apparent diffusion coefficient
BT	Bilgisayarlı tomografi
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DKİ	Dinamik kontrastlı inceleme
EAA	Eğri Altındaki Alan
FA	Flip angle
FOV	Field Of View
KİMK.....	Kasa invaziv mesane kanseri
KİOMK.....	Kasa invaziv olmayan mesane kanseri
MK.....	Mesane kanseri
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MpMRG.....	Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
NÖD.....	Negatif Öngörü Değeri
PÖD	Pozitif Öngörü Değeri
ROC	Receiver Operating Characteristic
T1A	T1 Ağırlıklı
T2A	T2 Ağırlıklı
TE.....	Time to echo
TR	Repetition Time
TUR-M.....	Transüretal Rezeksiyon - Mesane
TUR-MT	Transüretal Rezeksiyon - Mesane Tümörü
VI-RADS	Vesical Imaging Reporting and Data System
WHO	World Health Organization

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1:	Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından 2017 yılında önerilen mesane kanserlerinde TNM Evrelemesi	14
Tablo 2.2:	1,5 Tesla MRG için önerilen örnek çekim parametreleri.....	21
Tablo 3.1:	Çalışmamızda kullanılan multiparametrik mesane MRG sekans parametreleri	25
Tablo 4.1:	Hastaların VI-RADS skorlarında göre demografik özelliklerinin dağılımı	28
Tablo 4.2:	Mesane tümörlerinin evrelerine göre dağılımı	28
Tablo 4.3:	Hastaların mpMRG’de sekanslara göre VI-RADS skorları ve kas invazyon durumları	30
Tablo 4.4:	Kas invazyonunu öngörmede VI-RADS kategori sınırını ≥ 3 veya ≥ 4 olarak kabul edilmesine göre tanısal başarı oranları	31
Tablo 5.1:	Mesane kanserinde kas invazyonunun VI-RADS ile öngörülmesinde mpMRG performansını araştıran literatür çalışmaları ve mevcut çalışmanın sonuçları.....	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1:	Mesane anatomik bölümlerinin şematik görünümü	5
Şekil 2.2:	Mesane kanserinde T evrelemesinin şematik gösterimi.....	11
Şekil 2.3:	VI-RADS skorlamasında pratik yaklaşım.....	17
Şekil 2.4:	T2A, DKİ, DAG, ADC sekanslarda VI-RADS algoritmasının skor 1 ile 5 arasında gösterimi	19
Şekil 2.5:	Mesane duvarının histolojik tabakalarının T2A, DAG, ADC ve DKİ görüntülemesinde sinyal karşılığı	20
Şekil 2.6:	VI-RADS skorlama sisteminde final skorun belirlenme şeması.....	22
Şekil 3.1:	Çalışmaya dahil edilen ve dışlanan hasta şeması	24
Şekil 3.2:	Aksiyel T2A görüntüde kitle, segmentasyonu ve 3B görünümü	26
Şekil 4.1:	Final VI-RADS Skoru için ROC eğrisi.....	31
Şekil 4.2:	Sekanslara göre VI-RADS skorların ROC eğrisi.....	32
Şekil 4.3:	Tümörlerin sferisite kat sayısının ROC eğrisi.....	33
Şekil 4.4:	VI-RADS 1 tümör izlenen 50 yaş erkek hastanın mpMRG bulguları.	34
Şekil 4.5:	VI-RADS 2 tümör izlenen 73 yaş erkek hastanın mpMRG bulguları	35
Şekil 4.6:	VI-RADS 3 tümör izlenen 69 yaş kadın hastanın mpMRG bulguları..	36
Şekil 4.7:	VI-RADS 4 tümör izlenen 65 yaş erkek hastanın mpMRG bulguları..	37
Şekil 4.8:	VI-RADS 5 tümör izlenen 64 yaş kadın hastanın mpMRG bulguları..	38

ÖZET

LEZYON SFERİSİTESİNİN MESANE TÜMÖRLERİNDE KAS İNVAZYONU ÖNGÖRMEDE VI-RADS SKORLAMA SİSTEMİNE KATKISI

Mesane kanseri, tüm dünyada yüksek insidansı ve ölüm oranlarıyla dikkat çekmektedir. Tanı ve tedavi sürecinde en kritik faktörlerden biri, kas tabakasına olan invazyonudur. Bu hem tedavi seçeneklerini belirlemede hem de prognozu öngörmede belirleyici bir role sahiptir. Klasik olarak, detrüsör kas invazyonunun tespitinde histopatolojik inceleme altın standarttır. Multiparametrik mesane manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen VI-RADS skorlaması, non-invaziv bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışma, mp-MRG ve VI-RADS skorlamasının, mesane kanserinde kas invazyonunu öngörme ve tedavi süreçlerine rehberlik etme potansiyelini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca, tümör sferisitesi ile kas invazyonu arasındaki ilişki incelenerek, tedavi kararında yeni bir bakış açısı sunulması hedeflenmektedir.

Çalışma prospektif, gözlemsel ve analitik bir kurguyla yürütülmüştür. Etik kurul onayının ardından hasta seçimi yapılmış, görüntüleme protokolü belirlenmiş, radyolojik değerlendirme kriterleri tespit edilmiş ve tümör sferisitesi ölçülmüştür. Mesane kanseri tanısıyla mpMRG yapılmış ve sistoskopik örnekleme yapılmış hastalar belirlenen dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre seçilmiş, ardından VI-RADS kriterlerine göre skorlaması yapılmıştır. Radyolojik değerlendirme sonrası tümör sferisitesi ölçülmüş, veriler SPSS programı ile istatistiksel analize tabi tutulmuştur.

Çalışma kapsamında 72 hasta değerlendirildi; bu hastaların yaş ortalaması $66,4 \pm 10,7$ yıl olarak belirlendi. Bunların 59'u erkek, 13'ü kadındı ve yaş aralığı 33 ila 89 arasındaydı. Histopatolojik sonuçlara göre tümörlerin %45,8'i Ta evresinde, %30,6'sı T1 evresinde bulundu. MRG bulgularına göre, tümör çapının ortalama değeri 1,9 cm (çeyrekler arası aralık: 1,3 – 3,1) ve en büyük tümör çapı 96 mm olarak saptandı. Tümör hacmi için ortalama değer $3,57 \text{ cm}^3$ 'tür (çeyrekler arası aralık: 1,12 – 10,6). Mesane kanserinin kasa

invazyonunu öngörmede sınır VI-RADS >2 olarak kabul edildiğinde duyarlılık %100, özgüllük %49,09 iken; VI-RADS >3 kabul edildiğinde duyarlılık %94,12, özgüllük %92,73 olmaktadır. Tümör sferisitesi ile kas invazyonu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; sferisite kat sayısı ile kas invazyonu arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Tümör sferisite kat sayısı azaldıkça tümör sınırı düzensizleşmekte ve kas invazyon riski artmaktadır. Tümörün çapı ve hacmi ile kas invazyonu arasında da anlamlı bir ilişki belirlendi.

Çalışmamızda, VI-RADS algoritmasının mesane kanserinin kas invazyonunu öngörme başarısı özellikle skoru 4 ve 5 olan tümörler için oldukça yüksek bulunmuştur. Tümör sferisitesinin kas invazyonu ile ilişkili olduğu ve VI-RADS skoruna entegre edilerek daha doğru tanı ve tedavi planlaması için kullanılabileceği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: mesane kanseri, multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme, VI-RADS

ABSTRACT

CONTRIBUTION OF LESION SPHERICITY TO THE VI-RADS SCORING SYSTEM FOR PREDICTING MUSCLE INVASION IN BLADDER TUMORS

Bladder cancer presents a global health concern due to its elevated incidence and mortality rates. The invasion of cancer cells into the muscle layer stands as a pivotal factor significantly impacting treatment planning, and prognosis prediction. Traditionally, histopathological examination serves as the gold standard for detecting detrusor muscle invasion. However, the emergence of VI-RADS scoring through multiparametric bladder magnetic resonance imaging (mpMRI) offers a non-invasive alternative. This study seeks to assess the potential of mpMRI and VI-RADS scoring in predicting muscle invasion in bladder cancer, aiming to guide treatment strategies. Additionally, it endeavors to introduce a novel perspective by exploring the correlation between tumor sphericity and muscle invasion.

The study followed a prospective, observational, and analytical design. After securing ethics committee approval, patients were selected based on specific inclusion and exclusion criteria. Imaging protocols were established, radiological evaluation criteria were defined, and tumor sphericity was measured. Patients diagnosed with bladder cancer who underwent mpMRI and cystoscopy sampling were evaluated according to VI-RADS criteria. Radiological assessments were conducted, and statistical analyses were performed using the SPSS program.

A total of 72 patients participated in the study, with an average age of 66.4 ± 10.7 years. Among these patients, 59 were male and 13 were female, ranging in age from 33 to 89 years. Histopathologically, 45.8% of tumors were identified at the Ta stage, while 30.6% were at the T1 stage. According to MRI findings, the median tumor diameter was 1,9 cm (IQR: 1,3 – 3,1), with the largest tumor measuring 96 mm. The median tumor volume was calculated as 3,57 cm³ (IQR: 1,12 – 10,6). Considering VI-RADS >2 as the threshold for predicting

muscle invasion, the sensitivity was 100%, with a specificity of 49.09%. When VI-RADS >3 was adopted, the sensitivity was 94.12%, and specificity was 92.73%. Regarding the relationship between tumor sphericity and muscle invasion, a significant correlation was observed between the sphericity coefficient and muscle invasion. As the tumor sphericity coefficient decreased, the irregularity of tumor borders increased, correlating with heightened risk of muscle invasion. Furthermore, significant associations were found between tumor diameter, volume, and muscle invasion.

Our study underscores the high efficacy of the VI-RADS algorithm in predicting muscle invasion in bladder cancer, particularly for tumors scoring 4 and 5. Moreover, we established an association between tumor sphericity and muscle invasion, suggesting its potential integration into the VI-RADS score for enhanced accuracy in diagnosis and treatment planning.

Keywords: bladder cancer; multiparametric magnetic resonance imaging; VI-RADS

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mesane kanseri Dünya’da en sık görülen kanserlerden olup, 10. sıradadır. Ürogenital sistemde ise prostatın ardından en sık malignitedir. Dünya genelinde 600.000’e yakın vaka görülürken, 200 bin civarında insan da hayatını kaybetmektedir. Türkiye’de ise insidansı yılda yirmi binden fazladır (1). Artan insidansı ile ülkemizde erkek hasta grubunda akciğer, prostat ve kolorektal kanserin ardından dördüncü en sık malignite olmuştur. Bu nedenle vaka bazlı öneminin yanında bir toplum sağlığı sorunu olarak da ele alınmaktadır.

Mesane kanserinin farklı histopatolojik tipleri olsa da klinik pratikte %90’ın üzerinde ürotelyal karsinomlar görülmektedir. Kalan tiplerde ise ilk iki sırada skuamöz hücreli karsinom (%6-8) ve adenokarsinom (%2) yer almaktadır. Çok daha nadiren nöroendokrin tümörler, hematolojik maligniteler, mezenkimal tümörler ve metastazlar izlenebilmektedir.

Patolojik sınıflandırma ve derecelendirme 2022 yılında yayınlanan WHO rehberine göre yapılmaktadır (2). Bu değerlendirmede en kritik nokta mesane kanserinin detrüör kas invazyonunun tespiti. Tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde ve prognoz öngörmede kas invazyonu olup olmaması belirleyicidir. Kas invaziv olmayan mesane kanserler (KİOMK) Trans Uretral Rezeksiyon - Mesane (TUR-M) gibi minimal invaziv yöntemler ve intravezikal tedavi seçenekleri ile takip edilirken, kas invaziv mesane kanserleri (KİMK) ise sistektomi ve sistemik kemo/radyoterapi ile tedavi edilir. Bu farklılık tedavi öncesinde kas invazyonunun tam ve doğru belirlenmesini önemli hale getirmektedir. Rutin pratikte bu ayrım için altın standart yöntem TUR-M ile yapılan histopatolojik değerlendirmedir. İdeal olan sistoskopi yapılırken doğru evreleme için kas tabakasının da örneklenerek değerlendirmeye dahil edilmesidir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzunda bazı durumlarda re-TUR yapılması önerilmektedir. Bunların başlıcaları, ilk işlemde detrüör kasın örneklenememesi, patoloji sonucunun T1 evre ile uyumlu gelmesi, ilk rezeksiyonun inkomplet olması, kanserin histopatolojik derecesinin yüksek olmasıdır. Ayrıca Amerikan Üroloji Birliği (AUA) de yüksek riskli hastalarda (3 cm’den büyük çaplı, multifokal veya rekürren tümör) re-TUR gerektiğini bildirmiştir (3). Literatürde KİMK olan hastalarda ilk TUR-M ile hatalı olarak düşük evreleme yapılma oranı yaklaşık %25 olarak bildirilmektedir (4).

Mesane kanserinin tanınması ve lokal yayılımının belirlenmesinde Multiparametrik Mesane MRG (mp-MRG) en değerli radyolojik modalitedir. MRG'nin daha efektif ve standardize kullanımı için görüntüleme ve raporlamaya yönelik kriterleri içeren VI-RADS skoru (Vesical Imaging Reporting and Data System) geliştirilmiştir. Bu sistem ile mesane mp-MRG kullanılarak kas invazyon riskinin (KİOMK vs KİMK) tanımlanması için sistematik bir yaklaşım oluşturmak, klinik uygulamalar ve araştırmaları standartlaştırmak amaçlamaktadır. Sınırlı sayıda olmakla birlikte yapılan literatürde gözlemciler arası uyumun yeterli oranda olduğu bildirilmiş, validasyon çalışmalarında mpMRG ve elde edilen VI-RADS skorunun cerrahi öncesinde rehberlik edebilecek başarı düzeyinde bir non-invaziv yaklaşım olduğu ortaya konmuştur. Kas invazyonunu öngörmeye ve lokal yayılımın tespitinde yüksek doğruluk oranı ile kullanılabileceği gösterilmiştir (5-10). Buna ek olarak ekstravezikal uzanım için de güvenilir bir yöntem olduğu; ileride mp-MRG ile VI-RADS 5 skoru verilen hastalarda yalnızca yüzeysel örnekleyici TUR-M yapıp doğrudan definitif tedaviye geçilmesi vakit kaybını engelleyecek ve morbiditeyi azaltabilecektir (7).

Çalışmamızda mesane kanseri hastalarında non-invaziv bir yöntem olan mpMRG ile elde edilen VI-RADS skorlaması kullanılarak kas invazyonunun öngörülmesi, doğruluğunun ölçülmesi amaçlanmıştır. Ayrıca tümör sferisitesi ile kas invazyonu arasındaki ilişki belirlenip, sferisitenin VI-RADS skorlama sisteminin başarısına katkısı incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MESANE

2.1.1. Mesane Embriyolojisi

Mesane gastrointestinal ve üriner sistemin ortak çıkışını oluşturan bir boşluk olan hindgut yapısı kloakadan türer. Gelişimin 4-7. haftalarında kloaka üro-rektal septum tarafından iki kısma ayrılır: Önde ürogenital sinüs yer alır ve üç bölümden oluşur. Üst kısmı mesaneyi oluşturur. Pelvik kısım kadınlarda üretranın tamamını ve reproduktif sistemin bir bölümünü, erkeklerde ise prostatik ve membranöz üretrayı oluşturur. Kaudal kısım ise kadın reproduktif sisteminin ve erkeklerde spongios üretranın bir kısmını oluşturur. Mesane başlangıçta allantois tarafından boşaltılır. Ancak bu, fetal gelişim sırasında yok olur ve fibröz bir kordon olan urakusa dönüşür. Erişkinlerde urakusun bir kalıntısı bulunabilir ve mesane süperiorundan umblikusa dek uzanır. Bu bağ median umblikal ligament olarak da adlandırılır. Mesane ürogenital sinüsten geliştikçe mezonefrik kanalların (Wolf kanalları) kaudal kısımlarını absorbe ederek mesanenin trigonunu oluşturur. Mezonefrik kanalların çıkıntıları olarak oluşan üreterler, trigonun tabanından mesaneye girer. Trigon mukozasını ise yine ürogenital sinüsten gelen endodermal hücreler meydana getirir. Başlangıçta mesanenin apeksi allantois ile devamlılık gösterir, allantois zamanla regrese olur ve embriyoda urakusu, erişkinde median umblikal ligamenti oluşturur (11,12).

2.1.2. Mesane Histolojisi

Mesane duvarının mikroskobik yapısı içten dışa doğru katmanlar halindedir: mukoza, lamina propria, muskularis propria ve seroza. Mesanenin iç yüzeyi özelleşmiş çok katlı bir epitel olan ürotelyum ile döşelidir. Ürotelyum yalnızca üreter, mesane ve proksimal üretra gibi üriner sistem yapılarında bulunur. Ürotelyum üç farklı histolojik katmandan oluşur. En içteki katman, mesane lümeni ile altta yatan doku arasında bir bariyerdir. Çoğunlukla çift çekirdekli, tek katmanlı şemsiye hücrelerden oluşur. Ürotelyumun bu apikal şemsiye hücreleri geçirgen olmayan bir bariyer oluşturur. Hücreler arasındaki sıkı bağlantılar bu düzeyde paraselüler geçirgenliği kısıtlar. Orta katman, iki ila üç sıra poligon hücreden oluşur. Bazal katman, iki ila üç sıra küçük küboidal hücrelerden oluşur. Mesane

gevşek halde iken ürotelyum beş ila yedi katmanlı ve kalındır. İdrarla dolduğunda ise mesane duvarı artan hacmi karşılamak için gerilir. Ürotelyum, genişlemiş mesanede iki veya üç katmanlı olacak şekilde yeniden şekillenir. Bu geçiş yeteneğinden dolayı transizyonel epitel olarak da adlandırılır (13,14).

Lamina propria, ürotelyum ile altta yatan muskularis propriayı (detrusor kası) ayıran subürotelyal tabakadır. Bir bazal membran tabakası, üstteki ürotelyumu lamina propriadan ayırır. Bu tabaka; elastik bağlar, adipositler, mikrovasküler ve lenfatik yapılar, sinir uçları, miyofibroblastlar, interstisyel hücreler ve hücre dışı matrisi oluşturan yapısal proteinlerden meydana gelen heterojen bir ağıdır. Bu ağa kas hücreleri ve muskularis mukoza eşlik eder (15). Submukoza tabakası trigon haricinde kalan mesanenin tüm mukozasında vardır. Bu gevşek bağ nedeniyle mesane boş iken iç yüzü kıvrımlı izlenir. Mesanede dolu iken ise kıvrımlar kaybolur, ve düzleşir. Trigon bölgesi submukoza içermez ve kas tabakası mukozaya sıkı bağlar ile yapışır. Bu nedenle daima düz izlenmektedir.

Detrusor kası olarak da bilinen muskularis propria üç katmandan oluşur: iç tabaka longitudinal, orta tabaka dairesel ve dış tabaka longitudinal. Bu alt tabakalar mesane boynu çevresinde düzenli yerleşim gösterir ancak mesane duvarının geri kalanında rastgele hizalanmıştır. Detrusor kası düz kastan oluşan kompleks bir yapıdır. Detrusor kasından uzanan lifler prostat gland kapsülü, vajen anterioru ve pelvik taban kasları ile devam eder.

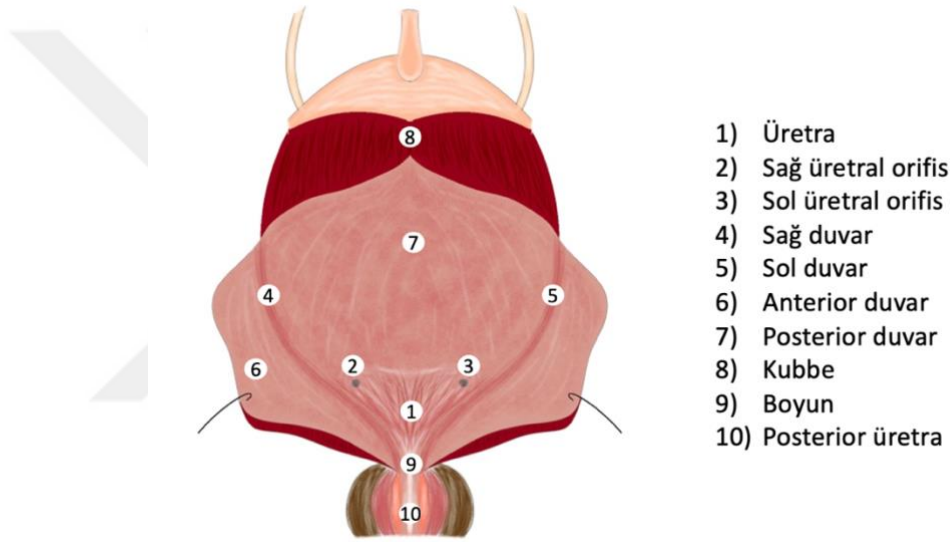
Seroza, en dışta mesane kubbesini saran ve karın duvarının periton tabakası ile devam eden ince bir bağ doku tabakasıdır. Ayrıca çeşitli boyutlarda vasküler yapıları içerir. Adventisya ise kimi zaman seroza ile eş anlamda kullanılan mesanenin seroza bulunmayan bölgelerinde dış tabaka olarak görev yapan gevşek bir bağ doku tabakasıdır. (16)

2.1.3. Mesanenin Anatomisi

Mesane idrarın geçici olarak depolandığı rezarvuvar yapısıdır. Pelvik kavitede, simfiz pubisin arkasında ve pariyetal peritonun altında bulunur. Periton ventral ve dorsal duvarları örter. Mesanenin önündeki ve batın ön duvarının arkasındaki boşluğa retropubik boşluk (Retzius alanı) denir. Mesanenin büyüklüğü ve şekli, içerdiği idrar miktarına ve çevre organlardan aldığı basınca göre değişir. Tümüyle boşken minör pelvise sınırlıyken, dolu haliyle batına dek uzanır. Erkeklerde rektum anteriorunda yerleşmiştir. Kadınlarda ise vajen ve uterus ile komşudur (17). İnferiordan pelvik kaslar mesaneyi desteklemektedir. Mesane tabanında üç adet açıklık bulunan trigon isimli üçgen bir alan vardır. Açıklıklardan ikisi üreterlerdir. Bunlar trigonun tabanını oluşturur. Küçük mukozal valvler bu açıklıkları örter

ve idrarın tek yönlü hareketini sağlar. Mesaneye serbestçe girerken üreterlere geri kaçışı engeller. Trigonun tepesindeki üçüncü açıklığı ise üretra oluşturur. Detrüsör kasının bir bandı bu açıklığı çevreleyerek internal üretral sfinkteri meydana getirir.

Kanlanması internal iliak arterden köken alan süperior ve inferior vezikal arterler yoluyla. Mesaneden gelen venöz kan vezikal venöz pleksusa akar. Oradan ise internal iliak vene direne olur. Lenfatik drenajı ise genel olarak iliak zincir boyunca uzanır. Sakral pleksustan gelen pudendal sinir eksternal sfinkter kasını kontrol eder. Afferent sinir lifleri ise mesane dolumunu (ürotelyumun gerilmesi yoluyla) ve detrüsör kasının kasılmasını (duvar gerginliği yoluyla) ölçer. S2-S4 seviyesinde gelen dallarla ise otonom sinir sisteminin uyarımı sağlanır (18). Mesane anatomisi şekil 2.1’de özetlenmiştir.



Şekil 2.1: Mesane anatomik bölümlerinin şematik görünümü

2.2. MESANE KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Mesane kanseri çoğunlukla yaşlı popülasyonda görülür. Mesane kanseri tanısı alan her 10 kişiden 9'u 55 yaşın üzerindedir. Teşhis anında hastaların ortalama yaşı 73'tür. Genel olarak, erkeklerin yaşamları boyunca bu kansere yakalanma riski yaklaşık 28'de 1'dir. Kadınlar için bu oran daha düşük olup yaklaşık 91'de 1'dir. Ortalama 5 yıllık sağ kalım oranı %77 iken, metastatik hastalıkta 5 yıllık sağ kalım %5'e kadar düşmektedir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'na göre 2020 yılında Türkiye'de 10.476'sı erkek olmak üzere 12.248 hasta yeni mesane kanseri tanısı almıştır. Beş yıllık prevalans ise 35 binin üzerindedir (1).

Sigara içmek mesane kanseri için en önemli risk faktörüdür. Sigara içenlerde mesane kanserine yakalanma olasılığı, içmeyenlere göre en az 3 kat daha fazladır. Sigara içmenin tüm mesane kanserlerinin yaklaşık yarısının nedeni olduğu düşünülmektedir. Bazı endüstriyel kimyasallar mesane kanseriyle ilişkilendirilmiştir (19). Boya endüstrisinde kullanılan benzidin ve beta-naftilamin bunlardandır. Diyabet ilacı pioglitazonun mesane kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir. Dünyanın bazı yerlerinde içme suyunda bulunan arsenik mesane kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca RB1 (retinoblastoma) gen mutasyonu, Cowden sendromu ve Lynch sendromu olanlarda da risk artışı mevcuttur (20).

2.2.2. Mesanenin Premalign Lezyonları

Mesanenin premalign lezyonları, zamanla lineer veya aşamalı bir süreçle maligniteye ilerleyebilen benign lezyonlardır. Mesane kanseri genelde kendiliğinden ortaya çıksa da bazen bu benign lezyonların transformasyonu ile gelişir (21). Son yıllarda pek çok premalign lezyon tanımlanmıştır. Bu lezyonların malignite potansiyelinin belirlenmesi, hastalara gereksiz tedavi uygulanmaması ve doğru bir takip süreci için önemlidir.

2.2.2.1. Flat Ürotelyal Hiperplazi

Mesanenin flat ürotelyal hiperplazisi, ürotelyumun papiller çıkıntılar olmadan kalınlaşması ile ortaya çıkan proliferatif lezyondur. Bazen eşlik eden düşük dereceli karsinomaya komşu olarak gelişebilir. İnsidansı, nadiren semptom oluşturmaması ve genellikle sistoskopik muayene sırasında saptanması nedeniyle tam bilinmemektedir.

Flat ürotelyal hiperplazi ve ürotelyal karsinomun beraber bulunduğu hastalarda, her iki lezyonda da kromozom 9 mutasyonu görülmüş ve bu nedenle flat ürotelyal hiperplazinin ürotelyal karsinom gelişiminde erken bir neoplastik lezyon olabileceği öne sürülmüştür (22). İzole flat ürotelyal hiperplazi için kesin bir kanıt bulunmamasına rağmen, takip çalışmaları gerekmektedir (23-25).

2.2.2.2. Atipisiz-Atipili Papiller Ürotelyal Hiperplazi

Sıklıkla yaşlı erkeklerde bulunur ve 45 yaş üzerinde bildirilmiştir. Bu lezyonlar benign olmasına rağmen papiller ürotelyal karsinom ile arasında güçlü bir temporal ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu birliktelik genelde düşük dereceli tümörlerdedir ancak daha az sayıda da olsa yüksek dereceli malignitesi olan hastalarda da görülebilmektedir. Papillaları farklı yüksekliklerde olabilir ve genelde atipi göstermeyen kalınlaşmış ürotelyumla örtülüdür. Atipili olanlarda ise papiller hiperplazi üzerindeki ürotelyumun değişen

derecelerde sitolojik atipi gösterir. Takip sırasında birçok hastada nüks veya yüksek dereceli ürotelyal karsinom gelişir. Nadiren ise düşük malignite potansiyeline sahip papiller ürotelyal neoplazmlar gelişir.

2.2.2.3. Ürotelial Paillom

Nadir görülen benign, papiller neoplazilerdir. Genellikle 50 yaşın altındaki hastalarda ve erkeklerde görülür. Papillomlar genellikle milimetrik boyutlu olup 2 santimetreye kadar görülebirlirler. Derininde yer alan epitelde hiperplazi veya atipi beklenmez ve normal maturasyon korunur. Papillaları daha basit, normal kalınlıkta ve ürotelyum ile kaplı papillomların malignite riski yokken, malignite potansiyeline sahip olanlarda daha kalın bir ürotelyal tabaka ve daha karmaşık papiller yapılar görülür. Ürotelyal papillomların nüks riski de düşüktür (26-27).

2.2.2.4. Inverted Papillom

Inverted papillomlar, mukozadan köken alan ve stromaya doğru büyüyen benign tümörlerdir. Ürotelyal neoplazmaların yüzde 1'inden azını oluşturlar ve tipik olarak 50-60'lı yaşlarda, erkekler hastalarda teşhis edilirler (28-29). Hematüri veya irritasyona bağlı semptomlar tipiktir, ancak bazen obstrüktif semptomlara da neden olabilirler. Genellikle tek lezyon şeklindedir ve boyutları 8 cm'ye kadar ulaşabilir. Tipik olarak trigonda yerleşim gösterme eğilimindedir.

2.2.2.5. Ürotelyal Displazi

Ürotelyal displazi, hücrel atipi derecesi karsinoma in situ'ya göre daha az bir lezyondur. Önceki WHO sınıflandırmalarında kullanılan düşük dereceli intraürotelyal neoplazi terimiyle eşanlamlıdır. Ürotelyal karsinomlu hastalarda işlem sırasında makroskopik olarak normal görünen alanlardan alınan rastgele biyopsilerde bulunabilmektedir. Sekonder displazide, de novo displaziye göre karsinoma ilerleme riski daha yüksektir, ancak prognostik bilgiler sınırlıdır. 5 yıllık takip içeren çalışmalarda %15'in üzerinde malign lezyon progresyonu bildirilmektedir (23).

2.2.2.6. Sistitis Glandularis

Sisititis glandularis ve intestinal metaplazi glandüler metaplazi ile karakterize lezyonlardır. Normal mesanede de insidental olarak görülebileceği gibi kronik inflamasyona neden olan nörojen mesane, uzun süreli mesane taşı öyküsü veya uzun dönem sonda

kullanımı vb. durumlara sekonder de izlenebilir. Lezyonlar fokal veya diffüz olabilmektedir. Diffüz olduğunda muskularis propriaya doğru uzanabilmektedir. Bu durum görüntüleme ve sistoskopide maligniteyi taklit edebilir. İntestinal metaplazi, sıklıkla mesane adenokarsinomuyla beraber tespit edildiğinden, gelişiminde de rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ortalama 14 yıl takip edilen 53 vakanın yer aldığı başka bir çalışmada ise hiçbir hastalada mesane adenokarsinomu gelişmemiştir (30). Hastalar hematüri, dizüri veya obstruktif bulgular ile başvurabilir (31).

2.2.2.7. Keratinize Skuamöz Metaplazi

Keratinize skuamöz metaplazide mesanenin doğal epiteli olan ürotelyumun skuamöz epitele dönüştüğü görülmektedir. Yeni gelişen skuamöz metaplazi keratinize veya non-keratinize olabilmektedir. Keratinize skuamöz metaplazi daha nadirdir ve sıklıkla erkek hastalarda görülür. Genellikle uzun süreli inflamasyon veya iritasyon yaratan kronik kalıcı kateter, litiazis, idrar yolu obstrüksiyonu, divertikül, şistozomiyaz ile ilişkilidir. Sistoskopide, altta yatan mukozanın hiperemik olduğu ve minimal travma ile kanamaya eğilimli lökoplaki benzeri lezyonlardır. Uzun süreli olduğunda, özellikle keratinize formu, skuamöz hücreli karsinom için risk faktörüdür. Malign transformasyon riski, displazi ve yaygın keratinizasyon varlığında artar (32).

2.2.2.8. Verrüköz Skuamöz Hiperplazi

Yetişkinlerde görülen mesanenin nadir bir lezyonudur. Sıklıkla erkeklerde görülür ve keratinize skuamöz metaplaziye benzer risk faktörlerine sahiptir. Skuamöz hücreli mesane karsinomu tanısı alan hastaların yaklaşık %7'sinde malignite ile ilişkili olduğu düşünülen verrüköz skuamöz hiperplazi bulunmuştur. Bu nedenle eksizyonu ve takibi önerilmektedir.

2.2.2.9. Kondiloma Akuminatum

Human papilloma virüs enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. Anogenital, cinsel yolla bulaşan bir hastalık olup mesane tutulumu sık değildir (33). İyi huylu bir lezyondur; ancak rekürrens sıktır. Mesane kanseri riskini arttırdığı bildirilmiş ve yakın takibi önerilmiştir.

2.2.2.10. Ürotelyal Karsinoma İn Situ (CIS)

Düz bir büyüme paternine sahip (papiller uzanımı olmayan) invazif olmayan ürotelyal karsinom, 'in situ ürotelyal karsinom' (CIS) olarak adlandırılır ve yüksek

derecelidir. CIS, invaziv ürotelyal karsinom için öncü bir lezyondur. CIS nedeniyle sistektomi uygulanan hastaların %25'inde okült mikroinvaziv lezyon tespit edilmiştir. Multifokal CIS varlığı üst üriner sistem ve üretra tutulumu için risk teşkil etmektedir (34-35).

2.2.3. Histopatolojik Sınıflama

Mesane kanserlerinde ürotelyal kanser büyük çoğunluğu oluşturmakla birlikte spektrum oldukça geniştir. Bu nedenle mesane kanserleri sınıflanırken ilk olarak ürotelyal ve non-ürotelyal orjinli olmak üzere iki gruba ayrılır. Mesane kanserlerinin %90'ından fazlasını oluşturan ürotelyal kanser çoğunlukla saf haliyle görülür. Bununla birlikte, ürotelyal kanserin, farklı histolojik özellikler gösterdiği bilinmektedir. Ürotelyal kanserin farklılaşmasına odaklanan serilerde %7-81 arasında değişen oranlarda çeşitlilik bildirilmiştir (36). Başlıca tanımlanmış farklılaşma tipleri skuamöz, glandüler ve trofoblastik şeklindedir. Neoadjuvan kemoterapi görmüş lenf nodu pozitif ürotelyal kanserli hastalardan oluşan bir kohortta prognostik faktörlerin analiz edildiği bir çalışmada histolojik tipin (saf ürotelyal ve miks ürotelyal) hem genel sağ kalımda hem de nüksüz sağ kalımda bağımsız bir belirleyici olduğunu bildirilmiştir (37).

Histolojik alt tip ifadesi bir neoplazide prognostik öneme sahip farklı histomorfolojik kategorileri tanımlar. DSÖ 2022'de ürotelyal karsinomun mikroskopik spektrumu birkaç alışılmadık histolojik alt tipi de içerecek şekilde genişletilmiştir. Bazı tümör alt tipleri daha agresif biyolojik davranış sergiler ve ilerlemiş hastalıkla ortaya çıkar. Örneğin, bu alt tiplerde muskularis propria invazyonu ve radikal sistektomi sonucu evre atlama (upstaging) ihtimali daha yüksektir. Nested, tübüler, mikropapiller ve sarkomatoid başlıca subtiplerdir (38,39).

Mesane neoplazmlarını derecelendirmek ve sınıflandırmak için çeşitli sistemler kullanılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ilk olarak 1972 yılında yayınlanan sistemde, derece I, II ve III papiller transizyonel hücreli karsinomlar önerilmiştir (1). 1998 yılında, Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Ürolojik Patologlar Derneği (ISUP), ürotelyal neoplazmlar için ortak bir sınıflandırma sistemi yayınlamıştır. Bu yeni sistemin klinik önemi daha sonraki çalışmalarla doğrulanmış ve 2004 yılında standart sınıflandırma olarak kabul edilmiştir (40). DSÖ 2022'de (beşinci baskı) de aynı sınıflandırma korunmuştur (41). Bu sisteme göre ürotelyal karsinomlar, nükleer anaplazinin derecesine ve arkitektürel anormalliklere göre düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak ayrılmıştır. Nadir istisnalar

dışında (nested veya tübüler alt tipler), invaziv ürotelyal karsinom sitolojik özellikleri açısından yüksek derecelidir.

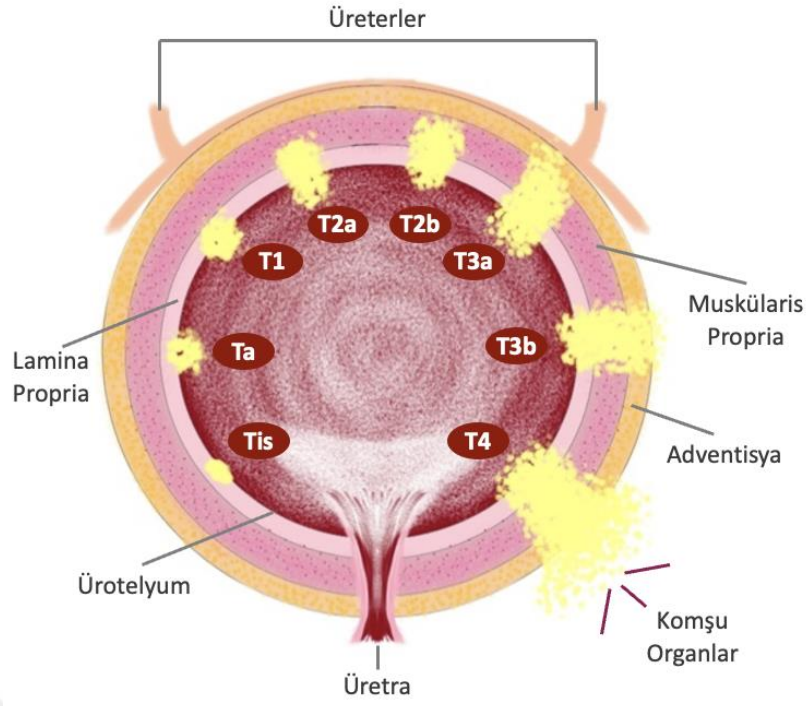
İnvaziv ürotelyal karsinom, lamina propria ve muskularis propriaya invazyon ile karakterizedir. Lamina propriaya invazyon gösteren ancak kas tabakasına uzanmayan lezyonlar tedavi seçeneklerindeki farklılık nedeniyle KİOMK grubunda yani invaziv olmayan karsinom olarak gruplandırılmaktadır.

Malignitelerin ürotelyal karsinom dışında kalan %10'dan daha küçük grubunu non-ürotelyal kanserler oluşturur. Bu grubun %5'inden azını skuamöz hücreli karsinom, yaklaşık %2'si adenokarsinom oluşturur. Daha da az sıklıkla ise küçük hücreli karsinom ve mezenkim kaynaklı maligniteler görülmektedir (42). Non-epitelyal en sık görülen mesane tümörü ise leiomyosarkom olup tüm kanserlerin yüzde 1'inden azını oluşturur (43).

Mesane, tümörlerin komşu bölgelerden doğrudan invazyonu (sekonder tutulum) veya uzak bölgeden metastazlarla da tutulabilir (44). Sekonder tümörler, malign mesane tümörlerinin yaklaşık yüzde 15'ini oluşturur. Kolon veya rektumdan, prostattan ve serviksten yayılan tümörler en sık görülenlerdir ve en sık mesane boynu ve trigon bölgesini tutarlar. Melanom, mide, meme ve akciğer kanserlerinden kaynaklanan metastatik lezyonlar da daha az sıklıkla görülebilir.

2.2.4. Tanı ve Evreleme

Mesane kanserli hastalar klasik olarak ağrısız hematüri (makroskopik veya mikroskopik) ile başvururlar, ancak irritatif miksiyon semptomları da (sık işeme, dizüri) ilk belirti olabilir. Tipik bulgu makroskopik hematüri olmakla birlikte, mikroskopik hematüri ile başvuran hastaların yüzde 3-5'lik kısmında MK tespit edilmektedir. Bu belirtilerin benign hastalıklarla (idrar yolu enfeksiyonu, ürolitiazis, sistit) benzerliği nedeniyle tanı gecikebilmektedir. Gecikme sonucu tanının daha ileri evreye kalması nedeniyle prognoz kötüleşebilmektedir (45). Mesane kanseri prognozunun kadınlarda erkeklere oranla daha kötü olması ve sağ kalımın daha düşük olmasında gecikmiş tanının sorumlu olduğunu düşünülmektedir. Tanıda gecikmeye neden olabilecek diğer bir durum da semptomların genellikle aralıklı olmasıdır. Bazı hastalarda ise başlangıç semptomu metastazlara bağlı görülmektedir. Otopside serilerinde insidental olarak saptanan mesane kanseri oranı düşük olup, bu da çoğu kanserin erken ya da geç semptomatik hale geldiğini düşündürmektedir.



Şekil 2.2: Mesane kanserinde T evrelemesinin şematik gösterimi

Hastalarda tümör büyük boyutlara ulaşip çevre organ invazyonu yapmadıkça fizik muayene ile özellik beklenmez. Şüpheli semptom ile gelen hastaya yaklaşımda fizik muayene dışında pek çok alternatif yer almaktadır. Yöntemlerin başlıcaları tam idrar tahlili, idrar sitolojisi, IVP, ultrasonografi, BT, multiparametrik MRG ve sistoskopi yer almaktadır.

Aksi kanıtlanıncaya kadar, açıklanamayan hematürinin varlığı ürotelyal kanseri düşündürmelidir. Bununla birlikte, prostat hiperplazisi, idrar yolu enfeksiyonu, prostatit ve nefrolitiazisin pasajı gibi birçok benign Hematüri nedeni vardır. Tanısal değerlendirmenin amacı, kanserin tanısının, yerinin, yaygınlığının ve kas invazyonunun belirlenmesidir.

İdrar sitolojisi genellikle CIS ve üst üriner sistem malignitelerini saptamada sistoskopiye yardımcı olarak kullanılır. Temel olarak üriner traktta hızla çoğalan kanserli hücrelerin idrara karışmasına dayanmaktadır. Ancak idrar sitolojisinin duyarlılığı özellikle düşük dereceli tümörler için zayıftır. Genel duyarlılık yüzde 34 iken derece 1 tümörlerde duyarlılığı yüzde 12'dir. İdrar sitolojisinde yanlış pozitif sonuç ise nadirdir (özellikle yüzde 98'in üzerinde). Bu nedenle pozitif sitolojide malignite düşünülmektedir. Kateter ile elde edilmiş numunelerde normal yüzey epitel hücreleri alınabilir ve düşük dereceli ürotelyal karsinom olarak yanlış yorumlanabilir. Non-invaziv bir yöntem olduğundan duyarlılığı düşük olsa da kullanılmaktadır. Sitolojinin duyarlılığının düşük olması ve sistoskopiye destekleyecek invaziv olmayan bir tanı aracına duyulan ihtiyaç nedeniyle çok sayıda idrar

bazlı tümör belirteci üzerinde çalışılmaktadır. Ancak klinik kullanımına başlanmış bir tümör belirteci henüz yoktur (46).

Hematüri semptomu ile gelen hastalarda ilk yapılan radyolojik görüntüleme genellikle ultrasonografidir. Kolay ulaşılabilir olması ve radyasyon içermemesi ilk tercih olmasını sağlamaktadır. Ancak özellikle mesane dolumu tam sağlanamadığında, hasta uyumsuzluğunda ve obez bireylerde duyarlılığın düşmektedir. USG mesane kanserinin evrelemesinde pek yararlı değildir. USG ile mesane içerisinde yumuşak doku kitlesinin varlığını doğrulanabilir ancak invazyon derinliği, ekstravezikal uzanım ve lenf nodu tutulumu belirlenemez. USG, hematüriye neden olabilecek böbrek taşı gibi diğer etiyolojileri ayırt etmede yararlı olabilir (47).

İntravenöz pyelografi (IVP) hem mesaneyi hem de üst üriner sistemi incelemede kullanılabilir. Mikroskobik veya gros hematürisi olan veya ürotelyal kanser şüphesi olan hastalar için kullanılabilecek bir yöntemdir. Akut böbrek hasarı riski nedeniyle böbrek yetmezliği veya diyabet gibi durumlarda IVP uygun olmayabilir. Üreterlerin ve renal pelvisin IVP ile yeterince görüntülenemediği hastalarda sistoskopi sırasında retrograd pyelografi yapılabilir. IVP'nin sistogram fazı ile büyük mesane tümörlerinin yüzde 60-85'i tespit edilebilir, ancak daha küçük tümörler sıklıkla gözden kaçır (48).

Kontrastlı ve kontrastsız BT, evreye bakılmaksızın tüm mesane kanserli hastalar için tercih edilen yöntemlerdendir. BT kesitleri hem üst batın hem de pelvisi içermeli ve toplayıcı sistem patolojilerinin tespiti için geç faz görüntüler de alınmalıdır. BT ekstravezikal yayılım, pelvik veya lenf nodu tutulumu, visseral, pulmoner veya kemik metastazları ve üst üriner sistem tümörlerini gösterebilir. BT ile boyutu 1 cm'den küçük tümörler, trigon veya mesane kubbesinde yerleşimli olanlar gözden kaçırabilir. Mesane duvarı invazyonunun derinliğini ayırt etmek güçtür. BT'de mesane duvarının kalınlaşması kas invaziv tümör varlığını düşündürse de tanı için doku incelemesi gereklidir. Buna karşılık ekstravezikal yağ dokusunu veya çevre yapıları tutan lokal ileri tümörleri daha az invaziv tümörlerin ayrımında yüzde 80'e yakın doğruluk payı vardır. Bu özellikleri ile günümüzde intravenöz pyelografinin yerini almıştır (49). Uzak metastaz araştırmasında PET ile birlikte kullanılmaktadır.

Sistoskopi mesane kanserinin tanısı ve evrelemesinde altın standarttır. Bu işlem esnek bir sistoskopi ile yapılır, kanama ve enfeksiyon gibi riskler minimum düzeydedir. İlk (tanısal) sistoskopiye görülen herhangi bir tümör veya şüpheli lezyona histolojiyi belirlemek için biyopsi yapılmalıdır. Submukoza ve kas tabaka invazyonunun derinliğini belirlemek için

de örnekleme yapılmalıdır. İdrar sitolojisi pozitif olan ve ilk sistoskopiye mesane içinde görünür bir tümör (veya şüpheli lezyon) görülmeyen hastalarda, ilk bakıda normal görünen ürotelyum ve prostatik üretra biyopsisi yapılır. Ayrıca üreterlerin/renal pelvisin kateterizasyonu ve üst üriner sistemden sitoloji gereklidir. Mesane tümörü tanısal transüretral rezeksiyon (TUR-M) ile doğrulanan yüksek riskli hastalarda, düşük evreleme riskini ortadan kaldırmak için tekrar rezeksiyon düşünülmelidir.

Sistoskopik rezeksiyon, tümörün tamamının TUR-M prosedürü ile rezeke edilmesi durumunda aynı zamanda tedavi yöntemidir. Çalışmalarda kas invaziv tümörlerin neredeyse %25'inde TUR-M'de yeterli örnekleme yapılmadığından kas invazyonu atlanmaktadır. Bu tip durumlarda re-TUR devereğe girmektedir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kas tabakanın örneklenmediği işlemlerde, T1 evre tümörlerde, inkomplet rezeksiyonlarda ve yüksek derece tümör tespit edildiğinde re-TUR önermektedir. Amerikan Üroloji Birliği (AUA) de bunlara ek olarak yüksek riskli hastalarda (rekürren tümör, multifokal, 3 cm'den büyük) da önermektedir (50).

Evre, invaziv mesane kanserinde prognoz ve genel sağ kalım açısından en önemli bağımsız değişkendir. Mesane kanserinin evrenmesinde tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) sisteminin sekizinci baskısı (2017) kullanılmaktadır. Kapsamlı patolojik evreleme için sistektomi (lenf nodu diseksiyonu ile birlikte) gereklidir. Ancak neoadjuvan tedavi uygulanacak hastalarda klinik evreleme yapılabilir. Kasa invaze olmayan kanser hastalarında (Ta, T1, Tis) evre, mesane tümörünün transüretral rezeksiyonu (TUR-M) ve mesane biyopsisi ile belirlenir. Klinik evreleme, muayene ve görüntüleme ile elde edilen bilgilerin yanı sıra sistoskopik biyopsi veya TUR-M'den sonuçlarına dayanmaktadır. Ancak sistoskopi örneklerinden elde edilen başlangıç patolojisi, radikal sistektomiye dayalı patolojik evreyi her zaman tam yansıtmayabilir. Hastaların yaklaşık %40'ında patolojik evre atlama, yüzde 22'sinde ise evrede düşme meydana gelmektedir. Standart evreleme sistemi, sistektomi örneklerinin patolojik çalışmalarına dayanan TNM sistemidir (Tablo 2.1) (51). Bu evreleme sistemi ürotelyal karsinom, skuamöz hücreli karsinom, undiferansiye karsinom ve adenokarsinomda uygulanabilir.

“T” evresi tümörün mesane duvarının katmanlarına, perivezikal alana ve çevre organlara invazyonu belirleyicidir (Şekil 2.2). Evrelemeden elde edilen en önemli prognostik belirleyici, tümörün organa sınırlı ($\leq T2$) olup olmamasıdır ($\geq T3$). Ameliyat öncesi kas invazyonunun derecesini belirlemek için mevcut yöntemlerin doğruluğu orta düzeydedir.

“N” evresi lenf nodlarına yayılım ile belirlenir. Nodal evre, ilgili lenf nodlarının sayısına ve boyutuna göre sınıflandırılır. “M” evresi ise uzak metastaza bağlıdır. Yaygın metastazların varlığı (örn. akciğer, karaciğer, kemik) sistemik tedavi ihtiyacını gösterir. Önemli ilerlemelere rağmen çoğu metastatik hasta için uzun vadeli prognoz kötüdür (52).

Tablo 2.1: Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından 2017 yılında önerilen mesane kanserlerinde TNM Evrelemesi

TNM SINIFLAMASI			
T: Primer Tümör			
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor		
T0	Primer tümöre ait kanıt yok		
Ta	Noninvaziv papiller karsinom		
Tis	Ürotelyal Karsinoma in situ: Flat Tümör		
T1	Tümör submukozaya invaze		
T2	Tümör müskülaris propriaya invaze		
	T2a	Tümör yüzeysel müskülaris propriaya invaze (iç yarım)	
	T2b	Tümör derin müskülaris propriaya invaze (dış yarım)	
T3	Tümör perivezikal yumuşak dokuya invaze		
	T3a	Mikroskopik	
	T3b	Makroskopik (ekstravezikal kitle)	
T4	Ekstravezikal tümör en az birine direk invaze: prostatik stroma, seminal vezikül, uterus, vajen, pelvik duvar, abdominal duvar		
	T4a	Ekstravezikal tümör prostatik stroma, seminal vezikül, uterus, veya vajene direk invaze	
	T4b	Ekstravezikal tümör pelvik veya abdominal duvara direk invaze	
N: Bölgesel Lenf Nodu			
Nx	Lenf nodları değerlendirilemiyor		
N0	Lenf nodu metastazı yok		
N1	Gerçek pelviste tek bölgesel lenf nodu metastazı (perivezikal, obturator, internal ve eksternal iliak veya sakral lenf nodu)		
N2	Gerçek pelviste multipl bölgesel lenf nodu metastazı (perivezikal, obturator, internal ve eksternal iliak veya sakral lenf nodu metastazı)		
N3	Ana iliak lenf nodlarında metastaz		
M: Uzak Metastaz			
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
	M1a	Uzak metastaz ana iliakların ötesindeki lenf nodlarına sınırlı	
	M1b	Lenf nodu dışındaki uzak metastazlar	
Evreleme			
Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2a, T2b	N0	M0
Evre 3a	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T4a	N1	M0
Evre 3b	T1, T4a	N2, N3	M0
Evre 4a	T4b	N(herhangi)	M0
	T(herhangi)	N(herhangi)	M1a
Evre 4b	T(herhangi)	N(herhangi)	M1b

2.3. MULTİPARAMETRİK MESANE MRG

2.3.1. Çekim Zamanlaması

Geçirilmiş TUR-MT işlemi, intravezikal Bacille Calmette-Guerin (BCG) veya kemoterapi uygulaması, mesanede ve perivezikal dokuda ödem ve inflamasyon oluşturarak tümörün ayırt edilmesini zorlaştırabilir. Bunun yanında tespit edilen tümörün lokal evresinin daha fazla sanılmasına neden olabilir. Mesane duvarındaki bu reaktif değişiklikleri önlemek veya öngörmek mümkün olmadığından, MRG zamanlaması TUR-MT, biyopsi veya intravezikal tedavilerden önce veya en az 2 hafta sonra olmalıdır.

Çekim sırasında mesanede hava olması (geçirilmiş sistoskopiye bağlı veya sonda kaynaklı), duyarlılık artefaktı yaratarak özellikle difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde (DAG) sorunlara neden olabilir. Mümkünse, sistoskopi veya Foley sondanın çıkarılması sonrası 2-3 günlük bir süre bırakılması önerilir.

2.3.2. Hasta Hazırlığı

İşlem öncesinde antispazmodik ajanlar verilerek barsak hareketlerine bağlı artefaktlar, gazlar nedeniyle oluşan duyarlılık artefaktları azaltılabilir. Çekim esnasında mesanenin optimal dolu olması, mesane duvar katmanlarının doğru görüntülenebilmesi ve katlantı olmaması için oldukça önemlidir. Bunun için hasta çekimin 1-2 saat öncesinden itibaren idrarını yapmamalıdır. 30 dk öncesinden çekime kadar 500-1000ml su içmesi söylenmelidir. Mesanenin aşırı distandü olması durumunda ise hasta konforu bozulur, hareket artefaktları oluşabilir. Ayrıca fazla distansiyon durumunda ince plak tarzındaki mesane tümörlerinin görülmesi zorlaşır (53).

2.3.3. Çekim Protokolü

Doğru bir değerlendirme ve detaylı inceleme için yüksek uzaysal çözünürlük ve sinyal-gürültü oranına sahip en az 1,5 Tesla MRG cihazlar kullanılması gerekmektedir. Coil olarak da yine çok kanallı faz diziliimli eksternal yüzeyel sargı önerilmektedir.

Multiparametrik MRG VI-RADS skorlaması için temel yöntemdir. T2 ağırlıklı (T2A) sekans, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve ADC haritası ile dinamik kontrastlı inceleme (DKİ) skorlama için kullanılan temel sekanslardır. Tüm serilerde görüntü alanına girmesi önerilen yapılar; üreterlerin distal kesimleri, mesane, proksimal üretra, pelvik lenf nodları, hasta erkek ise prostat ve kadın ise komşu pelvik organlardır (uterus, overler, vajen

gibi). T1 ağırlıklı (T1A) sekans ise özellikle mesane lümenindeki olası hemorajiyi ve varsa kemik metastazlarını belirlemede kullanılabileceğinden protokole eklenmelidir.

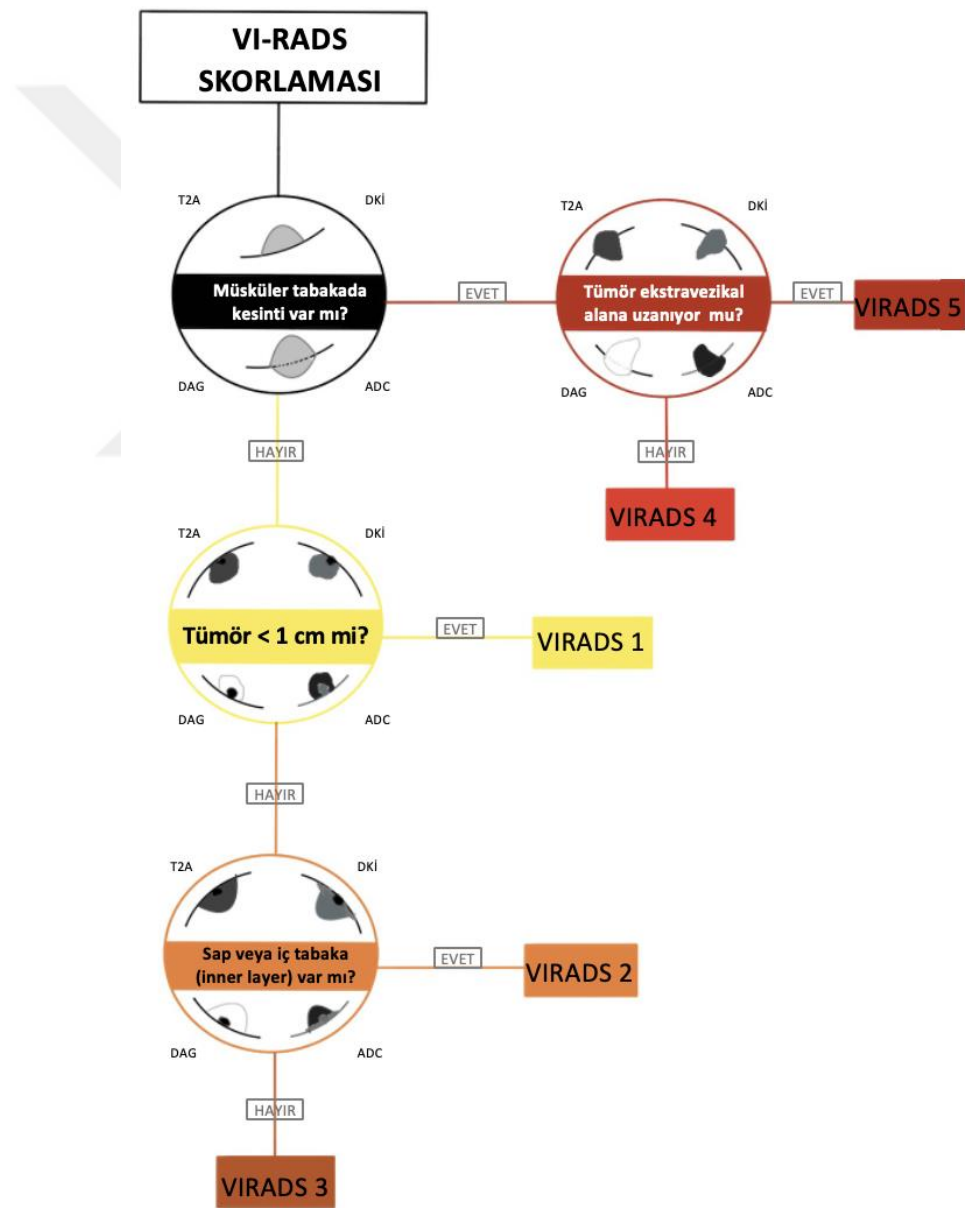
İncelemenin ilk aşaması olan T2A sekans yağ baskılama olmadan, en az iki düzlemde, mümkünse her üç düzlemde (aksiyel, sagittal ve koronal), iki boyutlu, hızlı spin eko (Fast spin echo-FSE veya Turbo spin echo-TSE) teknik ile elde edilmelidir. Üç boyutlu T2 seriler şart olmayıp iki boyutlu çekime ek olarak alınabilir. Eğer protokole eklenip izotropik voksel kullanılarak çekim yapılırsa, tümör tabanına dik reformat görüntüler elde edilerek inceleme kalitesi arttırılabilir. Klasik 2B-FSE sekans için, optimal çözünürlüğü en üst düzeyde tutmak için 3-4 mm'lik kesit kalınlığı ideal olacaktır.

Skorlamanın diğer iki temel sekansından biri dinamik kontrastlı incelemedir. Yağ baskılamalı T1 GRE sekans için iki veya üç boyutlu çekimlerin her ikisi de kullanılabilsede yüksek uzaysal çözünürlük elde etmek için 3D tercih edilmelidir (54). Dinamik çekim için önce kontrastsız T1 görüntü alınır. Ardından Gadolinyum bazlı bir kontrast ajanı 1,5-2,0 ml/sn hız ile hasta kilogramına 0,1 mmol olacak şekilde enjektör kullanılarak uygulanır. Kontrast sonrası serum salin ile yıkama yapılır (55). İlk kontrastlı görüntü, enjeksiyondan 30 saniye sonra alınır ki bu erken arteryel faz iç tabakanın tümörden ayrımında önemlidir. Daha sonra tümör kontrastlanmasını da takip etmek için her 30 saniyede bir olacak şekilde dört ila altı kez daha kontrastlı görüntüleme yapılır. Kontrastlı 3B-GRE çekimlerde izotropik voksel kullanılırsa T2 sekansa benzer şekilde tümör eksenine göre reformat görüntüler oluşturulup değerlendirmeye katkı sağlanabilir. Geç faz görüntülerin invazyon değerlendirmesine yararı gösterilmemiştir. Çünkü mesane duvar tabakaları ile tümör arasındaki ayrım güçleşir.

VI-RADS skorlamasında üçüncü ve son temel sekans difüzyon ağırlıklı görüntülemedir (DAG). DAG, su moleküllerinin dokulardaki geçişinin ölçülmesiyle elde edilir. Mesaneye yönelik mpMRG protokolünde kritik bir role sahiptir. Difüzyon haritaları oluşturmak için çeşitli teknikler vardır. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan teknik spin-eko eko-düzlemsel görüntülemedir (SE-EPI). Mesane kanserini komşu dokulardan daha iyi ayırt etmek için yüksek 'b' değeri (800–1000 s/mm²) ile oluşturulması önerilmektedir. Ancak çok yüksek bir b değerine sinyal-gürültü oranını bozabileceğinden gerek yoktur (56). Uzaysal çözünürlüğü maksimumda tutarken sinyal-gürültü oranını da bozmamak doğru görüntü kalitesine sahip DAG seriler için önemlidir. Bununun yolu da uyarımların sayısının arttırılması, kısa eko süresi kullanımı, matris ve voksel boyutunun doğru seçilmesidir. DAG'nin genel bir sorunu anatomik detayların seçilmesindeki zorluktur. Bu nedenle, T2A

görüntülemeyi temel alan bir sekans olan DAG'yi yorumlarken T2A sekans üzerinden anatomik oryantasyonu sağlamak faydalı olacaktır.

Kantitatif ölçüm isteğe bağlı olarak eklenebilir. Çalışmalar, MRG ile tümörü değerlendirirken objektif bir belirteç olarak difüzyon katsayısı (ADC) ve perfüzyon eğrileri gibi nicel ölçümler üzerinde durmuştur. Perfüzyon ağırlıklı görüntülemeye k-trans ölçümü ile tümör neoanjiyogenezine paralel olarak görülen kapiller geçirgenlik ölçümü diğer bir alternatiftir. Birçok yazar da ADC değerlerinin tümör derecesi ile farklılık gösterdiğini bildirmiştir. Genel kabul görmüş ve klinik kullanıma girmiş sayısal bir parametre ise henüz yoktur (53).



Şekil 2.3: VI-RADS skorlamasında pratik yaklaşım

2.4. VI-RADS SKORLAMASI

VI-RADS, multiparametrik MRG sekansları kullanılarak mesane kanserinin değerlendirilmesine yönelik yapılandırılmış bir raporlama şemasıdır. Mesane lezyonunun kas invazyonuna yönelik standart ve sistematik bir yaklaşım önermektedir. Genel bir invazyon risk skoru oluşturmak için T2A görüntü, DAG ve DKİ sekanslar kullanarak tümörlerin kategorizasyonu önerilmektedir.

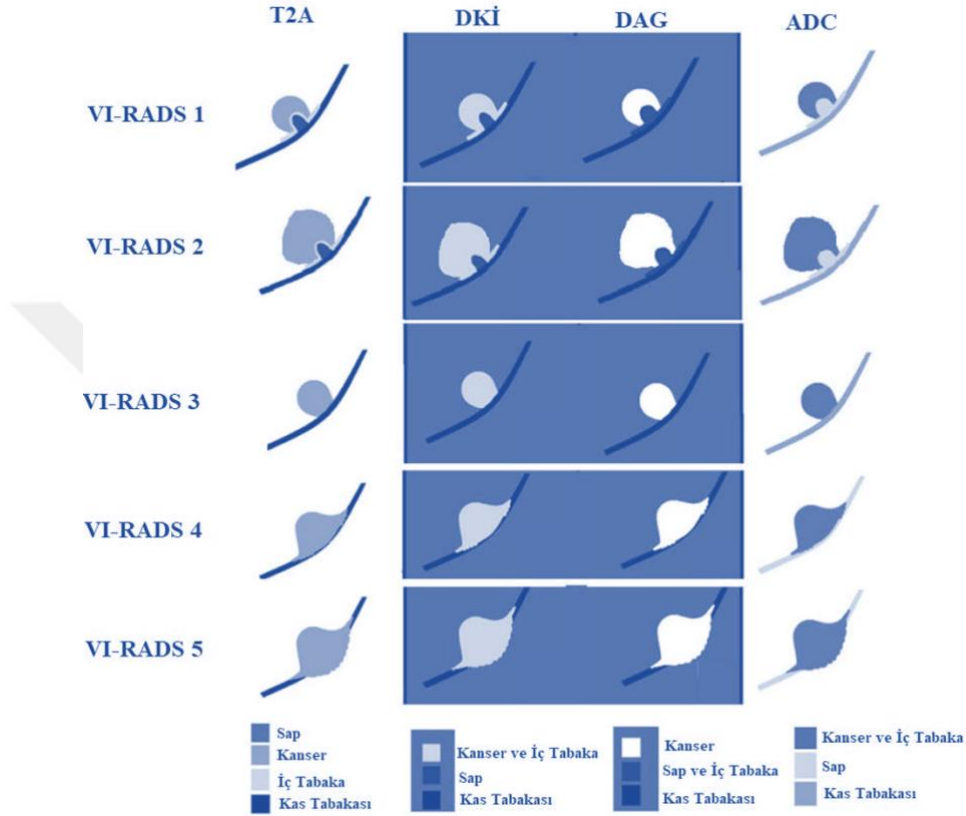
Normal bir mesane mukozası/iç tabakası, DKİ sekansta erken fazda kontrastlanma gösterir. Patolojik değilse T2A ve DAG sekanslarında normal mesane mukozası görülmez. Ancak ödem veya inflamasyona bağlı olarak görünür hale geldiyse T2A görüntülerde yüksek sinyalde ve DAG'de ise düşük sinyalli olarak görülebilir. Muskülaris propria tabakası ise T2A görüntülerde hipointens görülür ve DKİ'de erken kontrastlanma beklenmez. Kas tabakasının iç ve dış katmanlarını ayırt etmek zordur, ancak en içteki kas tabakası düşük T2 sinyali, daha dıştaki kısım ise orta yoğunlukta sinyalde görülebilir (55).

2.4.1. T2 Ağırlıklı Görüntüleme Değerlendirilmesi

T2A sekans VI-RADS değerlendirmesinde ilk incelenecek MRG görüntüsü olmalıdır. İntravezikal lezyonlar, mesane lümeninde bulunan hiperintens idrar ve hipointens kas tabakasının arasında bir sinyal özelliği gösterir. Tümör lokasyonu ve morfolojisi de bu sekans üzerinden belirlenebilir. T2A görüntülerde kas tabakasının oluşturduğu normal hipointens hatta kesinti olması kas invazyonunu düşündürebilir (Şekil 2.3). T2A görüntüler kullanılarak yapısal kategori belirlenirken dikkat edilecek hususlar şu şekildedir:

1. Yapısal kategori 1: Muskülaris proprianın bütünlüğünü koruduğunu gösteren, kesintisiz hipointens kas tabakası (lezyon <1 cm olmalı, saplı veya sapsız ekzofitik tümör, kalınlaşmış iç tabaka eşlik edebilir)
2. Yapısal kategori 2: Muskülaris proprianın bütünlüğünü koruduğunu gösteren, kesintisiz hipointens kas tabakası (lezyon >1 cm olmalı, saplı ekzofitik tümör veya hiperintens kalınlaşmış iç katmana sahip sesil/geniş tabanlı tümör)
3. Yapısal kategori 3: Muskülaris proprianın oluşturduğu hipointens katmanda net bir kesinti izlenmeyen, kategori 2'ye ait bulguların olmadığı, sapsız ekzofitik tümör veya hiperintens kalınlaşmış iç tabakası olmayan sesil/geniş tabanlı tümör

4. Yapısal kategori 4: Ara sinyal intensitesine sahip tümör dokusunun muskularis propriaya uzandığını düşündüren şekilde hipointens kas tabakasında kesinti olması
5. Yapısal kategori 5: Ara sinyal intensitesine sahip tümörün tüm mesane duvarını kat ederek ekstrevezikal dokulara invazyon gösterdiği tümör



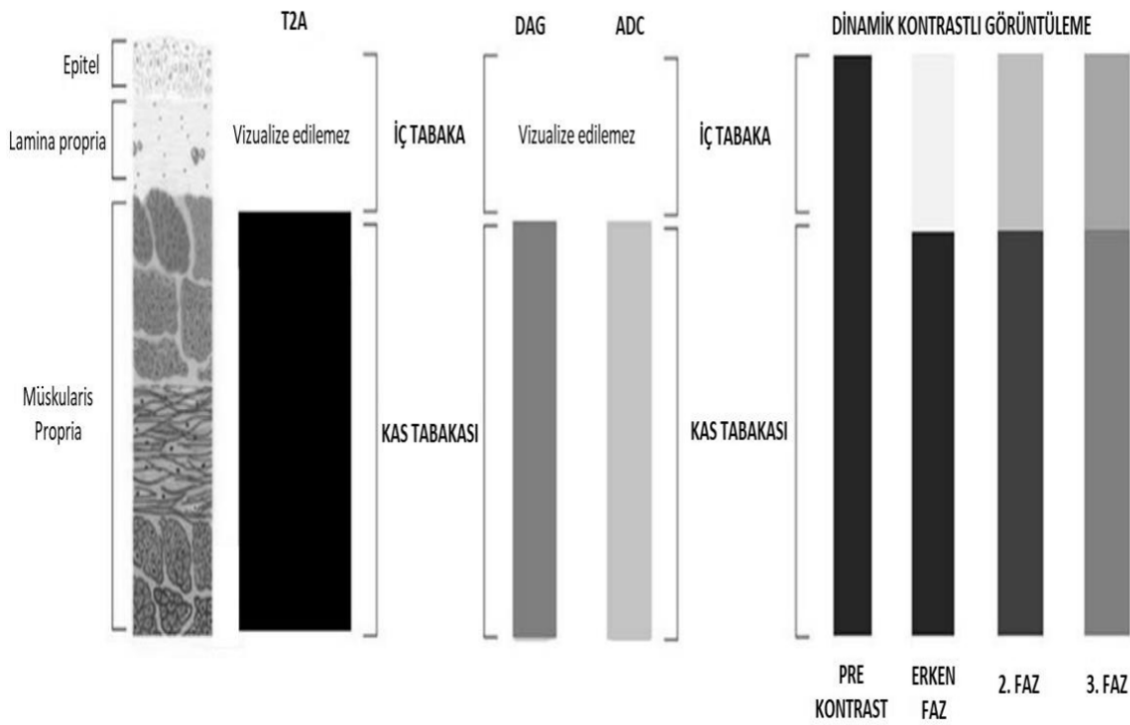
Şekil 2.4: T2A, DKİ, DAG, ADC sekanslarda VI-RADS algoritmasının skor 1 ile 5 arasında gösterimi (53).

2.4.2. Dinamik Kontrastlı İncelemenin Değerlendirilmesi

DKİ'de tümör ve iç tabaka erken arteriyel fazda kontrastlanır. Her iki yapı aynı anda ve derecede kontrastlanabilir. Muskularis propria ise erken fazda kontrastlanma göstermez. Tümörün altında hipointens bir hat olarak ayırt edilir. Kontrastlı seriler için kategoriler aşağıdaki gibidir:

1. DKİ kategori 1: Muskularis propriada tümöre ait olabilecek erken kontrastlanma olmaması (T2A kategori 1 kriterlerine uyan lezyonlar)
2. DKİ kategori 2: Muskularis propriada tümöre ait olabilecek erken kontrastlanma olmaması ve eşlik eden iç tabakaya ait erken kontrastlanma görülmesi (T2A kategori 2 kriterlerine uyan lezyonlar)

3. DKİ kategori 3: Kategori 2 bulgularının olmaması (T2A kategori 3 kriterlerine uyan lezyonlar) ve muskularis propriaya tümör invazyonunu düşündürür belirgin kesinti görülmemesi
4. DKİ kategori 4: Tümöre ait erken kontrastlanmanın fokal olarak muskularis propriaya uzanması
5. DKİ kategori 5: Tümöre ait erken kontrastlanmanın tüm mesane duvarına ve ekstravezikal yağ dokusuna uzanması



Şekil 2.5: Mesane duvarının histolojik tabakalarının T2A, DAG, ADC ve DKİ görüntülemesinde sinyal karşılığı (53)

2.4.3. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme ve ADC'nin Değerlendirilmesi

Mesane tümörü DAG sekansta hiperintens, ADC haritada ise hipointens olarak görülür. Muskularis propria ara sinyalde izlenir. Var ise tümör sapı ve iç katman DAG'de hipointens olarak ayırt edilir. DAG ve ADC görüntüler üzerinden kategoriler şu şekilde belirlenir:

1. DAG kategori 1: DAG'de ara sinyal intensitede, kesintiye uğramamış muskularis propria (DAG'de hiperintens ve ADC'de hipointenstir, lezyon <1 cm olmalıdır, saplı veya sapsız olabilir, DAG'de hipointens kalınlaşmış iç tabaka eşlik edebilir)

2. DAG kategori 2: DAG'de ara sinyal intensitede, kesintiye uğramamış muskularis propria (DAG'de hiperintens ve ADC'de hipointens, lezyon >1 cm olmalıdır, DAG'de hipointens sap ve/veya hipointens kalınlaşmış iç tabaka olması ya da düşük/orta sinyalde kalınlaşmış iç tabakası olan geniş tabanlı/sesil tümör)
3. DAG kategori 3: Kategori 2 bulgularının olmaması (T2A kategori 3 kriterlerine uyan lezyonlar) ve muskularis propriaya tümör invazyonunu düşündürür belirgin kesinti görülmemesi
4. DAG kategori 4: DAG'da hiperintens ve ADC'de hipointens, fokal olarak muskularis propriaya uzanan tümör
5. DAG kategori 5: DAG'de hiperintens ve ADC'de hipointens, tüm mesane duvarına ve ekstraprezikal yağa uzanan tümör

Tablo 2.2: 1,5 Tesla MRG için önerilen örnek çekim parametreleri

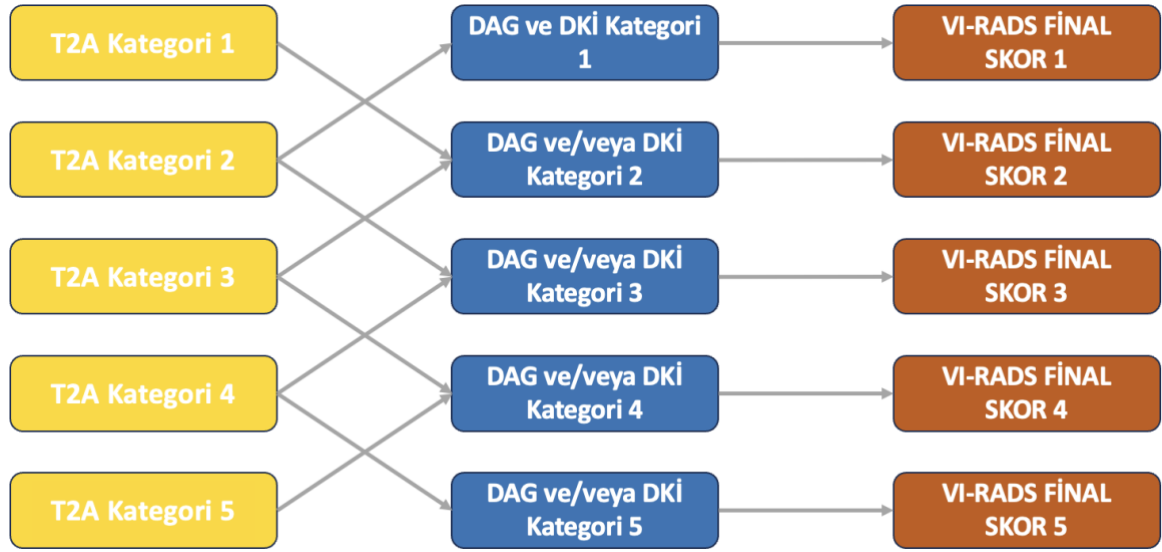
1,5 TESLA	T2A	DAG	DKİ
TR (ms)	5000	4500	3.3
TE (ms)	80	88	1.2
FA (derece)	90	90	13
FOV (cm)	23	27	35
Matriks	256x189-259	128x109	256x214
Kesit kalınlığı (mm)	4	4	4
Kesit aralığı (mm)	0-0.4	0-0.4	0
NEX	1-2	10-15	1
b değeri		0-800-1000	

2.4.4. Final VI-RADS skorunun belirlenmesi

T2A, DAG ve DKİ sekanslardan teker teker belirlenen kategoriler kullanılarak bir ile beş arasında yer alan final VI-RADS skoru elde edilir. Belirlenen bu sonuç skoru kas invazyon olasılığını ortaya koyar. (Şekil 2.6). İnvazyon riski belirlenirken dominant sekanslar DAG (birincil) ve DKİ'dir (ikincil; özellikle DAG optimal değilse). T2A sekans, özellikle kategori 1 ila 3 arasında ilk belirleme sırasında faydalıdır:

Final skora göre VI-RADS 1 ve 2 olarak kategorize edilen tümörlerin kas invazyon riski düşüktür. VI-RADS skoru 3 olan lezyonlar ise kas invazyonu açısından belirsizdir. VI-

RADS 4 ve 5 tümörler ise çok yüksek ihtimalle kas tabakasına invazyon gösterdiği düşünülür (53,57).



Şekil 2.6: VI-RADS skortlama sisteminde final skorun belirlenme şeması (57)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

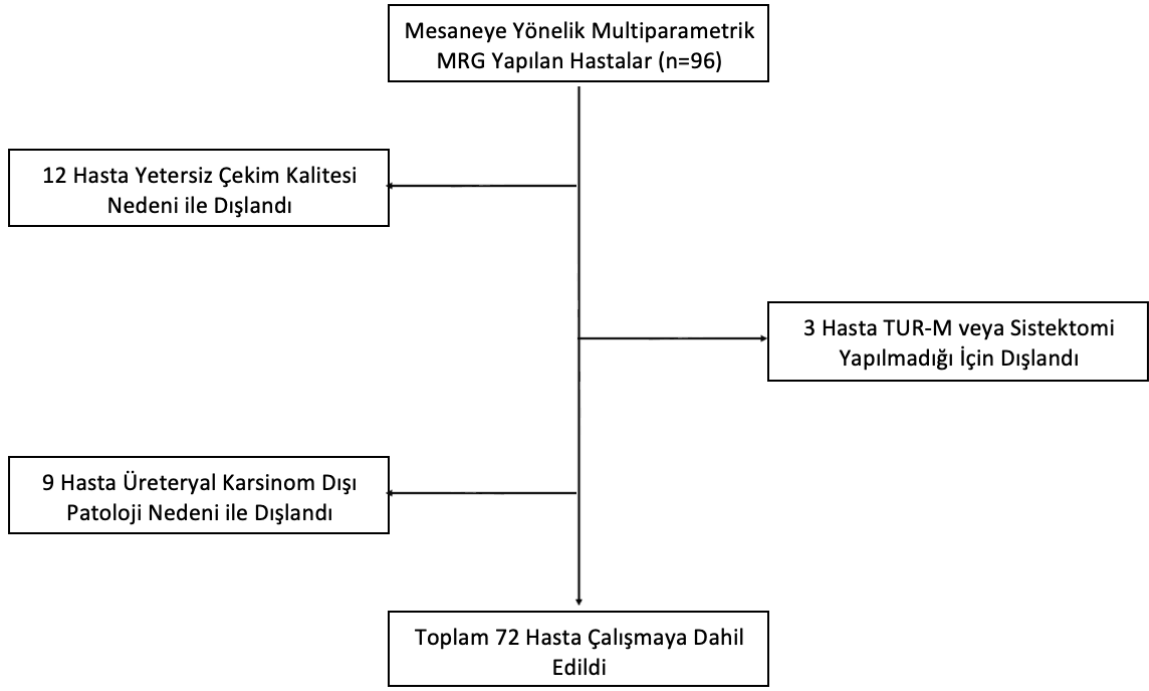
Bu tez için yapılan araştırma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Radyoloji ve Üroloji kliniklerinde yürütülmüştür.

3.1. ETİK KURUL ONAYI

2022/0253 protokol numaralı “Lezyon Sferisitesinin Mesane Tümörlerinde Kas İnvazyonu Öngörmede VI-RADS Skorlama Sistemine Katkısı” isimli çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı’nın 27.04.2022 tarihli kararı ile etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Mart 2022 - Ekim 2023 yılları arasında Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Üroloji bölümünde mesane kanseri şüphesi nedeni ile TUR-M ve/veya sistektomi planlanan hastalar operasyon öncesinde radyoloji kliniğimize multiparametrik Mesane MRG çekimi için yönlendirildi. MRG çekimi için kontrendikasyon bulunan (kontrast madde alerjisi, MR uyumsuz implant bulunan olgular) olgular çekim için kabul edilmedi. Toplam 96 hastaya MR çekimi yapıldı. Cerrahi olarak veya TUR-M ile örneklenmeyen 3 hasta, patoloji raporuna göre mesane kanseri olmayan 9 hasta ve optimal çekim protokolünde görüntülenemeyen 12 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak toplam 72 MK’lı hasta VI-RADS’a göre raporlandırıldı. Patolojik verilerle karşılaştırılarak multiparametrik mesane görüntüleme ile mesane kanserinin lokal evrelemesinin saptanabilirliği değerlendirildi.



Şekil 3.1: Çalışmaya dahil edilen ve dışlanan hasta şeması

Dahil Edilme Kriterleri:

- 01.03.2022 - 31.10.2023 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği'nde mesane kanseri nedeni ile TUR-MT işlemi uygulanmış hastalar
- Sistoskopi işlemi öncesinde mesaneye yönelik multiparametrik manyetik rezonans görüntülemesi yapılan hastalar
- Görüntülemesi VI-RADS protokolüne uygun olarak yapılmış hastalar
- TUR-MT sonucu histopatolojik incelemesi mesane kanseri ile uyumlu sonuçlanan hastalar

Dışlama Kriterleri

- TUR-MT sonucu mesane kanseri dışı patolojik tanı alan hastalar
- Görüntü kalitesi değerlendirme için yeterli bulunmayan hastalar
- Görüntüleme ile mesane kanseri ön tanısı almasına rağmen hastanemizde opere olmayan hastalar.

3.3. GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ

Çekimler 1.5 Tesla GE Optima MR450w ve MR360 (General Electric, Chicago, Illinois, USA) marka cihaz ile pelvik koil kullanılarak yapıldı. Sekanslar VI-RADS'a uygun olarak ayarlandı ve raporlama her hastanın raporunda VI-RADS skorlaması belirtildi. Kullanılan sekans parametreleri aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 3.1: Çalışmamızda kullanılan multiparametrik mesane MRG sekans parametreleri

Aksiyel T2A TSE: TE 139, TR 7594, FA 160, kesit kalınlığı 4 mm.
Koronal T2A TSE: TE 130, TR 6873, FA 160, kesit kalınlığı 4 mm.
Sagittal T2A TSE: TE 103, TR 3076, FA 160 derece, kesit kalınlığı 4 mm.
Aksiyel DAG (b 50, 800, 1000): TE 78, TR 6077, kesit kalınlığı 5 mm.
Dinamik kontrastlı T1A aksiyel: TE 3,126; TR 6,14; FA 12 derece, kesit kalınlığı 1,5 mm
Sagittal kontrastlı T1A: TE 11,46; TR 560, FA 160, kesit kalınlığı 3,5 mm,

Çalışmamızda MRG ile multipl lezyon tespit edilen hastalarda, en yüksek VI-RADS kategorisine sahip lezyon değerlendirmeye alınmıştır.

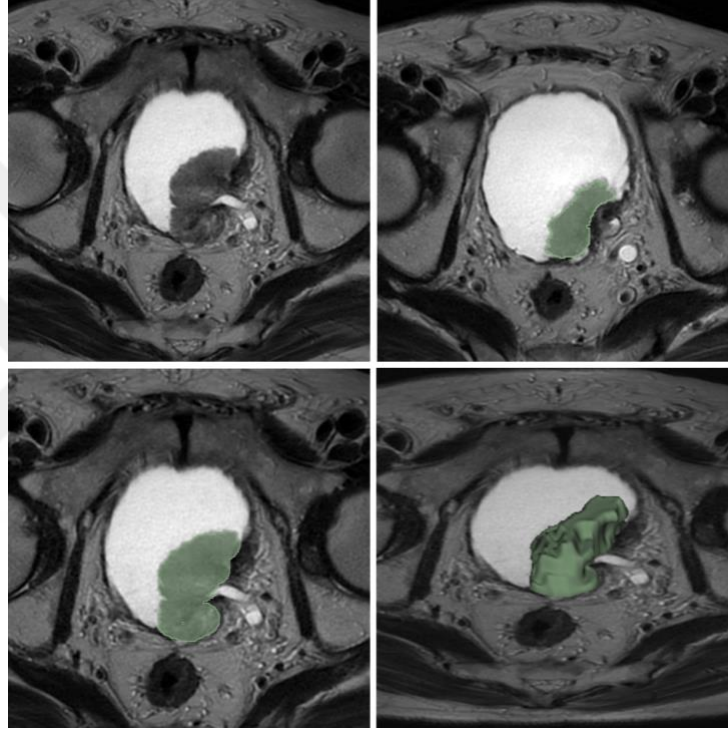
3.4. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Mesaneye yönelik yapılan mpMRG serileri hastanın sistoskopi bulguları ve patoloji sonuçları bilinmeden değerlendirildi. İlk olarak kitlenin tespit edilerek lokalizasyonu belirlendi. Ardından T2A sekansına ait görüntülerden her üç planda kitlenin üç akstaki (transvers, anteroposterior ve kraniyokaudal) en uzun boyutları kaydedildi. Bu değerlerin çarpımını 0,52 katsayısı ile de çarpılarak hacim verisi bulundu.

Çalışmaya alınan tüm hastalara ait lezyonlar Panebianco ve ark. tarafından tanımlanan VI-RADS kriterlerine göre sırasıyla T2A, DAG, ADC ve DKİ sekanslarından değerlendirildi (53). Temel olarak tümör invazyonu nedeniyle müsküler tabakada kesinti var mı, tümör çapı 1 cm'den büyük mü, tümörün sap veya iç tabaka (inner layer) olarak tanımlanabilecek bir komponenti var mı ve tümör ekstravezikal alana uzanıyor mu soruları yanıtlandı. Bu verileri üzerinden her bir sekans için belirlenen skor ve tümörün final VI-RADS skoru hesaplandı.

3.5. TÜMÖR SFERİSİTESİNİN ÖLÇÜMÜ

Tümör sferisitesinin kantitatif olarak belirlenmesi için öncelikle tümörün hacimsel olarak segmentasyonu gerekmektedir. Hastaların MRG  ekimlerinden T2A aksiyel sekanslar indirilerek açık kaynaklı bir program olan 3D Slicer (<https://download.slicer.org> ile erişilebilir)’a yüklendi. Segment Editör uygulamasında ‘Level Tracing’ opsiyonu kullanılarak yarı otomatik şekilde tüm kesitlerde tümör konturları belirlendi. Ardından Radiomics uygulamasındaki ‘First Order’  zellikler dökümente edildi. Bunlar içerisinden tümör sfesitesi, tümör yüzey alanı ve yüzey alanının hacime oranı kaydedildi.



Şekil 3.2: Aksiyel T2A görüntüde kitle, segmentasyonu ve 3B görünümü

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 programı kullanıldı. Sürekli de i kenlerde standart sapma, ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerleri; kategorik de i kenlerde ise sayı ve yüzde verildi. Sürekli de i kenlerde bağımsız iki grup karşılaştırması normal dağılım koşulu sağladığı için Student T testi kullanıldı.

Kas invazyonunun VI-RADS ile ilişkisi Ki-kare testi ile incelendi. Kas invazyonu için sınır kategori VI-RADS ≥ 3 ve ≥ 4 olacak şekilde iki senaryo halinde değerlendirildi. VI-RADS skorlarının öngörü başarısında VI-RADS 2,3,4 veya 5 şeklinde alınan grupların başarısı duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri ile hesaplanmıştır.

Tümör sferisitesinin kas invazyonu ile ilişkisi bağımsız t testi ile araştırıldı. Tümör sferisitesi - kas invazyonu arasındaki ilişkide eşik değeri belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi kullanıldı. Tümör boyutunun kas invazyonu ile ilişkisi ise Mann-Whitney U testi ile araştırıldı. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Çalışmaya toplam 72 hasta dahil edildi. Katılımcıların 59'u erkek ve 13'ü kadındı. Hastaların yaşları 33'ten başlayıp 89'a kadar değişmekteydi. Grubun ortalama yaşı $66,4 \pm 10,7$ yıl idi. Çalışmamızda 15 (%21) hastada görüntüleme ile birden fazla tümör izlenmiş, kalan 57 kişide ise tek lezyon bulunmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların VI-RADS skorlarında göre demografik özelliklerinin dağılımı

Karakteristik	VI-RADS 1 (n=6)	VI-RADS 2 (n=21)	VI-RADS 3 (n=25)	VI-RADS 4 (n=9)	VI-RADS 5 (n=11)	n=72
Yaş						
Ortanca	59	65	69	73	67	67
Aralık	50-63	33-81	50-85	64-89	59-86	33-89
Cinsiyet						
Kadın	0	6	3	0	4	13
Erkek	6	15	22	9	7	59
Lezyon Sayısı						
Tek	6	14	20	7	10	57
Çok	0	7	5	2	1	15
T Evresi						
Ta	5	12	15	1	0	33
T1	1	9	9	3	0	22
T2	0	0	1	5	10	16
T4	0	0	0	0	1	1

Çalışmadaki hastaların 11 (%15,3) 'inde sistektomi yapılmış olup kalan grupta ise kesin tanıya yalnızca TUR-MT ile ulaşılmıştır. Bu hastaların 17 (%23,6)'sinde tümör kas tabakasına invazyon gösterirken, 55 (%76,4) vakada kas invazyonu görülmedi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Mesane tümörlerinin evrelerine göre dağılımı

Tümörlerin evreleri	Sayı	Yüzde (%)
Ta- Tis-T1 (Kas invazyonu olmayan)	55	76,4
T2-T3-T4 (Kas invazyonu olan)	17	23,6

Ta: non-invaziv kanser, Tis: karsinoma in situ

Hastaların histopatolojik sonuçlarına göre tümörlerin 33 (%45,8)'ünün evresi Ta, 22 (%30,6)'sinin de T1 olarak bulunmuştur.

4.2. MULTİPARAMETRİK MESANE MRG BULGULARI

Mesane tümörlerinin boyutları T2A sekans üzerinden en uzun ekseninde ölçülmüştür. Her üç planda ölçülen tümör boyutları üzerinden hacim hesaplaması yapılmıştır. Tümör çapının ortanca değeri 1,9 cm (çeyrekler arası aralık: 1,3 – 3,1) olarak hesaplanmıştır. En küçük tümör 2 mm bulunmuştur. En büyük tümör çapı ise 96 mm ölçülmüştür. Tümör hacimleri için ortanca değer 3,57 cm³tür (çeyrekler arası aralık: 1,12 – 10,6). En küçük hacimli tümör 0,09 cm³, en büyük hacimli tümör ise 347,9 cm³ boyutundadır.

Hastaların VI-RADS skorlarına bakıldığında; T2A sekansa göre skoru VI-RADS 1 olarak değerlendirilen 6 hasta ve VI-RADS 2 olarak değerlendirilen 26 hastanın hiçbirinde TUR-MT sonucu ile kas invazyonu görülmedi. T2A görüntülere göre VI-RADS 3 olarak sınıflandırılan 18 hastanın yalnızca 2 (%11,1)'sinde kas doku invazyonu bulundu. Yine T2A görüntüler üzerinden VI-RADS 4 olarak değerlendirdiği 11 hastanın 7 (%63,6)'inde kasa invaziv tümör tespit edildi. Son olarak T2A'da VI-RADS 5 olarak değerlendirilen 11 hastanın tamamında kanser kas dokusunu invaze etmişti.

Kontrastlı serilere göre VI-RADS skorlarına bakıldığında; skoru VI-RADS 1 olarak değerlendirilen 6 hasta ve VI-RADS 2 olarak değerlendirilen 22 hastada da biyopsi sonucu kas invazyonu yoktu. DKİ'ye göre VI-RADS 3 olarak sınıflandırılan 21 hastanın yalnızca 1 (%4,7)'inde kas tabakasına invazyon mevcuttu. Yine kontrast sonrası seriler üzerinden VI-RADS 4 olarak değerlendirdiği 10 hastanın 5 (%50)'inde kasa invaziv tümör vardı. Son olarak DKİ'ye benzer şekilde kontrastlı serilerde VI-RADS 5 olarak değerlendirilen 11 hastanın tümü kasa invaze tümör olarak sonuçlandı.

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde; VI-RADS skoru 1 olarak değerlendirilen 6 hasta ve VI-RADS skoru 2 olan 23 vakada histopatolojik olarak kas invazyonu görülmedi. DAG'de VI-RADS skoru 3 olan 26 hastanın yalnızca 3 (%11,5)'ünde kas dokusuna uzanan tümör mevcuttu. Yine difüzyon incelemede VI-RADS 4 olarak düşünülen 8 hastanın 5 (%62,5)'inde tümör kasa invaze idi. DAG'de VI-RADS 5 olarak değerlendirilen 9 hastanın ise tümünde kasa invaze tümör vardı.

Sonuç VI-RADS skorları değerlendirildiğinde; VI-RADS 1 ve 2 olarak belirlenen tümörlerin hiçbirinde kas invazyonu yoktu. VI-RADS 5 final skoruna ulaşan hastaların ise

tamamında tümör kas invazivdi. VI-RADS 3 olarak belirlenen 25 hastanın 1 (%4)'inde, VI-RADS 4 olarak belirlenen 9 hastanın ise 5 (%55,6)'inde tümörde kas invazyonu bulundu.

Sekanslara göre hastaların aldığı VI-RADS skorları ve kas invazyon oranları Tablo 4.3'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3: Hastaların mpMRG'de sekanslara göre VI-RADS skorları ve kas invazyon durumları

Sekanslar	VI-RADS skorları	KİOMK	KİMK
T2A	1	6	0
	2	26	0
	3	16	2
	4	7	4
	5	0	11
DAG	1	6	0
	2	23	0
	3	23	3
	4	3	5
	5	0	9
DKİ	1	6	0
	2	22	0
	3	20	1
	4	5	5
	5	0	11
Final Skor	1	6	0
	2	21	0
	3	24	1
	4	4	5
	5	0	11

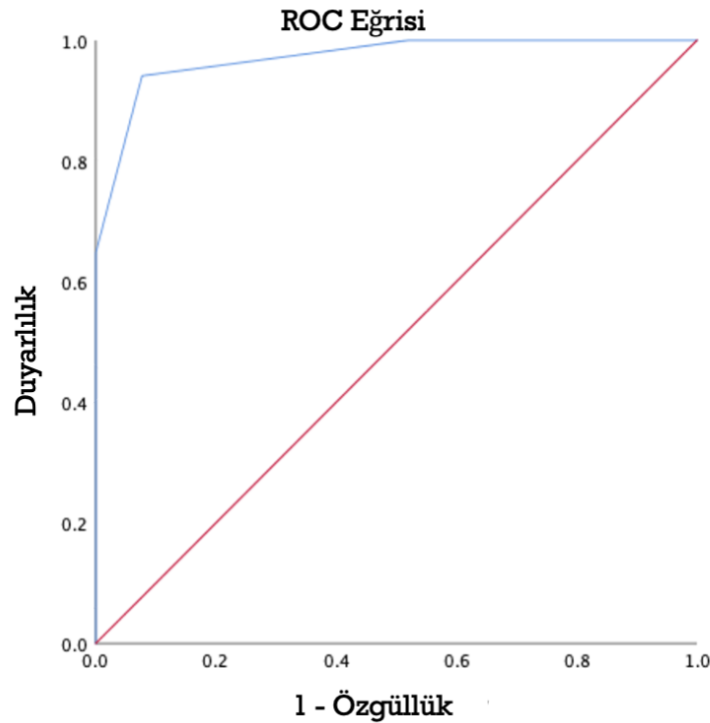
Hastaların MRG skorları TUR-MT'den elde edilen histopatolojik bulgular ile karşılaştırıldı. Mesane tümörlerinin kas invazyonunu öngörmede VI-RADS skorunun başarısı VI-RADS 1 ve 2 olarak gruplanan tümörler KİOMK, VI-RADS 3, 4 ve 5 olan tümörler KİMK şeklinde kabul edildiğinde; duyarlılık %100, özgüllük %49,09, negatif öngörü değeri (NÖD) %100, pozitif öngörü değeri (PÖD) %37,78 ve doğruluk %61,11 olmaktadır. VI-RADS skoru 1, 2 ve 3 olarak gruplanan tümörler KİOMK, VI-RADS 4 ve 5 olan tümörler KİMK şeklinde kabul edildiğinde ise; duyarlılık %94,12, özgüllük %92,73, negatif öngörü değeri (NÖD) %98,08, pozitif öngörü değeri (PÖD) %80 ve doğruluk %93,06

olmaktadır. Hastalar için kas invazyonunu öngörmekte kriterin VI-RADS ≥ 2 veya VI-RADS ≥ 3 olarak kabul edilmesi halinde ortaya çıkan başarı oranları Tablo 4.4’de özetlenmiştir.

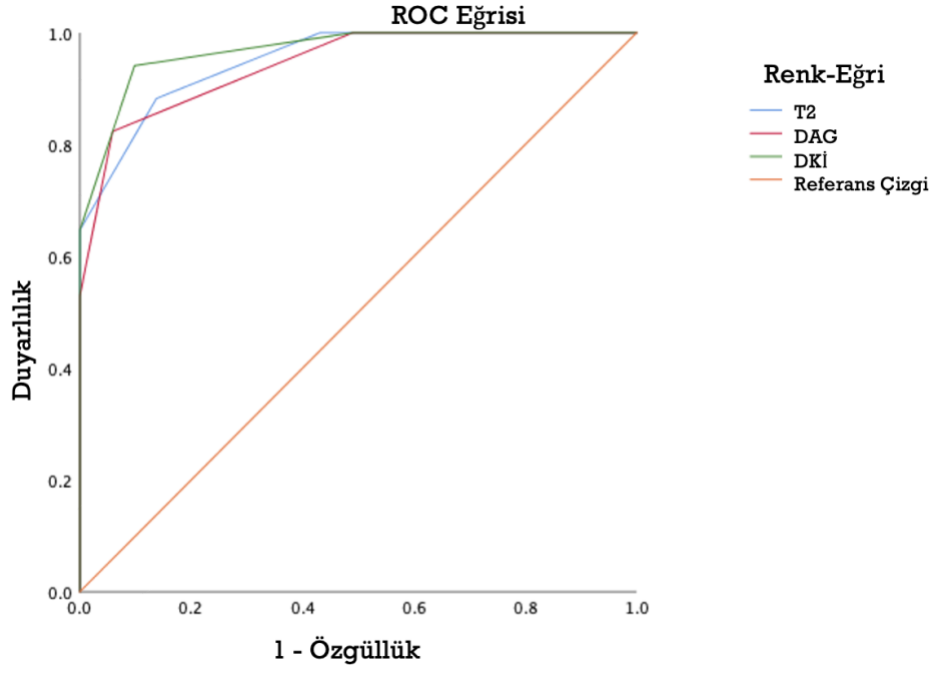
Tablo 4.4: Kas invazyonunu öngörmekte VI-RADS kategori sınırını ≥ 3 veya ≥ 4 olarak kabul edilmesine göre tanısal başarı oranları

Skor	Duyarlılık	Özgüllük	PÖD	NÖD	Tanısal Doğruluk
T2A ≥ 4	88,24	87,27	68,18	96,00	87,50
DAG ≥ 4	82,35	94,55	82,35	94,55	91,67
DKİ ≥ 4	95,45	90,57	80,77	97,96	92,00
Final Skor ≥ 4	94,12	92,73	80,00	98,08	93,06
T2A ≥ 3	100,00	58,18	42,50	100,00	68,06
DAG ≥ 3	100,00	52,73	39,53	100,00	63,89
DKİ ≥ 3	100,00	52,83	40,48	100,00	64,29
Final Skor ≥ 3	100,00	49,09	37,78	100,00	61,11

VI-RADS skoru ile histopatolojik kas invazyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında; ROC eğrisinde final VI-RADS skoru için $p < 0.01$ ve eğri altında kalan alan 0,971 (%95 güven aralığı 0,93 ile 1,00 arasında), T2A sekans için $p < 0.01$ ve 0,95 (%95 GA: 0,89-1,00), DAG sekansı için $p < 0.01$ ve EAA 0,94 (%95 GA: 0,88 - 1,00), DKİ sekansı için ise $p < 0.01$ ve EAA 0,97 (%95 GA: 0,93 - 1,00) olarak bulunmuştur.



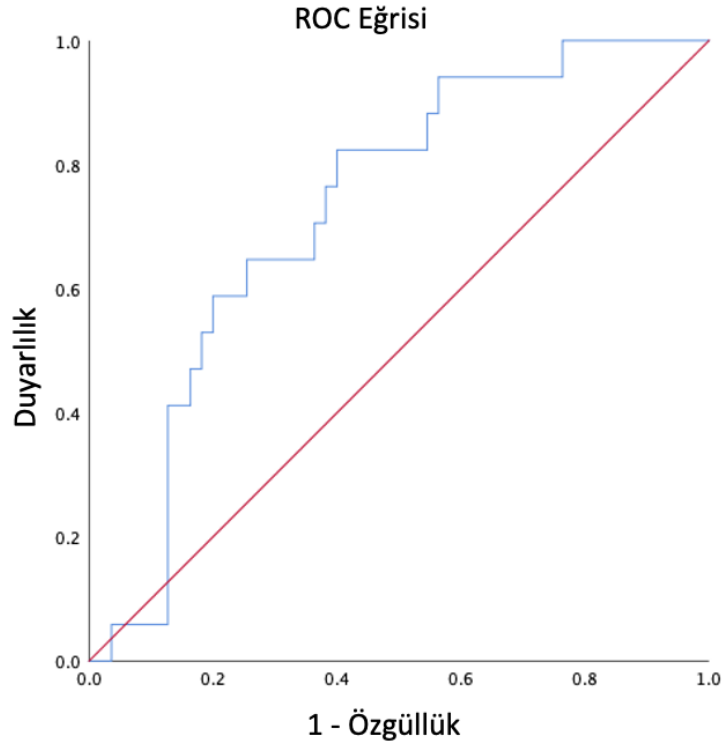
Şekil 4.1: Final VI-RADS Skoru için ROC eğrisi



Şekil 4.2: Sekanslara göre VI-RADS skorlarının ROC eğrisi

4.3. TÜMÖR SFERİSİTESİ İLE TÜMÖR EVRESİNİN İLİŞKİSİ

Kas invazyonu olan ve olmayan tümörler sferisite kat sayısına göre ROC eğrisi kullanılarak incelendiğinde $p=0,02$ ve EAA 0,753 (%95 GA; 0,630-0,877) olarak hesaplandı. Ortalama sferisite kat sayısı, kasa invaze tümörlerde 0,52 ($\pm 0,08$), kas invazyonu olmayan tümörlerde ise 0,61 ($\pm 0,11$) olarak bulunmuştur. Tümör sferisite kat sayısı kas invazyonlu tümörlerde kas invazyonu olmayanlara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.02$). ROC analizine göre sferisite kat sayısı $<0,58$ kesme değeri olarak belirlendiğinde KİOMK ve KİMK ayırımında duyarlılık %82 ve özgüllük %62 olmaktadır.



Şekil 4.3: Tümörlerin sferisite kat sayısının ROC eğrisi

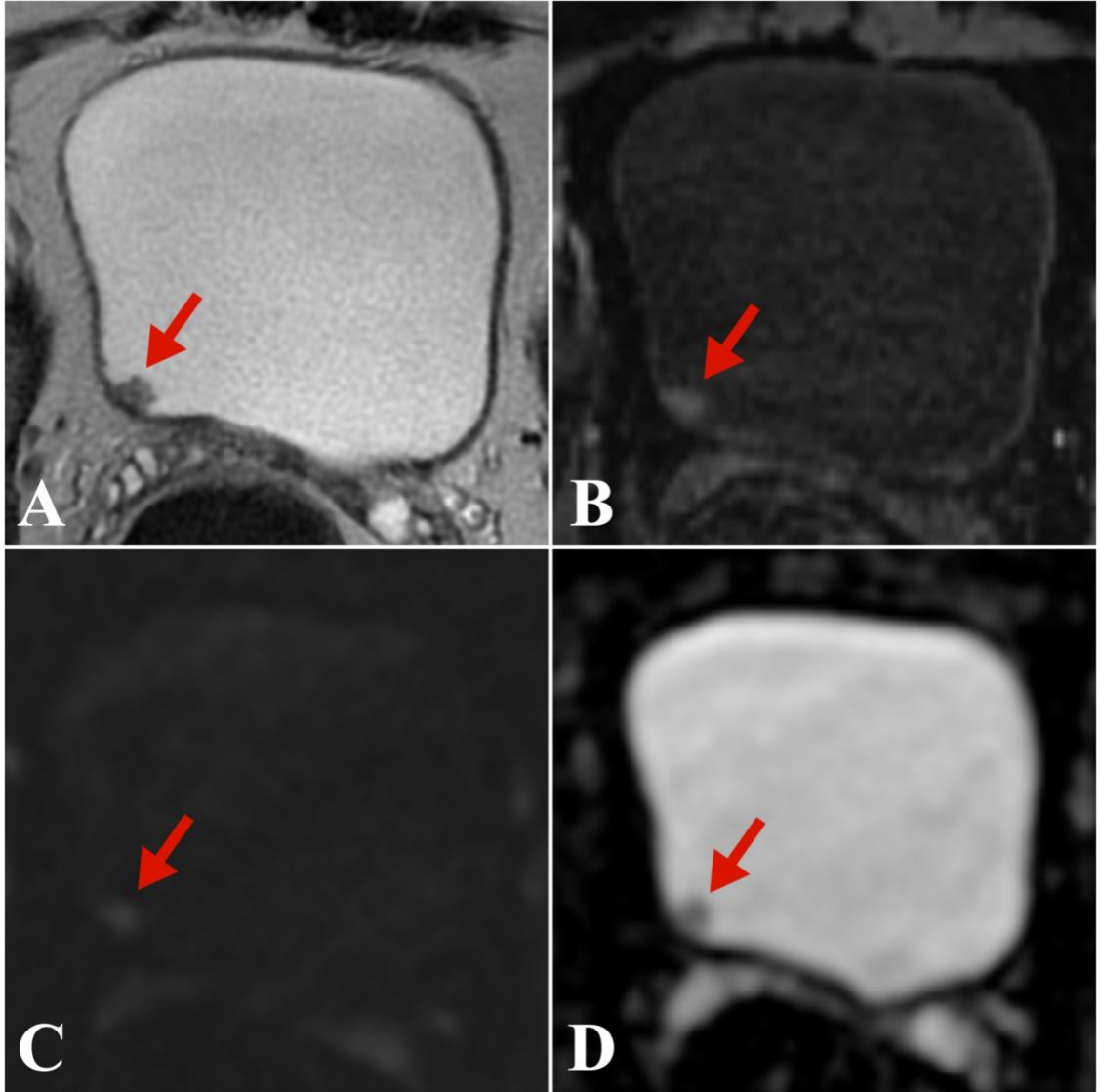
4.4. TÜMÖRÜN ÇAPI VE HACMİ İLE KAS İNVAZYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Kas invazyonu olan ve olmayan tümörler çaplarına göre ROC eğrisi kullanılarak incelendiğinde $p < 0,01$ ve EAA 0,87 (%95 GA; 0,786-0,955) olarak hesaplandı. Ortanca çap, kasa invaze tümörlerde 36 mm (çeyrekler arası aralık: 21 mm – 62 mm), kas invazyonu olmayan tümörlerde ise 16 mm olarak (çeyrekler arası aralık: 11 mm – 24,5 mm) bulunmuştur. Tümör çapı kas invazyonlu tümörlerde kas invazyonu olmayanlara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$). ROC analizine göre çapı > 28 mm kesme değeri olarak belirlendiğinde KİOMK ve KİMK ayırımında duyarlılık %82 ve özgüllük %77 olmaktadır.

Benzer şekilde tümör hacmine göre ROC eğrisi kullanılarak incelendiğinde $p < 0,01$ ve EAA 0,85 (%95 GA; 0,766-0,942) olarak hesaplandı. Ortalama hacim, kasa invaze tümörlerde 11,93 (çeyrekler arası aralık: 5,89 – 97,15) cm^3 , kas invazyonu olmayan tümörlerde ise 2,06 (çeyrekler arası aralık: 0,82 – 7,3) cm^3 olarak bulunmuştur. Tümör hacmi kas invazyonlu tümörlerde kas invazyonu olmayanlara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,01$).

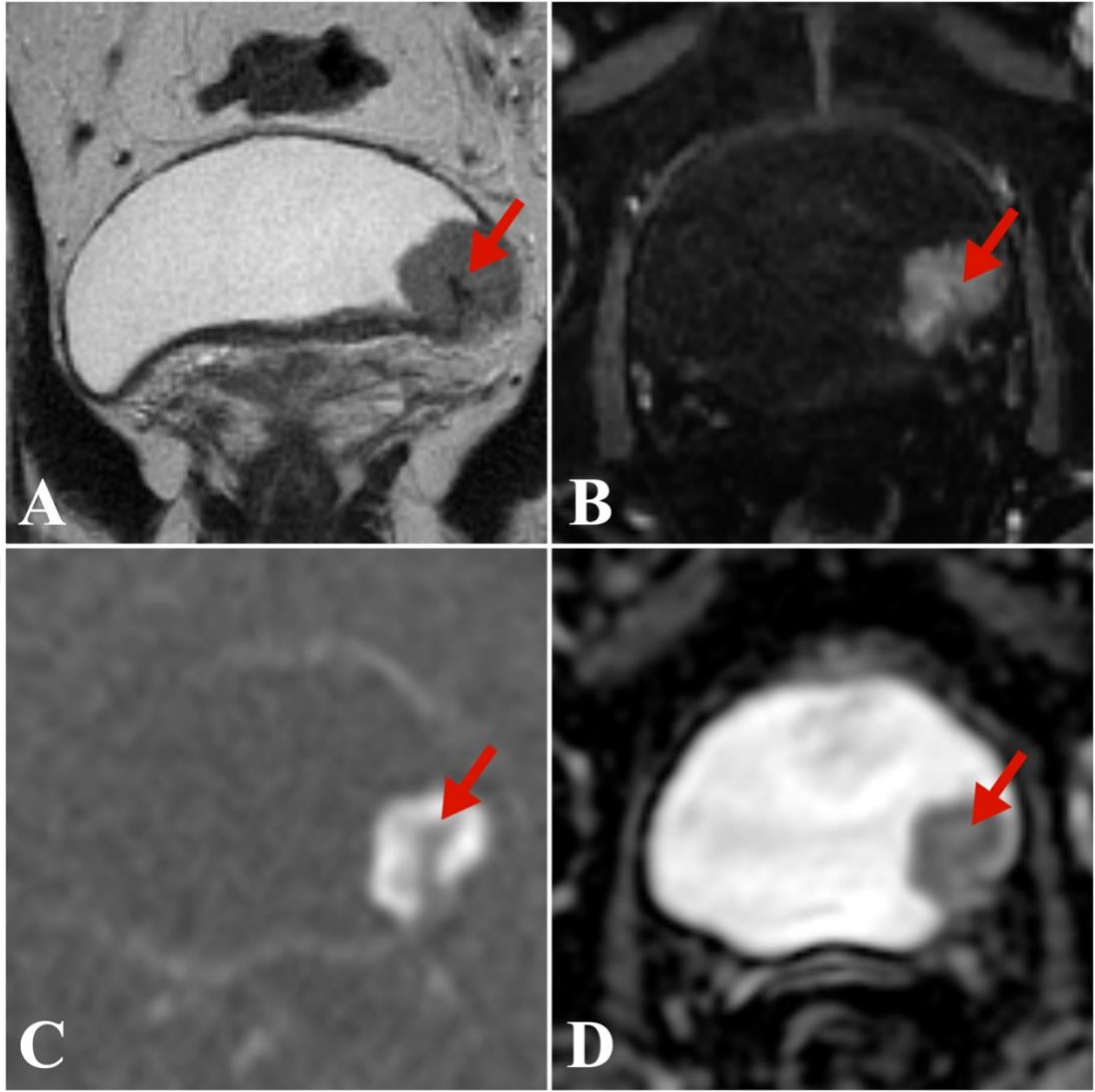
4.5. VAKA ÖRNEKLERİ

4.5.1. Vaka 1



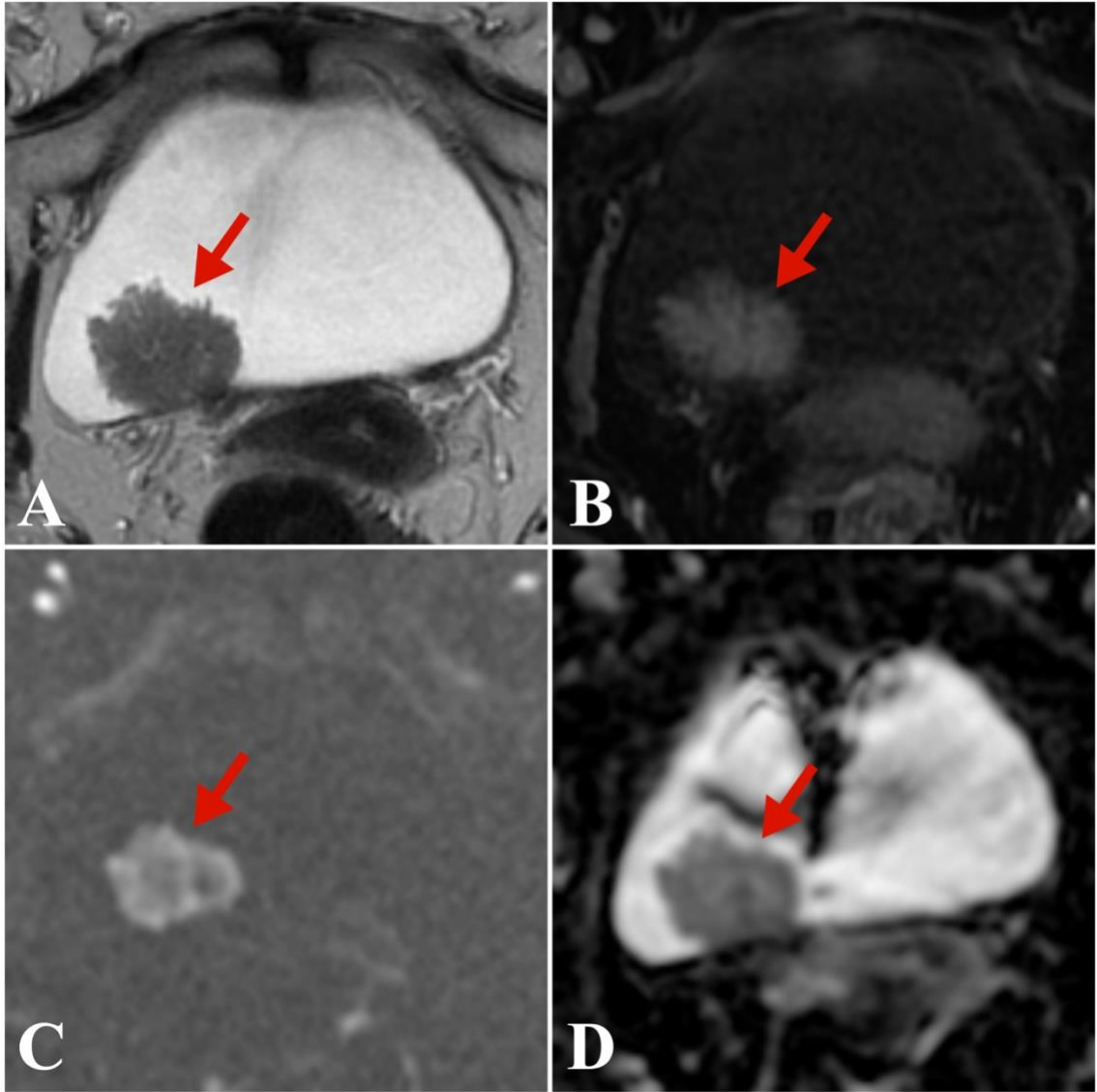
Şekil 4.4: VI-RADS 1 tümör izlenen 50 yaş erkek hastanın mpMRG bulguları. A: Aksiyel T2A görüntüde sağ posterolateral duvarda 1 cm'den küçük boyutlu kas dokusunda kesinti yaratmayan VI-RADS 1 ile uyumlu tümör (kırmızı ok) izlenmektedir. B: Aksiyel post-kontrast erken arteriyel T1A sekansta lezyonun benzer şekilde kas dokusunda kesinti oluşturmadığı skor 1 ile uyumlu tümör (kırmızı ok) mevcuttur. C ve D: Sırasıyla DAG ve ADC sekanslarda lezyonun tümüyle lümen içine uzanarak sınırlı kaldığı, kas dokusunda kesinti oluşturmadığı görülmektedir. Final skor da VI-RADS 1 ile uyumludur.

4.5.2. Vaka 2



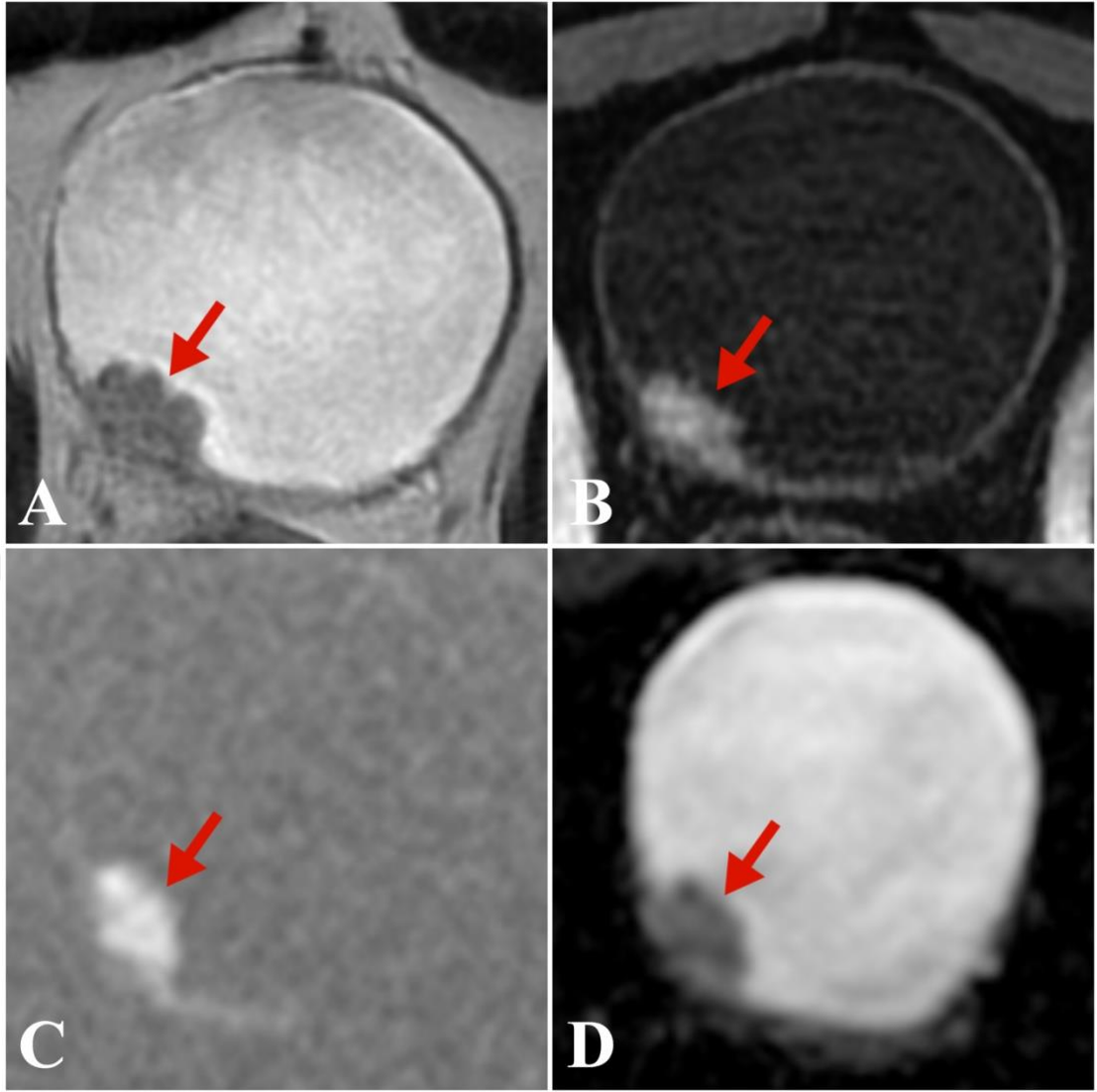
Şekil 4.5: VI-RADS 2 tümör izlenen 73 yaş erkek hastanın mpMRG bulguları. A: Koronal T2A görüntüde sol posterolateral duvarda 1 cm'den büyük boyutlu, kas dokusunda kesinti yaratmayan, içerisinde hipointens sap (kırmızı ok) görülen VI-RADS 2 ile uyumlu tümör izlenmektedir. B: Aksiyel post-kontrast erken arteriyel T1A sekansta lezyonun benzer şekilde kas dokusunda kesinti oluşturmadığı ve sap içerdiği (kırmızı ok), skor 2 ile uyumlu olduğu görülmektedir. C ve D: Sırasıyla DAG ve ADC sekanslarda lezyonun kas dokusunda kesinti oluşturmadığı görülmekte, sap ayırt edilmektedir. Final skoru VI-RADS 2 ile uyumludur.

4.5.3. Vaka 3



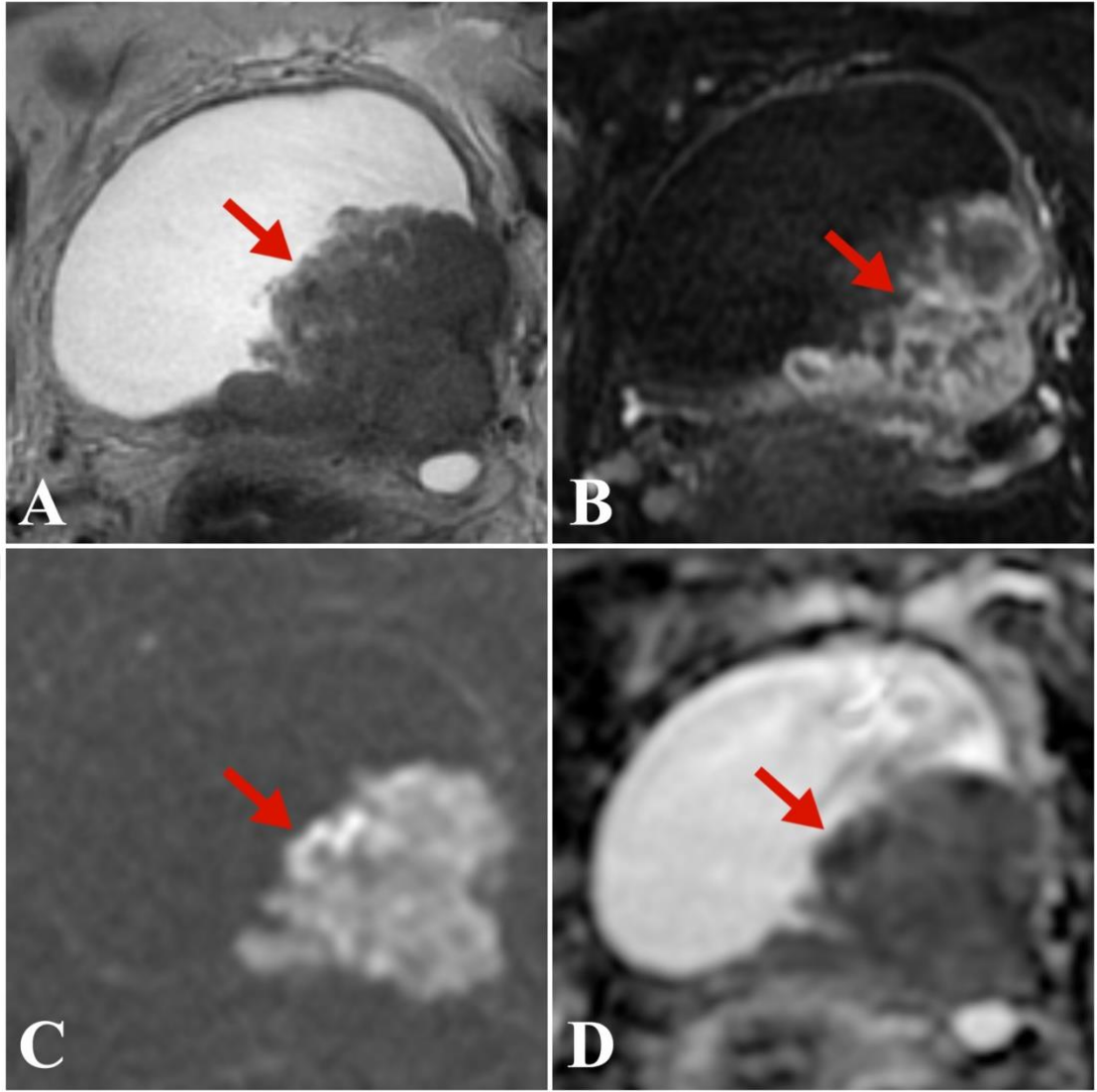
Şekil 4.6: VI-RADS 3 tümör izlenen 69 yaş kadın hastanın mpMRG bulguları. A: Aksiyel T2A görüntüde posterior duvarda 1 cm'den büyük, kas dokusunda belirgin kesinti yaratmayan, ancak içerisinde sap ve altında iç tabaka görülmeyen VI-RADS 3 ile uyumlu tümör (kırmızı ok) izlenmektedir. B: Aksiyel post-kontrast erken arteriyel T1A sekansta lezyonun benzer şekilde kas dokusuna belirgin uzanım göstermediği ancak skor 2 bulgularını da taşımadığı görülmektedir. C ve D: Sırasıyla DAG ve ADC sekanlarda da bulgular kontrastlı seri ile benzer ve skor 3'tür. Final skoru VI-RADS 3 ile uyumludur.

4.5.4. Vaka 4



Şekil 4.7: VI-RADS 4 tümör izlenen 65 yaş erkek hastanın mpMRG bulguları. A: Aksiyel T2A görüntüde sol posterolateral duvarda yerleşimli, komşuluğundaki kas dokusunda kesinti oluşturan, VI-RADS 4 ile uyumlu tümör (kırmızı ok) izlenmektedir. B: Aksiyel post-kontrast erken arteriyel T1A sekansta da lezyonun benzer şekilde kas dokusuna uzanım gösterdiği görülmektedir. C ve D: Sırasıyla DAG ve ADC sekanslarda da bulgular kontrastlı seri ile benzer ve skor 4'tür. Final skoru VI-RADS 4 ile uyumludur.

4.5.5. Vaka 5



Şekil 4.8: VI-RADS 5 tümör izlenen 64 yaş kadın hastanın mpMRG bulguları. A: Aksiyel T2A görüntüde sol posterolateral duvarda yerleşimli, perivezikal alana invaze VI-RADS 5 ile uyumlu tümör (kırmızı ok) izlenmektedir. B: Aksiyel post-kontrast erken arteriyel T1A sekansta da lezyonun benzer şekilde mesane duvarını aştığı görülmektedir. C ve D: Sırasıyla DAG ve ADC sekanslarda da bulgular kontrastlı seri ile benzer ve skor 5'tir. Final skoru VI-RADS 5 ile uyumludur.

5. TARTIŞMA

Mesane kanserinde, tedavi yaklaşımının belirlenmesinde ve prognozu öngörmede en kritik gösterge T evresidir. Tanı konulurken ve evreleme yapılırken odak noktası olan en temel yöntem TUR-MT'dir (3). Kasa invaze tümörü olan hastalar ile kas invaziv olmayan tümöre sahip hastaların ayırt edilmesi, tedavi stratejilerinde önemli farklılıkların doğru bir şekilde uygulanabilmesi bakımından kritiktir. Düşük evre mesane kanserlerinin tedavisinde TUR-MT ve mesane içine uygulanan lokal tedaviler genellikle küratiftir. İnvaziv, ileri evre mesane kanserlerinde sistektomi ve ona ek olarak uygulanan kemoterapi ya da radyoterapi gerekebilmektedir (2).

Hastaların hem yetersiz tedavi almasını engellemek hem de gerekmediği halde cerrahi yapılmasını engellemek için doğru evreleme ilk ve en önemli adımdır. Evreleme ve tanıda altın standart ve en sık kullanılan yöntem TUR-MT olmakla birlikte bazı durumlarda sınırlılıklar oluşmaktadır. Örneğin biyopsi için örnekleme yapılırken ilgili tümörün altında yer alan detrüsrör kastan doku alınmaması nedeniyle mesane kanseri, olması gerekenden düşük evrede raporlanabilir. Özellikle ilk TUR-MT sonucu T1 evre olarak belirlenen hastalarda tekrar örnekleme yapıldığında az olmayan bir grupta kas invazyonu tespit edilmektedir (45).

Son zamanlarda, mesane kanserinin evrelemesinde, T2A sekanstan morfolojik veriler ve DAG - DKİ sekanslardan da fonksiyonel verileri alarak uygulanan mpMRG duyarlılık ve özgüllüğü arttırmıştır. Bu gelişmelerin üzerine yayınlanan VI-RADS kriterleri ile de raporlama standartlarının belirlenmesini amaçlanmıştır. Ayrıca bu sistem ile mesane kanserinin evrelemesinde tedavi planını en çok etkileyen parametre olan kas invazyonunun belirlenmesine odaklanılmıştır (53,58).

Çalışmamızda, VI-RADS parametreleri kullanılarak mpMRG ile kas invaziv olan ve olmayan mesane kanserlerinin ayırımındaki başarı incelenmiştir. VI-RADS'ta tanımlanan temel kriterlerin yanında tümör agresifliğini temsil edebilecek sferisite kat sayısının tanısal başarıya katkısı ele alınmıştır.

Tablo 5.1: Mesane kanserinde kas invazyonunun VI-RADS ile öngörülmesinde mpMRG performansını araştıran literatür çalışmaları ve mevcut çalışmanın sonuçları

Yazar (Kaynak Nu)	Yıl	Hasta Sayısı	T2A Kesit Kalınlığı (mm)	DAG b değeri	DKİ temporal Çözünürlük (s)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Kim ve ark. (59)	2019	297	3	0-1000	30	91	79
Wang H ve ark. (60)	2019	340	-	-	20-131	100	83
Wang Z ve ark. (61)	2020	220	-	-	-	79	92
Akcay ve ark. (62)	2021	73	3	0-1800	8	76	97
Meng ve ark. (63)	2021	61	4	0-800	-	89	68
Li ve ark. (64)	2021	80	4	0-800	-	91	92
Delli Pizzi ve ark. (65)	2021	38	4	600-1000- 1500-2000	-	100	74
Metwally ve ark. (66)	2021	331	4	0-800-1000	5	78	88
Mevcut Çalışma	2023	72	4	0-800-1000	-	94	93

2021 yılında Séguier ve ark. tarafından yayınlanan bir meta analizde VI-RADS sisteminin kas invazyon öngörme performansı incelenmiştir (67). VI-RADS skor sistemi, patolojide kas invazyon olasılığını değerlendirmek için tasarlanmıştır. Evre olarak <pT2 veya ≥pT2 şeklindeki ayrımı görüntüleme ile öngörmek amaçlanmıştır. Kriterler yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı görüntü (T2A) ve iki tane de fonksiyonel MRG tekniğine dayanmaktadır: difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve dinamik kontrastlı inceleme (DKİ). Bu sekanslar sağladıkları birbirlerini tamamlayıcı yönleri nedeniyle seçilmiştir. T2A ile detrüör kas değerlendirilirken, DAG sekans ile ise muskularis propria incelenmektedir. DKİ sekans ile de iç tabakaya (inner layer) ilişkin bilgi elde edilmektedir. VI-RADS'ın yayınlanmasının ardından sunulmuş 20 farklı çalışma bu analizde ele alınmıştır.

Analizde 2019 ile 2020 yılları arasında yapılmış çalışmalardan 12'si retrospektif idi. Bu çalışmalar toplam 1676 hastayı kapsıyordu. Yazarlar KİMK'yi KİOMK'den ayırmak için eşik değeri test etmişlerdir. VI-RADS 2 eşığı için 3 çalışmada bilgi vardı. Bunlarda tahmini duyarlılık %100'dü ve özgüllük ise %21 ile %81 arasında değişmekte. VI-RADS 3 eşığı için 12 çalışmanın tamamında veri vardı. Duyarlılık %78 ile %100 arasında, özgüllük %44 ile

%100 arasında değişmekteydi. VI-RADS 4 eşiği için ise duyarlılık %63 ile %100 arasında, özgüllük %76 ile %96 arasında değişmektedir. Son olarak, VI-RADS 5 eşiği için ise duyarlılık %68 ile %86 arasında ve özgüllük %95 ile %99 arasında değişmektedir. Çalışmalarda eşik değerler için VI-RADS skoru performansını değerlendirmede kullanılan hasta sayısı sınırlıdır. Bu nedenle daha büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.

Prospektif olarak ise 5 çalışma ele alınmıştır. Bu çalışmalara toplam 799 hasta dahil edilmiştir. Del Guidice ve ark.'nın çalışmasında toplam 380 hasta, Metwally ve ark. 331 hasta, diğer iki çalışmada sırasıyla 50 ve 38 hasta yer almıştır. Üç çalışmada kas invazyonu için VI-RADS 3 eşiği kullanılmıştır. Bildirilen duyarlılık retrospektif çalışmalara benzer şekilde %78 ile %92 arasında, özgüllük ise %88 ile %91 arasında değişmektedir. Yalnızca Marchioni ve ark. KİOMK'yi KİMK'den ayırmak için VI-RADS 4' ü eşik olarak seçmiştir. Duyarlılıkları %85,7 ve özgüllükleri %86,9 ölçülmüştür.

Del Guidice ve ark.'nin son raporu, KİOMK/KİMK ayrımı için VI-RADS 4 eşiğini kullanan 149 hastayı içermektedir (68). Bu çalışmanın birincil amacı, TUR-MT öncesi lokal ileri tümör olasılığını değerlendirmektir. Bu nedenle eşik değer VI-RADS 5 seçilmiştir, bu da tahmini olarak %90,2'lik bir duyarlılık ve %98,1'lik bir özgüllük ile sonuçlanmıştır.

Bizim çalışmamızda da kas invazyon öngörmede VI-RADS skorunun başarısı ve belirlenen eşik değere göre tanısal performans incelenmiştir. Mesane tümörlerinin kas invazyonunu öngörmede, VI-RADS >2 skor alanlar KİMK şeklinde kabul edildiğinde; duyarlılık %100, özgüllük %49,09, negatif öngörü değeri %100, pozitif öngörü değeri %37,78 ve doğruluk %61,11 olmaktadır. VI-RADS >3 olan tümörler KİMK kabul edildiğinde ise; duyarlılık %94,12, özgüllük %92,73, negatif öngörü değeri %98,08, pozitif öngörü değeri %80 ve doğruluk %93,06 olmaktadır. Eşik değeri ikinin üstü kabul etmek duyarlılığı %100'e kadar çıkartmakla birlikte özgüllük %50'nin altına düşmektedir. Buna karşın skor 3 sınır olarak alındığında hem yüksek sensitivite hem de yüksek spesifite değerine ulaşılmaktadır. Literatürde her iki değer kullanıldığı çalışmalar olmakla birlikte özgüllüğün yüksek tutulması amaçlandığında VI-RADS 4 ve 5'i invazyon için anlamlı kabul etmek daha doğru görünmektedir.

Gmeiner ve ark. tarafından 2021 yılında yapılan çalışmada mesane kanserinin kas invazyonunun değerlendirilmesinde genel VI-RADS skorunun ve her bir MRI sekansının ayrı ayrı tanısal performansı araştırılmıştır (69). Mesaneye yönelik mpMRG incelemeleri iki radyolog tarafından VI-RADS skoruna göre histolojik bulguları bilmeden yapılmıştır. Birden fazla tümör varsa her hasta için en yüksek VI-RADS skoruna sahip olan dikkate

alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen 51 hastadan 14'ünde histopatolojik olarak kas invazyonu mevcuttu. Her iki gözlemci için kas invazyonunu öngörmek amacıyla genel VI-RADS skorunun AUC değerleri T2A, DAG ve DKİ sekanslarla karşılaştırıldı. İkili karşılaştırmada anlamlı bir fark görülmedi. Kas invazyonunun tahmininde her bir sekansın final VI-RADS skoru ile karşılaştırılmalı değerlendirilmesine gözlemci 1 ve 2 için p değerleri şöyle saptanmıştır: T2A görüntüleme (R1: $p=0,371$, R2: $p=0,428$), DAG (R1: $p=0,232$, R2: $p=0,428$) ve CE görüntüleme (R1: $p=0,170$, R2: $p=0,196$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, yalnızca T2A görüntüleme yüksek dereceli KİMK'nin bağımsız belirleyicisi olarak bulunmuştur ($p=0,0007$ R1 için, ve $p=0,0019$ R2 için).

Çalışmamızda da sekansların her biri için ve ikili gruplar halinde kas invazyon öngörme başarısı ele alınmıştır. Tek başına en düşük duyarlılık T2A sekansında iken en yüksek duyarlılık ise kontrastlı incelemeler ile elde edildi. Tek başına en düşük özgüllük yine T2A sekansında iken en yüksek özgüllük ise DAG incelemelerdeydi. İkili gruplar halinde sekanslar incelendiğine en düşük duyarlılık T2A ve DAG'nin bir arada kullanıldığı durumda, en yüksek duyarlılık ise T2A ve DKİ incelemeler bir arada kullanıldığında bulundu. İki sekansın kullanıldığı analizde en düşük özgüllük T2A ve DKİ'de iken, en yüksek özgüllük ise T2A ve DAG ikilisinin kullanımıydı. Tüm senaryolara bakıldığında T2A yapısal skorunda ek olarak DAG'nin özgüllüğe ve DKİ'nin de duyarlılığa önemli katkısı olmaktadır. Bu nedenle mpMRG en ideal yöntem olarak görülmektedir.

Mesane kanserinde diğer pek çok tümörde olduğu gibi tümör konturlarının düzensizliği ile kas invazyonu arasında bir ilişki olabileceği düşünülmüştür. Tümör sferisitesi, tümörün küresel şekli veya yuvarlaklığı olarak tanımlanabilir. Bu özellik, kitlenin kontur düzensizliğini nicel olarak yansıtan bir kat sayıdır. Bu özelliğiyle mesane tümörlerinin kas dokusu invazyon potansiyeli ile ilişkilendirilebilir. Tümör sınırlarının düzensizliği kas invazyonlu tümörlerde fazla olacağından sferisite ölçümlerinin düşük olması beklenmektedir. Yani, tümörler daha düzensiz yapıda olduğunda, kas dokusuna invazyon olasılığı artmaktadır. Özellikle düşük sferisiteli tümörlerin, mesane duvarındaki tabakaları daha rahat ve hızlı bir şekilde aşarak kas dokusuna ulaşma eğilimi olduğu öne sürülmüştür. Bulgularımız, mesane kanserinde tümör sferisitesinin bir gösterge olarak kabul edilebileceğini ve bu özelliğin klinik uygulamalarda belirleyici bir faktör olarak düşünülebileceğini göstermektedir. Ancak, tümör sferisitesinin tek başına değerlendirilmesi yerine, diğer klinik ve patolojik özelliklerle birlikte değerlendirilmesi ve VI-RADS skoruna entegre edilmesi daha doğru bir tanı ve tedavi planlaması için önemlidir. Bu nedenle, mesane kanserinde tümör sferisitesinin kas invazyonu üzerindeki etkisi, hastalığın anlaşılmasında ve

tedavi stratejilerinin belirlenmesinde dikkate alınması gereken önemli bir parametre olarak ortaya çıkmaktadır. Bu konuda daha fazla araştırma yapılması, tümör sferisitesinin mesane kanserinin seyrini anlamak ve daha etkili tedavi yöntemleri geliştirmek açısından büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızın temel sınırlılıkları tek merkezde yürütülmüş olması ve hasta sayısının özellikle bazı gruplarda yetersiz olmasıdır. Tek merkezde yürütülmekle birlikte hastanemiz ürolojik onkolojiler için referans bir hastanedir. MRG yapılırken hastaların bir kısmı ayaktan gelmiş, bir kısmı ise yatan hasta kliniğinde iken çekimi yapılmıştır. Mesane dolumu gibi bazı parametreler ayaktan gelen hastalarda optimal sağlanamamıştır. Bununla birlikte çalışmaya dahil edilen tüm hastaların MR görüntüleri asgari standartları sağlamaktaydı. Çekim protokolünde önerildiği üzere T2A görüntüler her üç planda da alınmakla birlikte DAG sekans yalnızca aksiyel planda yapılmıştır. Bu VI-RADS protokolünde gerekli şart olmamakla birlikte tabanda veya kubbede yerleşmiş tümörler için değerlendirmeyi zorlaştırmıştır. DKİ sekanslar ise pek çok merkezin aksine en az iki planda elde olunmuştur. Çalışmamızda tümörlerin VI-RADS skorları doğal olarak eşit dağılmıyordu. Bununla beraber özellikle VI-RADS 1 ve 4 skoru alan lezyon sayısı daha az olduğundan kısıtlılık olarak dile getirilebilir. Bu sorun çok merkezli ve daha geniş çaplı araştırmalar ile önlenebilir. Mesane kanserinin yönetiminin gereği olarak bütün vakalara en doğru patolojik inceleme ve evrelendirmeyi sağlayacak olan sistektomi işlemi yapılmadı. Ancak TUR-MT yaklaşımı altın standart yöntem olarak genel kabul görmüş olup pek çok hastada re-TUR da yapıldığından patolojik sonuçlar optimal düzeyde elde olunabilmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda multiparametrik MRG ile mesane tümörleri değerlendirilerek VI-RADS >3 skoru eşik olarak kabul edildiğinde kas invazyonunun oldukça yüksek tanısal güvenilirlikle (%94,12 duyarlık ve %92,73 özgüllük) saptanabildiği gözlenmiştir. Multiparametrik MRG bileşenleri olan her bir sekansın invazyon öngörme başarısına tek tek bakıldığında en yüksek başarı DKİ sekans için bulunmuştur.

Tümör sferisite kat sayısı kas invazyonlu tümörlerde kas invazyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.02$). ROC analizine göre sferisite kat sayısı <0,58 kesme değeri olarak belirlendiğinde KİOMK ve KİMK ayrımı için en yüksek duyarlılık ve özgüllük bulunmaktadır (duyarlılık %82, özgüllük %62).

Kas invazyonu olan tümörlerin çapları kas invazyonu olmayan tümörlere göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313]. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. F.
2. Pasin E, Josephson DY, Mitra AP, Cote RJ, Stein JP. Superficial bladder cancer: an update on etiology, molecular development, classification, and natural history. Reviews in Urology. 2008;10(1):31-43.
3. Ghafoori, Mahyar, Madjid Shakiba, Atefeh Ghiasi, Nazanin H Asvadi, Kamal Hosseini and Manijeh Alavi. "Value of MRI in local staging of bladder cancer." *Urology journal* 10 2 (2013): 866-72
4. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. Eur Urol. 2010;57(1):60-70.
5. Horn T, Zahel T, Adt N, et al. Evaluation of Computed Tomography for Lymph Node Staging in Bladder Cancer Prior to Radical Cystectomy. Urol Int. 2016;96(1):51-56.
6. Nguyen HT, Pohar KS, Jia G, et al. Improving bladder cancer imaging using 3-T functional dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Invest Radiol. 2014;49(6):390-395.
7. Malayeri AA, Pattanayak P, Apolo AB. Imaging muscle-invasive and metastatic urothelial carcinoma. Curr Opin Urol. 2015;25(5):441-448.
8. Expert Panel on Urologic Imaging; van der Pol CB, Sahni VA, et al. ACR Appropriateness Criteria® Pretreatment Staging of Muscle-Invasive Bladder Cancer. J Am Coll Radiol. 2018;15(5S):S150-S159.
9. Gandhi N, Krishna S, Booth CM, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for tumour staging of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2018;122(5):744-753.
10. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic performance of MRI for prediction of muscle-invasiveness of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol. 2017;95:46-55.
11. Sadler TW. Urogenital system: Langman's Medical Embryology. 6th. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990: 260-296.
12. Baykara M. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Anafarta K, Gögüs O, Bedük Y, Arıkan N, ed. Temel Üroloji. Ankara: Günes, 1998: 11-15
13. Abelson B, Sun D, Que L, et al. Sex differences in lower urinary tract biology and physiology. Biol Sex Differ. 2018;9(1):45.
14. Walz T, Häner M, Wu XR, et al. Towards the molecular architecture of the asymmetric unit membrane of the mammalian urinary bladder epithelium: a closed "twisted ribbon" structure. J Mol Biol. 1995;248(5):887-900.
15. Andersson KE, McCloskey KD. Lamina propria: the functional center of the bladder? Neurourol Urodyn. 2014 Jan;33(1):9-16.
16. Sánchez Freire V, Burkhard FC, Schmitz A, Kessler TM, Monastyrskaya K. Structural differences between the bladder dome and trigone revealed by mRNA expression analysis of cold-cut biopsies. BJU Int. 2011;108(2 Pt 2):E126-E135.
17. Walsh P.C, Retik A.B, Vaughan E.D, Wein A.J: Campbell's Urology, 8th ed. 4th volume Saunders, Philadelphia 2002: pp 2732- 65.
18. Noone TC, Semelka RC, Nagase LL. Bladder. In: Semelka RC, ed. Abdominal-pelvic MRI. New York: Wiley-Liss Pres 2002; 951-980.
19. Freedman ND, Abnet CC, Caporaso NE, et al. Impact of changing US cigarette smoking patterns on incident cancer: risks of 20 smoking-related cancers among the women and men of the NIH-AARP cohort. Int J Epidemiol 2016; 45:846.

20. Linn JF, Sesterhenn I, Mostofi FK, Schoenberg M. The molecular characteristics of bladder cancer in young patients. *J Urol* 1998; 159:1493.
21. Amin MB, McKenney JK. An approach to the diagnosis of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder using the World Health Organization/ International Society of Urological Pathology consensus classification system. *Adv Anat Pathol* 2002; 9:222.
22. Hodges KB, Lopez-Beltran A, Davidson DD et al. Urothelial dysplasia and other flat lesions of the urinary bladder: clinicopathologic and molecular features. *Hum Pathol* 2010; 41:155-62.
23. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:443.
24. Murphy WM, Busch C, Algaba F. Intraepithelial lesions of urinary bladder: morphologic considerations. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000;(205):67-81.
25. Elliott GB, Moloney PJ, Anderson GH. "Denuding cystitis" and in situ urothelial carcinoma. *Arch Pathol* 1973; 96:91.
26. Fine SW, Humphrey PA, Dehner LP, et al. Urothelial neoplasms in patients 20 years or younger: a clinicopathological analysis using the world health organization 2004 bladder consensus classification. *J Urol* 2005; 174:1976.
27. McKenney JK, Amin MB, Young RH. Urothelial (transitional cell) papilloma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 26 cases. *Mod Pathol* 2003; 16:623.
28. Ho H, Chen YD, Tan PH, et al. Inverted papilloma of urinary bladder: is long-term cystoscopic surveillance needed? A single center's experience. *Urology* 2006; 68:333.
29. Kunze E, Schauer A, Schmitt M. Histology and histogenesis of two different types of inverted urothelial papillomas. *Cancer* 1983; 51:348.
30. Corica FA, Husmann DA, Churchill BM, et al. Intestinal metaplasia is not a strong risk factor for bladder cancer: study of 53 cases with long-term follow-up. *Urology* 1997; 50:427-31.
31. Edwards PD, Hurm RA, Jaeschke WH. Conversion of cystitis glandularis to adenocarcinoma. *J Urol.* 1972;108(4):568-570.
32. Sarma KP. Squamous cell carcinoma of the bladder. *Int Surg* 1970; 53:313.
33. Lazarus J, Kaestner L. Intravesical condylomata accuminata in HIV positive patient. *Can J Urol* 2011; 18:5663-5.
34. Witjes JA. Bladder carcinoma in situ in 2003: state of the art. *Eur. Urol.* 2004;45:142-146.
35. McKenney JK. Precursor lesions of the urinary bladder. *Histopathology.* 2019;74(1):68-76.
36. Domanowska E, Jozwicki W, Domaniewski J, et al. Muscle-invasive urothelial cell carcinoma of the human bladder: Multidirectional differentiation and ability to metastasize. *Hum Pathol* 2007;38:741-6.
37. Kassouf W, Agarwal PK, Grossman HB, et al. Outcome of patients with bladder cancer with pN+ disease after preoperative chemotherapy and radical cystectomy. *Urology* 2009;73:147-52.
38. Holmäng S, Johansson SL. The nested variant of transitional cell carcinoma a rare neoplasm with poor prognosis. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35:102.
39. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology.* 2007;70(1):69-74.
40. Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary. *Int J Surg Pathol.* 2005;13(2):143-153.
41. Raspollini MR, Comperat EM, Lopez-Beltran A, et al. News in the classification of WHO 2022 bladder tumors. *Pathologica.* 2022;115(1):32-40.
42. Priemer DS, Wang M, Zhang S, et al. Small-cell Carcinomas of the Urinary Bladder and Prostate: TERT Promoter Mutation Status Differentiates Sites of Malignancy and Provides Evidence of Common Clonality Between Small-cell Carcinoma of the Urinary Bladder and Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Focus.* 2018;4(6):880-888.
43. Genitsch V, Kollár A, Vandekerckhove G, et al. Morphologic and genomic characterization of urothelial to sarcomatoid transition in muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2019; 37:573.e19.

44. Bates AW, Baithun SI. Secondary neoplasms of the bladder are histological mimics of nontransitional cell primary tumours: clinicopathological and histological features of 282 cases. *Histopathology* 2000; 36:32.
45. Blindheim AJ, Fosså SD, Babigumira R, Andreassen BK. The use of reTURB in T1 bladder cancer: a Norwegian population-based study. *Scand J Urol* 2021;55:268–74.
46. 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.
47. Datta SN, Allen GM, Evans R, et al. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria--a report of over 1,000 cases. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84:203.
48. Donat MD, Herr HW. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: diagnosis, staging, management, and prognosis. In: *Urologic Oncology*, Osterling JE, Richie JP (Eds), WB Saunders Harcourt Brace & Co, Philadelphia 1997. p.215.
49. Badalament RA, Ryan PR, Bahn DK. Imaging for transitional cell carcinomas. In: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*, Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore 2000. p.357.
50. Satoh E, Miyao N, Tachiki H, Fujisawa Y. Prediction of muscle invasion of bladder cancer by cystoscopy. *Eur Urol* 2002; 41:178.
51. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol*. 2007;178(6):2314-2330.
52. Magers, MJ, Lopez-Beltran, A, Montironi, R et al. Staging of bladder cancer. *Histopathology*. 2019;74, 112-134.
53. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol*. 2018;74(3):294-306.
54. Donaldson SB, Bonington SC, Kershaw LE, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in patients with muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder can distinguish between residual tumour and post-chemotherapy effect. *Eur J Radiol*. 2013;82(12):2161-2168.
55. Narumi Y, Kadota T, Inoue E, et al. Bladder wall morphology: in vitro MR imaging-histopathologic correlation. *Radiology*. 1993;187(1):151-155.
56. Takeuchi M, Sasaki S, Ito M, et al. Urinary bladder cancer: diffusion-weighted MR imaging--accuracy for diagnosing T stage and estimating histologic grade. *Radiology*. 2009;251(1):112-121.
57. Nicola R, Pecoraro M, Lucciola S, et al. VI-RADS score system - A primer for urologists. *Int Braz J Urol*. 2022;48(4):609-622.
58. Solomon L, Woldu, MD, Aditya Bagrodia, MD, and Yair Lotan M. Guideline of Guidelines – Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
59. Kim SH (2020) Validation of vesical imaging reporting and data system for assessing muscle invasion in bladder tumor. *Abdom Radiol (NY)* 45(2):491–498.
60. Wang H, Luo C, Zhang F, Guan J, Li S, Yao H, Chen J, Luo J, Chen L, Guo Y (2019) Multiparametric MRI for bladder cancer: validation of VI-RADS for the detection of detrusor muscle invasion. *Radiology* 291(3):668–674.
61. Wang Z, Shang Y, Luan T, et al. Evaluation of the value of the VI-RADS scoring system in assessing muscle infiltration by bladder cancer. *Cancer Imaging*. 2020;20(1):26.
62. Akcay A, Yagci AB, Celen S, Ozlulerden Y, Turk NS, Ufuk F (2021) VI-RADS score and tumor contact length in MRI: A potential method for the detection of muscle invasion in bladder cancer. *Clin Imaging* 77:25–36.
63. Meng X, Hu H, Wang Y, Hu D, Li Z, Feng C. Application of bi-planar reduced field-of-view DWI (rFOV DWI) in the assessment of muscle-invasiveness of bladder cancer. *Eur J Radiol*. 2021;136:109486.
64. Li S, Liang P, Wang Y, et al. Combining volumetric apparent diffusion coefficient histogram analysis with vesical imaging reporting and data system to predict the muscle invasion of bladder cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(9):4301-4310.

65. Delli Pizzi A, Mastrodicasa D, Marchioni M, et al. Bladder cancer: do we need contrast injection for MRI assessment of muscle invasion? A prospective multi-reader VI-RADS approach. *Eur Radiol.* 2021;31(6):3874-3883.
66. Metwally MI, Zeed NA, Hamed EM, et al. The validity, reliability, and reviewer acceptance of VI-RADS in assessing muscle invasion by bladder cancer: a multicenter prospective study. *Eur Radiol.* 2021;31(9):6949-6961.
67. Séguier D, Puech P, Kool R, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: a comprehensive systematic review of the Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) performance and potential clinical applications. *Ther Adv Urol.* 2021;13:17562872211039583.
68. Del Giudice F, Leonardo C, Simone G, et al. Preoperative detection of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting and Data System) score 5 reliably identifies extravesical extension of urothelial carcinoma of the urinary bladder and predicts significant delayed time-to-cystectomy: time to reconsider the need for primary deep trans-urethral resection of bladder tumor in case of locally advanced disease? *BJU Int* 2020; 126: 610–619.
69. Gmeiner J, Garstka N, Helbich TH, Shariat SF, Baltzer PA. Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS): Are the individual MRI sequences equivalent in diagnostic performance of high grade NMIBC and MIBC?. *Eur J Radiol.* 2021;142:109829.



EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU				
SAYI:		Tarih: 27.04.2022		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Mesane Kitlelerinin Musküler Tabaka Tutulumunu Öngörmeye Konvansiyonel MRG Bulguları ile VI-RADS Yönteminin Karşılaştırılması		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgotepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr Öğretim Üyesi Nesrin Gündüz- Dr Mahmut Bilal Doğan		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Retrospektif	☐		
		☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	
	ULUSLARARASI ☐			
	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	OLGU RAPOR FORMU			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			
	Belge Adı			
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER:	☐		
	Karar No: 2022/0253	Tarih: 27.04.2022		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tan sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			
	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Et
Ur
İm

S.B. MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
ETİK KURULU
İm: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
01.04.2022

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 27.04.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mesane Kitlelerinin Musküler Tabaka Tutulumunu Öngörmede Konvansiyonel MRG Bulguları ile VI-RADS Yönteminin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Öröloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İçişleri		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

EK 2: TEZ BAŞLIĞI DÜZENLEME OLURU

16.11.2023

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE PROF DR SÜLEYMAN
YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
BAŞKANLIĞINA**

Etik kurulunuzdan 27.04.2022 tarihinde aldığımız 'Mesane Kitlelerinin Musküler Tabaka Tutulumunu Öngörmeye Konvansiyonel MRG Bulguları ile VI-RADS Yönteminin Karsılastırılması' başlıklı ve 2022/0253 karar nolu çalışmamızın protokolünde ve metodunda hiçbir değişiklik yapmadan, elde edilmiş olan MRG görüntülerinden ek bir özellik olan sferisite kat sayısını da çalışmada kullanmak ve çalışma başlığımızı buna uygun olarak 'Lezyon Sferisitesinin Mesane Tümörlerinde Kas İnvazyonu Öngörmeye VI-RADS Skorlama Sistemine Katkısı' şeklinde düzenlemek istiyoruz.

Gereğini saygılarımızla arz ederiz.

Doç.Dr.Nesrin Gündüz

Dr.Mahmut Bilal Doğan

Uygundur
27.11.2023
S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

EK 3: TEZ ORJİNALLİK BEYAN FORMU

LEZYON SFERİSİTESİNİN MESANE TÜMÖRLERİNDE KAS İNVAZYONU ÖNGÖRMEDE VI-RADS SKORLAMA SİSTEMİNE KATKISI

ORJİNALLİK RAPORU

%**4**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

2

Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%**1**

3

Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%**1**

4

Jasmin Gmeiner, Nathalie Garstka, Thomas H. Helbich, Shahrokh F. Shariat, Pascal A. Baltzer. "Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS): are the individual MRI sequences equivalent in diagnostic performance of high grade NMIBC and MIBC?", European Journal of Radiology, 2021

Yayın

<%**1**

5

tr.chinese-me.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

acikerisim.firat.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

turkpediatri.org.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**