



EUROPEAN
CANCER
PATIENT
COALITION

MESANE KANSERİNE İLİŞKİN BİLGİLER

2016



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	4
YÖNETİCİ ÖZETİ	5
1. GİRİŞ	7
2. ÖNLEME	9
Risk faktörleri	10
AB önlemleri	11
3. TANI	13
Erken tanı: Zor ama gerekli	14
Mesane kanseri kadınlar için daha öldürücü olabiliyor	14
Tümörlerin sınıflandırılması: Bazı perspektifler	14
Belirteç eksikliği	16
4. TEDAVİ	17
Tedavi maliyeti en yüksek olan kanser	18
Avrupa'da uygulanan tedavi	18
Tedavi kılavuzları	20
Geri ödeme	23
Klinik çalışma için fon temininin güvence altına alınması	25
Rehabilitasyon ve takip	26
Tanı ve tedavi için yenilikçi araçlar	26
5. ÖNERİLER	29
6. VARILAN SONUÇLAR	33
EK I: KATKIDA BULUNANLARIN LİSTESİ	35
EK II: REFERANSLAR	37

ÖNSÖZ

Mesane kanseri, Avrupa’da en yaygın görülen beşinci kanser türüdür; ancak yeni ilaçlar için araştırmalar ve geri ödemeye yönelik fonlar da dahil bu hastalık için ayrılan kaynaklar, yüksek hastalık yükünü ya da hastalığın toplumsal maliyetini karşılamanın çok altında kalıyor. Bu yatırım eksikliği, hastalara az sayıda yeni tedavi seçeneği oluşturulmasına, tanının gecikmesine ve düşük sağkalım oranlarına yol açıyor. Şu anda Avrupa’da mesane kanseri tanısı almış kişilerin neredeyse yarısı önümüzdeki beş yıl içinde hayatını kaybedebilir.

Mesane kanseriyle bağlantılı önlenebilir risk faktörlerine yönelik bazı adımlar atılmış olsa da Avrupa düzeyinde hâlâ yapılabilecek çok şey var.

Avrupa’daki organizasyonlar, daha güvenli çalışma koşullarının zorunlu hale getirilmesi ve potansiyel olarak sigara kullanımından sonra mesane kanserinin en yaygın ikinci nedeni olan karsinogenik kimyasallar ve materyallerle etkileşimin izlenmesi ve bildirim uygulamalarının geliştirilmesinde önemli bir rol oynuyor. Bu organizasyonlar, tedavi kılavuzlarının geliştirilmesi ve en iyi uygulama rehberliğini desteklemelerinin yanı sıra, hasta sonuçlarının düzeltilmesi için çok

disiplinli ekiplerin ve tedavi bölümlerinin oluşturulmasını da teşvik ediyor.

Daha geniş kapsamlı olarak, Avrupa düzeyinde önleme, tanı ve tedaviye yönelik araştırmalara daha büyük kaynaklar ayrılması, mesane kanseri hastaları için sonuçların düzeltilmesine de katkıda bulunacaktır.

Avrupa’daki tüm kanser hastalarının mevcut olan en iyi tedavi ve bakıma zamanında ve uygun bir maliyetle erişmesini sağlamak için çalışan bir kuruluş olarak, mesane kanserinde hasta sonuçlarının iyileştirilmesi açısından bazı önemli güçlükleri vurgulamak üzere bu makalenin hazırlanmasına destek sağladık. Ayrıca bu hastalığın tanısını almış olan hastaları daha aydınlık bir geleceğe ulaştıracak fırsatların bulunduğu alanları belirledik.

Avrupa’da üroloji alanında saygınlık kazanmış olan pek çok uzmanın desteğiyle hazırlanan bu metin ve sunulan önerilerin, ihmal edilmiş ve hâlâ ölümcül olan bu hastalık alanında büyük gereksinim duyduğumuz paradigma değişikliği için bir başlangıç noktası olarak işlev görmesini ümit ediyoruz.

FRANCESCO DE LORENZO, BAŞKAN, ECPC

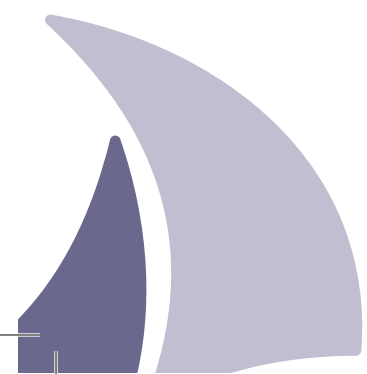
YÖNETİCİ ÖZETİ

Bu makale, ürolojik onkoloji (cerrahi), medikal onkoloji ve ürolojiyi içeren alanlardaki tanınmış uzmanları bir araya getiren bir çalışma grubu olan ECPC Mesane Kanseri Uzman Grubu üyeleri arasında gerçekleşen altı aylık görüşmeler sonunda kaleme alındı. Makalenin hazırlanması, Avrupa Kanseri Hastaları Koalisyonu (European Cancer Patient Coalition - ECPC) tarafından desteklenmiştir.

Çalışma grubundaki üyeler, mesane kanseri hastalarına ilişkin çıktılarını düzeltileceğini düşündükleri üç önemli alan üzerinde odaklandı: Önleme, tanı ve tedavi.

Bu makaleye temel oluşturan görüşmeler sonunda Avrupa Komisyonu ve üye ülkeler için şu öneriler sunuldu:

1. Avrupa'da, mesane kanserinin başlıca nedeni olan sigara (tütün) kullanımının azaltılmasına yönelik çalışmaların sürdürülmesi
2. Klinisyenler ve yüksek risk gruplarında, mesane kanseri risk faktörlerine ve erken semptomlarına ilişkin bilincin artırılması
3. Karsinogenik kimyasallara maruziyetin azaltılması ve izlenmesine yönelik girişimlerin değerlendirilmesi
4. Mesleki sağlık ve güvenlik mevzuatının, mesleki kanserlerin gelişmesi açısından yüksek risk altındaki kişiler için sürekli sağlık gözetimini ve bunun yanı sıra gelişmiş koruyucu önlemlere ve tanıya, tedaviye ve bakıma zamanında erişimin desteklenmesinin sağlanması
5. Yüksek risk taşıyan gruplarda erken tanı için en iyi yaklaşımın belirlenmesine yönelik çalışmalara yatırım yapılması
6. Araştırma fonları ve ilaçların geri ödenmesi de dahil olmak üzere, mesane kanseri için mevcut kaynak eksikliğinin ele alınması
7. Maruziyet ve hastalık arasındaki bağlantıları kurabilmelerini sağlamak üzere, tüm uzmanlara mesane kanseri risk faktörlerine ilişkin eğitim sağlanması
8. Hastaların, aşağıda belirtilen uzmanları içeren çok disiplinli bölümlere erişiminin sağlanması: Ürologlar, medikal onkologlar, radyasyon onkologları, patoloğlar, radyologlar, psiko-onkologlar, fizyoterapistler ve palyatif bakım uzmanları



1. GİRİŞ



GİRİŞ

Avrupa’da her yıl 175.000’den fazla insana mesane kanseri tanısı konuyor ve bu sayı giderek artıyor.¹

1985 yılında Avrupa Topluluğu, ilk Avrupa Kanserle Mücadele Programı’nı başlattı. Söz konusu tarihten bu yana, Avrupa Komisyonu (EC), kanser yükünü artıran başlıca risk faktörlerine ve belirleyici önemli sağlık etmenlerine ilişkin politikalar geliştiriyor. Sigara kullanımına (1992), belirli bazı ürünlerin ve bu ürünlerin içeriğindeki bazı tehlikeli rezidülerin pazarlanması ve kullanımına (1990) ve çalışma sırasında karsinojenlere maruz kalınmasına (1990) karşı ilk direktifler 1990’lı yılların başında benimsendi.

Giderek büyüyen kanser yüküyle başa çıkabilmek için otuz yılı aşkın bir süredir söz konusu halk sağlığı önlemleri yasalarla düzenlense de tüm kanserlerin eşit ölçüde tedavi edilemediği aşikar.

Batı dünyasında en yaygın beşinci kanser ve prostat kanserinden sonra üriner sistemde en sık görülen ikinci kanser olan mesane kanserinin,² hâlâ Avrupa’da her yıl 52.000’den fazla yaşama mal olduğu öne sürülüyor.¹ Bugün, mesane kanseri tanısı alanların yüzde 50’si 10 yıldan uzun bir süre yaşamlarını sürdürebiliyor. 1970’li yıllarda bu oran yalnızca üçte birdi². Sağlık oranlarının son otuz yılda artış göstermesine karşın, hâlâ yapılması gereken pek çok şey var.

Avrupa Birliği meme kanseri, serviks kanseri ve kolorektal kanser kılavuzlarının da eklendiği kanser tarama programlarının geliştirilmesi açısından Üye Devletlere büyük destek sağlıyor. Ancak AB27’deki prevalansı yüzde 13.07 olmasına karşın mesane kanseri, hem karar veren kurumlar hem de ilaç endüstrisi tarafından göz ardı edilmiş durumda.

Erken tanı, mesane kanserindeki sağlık oranlarının artırılması açısından en önemli faktör.

En erken evresinde tanı konduğunda, mesane kanseri tanısı alanların 10’da 8’inden fazlası, beş yıl ya da daha uzun bir süre bu hastalıkla yaşamlarını sürdürebiliyor; buna karşılık hastalığa en geç evrede tanı konduğunda bu oran yaklaşık 10 kişide 1’e düşmekte¹. Tanı testleri ve uzman tedavisine açılan kapıyı denetim altında tutan birinci basamak hekimler, semptomları her zaman fark edemiyor ve sonuçta, özellikle sağlık oranının erkeklerle kıyasla daha düşük olduğu kadınlarda, bu kanseri erken dönemde saptama fırsatı kaçırılıyor.

Mesane kanseri için sonuçların düzeltilmesindeki önemli güçlüklerden birisi de hastalığın heterojenliği. Günümüzdeki araştırma fonu sağlama düzeyleri, hastalık yükünü ya da hastalığın karmaşıklık düzeyini yansıtmamakta. Bu durum, son 25 yılda mevcut tedavilerde kaydedilen sınırlı ilerlemeye de aksediyor. Fon sağlayan kamu kuruluşları ve özel kuruluşların, tanı araçlarının geliştirilmesi ve daha bireyselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımına geçilmesi için daha fazla kaynak ayırması gerekiyor.

Bu hastalığın üstesinden gelmek için ayrılan kaynakların sınırlı olması dolayısıyla, mesane kanseriyle mücadelede gerçek bir ilerleme sağlamak için Avrupa koordinasyonu bir zorunluluk haline geldi. Zira koordine edilmiş bir yaklaşımın benimsenmesinin yararları, çok daha fazla başarının elde edilebildiği başka hastalık alanlarında da kanıtlanmış durumda.

Avrupa Birliği, potansiyel risk faktörleri ile mesane kanseri arasındaki bağlantının daha iyi anlaşılmasına yönelik ileri araştırmalara yatırım yaparak, bu tür bir aktivite için örnek oluşturabilir. Avrupa Kanser Kayıt Sistemleri Ağı kapsamında mesane kanseri için oluşturulan bir Avrupa Veri Tabanı da hastalığa ilişkin bilgilerimizin artırılmasına katkıda bulunabilir.

Hastaların ve hasta birliklerinin rolü de hem Avrupa düzeyinde hem de yerel düzeydeki farkındalık kampanyalarının sürdürülmesi ve ayrıca bu makalede özetlenen kapsamlı hedeflere ulaşılmasına yardımcı olma açısından son derece önem taşıyor.

2. ÖNLEME



2. ÖNLEME

MESANE KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİNE İLİŞKİN BİLGİLER

Mesane kanserinin önlenmesi her zaman mümkün olmasa da bu hastalık için pek çok önlenebilir risk faktörü tanımlanmış durumda.

Ne yazık ki bu risk faktörleri ve mesane kanseriyle bağlantılı semptomlar açısından farkındalık düzeyinin düşük olması, sıklığın artışına ve tanının gecikmesine yol açabiliyor.

Sigara kullanımı

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, Batı dünyasında sigara (tütün) kullanımı tek başına mesane kanserinin en önemli nedenini oluşturuyor ve tüm olguların yüzde 40-70'inden sorumlu olduğu tahmin ediliyor.

Sigara içen kişilerde mesane kanseri gelişme olasılığı, sigara içmeyenlere kıyasla 2-3 kat daha yüksek

Bireyin sigara içtiği süre ve içtiği sigara miktarı arttıkça risk de yükseliyor. Sigaranın bırakılmasından sonra insidans azalsa da hiçbir zaman sigara içmeyen birindeki düzeye kadar gerilemiyor.

Sigara kullanımı ile mesane kanseri arasındaki bağlantının zaman içinde daha da güçlendiği görülüyor. Halen devam eden sigara kullanımı, 1994-1998 yıllarında hastalık riskini üç kat artırırken, 1998-2001 arasında riskin dört kattan da fazla yükseldiği görülüyor ve 2001-2004 arasında söz konusu riskin 5.5 kat artışla bağlantılı olduğu belirtiliyor.³

Geçmişte uzmanlar, sigara kullanımı nedeniyle kadınların mesane kanserine yakalanma olasılığının erkeklere kıyasla daha düşük olduğu düşünüyordu. Ancak yeni veriler, sigara içen kadınların da mesane

kanserinden aynı ölçüde etkilenebildiğini ve sigara içen kadınların sayısı arttıkça hastalığındaki bu eğilimin de değişebildiğini gösteriyor.⁴

Mesleki nedenlerle karsinojenik maddelere maruziyet

Aromatik aminler ve polisiklik hidrokarbonlar (ör. boyar maddeler, solventler, boyalar, yanma ürünleri, kauçuk ve tekstilde kullanılan kimi ürünler) gibi bazı maddelere maruz kalan işçilerde mesane karsinomu riskinin yüksek olduğu gözleniyor.⁵

Yapılan tahmini hesaplamalar, sanayileşmiş ülkelerde mesane karsinomlarının yüzde 5-10'unun mesleki nedenlere bağlı maruziyetlerden kaynaklandığını gösteriyor.⁶

Bazı çalışmalar erkeklerdeki tüm mesane kanserlerinin yüzde 21-27'si ve kadınlarda ise tüm mesane kanserlerinin yüzde 11'i çalışma sırasındaki maruziyetin bir sonucu olduğunu gösteriyor.

Yakın tarihli bir çalışmada, mesane kanseri riskinin arttığı çağdaş meslek profilinin geniş kapsamlı olduğu ve insidans ve mortalite açısından farklılık gösterdiği sonucuna varıldı. İnsidansın arttığı görülüyor ve kadınlardaki artış hızı erkeklere kıyasla daha yüksek. Gelişmiş tanı mekanizmaları ve tarama araçlarının bu yükselmenin sebepleri arasında olabileceği belirtiliyor .

Aromatik aminlere maruz kalan işçilerde yüksek bir insidansın ortaya çıktığı, buna karşılık polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve ağır metallerle maruz kalan kişilerde mortalite riskinin en yüksek düzeyde olduğu görülüyor.⁷

2. ÖNLEME

Diğer enfeksiyonlar

Üriner enfeksiyonlar, böbrek ve mesane taşları, uzun süre taşınan mesane kateterleri ve kronik mesane irritasyonuna yol açan diğer nedenlerin de mesane kanseri ile bağlantılı olduğu belirlenmiş durumda.

Belirli bazı kanser tedavileri

Belirli bazı ilaçlarla (siklofosamid gibi) tedavi edilen kanser hastası kişilerde mesane kanseri riski artabiliyor. Ayrıca karın ya da pelvis bölgesine radyoterapi uygulanmış olan kişilerde de risk yükselebiliyor.

Yaşlanma

Mesane kanseri gelişme riski yaşla birlikte artıyor..

Hastaların yaklaşık olarak yüzde 90'ı 55 yaşının üzerinde; tanı sırasındaki ortalama yaş 73.^{8,9}

Genetik faktörler

Mesane kanseri gelişme riski, Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP) gibi bazı genetik bozukluklar nedeniyle de artıyor.

Aile öyküsü

Ailesinde mesane kanseri öyküsü olan kişilerde bu hastalığın gelişme riski daha yüksek.

AB ÖNLEMLERİ

Sigara kullanımı

Son yıllarda AB ve AB'ye üye devletlerde, Avrupa'da sigara (tütün) kullanma miktarına yönelik çeşitli girişimlerde bulunuldu. Örneğin, Tütün Ürünleri Direktifi¹⁰ ya da WHO Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi (FCTC)¹¹ kapsamındaki uluslararası çalışmalar, sigara (tütün) kullanımının azaltılması, sigarayı bırakmanın desteklenmesi ve tüm yurttaşların pasif olarak sigara dumanına maruz kalmaktan korunması açısından atılan önemli adımlar olmuştur. Genel olarak bu girişimler büyük oranda başarı sağlamış olmasına karşın, kadınlar arasında sigara kullanım oranı her geçen gün artıyor.

Mesleki nedenlerle karsinogenik maddelere maruziyet

Mesleki kansere karşı etkili bir politika, yalnızca bir üye devletin yetkisiyle sağlanamaz. Bu politikanın AB düzeyindeki önlemlerle güçlendirilmesi gerekiyor. Haziran 2014'te Komisyon tarafından AB Çalışma Sırasındaki Sağlık ve Güvenliğe İlişkin Stratejik Çerçeve 2014-2020 (COM(2014) 0332) yayımlanarak Mart 2015'te Konsey ve Kasım 2015'te Parlamento tarafından benimsendi.

Mesleki sağlık ve güvenlik mevzuatının tüm yönlerine ilişkin inceleme, ulusal uygulama raporlarından elde edilen bulguların göz önünde bulundurulduğu Komisyonun Düzenleyici Uyum ve Performans programı (REFIT) kapsamında yer almaya devam ediyor. Üye Devletler kısa bir süre önce 24 mesleki sağlık ve güvenlik direktifinin uygulanmasına ilişkin kendi ulusal raporlarını sundular. Komisyon şu anda değerlendirmeye gönderilecek olan ulusal uygulama raporlarını analiz ediyor. Değerlendirmede, idari yükteki azalmalar ve/veya olası basitleştirmelerin

2. ÖNLEME

tanımlanmasına özel dikkat gösterilecek ve 2016 Stratejik Çerçeve incelemesi kapsamında ele alınacaktır.

Bir basitleştirmenin, mevzuatın daha düşük bir yaptırım gücü ya da daha düşük bir etkiyle uygulanmasına yol açabilme riski söz konusudur. İdeal olarak, Direktif 2004/37/EC için bir revizyon önerisi bilimsel kanıtlara dayanmalı ve gerekli olan durumlarda daha bağlayıcı mesleki maruziyet sınır değerleri eklenmeli ve bir değerlendirme sistemi geliştirilmelidir.

Ayrıca çalışanlar için daha katı koruma kuralları göz önünde bulundurulmalı ve yalnızca maruz kaldıkları süreler değil, asbestos maruziyeti gibi maruz kaldıkları kimyasal ve/veya toksik maddelerin karışımı, kas-iskelet hastalıkları, endokrin bozukluklar ya da nanoteknoloji kullanımıyla ilişkili risklerin artışıyla ilgili bir strateji de dikkate alınmalıdır.

Çalışanların karsinojenlere maruz kalmasıyla ilişkili önlemler alınmasına karşın, bazı meslekler için maruziyet riski diğer mesleklere kıyasla daha yüksektir. Avrupa İşçi Sendikaları Enstitüsü (European Trade Union Institute - ETUI), çalışanların karsinojenlere karşı korunması için AB düzeyinde daha güçlü bir çaba gösterilmesini savunmuştur. Daha etkili olması nedeniyle AB önlemleri desteklenmektedir.

Bazı kimyasallar için maruziyetin azaltılmasına ya da AB düzeyinde karsinojen değişikliğine ilişkin veri tabanlarının oluşturulması ve daha da geliştirilmesine yönelik girişimler, mesane kanserinin önlenmesi açısından son derece yararlı olacaktır.

3. TANI



TANI

ERKEN TANI: ZOR AMA GEREKLI

Mevcut klinik uygulamada mesane kanseri tanısı için en yaygın olarak kullanılan testler idrar tahlili, üriner sistem ultrasonografisi ya da sistoskopiye içermektedir. Maliyet nedeniyle, asemptomatik mesane kanseri için çok amaçlı taramanın klinik uygulamada kullanılması güç olacaktır.¹² Bununla birlikte, yüksek risk taşıyan popülasyonlar için erken tanı programları uygulanmalıdır: 55-75 yaşları arasındaki erkekler, her iki cinsiyetten sigara kullanan kişiler, karsinojenik ürünlere maruz kalan çalışanlar ve kronik mesane iltihabı olan hastalar.

Mevcut girişimsel olmayan testlerin uygun şekilde mesane kanseri tanısı konması için yeterli doğruluğu sağlamaması önemli bir güçlük oluşturmaktadır. Daha fazla araştırma yapılması ve hekimlere ve genel popülasyona zaten bildiğimiz risk faktörleri konusunda eğitim verilmesi için daha fazla çalışma yapılması gereklidir.¹³

KADINLARDA MESANE KANSERİ NEDENİYLE ÖLÜM OLASILIĞI ERKEKLERE KIYASLA DAHA YÜKSEKTİR

Erkeklerdeki mesane kanseri insidansı kadınlardan dört kat daha yüksek olmasına karşın, kadınlarda bu hastalık nedeniyle ölüm olasılığı erkeklerle kıyasla daha yüksektir.^{8,14}

Doğu Avrupa dışında, kadınlardaki mesane kanseri sağkalım oranı, tutarlı bir biçimde erkeklerle kıyasla daha düşüktür.^{14, 15} Bazı uzmanlar kadınlarda hastalığın daha geç bir evresinde tanı konma eğiliminin erkeklerle kıyasla daha fazla olmasının bu farklılığa en azından kısmen açıklama getirdiğini ileri sürmekte, bazı uzmanlar ise farklılığın erkek alt idrar yolu yapısına bağlı olabileceğini düşünmektedir. Buna ek olarak, sıklıkla kadınlarda kasa yayılmış hastalıkla başvurma olasılığı daha yüksektir.¹⁶

Klinisyenler, kadın mesane kanseri hastalarına ilişkin bilgileri de daha düşük düzeydedir. İlk semptomların idrar yolu enfeksiyonu ya da uterus kanaması gibi yaygın olarak görülen başka hastalıklara bağlı olduğu düşünülebilme ve bu

da, tanının ve uzman tedavisi için sevk gecikmesine neden olabilmektedir.

TÜMÖRLERİN SINIFLANDIRILMASI: BAZI PERSPEKTİFLER

Habis tümörlerin sınıflandırması, köken oluşturan doku bölgesine (organ) ait patolojik kriterlere ve tümörün, terapötik girişim hedefini ve tipini belirleyen histolojik ve diğer klinik özelliklerine dayanmaktadır.



“Yüreğim ağzıma geldi. Başka birinden söz ettiklerini düşündüm; sonra kendime kanser olduğumu söyleyerek bu mücadeleye başladım ve bunu bitireceğim.”



“Bu ben olamazdım. Bir hata olmalıydı. Vücudumun dışına bağlanmış bir idrar torbasiyla yaşamayı hayal edemiyordum. Kendimi tekrar normal hissedip hissetmeyeceğimi merak ettim.”



“Bu bir yıkımdı; korkmuştum ve kendimi yalnız hissediyordum. Kafama bir balyoz darbesi inmiş gibiydi. Söylendiğinde, tepeden tırnağa kadar sarsıldım.”



“Benim dünyamda zaman durmuştu; bir yerlerden gelen “mesane kanseri” sözcüklerini duyuyordum ve bu sanki, sözcüklerin duvarlarına çarpıp yankılandığı bir tünelde yürüyormuşuz gibiydi... Üşüdüğümü hissettim. Her şey gerçek dışıydı. Söz ettiği kişi ben olamazdım; ben değilsem, kimdi o?”

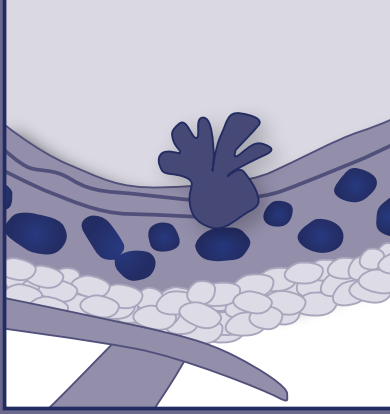


“Üşüdüğümü ve gözlerimden hiç durmadan yaşlar indiğini hissettim.”

TANI

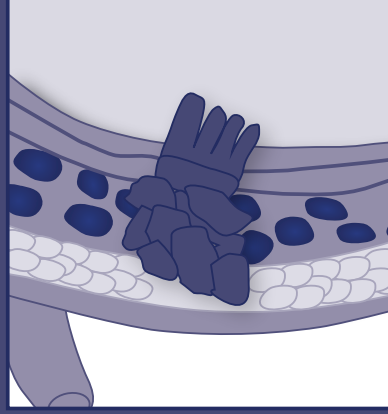
Farklı tedavi yollarını açıklamak için aşağıdaki sınıflama kullanılmaktadır

İNVAZİF OLMAYAN HASTALIK

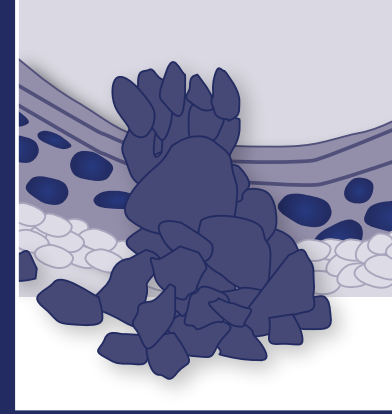


Mesanenin kas duvarına doğru gelişmemiş olan kanser.
Mesane kanseri olgularının %51-80'İ tanı düzeyinde NMIBC'dir.

KAS İNVAZİV MESANE KANSERİ (MIBC)



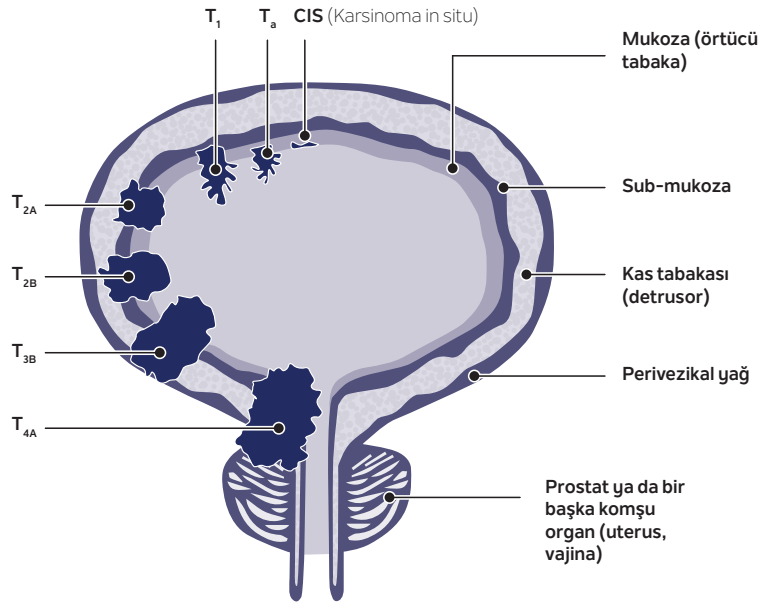
Kanser, mesanenin kas duvarını (detrusor) istila etmiştir
Lokal invazif mesane kanseri kötü bir prognozla bağlantılıdır.



Çevre lenf nodlarına veya vücudun diğer bölümlerine yayılmış olan kanser, metastatik mesane kanseri olarak adlandırılmaktadır.
Hastaların ~%4'üne bu evrede tanı konmaktadır

TANI

CIS'den T4'e - Malign tümörler için TNM evreleme sistemi sınıflandırması



Günümüzde klinik uygulamada bireysel tümörler için her zaman doğru bir analiz sağlamaması nedeniyle, mesane kanserini de içeren bu kanser sınıflama yaklaşımı yavaş yavaş tekrar düşünülerek değerlendiriliyor. Bu nedenle, tümör değerlendirmesinin moleküler biyobelirteçler kullanılarak tamamlanması için çalışmalar yapılarak tümörlerin moleküler özelliklerine ilişkin daha kesin bilgiler ortaya çıkmaktadır. Bu tür moleküler özellikler, önleme tedavilerine verilen yanıtta yüksek değişkenliğin anlaşılmasına yardımcı olup yeni bireyselleştirilmiş tedavilerin belirlenmesi açısından

destek oluşturabilecektir.

Moleküler düzeydeki ilaç ve potansiyel tedavi uygulamaları, tedavinin uyarlanması için daha iyi bir yöntem ve hastalar için en iyi sonuçları sağlayabiliyor. Bu, mesane kanserinde daha iyi sağkalım oranlarına yol açan yeni terapötik ajanların keşfedilmesini ifade edebilir.

BELİRTEÇ EKSİKLİĞİ

Mesane kanserlerinin saptanması ve gözetimi için çeşitli belirteçler mevcuttur. Bu belirteçler üriner sitolojiye kıyasla daha iyi bir saptama yöntemi sağlayabilmesine karşın, yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranlarının düzeltilmesi gereklidir.

Mesane kanseri tümör belirteçlerinin rolü anlamlı bir ilgi alanı oluşturmaktadır. Bu belirteçler erken saptama, hastalığın ilerleyişinin değerlendirilmesi ve hastalık durumunun takibinde anlamlı bir rol oynar. Potansiyel olarak kanserin saptanması, tedavisi ve prognozun öngörülmesini geliştirmek ve bunun yanı sıra uzun dönemli gözetimle bağlantılı kaygı ve maliyetleri düzeltmek için ileri araştırmalar gereklidir.



“Bir bekleme odasında, etrafım erkeklerle ve prostatla ilgili posterlerle sarılmış olarak oturmak hiç hayal etmediğim bir şeydi; 49 yaşında bana mesane kanseri olduğumun söylenmesi de. Düşündüğüm ilk şey, hakkında hiçbir şey bilmediğim bu hastalık yüzünden öleceğim olmuştum. Bu hastalığa yalnızca erkeklerin yakalandığını sanırdım; mesanemi kaybedeceğimi ve kocamın artık beni seksi bulmayacağını düşündüm.”

4. TEDAVİ



TEDAVİ

TEDAVİ MALİYETİ EN YÜKSEK OLAN KANSER

Yüksek rekürrens oranları nedeniyle, yoğun kontrol stratejileri ve yüksek tedavi harcamaları, mesane kanseri tedavisinde anlamlı tıbbi maliyetlere sebep olmaktadır.¹⁷ Avrupa Birliği'nde mesane kanserinin 2012 yılındaki maliyeti 4.9 milyar Avro düzeyindedir; bu rakamın 2.9 milyar Avro (%59) tutarındaki bölümünü sağlık bakım harcamaları oluşturmakta ve toplam sağlık bakım kanser maliyetinin yüzde 5'ini temsil etmektedir.¹⁸

2012 tarihli bir çalışmada, tekrarlanan sistoskopi, kan ve idrar testleri kullanımını da içeren yaşam boyu takip gerektirmesi ve rekürrens oranının yüksek olması nedeniyle, yapılan hesaplamaların mesane kanserinin hasta başına tedavi maliyeti en yüksek olan kanser olduğunu gösterir.¹⁹ Tekrarlanan cerrahi girişimlere ve intravezikal tedaviyi de içeren takip prosedürlerine yol açan yüksek rekürrens oranı nedeniyle, NMIBC maliyeti, MIBC maliyetine kıyasla daha yüksektir.²⁰

Yalnızca Birleşik Krallık'da, mesane kanseri NHS'ye yılda 286 milyon Avro'ya mal olmakta ve 2012 yılındaki tüm kanser sağlık harcamalarının %5'ini oluşturmaktadır.¹⁹ Mesane kanseri epidemiyolojik paterninin alarm verdiği bir ülke olan İtalya'da ise yıllık maliyet, toplam kanser sağlık bakım harcamalarının yüzde 7'si düzeyindedir.¹⁸

AVRUPA'DA UYGULANAN TEDAVİ

Erkeklerde kanserden kaynaklanan ölümün başta gelen dördüncü ve kadınlarda onuncu nedeni olmasına karşın, son 25 yılda tedavi sonuçlarında sınırlı bir ilerleme kaydedilmiştir.⁸ Söz konusu alanda araştırma, yenilik ve gelişme yatırımı olmaması nedeniyle, bu durum şaşırtıcı değildir.

Kas invazif mesane kanseri tedavisi, meme, prostat ya da kolon kanserlerinde olduğu gibi tamamen cerrahi girişimden multimodal tedaviye doğru gelişmiştir. Günümüzdeki en büyük güçlük, hastaları, kendileri için yarar sağlaması mümkün olmayan tedavilerin gereksiz yan etkilerinden korumak amacıyla, hangi

hastaların hangi tedavilere yanıt vereceğini öngörme yeterliliğinin artırılmasıdır.

Hastalığın evresine bağlı olarak, hastalara intravezikal (mesane içi) tedavi ile birlikte ya da tek başına gerçekleştirilen endoskopik cerrahiden sistektomi (mesanenin cerrahi olarak çıkarılması) ya da radyo-kemoterapiye kadar uzanan farklı tedaviler uygulanacaktır.²¹

MIBC'ye yönelik tedavinin planlanmasına, farklı medikal disiplinlerden gelen uzmanların oluşturduğu bir ekibin yanı sıra hasta ve ailesi katılmaktadır. Çoğunlukla ürologlar, medikal onkologlar ve radyasyon onkologları gibi farklı uzmanlardan oluşan multidisipliner bir toplantı gerekli olmaktadır. Bu toplantı sırasında tedavi planı tartışılacak ve kabul edilecektir.

Hastalığın evrelendirilmesi ve risk değerlendirmesi, mesane kanseri tedavi prosesinin önemli bir bölümüdür. Patolojik tanı, TNM sistemine göre evrelendirilen tümör derecesi için WHO sınıflamasına dayanmalıdır.

Tedaviden önce ve tedavi sırasında, mevcut tedavilerle ilişkili tüm yararlar ve riskleri anlamasını sağlamak için hastanın tedavi ekibiyle yakın iletişim içinde olması zorunludur.

Mesane kanserinde rekürrens oranı yüksek olduğundan, tedavinin tamamlandığına karar verildikten sonra hastanın düzenli olarak izlenmesinin gerekli olduğu önemle belirtilmelidir.



“Kemoterapi uygulanırken 4. evrede olduğumu zaten öğrenmiştim. Doktor bu durumu bana söylediğinde donup kaldım ve daha birkaç saniye sonra ağlamaya başladım. Aklımda yalnızca “ölüm kararı” takılıp kalmıştı.”



“Tümörden bahsediliyordu ve ben de kanser konusunda soru sordum; fakat bekleyip görmemiz gerekeceği söylendi. Ardından, 1. TURBT sonrası doktor ‘Kanserinizi tamamen temizlediğimiz kanısındaız,’ dedi. Kızım, onu tekrar yanımıza çağırdı ve ayrıntılı bir açıklama istedi. Sanki bu konuyla ilgili her şeyi bildiğimizi düşünüyor gibi bir hali vardı.”

TEDAVİ

AVRUPA BİRLİĞİ'NDE ÜLKEYE GÖRE MESANE KANSERİ MALİYETLERİ (BİN AVRO), 2012¹⁸

ÜLKE	SAĞLIK BAKIM MALİYETLERİ						KANSERLE İLGİLİ TOPLAM SAĞLIK HARCAMASI %	VERİMLİLİK KAYIPLARI		RESMİ OLMAYAN TEDAVİ MALİYETLERİ	TOPLAM MALİYETLER	
	Birinci basamak tedavi	Ayaktan tedavi	A ve E	Hastanede yatarak tedavi	İlaçlar	Toplam sağlık bakımı		Mortalite	Morbidite		Toplam	Toplam kanser maliyeti%
Avusturya	1617	2709	1105	34 680	15 784	55 895	4	13 126	9 976	12 153	91 151	3
Belçika	2453	4879	651	33 763	15 922	57 668	5	17 998	18 820	26 503	120 990	3
Bulgaristan	416	493	70	2555	2003	5538	4	2776	1905	1567	11 785	3
Hırvatistan	1053	588	2039	2110	3382	9172	4	4537	5382	2881	21 972	3
Kıbrıs	119	312	123	393	995	1941	6	1130	316	1196	4584	4
Çek Cumhuriyeti	2793	6836	1320	14 964	9213	35 126	6	7572	7503	6392	56 594	4
Danimarka	301	898	264	11 789	9416	22 668	4	21 009	15 804	25 656	85 137	3
Estonya	272	496	237	1485	478	2967	4	1083	598	675	5323	3
Finlandiya	1440	9020	1302	17 395	7202	36 360	4	6817	1 663	7557	52 397	3
Fransa	10 062	15 951	1938	289 682	139 084	456 717	5	97 052	47 475	101 911	703 154	3
Almanya	45 531	37 469	989	461 769	64 208	609 965	4	157 594	78 163	170 065	1 015 787	3
Yunanistan	4317	9649	1909	34 199	13 250	63 323	6	10 594	4651	14 035	92 603	4
Macaristan	1311	2031	338	7305	10 169	21 155	3	6561	1 606	5671	34 994	3
İrlanda	1350	1410	745	10 450	5828	19 782	3	6829	1474	4542	32 627	2
İtalya	60 396	67 557	45 120	284 646	76 499	534 216	7	80 530	7671	192 078	814 495	5
Letonya	312	722	63	1029	511	2638	4	1382	494	1155	5669	3
Litvanya	480	470	138	1184	399	2671	4	1875	685	4065	6296	3
Lüksemburg	285	516	39	2877	1183	4900	5	1612	884	1425	8821	4
Malta	27	44	16	411	555	1053	5	405	45	511	2012	4
Hollanda	9043	13 858	1206	93 303	16 422	133 832	5	50 550	16 564	28 717	229 663	3
Polonya	9042	28 015	1034	30 337	11 977	80 405	6	33 293	20 825	22 216	156 740	4
Portekiz	4567	7541	1877	7323	11 342	32 649	5	19 678	4738	13 915	70 980	3
Romanya	854	2834	127	6188	8939	18 942	4	11 885	4849	5560	41 237	3
Slovakya	2005	4874	245	3805	5129	16 058	5	1909	2663	2050	22 680	3
Slovenya	217	459	297	4159	2151	7283	4	2709	3508	2514	16 014	3
İspanya	43 539	25 406	14 636	131 669	69 662	284 912	5	65 856	19 621	128 151	498 540	4
İsveç	4665	15 309	3618	30 240	12 585	66 416	5	17 313	21 533	18 404	123 666	4
Birleşik Krallık	3793	71 664	4192	153 029	53 702	286 380	5	126 204	29 754	101 291	543 630	3
AB Toplamı	212 258	332 009	85 637	1 672 739	567 991	2 870 634	5	769 879	329 170	899 857	4 869 542	3

A ve E - olay ve acil durum;
AB - Avrupa Birliği

TEDAVİ

TEDAVİ KILAVUZLARI

Hastalığın heterojen olması dolayısıyla, her hastanın en uygun tedaviyle bir araya getirilmesi özellikle önemlidir. Mesane kanseri tedavisindeki güçlükler nedeniyle, Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (ESMO) ve Avrupa Üroloji Birliği (EAU) gibi Avrupa kuruluşları, tedavi seçeneklerinin sıralandığı ve tedaviyi bireyselleştirmek ve sonuçları düzeltmek amacıyla hastalığın daha iyi tanımlanmasını sağlayan kapsamlı kılavuzlar hazırlamıştır.^{22,23,24,25} Mesane kanseri için açıklık sağlayan tedavi kılavuzları mevcut olmasına karşın, bu kılavuzlar her zaman takip edilmez. Aşağıda mesane kanseri tedavisine yönelik kılavuzlar özetlenmektedir.

Kas invazif olmayan mesane kanserine yönelik kılavuzlar (evre CIS, Ta, T1)

Bu hastalık evresine yönelik tedavi, kanserin nüks etme ve/veya mesane kaslarına yayılma olasılığına bağlıdır. Her bir olguda, transüretal mesane tümörü rezeksiyonu (TURBT) olarak adlandırılan cerrahi endoskopik tümör rezeksiyonu gereklidir ve risk sınıflandırmasına bağlı olarak aşağıdaki adjuvan tedaviler gerekebilir:

- ✓ Düşük risk taşıyan hastalar, saptanan tümörlerin kapalı yoldan kesilerek çıkarıldığı TURBT ile tedavi edilmektedir. Bu girişimi, mümkün olması halinde rezeksiyondan sonra 6 saat içinde uygulanan tek doz peri-operatif intravezikal kemoterapötik izlemektedir;²⁶ Öte yandan riskin orta dereceli olduğu hastalara, tek doz peri-operatif intravezikal kemoterapi ve ardından kemoterapi ya da immünoterapiyi içeren adjuvan intravezikal tedavi (BCG) uygulanabilmektedir;²⁶
- ✓ Yüksek risk altındaki hastalara yönelik tedavi seçenekleri, bir

Calmette-Guerin Basili (BCG) varyantı ile aşı uygulamasını içeren bir intravezikal adjuvan tedavi ve/veya son derece iyi seçilmiş olgularda üriner diversiyonla sonuçlanan radikal sistektomidir (yani mesanenin çıkarılması).²⁶ Bu son seçenek, çoğunlukla BCG tedavisinin başarısız olduğu ya da bu tedaviye dirençli olan veya diğer belirli yüksek risk faktörlerinin çok az sayıda olduğu hastalar için saklanmaktadır.²⁷

Olguların %50'ye varan bir bölümünde TURBT sonrası rezidüel tümör oranlarının bildirildiği göz önünde bulundurulduğunda, muskularis propria örneklendirmesi de dahil olmak üzere, uygulanan TURBT kalitesinin çok yüksek olması önemlidir. İlk cerrahi girişim, tedavinin optimize edilmesine, rekürrenslerin ve gereksiz TURBT tekrarlarının azaltılmasına yol açan doğru evreleme açısından büyük önem taşımaktadır.²⁸ İlk rezeksiyona muskularis proprianın dahil edilmediği ya da rezeksiyonun inkomplet olduğu hastalar ve yüksek risk altındaki tüm NMIBC hastaları için, altı hafta içinde rezeksiyon tavsiye edilmektedir.

Kas invazif mesane kanserine yönelik kılavuzlar (evre II ve III)

Kas invazif mesane kanserinin tedavisi kanserin yayılma derecesine bağlıdır ve hem hastalığın iyileştirilmesini hem de lokal olarak kontrol altına alınmasını amaçlamaktadır. En yaygın olarak kullanılan seçenek, bilateral pelvis lenfadenektomisi ile birlikte uygulanan radikal sistektomi ve perioperatif kemoterapidir. Diğer seçenekler eksternal radyoterapiyi (radyo-duyarlılık oluşturan bir ajanla birlikte ya da böyle bir ajan olmaksızın) içermektedir.

Kadınlarda radikal sistektomi genellikle mesanenin ve uterus, fallop tüpleri, overler ve vajina duvarının anterior bölümünü içeren pek çok komşu organın çıkarılmasını kapsamaktadır. Benzer biçimde erkeklerde,

TEDAVİ

mesanenin çıkarılmasına ek olarak, üreter lenf düğümlerinin alt kısımları, prostat ve seminal veziküller de çıkarılmakta ve bu durum sıklıkla impotense yol açmaktadır. Belirtildiği gibi, gerçek patolojik evreye ve hastanın böbrek fonksiyonuna bağlı olarak, sistektomiye preoperatif kemoterapi ya da adjuvan postoperatif kemoterapi eşlik edebilmektedir.

Sisplatin bazlı kombinasyon tedavisi, mikro-metastazların temizlenmeye çalışılması, tümör boyutunun küçültülmesi ve tümörlerin yayılım hızının yavaşlatılması amacıyla, sisplatin için uygun olan hastalarda sistektomiden ya da radyoterapiden önce (neoadjuvan olarak) kullanılmalıdır (I. düzey kanıt). Preoperatif kemoterapi ile genel sağkalımda elde edilen artış yüzde 5 oranındadır ve bu da, söz konusu tedavinin klinik uygulamada yeteri kadar kullanılmamasına yol açmıştır. “Gerçek dünya” koşulları konusunda bilgi edinmek ve girişimlerin hedefe yönelik kalitesinin artırılması için bir referans noktası belirlemek için kılavuzların klinik uygulamadaki kullanımı ölçülebilmektedir. Preoperatif kemoterapi uygulanmaması durumunda, patolojik evresi T3/T4 olan ya da neoadjuvan kemoterapi uygulanmamış lenf nodu metastazına sisplatin tedavisi için uygun hastalarda adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi kullanımı düşünülmeli/tartışılmalıdır; ancak bu uygulamaya ilişkin kanıtların güçlülük derecesi, neoadjuvan kemoterapiye kıyasla daha düşüktür. Bu spesifik koşullarda kullanım için yalnızca sisplatin bazlı kombinasyonlar valide edilmiştir. Klinik çalışmalar da göz önünde bulundurulmalıdır.

Seçilmiş hastalarda, kanserin tedavisi ve mümkün olduğunda mesanenin korunması için organ koruyucu tedavi (çoğunlukla eş zamanlı kemoradyasyon ile birlikte) kullanılabilir. Neoadjuvan tedavi ve ardından lokal tedavi ile kemoradyasyon arasında doğrudan karşılaştırma yapılan yayımlanmış faz III çalışma olmaması dikkat çekicidir. Örneğin SPARE çalışması, hastaların çalışma için sevk edildiği ürologların istekli olmaması ve klinik kararlılık eksikliği nedeniyle erken dönemde durdurulmuştur.

Avrupa Birliği’nde hastalara uygulanan tedavi ve bakımda büyük farklılıklar söz konusudur. Yeni tanı konmuş bir kas invazif mesane kanseri hastasına, tercih ettiği tedaviye karar vermeden önce danışmanlık sağlanmalıdır. Bu danışmanlık hem hastanın hem de tümörün özelliklerine ve her bir tedavi seçeneğinin yan etkilerine (akut ve uzun dönemli) dayanmalıdır.

Ürologlar, medikal onkologlar, radyasyon onkologları ve psiko-onkologları içeren bir multidisipliner ayaktan hasta viziti gerçekleştirilmesi ve bunun yanı sıra her üroloji bölümünde özel bir ‘mesane kanseri birimi’ olması gereklidir.

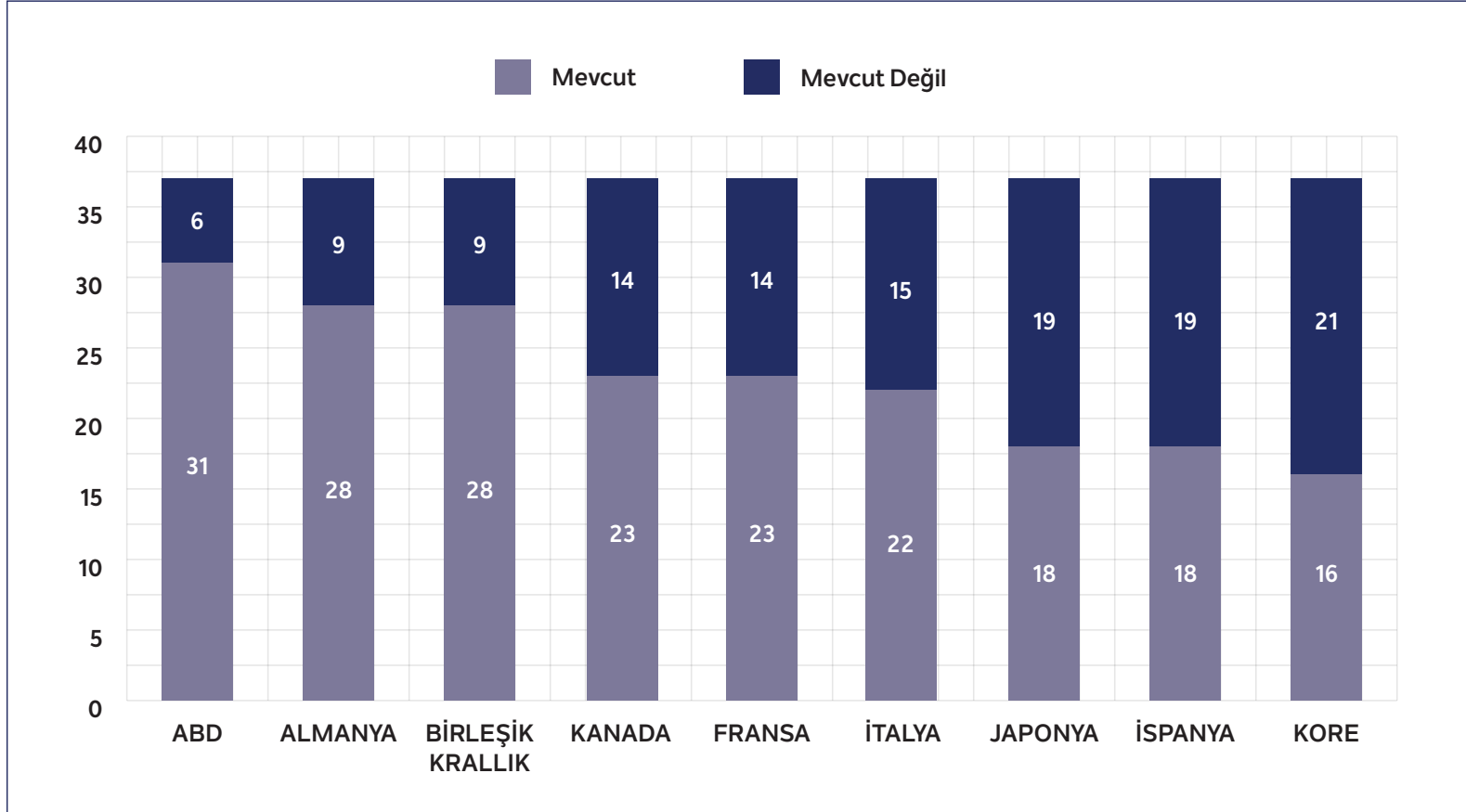
Lokal olarak ilerlemiş ya da metastatik mesane kanserine yönelik kılavuzlar (evre IV)

Kanser semptomlarını (ağrılı ürinyasyon, böbreklerin blokajı, vb.) hafifleten tedavi seçenekleri kanserin yayılım derecesine bağlıdır. Kanser lokal olarak ilerlemiş olması durumunda, intravenöz kombinasyon halinde platin bazlı kemoterapi kullanılabilir ve iyi bir yanıtın bildirilmesi halinde, iyi seçilmiş hastalarda radikal sistektomi ve bilateral pelvis lenfadenektomisi ya da radikal radyoterapi düşünülebilir. Hastalığın ve semptomların lokal kontrolü için palyatif radyoterapi de düşünülebilir.

Bununla birlikte kanserin çok fazla ilerlemiş olması ve sonuç olarak hastanın performans durumu ya da organ fonksiyonunun zayıf veya aktif tedavi için yetersiz olması durumunda, hasta sistemik palyatif kemoterapiye ve/veya bir palyatif bakım ekibine sevk edilmelidir. Klinik çalışmalar her zaman göz önünde bulundurulmalı ve desteklenmelidir.

Onkolojik tedavilere erişimin hizmet sağlayıcı ve tedavi merkez özellikleri gibi başka faktörlere de bağlı olabilmesi önemlidir (Şekil 1).²⁰

TEDAVİ



vŞekil 1. Hastaların yeni kanser tedavilerine erişimi: Hastaların yeni kanser tedavilerine erişimi, yönetmeliklere, yerel sağlık sistemi önceliklerine ve bütçe kısıtlamalarına göre değişiklik göstermektedir. 2009-2013 yılları arasında kullanıma sunulan kanser tedavileri incelendiğinde, ABD en geniş kapsamlı erişimi sağlamaktadır; buna karşılık İspanya gibi ülkelerde hastaların bu yeni ilaçlara erişimi yüzde 50'den düşük düzeydedir.

TEDAVİ

GERİ ÖDEME

Avrupa'daki sağlık sistemleri en fazla harcamayı kanser için yapmaktadır ve popülasyonlar yaşlandıkça ve daha fazla sayıda hedefe yönelik ve maliyeti giderek artan tedaviler geliştirildikçe, toplam harcamanın artması

beklenmektedir. Ancak nispeten zengin olan bu ülkelerde dahi yeni kanser ilaçlarına erişim garanti altında değildir. Tüm onkoloji ilaçlarının geri ödenmemesi nedeniyle, pek çok yeni ve etkili tedavi hastalar için erişilemez durumdadır (Şekil 2).



Şekil 2. Geri ödeme, yeni onkolojik ilaçlara erişimi doğrudan etkilemektedir: Kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılı (QALY) başına maliyete dayanan bir maliyet etkinliği metodolojisinin kullanıldığı sağlık bakım sistemlerinin yeni kanser ilaçları için ödeme yapma olasılığı düşüktür.²⁹

TEDAVİ

Yetersiz fon ayrılması da sorun oluşturmaktadır. Örneğin Birleşik Krallık'da, mesane kanseri için ayrılan araştırma fonları hastalığın ekonomik yüküyle orantılı değildir ve her iki kanser tipi de benzer bir kişi başına yıllık maliyet oluşturmasına karşın, bu ülkede mesane kanseri için ayrılan araştırma fonu (4.62 M), prostat kanserine yönelik araştırma fonundan (20.56 M) beş kat daha düşüktür.²⁹ Bunun yanı sıra uygulanan tasarruf tedbirleri, fon sağlanmasını ve yeni tedaviler için geri ödemeyi güçleştirmektedir.

Yukarıda belirtildiği gibi, tüm kanserler arasında hasta başına tedavi maliyeti en yüksek olan tür mesane kanseridir. Bu durum kısmen rekürrens riski ve bunun yanı sıra izleme, rehabilitasyon ve takip maliyetlerinden kaynaklanmaktadır. Geri ödemenin yetersiz olması, mesane kanserinin ekonomik yüküne katkıda bulunabilmektedir. Örneğin muayenehane bazlı sistoskopi normal olarak geri ödenirken, diğer zorunlu paralel prosedürler ek maliyetlere neden olabilmektedir. Geri ödeme, prosedürün uygulandığı yere de (muayenehane bazlı ya da ameliyathane) bağlı olabilmekte ve b da anlamlı maliyet farklılıklarıyla sonuçlanmaktadır.

Avrupa'da farklı hastalık evrelerine yönelik mesane kanseriyle ilişkili farklı prosedürler (ör. TURBT, radikal sistektomi ve sistoskopi) için farklı geri ödeme yolları izlenmektedir. Örneğin Birleşik Krallık'da sistoskopi için yapılan geri ödeme (\$620), Fransa'daki sistoskopi geri ödemesine (\$51) kıyasla yaklaşık 12 kat daha yüksektir. Benzer biçimde Almanya'da TURBT için yapılan geri ödeme (\$2,967), Fransa'daki TURBT geri ödemesinden (\$1,124) 2.6 kat daha yüksektir. Birleşik Krallık'da radikal sistektomi için yapılan geri ödeme (\$5,684), Almanya'ya (\$20,507) kıyasla 3.6 kat daha düşüktür. Avrupa Birliği'nde izlenen geri ödeme yolunda yaklaşık bir birlik olmaması, kaynak ayrımı ve finansman açısından mesane kanserinin karmaşıklığına katkıda bulunmaktadır. Tablo 1'de, beş Avrupa ülkesinde mesane kanseri ile ilişkili prosedürler (prosedürler ve hastanede yatış dahil) için mevcut olan geri ödemeye ilişkin bazı bilgiler sunulmaktadır.²⁹

BEŞ AB ÜLKESİNDEKİ MESANE KANSERİ GERİ ÖDEMESİ (PROSEDÜRLER VE HASTANEDE YATIŞ DAHİL)

	BİRLEŞİK KRALLIK (\$)	ALMANYA (\$)	FRANSA (\$)	İTALYA (\$)	BELÇİKA (\$)
SİSTOSKOPİ	620	61	51	76	53
TURBT	2,154	2,967	1,124	2,741	2,201
TURBT	5,684	20,507	12,897	9,605	14,540

Tablo 1. Beş AB ülkesindeki mesane kanseri geri ödemeleri (prosedürler ve hastanede yatış dahil).³⁰

TEDAVİ

Mesane kanseri, tanıdan ölüme kadar hasta başına \$89.287 ile \$202.203 arasında değişen bir maliyet oluşturmaktadır.³¹ Yüzeysel mesane kanseri için perioperatif intravezikal tedavinin daha geniş ve sistematik kullanımının, ABD’de mesane kanserinin neden olduğu ekonomik ve insani yükü önemli ölçüde azalttığı bildirilmiş olması ilgi çekicidir.³²

KLİNİK ÇALIŞMA İÇİN FON TEMİNİNİN GÜVENÇE ALTINA ALINMASI

Mesane kanseri çalışmaları kritik önem taşır ve hastaların tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır. Uygun ve eşit derecede etkili tedavi tercihi için seçim özgürlüğüne karşı olarak, zaman zaman hastaya tedavileri medikal doktorlar tarafından belirtildiği şekilde uygulama talimatı verilmesi önemli bir güçlük oluşturur. Belirli bazı mesane kanseri tedavilerinin uzun dönemdeki etkisi (sistektomi durumunda üriner diversiyon gibi), çalışma lojistiği/ayrıntıları ve rekürrens ve sağkalım açısından takip gerekliliği göz önünde bulundurularak, pek çok hasta klinik çalışmalara kaydedilmeyebilir.

Hastalığın organla sınırlı olan evrelerinde, klinik çalışmalara erişim temel olarak hastanın sevk edildiği kurumda özel bir multidisipliner ekibin mevcut olmasına bağlıdır. Bu multimodal yaklaşım, pek çok hasta için sonuçların düzeltilmesine katkıda bulunabilmektedir ve ideal olarak bir mesane kanseri hasta ünitesi için gereken minimum kriterlerin tanımı düşünülerek AB düzeyinde güçlü bir biçimde desteklenmelidir.

Tedavi seçeneklerinin daha sınırlı olduğu metastatik kanser hastaları, klinik çalışmalarda yer alma açısından daha istekli olabilirler. Bu durumda söz konusu olan güçlük, söz konusu hastalarda hızla bozulma ortaya çıkabilmesi ve dolayısıyla çalışmaya katılım için mevcut olan zaman penceresinin rölatif olarak dar olmasıdır. Bu durum, kas invazif olmayan evreler de dahil olmak üzere, klinik evrelerde mesane kanseri terapötik senaryosunda devrim oluşturan yeni immünoterapi ajanlarının (ör.

immün kontrol noktası inhibitörleri) sunulmasıyla büyük bir önem kazanıyor. Yeni etkin maddelerin önümüzdeki birkaç yılda pazara sunulması bekleniyor.

Ümit veren bir ruhsatlandırma çerçevesi: 27 Mayıs 2014 tarihinde yeni bir AB Klinik Çalışmalar Yönetmeliği (Yönetmelik (AB) No. 536/2014) yayımlanmıştır ve AB denetimli klinik raporlara 2019 ya da 2020 yılından önce erişilebileceği tahmin ediliyor.³³

Avrupa Kanser Tedavisi ve Araştırmaları Örgütü de (EORTC), bu klinik çalışmaların yanı sıra diğer kuruluşlarla işbirliği halinde yapılan çalışmalarda elde edilen bilgileri belirlemektedir.³⁴

Avrupa Birliği Klinik Çalışma Kayıt Sistemi’nde, tarama sorgusu olarak mesane kanseri girildiğinde, yaklaşık olarak 140 tarama sonucu görülür.³⁵ Ocak 2015 tarihinde, Avrupa İlaç Kurumu (EMA), pazarlama ruhsatının AB ruhsatlandırma organları tarafından kabul edilmesinden sonra klinik çalışmaların yayımlanmasına ilişkin yeni bir politikayı uygulamaya koymuştur.³⁶ Hasta gruplarının aktif olarak katıldığı bir danışma süreciyle çerçevelenen bu yeni politika, Klinik Çalışma Yönetmeliğinin tamamlanması amacına yöneliktir.

Bu yönetmelik çerçevesi kapsamında mesane kanseri alanında yapılan klinik çalışma verilerinin yayımlanması, klinik çalışmaların mesane kanseri uzmanları ve akademiler tarafından yeniden değerlendirilmesine ve dolayısıyla klinik çalışma tasarımları ve tedavi kararları konusunda daha fazla bilgi edinilmesine olanak sağlayacaktır.

Bunun yanı sıra, çalışma aktivasyonunun zamanlaması ve sonuç olarak ilaç onay süreci açısından Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri arasında hala büyük farklılıklar olduğu kabul edilmektedir. Ancak mevcut klinik çalışmalar çerçevesinde immünoterapiye dayanan bir paradigma değişikliğinin ümit verici olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu farklılıklar daha iyi anlaşılacaktır. Yeni, daha etkili tedavilerle yapılan çalışmaların varlığı Avrupa Birliği’nde hala risk altında ve istenen düzeyde değildir.

TEDAVİ

Klinik çalışmalara yönelik uygun fon temini düzeylerinin güvence altına alınması, hastalar ve klinisyenlerin bir çalışmayı tamamlamak için gereksinim duydukları tüm kaynaklara erişimini sağlama açısından kritik önem taşır. Fonun dikkatle yönetilmesi de gereklidir ve klinik çalışmalar erken tanı ve maliyet etkinliği en yüksek olan tedavi seçenekleri üzerinde odaklanmalıdır.

İmmünoterapi, bireyselleştirilmiş moleküler hedefe yönelik tedaviler ve invazif olmayan prosedürler ümit vericidir ve ek klinik çalışma desteği için savunulmaları gereklidir.

Hastalardan giderek daha sık olarak araştırma amacıyla tümör dokusu bağışi için onay vermeleri talep ediliyor. İmmün kontrol noktası inhibitörleri gibi beklenen yeni tedaviler için muhtemelen hastaların çalışma merkezi dışında (yani tedavi standardı) doku örneği vermeleri gerekecektir. Bu, mevcut arşivlenmiş dokuları olmadığına ya da bu doku örneği klinik çalışmanın amaçları için yetersiz kaldığında, hastalara (tekrar) tümör biyopsisi uygulanması anlamını taşıyacaktır. Mesane kanseri hastalarına, yeni kanser tedavilerine erişim için klinik çalışmalara katılımın sağladığı yararlar konusunda bilgi verilmelidir.

Dönüşümsel bağlantılar, maliyet etkinliği, yaşam kalitesi ve sonuçlardaki popülasyon farklılıkları ve sağlık bakımına erişim ölçümleri de, sonuçlar noktası olarak klinik çalışmalara dahil edilmelidir. Bu yaklaşım, değere dayanan bakımın objektif olarak değerlendirilmesine katkıda bulunacak ve ruhsatlandırma kurumları ve uzman panelleri onay kararı vermek ve önerilerde bulunmak üzere verileri bütün olarak incelerken göz önünde bulundurulacaktır.

REHABİLİTASYON VE TAKİP

Mesane kanseri yaşam kalitesi üzerinde anlamlı etki gösteren yaygın bir hastalık olduğundan, açık şekilde hazırlanmış takip kılavuzları, klinisyenler için hastaların bu durumla başa çıkmasına yardımcı olmaları açısından

yararlı bir araç olacaktır. Kılavuzlar, ayrıca tedavi seçeneklerinin etkisi, palyatif bakım, post-operatif cinsel yaşam üzerindeki olası etkiler ve genel olarak yaşam kalitesini etkileyen diğer bilgileri de içermelidir.

Rehabilitasyon son derece önemlidir ve tedavi prosesi kapsamında değerlendirilmelidir. Ancak göz önünde bulundurulması gereken anlamlı bir maliyet getirir. Örneğin pre-operatif ve intraoperatif mesane kanseri tedavisi, tanı sonrası maliyetin %75'inden büyük bir bölümünü oluşturabilir. (cerrahi sonrası sorunlar, yılda üç kez ve yılda iki kez yapılan tanı ve laboratuvar testleri).³⁷

ESMO ve EAU tarafından mesane kanseri hastaları için takip kılavuzları hazırlanmıştır; ancak ESMO'ya göre, "genel kabul görmüş bir takip protokolü mevcut değildir." Avrupa'daki mesane kanseri hastalarının kaliteli rehabilitasyona eşit ölçüde erişimini sağlamak için, AB ve Üye Devlet rehabilitasyon ve takip çerçevelerine dayanan Avrupa kılavuzlarının hazırlanması düşünülmelidir

TANI VE TEDAVİ İÇİN YENİLİKÇİ ARAÇLAR

Günümüzde, Avrupa Kanser Tedavisi ve Araştırmaları Örgütü (EORTC) ve İspanya Ürolojide Onkolojik Tedavi Derneği (CUETO) tarafından sunulanlar gibi geniş kapsamlı kas invazif olmayan mesane kanseri skorlama sistemleri ile daha iyi bir risk katmanlandırması sağlanmaktadır.^{38,39,40} Ancak hala geliştirilecek pek çok alan vardır.

Benzer biçimde bireyselleştirilmiş ilaç tedavisi, klinik etkililiğin öngörülmesi açısından ümit vericidir. Biyobelirteçler, mesane kanserinin taranması, tanısı, prognozu ve evrelendirilmesine yardımcı olmaktadır. BTA-Stat, BTA-TRAK, NMP-22, uCyt+ ve UroVysion, halen klinik araştırmalarda mesane tümörlerinin tanısı için kullanılan beş belirteç testidir.⁴¹

Günümüzde kullanılan TURBT prosedürünün sınırlı yönleri (yüksek rezidüel tümör oranı, erken rekürrens ve tümörün olduğundan daha düşük olarak evrenmesi), TURBT kalitesini arttırmak için, sistoskopi ve

TEDAVİ

TURBT sırasında yeni tümör görüntüleme yöntemleri (ör. Fotodinamik Tanı, dar bant görüntüleme (NBI)) geliştirilmesine yol açmıştır. Hastalığın tanısını arttırmak için idrar testleri de (BTA, NMP22 ve MCMcm5) geliştirilmiştir.^{42,43}

İlgi çekici bir biçimde, ürotelyal karsinomlar söz konusu olduğunda, moleküler analizler, potansiyel olarak mevcut ilaçlarla ya da halen klinik çalışmalarda kullanılmakta olan ilaçlarla tedavi edilebilen, dolayısıyla yeni bireyselleştirilmiş hedefe yönelik tedavi girişimlerinin yolunu açan genomik değişiklikleri ortaya çıkarmıştır.

Yıllar boyunca ihmal edildikten sonra, günümüzde mesane kanseri için, özellikle immünoterapi alanında araştırılmakta olan aday tıbbi ürünlerin sayısı da giderek artıyor.⁴⁴ Bu çalışmaların yakın bir gelecekte hastalar için son derece gerekli olan ek tedavi seçenekleriyle sonuçlanması ümit ediliyor. Aday ürünler aşağıdakileri içermektedir:

- ✓ Dosyası 2015 yılında Gıda ve İlaç Dairesi'ne (FDA) sunulan ve birinci basamak BCG tedavisinin başarısız olduğu mesane kanseri hastaları için potansiyel yeni tedavi seçeneği olarak araştırılan MCNA (mycobacterium phlei hücre duvarı nükleik asit kompleksi)^{42,44}
- ✓ İmmün kontrol noktası inhibitörleri, örneğin anti-sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4) ve programlı hücre ölümü proteini 1/ programlı ölüm ligandı 1 (PD1/ PDL1)⁴⁵
- ✓ Değerlendirilen biyobelirteçler ve ayrıca mevcut olan geliştirme aşamasındaki immün hedefler
- ✓ Henüz deneysel aşamalarda olan, ancak ümit verici olduğu görülen fotodinamik tedavi

HAncak mesane kanserindeki yüksek tedavi/tanı potansiyeline karşın, bu tedaviler ağırlıklı olarak daha yaygın kanserlerde test edilir.

Kemoterapi göz önünde bulundurulduğunda, çeşitli ilaçlar mevcuttur ve daha birkaç ajan için şu anda klinik ve klinik öncesi çalışmalar yapılmaktadır. BCG ile kombinasyon halinde interferon kullanımı gibi

biyolojik tedaviler ve diğer ilaçlar da araştırma aşamasındadır ve bunların ümit verici olduğu düşünülmektedir. Araştırmacılar, hastanın diyetine kimyasal elementler ve/veya vitaminler eklenmesinin erken dönemde mesane kanseri reküransının durdurulmasına yardımcı olup olmadığını da incelemektedir.

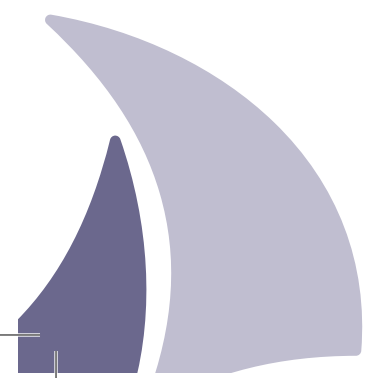
Anti-tümör aktivite, gelecekte mesane kanseri tedavisinde sinerjik etkilere yol açabilecek diğer ajanların yanı sıra, immünomodülatuar kemoterapi/hedefe yönelik ajanlar, immünojenik hücre ölümü sağlayan ajanlar, aşılardan radyasyon tedavisi yoluyla artırılabilir. Tedavideki bazı gelişmelere karşın, son on yılda mesane kanserine ait sağkalım oranlarında artış elde edilmemiştir. Bu nedenle, yeni mesane kanseri tanı yöntemleri ve tedavilerinin geliştirilmesi ve ticari olarak kullanıma sunulması yönünde mevcut olan ihtiyaç devam etmektedir. Örneğin FDA, son yirmi yılda Amerika Birleşik Devletleri'nde ileri evre mesane kanseri için hiçbir yeni ilaç onaylamamıştır.⁴⁶



“Pek fazla önemsememiş, bu kadar uzun bir süre birinci basamak hekimden yardım istedikten sonra sonunda görüşmekten memnun olmuştum; hastanede, bana çok yanlış bir şeyler olduğunu söyleyen bir ürologla görüşüyordum ve bu hiç aklıma gelmemişti.”



“İdrar yolu enfeksiyonu ve jinekolojik sorunlar açısından tedavi edilmiş olmam beni oldukça rahatlatmıştı. Neyle savaştığınızı bildiğinizde, mücadele etmek daha kolay. Her zaman son derece iyimser bir insan oldum; düşündüğüm tek şey, “**Tamam, kansere yakalandım; peki şimdi bunun için ne yapacağız?**” sorusu oldu.”



5. ÖNERİLER



ÖNERİLER

ÖNERİLER: FIRSATLAR VE GÜÇLÜKLER

Avrupa Parlamentosu'nda 2013 yılında düzenlenmiş olan mesane kanserine ilişkin ilk AB uzman politikası yuvarlak masa toplantısında, mesane kanseri "unutulmuş bir kanser" olarak tanımlanmıştır. Ne yazık ki, 2013 yılından bu yana hasta deneyimini ya da sonuçlarını düzeltmek için çok az şey yapılmıştır. Sanayileşmiş AB ülkelerinde çok yaygın ve popülasyonumuzun giderek yaşlanmasına paralel olarak gelecek yıllarda insidansı muhtemelen artış gösterecek bir hastalık olması nedeniyle, mesane kanserine yönelik adımlar atmanın zamanı gelmiştir.

Bu temel bilgilere dayanarak, mesane kanseri yükünün azaltılması için aşağıda belirtilen alanlara öncelik verilmesini öneriyoruz:

Sigaranın bırakılması: AB ve AB'ye Üye Devletler, WHO Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi (FCTC) kapsamında ve ulusal mevzuatlar yoluyla Avrupa'daki sigara (tütün) kullanımını azaltmak için çalışmalar yapmaya devam etmelidir.

Mesleki kanser: Avrupa Komisyonu, çalışma sırasında karsinojenler ve mutajenlere maruz kalınmasına ilişkin mevcut mesleki sağlık ve güvenlik mevzuatına (Direktif 2004/37/EC) yönelik olarak planlanan revizyonun, mesleki kanserlerin gelişmesi açısından yüksek risk altındaki kişiler için sürekli sağlık gözetimini ve bunun yanı sıra gelişmiş koruyucu önlemleri ve tanıya, tedaviye ve bakıma zamanında erişimi desteklemesini sağlamalıdır. İlgili kimyasallar için maruziyetin azaltılmasına ve izlenmesine ve AB düzeyinde karsinojen değişikliğine ilişkin veri tabanlarının oluşturulması ve daha da geliştirilmesine yönelik girişimler, mesane kanserinin önlenmesi açısından son derece yararlı olabilir.

Yüksek risk grupları için erken saptama programları: Çok yüksek risk taşıyan gruplarda erken saptamaya yönelik farklı yaklaşımlar klinik çalışmalarda test edilmelidir.

Farkındalığın artırılması: Avrupa Birliği'nde, mesane kanseri risk faktörleri ve erken dönem semptomları açısından dikkate değer bir bilinç eksikliği söz konusudur. Bunun yanı sıra, karar veren makamlarda da hastalığın sağlık bakım önelleri açısından bilgi eksikliği görülmektedir. Birinci basamak hekimler (GP), mesane kanseri semptomlarının erken dönemde saptanması açısından dikkatli davranmalı ve mesane kanseri riski altındaki (risk faktörleri maruziyeti nedeniyle) hastalara semptomlar konusunda bilgi vermelidir.

Daha fazla araştırma fonu: Mesane kanseri araştırmaları için kamu ve özel kuruluşlar tarafından sağlanan fon düzeyleri, hastalık yükünü yansıtacak şekilde artırılmalıdır.

Mesane kanseri için daha fazla kaynak: Mesane kanserine yönelik ilaçlara yetersiz erişim, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına yol açabilmektedir. Yine aynı şekilde, tasarruf önlemleri ve bütçe kesintileri bunun sağlanmasını güçleştirdiğinde dahi, mevcut kaynaklar mesane kanserinin hastalık yükünü yansıtacak düzeyde olmalıdır.

Daha fazla uzman eğitimi: Özellikle maruziyetle kanserin ortaya çıkışı arasında uzun bir süre olduğunda, sıklıkla ürologların mesane kanseri mesleki risk faktörü eğitiminin yetersiz olduğu görülmektedir.

Multidisipliner 'Mesane Kanseri Bölümleri': Multidisipliner bölümler aşağıda belirtilen uzmanları içermelidir: ürologlar, medikal onkologlar,

ÖNERİLER

radasyon onkologları, patoloğlar, radyoloğlar, psiko-onkologlar, fizyoterapistler ve palyatif bakım uzmanları. Mesane kanseri tedavisine katılan tüm uzmanlık alanlarında, Avrupa kanser merkezleri ve hastanelerinin üroloji bölümleri içindeki eğitimlerinin artırılması gereklidir. İleri evre mesane kanseri için bakımın merkezi hale getirilmesi de, muhtemelen sonuçları düzeltecek ve hasta memnuniyetini arttıracaktır.

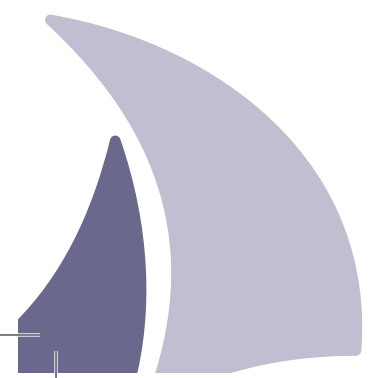
Araştırma verilerine yatırım: Mesane kanseriyle ilişkili potansiyel risk faktörlerinin tam olarak anlaşılması için daha fazla araştırma yapılması gereklidir. AB kayıtlarındaki mevcut veriler hastalığın güncel durumunun yalnızca küçük bir kısmına ilişkin bilgi sağladığından, toplanan veriler kapsamlı, açık ve kesin olmalıdır. Bireyselleştirilmiş ilaç tedavisinin uygulanması amacıyla tümör heterojenliğini moleküler ve patolojik düzeylerde tanımlamak ve tedavi yanıtı ve prognozun öngörülmesini sağlayan belirteçleri belirlemek üzere, kanserin erken dönemde saptanmasına yönelik tarama ve kan/idrar belirteçleri için en uygun popülasyonların da belirlenmesi gereklidir. Hem merkezi hem de Üye Devlete spesifik verilerin elde edilmesi gereklidir. Kişisel verilerin korunmasına ilişkin etik sorunlar, hastanın gizliliğini koruyacak ve aynı zamanda medikal araştırmayı engellemeyecek şekilde göz önünde bulundurulmalıdır.



“Birinci basamak hekimim endişelerimi dağıttıktan ve bende bir mesane taşı ya da İYE olduğunu söyledikten sonra, bir tanı konduğu için sevindim. Sisteme girdiğimde iyi bir tedavi gördüm ve son derece olumlu bulduğum bir şekilde bana sürekli bilgi verildi.”



“Mesane kanseri, son veremediğiniz kötü bir evlilik gibi. Yaşam boyunca tedavi görüyor ve takip ediliyorsunuz. Mesane kanseri hastalarının bundan kurtulması için, halkın daha fazla bilinçlenmesi ve daha fazla şefkat gösterilmesi gerekiyor.”



6. VARILAN SONUÇLAR



VARILAN SONUÇLAR

Mesane kanseri hastalarındaki sonuçların düzeltilmesi için, pek çok faaliyet alanında birbirine uyumlu şekilde çaba gösterilmesi gerekecektir.

Bilinci artırmamız; tanı, tedavi ve önlemenin geliştirmemiz; metodolojisi ve bildiri daha iyi olan klinik ve dönüşümsel araştırmalar yapmamız (pozitif sonuçların yanı sıra negatif sonuçlar da yayınlanarak) ve sağlanan fonların artması için çalışma alanlarını koordine etmemiz gereklidir. Çeşitli forumlarda çocukları, adolesanları, erişkinleri ve sağlık çalışanlarını hedefleyen kampanyalar yoluyla, sigara kullanımı gibi risk faktörlerinin mesane kanseri üzerindeki etkisine daha fazla dikkat çekilmelidir.

Her yıl 124.000 kişiye tanı konması ve 40.000'den fazla insanın bu hastalık nedeniyle ölmesi dolayısıyla, Avrupa Kurumları ve Üye Devletlerin, iyi epidemiyolojik verilerin toplanmasına dayanan uygun ürolojik tedavi sistemlerin ve maliyet etkinliği sağlayan tedaviler ve yöntemlere yapılan

yatırımların uygulamaya girmesini sağlamaları gereklidir.^{1,19}

Bu amaçla, AB ve AB'ye Üye Devletler, daha iyi tedavi, tanı ve araştırma sağlayan yeni teknolojik araçlara erişimi güvence altına almalıdır. Avrupa Komisyonu, hastalık ve risk faktörüne ilişkin bilgilerin yanı sıra karşılaştırılabilir/uygun verileri güvence altına almak için Avrupa Kansere Kayıtları Ağı kapsamında mesane kanserine yönelik bir Avrupa Veri Tabanı üzerinde çalışmalıdır. Biyobankalar da, biyobelirteçlerin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Son olarak, Avrupa ülkelerinde resmi olarak mesane kanseri hasta savunma gruplarının oluşturulması ve bu gruplarla diğer ülkelerdeki benzer gruplar (ör. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki BCAN) arasında uyum/koordinasyon sağlanması, yerel topluluklardaki farkındalığın sürdürülmesinin yanı sıra bu makalede özetlenen kapsayıcı hedeflere ulaşılmasına yardımcı olması açısından kritik önem taşıyacaktır.

EK I

KATKIDA BULUNANLARIN LİSTESİ



KATKIDA BULUNANLARIN LİSTESİ

Bu bilgiler, aşağıda isimleri belirtilen kişilerden oluşan mesane kanseri ECPC Uzman Grubu tarafından hazırlanmıştır:

Mesane kanseri uzmanları (alfabetik sırayla):

- **Dr. Petros Grivas**, Hematoloji ve Onkoloji, Cleveland Kliniği Ana Yerleşkesi;
- **Dr. Andrea Necchi**, medikal onkolog, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano;
- **Tom Powles**, Barts Kanser Enstitüsü (BCI) solid tümör araştırmaları başkanı; BCI genitoüriner (GU) kanser grubu başkanı, Birleşik Krallık.

Ürologlar (alfabetik sırayla)

- **Colin P Dinney**, Üroloji, Kanser Merkezi Destekleme Bağı (CCSG) Programları, Texas Üniversitesi, Amerika Birleşik Devletleri;
- **Neal Fleshner**, Üroloji Bölümü Başkanı, Princess Margaret Hastanesi, University Health Network; Üroloji Kürsüsü, Cerrahi Bölümü Başkanı, Toronto Üniversitesi;
- **Dr. Nuria Malatts**, bilim insanı, Ulusal Onkolojik Araştırmalar Merkezi; Avrupa Ürolojik Araştırmalar Derneği (ESUR) ve Avrupa Üroloji Birliği Araştırma Vakfı Bilimsel Kurul Üyesi;
- **Seth Paul Lerner**, Üroloji, Baylor Tıp Fakültesi, Houston, Amerika Birleşik Devletleri; Ürolojik Onkoloji Beth ve Dave Swalm Kürsüsü, Ürolojik Onkoloji Direktörü;

Multidisipliner Mesane Kanseri Program Direktörü; Öğretim Üyeleri Grubu Uygulamalı Medikal Direktörü;

- **Dr. Luis Martinez-Piñero Lorenzo**, Üroloji, Başkan, Üroloji Bölümü, Hospital Infanta Sofia, Madrid, İspanya;
- **Alexandra Masson- Lecomte**, Üroloji, Henri Mondor de Cretei, Fransa;
- **Bas Van Rhijn**, Üroloji, Hollanda Kanser Enstitüsü, Hollanda;
- **Prof. Dr. Morgan Roupret**, Cerrah, Pitié-Salpêtrière Hastanesi, Université Paris 6; Profesör, Pierre ve Marie Curie Tıp Fakültesi, Université Paris 6, Fransa;
- **Prof. Shahrokh Shariat**, Profesör ve Başkan, Üroloji Bölümü, Kapsamlı Kanser Merkezi, Viyana Tıp Üniversitesi, General Hospital, Avusturya;
- **Prof. Dr. Arnulf Stenzl**, Üroloji Klinik ve Polikliniği, Universitätsklinik Tübingen, Almanya.

Bu makale aşağıda belirtilen kuruluşlar tarafından da revize edilmiştir:

- **Action Bladder Cancer UK**, Birleşik Krallık www.actiononbladdercancer.org
- **Flight Bladder Cancer UK**, Birleşik Krallık www.fightbladdercancer.co.uk
- **Associazione Palinuro**, İtalya www.associazionepalinuro.com

- **European Association of Urology (Avrupa Üroloji Birliği)**

www.uroweb.org

- **Bu raporun Türkçe edisyonu Prof. Dr. Tarık Esen'in tıbbi editörlüğünde hazırlanmıştır. Desteklerinden ötürü kendisine teşekkür ederiz.**

Bu girişim için mali kaynak, ROCHE ve IPSEN tarafından verilen sınırsız bağışla sağlanmıştır. Ancak mali kaynak sağlayan kuruluşlar, içerik üzerinde etkili olmamış ve ECPC tam editöryel kontrolü sürdürmüştür. Dışarıdan danışman olarak çalışan Patricia Lamas Sanchez ve Hadi Jbaily, bu belgenin hazırlanmasında ECPC'ye destek sağlamıştır.



EK II

REFERANSLAR



REFERANSLAR

1. World Health Organisation, GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. Last accessed: March 2016.
2. Pezaro C, et al. Urothelial Cancers: using biology to improve outcomes. Expert Review of Anticancer Therapy; 2012; 12(1):87-98.
3. Baris D, et al. A case-control study of smoking and bladder cancer risk: emergent patterns over time. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101:1553-1561.
4. Freedman, Neal D, et al. Association Between Smoking and Risk of Bladder Cancer Among Men and Women. JAMA. 2011 Aug 17; 306(7): 737-745
5. Brown T, et al. Occupational Cancer in Britain; British Journal of Cancer 2012; 107(S1): S76-S84.
6. Janković S et al. Risk factors for bladder cancer. Tumori. 2007 Jan-Feb;93(1):4-12.
7. Cumberbatch MK, et al. Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. Published online October 08, 2015. doi:10.1001/jamaoncol.2015.3209.
8. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Available at: <http://globocan.iarc.fr> Last accessed: September 2015
9. American Cancer Society 2014: Bladder Cancer Key Statistics
10. Directive 2014/40/EU of the European Parliament and of the Council of 3 April 2014 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning the manufacture, presentation and sale of tobacco and related products and repealing Directive 2001/37/EC. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32014L0040>. Last accessed: March 2016
11. Information about the Convention can be found <http://www.who.int/fctc/en/>
12. Silverman DT, et al. Epidemiology of bladder cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 1992;6:1-30
13. Public Health England, National screening programme for bladder cancer not recommended. May 2015. Available at: <https://www.gov.uk/government/news/national-screening-program-for-bladder-cancer-not-recommended> Last accessed: November 2015
14. Horstmann M, et al. Gender-specific differences in bladder cancer: a retrospective analysis. 2008 Dec;5(4):385-94. doi: 10.1016/j.genm.2008.11.002.
15. Marcos-Gragera R, et al. Urinary tract cancer survival in Europe 1999-2007: Results of a population-based study EURO-CARE-5. Eur J Cancer 2015; 51:2217-2230.
16. Nicholson BD, et al. Bladder cancer in women. BMJ. 2014 Mar 31;348:g2171. doi: 10.1136/bmj.g2171
17. Svatek RS, et al. The economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease Eur Urol. 2014 Aug;66(2):253-62.
18. Leal J, et al. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. European Urology, Volume 69 Issue 3, March 2016, Pages 438-447
19. Marco Racioppi, et al. Hot topics in urological health economics. A mini review, Roma, Italy, June, 2012. Available at: https://www.researchgate.net/publication/230712830_Hot_topics_in_urological_health_economics_A_mini_review. Last accessed: March 2016
20. Sangar VK et al. The economic consequences of prostate and bladder cancer in the UK. BJU Int 2005; 95:59-63.
21. J.A. Witjes, et al. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology, 2015
22. Anticancer Fund and European Society for Medical Oncology. Bladder Cancer: a guide for patients. Available at: <http://www.esmo.org/content/download/6589/114929/file/EN-Bladder-Cancer-Guide-for-Patients.pdf> Last accessed: March 2016
23. Bellmunt J, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, tedavi and follow-up. annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii40-iii48, 2014. Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii40.full.pdf+html. Last accessed: September 2015
24. Babjuk M, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013 European Urology, Volume 64, Issue 4, Pages 639-653. Available at: http://ac.els-cdn.com/S0302283813006015/1-s2.0-S0302283813006015-main.pdf?_tid=78328902-612c-11e5-acf2-00000aacb35d&acdnat=1442928112_69d021e9aeedfb627eae266deacc7265 Last accessed: March 2016
25. Witjes Alfred J, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2013 Guidelines. European Urology 65 (2014) 778-792. Available at: [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(13\)01310-9/pdf/eau-guidelines-on-muscle-invasiveand-metastatic-bladder-cancer-summary-of-the-2013-guidelines](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(13)01310-9/pdf/eau-guidelines-on-muscle-invasiveand-metastatic-bladder-cancer-summary-of-the-2013-guidelines) Last accessed: March 2016
26. M. Babjuk et al., Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS), European Association of Urology, 2015. Available at: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAUGuidelines-Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer-2015-v1.pdf> Last accessed: March 2016
27. Martin-Doyle W, et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. J Clin Oncol 2015;33:643-50
28. Rink M et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and followup of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. Eur Urol 2013; 64:624-638.
29. Sievert, K.D. et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? World J Urol (2009) 27:295-300. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2694315/pdf/345_2009_Article_395.pdf Last accessed March 2016.
30. Lee CT et al. Economic and humanistic consequences of preventable bladder cancer tumor recurrences in nonmuscle invasive bladder cancer cases. J Urol 2012; 188:2114-9
31. European Medicines Agency, Questions and answers on the European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use. June 2015. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/10/WC500174378.pdf. Last accessed: March 2016
32. <http://www.eortc.org/clinical-trials/>
33. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=bladder+cancer>
34. European Medicines Agency, Background to clinical data publications policy. Available at : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000556.jsp&mid=WC0b01ac0580614159. Last accessed: March 2016
35. Marchetti A, et al. Management of patients with Bacilli Calmette-Guerin-refractory carcinoma in situ of the urinary bladder: cost implications of a clinical trial for valrubicin. Clin Ther. 2000 Apr;22(4):422-38.
36. Fernandez-Gomez J, et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables. Eur Urol. 2011 Sep;60(3):423-30.
37. Xylinas E, et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Br J Cancer 2013; 109: 1460-1466.
38. Fernandez-Gomez J, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. J Urol 2009; 182: 2195-2203.
39. Kamat AM, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: screening, diagnosis, and molecular markers. Eur Urol 2013; 63: 4-15.
40. National Institute for Clinical Excellence (NICE), Bladder cancer: diagnosis and management. February 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/resources/bladder-cancerdiagnosis-and-management-of-bladder-cancer-51036766405>. Last accessed: March 2016
41. Powles T, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) tedavi leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature. 2014 Nov 27;515(7528):558-62.
42. Packiam V.T, et al. The role of mycobacterial cell wall nucleic acid complex in the tedavi of bacillus Calmette-Guerin failures for non-muscle invasive bladder cancer. Therapeutic Advances in Urology, October 2015 (online)
43. Morales A, et al. Efficacy and safety of MCNA in Patients with Nonmuscle Invasive Bladder Cancer at High Risk for Recurrence and Progression after Failed Tedavi with bacillu Calmette-Guerin. J Urol. 2015 Apr;193(4):1135-43.
44. Fakhrejahani F, et al. Immunotherapies for bladder cancer: a new hope. Curr Opin Urol. 2015 Nov;25(6):586-96.
45. European Trade Union Institute, EP slams bladder cancer neglect, February 2014. Available at: <http://www.etui.org/News/EP-slams-bladder-cancer-neglect>. Last accessed: March 2016





**KANSER
SAVAŞÇILARI**