



# Kasa İnvazive Olmayan Mesane Tümörlerinde Fotodinamik Tanı

Orçun Çelik, Yusuf Özlem İlbey

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir

## Giriş

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde mesane kanserine erkeklerde tüm kanserler içinde akciğer, gastrointestinal sistem ve prostattan sonra 4. sıklıkta rastlanmakta, kansere bağlı ölüm sıralamasında 8. sırada yer almaktadır (1). Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı 2013 verilerine göre ABD ile benzer oranlar mevcuttur (2-5). Avrupa'da her yıl yaklaşık 96.442'si erkek 26.693'i kadın olmak üzere toplam 123.135 yeni olguya mesane kanseri tanısı konulmaktadır ve bu olguların yaklaşık %75-80'ini kasa invaziv olmayan (mukoza, sub-mukoza ve/veya lamina propria tutulumu olan) mesane tümörleri oluşturmaktadır (6). Mesane kanserlerinin yaklaşık %85-90'ını ürotelyal kanserler (ÜK) oluştururken, %5-8 oranında skuamöz hücreli kanserlere ve %1-2 oranında da; adenokarsinomlara rastlanır. Mesane kanseri için şu ana kadar bilinen risk faktörleri erkek cinsiyet, tütün kullanımı, aril-aminler gibi mesleki kanserojenlere maruz kalma, iyonize radyasyon ve fenasetin içeren analjeziklerin kullanımınıdır (7). En sık başvuru semptomu olan ağrısız makrohematüri için yapılan ultrasonografi veya seçilmiş olgularda kullanılan intravenöz ürografi, bilgisayarı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MRG) görüntüleme ile öntanı konulmaktadır. Sonrasında kesin histopatolojik tanı ve evreleme amaçlı yapılan transüretal tümör rezeksiyonu altın standart tedavi yaklaşımıdır.

Günümüzde mesane tümörlerinin tanısında, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek minimal invaziv yöntemlerin arayışı sürmektedir. Şu an için sistoskopi ve beraberinde %95 duyarlılıkta olan idrar sitolojisi tanı için en sık kullanılan yöntemlerdir. Sitolojinin duyarlılığı tümör hücrelerinin displazisi ile doğru orantılı olarak hücresel displazi derecesi arttıkça artmaktadır. Kasa invazive olmayan mesane tümörlerinde fotodinamik tanı ilk defa 1996 yılında Kriegmair ve ark.'ları tarafından mesane içine 5-aminolevulinik asid (5-ALA) uygulanarak KİS tanısında %50'ye varan artış raporlanarak yayınlanmıştır (8). Avrupa kaynaklı multisentrik karşılaştırmalı bir çalışmada klasik beyaz ışık ve hexalevulinik asitle yapılan sistoskopi-nin KİS saptama oranları sırasıyla %58 ve %97 olarak tespit edilmiştir (2). Kuzey Amerika kaynaklı yapılan bir diğer multisentrik karşılaştırmalı çalışmada; FDT'nin, Ta tümörlerde %29; T1 tümörlerde %15 daha yüksek tanı oranlarına sahip olduğu bulunmuştur (3). Böylece bu çalışmaların sonucunda FDT, European Association of Urology (EAU) kılavuzlarına eklenmiştir (9). Tanı yöntemlerindeki teknolojik ilerlemelere paralel olarak NMP22, UroVysion gibi üriner bio-markerler da kullanıma girmekte ve FDA tarafından onaylanmaktadır.

KİOMT tanısı alan hastalar invazyon derecesine göre değişmekle birlikte toplamda 5 yılda yaklaşık %31-75 oranında rekürrens, %0.8-47 oranında progresyon göstermektedir. Bu hastalarda temel amaç progresyonsuz ve rekürrenssiz sağ kalımı sağlamaktır. Rekürrense yönelik 2 teori mevcuttur. Birincisi eksik yapılan TUR-MT (transüretal rezeksiyon-mesane tümörü)'nin sonucu rezeke edilen yerde tekrar tümör oluşumu, diğeri ise tümör hücrelerinin rezeksiyon alanı dışında başka bir odaya ekimidir. İlk teoriye uygun olarak deneyimli üroonkologların yapmış olduğu TUR-MT'lerde rekürrens oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (11). Bu bulgular gerçekten yapılan TUR işleminin eksik olduğu ve rekürrenslere rezüdüel tümöre bağlı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca ilk teoriye uygun olarak tümörlerin görünürlüğünün artırılması özellikle KİS ve düşük dereceli tümörler için uygulanan mavi ışık sistoskopi ve mesane içine uygulanan fotosensitif ilaçlarla yapılan rezeksiyonların daha düşük rekürrens oranlarına sahip olduğu iddia edilmektedir. Bu ilaçlar 5-ALA levulinik asid ve onun derivesi olan hexamino-luvenilik asit (HAL)'tir. HAL ile yapılan sistoskopi 1 saatlik bekleme süresi, 2-4 saat olan 5-ALA'ya göre avantajlı gibi gözükmemekte, ancak etkinlik açısından aralarında fark gözükmemektedir. Çoğu çalışma fotosensitif ilaçlar kullanılarak yapılan mavi ışık sistoskopi'nin daha uzun rekürrenssiz sağ kalım sağladığını göstermektedir (12-14). Ancak bu çalışmaların aksi yönde bazı çalışmalar da yayınlanmıştır. Örneğin Schumacher ve ark.'ları tarafından 2009 yılında yapılan randomize prospektif çok merkezli bir çalışmada floresans 5-ALA eşliğinde yapılan sistoskopi ile beyaz ışık eşliğinde yapılan sistoskopi arasında hastalar üzerinde rekürrenssiz sağ kalım için anlamlı fark bulunmamıştır (15). Bu derleme makalesinde, yukarıda dahtedilen bu çelişkili veriler güncel literatür eşliğinde bu makalede tartışılacaktır.

## Fotodinamik Tanı Mekanizması

Teknik olarak 2 ilaç kullanılır: 5-aminolevulinik asid (5-ALA) ve onun ester türevi olan hexaaminolevulinik asit (HAL). HAL kısa instilasyon süresi, beyaz ışık altında daha stabil olması, daha iyi flöresans yoğunluğu vermesi ve aktif porfirinlerin de daha homojen ve yoğun dağılması açısından 5-ALA'ya göre üstünlük göstermektedir (16,17). İlaç instilasyon sonrası ürotelyal hücrelerin sitoplazmasına taşınır ve biyosentez mekanizmasına katılır. Kanser hücreleri ve prekanseröz dokulardaki enzimatik anomaliler fotoaktif porfirin olan proto-porfirin IX'un hücrede birikmesine neden olur. Ancak normal enzim aktivitesi gösteren ürotelyal hücrelerde

elimine olur. Mavi (380-450 nm dalga boyunda) spektrum ışığında aydınlatılan mesane duvarında fotoporfirin IX'un biriktiği tümör hücreleri kırmızı floresans verir. Normal hücreler mavi- yeşil görünür. Bu şekilde benign ve malign dokular arasında ayırım yapılabilmektedir.

### Fotodinamik Tanı İle Tümör Tespiti

Kausch ve ark.'larının yapmış olduğu bir metaanalizde 1999-2008 yılları arasında yapılan prospektif çalışmalar gözden geçirilmiş ve çalışmaların heterojenitesinden dolayı KİS ve KİOM tümörleri ayrı olarak değerlendirilmiştir. (18). Sonuçta 7 prospektif çalışma ve 900 hastanın dâhil olduğu bu çalışmada FDT-sistoskopi ile olguların %5-49'unda beyaz ışık sistoskopisine oranla daha fazla mesane tümörü tanısı konulabildiği, KİS için ise ilave tanı oranlarının %17-%78 arasında değiştiği bulunmuştur.

Shen ve ark.'larının yapmış olduğu 2001-2011 yılları arasında yapılmış 14 randomize kontrollü çalışmanın meta analizine göre; çalışmaların 10'unda beyaz ışık sistoskopisi ile mavi floresan sistoskopinin tümör saptama açısından aralarında anlamlı fark bulunmamıştır (19). Tümör saptama oranları sırasıyla beyaz ışık sistoskopide %90 (1383/1522 hasta), mavi floresan sistoskopide %91.8 (1569/1710 hasta) olarak saptanmıştır (p= 0.64).

Burger ve ark.'larının yayınladığı HAL ile yapılmış 10 prospektif çalışmanın güncel metaanalizde T dereceleri de dahil edilmiş ve FDT işlemi ile tümör saptama oranları Ta/ T1/KİS tümörler için sırasıyla %14.7, %10.8 ve %48 olarak bildirilmiştir. Fotosensitif ajan olarak tüm hastalarda HAL kullanılmıştır. Sonuçta birçok çalışma tümör tespitinde FDT'nin beyaz ışık sistoskopisine üstünlüğünden bahsetmektedir ve bu üstünlük KİS ve multipl tümörlerde daha fazla gibi görünmektedir.

### TUR-MT Sırasında FDT'nin Yeri

Rezidüel tümör ile ilgili olarak; Kausch ve ark.'larının meta-analizinde beyaz ışıkla rezeksiyon yapılan grupta rezidüel tümör çıkma oranı %25.2-%53.1 iken; mavi ışık grubunda daha düşük oranlarda 4.5-%32.7 bulunmuştur (18). Shen ve ark.'ları da; 863 beyaz ışık grubu ile 743 mavi ışık grubunun karşılaştırılmasında benzer oranlar bularak mavi ışığın ve özellikle KİS üzerine olan üstünlüğünden bahsetmişlerdir (19).

### FDT'nin Rekürrensiz Sağkalım Üzerine Etkisi

Kausch ve ark.'ları 415 hastanın dâhil olduğu 3 çalışmanın meta analizinde; Mavi ışık sistoskopisi (MIS)'nin beyaz ışık sistoskopisi (BIS)'ye göre 12. ayda %15.8-%27 ve 24. Ayda %12-%15 rekürrensiz sağkalım avantajı olduğunu göstermişlerdir. Jocham ve ekibi tarafından 146 hastanın verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada MIS ile %20 oranında daha doğru evreleme ve tedavi yapıldığı iddia edilmektedir (20). Geavlete ve ark.'larının da yapmış olduğu çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur (21). Ancak Shen'in yapmış olduğu 216 hastalık 3 çalışmanın dâhil edildiği 3. ay karşılaştırması ve 1.116 hastalık 7 çalışmanın dâhil edildiği 12. ay karşılaştırması çalışmalarında beyaz ışık ile mavi ışık arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (22). En son yapılan sadece HAL'ın kullanıldığı Bürger'in güncel analizinde 12. ay değerlendirilmesinde; MIS ile %34.5, BIS ile %45.4 rekürrens oran-

larından bahsedilmiştir. Ancak yapılan subgrup analizlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına rağmen rakamların sınırda olduğu belirtilmiştir. Ayrıca daha düşük hasta grupları ile yapılan çalışmalarda da; benzer oranlardan söz edilmiştir (21-23). Örneğin Hermann'ın çalışmasında 12. ay değerlendirmede MIS için %30.5, BIS için %47.3 rekürrens oranları hesaplanmıştır. Yapılan bu çalışmalarda bulguların çelişkili olması, sub-grup analizlerde KİS oranları azlığına, uygulanan intra-kaviter tedavi oranlarının heterojen olmasına ve randomize kontrollü çalışmalarda beyaz ışık sistoskopisinin daha dikkatli yapılmasına bağlı olduğu belirtilmiştir. Adjuvan intra-vezikal tedavi EORTC çalışma grubuna göre orta ve yüksek risk grubuna uygulanmakta ve bu da mavi ışıkla yapılan sistoskopideki rekürrens oranlarını etkilemektedir. FDT-sistoskopinin mesane kanseri rekürrensini doğal seyri üzerine olan etkisini kestirmek şu durumda çok zor gibi görünmektedir. Çünkü bahsedilen çalışmaların çoğunluğunda bulgular intra-vezikal tedavilerin etkilerine göre yeterince uyarlanmamıştır. Yine de; güncel çalışmalarda MIS'in 1 yıllık dönemde hastaliksız sağ kalımı uzattığı görülmekle birlikte daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

### FDT'nin Progresyon Üzerine Olan Etkisi

Daniltchenko ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada MIS'in progresyon oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (12). Ancak yapılan birçok çalışma aynı bulgulara sahip değildir. Babjuk'un 2005'te, Denzinger' in de 2008'de yapmış olduğu çalışmalarda iki grup arasında hiçbir anlamlı fark saptanmamıştır. Shen ve ark.'larının yaptığı meta analizde de her iki grubun 12. ve 24. ay takiplerinde progresyon oranlarının aynı olduğundan söz edilmiştir. Uzun dönem (5, 7.5 ve 8. yıl) takiplerinde de progresyon oranları benzerdir (12,24). Sonuç olarak çoğu çalışmada MIS'in progresyon üzerine BIS ile karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Bu nedenle bu alanda da daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

### FDT'nin Dezavantajları, Etkinliği ve Duyarlılığı

Kausch ve ark.'larının yaptığı ve 8 çalışmayı içeren meta-analizlerinin lezyon temelli değerlendirmesinde 1 çalışma haricinde hepsinde beyaz ışık sistoskopisi, yalancı pozitiflik açısından MIS'ye oranla üstün bulunmuştur (18). Shen'in yaptığı metaanalizde de yalancı pozitiflik oranları BIS grubunda 529 hastanın 139 (%26.3)'unda, MIS grubunda ise 347 hastanın 60 (%17.3)'unda bulunmuş ve şaşırtıcı şekilde bu oranlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (19). Ancak Geavlete ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada MIS grubunda yalancı pozitiflik oranları istatistiksel anlamlı olarak MIS'de daha yüksek oranda bulunmuştur. Aktif üriner sistem enfeksiyonu, son 6 hafta içinde BCG instilasyonu veya TUR-MT yapılması gibi non-spesifik enflamasyon neden olabilecek faktörlerin varlığında FDT ile yanlış pozitif sonuçlar elde etme oranları yükselebilmektedir. Örneğin Ray ve ark.'ları BCG sonrası yapılan MIS'de %64'lere varan yalancı pozitiflik oranlarından bahsetmektedirler (25). Bunların önlenmesi için Draga ve ark.'ları son TUR-MT'den veya BCG instilasyonundan 9-12 hafta sonra MIS uygulanması önerisinde bulunmuşlardır (26). Lerner ve ark.'ları bir çalışmada intravezikal kemoterapi veya immünoterapi uygulanan hastalarda MIS'le daha düşük oranlarda KİS saptandığı-

nı tespit etmişler ve bunu ise MIS ile yapılan ilk TUR'un daha iyi olmasına bağlamışlardır (27). Kabaca yanlış pozitiflik oranları; Schmidbauer ve ark.'larının çalışmasında MIS ve BİS için sırasıyla %13 ve %10; Fradet ve ark.'larının çalışmasında %39 ve %31; Jocham ve ark.'larının çalışmasında %37 ve %26 olarak bulunmuştur (28,3,20). Mynderse ve ark.'ları da; bu yalancı pozitiflik oranlarının deneyimle düşürülebileceğini iddia etmişler ve karşılaştırmalı olarak HAL-MIS'da %12, BIS'de %11 oranında yalancı pozitiflik bildirmişlerdir (29). Duyarlılık açısından Lapini ve ark.'larının 234 şüpheli lezyon üzerinde yapmış oldukları çalışmada; MIS'da (%99.1), BIS'de %76.8 duyarlılık oranları saptanmıştır (30). Benzer oranlar Lee ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada da (duyarlılık MIS, %92.3; duyarlılık BIS %80.8; özgüllük MIS %48, özgüllük BIS %49.1) bulunmuştur (31). Tüm bu çalışmalarda gösterildiği gibi MIS'ın duyarlılığı, BIS'a göre üstün ancak özgüllüğü benzer gözükmektedir. Mavi ışık floresans altında TUR-MT yapmak daha zor olduğundan dolayı, ürologlar FDT'yi sadece rezidüel tümör dokusunun veya ilave lezyonların varlığının tespit edilmesinde kullanmaktadır. Genel olarak FDT'nin dezavantajlarının minör olduğu, yanlış pozitiflik oranlarının artan tecrübe ile zaman içinde azaldığı ileri sürülmektedir. Diğer tanı araçlarının da eklenmesi duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek KİOMT tanısı sağlayacaktır. Beyaz ışık eşliğinde sistoskopi ve sonrasında FDT sistoskopi yapılarak komplet mesane haritası çıkarılmasının sonuçları iyileştirebileceği düşünülmektedir.

### Yan Etkiler

Literatürde ölümle sonuçlanan ciddi yan etkiler bildirilmemiş olup, ilacın intravezikal instilasyonuna bağlı potansiyel yan etkilerin direkt olarak ilaç instilasyonu ile ilişkili olduğu kanıtlanmamış olmakla birlikte, suprapubik hassasiyet ve ağrı, belirgin hematüri, mesane spazmı, pollaküri bildirilmiş yan etkilerdir.

### FDT'nin Maliyeti

Mesane tümörü'nün uzun dönem takip gerektirmesi ve tanı ve tedavisinde endoskopik ve minimal invazif işlemlerin teknoloji ile beraber gelişmesi, mesane kanserinin diğer kanserler içinde maliyeti en yüksek kanser haline gelmesine neden olmuştur (32). Bu konuyla ilgili çalışma yapmak ve gerçekçi veriler elde etmek ülkelerin genel sağlık politikalarının farklılıkları nedeniyle oldukça güç gibi gözükmektedir. Buna rağmen genel olarak FDT sistoskopinin standart beyaz ışık eşliğinde yapılan sistoskopiye kıyasla ilave bir maliyet artışına neden olduğu açıktır. Burada kullanılan fotodinamik ajan, işlem öncesi uretral kateter yerleştirilmesi ve sistoskopi için spesifik ekipman temin etme gereksinimi, bu ilave maliyet artışından sorumludur. Ancak sistemin daha yüksek tümör tespit etme ve daha yüksek tümör rezeksiyonu ile rekürrens oranlarını etkileyerek maliyet oranını düşürdüğü, ayrıca takip sırasında yapılan sistoskopi sayılarını düşürebileceği varsayılmaktadır. Malmström ve ark.'ları 2009 yılında İsveç'te MIS kullanımı ile ilgili bir analitik sağlık modeli dizayn etmişler ve KİOMT tanı ve takibinde maliyetin çok da değişmediğinden hatta bir miktar düştüğünden bahsetmişlerdir (33). Ancak FDT sistoskopi ile rekürrens oranlarında azalma olmadığını rapor eden çalışmaların yayınlanması, güncel pratikte bu bahsedilen maliyet analizlerinin gerçeği yansıtmayabileceğini

gündeme getirmiştir (15,34). Sonuçta yeni teknolojilerin makul bir ek maliyet yükü getirebileceği, ancak ekonomik modellerin kompleks olması ve FDT'nin maliyet hesabının multifaktöriyel olması, bu konuyla ilgili güncel maliyet-etkinlik analizi modellerinin tüm değişkenleri hesaba katmada yetersiz kalmasıyla sonuçlanmaktadır.

### Sonuç

Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde FDT'nin kullanılması hepsinde olmasa da; çoğu çalışmada özellikle KİS ile ilgili olmak üzere uygun gibi gözükmektedir. Rekürrens üzerine etkinliği beyaz ışık sistoskopisi ile benzer; ya da bir miktar daha yüksek, progresyon üzerinde etkisi beyaz ışıktan daha üstün gözükmemektedir. Maliyet açısından bakıldığında her yeni teknolojide olduğu gibi geleneksel yöntemler üstün gözükmemekte, ancak tekniğin geliştirilmesi ve kullanımı arttıkça maliyetin düşeceği umut edilmektedir.

### Kaynaklar

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2009. <http://www.cancer.org>.
2. Grossman HB, Gomella L, Fradet Y et al (2007) A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol* 178:62-67.
3. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L et al (2007) A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J Urol* 178:68-73, discussion
4. vom Dorp F, Kausch I, Jocham D (2007) Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasekarzinom. *Deutsches Aertzblatt* 104(12):797-802.
5. Jemal A, Ward E, Hao Y ve ark. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA*. 2005;294(10):1255-1259.
6. Rink M, Babjuk M, Catto JWF, et al. Hexylaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol* 2013;64:624-638.
7. Vlaovic P, Jewett MA. Cyclophosphamide-induced bladder cancer. *Can J Urol*. 1999;6(2):745-748.
8. Kriegmair M, Baumgartner R, Knuchel R, Stepp H, Hofstadter F, Hofstetter A (1996) detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *J Urol* 155:105-109, discussion 9-10.
9. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E, Sylvester RJ, Kaasinen E, Böhle A, Palou Redorta J, Rouprêt M (2013) EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 64(4):639-653.
10. Sylvester R, van der Meijden A, Oosterlinck W, Witjes J, Bouffouix C, Denis L, et al. (2006) Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 49: 466-475; discussion 475-477.

## KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE TÜMÖRLERİNDE FOTODİNAMİK TANI

11. Brausi M, Gavioli M, Peracchia G, Viola M, Giliberto G, Simonini G, et al. (2008) Dedicated teaching programs can improve the quality of TUR of non-muscle-invasive bladder tumours (NMIBT): experience of a single institution. *Eur Urol Suppl* 7: 180 (abstract 437).
12. Danilchenko D, Riedl C, Sachs M, Koenig F, Daha K, Pflueger H, et al. (2005) Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 174: 2129-2133, discussion 2133.
13. Riedl C, Danilchenko D, Koenig F, Simak R, Loening S, and Pflueger H. (2001) Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. *J Urol* 165: 1121-1123.
14. Zaak D, Kriegmair M, Stepp H, Stepp H, Baumgartner R, Oberneder R, et al. (2001) Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid: results of 1012 fluorescence endoscopies. *Urology* 57: 690-694.
15. Schumacher M, Holmang S, Davidsson T, Friedrich B, Pedersen J, and Wiklund N. (2010) Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol* 57: 293-299.
16. Marti A, Jichlinski P, Lange N, Ballini J, Guillou L, Leisinger H, et al. (2003) Comparison of aminolevulinic acid and hexylester aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX distribution in human bladder cancer. *J Urol* 170: 428-432.
17. Jichlinski P, Forrer M, Mizeret J, Glanzmann T, Braichotte D, Wagnieres G, et al. (1997) Clinical evaluation of a method for detecting superficial surgical transitional cell carcinoma of the bladder by light-induced fluorescence of protoporphyrin IX following the topical application of 5-aminolevulinic acid: preliminary results. *Lasers Surg Med* 20: 402-408.
18. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. (2010) Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 57: 595-606.
19. Shen P, Yang J, Wei W, Li Y, Li D, Zeng H, et al. (2012) Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 110: E209-E215.
20. Jocham D, Witjes F, Wagner S, Zeylemaker B, van Moorselaar J, Grimm M, et al. (2005) Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinic acid fluorescence imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol* 174: 862-866; discussion 866.
21. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Jecu M, Stanescu F, and Geavlete P. (2012) Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinic acid (HAL) fluorescence cystoscopy: does it really make a difference in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer (NMIBC)? *BJU Int* 109: 549-556.
22. Hermann G, Mogensen K, Carlsson S, Marcussen N, and Duun S. (2011) Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in Ta/T1 patients: a randomized two-centre study. *BJU Int* 108: E297-E303.
23. Karaolides T, Skolarikos A, Bourdumis A, Konandreas A, Mygdalis V, Thanos A, et al. (2012) Hexaminolevulinic acid-induced fluorescence versus white light during transurethral resection of noninvasive bladder tumor: does it reduce recurrences? *Urology* 80: 354-359.
24. Denzinger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland W, et al. (2007) Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology* 69: 675-679.
25. Ray E, Thomas K, and Ajayi L. (2007) The true value of Hexvix® photodynamic diagnosis following intravesical bacille Calmette Guerin treatment for superficial bladder cancer. *J Urol* 177(Suppl. 4): 524 (abstract 1583).
26. Draga R, Grimbergen M, Kok E, Jonges T, van Swol C, and Bosch J. (2010) Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol* 57: 655-660.
27. Lerner S, Liu H, Wu M, Thomas Y, and Witjes J. (2012) Fluorescence and white light cystoscopy for detection of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urol Oncol* 30: 285-289.
28. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M, et al. (2004) Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy. *J Urol* 171: 135-138.
29. Mynderse L, Stenzl A, and Denzinger S. (2009) Hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy improves detection and resection of papillary bladder cancer lesions and reduces early recurrences. *J Urol* 181: abstract 1909.
30. Lapini A, Minervini A, Masala A, Schips L, Pycha A, Cindolo L, et al. (2012) A comparison of hexaminolevulinic acid (Hexvix®) fluorescence cystoscopy and white-light cystoscopy for detection of bladder cancer: results of the HeRo observational study. *Surg Endosc* 26: 3634-3641.
31. Lee J, Lee S, Kim W, Seo S, Jeon S, Lee H, et al. (2012) Efficacy and safety of hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy in the diagnosis of bladder cancer. *Korean J Urol* 53: 821-825.
32. Miller B, Kolonel L, and Bernstein L. (1996) Racial/ethnic patterns of cancer in the United States 1988-1992. NIH Pub. No. 96-4014. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
33. Malmström P, Hedelin H, Thomas Y, Thompson G, Durrant H, and Furniss J. (2009) Fluorescence-guided transurethral resection of bladder cancer using hexaminolevulinic acid: analysis of health economic impact in Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 43: 192-198.
34. Stenzl A, Penkoff H, Dajc-Sommerer E, et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2011;117:938-947.

Yazışma Adresi:  
Orçun Çelik  
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Üroloji Kliniği, İzmir  
Tel: +90 505 478 90 43  
e-mail: orcuncelik82@hotmail.com