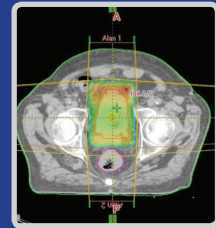
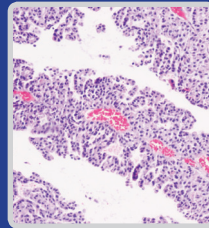
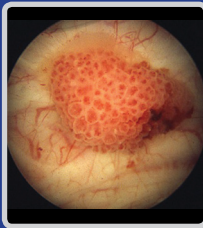




Mesane Kanseri Güncelleme

Editör

Doç. Dr. Altuğ TUNCEL



TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 3



Mesane Kanseri Güncelleme

Editör

Doç. Dr. Altuğ TUNCEL

Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, Ankara

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 3

© 2015 Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Tüm hakları saklıdır.

MESANE KANSERİ GÜNCELLEME

Editör: Doç. Dr. Altuğ TUNCEL

ISBN: 978-975-00112-7-6

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 3

<i>Yayımcı</i>	: Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology Prof. Nurettin Ökten Sokak, Lale Palas Apt., 18/2 34382 Şişli - İstanbul
<i>Yayımcı Sertifika No</i>	: 20594
<i>Baskı / Cilt</i>	: No-bel Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. Ömerli mevki İhsangazi Cd. Tunaboyu sk. No. 3 Arnavutköy – Hadımköy
<i>Matbaa Sertifika No</i>	: 12565
<i>Sayfa Tasarımı - Düzenleme</i>	: Nobel Tıp Kitabevleri
<i>Baskı Tarihi</i>	: Aralık 2015 - İstanbul



Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89

Faks/Fax : +90 212 233 98 04

www.uroturk.org.tr

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden 'Mesane Kanseri Güncelleme' kitabını üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta/ürolojide üretilen bilginin yayılma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoürolojide "Üriner Sistem Taş Hastalıklarının Tedavisi", Androloji de Erkek Sağlığı", Nöroürolojide "Kadın ve Erkekta İnkontinans: Tanı ve Tedavi", "Asistan El Kitabı" kitaplarını ve 2014 EAU Güncelleme Kılavuzunu kullanıma sunmuş, Endoürolojide "Üriner Sistem Taş Hastalıkları" ve "Robotik Cerrahi", Pediatrik Ürolojide "Pediatrik Üroloji Güncelleme", Üroonolojide "Böbrek Kanseri Güncelleme", "Prostat Kanseri Güncelleme" ve "Testis Kanseri Güncelleme", kitaplarını da en kısa sürede kullanıma sunacaktır.

"Mesane Kanseri Güncelleme"e kitabı Doç. Dr. Altuğ Tuncel editörlüğünde hazırlanmış olup 18 bölümden oluşmaktadır. Kitaba katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza/Tıpta Uzmanlık Öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları/dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların gelecekte elektronik versiyonlarının da oluşturulması ve kullanıma sunulması dileğiyle meslektaşlarımıza/Tıpta Uzmanlık öğrencilerine saygılar sunarız.

Dr. Ateş Kadioğlu

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Bülent Semerci

Türk Üroloji Derneği Başkanı

Önsöz

Mesane kanseri, günümüzde üriner sistemin en sık görülen kanseridir. Mesane kanseri oluşumuna yol açan faktörlerin nitel ve nicel artışının yanında tanı olanaklarının gelişmesi ile birlikte, üroloji kliniklerine bu hastalık nedeni ile başvuran olgu sayısında artış gözlenmektedir. Bu durum, rutin pratikte mesane kanseri ile daha da yoğun bir şekilde ilgilenmeyi ve gerek teorik, gerekse ameliyat teknikleri ile ilgili son gelişmeleri düzenli bir şekilde takip etmeyi zorunlu hale getirmiştir.

“Mesane Kanseri Güncelleme” başlığı ile yayımlanan bu kitapta yer alan bölümler, kendi kliniklerinde mesane kanseri ile yakından ilgilenen ve bu konuda deneyimli olan meslektaşlarımız tarafından güncel literatür bilgileri temel alınarak hazırlanmıştır.

Elinizdeki kitapta yer alan bölümleri, teklifimi hiç tereddütsüz kabul ederek büyük bir emek ve özveri ile hazırlayan değerli meslektaşlarıma, kitabı yayın hayatına kazandıran Türk Üroloji Derneği ve Türk Üroloji Akademisi'ne teşekkür ediyorum. “Mesane Kanseri Güncelleme” kitabının tüm meslektaşlarımız için yararlı bir başvuru kaynağı olmasını diliyorum.

Saygılarımla.

Doç. Dr. Altuğ Tuncel

İçindekiler

Bölüm 1

Mesane Kanserinin Moleküler Biyolojisi ve Gen Mutasyonları 1
Yrd. Doç. Dr. Serkan Akdemir • Doç. Dr. Murat Arslan

Bölüm 2

Mesane Kanserinin Epidemiyolojisi, Etiyolojisi, Tarama, Erken Tanısı ve Önlenmesi. 13
Uzm. Dr. Ahmet Nihat Karakoyunlu • Doç. Dr. Hakkı Uğur Özok

Bölüm 3

Mesane Kanserlerinin Evrelemesi. 19
Uzm. Dr. Özer Güzel • Doç. Dr. Yılmaz Aslan

Bölüm 4

Mesane Kanserlerinin Histopatolojisi 27
Prof. Dr. Önder Bozdoğan

Bölüm 5

Mesane Kanserlerinde Radyolojik Görüntüleme Yeni Gelişmeler 53
Doç. Dr. Uğur Toprak

Bölüm 6

Mesane Kanserinde İdrar Belirteçlerinin Son Durumu. 71
Uzm. Dr. Melih Balcı • Doç. Dr. Altuğ Tuncel

Bölüm 7

Mesane Kanserinin Transüretal Rezeksiyonu: Teknik İpuçları 79
Prof. Dr. Haluk Erol • Uzm. Dr. Ercan Kazan

Bölüm 8

Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Tedavi 93
Doç. Dr. Fazlı Polat

Bölüm 9

Mesane Kanserinde İntravezikal Tedavi Uygulamalarında Kullanılan Ajanlar, Kullanma Şemaları, Tedavi Sonrasında Görülebilen Komplikasyonlar ve Tedavisi . .105
Uzm. Dr. Tolga Karakan • Doç. Dr. Muzaffer Eroğlu

Bölüm 10

Kasa İnvaziv Mesane Kanselerinin Tedavisi.119
Doç. Dr. Ufuk Öztürk • Uzm. Dr. İsmail Nalbant

Bölüm 11

**Kasa İnvaziv Mesane Kansesinde Radikal Sistektomi ve Lenfadenektomi:
Teknik İpuçları.**127
Uzm. Dr. ağrı Şenocak • Uzm. Dr. Utku Lokman • Prof. Dr. Öztuğ Adsan

Bölüm 12

Mesane Kanselerinde Üriner Diversiyonlar ve Rekonstrüksiyonlar.137
Uzm. Dr. Evren Süer • Prof. Dr. Kadir Türkölmez

Bölüm 13

Mesane Kansesinde Mesane Koruyucu Tedaviler149
Doç. Dr. Özdem Levent Özdal • Doç. Dr. Cavit Ceylan

Bölüm 14

Mesane Kanselerinde Radyoterapi159
Prof. Dr. Gökhan Özyiğit

Bölüm 15

Kasa İnvaziv Mesane Kanselerinde Neoadjuvan ve Adjuvan Kemoterapi167
Uzm. Dr. Utku Lokman • Prof. Dr. Öztuğ Adsan

Bölüm 16

Metastatik Mesane Kansesinde Sistemik Tedavi171
Doç. Dr. Mutlu Doğan • Prof. Dr. Nurullah Zengin

Bölüm 17

Üst Üriner Sistemin Ürotelial Kanseleri.175
Uzm. Dr. Kemal Ener • Doç. Dr. Serkan Altınova

Bölüm 18

Mesanenin Nadir Görülen Kanseleri189
Yrd. Doç. Dr. Devrim Tuğlu • Yrd. Doç. Dr. Ercan Yuva

Dizin205

Yazarlar*

Prof. Dr. Öztuğ Adsan

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Sakarya

Yrd. Doç. Dr. Serkan Akdemir

İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Serkan Altınova

Sağlık Bakanlığı, Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Murat Arslan

İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Yılmaz Aslan

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Uzm. Dr. Melih Balcı

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Önder Bozdoğan

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Cavit Ceylan

Sağlık Bakanlığı, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Mutlu Doğan

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği,
Ankara

Uzm. Dr. Kemal Ener

Sağlık Bakanlığı, Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Muzaffer Eroğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Haluk Erol

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Aydın

Uzm. Dr. Özer Güzel

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Uzm. Dr. Tolga Karakan

Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Uzm. Dr. Ahmet Nihat Karakoyunlu

Sağlık Bakanlığı, Ankara Yıldırım Beyazıt Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Uzm. Dr. Ercan Kazan

Özel Ege Liva Hastanesi, Üroloji Kliniği,
Aydın

Uzm. Dr. Utku Lokman

Sağlık Bakanlığı, Ankara Meslek Hastalıkları
Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Uzm. Dr. İsmail Nalbant

Sağlık Bakanlığı, Ankara Yıldırım Beyazıt Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği,
Ankara

*Soyadı Sıralamasına Göre

Doç. Dr. Özdem Levent Özdal

Sağlık Bakanlığı, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Hakkı Uğur Özok

Sağlık Bakanlığı, Ankara Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Ufuk Öztürk

Sağlık Bakanlığı, Ankara Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Gökhan Özyiğit

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

Doç. Dr. Fazlı Polat

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Evren Süer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Çağrı Şenocak

Sağlık Bakanlığı, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Uğur Toprak

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara

Yrd. Doç. Dr. Devrim Tuğlu

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Doç. Dr. Altuğ Tuncel

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Kadir Türkölmez

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Yrd. Doç. Dr. Ercan Yuvaç

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Prof. Dr. Nurullah Zengin

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Mesane Kanserinin Moleküler Biyolojisi ve Gen Mutasyonları

1

Yrd. Doç. Dr. Serkan Akdemir • Doç. Dr. Murat Arslan

Giriş

Mesane kanseri, ürogenital sistemin en sık görülen ikinci kanseridir. Mesane kanseri, dünyada yıllık 350.000 yeni olgu ve 150.000 ölüm ile sonuçlanan önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (1). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'nın Ocak 2014'te yayınladığı Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu'na göre, mesane kanseri tüm yaş gruplarındaki erkeklerde 3. sırada, kadınlarda ise 13. sırada yer almaktadır (2). Mesane kanserinin etiyolojisinde; sigara, mesleki karsinojenler, şistozomiyazis, kronik sistit, tedavi amaçlı kullanılan siklofosfamid, pelvik radyoterapi, cinsiyet, yaş, ırk ve genetik faktörler önemli yer tutmaktadır (3).

Mesane kanserlerinin %70'i nüks etme eğiliminde olan ancak yaşamı tehdit etmeyen kasa invaziv olmayan kanser iken, %30'u kasa invazyon yapmış veya metastatik olan kanserlerdir. Mesane kanserlerinin %90'dan fazlasını ürotelyal kanser, %5'ini skuamöz hücreli kanser, %2'den azını ise adenokanser oluşturmaktadır (4).

Kanser gelişiminde hücre döngüsünün kontrolü ve hücre metabolizmasının önemli basamaklarında rol alan genlerde meydana gelebilecek olası değişiklikler aktif rol oynamaktadırlar. Genetik mekanizmalarda meydana gelen bu değişikliklerden en önemlisi genlerin ifadesini değiştiren mutasyonlardır. Bu hücre içi faktörlerin yanında kanser gelişiminde rol oynayan çevresel ajanlar, normal hücre üzerinde karsinojen etkide bulunarak hücre genomunda deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına ve mutasyonlara neden olmaktadır. Bu genetik değişimler sonucu kontrolsüz hücre çoğalması başlayabilmektedir. Hücre döngüsü ile ilişkili olarak kanser gelişiminde rol oynayan genler protoonkogenler ve kanser baskılayıcı genler olarak iki gruba ayrılmaktadır (5).

Mesane kanseri, genetik kararsızlığa göre iki kategoride incelenebilir; *nükleotit seviyesinde kararsızlık ve kromozomal seviyede kararsızlık*. DNA mismatch tamir (MMT) sistemi ve bunun diğer sistemik yollarla ilişkisi ile korelasyonu kanser gelişiminin temel mekanizmalarının anlaşılabilmesi için gereklidir. Mikrosatellit kararsızlık insan mutL homolog 1 ve 2'yi içeren

DNA MMT sisteminde rol oynayan genlerdeki defektler sonucu ortaya çıkar (6). Mesane kanserinin başlaması ve ilerlemesinde kromozom 13q'daki retinoblastom (Rb) geni ve kromozom 17p'deki p53 geni olan kanser baskılayıcı genlerin önemli rol oynadıkları gösterilmiştir (6). Mesane kanseri ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, 9. kromozomda delesyon bulunması, bu kromozom ve 3, 4, 8, 11. ve 14. kromozomlar üzerinde başka kanser baskılayıcı genler olduğunu düşündürmüştür (7,8).

Hastalığın moleküler patogenezinde farklı genetik yollara bağlı iki farklı mesane kanseri grubu tanımlanmıştır. Birinci grup; lokalize, üroteliyal hiperplaziden kaynaklanan papiller ve düşük dereceli kanserlerdir. Bu kanserler aynı zamanda fibroblast büyüme faktör reseptör 3 (FGFR3) gen mutasyonu ile birlikte bir ya da daha fazla mutasyon sergiler. Bu histolojik tip, genellikle daha iyi seyirli olup; mutant FGFR3 gen ekspresyonu ile kas invazyonu gelişmemesi arasında ilişki bulunmaktadır (9). İkinci grup; mesane kanseri non-papiller ve yüksek dereceli kanserlerinden oluşur. Bunlar ciddi displazi ve karsinoma in situ zemininde gelişirler. Bu kanserlerde sıklıkla p53 yolağında genetik değişiklikler ve 9. kromozomda heterozigotluk kaybı gibi çoklu kromozomal anomaliler sergiler. Yüksek progresyon hızı ve kas invazyonu nedeniyle bu kanserlerin uzun dönem sağkalımı düşüktür (10). Her iki yolağın başlangıcında 9. kromozom anomalileri tanımlanır iken, 3p, 5p ve 17p' deki kayıplar yalnızca kasa invaziv kanserlerde saptanmıştır (11).

MESANE KANSERİNDE GÖZLENEN ÖNEMLİ GENETİK DEĞİŞİMLER

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (ErbB)

ErbB ailesi, Ras-Mitogen activated protein kinaz (MAPK) yolağı ile bağlantılı olarak hücre çoğalması, farklılaşması, göçü, invazyonu ve

metastaz gibi pek çok hücrel fonksiyonda önemli rol oynar (12). Bu nedenle, ErbB kodlayan genlerde meydana gelebilecek olası genetik değişiklikler hücrel fonksiyonların düzensiz bir şekilde gerçekleşmesine neden olacaktır. Mesane kanserinde ErbB geninde en sık gözlenen mutasyonlar exon 21 de gözlenen L858R mutasyonu, exon 19 delesyonu, exon 20'de gözlenen T790 ve delesyon mutasyonlarıdır.

Epidermal büyüme faktörü gen ailesi, tirozin kinaz reseptörleri süper ailesine ait transmembran reseptör proteinleri kodlar. ErbB reseptör gen ailesinin dört üyesi vardır; *ErbB1* (EGFR: epidermal growth factor receptor), *ErbB2* (HER2: human epidermal growth factor receptor), *ErbB3* ve *ErbB4* (13). Mesane kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda, EGFR, ErbB2 ve/ veya ErbB3 aşırı ifade edilmesi ile mesane kanserinin derece, evre ve hastalığın seyri arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (14-17). Yapılan çalışmalarda, kasa invaziv mesane kanserli olguların bazılarında ErbB2 ve ErbB3 mutasyonları tespit edilmiştir (18,19). Metastatik mesane kanserinde, ErbB2'nin aşırı ifade edilmesi ve amplifikasyonunun primer mesane kanserinden daha sık gözlenmesi, metastatik süreçte de ErbB2'nin etkili olduğunu düşündürmektedir (20).

ErbB, çözünebilir halde idrara salınır ve agresif mesane kanserlerinin erken tanımlanması için umut verici bir belirteçtir. Bryan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (21), EGFR'nin tek başına ya da epiteliyal hücre adezyon molekülü (EpCAM) ile kombinasyonunun agresif mesane kanserlerinde belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, EGFR aşırı ifadenmesinin agresif kasa invaziv mesane kanserlerinin karakteristiği olduğu ve hayvan modellerinde bu kanserlerin EGFR'yi hedef alan tedavilere yanıt verdiği gösterilmiştir (22). EGFR'yi hedef alan tedavilerin kasa invaziv mesane kanserinde kemoterapi ve radyoterapi ile

kombinasyonunu içeren çalışmalar devam etmektedir (21).

Harvey Rat Sarkoma Onkogeni (H-ras)

H-ras geni, hücre zarının sitoplazmik kısmında yer alır ve tirozin kinaz reseptörleri ile etkileşim içinde olduğundan, sinyal aktarımında görev üstlenir. Ras ailesi üyeleri, fizyolojik bir uyarın veya mutasyona bağlı aktive olduklarında RAF-mitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK), Fosfatidilinositol 3 Kinaz (PI3K) ve RALGEF (RALGDS; ral guanin- nükleotit- dissosiyasyon stimülatörü) i içeren anahtar yollara sinyal göndererek hücre büyümesi, diferansiyasyon, migrasyon ve sağkalımını aktive eder (23-25). Mesane kanserlerinde G12S, G12V, Q61H mutasyonları Ras gen ailesi üyelerinin sık gözlenen mutasyonlarıdır. H-ras onkogeninde en sık görülen nokta mutasyonları 12, 13 ve 61. kodonlarda bulunur ve guanozin trifosfat (GTP)'ın guanozin difosfat (GDP)'a hidrolizinde yetersizliğe sebep olur (26).

Ras mutasyonları, mesane kanserleri hastaların %5-13'ünde görülür, en sık görülen mutasyonlar H-ras ve Kirsten Rat Sarkom Viral Onkogen (K-ras) mutasyonlarıdır. Ras mutasyonları ile mesane kanseri evre ve derecelenmesi arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu durumda ras onkogeninin mesane kanserinde prognozu belirlemedeki rolü tartışmalıdır (27-29).

Hücresel Myelositomatozis (c-myc: Cellular-Myelocytomatosis)

Myc gen ailesi, DNA bağlanma aktivitesi olan nükleer fosfoproteinleri kodlarlar. Bu nedenle hücresel proliferasyon için önemli rol oynarlar. c-myc protoonkogeni; gerçekte bütün hücrelerde salınır, sessiz bir hücre sinyali aldığı zaman c-myc proteini hızla hücreyi bölünmeye götürür. c-myc proteini DNA'ya bağlanır, büyüme ile ilgili siklin'e bağımlı kinaz gibi değişik genlerde

kopyalama aktivitesine sebep olur ve ürünün olan gen hücreyi döngüye sokar. Normal hücrede c-myc düzeyi hücre siklusu başlamadan hemen önce neredeyse bazal düzeye iner. Mesane kanserinde, c-myc onkogeninin devamlı veya aşırı salınması söz konusudur. Böylece devamlı proliferasyon sağlanır (30). c-myc onkogeninin aşırı ifadenmesine neden olan kanserlerden birisi mesane kanseridir. Deregülasyon, kromozomal translokasyon, gen amplifikasyonu ve promotör hücre proliferasyonu çalışmalarında, c-myc aşırı ifadenmesi tanımlanmıştır. Mesane kanserlerinde c-myc geni aşırı ifadenmesinin genetik mekanizması bilinmemektedir. Bu genin aşırı ifadenmesi ile yüksek dereceli mesane kanserleri arasında ilişki gösterilmiştir (31). Mesane kanserinde c-myc gen ailesi ile ilgili veriler tartışmalı olsa da prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır (32).

Kanser Baskılayıcı Gen p53 ve FGFR3 (Fibroblast Growth Factor Receptor 3)

Mutasyonları

Kanser baskılayıcı gen olan p53 geni, 17. kromozomun kısa kolunda (17p 13,1) yer alan ve insan kanserlerinde en sık genetik değişikliğe maruz kalan gendir (33). Herhangi bir nedenle meydana gelen DNA hasarlanmasında p53 aktive olarak bir dizi mekanizmayı başlatır. Bu mekanizmalar ile hasarlı hücre, döngünün G1 fazında durur ve S fazına giremez. Bu nedenle DNA hasarı olan hücrede ya onarım sağlanır ya da hücre programlanmış hücre ölümüne gider. Böylece hasarlı DNA'nın hücre döngüsü boyunca replikasyonu önlenir (34). p53 geninde meydana gelen nokta mutasyonları sonucunda, p53 proteini aminoasit kompozisyonu değişmekte ve protein işlevsel olarak inaktif olmaktadır. Mesane kas dokusuna invazyon gösteren ürotelyal kanserlerin yaklaşık %50'sinde p53 mutasyonu gözlenmektedir ve mutant protein

varlığı kanser dokusunun derecesi ve klinik evresinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (35).

FGFR3 geni, kromozom 4p16.3 bölgesine lokalizedir. Buradan sentezlenen gen ürününün hücre proliferasyonu ve hücre farklılaşması gibi birçok olayda görev aldığı gösterilmiştir. Bu gen bölgesinde meydana gelen çeşitli aktivite edici mutasyonlar, kanser ve otozomal kalıtsız çeşitli iskelet sistemi hastalıklarının gelişmesine neden olur. Ayrıca, bu bölgede oluşan translokasyonlar ile çeşitli onkogenik sonuçların ortaya çıktığı gösterilmiştir (36).

FGFR3 mutasyonları, Ta, T1, ≥T2 evreli mesane kanserlerinde sırası ile; %77, %31 ve %15 oranında görülmektedir. p53 geni aşırı ifadenmesi Ta, T1, ≥T2 sırası ile mesane kanserlerinde %11, %51 ve %56 oranında gözlenmektedir. Benzer şekilde, yüksek dereceli mesane kanserlerinde FGFR3 mutasyonu %26, düşük dereceli kanserlerde ise %71 oranında saptanmıştır. p53 aşırı ifadenmesi düşük dereceli mesane kanserlerinde % 15 oranında iken yüksek dereceli kanserlerde % 54 oranında tespit edilmektedir (37). FGFR3 mutasyonunun daha yüzeyel ve düşük dereceli tümörlerde daha sık gözlenirken, p53 gen mutasyonlarının daha invaziv ve agresif mesane kanserlerinde daha sık gözlenmesi bu iki tümör baskılayıcı genin mesane kanserinde iki farklı yoldan etki ettiklerini göstermektedir.

Stadler ve arkadaşlarının yapmış olduğu randomize faz 3 çalışmada; mesane kanserinde nüks riskinin % 20 olduğu ve T1/T2 N0 mesane kanserli hastalarda p53 gen mutasyonu varlığının, hastalığın prognozunu ve adjuvan tedavinin başarısını öngörmeye kullanılabiliyor olmadığı gösterilmiştir (38). Kanser genom atlası projesinde kasa invaziv mesane kanserlerinde dört farklı kanser grubu tanımlanmıştır. Bu kanserlerin %25'inin FGFR3 bozukluğu taşıyan papiller fenotipe uyduğu anlaşılmıştır. İlk seçilen tedaviden fayda görmeyen hastalar için, araştırmacıların FGFR3 yolağını hedefleyecek

tedavilere yoğunlaşacağı düşünülmektedir (39).

V-Akt Mürin Timoma Viral Onkogen Homolog 1 (AKT1) ve Fostatidilinositol 4,5 bifosfat 3 Kinaz Katalitik Alfa Alt ünitesi (PI3KCA) mutasyonları ile Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Sinyal Yolağı

Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi olarak da bilinen mTOR sinyal yolağı katabolik ve anabolik metabolizmalar arasında anahtar işlevi olan bir kinazdır (40). Kanser hücrelerinde sinyal iletimi sıklıkla sitoplazmik kinazları (serin/tirozin kinazlar gibi) tetikleyen tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonunu içerir. mTOR, hücre içi sinyal kaskatlarında merkezi bir noktaya yerleşmiş olan hücre içi serin/treonin protein kinazdır. Kanserde önemli olduğu saptanan üç büyük sinyalizasyon yolu arasında (PI3K)/AKT kinaz zinciri, PKT (protein kinaz C ailesi) ve MAPK / Ras sinyalizasyon zincirleri yer almaktadır. Önemli bir sinyal yolu olan PI3K/AKT/mTOR protein işlev süreci, tirozin kinaz reseptörleri ile yakından ilişkilidir (41).

mTOR proteini, sitoplazmada bulunan mTOR kompleks 1 (mTORC1) ve mTORC2 bileşenlerinden oluşur. mTOR inhibitörleri sadece mTORC1'i etkileyip, mTORC2'yi etkilememektedir. mTOR'un önemli fonksiyonlarından birisi, hücre siklusunun ilerlemesinde yer alan proteinlerin (siklin D1, c-myc) messenger ribonükleik asit (mRNA) translasyonlarını düzenler. Ayrıca, hipoksik durumlarda kanserin büyümesini sağlayan angiogenez yollarında yer alan hipoksi ile indüklenmiş faktörler (HIF)'in mRNA translasyonuna da yardımcı olur. mTOR kinaz aktivitesinin bir substratı 4EBP-1'dir. Bu substrat, mRNA translasyonunu başlatma faktörü 4E (eIF4E) aktivitesini baskılar. Böylece mRNA translasyonunun başlamasını engeller. Ancak 4EBP-1 proteinin hiperfosforilasyo-

nu, 4EBP-1' in eIF4E' ye olan ilgisini azaltır ve baskılayıcı proteinin ayrılmasına neden olur. Böylelikle siklin D1, c-myc ve ornitin dekarboksilaz gibi G1 fazın ilerlemesinde görevli olan proteinlerin mRNA translasyonun başlamasına neden olur (41,42).

mTOR, apoptotik hücre ölümünün düzenlenmesinde de etkilidir. Apoptotik ölüme temelde p53, B-hücreli lenfoma 2 (BCL2), BCL2 antagonisti (BAD), p21, p27 ve c-myc gibi sinyal iletim hedefleri belirleyici rol oynarken; mTOR aktivasyonu hücre ölümünü düzenleyen bu molekülleri inhibe eder (40). PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağının düzensizliğine sebep olan mekanizmalardan birisi de vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve angiogenezi artıran HIF'lerin artan ekspresyonu ile kanser oluşumu başlamaktadır. Kanser oluşumunda, hipoksi tek başına angiogenez'in en güçlü uyarıcısıdır ve bu hücrel cevabı düzenleyen en önemli proteinler HIF' lerdir. mTORCH1 ve mTORCH2 komplekslerinin aktivitesi, HIF-1a ve HIF-2a' nın transkripsiyonundan sorumludur (43). Ayrıca Feng ve arkadaşları (44), mTOR sinyalinin bir kanser baskılayıcı gen olan p53 tarafından inhibe edildiğini ve p53 fonksiyon kaybının mTOR aktivasyonu ile sonuçlandığını göstermiştir.

Kanser Genom Atlas Araştırma analizleri ve Pekin Grubu' nun yaptığı çalışmalarda, mesane kanserlerinde PI3KCA ve mutasyonları %15, amplifikasyonları %5, protein-tirozin fostataz (PTEN) mutasyonları %30, delesyonu %13, tuberokleroz kompleks 1 (TSC1) mutasyonu %8 görülmektedir (45). Bütün bu mutasyonlar, tedavi hedefi olarak öne çıkmaktadır. Yakın zamanda yapılmış iki çalışmada (46,47), TSC1 ve mTOR mutasyonları olan mesane kanserlerinde, mTOR inhibitörü olan everolimus içeren tedavilere kabul edilebilir tedavi yanıtları alınmıştır.

PI3KCA geni, 3q26.3 kromozoma lokalizedir. Mesane kanserlerinde hastalığın kötü prognozu ile ilişkili en sık rastlanan mutasyonlar PI3KCA helikal domaininde gözlenen

E545K ve E542K mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar dışında mesane kanserlerinde PI3KCA geninde H1047R ve M10431 mutasyonlarında yüksek oranda gözlenmektedir. Ancak E545 ve E542K mutasyonları PI3KCA geninin sürekli aktif formunun oluşmasında rol oynadıklarından hastalığın kötü prognozu ile ilişkilidir. Mesane kanserlerinde AKT1 geninde sık mutasyonlar gözlenmekte olup bunlar; E17K ve E49K mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar tek başlarına gözlenebildikleri gibi birliktelik de gösterebilirler. Ancak E49K tek başına mesane kanseri gelişiminde rol oynamaz (48,49).

Protein-Tirozin Fostataz (PTEN) Mutasyonları

PTEN geni, 10q23.3 bölgesinde lokalize olan kanser baskılayıcı özellikli bir gendir. Kasa invaziv mesane kanserlerinde %50 oranında PTEN geninin 10q bölgesinde heterozigotluk kaybı görülmektedir. PTEN genindeki homozigot delesyon ya da mutasyonların düşük yüzdede gözlemlendiği görülmektedir. PTEN genindeki değişimler daha çok invaziv nitelikte ve kötü prognozlu mesane kanserlerinde gözlenmektedir (50,51).

Retinoblastom (Rb) Kanser Baskılayıcı Geni

Rb geni, 13q14'de lokalizedir ve nükleer bir fosfoprotein olan pRb'yi kodlar. Retinoblastom lokusundaki heterozigotluk kaybı ile pRb ifadesinin olmaması arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Mesane kanserlerinde Rb gen mutasyonları olguların yaklaşık olarak %30'unda görülmüştür (52). Retinoblastom proteini regülasyonu, hücre döngüsünün G1-S fazında önemli bir kontrol noktasını oluşturur. Rb geni, hücre döngüsünü bir transkripsiyon faktörü olan E2F ile etkileşime girerek gerçekleştirir. Retinoblastom proteini, siklin-Cdk kompleksi tarafından fosforile edildiğinde, E2F-1 salınarak timidin sentetaz

gibi genlerin transkripsiyonunu sağlar. Böylece hücre döngüsünde DNA sentez fazını yürütecek olan ürünler üretilir. Santos ve arkadaşları, yapmış oldukları bir *invivo* çalışmada (53), Rb-E2F-Ezh2 aksındaki bozulmanın yüksek dereceli mesane kanseri oluşumunda etkili olabileceğini göstermişlerdir.

Survivin Proteini

Survivin, anti-apoptotik fonksiyonu olan bir proteindir. Kaspasların aktivasyonunu baskılayarak programlı hücre ölümünü negatif regülasyonunu sağlamaktadır. Geçmiş yıllarda mesane kanserinin tanısındaki rolü yoğun olarak çalışılmıştır (54). Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada (55), düşük özgüllük oranları nedeni ile bir belirteç olarak mesane kanseri tanısında kullanılabilirliğinin tartışmalı olduğu öne sürülmüştür.

MDM2 ve MDM4 Geni

MDM2 geni, 12q14-q15 bölgesinde lokalizedir ve E3 ubiquitin protein ligaz enzimini kodlar. Bu enzim p53 proteininin degradasyonunu sağlar. MDM2 aşırı ifadenmesi, p53 seviyesini düşürür ve fonksiyonunu inhibe eder. MDM2 SNP309 GG genotipinin mesane kanseri riskini önemli derecede arttırdığı gözlenmiştir (56).

MDM4 geni ise, 1q32.1 bölgesinde lokalizedir ve MDM2 ile yapısal benzerlik gösteren p53 bağlanma domaini içeren bir nükleer protein kodlar. Bu protein, p53 aktivitesini transkripsiyonel aktivasyon domainine bağlanarak inhibe

eder (57,58). Birçok çalışmada, p53 geninin mesane kanser tümörögenезisinde birçok önemli rol oynadığı gösterilmiştir (59-61). p53 gen ekspresyonu sıklıkla değişkendir ve muhtemelen bu değişkenlik MDM2 veya MDM4 geni veya proteinlerindeki değişkenliğe bağlıdır (62,63).

Sonuç

Mesane kanserinde 32 farklı gen mutasyonu varlığı bildirilmiştir (19). Bunlar arasında DNA kopya sayısı, mRNA ve mikro RNA ekspresyonları, gen füzyonları, viral entegrasyonlar, somatik mutasyonlar, yolak bozuklukları dahil edilecek üroteliyal kanserlerdeki moleküler özellikler değerlendirilmiştir. Mesane kanserinin diğer solid tümörlerden çok daha yoğun şekilde mutasyonlara sahip olduğu ve hastalığın agresif seyrinin buna bağlı olabileceği bildirilmiştir. Mesane kanseri gelişiminde rol oynayan onkogenler ve tümör süpresör genler, bu genlerin lokalize olduğu kromozomlar, mutasyonların sıklığı ve kodlanan proteinlerin fonksiyonları Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. Son yıllarda birçok solid kanserin tedavisinde kullanmak için onaylanmış hedefe yönelik ilaçların sayısı artmaktadır. Buradan yola çıkarak mesane kanserinde de değişik yolaklar kullanılarak geliştirilecek hedefe yönelik tedavilerin, mesane kanser tedavisinde çok önemli yer tutacağı düşünülmektedir. Hücre döngüsünü düzenleyici ilaçlar, mTOR inhibitörleri, kromatin regülatörleri anti VEGF ilaçlar ve EGFR inhibitörleri umut verici ilaçlar arasındadır.

TABLO 1. Mesane kanserinde bozulmuş onkogenler

Gen	Kromozom	Düşük grade (Ta) mesane kanserindeki bozululuk	Sıklık	Kas invaziv (T2) mesane kanserindeki bozululuk	Sıklık	Kodlanan Proteinin Fonksiyonu
NRAS	1p13	Nokta mutasyon	%1-2	Nokta mutasyon	%1-2	Sitoplazmik GTPaz
PIK3CA	3q26	Nokta mutasyon	%25	Nokta mutasyon	%9-20	PI 10α
FGFR3	4p16	Nokta mutasyon	%60-70	Nokta mutasyon	%5-20	Protein tirozin kinaz büyüme faktör reseptörü
		İfadelemde artış	%80(Protein)	İfadelemde artış	%40(Protein)	
E2F3	6p22	Amplifikasyon	%0	Amplifikasyon	%9-14	Transkripsiyon Faktörü
		İfadelemde artış	%10(Protein)	İfadelemde artış	%20(Protein)	
EGFR	7p12	İfadelemde artış	%20(Protein)	İfadelemde artış	%50(Protein)	Protein tirozin kinaz büyüme faktör reseptörü
FGFR1	8p12	Amplifikasyon	%1	Amplifikasyon	%6	Protein tirozin kinaz büyüme faktör reseptörü
		İfadelemde artış	%50(mRNA)	İfadelemde artış	%80(mRNA)	
HRAS	11p15	Nokta mutasyon	%5-10	Nokta mutasyon	%5-6	Sitoplazmik GTPaz
CCND1	11q13	Amplifikasyon	%20	Amplifikasyon	%20	Siklin
KRAS	12p12	Nokta mutasyon	%5	Nokta mutasyon	%5	Sitoplazmik GTPaz
ERBB3	12q13	BY	BY	Nokta mutasyon	%11	Protein tirozin kinaz büyüme faktör reseptörü
MDM2	12q14-q15	Amplifikasyon	%3	Amplifikasyon	%4-5	E3 ubiquitin ligaz
AKT1	14q32	Nokta Mutasyon	%1-3	Nokta mutasyon	%1-3	Serin-treonin protein kinaz
ERBB2	17q12	BY	BY	Amplifikasyon	%5-14 %42 (Mikropapiller varyantta)	Protein tirozin kinaz büyüme faktör reseptörü
				İfadelemde artış	%8-30 (protein)	
				Mutasyon	%8	

CCND1 ,siklinD1;EGFR,Epidermal büyüme faktörü reseptörü;FGFR,Fibroblast büyüme faktörü reseptörü; BY,Bilgi yok

TABLO 2. Mesane kanserinde fonksiyon kaybına uğrayan kanser baskılayıcı genler.

Gen	Kromozom	Düşük grade (T _a) mesane kanserindeki bozukluk	Sıklık	Kas invaziv (T ₂) mesane kanserindeki bozukluk	Sıklık	Kodlanan Proteinin Fonksiyonu
RUNX3	1p36	Promoter hipermetilasyon	%65	Promoter hipermetilasyonu	%85	Runt-domain transkripsiyon faktörü
ARID1A	1p35	İnaktive edici mutasyon	%1-2	İnaktive edici mutasyon	%1-2	SWI/SNF Kromatin yeniden modelleme kompleksi
TXNIP	1q21	BY	BY	İnaktive edici mutasyon	%7	Tioredoksin-etkilme proteini; redoks regülatörü
ELF3	1q32	BY	BY	İnaktive edici mutasyon	%8	ETS domain transkripsiyon faktörü
NFE2L2	2q31	BY	BY	İnaktive edici mutasyon	%8	Transkripsiyon faktörü
CTNNB1	3p21	İnaktive edici mutasyon	%2	İnaktive edici mutasyon	%2	Adherens kavşak kompleksi;actin sitoskeleton çapası;WNT sinyal yolağı componenti
FBXW7	4q31	BY	BY	İnaktive edici mutasyon	%10	F-box ailesi proteini;Ubiquitilasyon proteini
PIK3R1	5q13	Mutasyon	%5	Mutasyon	%5	PI3K Regülasyon alt ünitesi
APC	5q21-q22	İnaktive edici mutasyon	%2-4	İnaktive edici mutasyon	%9-16	WNT sinyal antagonisti
CDKN1A	6p21	BY	BY	İnaktive edici mutasyon	%14	P21;siklin bağımlı kinaz inhibitörü
CDKN2A	9p21	Hemizigot delesyon	%50-60	Hemizigot delesyon	%50-60	PT6 ve p14 ^{ARF} kodlar; siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür
		Homozigot delesyon	%20-30	Homozigot delesyon	%20-30	
		Promoter metilasyonu	Çeşitli Veriler	Promoter metilasyonu	Çeşitli Veriler	
		Mutasyon	BY	Mutasyon	%5	
PTCH1	9q22	İnaktive edici mutasyon	BY	İnaktive edici mutasyon	%7	Sonik hedgehog reseptörü
TSC1	9q34	İnaktive edici mutasyon	%11-16	İnaktive edici mutasyon	%11-16	TSC2 ile kompleks yaparak mTORC1 sinyalinin negatif regülatörü
PTEN	10q23	Hemizigot delesyon	%6-8	Hemizigot delesyon	%25-58	Protein ve lipid fosfataz; AKT sinyali negatif regülatörü
		Homozigot delesyon	%0	Homozigot delesyon	%4-6	
ATM	11q22-23	BY	BY	İnaktive edici mutasyon	%14	Hücre siklusu kontrol noktası kinazı

TABLO 2. Mesane kanserinde fonksiyon kaybına uğrayan kanser baskılayıcı genler. —Devami

Gen	Kromozom	Düşük grade (Ta) mesane kanserindeki bozululuk	Sıklık	Kas invaziv (T2) mesane kanserindeki bozululuk	Sıklık	Kodlanan Proteinin Fonksiyonu
MLL2	12q13	BY	BY	İnaktive edici mutasyon	%27	Histon metiltransferaz
MDM2	12q14-q15	Amplifikasyon	%3	Amplifikasyon	%4-5	E3 ubiquitin ligaz;p53 hedefler
RB1	13q14	İnaktive edici mutasyon	BY	İnaktive edici mutasyon	%11-13	Hücre siklusu negatif regülatörü; Heterokromatin stabilitesi; tümör süpresör
KLF5	13q22	BY	BY	İnaktive edici mutasyon	%8	Krüppel-Benzeri Ailesi transkripsiyon faktörü
TSC2	16p13	İnaktive edici mutasyon	%2	İnaktive edici mutasyon	%2	TSC1 ile kompleks yaparak mTORC1 sinyalinin negatif regülatörü
TP53	17p13	İnaktive edici mutasyon İfadelemde artış	%0-14 ≤%10	İnaktive edici mutasyon İfadelemde artış	%24-56 %30-50	Transkripsiyon faktörü; hücre siklusu ve stres yanıtı; apoptozisi indükler
ERCC2	19q13	BY	BY	İnaktive edici mutasyon	%12	Nükleotid ekzizyon tamirinde fonksiyon
KDM6A	Xp11	BY	BY	İnaktive edici mutasyon	%15	Histon asetiltransferaz; transkripsiyonel ko-aktivatör
STAG2	Xq25	İnaktive edici mutasyon	%32-36	İnaktive edici mutasyon	%9-13	Kohesin kompleksi; DNA tamiri; transkripsiyon kontrolü

APC, Adenomatöz polipozis kolu ; ARID1A, AT-zengin interaktif domain 1A; ATM, Ataxi-telenjektazi mutasyonu; CDKN, Siklin bağımlı kinaz inhibitörü; CTNNB1, β -catenin ; ELF3, E74 benzeri faktör 3; ERCC2, Ekzizyon tamir çapraz-komplementasyon grup 2; FBXW7, F-box WD tekrar domain-kapsama 7; KDM6A, Lizin-spesifik demetilaz6A; KLF5, Krüppel Benzeri faktör5; MLL2, Karma nesilli Lösemi 2; mTORC1, mTOR Kompleks 1; BY, Bilgi yok; NFE2L2, Nükleer faktör eritroid 2 -benzeri 2; PTCH1, Patched 1; RUNX, Runt-ilgili transkripsiyon faktörü; STAG2, Stromal antijen 2; TSC, Tuberoz skleroz; TXNIP, Tirodoksins-etkilmiş protein

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61: 69-90, 2011.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı web sayfası. www.kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf. Accessed 12.12.2014.
3. Jung I, Messing E. Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression. *Cancer Control*. 7: 325-34, 2007.
4. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet*. 374: 239-49, 2009.
5. Baffa R, Letko J, McClung C, et al. Molecular genetics of bladder cancer: targets for diagnosis and therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 25: 145-60, 2006.
6. Wadhwa N, Mathew BB, Jatawa SK, et al. Genetic instability in urinary bladder cancer: An evolving hallmark. *J Postgrad Med*. 59: 284-8, 2013.
7. Cairns P, Shaw ME, Knowles MA. Initiation of bladder cancer may involve deletion of a tumour-suppressor gene on chromosome 9. *Oncogene*. 8: 1083-5, 1993.
8. Yates DR, Rouprêt M, Drouin SJ, et al. Genetic polymorphisms on 8q24.1 and 4p16.3 are not linked with urothelial carcinoma of the bladder in contrast to their association with aggressive upper urinary tract tumours. *World J Urol*. 31: 53-9, 2013.
9. Billerey C, Chopin D, Aubriot-Lorton MH, et al. Frequent FGFR3 mutations in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors. *Am J Pathol*. 158: 1955-9, 2001.
10. Santos L, Pereira S, Leite RP Chromosome instability and progression in urothelial cell carcinoma of the bladder. *Acta Oncol*. 42: 169-73, 2003.
11. Lopez-Beltran A, Sauter G, Gasser T, et al. World Health Organization Classification of Tumours, Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. France, Lyon; 90-109, 2004.
12. Youssef RF, Mitra AP, Bartsch G Jr, et al. Molecular targets and targeted therapies in bladder cancer management. *World J Urol*. 27: 9-20, 2009.
13. Amsellem-Ouazana D, Bieche I, Tozlu S, et al. Gene expression profiling of ERBB receptors and ligands in human transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 175(3 Pt 1): 1127-32, 2006.
14. Kassouf W, Black PC, Tuziak T, et al. Distinctive expression pattern of ErbB family receptors signifies an aggressive variant of bladder cancer. *J Urol*. 179: 353-8, 2008.
15. Jimenez RE, Hussain M, Bianco FJ Jr, et al. Her-2/neu overexpression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: prognostic significance and comparative analysis in primary and metastatic tumors. *Clin Cancer Res*. 7: 2440-7, 2001.
16. Kruger S, Weitsch G, Büttner H, et al. HER2 overexpression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: prognostic implications. *Int J Cancer*. 102: 514-8, 2002.
17. Forster JA, Paul AB, Harnden P, et al. Expression of NRG1 and its receptors in human bladder cancer. *Br J Cancer*. 104: 1135-43, 2011.
18. Gui Y, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nature Genet*. 43: 875-8, 2011.
19. The Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*. 507: 315-22, 2014.
20. Fleischmann A, Rotzer D, Seiler R, et al. HER2 amplification is significantly more frequent in lymph node metastases from urothelial bladder cancer than in the primary tumours. *Eur Urol*. 60: 350-7, 2011.
21. Bryan RT, Regan HL, Pirrie SJ, et al. Protein shedding in urothelial bladder cancer: prognostic implications of soluble urinary EGFR and EpCAM. *Br J Cancer*. 110: 679-685, 2014.
22. Rebouissou S, Bernard-Pierrot I, de Reynies A, et al. EGFR as a potential therapeutic target for a subset of muscle invasive bladder cancers presenting a basal-like phenotype. *Sci Trans Med*. 6: 244ra91, 2014.
23. Herrera R, Sebolt-Leopold JS. Unraveling the complexities of the Raf/MAP kinase pathway for pharmacological intervention. *Trends in Molecular Medicine*. 8: 27-31, 2002.
24. Jiang B, et al. Chapter 2 PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis. *Advances in Cancer Research*. 102: 19-65, 2009.
25. Rusanescu G, Goton T, Tian X, et al. Regulation of ras signaling specificity by protein kinase C. *Molecular and Cellular Biology*. 21: 2650-8, 2001.
26. Nagata Y, Abe M, Kobayashi K, et al. Point mutations of c-ras genes in human bladder cancer and kidney cancer. *Jpn J Cancer Res*. 81: 22-7, 1990.
27. Hernandez S, Lopez-Knowles E, Lloreta J, et al. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in non muscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol*. 24: 3664-71, 2006.
28. Platt FM, Hurst CD, Taylor CF, et al. Spectrum of phosphatidylinositol 3-kinase pathway gene alterations in bladder cancer *Clin Cancer Res*. 15: 6008-17, 2009.
29. Jebar AH, Hurst CD, Tomlinson DC, et al. FGFR3 and ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma. *Oncogene*. 24:5218-25, 2005.
30. Kumar, Cotran, Robbins: Tanımlar. Neoplazi. Basic Pathology (Temel Patoloji). Çeviri Editörü: Prof.Dr. Ugur Çevikbaş 7.nd Ed. 6: 166-210,2003.
31. Williams S. G., Stein J.P. Molecular Pathways in Bladder Cancer. *Urological Research*. 32: 373-426, 2004.
32. Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, et al. Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on Bladder Tumor Markers. *Urology*. 66:64-74, 2005.
33. Barnes DM, Hanby AM, Gillett CE, et al. Abnormal expression of wild type p53 protein in normal cells of a cancer family patient. *Lancet*. 340: 259-63, 1992.

34. Popov Z, Hoznek A, Colombel M, et al. The prognostic value of p53 nuclear overexpression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*. 80: 1472-81, 1997.
35. Mitra AP, Datar RH, Cote RJ, et al. Molecular pathways in invasive bladder cancer: New insights into mechanisms, progression and target identification. *J Clin Oncol*. 24: 5552-64, 2006.
36. Munro, N. P. Knowles, M. A. *Fibroblast Growth Factors and Their Receptors in Transitional Cell Carcinoma*, American Urological Association. 169: 675-82, 2003.
37. Pollard C, Smith CS, Theodorescu D. Molecular genesis of non-muscle-invasive urothelial carcinoma. *Expert Rev Mol Med*. 25;12: e10, 2010.
38. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder. Based on p53 status. *J Clin Oncol*. 29: 3443-9, 2011.
39. Lerner SP. Targeted therapies for metastatic bladder cancer. *J Urol*. 193: 8-9, 2015.
40. Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat Rev*. 5: 671-8, 2006.
41. Seront E, Machiels JP. Molecular biology and targeted therapies for urothelial carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 41: 341-53, 2015.
42. Figlin RA, Brawn E, Armstrong AJ, et al. NCCN task force report: mTOR inhibition in solid tumors. *JNCCN*. 6: 1-20, 2008.
43. Toschi A, Lee E, Gadir N, et al. Differential dependence of hypoxia-inducible factors 1a and 2a on mTORC1 and mTORC2. *J. Biol Chem*. 283: 34495-99, 2008.
44. Feng Z, Zhang H, Levine AJ, et al. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. *Proc Natl Acad Sci*. 102: 8204-9, 2005.
45. Guo GW, Sun XJ, Chen C, et al. Whole-genome and whole-exome sequencing of bladder cancer identifies frequent alterations in genes involved in sister chromatid cohesion and segregation. *Nat Genet*. 45: 1459-63, 2013.
46. Iyer G, Hanrahan AJ, Milowsky MI, et al. Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity. *Science*. 338: 221, 2012.
47. Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM, et al. Activating mTOR mutations in a patient with an extraordinary response on a phase I trial of everolimus and pazopanib. *Cancer Discov*. 4: 546-53, 2014.
48. Meng Q, Xia C, Fang J, et al. Role of PI3K and AKT specific isoforms in ovarian cancer cell migration, invasion and proliferation through the p70S6K1 pathway. *Cell Signal*. 18: 2262-71, 2006.
49. Askham JM, Platt F, Chambers PA, et al. AKT1 mutations in bladder cancer: identification of a novel oncogenic mutation that can co-operate with E17K. *Oncogene*. 29: 150-5, 2010.
50. Wu X, Obata T, Khan Q, et al. The phosphatidylinositol-3 kinase pathway regulates bladder cancer cell invasion. *BJU Int*. 93: 143-50, 2004.
51. Harris LD, De La Cerda J, Zuziak T, et al. Analysis of the expression of biomarkers in urinary bladder cancer. Using a tissue microarray. *Mol Carcinog*. 47: 678-85, 2008.
52. Cordon-Cardo J, Wartinger D, Petrylak D, et al. Altered expression of the retinoblastoma gene product: prognostic indicator in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst*. 84: 1251-56, 1992.
53. Santos M, Martínez-Fernández M, Dueñas M, et al. In vivo disruption of an Rb-E2F-Ezh2 signaling loop causes bladder cancer. *Cancer Res*. 15;74: 6565-77, 2014.
54. Smith SD, Wheeler MA, Plescia J, et al. Urine detection of survivin and diagnosis of bladder cancer. *JAMA*. 285: 324-328, 2001.
55. Ku JH, Godoy G, Amiel GE, et al. Urine survivin as a diagnostic biomarker of bladder cancer: a systematic review. *BJU Int*. 110: 630-6, 2012.
56. Onat OE, Tez M, Ozcelik T, et al. MDM2 T309G polymorphism is associated with bladder cancer. *Anticancer Res*. 26(5A): 3473-3475, 2006.
57. Toled F, Wahl GM. MDM2 and MDM4: p53 regulators as targets in anticancer therapy. *Int. J. Biochem Cell Biol*. 39: 1476-1482, 2007.
58. Mancini F, Di Conza G, Moretti F. MDM4 (MDMX) and its transcript variants. *Curr Genomics*. 10: 42-50, 2009.
59. Bakkar AA, Wallerand H, Radvanyi F, et al. FGFR3 and TP53 gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res*. 63: 8108-8112, 2003.
60. Abdelzاهر E, Kotb AF. High Coexpression of Runt-related Transcription Factor 2 (RUNX2) and p53 Independently Predicts Early Tumor Recurrence in BladderUrothelial Carcinoma Patients. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2015 Apr 21. (Epub ahead of print)
61. Hosen MB, Salam MA, Islam MF et al. Association of TP53 gene polymorphisms with susceptibility of bladder cancer in Bangladeshi population. *Tumour Biol*. 2015 Mar 25. (Epub ahead of print)
62. Wang L, Feng C, Ding G. Ki67 and TP53 expressions predict recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Tumour Biol*. 35: 2989-2995, 2014.
63. Papadogianni D, Soultitzis N, Delakas D, et al. Expression of p53 family genes in urinary bladder cancer: Correlation with disease aggressiveness and recurrence. *Tumour Biol*. 35: 2481-2489, 2014.

Mesane Kanserinin Epidemiyolojisi, Etiyolojisi, Tarama, Erken Tanısı ve Önlenmesi

2

Uzm. Dr. Ahmet Nihat Karakoyunlu • Doç. Dr. Hakkı Uğur Özok

Giriş

Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen kanseridir. Erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha sık görülür. Dünya genelindeki verilere göre, erkeklerde 7. en sık kanser iken kadınlarda 17. sırada yer alır (1). Mesane kanseri, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı'nın 1996 yılı verilerine göre, tüm yaş erkeklerde akciğer ve mide kanserlerinden sonra 3. en sık kanser iken, tüm kanser olgularının %6.6'sını oluşturmaktadır (2). Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2009 yılı verilerine göre ise, tüm yaşlardaki erkeklerde akciğer ve prostat kanserlerinden sonra en sık görülen 3. kanser türüdür ve tüm erkek kanserlerinin %8'ini oluşturur (3). Mesleki maruziyetlerin alınacak önlemler ile azaltılması ve toplumda tütün ürünleri tüketiminin azaltılması sayesinde gelecek dönemde mesane kanseri görülme sıklığının azalacağı ön görülmektedir.

Bu güncelleme, mevcut yazılı kaynaklardan kılavuzlarda yer alan bilgiler ve son 24 ay içinde yayımlanmış kanıt düzeyi yüksek olan uluslararası literatürler seçilerek derlenmiştir.

Etiyoloji

Mesane kanseri, hem genetik hem de çevresel faktörler ile ilişkilidir (4). Çevresel etmenlerden en çok bilinen iki grup sigara kullanımı ve mesleki maruziyetlerdir (5). Etiyoloji, mesane kanserinin patolojik alt tiplerine göre farklılıklar göstermektedir.

Üroteliyal kanserler

Sigara kullanımı, mesane kanseri olgularının %25-65'i ile ilişkilidir. Üroteliyal kanser gelişme riski sigara kullananlarda 2 ile 4 kat daha fazladır. Sigara kullanımının bırakılmasına rağmen mevcut kanser gelişme riski, sigara içmeyenlerin seviyesine 12 ile 15 yıl sonrasında gerileyebilir (6).

Boya, tekstil, lastik, kauçuk ve petrol ürünleri kullanılan mesleklerde üroteliyal kanserler sık görülür. Kimyasal maddelerden, ilişkili olduğu bildirilen O-toluidin, 2-naftilamin, benzidin, 4-amino-bifenilin ve nitrozaminler sayılabilir (7).

Bazı human papiloma virüs (HPV) (Özellikle tip 16) ile mesane kanserleri arasında ilişki olduğu bildirirse de (8), Yunanistan'da yapılan bir çalışmada (9), mesane kanser tanısı konulan olguların idrarında polimeraz zincir reaksiyonu ile HPV DNA sekansları araştırılmış ancak bu virüs ile ilişki saptanamamıştır.

Yassı (Skvamöz) Hücreli Kanserler

Kronik iritasyon, şistozomiyazis, mesane taşları ve uzun süreli kateterizasyon yassı hücreli mesane kanseri ile ilişkilidir. Diğer nedenler, fenasetin kullanımı, siklofosamid, pelvik radyasyon ve tüberkülozdur.

Adeno Kanserler

Ekstrofi vesika, urakal anomaliler, nörojenik mesane, endometriyozis veya diğer kanserlerin metastazları etiyojide sayılabilir.

Tarama ve Erken Tanı

Son 5 yıllık dönemde yayımlanan sistematik derlemeler değerlendirildiğinde, mesane kanseri için toplum taraması konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Üroloji kılavuzlarına göre ise mesane kanserlerinin görülme sıklıkları ve tanıda kullanılan tetkiklerin duyarlılık ve özgüllükleri beraber değerlendirildiğinde, rutin toplum taramasının yeri yoktur. Mesane kanseri bakımından yüksek risk grubunda olan hastalarda dip stik ile idrar tetkiki, Nükleer Matris Protein 22 (NMP22™) veya UroVysion™ ile taraması fayda sağlayabilir (10,11). NMP22™ testi ile ilgili olarak, dehidratasyon ve yoğunlaşmış idrarda yanlış pozitifliği olabileceği bildiril-

miştir (12). Hematüri en sık saptanan bulgudur. Alt üriner sistem semptomları olan hastalarda karsinoma in situ (CIS) bulunma olasılığı unutulmamalıdır (5).

Mesane kanseri şüphesi olan olgularda idrar tetkiki hematürinin doğrulanmasında kullanılır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan ürografi tetkikinde, dolum defekleri ve hidronefroz saptanabilir. Ayrıca çevre organ patolojileri, lenf nodları için değerlendirmeyi sağlar. BT yaptırma imkanı yok ise intravenöz piyelografi yapılması da uygun olabilir. Ancak yeni tanı alan hastada patolojik bulgu ender gözüktüğü için yalnızca gerekli durumlarda kullanılmalıdır (13). Üst üriner sistemde üroteliyal kanser görülme olasılığı, trigonda kanser varlığı ve yüksek risk kanserlerde artmaktadır (14).

Ultrasonografi, hem mesanedeki kanserlerin hem de böbrekteki hidronefrozun görüntülenmesinde faydalıdır. Ancak üst üriner sistem kanserlerinin değerlendirilmesinde BT ürografiye alternatif olamaz. CIS tanısı için hiçbir radyolojik görüntüleme yöntemi etkin değildir (5).

İdrar sitolojisi, idrarda mesaneden dökülen kanser hücrelerinin görülmesi prensibi ile yapılır. Duyarlılığı %28-100 arasındadır. Sistoskopi ile birlikte özellikle yüksek dereceli kanserler veya CIS varlığında faydalıdır. Pozitif sitoloji, kanseri işaret eder ancak negatif ise kanser varlığını ekarte edemez. Ayrıca histopatolojik özelliklerinden bağımsız olarak kansere özgü sağkalımı öngörmeye değerlidir (15). Taze idrar veya yıkama sıvısının tek döngü santrifüj edilmesi önerilen yöntemdir. Boyama sırasında hematoksilen-eozin kullanılır. CellDetect™ isimli yeni boyama metodu ile duyarlılığın arttığı bildirilmiştir (16).

Mesane kanserlerinin yaklaşık %75'i kasa invaziv olmayan dönemde tanı almaktadır (17). Daha erken tanı için çeşitli belirteçler ile daha duyarlı ve özgül görüntüleme teknikleri geliştiri-

rilmeye çalışılmaktadır. İdrar moleküler belirteç testlerinde, sitolojinin duyarlılığının az olması nedeni ile daha duyarlı ve özgül işaretçi arayışları sürmektedir. Ancak daha duyarlı sonuçlar bildirilmesine rağmen hiçbir belirteç günlük üroloji kılavuzlarında ve klinik pratiğimizde sistoskopinin yerine geçememiştir(5).Mevcut belirteçler ile ilgili uzun dönem sonuçlar beklenirken diğer yandan kanser genetiği ile ilgili yeni belirteçler gelecek için umut vermektedir (18).

Sistoskopi

Sistoskopi, papiller mesane kanserlerinin tanısında vazgeçilemez yöntemdir. Kesin tanı için doku rezeksiyonu gerekir. CIS varlığının ispatı için sitoloji ve/veya biyopsiler ile birlikte uygulanır. Konvansiyonel sistoskopide soğuk ışık kaynağı ile beyaz ışık kullanılır. Yüzeyden kabarıklık olmayan ve küçük lezyonlarda ve özellikle CIS varlığında yeterli olmayabilir. Bu nedenle yeni arayışlar sürmektedir.

Makroskopik yardımcı görüntüleme yöntemlerinden Foto Dinamik Tanı (FDT) ve Dar Bant Görüntüleme (DBG) yeni kanser görüntüleme metodları olarak günlük pratikte kullanılmaktadır. Daha deneysel mikroskopik yardımcı görüntüleme yöntemleri ile in vivo etkin tanı hedeflenmektedir. Bu mikroskopik yöntemlere örnek olarak, konfokal laser endomikroskopi (CLE), optik uyumluluk tomografi (OCT) ve mor ötesi mikroskopik floresan sistoskopi sayılabilir (19).

FDT

Floresan sistoskopi adı ile de bilinir. Beyaz ışık yerine dalga boyu daha kısa olan mor ışık kullanılır. Tümörün normal dokudan daha fazla metabolize edeceği ve florofor özellikte olan yardımcı maddeler kullanılarak yapılır. Kanserli dokuda daha fazla emilen floresan madde kul-

lanılan yüksek enerjili mor ışık yardımı ile elektrovibrasyona başlar ve sonrasında bu enerji foton yayımına neden olur. Kanserli dokuda daha uzun dalga boylu bir ışık yayılması nedeni ile normal doku ve tümörlü doku arasındaki sınırlar makroskopik olarak görünür hale gelir (20).

Floresan madde olarak 5-amino levunik asit (5-ALA) ve heksamino levunat en sık kullanılan seçeneklerdir. Bu maddeler mesane içine uygulanır ve yaklaşık 2 saat sonra işlem yapılabilir. Heksamino levunat, 5-ALA'ya göre daha kısa zamanda dokuda emilir. İşlem sırasında kullanılan mor ışık normal mukozada mavi zemin oluştururken patolojik lezyonlar pembe kırmızı ışık yayılımı yapar. Bu yöntem beyaz ışık sistoskosisine göre daha duyarlıdır. Ancak enfeksiyon, yeni geçirilmiş transüretal mesane kanseri rezeksiyonu (TUR) ve intravezikal Bacillus Calmette Guerin tedavisi sonrasındaki ilk 3 ay dokuda inflamasyon olduğu için yanlış pozitiflik gösterdiği için özgüllüğü beyaz ışık sistoskosisinden daha düşüktür (5). 5-ALA alımı sonrasında oral porfirin kullanımı etkinliği artırmaktadır (20).

DBG

DBG, FDT gibi makroskopik olarak invivo ortamda duyarlılığı artırmak için kullanılır. Mesane kanseri haricinde de birçok farklı bilim dalında, her türlü mukozal lezyonu değerlendirirken kullanılmaktadır. Kontrast madde gerektirmez. Işığın dalga boyu değişimi ile hipervasküler lezyonlardaki yansımalarının farklılığı prensibi ile çalışır. Dört yüz on beş-540 nanometre dalga boylu mavi ile yeşil görünümlü ışık kullanılır ve bu dalga boyu hemoglobin tarafından emildiği için pembe-beyaz zemin üzerinde koyu kahverengi-yeşil renkte patolojik alanlar belirginleşir (19). DBG ile beyaz ışık sistoskosisine oranla %28 daha fazla CIS tanısı konulabilmektedir (21). Yine DBG ile yapılan tekrar bakış TUR'da başarıyı artırmaktadır (22).

CLE

Mikroskopik ve dinamik bir değerlendirme metodudur. Kontrast madde olarak intravezikal veya intravenöz olarak floresan verilir. Sonrasında standart sistoskopun çalışma kanalından gönderilen fiberoptikler ile ışık olarak 488 nanometre lazer fiber kaynağından lense odaklanır. Saniyede 12 kare çeken bir video kayıt sistemi ile mikroskopik kan akımı görüntülenir (19). CLE, beyaz ışık sistoskopisi ile karşılaştırıldığında daha duyarlıdır (23).

Bahsedilen yardımcı tekniklerin gelişimi ve yaygınlaşması ile mesane kanserinin tanı ve tedavisinde tam rezeksiyon sağlanıp özellikle CIS tanısının atlanmaması, nüks ve progresyonların önüne geçilmesi planlanmaktadır (24).

Önleme

Mesane kanserlerine yol açan genetik ve çevresel faktörler bilinmektedir. Beslenmedeki değişikliklerin koruyucu etkisi sorusuna selenyum ve vitamin E'nin prostat kanserine karşı koruyucu etkisinin araştırıldığı SELECT çalışmasının verileri Güney Batı Onkoloji Grubu tarafından mesane kanseri üzerine koruyucu etkinliğini değerlendirmek üzere incelenmiştir (25). Sonuç olarak selenyum ve vitamin E'nin mesane kanserine karşı koruyucu etkinliği gözlenmiştir.

Yine ilginç bir çalışma olan Kaliforniya Erkek Sağlığı Çalışmasında (26), anketlerdeki esrar ve sigara kullanımlarına göre mesane kanseri görülme sıklıkları değerlendirilmiştir. Nedeni açıklanamamakla beraber esrar tüketenlerde mesane kanseri sıklığı içmeyenlere oranla daha az bulunmuştur.

Sonuç

Mevcut veriler ışığında mesane kanseri ile ilgili koruyucu bir besin veya yaşam tarzı olmamakla birlikte riskli meslek gruplarında koruyucu ön-

lemlerin alınması ve toplumda tütün ürünlerinin kullanımının azaltılması başlıca seçeneklerdir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893–917.
2. İstatistikler - Türk kanser araştırma ve savaş kurumu derneği [Internet]: <http://www.turkkanser.org.tr/sayfa/istatistikler>
3. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. 2014 [kaynak 06 Mayıs 2015]; Tarihinde adresinden erişildi: <http://kanser.gov.tr/Dosya/kayitcilik/2009kanseraporu.pdf>
4. Martin-Doyle W, Kwiatkowski DJ. Molecular biology of bladder cancer. *Hematol. Oncol Clin North Am*. 2015;29:191–203.
5. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Update 2013. *Eur Urol*. 2013;64:639–53.
6. Malats N, Real FX. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol. Oncol Clin North Am*. 2015;29:177–89.
7. McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2011.
8. Moonen PMJ, Bakkens JMJE, Kiemeneij LALM, et al. Human papilloma virus DNA and p53 mutation analysis on bladder washes in relation to clinical outcome of bladder cancer. *Eur Urol*. 2007;52:464–9.
9. Panagiotakis GI, Papadogianni D, Chatziioannou MN, et al. Association of human herpes, papilloma and polyoma virus families with bladder cancer. *Tumor Biology*. 2013;34:71–9.
10. Grossman HB, Messing E, Soloway M, et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA*. 2005;293:810–6.
11. Lotan Y, Svatek RS, Malats N. Screening for bladder cancer: a perspective. *World J Urol*. 2008;26:13–8.
12. Joung JY, Park S, Yoon H, ET AL. Overestimation of Nuclear Matrix Protein 22 in concentrated urine. *Urology*. 2013;82:1059–64.
13. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, et al. Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol*. 1998;160:45–8.
14. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol*. 2000;164:1183–7.

15. Koga F, Kobayashi S, Fujii Y, et al. Significance of positive urine cytology on progression and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourinary Cancer*. 2014;12:e87-93.
16. Davis N, Mor Y, Idelevich P, et al. A Novel urine cytology stain for the detection and monitoring of bladder cancer. *J Urol*. 2014;192:1628-32.
17. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 2014;66:59-73.
18. Lucca I, de Martino M, Klatte T, et al. Novel biomarkers to predict response and prognosis in localized bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 2015;42:225-33.
19. Zlatev DV, Altobelli E, Liao JC. Advances in Imaging Technologies in the Evaluation of High-Grade Bladder Cancer. *Urol Clin North Am*. 2015;42:147-57.
20. Inoue K, Ota U, Ishizuka M, et al. Porphyrins as urinary biomarkers for bladder cancer after 5-aminolevulinic acid (ALA) administration: The potential of photodynamic screening for tumors. *Photodiagnosis and Photodynamic Ther*. 2013;10:484-9.
21. Li K, Lin T, Fan X, et al. Diagnosis of narrow-band imaging in non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Urol*. 2013;20:602-9.
22. Herr HW. Randomized trial of narrow-band versus white-light cystoscopy for restaging (second-look) transurethral resection of bladder tumors. *Eur Urol*. 2015;67:605-8.
23. Chang TC, Liu J-J, Hsiao ST, et al. Interobserver agreement of confocal laser endomicroscopy for bladder cancer. *J Endourol*. 2012;27:598-603.
24. Casey RG, Catto JWF, Cheng L, et al. Diagnosis and management of urothelial carcinoma in situ of the lower urinary tract: a systematic review. *Eur Urol*. 2015;67:876-88.
25. Lotan Y, Goodman PJ, Youssef RF, et al. Evaluation of vitamin E and selenium supplementation for the prevention of bladder cancer in SWOG Coordinated SELECT. *J Urol*. 2012;187:2005-10.
26. Thomas AA, Wallner LP, Quinn VP, et al. Association between cannabis use and the risk of bladder cancer: results from the california men's health study. *Urology*. 2015;85:388-93.

Mesane Kanserlerinin Evrelemesi

3

Uzm. Dr. Özer Güzel • Doç. Dr. Yılmaz Aslan

Mesane kanserinde evrelemeden bahsedildiğinde esasen patolojik evreleme kastedilmektedir. İki bin iki yılında Union International Contre le Cancer (UICC) tarafından kabul edilen kanser-lenf nodu-metastaz (TNM) evrelemesi (1), 2009 yılında yedinci versiyon olarak geliştirilerek güncellenmiştir (Tablo 1) (2). Mesane kanserinin tedavisinde doğru evrelemenin önemi büyüktür. Kanser gelişiminin sitopatolojisinin farklılığı nedeni ile mevcut anatomik yayılımı evreleme ile ortaya konulmaktadır. Evreleme, hem hasta standardizasyonunda hem de tedavinin düzenlenmesinde klinisyenlere yol gösterici en önemli parametredir.

Mesane kanserinin histolojik özellikleri, içerdığı anaplazi derecelerine göre ilk olarak 1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre mesane-nin üroteliyal kanserleri 3 dereceye ayrılmıştır.

Derece 1: İyi diferansiye kanser

Derece 2: Orta diferansiye kanser

Derece 3: Kötü diferansiye kanser

Bin dokuz yüz doksan sekiz yılında, DSÖ/International Society of Urological Pathology

(ISUP) tarafından yeni bir sınıflama sistemi önerilmiş, 2004 yılında ise bu sınıflama güncellenmiştir. DSÖ'nün 2004 yılında kasa invaziv olmayan üroteliyal kanser sınıflaması aşağıdaki gibidir:

- *Hiperplazi (atipi bulunmayan veya papiller olmayan yassı lezyon)*
- *Reaktif atipi (atipi bulunan yassı lezyon)*
- *Önemi bilinmeyen atipi*
- *Üroteliyal displazi*
- *Üroteliyal karsinoma in situ*
- *Üroteliyal papillom*
- *Üroteliyal papillom invert tip*
- *Düşük malign potansiyelli papiller üroteliyal neoplazi (PUNLMP)*
- *Düşük dereceli papiller üroteliyal kanser*
- *Yüksek dereceli papiller üroteliyal kanser*

Mesane kanserinin evrelemesinde en önemli hedeflerden birisi, kanserin kasa invaziv olup olmamasının saptanmasıdır. Uygulanacak tedavi kararında önemli olan bu durum uygun örneklemenin ve patolojik incelemenin ne kadar hayati olduğunu göstermektedir. Yapılan ilk transüretal rezeksiyon (TUR) burada son

TABLO 1. Mesane kanserinin 2009 yılı TNM sınıflaması (2).

T Primer kanser	
Tx	Primer kanser değerlendirilememiş
T0	Primer kansere ait kanıt yok
Ta	Non-invaziv papiller karsinom
Tis	Karsinoma in situ: Düz kanser
T1	Kanser subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş
T2	Kanser muskularis mukozayı invaze etmiş
T2a	Kanser kas tabakasının iç yarısına kadar invaze
T2b	Kanser kas tabakasının dış yarısını invaze etmiş
T3	Kanser perivezikal dokuyu invaze etmiş
T3a	Mikroskobik olarak ekstrevezikal yayılım mevcut
T3b	Makroskobik olarak yayılım (ekstrevezikal kitle) mevcut
T4	Kanser: prostatik stroma, seminal vezikül, uterus, vajen, pelvik duvar, abdominal duvara yayılmış
T4a	Kanser prostatik stroma, uterus veya vajinaya invaze
T4b	Kanser pelvik duvara veya abdominal duvara invaze
N Lenf Nodu	
Bölgesel lenf nodları, primer drenaj alanlarını içerir. Aort bifurkasyonunun üzerindeki diğer nodlar uzak metastaz olarak değerlendirilir.	
Nx	Lenf nodları değerlendirilememiş
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Gerçek pelvis içerisinde(hipogastrik, obturator, eksternal iliak, presakral)tek bir bölgesel lenf nodu metastazı
N2	Gerçek pelvis içerisinde (hipogastrik, obturator, eksternal iliak, presakral) birden fazla bölgesel lenf nodu metastazı
N3	Common iliak lenf nodu metastazı
M Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Kısaltmalar: Tis(karsinoma in situ)

derece önemlidir. Kas invazyonu kararında dikkat edilmesi gereken başlıca unsurlardan birisi, muskularis propriya (detrüsör kası) ile lamina propriyada bulunan muskularis mukoza düz kasının birbirine karışabilmesidir (3). Kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinin farklı prognozlar nedeni ile kullanılan parametreler dışında çeşitli risk faktörleri de önem kazanmaktadır. Ta ve karsinoma in situ (CIS)'da bazal

membran invazyonu yoktur, ancak düşük dereceli kanserlerin bazal membrana doğru büyüme potansiyelleri de vardır. Örneğin Von-Brunn adacıkları olarak tabir edilen artık embriyolojik yapılardan bu şekilde kanser gelişimi olabilir (4,5). T1 hastalık, subepitelyal konnektif doku içerisinde yer alan muskularis mukoza sınır kabul edilerek alt gruba ayrılabilir. Bu gruplamanın prognostik faktör olarak kullanılabil-

TABLO 2. Anatomik sınıflama (2).

Grup	T	N	M
Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Evre III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
Evre IV	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
	Herhangi T	N1-3	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

Kısaltmalar: Tis (karsinoma in situ)

ceği DSÖ tarafından öneri niteliğinde kabul görmüştür. T1 hastalık muskularis mukoza'ya ulaşmayan kanser (T1a), muskularis mukozayı tutan kanser (T1b) ve muskularis mukozayı aşan kanser (T1c) olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama T1c sınıfı olmaksızın sadece T1a (muskularis mukozayı aşmayan kanser) ve T1b (muskularis mukozayı aşan kanser) alt grup olarak kullanılabilir (6,7). Ancak muskularis mukoza, mesane biyopsi örneklerinin yaklaşık %15-80'inde radikal sistektomi spesimenlerinin yaklaşık %90'ında saptanabilmektedir (8). T1a ve T1b alt grup ayırımında muskularis mukoza izlenemediğinde bu bölgedeki geniş damar ve lenfatik dokunun varlığı yardımcı olmaktadır (9). Angulo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (10), 170 pT1 hastanın histopatolojik incelemelerinde olguların %36'sında muskularis mukoza tanımları iken, %26'sında bahsi geçen bu geniş kan damarları varlığı kullanılarak evreleme yapılmıştır. Bu çalışmada, pT1a ve pT1b hastalar arasında rekürrensler açısından fark olmadığı ancak progresyonun T1b kanserlerde daha yüksek olduğu bildirilmektedir (%8 ve %34). Bu durumun klinik önemi olarak T1b/c kanserlerde mutlaka ikinci TUR (re-TUR) yapılması gerekliliği bildirilmiştir. T1 kanserlerde re-

kürrens ve progresyonu öngörebilme amacı ile yapılan bir çalışmada (11), patolojik spesimende Cyclin 1 ekspresyonu değerlendirilmiş ve ekspresyon artışının rekürrensten ziyade progresyon için yol gösterici olduğu vurgulanmıştır. Huang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (12), bir kanser inhibitör protein olan CIP2A'nin kanser dokusunda, Ta ve T1 hastalıkta sırası ile %12 ve %27 oranında yüksek olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın yazarları, T2 ve T3 hastalıkta ise bu oranların %67 ve %100 olduğunu bildiren rekürrens veya progresyonu öngörmek için T1 alt gruplamasının kullanılabilirliğini vurgulamışlardır.

Muskularis mukozanın kullanımındaki bu zorluklar nedeni ile subepitelial invazyon derinliğinin kullanıldığı bir çalışmada, 0.5 mm'ye kadar ve 0.5 mm'den fazla olan invazyon olgularında fibroblast büyüme faktörü olan fGFR3 gen mutasyonu araştırılmıştır (13). Bu çalışmada, mutasyon oranları sırası ile %63'e %7 olup 0.5mm'den fazla invazyon derinliğine sahip olgularda progresyonu öngörmeye kullanılabilecek bir faktör olabileceği bildirilmiştir. Fransa'dan 388'i pT1a ve 199'u pT1b kanseri olan toplam 587 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada (14), hastalar ortalama 35 ay takip

edilmiş ve muskularis mukoza invazyonunun rekürrensiz sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve kansere özgü sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda, muskularis mukoza invazyonunu pT1 kanserlerin davranışı hakkında önemli bir gösterge gibi görüldüğü ve özellikle pT1b hastalıkta konservatif yöntemler ile radikal cerrahi arasında seçim yapmaya yardımcı olabileceği bildirilmiştir (14). Bir diğer güncel çalışmada ise (15), pT1b hastalıkta progresyon riskinin 3 kat fazla olduğu vurgulanarak bu hastaların radikal sistektomi açısından değerlendirilebileceği ve üstelik bu alt grubun TNM evreleme sistemine dahil edilmesinin dikkate alınması gerektiği bildirilmiştir.

Kasa invaziv olmayan kanserlerden birisi de CIS'dur. CIS, papiller olmayan (düz) mukozada sınırlı, yüksek dereceli kasa invaze olmayan ürotelyal kanserdir. CIS, sıklıkla mesanede çok odak yerleşimli olarak görülür. Aynı zamanda üst üriner sistem, prostatik kanallar ve prostatik üretrada da görülebilir (16).

CIS klinik olarak 3 tipe ayrılır (17):

- **Primer CIS:** Tek başına CIS görülmesi (önceden veya aynı zamanda papiller kanser olmaksızın)
- **Sekonder CIS:** Önceden kanseri olan ancak CIS olmayan hastada takiplerde CIS saptanması
- **Eşzamanlı CIS:** CIS ile birlikte herhangi bir ürotelyal kanser varlığı

DSÖ'nün düz lezyonlar ile ilgili olarak 2004 yılında yaptığı histolojik sınıflama aşağıdaki gibidir (18):

- *Hiperplazi (atipi veya papiller özellik göstermeyen düz lezyon)*
- *Reaktif atipi (atipi ile birlikte düz lezyon)*
- *Önemi bilinmeyen atipi*
- *Ürotelyal displazi*
- *Yüksek dereceli ürotelyal CIS*

Mesane kanserlerinin evrelemesinde en büyük sorunlardan bir tanesi, %34-64 oranında

gözlenen düşük evrelemedir. Radikal sistektomi spesimenleri incelendiğinde, operasyon öncesinde pT1 kansere sahip hastaların %27'sinde pT2 hastalık görülmektedir. Aynı şekilde pT2 hastaların da %49'unun T3 evreye yükseldiği bildirilmiştir. Bu nedenle Amerikan Üroloji Birliği ve Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzları, T1 hastalıkta yeniden evreleme amacı ile re-TUR yapılmasını önermektedir (19,20)

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin yaklaşık olarak %15-30'u beş yıl içinde kasa invaze olan kanser haline gelmektedir. Çok odaklı kanser varlığı, pT1 kanser varlığı, yüksek dereceli kanser olması, kanserin CIS ile birlikte olması ve kanser boyutunun 3 cm'den büyük olması gibi yüksek riskli hasta grubunda, evre progresyonu riskinin de yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak vasküler invazyon, artmış mikrovasküler dansite, submukozal invazyon derinliği, kanser belirteçlerinin yüksekliği ve moleküler genetik değişikliklerin prognostik önemlerine dair halen uluslararası literatürde yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle yapılacak re-TUR'un yeniden evrelemeye olanak sağlayarak düşük evrelemeyi anlamlı derecede azalttığı bildirilmektedir. re-TUR ile kasa invaziv kanseri de içeren rezidüel hastalık ortaya konulabilir (21). Yapılan bir çalışmada (22), pT1 kanseri olan 701 re-TUR sonuçlarında, %30 oranında pT2 kanser saptanmıştır. Bu oran ilk spesimende kas tabakası izlenmiş ise %15 izlenmemişse %40 olarak raporlanmıştır.

CIS, sistoskopi veya TUR sırasında gözden kaçabilen lezyonlar olduğundan tanı doğruluğunu arttırabilmek için fotodinamik tanı (floresan sistoskopi) ve güncel olarak dar bant görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (23,24). Yapılan güncel bir çalışmada (25), 254 hasta konvansiyonel beyaz ışık ve dar bant görüntüleme yöntemi ile TUR işlemi uygulanan gruplara randomize edilmiştir. İki yıllık takipler sonucunda dar bant görüntüleme yöntemi ve konvansiyonel beyaz kullanılan grupta rekürrens görülme sıklığı %22 ve %33 iken (p=0.05),

TABLO 3. Mesane kanserlerinin histopatolojik incelemesi sonrasında raporların nasıl olması gerektiğine ilişkin protokol (30).

Mesane biyopsisi/TUR sonrası	Sistektomi/Sistoprostektomi/Anterior pelvik ekzentarasyon sonrası
Histolojik tip	Kanserin lokalizasyonu
Histolojik derece	Kanser boyutu
Kanser yapısı (papiller, solid, düz, ülsere)	Histolojik tip
Muskularis propria (varlığı, yokluğu)	Histolojik derece
pT evresi	pT evre pN evre
İlave bulgular(CIS, displazi, inflamasyon)	Kanserin yapısı (papiller, solid, düz, ülsere)
	Cerrahi sınırlar
	Vasküler/lenfatik invazyon
	Direkt yayılım (prostatik stromaya yayılım olup olmadığı, prostata komşu organ invazyon varlığı)
	İlave bulgular (CIS, displazi, inflamasyon)

TUR: Transüretal rezeksiyon

CIS: Karsinoma in situ

ortalama kansersiz sağkalım sırası ile 22 ay ve 19 ay ($p=0.02$) olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak dar bant görüntüleme yönteminin cerrahi olarak kanserin tam olarak rezeke edilme oranlarını iyileştirdiği, bu sayede erken ve geç rekürrens sıklığını azalttığı belirtilmiştir.

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde olduğu gibi kasa invaze (pT2, pT3) kanserlerde de alt gruplamalara ait tartışmalar devam etmektedir. Edge ve arkadaşları, iki grup arasında hastalısız sağkalım açısından fark olduğunu bildirmesine karşın (2), kas invazyon derinliğinin hastalısız sağkalımı etkilemediğine dair çalışmalar da (26) mevcuttur. Yazarlar, ekstrapelvik yayılımın mikroskobik (T3a) ve makroskobik (T3b) olmasının rekürrens ve sağkalım açısından fark yaratmadığını bildirmişlerdir. Bu konuda yapılan araştırmaların sonucunda, T2 kanserlerde invazyon derinliğinden ziyade kanser büyüklüğünün, T3 kanserlerde ise ekstrapelvik yayılımın nasıl olduğundan ziyade lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır pozitifliğinin ve lenfovasküler invazyonun daha fazla prognostik öneme sahip olduğu, dolayısı ile bu hastalara adjuvan kemoterapinin verilmesi gerektiği vurgulanmıştır (27,28).

Tartışmaya açık konulardan birisi de T4 kanserlerde prostata yayılımın sınırlarıdır. Günümüzde prostatik stromal invazyon olmaksızın prostatik üretraya yayılımın prognostik önemi olmadığı kabul edilmektedir (2). Prostatik stromal invazyon kötü prognostik faktördür ve 5 yıllık sağkalım oranları %25'ten daha düşüktür (29).

Mesane kanserinin değerlendirilmesinde histopatolojik inceleme sonrasında yeterli bilgi içeren bir raporlamanın önemi büyüktür. Bu nedenle patoloji raporlarının nasıl olması gerektiği protokole bağlanmıştır (30). Bu protokol Tablo 3'te özetlenmiştir. Patologlar arasında spesimen değerlendirme arasında anlamlı farklılıklar olduğu ve CIS açısından aynı histopatolojik sonucu raporlamanın yaklaşık %70-78 olduğu bildirilmektedir (31,32). Aynı farklılık evre T1 ve Ta kanserler arasında da hem 1997 hem 2004 TNM sınıflamasında da gözlenmektedir. Genel olarak evre ve derece doğrulama oranının yaklaşık %50-60 olduğu bildirilmektedir (33). Yayınlanmış karşılaştırmalı çalışmalarda (34,35), 2004 yılı DSÖ sınıflamasının 1973 yılı sınıflamasına göre daha tekrarlanabilir olduğu belirtilmektedir.

Görüldüğü üzere mesane kanserlerinin evrelemesi daha çok TUR ve radikal sistektomi sonrası yapılan patolojik incelemeye dayanmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin evreleme çalışmalarındaki yeri kısıtlıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT)'nin özellikle TUR sonrasında oluşan inflamasyonu kanserden ayırt edemediği, lenf nodu tutulumunu da ancak %42 oranında saptayabildiği bildirilmiştir (36). Benzer şekilde manyetik rezonans inceleme (MRİ)'nin mikroskobik ekstrevezikal yayılımı belirlemede yetersiz olduğu ve %30 oranında evreleme hataları olduğunu saptanmıştır (37). Dinamik MRİ ile yapılan bir çalışmada (38), doğru evreleme oranının %62 olduğu, kasa invazyonu olan ve olmayan hastalar ile organa sınırlı olan ve olmayan hastaları ayırt edebilme oranlarının sırası ile %85 ve %82 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre BT ve MRİ'nin T3b ve daha yüksek evreli hastaları ortaya koymada daha değerli olduğu bildirilmektedir. Lenf nodu tutulumu için BT ve MRİ'nin etkinliği tamamen lenf nodunun boyutuna bağlıdır. Sadece malign değil, benign hadiselerde de lenf nodları etkilenebildiğinden, BT ve MRİ'nin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları, genellikle lenf nodlarına yönelik olduğundan evrelemeden ziyade tedavi sonrası metastaz veya rezidüel hastalık tanı ve takibinde kullanılan bir yöntemdir (39). Yapılan güncel bir çalışmada (40), 18F-Fluorodeoxyglucose ile yapılan PET görüntülemenin metastatik mesane kanserini saptamada duyarlılığının %89, özgüllüğünün %78, pozitif öngörü değerinin %90, negatif öngörü değerinin %75 ve doğruluk oranının %86 olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle yüksek özgüllük ve pozitif öngörü değerler nedeni ile metastaz saptamada önemli bir araç olduğu vurgulanmıştır. Organ metastazlarını saptamada BT ve MRİ eşit değere sahiptir. Ancak akciğeri değerlendirmede BT daha değerlidir. Kemik metastazlarını saptamada kemik sin-

tigrafisi kullanılabilir. İntravenöz piyelografi'nin güncel pratikte mesane kanserlerinin evrelemede yeri oldukça kısıtlıdır (41).

Diğer görüntüleme yöntemleri gibi ultrasonografi (US)'nin evrelemedeki yeri sınırlıdır. Üç boyutlu US, transüretal US ve endoluminal US gibi tanısal doğruluğu arttırmaya yönelik olarak US kullanımı ile kasa invaze olan ve olmayan kanser ayrımının yapılabileceği ancak lenf nodu tutulumu, ekstrevezikal yayılım ve invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde yetersiz olduğu bildirilmektedir (42-44). Sonuç olarak görüntüleme yöntemlerinin patolojik bulgulara yardımcı olduğu ve evrelemedeki yerinin sınırlı olduğu söylenebilir.

Sonuç

1. İki bin dört yılı DSÖ sınıflaması 1973 ve 1998 yıllarında yapılan sınıflamaya göre daha iyi ve tekrar edilebilir olduğundan rutin olarak kullanımı önerilmektedir.
2. PUNLMP, rekürrens gösterebilen ancak nadiren invazyon gösteren bir lezyon olarak önem taşımaktadır.
3. Bin dokuz yüz yetmiş üç yılı DSÖ yılı sınıflamasında tarif edilen derece 1, 2, 3 lezyonlarının yerini, 2004 yılı sınıflamasında düşük ve yüksek dereceli kanser almıştır.
4. Son dönem patoloji raporlarında düşük ve yüksek dereceli kanserler için invaziv olmayan ve invaziv papiller üretelyal kanser terimleri kullanılmaktadır. Bu ifadelerin kasa invaziv hastalıkla karıştırılmaması gereklidir.
5. CIS tanısı, düşük dereceli kanserden ziyade yüksek dereceli kanser ile birlikte ise doğru olarak kabul edilmelidir.
6. pT1 hastalığın alt gruplandırması faydalı olabilir. Ancak muskularis mukozanın değerlendirilmesi güçtür. Bu nedenle lamina propriyanın ne kadar derin tutulmuş olduğu daha önemlidir.

7. pT2 ve pT3 hastalıkların alt gruplamalarının prognostik açıdan fark yaratmadığı, rekürrens ve genel sağkalım açısından benzer oranlara sahip oldukları bilinmelidir.
8. Rezeksiyon sonrasında patoloğa yeterli ve uygun nitelikte patolojik spesimen gönderilmeli ve patoloji raporları mümkün olan tüm gerekli bilgiyi içermelidir.

KAYNAKLAR

1. Sobin DH, Wittekind CH, editors. TNM classification of malignant tumours, 6th ed. New York, New York: WileyLiss; 2002. p. 199–202.
2. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. In: Edge SB, editor. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010. pp. 253–266.
3. Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. 1990;66:543-8.
4. Sung MT, Maclennan GT, Lopez-Beltran A, et al. Natural history of urothelial inverted papilloma. *Cancer* 2006;107:2622-7.
5. Jones TD, Zhang S, Lopez-Beltran A, et al. Urothelial carcinoma with an inverted growth pattern can be distinguished from inverted papilloma by fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry, and morphologic analysis. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1861-7.
6. Smits G, Schaafsma E, Kiemeny L, et al. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: identification of subgroups with distinct risks of progression. *Urology*. 1998 ;52:1009-13.
7. Orsola A, Trias I, Raventós CX, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol*. 2005 ;48:231-8.
8. Sözen S, Akbal C, Sökmensüer C, et al. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. Does it really differentiate two populations with different prognoses? (pT1 subcategory). *Urol Int*. 2002;69:200-6.
9. Lopez-Beltran A, Cheng L. Stage pT1 bladder carcinoma: diagnostic criteria, pitfalls and prognostic significance. *Pathology*. 2003;35:484-91.
10. Angulo JC, Lopez JI, Grignon DJ, et al. Muscularis mucosa differentiates two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer. *Urology*. 1995;45:47-53.
11. Munari E, Chau A, Maldonado L, et al. Cyclin A1 expression predicts progression in pT1 urothelial carcinoma of bladder: a tissue microarray study of 149 patients treated by transurethral resection. *Histopathology*. 2015;66:262-9.
12. Huang LP, Savoly D, Sidi AA, et al. CIP2A protein expression in high-grade, high-stage bladder cancer. *Cancer Med*. 2012;1:76-81.
13. van der Aa MN, van Leenders GJ, Steyerberg EW, et al. A new system for substaging pT1 papillary bladder cancer: a prognostic evaluation. *Hum Pathol*. 2005;36:981-6.
14. Rouprêt M, Seisen T, Compérat E, et al. Prognostic interest in discriminating muscularis mucosa invasion (T1a vs T1b) in nonmuscle invasive bladder carcinoma: French national multicenter study with central pathology review. *J Urol*. 2013;189:2069-76.
15. Orsola A, Werner L, de Torres I, et al. Reexamining treatment of high-grade T1 bladder cancer according to depth of lamina propria invasion: a prospective trial of 200 patients. *Br J Cancer*. 2015;112:468-74.
16. Sylvester R, van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66:90-107.
17. Lamm DL, Herr HW, Jakse G, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol* 1998;4:130-8.
18. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29-34
19. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol*. 2007;178:2314-30.
20. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). European Association of Urology 2015. http://uroweb.org/wp-content/uploads/05-Non-muscle-Invasive-BC-TaT1_LR1.pdf
21. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol*. 1999;162:74-6.
22. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol*. 2007;177:75-9.
23. Burger M, Grossman HB, Droller M, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013;64: 846-54.
24. Diorio GJ, Canter DJ. Adjunctive use of Narrow Band Imaging during transurethral resection/vaporization of bladder tumors to aid in identifying mucosal and sub-mucosal hypervascularity. *Can J Urol*. 2015;22:7763-6.

25. Herr HW. Randomized trial of narrow-band versus white light cystoscopy for restaging (second look) transurethral resection of bladder tumors. *Eur Urol*. 2015;67:605-8.
26. Cheng L, Neumann RM, Scherer BG, et al. Tumor size predicts the survival of patients with pathologic stage T2 bladder carcinoma: a critical evaluation of the depth of muscle invasion. *Cancer*. 1999;85:2638-47.
27. Quek ML, Stein JP, Clark PE, et al. Microscopic and gross extravesical extension in pathological staging of bladder cancer. *J Urol*. 2004;171:640-5.
28. Breyer J, Denzinger S, Otto W, et al. Outcome of patients with pathological tumor stage T3 urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy in a single-center series with 116 patients. *Urol Int*. 2014;93:311-9.
29. Pagano F, Bassi P, Ferrante GL, et al. Is stage pT4a (D1) reliable in assessing transitional cell carcinoma involvement of the prostate in patients with a concurrent bladder cancer? A necessary distinction for contiguous or noncontiguous involvement. *J Urol*. 1996;155:244-7.
30. Amin MB, Srigley JR, Grignon DJ, et al. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:1263-79.
31. Lamm DL, Herr HW, Jakse G, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol*. 1998;4:130-8.
32. Murphy WM, Takezawa K, Maruniak NA. Interobserver discrepancy using the 1998 WHO/ISUP classification of urothelial neoplasms: practical choices for patient care. *J Urol*. 2002;168:968-72.
33. Compérat E, Egevad L, Lopez-Beltran A, et al. An interobserver reproducibility study on invasiveness of bladder cancer using virtual microscopy and heat maps. *Histopathology*. 2013;63:756-66.
34. Pan CC, Chang YH, Chen KK, et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinic pathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol*. 2010;133:788-95.
35. May M, Brookman-Amisshah S, Roigas J, et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in Non-invasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation Classifications. *Eur Urol*. 2010;57:850-8.
36. Ficarra V, Dalpiaz O, Alrabi N, et al. Correlation between clinical and pathological staging in a series of radical cystectomies for bladder carcinoma. *BJU Int*. 2005;95:786-90.
37. Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JA, et al. MR imaging of the male pelvis. *Eur Radiol*. 1999;9:1722-36.
38. Tekes A, Kamel I, Imam K, et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184:121-7.
39. Hafeez S, Huddart R. Advances in bladder cancer imaging. *BMC Med*. 2013;11:104.
40. Ozturk H. Detecting Metastatic Bladder Cancer Using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/Computed Tomography. *Cancer Res Treat*. 2015 Feb 12. doi: 10.4143/crt.2014.157. [Bas-kıda]
41. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66:4-34.
42. Saga Y, Numata A, Tokumitsu M, et al. Comparative study of novel endoluminal ultrasonography and conventional transurethral ultrasonography in staging of bladder cancer. *Int J Urol*. 2004;11:597-601.
43. Wagner B, Nesslauer T, Bartsch G Jr, et al. Staging bladder carcinoma by three-dimensional ultrasound rendering. *Ultrasound Med Biol*. 2005;31:301-5.
44. Walker NF, Gan C, Olsburgh J, et al. Diagnosis and management of intradiverticular bladder tumours. *Nat Rev Urol*. 2014;11:383-90.

Mesane Kanserlerinin Histopatolojisi

4

Prof. Dr. Önder Bozdoğan

Giriş ve Etiyopatogenez

Mesane kanserleri, dünya çapında erkeklerde en sık 7. kanserdir, batı ülkelerinde ise daha sık olup 4. sırada yer alır (1). İki bin on dört yılı istatistiklerine göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde erkeklerde dördüncü en sık görülen kanserdir ancak kadınlarda sıklığı daha düşük olup ilk on sırada görülen kanserler arasında yer almamaktadır. Erkeklerde, kansere bağlı ölüm sıklığında, daha gerilerde yer almakta olup 8. sırada yer almaktadır (2). Türkiye'de yapılan istatistiklerde sıklıkta erkeklerde dördüncü sıradadır ve kadınlarda benzer şekilde ilk 10 kanser arasında yer almamaktadır (3).

Mesane kanserinde ülkeler ve bölgeler arasında önemli insidans farkları bulunmaktadır (1, 4). Bölgesel farklılıkların ortaya çıkması, çevresel karsinogenlerin mesane tümörlerinin etiyojisinde yeri olduğunu göstermektedir. Sigara, etiyojik faktörlerden en çok suçlanan ajandır (5). Boya, metal, petrol endüstrisinde sıklıkla kullanılan çeşitli aromatik aminler etiyojisinde yer alır (1). Diyet, arsenik gibi çevresel karsinogenler de etiyojide tanımlan-

mıştır (1,6). Mesanenin skuamöz hücreli kanser (SHK)'inde *Schistosoma hematobium* kronik enfeksiyonu önemli bölgesel etiyojenik bir ajandır (7). Şistozoma enfeksiyonu görülmeyen bölgelerde kateterizasyon, kronik enfeksiyonu, mesanenin obstrüksiyonu SHK etiyojisinde yer alır (8). İnsan papilloma virus (HPV) enfeksiyonu ile özellikle skuamöz yönde farklılaşma gösteren mesane kanserleri arasında ilişki olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak kesin bir ilişki net olarak ortaya konamamıştır. HPV enfeksiyonları ile ilişki varsa bile olasılıkla küçük bir grup mesane kanserinin etiyojisinde yer almaktadır (9,10). Çevresel etkenlerin yanı sıra genetik faktörler de mesane tümörlerinin gelişiminde rol oynar. Çevresel karsinogenlerin biyoaktivasyonu ve detoksifikasyonunda rol oynayan N-acetyl transferase enzimlerinin (NAT1 ve NAT2) yavaş varyantlarını taşıyanlarda mesane tümörleri daha sık olarak karşımıza çıkar (11). Bazı genetik tablolarında örneğin Lynch (Hereditör Non Polipozis Kolorektal Kanseri) ve Costello sendromunda, Retinoblastomlu hastalarda mesane kanseri sıklığı artar (12-14).

MESANE KANSERLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Primer mesane kanserlerinin önemli bir kısmı üroteliyal (transizyonel) hücreli kanser (ÜK)'lerden oluşmaktadır (15). ABD, Fransa, ve İtalya'da kanserlerin %90'dan fazlası üroteliyal olmakla birlikte bu oran bazı bölgelerde daha düşüktür (16). ÜK'lar dışında, SHK, adenokanserler (AK) gibi diğer epiteliyal kanserler de, daha az oranda olmak üzere görülebilir. Diğer bölgeler gibi lenfoid, hematolojik maligniteler ve primer sarkomlar da mesanede saptanabilir (15).

Mesane kanserlerinin sınıflandırmasında birçok merkez Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2004 yılında önerilen şema kullanılır (Tablo 1) (16). Bu sınıflandırma ile mesane kanserleri, üroteliyal, skuamöz, glandüler gibi alt gruplara ayrılmıştır. Bu şemanın en ilgi çekici yanı, özünde aslında bir evreleme olmakla birlikte, üroteliyal kanserlerin invaziv (infiltratif) ve invaziv olmayan (non-invaziv) olarak iki büyük gruba ayrılmasıdır (16). Bu sınıflandırmanın üzerinden 10 yıl geçmiş olduğundan artan bilgi birikimi nedeni ile yeni bir sınıflandırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

PRİMER MESANE KANSERLERİ

A. ÜROTELİYAL KANSERLER

İNVAZİV OLMAYAN ÜROTELİYAL KANSERLER

İnvazyon göstermeyen üroteliyal lezyonlar papiller, düz ve inverted olarak üç ana gruba ayrılabilir. Ayrıca hücrel atipisiz veya atipili olarak da alt gruplar oluşturulabilir (Tablo 2) (17,18).

Düz Hiperplazi

Düz hiperplazi atipisiz, belirgin papiller yapılar yapmayan mesane epitelinde belirgin kalınlaşmayı tanımlar (19,20). Saymaya tanı için gerek

yoktur ancak sıklıkla 10'dan fazla hücre tabakası dikkati çeker. Matürasyon sıklıkla korunmuştur (17). Atipi ve mitoz izlenmez, ancak hafif düzeyde nükleer büyüme görülebilir. Maligniteye dönüşüm tartışmalıdır. İzole hiperplazinin kansere dönüştüğü bildirilmemiştir. Ancak bazı yazarlar, düşük dereceli papiller kanserlerin öncü lezyonu olduğunu ileri sürerler (17,21). Ayrıca kanserlerin yanında bulunan hiperplastik alanlar da kanserlerde saptanan 9. kromozomda mutasyonu gösterirler (20). Özellikle radyasyon öyküsü olan kişilerde invaziv kanseri taklit edebilen üroteliyal hiperplaziler gelişebilir. Radyasyon dışı kemoterapi, iskemi gibi etiyolojilerle de gelişebilen bu tabloya **psödokarsinomatoz hiperplazi** adı verilir. Lamina propria yuvalar bulunması nedeniyle kanserden ayırımı güç olabilir. Radyasyon öyküsü bulunanlarda ayırıcı tanıda akılda tutulması gereklidir (22).

(Pseudo) Papiller Hiperplazi

Yaşlılarda görülen, benign ancak papiller üroteliyal kanser ile yakın ilişkili bir lezyondur (17,20). DSÖ'nün 2004 yılındaki sınıflandırmasında ayrı bir grup olarak sınıflandırılmamıştır ancak hiperplazilerin altında yer almaktadır (16). Papiller üroteliyal kanserin, özellikle düşük dereceli olanlarının öncül bir lezyonu olduğuna inanılmaktadır (23). Histopatolojik olarak dar papillalar oluşturur. Papiller yapı sıklıkla basittir ve belirgin fibrovasküler korlar içermez. Atipi izlenmez (19,20).

Üroteliyal Displazi

Atipili bir lezyondur. Ancak atipinin üroteliyal karsinoma in situ düzeyine ulaşmadığı durumları tanımlar. İn situ kanserin öncül lezyonu olarak görülür. Düşük dereceli intraüroteliyal neoplazi ifadesi ile eş anlamlı olarak kullanılır (15,20). Mikroskopik olarak epitel normal, incelmış ya da kalınlaşmış olabilir. Sitoplazma daha

TABLO 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2004 yılı sınıflandırmasına göre mesane kanserlerinin sınıflandırılması (16).

Mesane Kanserleri DSÖ 2004 Sınıflandırması	
Üroteliyal Kanserler	
- İnfiltratif Üroteliyal Kanser	<ul style="list-style-type: none"> - Skuamöz farklılaşma gösteren - Glandüler farklılaşma gösteren - Trofoblastik farklılaşma gösteren
- İnfiltratif Üroteliyal Kanser- Varyantlar	<ul style="list-style-type: none"> - Nested - Mikrokistik - Mikropapiller - Lenfoepitelyoma benzeri - Lenfoma benzeri - Plazmasitoid - Sarkomatoid - Dev hücreli - Andiferansiye
- Non-İnvazive Üroteliyal Kanserler	<ul style="list-style-type: none"> - Üroteliyal karsinoma in situ - Non-invaziv papiller üroteliyal kanser-Düşük dereceli - Non-invaziv papiller üroteliyal kanser-Yüksek dereceli - Non-invaziv papiller üroteliyal neoplazm-düşük malignite potansiyelli - Ürotelyal papilloma - İnverted ürotelyal papilloma
Skuamöz Neoplaziler	
- Skuamöz hücreli kanser, BTS	
- Verrüköz kanser	
- Skuamöz hücreli papilloma	
Glandüler Neoplaziler	
- Adenokanser	<ul style="list-style-type: none"> - Enterik - Müsinöz - Taşlı yüzük hücreli - Berrak hücreli
- Villöz adenoma	
Nöroendokrin Kanserler	
- Küçük hücreli kanser	
- Karsinoid	
- Paraganglioma	
Mezenkimal Kanserler	
- Rabdomyosarkoma	
- Leiomyosarkoma	
- Angiosarkoma	
- Osteosarkoma	
- Malign fibröz histiositoma	
- Leiomyoma	
- Hemangioma	
- Diğer	
Hematopoetik/lenfoid Kanserler	
- Lenfoma	
- Plazmositoma	
Diğer	
- Skene, Cowper ve Littre gland kanserleri	
- Metastatik kanserler	

TABLO 2. İnvaziv Olmayan Üroteliyal Lezyonlar (17,18)**Düz(Flat) lezyonlar**

- **Atipisiz**
 - Düz hiperplazi
- **Atipili**
 - Reaktif atipi
 - Önemi bilinmeyen atipi
 - Üroteliyal displazi
 - Üroteliyal karsinoma in situ

Papiller (Eksofitik) lezyonlar

- **Atipisiz**
 - (Pseudo)Papiller hiperplazi
 - Üroteliyal papilloma
 - Düşük malignite potansiyelli papiller üroteliyal neoplazi.
- **Atipili**
 - Papiller üroteliyal kanser, düşük dereceli
 - Papiller üroteliyal kanser, yüksek dereceli

Endofitik lezyonlar

- **Atipisiz**
 - von Brunn's yuvaları ve Sistitis Sistika
 - Inverted (Üroteliyal) papilloma
- **Atipili**
 - Endofitik büyüme paterni gösteren üroteliyal kanser

yoğun görünümde olup, nükleer düzensizlikler, hiperkromazi, büyüme ve plemorfizm izlenir. Polarite kaybı, bazal tabakalarda mitozlar gözlenir (20). Nükleer kalabalıklaşma, matürasyonda bozukluklar göze çarpar (15). Atipili reaktif değişikliklerden ayırım güç olabilir (20). CK20, CD44, p53 ve Ki-67 boyaları displazi tanısında yarar sağlayabilir. (Bknz Mesane kanserlerinde İmmunohistokimya)

Üroteliyal Karsinoma İn situ

Sitolojik olarak malign hücrelerden oluşmuş invaziv olmayan düz bir lezyondur (15). İn situ karsinoma (ISK)'lar tek başına görülebildikleri (Primer ISK) gibi kanserlerine de eşlik edebilirler (Sekonder ISK) (24). Hücreler tam kat olabilir ancak daha az sıralı veya pagetoid bir yayılım

da gösterebilirler (19). Polarite ve kohezyon kaybı beklenebilir (15, 24). Şemsiye hücreler bulunabilir veya bulunmayabilir (24). ISK, invaziv kanserlerin öncülü kabul edilmektedir ve izlemde %20-30'unda invaziv kanser gelişmektedir (19).

ISK'un birçok morfolojik alt varyantı tanımlanmıştır. Bu varyantların bilinmesi tanıda yardımcı olmakla birlikte patoloji raporuna yazılması zorunlu değildir (15). Büyük hücreli, küçük hücreli, "Clinging", pagetoid, skuamöz ve glandüler farklılaşma gösteren varyantlar iyi tanımlanmıştır (15,17). Alt tipine göre hücreler farklı görünebilir ancak klasik ISK'da pleomorfik, büyük kaba kromatin içeren nükleuslu, belirgin sitoplazma içeren, nükleositoplazmik oranı artmış hücreler izlenir. Nükleolus birden çok olabilir ve hücrelerin en azından bir kısmında göze çarpar (24).

Önemi Bilinmeyen (Belirsiz) Atipi

Hüresel atipinin bulunduğu ancak patoloğun reaktif/neoplastik ayrımı yapamadığı durumlarda kullanılan bir tanımdır (24).

Üroteliyal Papilloma

Genellikle 50 yaşın altındaki hastalarda görülür, nadir benign eksofitik bir lezyondur (15, 25). İnce fibrovasküler korlar dikkati çeker. Hücre tabakası yediden azdır ve hücreler normal ürotelyum morfolojisindedir (25). Mitoz yoktur veya nadirdir (15). Şemsiye hücrelerdeki dejeneratif atipi dışında atipi görülmez (25). Bazı hastalarda papillomlar çok sayıda olup mukozada küçük papiller yapılar ile karakterize olup bu tablo **papillomatozis** olarak bilinmektedir (15). Katı morfolojik kriterler kullanıldığında rekürrens ve daha saldırgan bir lezyona ilerleme olasılıkları düşüktür (%4,9-8) (25). CK20 ve CD44 boyanma paterni lezyonların büyük kısmında normal ürotelyumdaki gibidir (26).

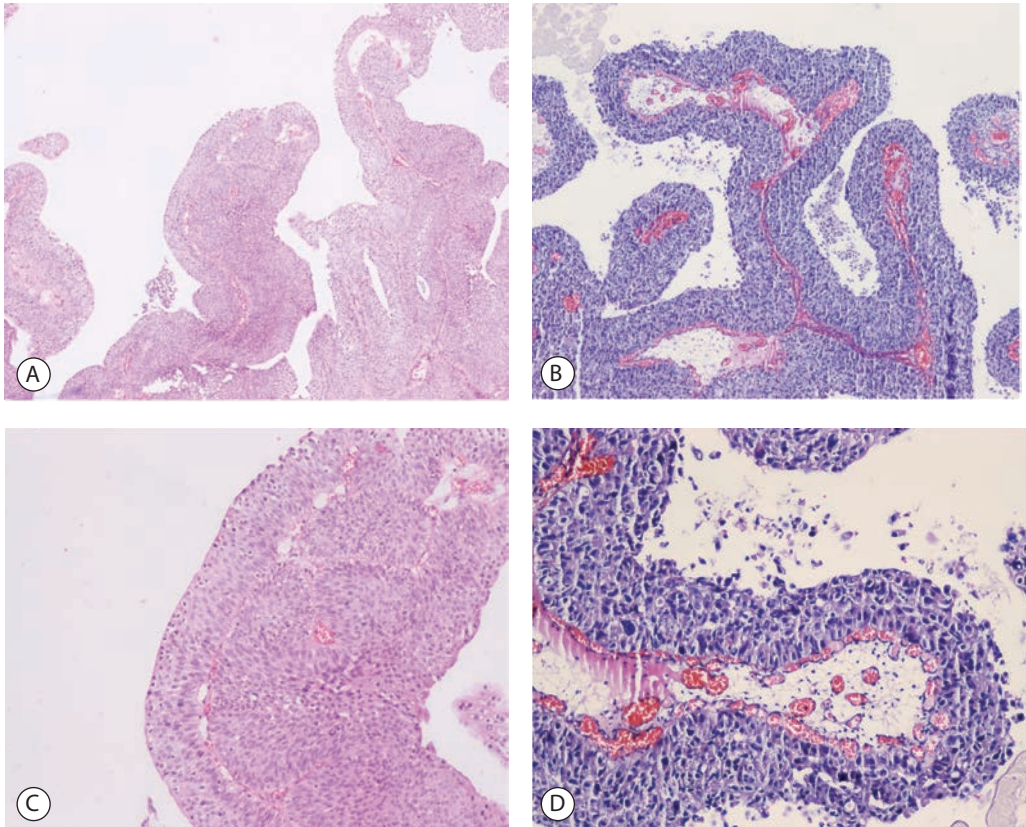
Düşük Malignite Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi (PUN-DMP)

Birleşme eğilimi göstermeyen, hücresel atipinin, polarite kaybının eşlik etmediği papiller lezyonlardır. Mitoz azdır ve bazale lokalizedir (19, 27). Yapısal değişiklik sıklıkla göstermez (17). Rekürrensi ve daha ileri evre kanserlere ilerleme potansiyeli düşüktür (19). Rekürrens oranı değişik yayınlarda % 17,9-62,2 olarak belirtilmiştir ancak geniş serilerde alt sınıra daha yakın görülmektedir (27-29). Tartışmalı bir antitedir ve düşük dereceli papiller ürotelyal kanserden

ayırımı güçtür (30). Lamina propriya'ya doğru büyüme eğilimi gösteren inverted bir formu olduğu da ileri sürülmektedir. Bu morfoloji bazı yazarlar tarafından "Inverted PUN-DMP" olarak adlandırılmaktadır (27). Benzer lezyonlara 'Inverted urothelial neoplasm of low malignant potential (IUNLMP) adı da önerilmiştir (31).

Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Kanser

Papiller yapılar incedir ancak bazı alanlarda birleşmeler izlenebilir. Nükleuslar üniform olarak büyümüşdür ve sıklıkla nükleol içerir (Resim 1 A-C).



Resim 1. A-C. Non-invaziv düşük dereceli papiller ürotelyal kanser. B-D. Non-invaziv yüksek dereceli ürotelyal kanser. Yüksek dereceli karsinomda epitelde, polarite kaybı, hiperkromazi ve atipik çekirdekler çekmektedir (Kaynak: Yazarın arşivi).

Mitozlar bulunabilir ve her düzeyde görülebilir (15,17). CK20, CD44, p53 gibi immünohistokimyasal (İHK) belirleyicilerde değişim sıklıkla beklenir (32). Rekürrens, olguların yaklaşık olarak %50'sinde saptanır (32, 33).

Yüksek Dereceli Papiller Üroteliyal Kanser

Papiller yapıları döşeyen hücreler belirgin olarak atipik özellikler taşır. Atipi sıklıkla ISK düzeyindedir (34). Papillalar sıklıkla birleşmiştir (15). Yapısal atipi mevcuttur hücreler düzensiz olarak yerleşmiştir. Nükleuslar sıklıkla hiperkromazi ve pleomorfizm gösterirler (Resim 1 B-D) (17). Mitoz sıktır (15). Yüksek dereceli lezyonlarda sık görüldüğünden, invazyonun ayrıntılı olarak aranması gereklidir (34).

Derece Heterojenitesi Gösteren Papiller Kanserler

İyi tanımlanmış derecelendirme sistemlerine rağmen günlük pratikte karşılaşılan bir sorundur (34,35). Düşük ve yüksek dereceli alanlar içeren bir neoplazi ile ya da ara derece bir lezyon ile karşılaşıldığında yüksek derece olarak raporlanması önerilmektedir. ISK alanlarının bulunması, lezyonun boyutları, birden çok odakta kanser, hastanın daha önceki biyopsi sonuçları, rekürrens öyküsü, idrar sitolojisi gibi klinikopatolojik bulgular da derecelendirilmede prognoz ve tedavi yaklaşımında göz önüne alınmalıdır (34).

İNVAZİV ÜROTELİYAL KANSERLER

Günlük patoloji rutininde invazyonu değerlendirmek ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Lamina propriya invazyonunu saptamak hastanın evresini değiştirdiğinden doğru tanı konulmasını önemli kılmaktadır. Diğer bir sorun, invaziv kanserlerde kas invazyonunun var olup olmadığını ortaya koymaktır. Bu alanda

da negatif ve pozitif yalancı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır.

İnvazyonun saptanmasında gözlemciler arasında fark olması da beklenebilmektedir. İki bin on üç yılında yapılan bir çalışmada, gözlemciler arasında invazyonu saptamada orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır (Kappa katsayısı 0,47) (36).

Mikroinvazyon tanımı, bazal membrandan 5 mm veya daha az invazyon derinliğini tanımlar. Bazı yazarlar için 2 mm üst sınırdır. Lamina propriya'da 20'den fazla hücre olması ise tipik invazyon olarak düşünülür (17).

Lamina propriya invazyonun morfolojik olarak saptanması oldukça güç ve tartışmalı olabilir. Ancak bazı ipuçları tanıda yardımcıdır. Erken invaziv alanlar yüzeyden dil şeklinde invaziv nitelikte olabileceği gibi tek tek hücre invazyonu şeklinde olabilir. İnfiltratif komponent sıklıkla nükleer pleomorfizm ve eozinofilik sitoplazma gösterir bu **paradoksal farklılaşma** olarak da adlandırılır (19). Paradoksal farklılaşma dışında yüksek dereceli lezyon, düzensiz yuvalar ve retraksiyon artefaktı daha çok invazyon lehine yorumlanan bulgulardır (15,19). Düşük dereceli lezyonlarda invazyon sıklıkla beklenmez ve stroma- kanser ara yüzünün düzgün olması akla daha çok invajinasyonu akla getirir(15). Stromada desmoplazi veya miksoid değişiklik de invazyonu düşündürür (37).

Lezyon ilerledikçe hücre grupları veya tek tek hücrelerin mesane duvarını invaze ettiği dikkat çeker. Bazı lezyonlarda tabaka şeklinde hücre grupları da saptanır. Mitoz, atipik mitoz, dev hücreler ve belirgin pleomorfizm sıklıkla görülür (15).

İnvaziv Üroteliyal Kanserlerin Histolojik Varyantları

Günlük rutinde en sık klasik üroteliyal kanser ile karşılaşılır ancak literatürde bir kısmı nadir görülen çok sayıda histopatolojik varyant tanım-

lanmıştır. Bu varyantların bir kısmı DSÖ 2004 sınıflandırmasında yer almamaktadır (Tablo 3). Bu varyantlar tek başına görülebildiği gibi klasik üroteliyal kanserin bir bileşeni olarak da görülebilir. Birden çok varyant da bir arada olabilir. Bazı varyantların saldırgan gidiş gösterebildiğinden tanınması klinik ve prognozda önem taşır (38). Üroteliyal kanserlerin yaklaşık olarak %20'si skuamöz ya da glandüler farklılaşma gösterirler. Bu farklılaşmaları gösteren kanserler daha saldırgan olmaya eğilimlidirler (15). Skuamöz farklılaşma oldukça sıktır ve en sık farklılaşmadır (Resim 2A) (8). Bu lezyonlarda skuamöz farklılaşmaya ait belirleyiciler ile (CK14, desmoglein-3) birlikte üroteliyal belirleyicilere (S100P, uroplakin III, GATA3) ait pozitivitenin bulunması tanıya yardımcıdır (15).

Glandüler farklılaşma invaziv ve non-invaziv üroteliyal kanserlerde görülebilir. İnvaziv olmayan üroteliyal kanserlerde, glandüler farklılaşma çok nadirdir ve hakkında çok az bilgi birikimi vardır (39). İnvaziv kanserlerde görülen glandüler farklılaşma, skuamöz hücreli farklılaşmaya göre daha az görülmele birlikte ikinci sırada görülür (39). Tek tek musin üreten hücrelerin varlığı glandüler farklılaşma olarak yorumlanmamalıdır. Glandüler farklılaşma adalar içerisinde görülebileceği gibi, ayrı tubuler yapılar, taşlı yüzük hücreleri veya musin gölcükleri içerisinde hücre grupları morfolojisinde olabilir (15).

Çok nadiren klasik üroteliyal kanserler insan koryogonadotropin (hCG) üreten sinsityotrofoblastik dev hücreler içerir. Bu değişiklik **sinsityotrofoblastik hücreler içeren üroteliyal kanser** olarak adlandırılır. Kanser hücreleri koyu eozinofilik sitoplazmalı, büyük çok sayıda düzensiz, hiperkromatik nükleusludur. Sıklıkla mitozdan zengindir ve atipik mitozlarda saptanır. Nadiren koryokarsinomatöz farklılaşma gösteren üroteliyal kanserler de görülebilir (40).

TABLO 3. İnvaziv Kanser Varyantları (15, 16, 44, 48, 49, 52, 58, 60, 62, 65, 66, 67, 69).

İnfiltratif Üroteliyal Kanser

- İnfiltratif Üroteliyal Kanser, BTS
- Skuamöz farklılaşma gösteren
- Glandüler farklılaşma gösteren
- Trofoblastik farklılaşma gösteren
- "Nested"
 - "Large nested"*
- "Inverted"
- Mikrokistik
- Mikropapiller
- Lenfoepitelyoma benzeri
- Lenfoma-benzeri
- Plazmasitoid
- Sarkomatoid
- Lipid hücreli varyant*
- Berrak hücreli*
- Dev hücreli
- Küçük tübüller içeren*
- Kordoid özellikler gösteren*
- Diskohesive (Lobuler kanser benzeri)
- Özel stroma gösteren
 - Miksoid stromalı üroteliyal kanser*
 - Ossöz veya konroid stroma
- Rabdoid özellikler gösteren
- Andiferansiye
 - Büyük hücreli andiferansiye karsinom*
 - Osteoklastan zengin andiferansiye karsinom*

Nöroendokrin kanserler

- Küçük hücreli kanser
- Karsinoid tümör
- Paraganglioma
- Büyük hücreli nöroendokrin kanser*

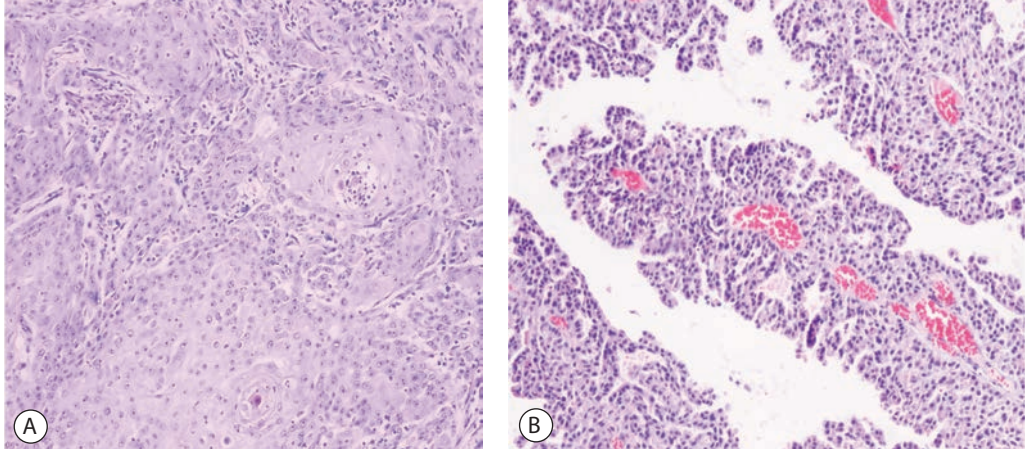
Skuamöz hücreli kanser

- Skuamöz hücreli kanser, BTS
- Verrüköz
- Bazaloid*

Adenokanser

- Adenokanser, BTS
- Enterik (kolonik tip)
- Taşlı yüzük hücreli
- Musinöz/Kolloid tip
- Berrak Hücreli
- Hepatoid*
- Miks*
- Urakal

*Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflandırmasında yer almayan kanserler



Resim 2. A. Üroteliyal kanser, skuamöz farklılaşma alanları. **B.** Mikropapiller kanser yüzeyel bileşen (Kaynak: Yazarın arşivi).

Nested Varyant Üroteliyal Kanser

Nested varyant çok nadir, saldırgan bir üroteliyal kanser alt tipidir (41). İki bin dört yılı DSÖ sınıflamasında yer almıştır (16). İnvaziv tümörlerin %0.3'ünü oluşturur (42). Yüzeyde papiller yapıları sıklıkla görülmez ancak derine doğru invazyon gösteren yuvalar izlenir. Yuvalardaki hücrelerde atipinin minimal olması ayırıcı tanıda zorluklar çıkartır (43). Özellikle lezyonlar olarak von Brunn's yuvalarından sistitis glandularis, nefrojenik metaplazi/adenom ve inverted papillom gibi benign lezyonlardan ayrımı çok önemlidir (41).

Mikroskopisinde, invaziv düzensiz adalar ve/veya abortif tübüller izlenir (44). Sıklıkla hafif pleomorfizm, nükleositoplazmik oranın artması dikkati çeker. Belirgin nükleol görülebilir. Bazen atipi belirgin olabilir (42). İmmunhistokimyası klasik üroteliyal kansere idantiktir ve CK7, CK20, p63, and CK903 pozitifdir (45). Ki-67 indeksinin yüksekliği benign lezyonlardan ayırıcı yararlı olabilir (44).

Nested kanserlere ait yeni nadir bir varyant tanımlanmıştır (46). Büyük adalar içermesi nedeni ile "large nested" varyant olarak adlandırıl-

mıştır (46,47). Klasik nested kanserlerde olduğu gibi sakin hücreler içermekle birlikte genellikle saldırgan bir gidiş gösterir (47). Klasik nested varyanttan farklı olarak yüzeyde papiller komponent bulunur (47). Fibröz stromal doku içerisinde geniş tümör adaları izlenir; nadiren bu adalarda tübüller, kistler ve gland oluşumları görülür (48).

Inverted Varyant Üroteliyal Kanser

Inverted büyüme paterni gösteren üroteliyal kanserler, inverted papillom ile karışması nedeni ile ciddi tanı güçlüğü yaratan lezyonlardır. Atipi, nükleer pleomorfizm, mitoz, Ki-67 indeksinin yüksek olması, p53 ve CD20 pozitifliği, yüzeyde papiller üroteliyal kanser alanlarının olması öncelikle kanseri düşündürür. Moleküler testler (İn situ hibridizasyon) tanıda yardımcı olabilir (49).

Mikropapiller Varyant Üroteliyal Kanser

İyi tanımlanmış, lenfovasküler invazyon ve metastaz sıklığı yüksek saldırgan bir kanser alt tipidir (50). DSÖ' nün sınıflandırmasında yer almaktadır (16). İlk olarak Amin ve arkadaşla-

rı tarafından 1994 yılında tanımlanmıştır (51). Mikroskopisinde iki patern izlenir. Non-invaziv bileşen yüzeyde belirli bir fibrovasküler koru olmayan silindirik veya glomerüloid yapılar yapar (Resim 2 B) (52). İnvaziv bileşen ise retraksiyona bağlı, endotelial yada epitelyal döşemesi olmayan boşluklar içerisinde belirgin fibrovasküler kor içermeyen mikropapiller yapılar izlenir (48, 50). Hücreler yüksek dereceli (Gradeli) bir morfoloji gösterir (52). Belirgin nükleol içeren, düzensiz nükleus ve eozinofilik sitoplazma dikkati çeker (48). Çekirdeklerin yuvaların dış tarafında olması (Ters polarite) önemli bir ipucudur (52, 53). Genel görünüm overin veya seröz yüzeylerin seröz papiller kanserlerine benzer. Bu yüzden mezotelyoma ve kadın genital sistem kanserlerinden ayrılması gereklidir (48). Pür olmayan kanserlerde tanı için yüzde oranı net değildir ancak bu komponent bulunursa klinisyen raporda uyarılmalıdır (52). Klasik ürotelial kanserden ayırım için immünohistokimya (IHK) yararlı değildir ve benzer profil gösterir (53).

Mikrokistik Varyant Ürotelial Kanser

DSÖ 2004 sınıflandırmasında yer alan sistitis glandularis morfolojisine benzer nadir bir varyanttır (16). Mikro ve makrokistik yapılar izlenir. Bu yapılar ürotelial ya da skuamöz epitelle döşelidir (54). Sitolojik özellikler genellikle benign görünümündedir (48). Lumina genellikle boştur ancak debris ya da musin içerebilir (54). Yeterli bilgi olmamasına rağmen saldırgan bir tümör olduğu düşünülmektedir. Patolojik tanıda sistitis glandularis, nefrojenik adenoma, nested varyant ve adenokanser (AK) ayırıcı tanıda düşünülmelidir (48, 54, 55).

Lenfoepitelyoma Benzeri Ürotelial Kanser

Morfolojisi nazofarenks undiferansiye kanserine idantik olan lezyonlardır. İnsidansının

%0.4-1.3 civarında olduğu bilinmektedir (56). Nadir olması nedeni ile kısıtlı sayıda olgu tanımlanmıştır. Kanıtlar Epstein Barr virüs (EBV) infeksiyon ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Saf olabileceği gibi diğer ürotelial kanser tiplerine de eşlik edebilir (57). En sık yüksek dereceli ürotelial kanser, adenokanser ve skuamöz hücreli kanser ile birlikteliği gösterilmiştir (56).

Plazmasitoid Varyant Ürotelial Kanser

Perifere yerleşmiş nükleusa sahip sıklıkla kohezyon kaybı gösteren plazmasitoid hücrelerden oluşan bir varyanttır (58). DSÖ 2004 sınıflandırmasında yer almaktadır (16). Saldırgan bir varyant olduğu düşünülmektedir (59). Ayırıcı tanıda plazmasitoma, lenfoma, mide kanseri metastazı, meme lobüler kanser metastazı, nöroendokrine kanser ve rabdomyosarkoma akla gelmelidir (58). Benign plazma hücre infiltrasyonları da ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (60). CD138'in plazmasitoid kanserde pozitif boyanabileceği ve plazmasitomlarda da keratin ekspresyonu görülebileceği akılda tutulmalıdır. Daha geniş bir panel uygulanması yararlıdır (58,60).

Berrak Hücreli (clear cell; glycogen-rich) Varyant Ürotelial Kanser

Berrak hücreler klasik ürotelial kanserin bir ögesi olarak da görülebilir. Ancak bazı kanserler saf olarak berrak hücrelerden oluşabilirler. Bu lezyonlar berrak hücreli adenokanserlerle veya metastatik lezyonlarla karışabilir (61). CK7 pozitifliği ürotelial kökeni göstereceğinden ayırıcı tanıda yararlıdır (62). Saldırgan bir kanser olduğu düşünülmekle birlikte literatürde iyi gidişli olguların bulunması ve az sayıda olgunun yer alması nedeniyle prognozu hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (62-64).

Lipid Hücreli Varyant Üroteliyal Kanser

Çok nadirdir. Ellinin altında olgu yayınlanmıştır. Berrak sitoplazmalı, kenara yerleşmiş çekirdekli lipoblastı veya taşlı yüzük hücrelerini andıran hücrelerden oluşan lezyonlardır. Lipid vakuollerine yönelik bir antikör olan adipofilinin pozitifitesi gösterilmiştir.(65) İHK ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (48).

Büyük Hücreli, Farklılaşma Göstermeyen Üroteliyal Kanser

Tanı kriterleri tam olarak belirlenmemiştir. Ancak diğer yönlerde (nöroendokrin vb.) farklılaşma göstermeyen büyük hücrelerden oluşmuş kanserleri tanımlar. Mikroskopisinde tabakalar halinde veya tek tek, poligonal, yuvarlak, hücre sınırları belirgin, belirgin sitopazma içeren birden çok nükleol içeren, veziküle nükleuslu hücrelerden oluşurlar (66).

Sarkomatoid Değişim Gösteren Üroteliyal Kanser

Nadir bir varyanttır. Geçmiş yıllarda farklı bir antite olarak düşünülen karsinosarkomu da içine alan bir antitedir. Eşlik eden kanser sıklıkla üroteliyal kanserdir. Ancak SHK veya AK' de olabilir (50). Makroskopik olarak polipoid kitleler olarak tanımlanmakla birlikte sesil ve intramural görülebilir. Mikroskopisinde epitelyal ve sarkomatöz alanlar değişik oranda bulunabilir (67). Bazı olgular saf iğsi hücreli kanser görüntüsündedir ve epitelyal komponent için çok sayıda örnek alınmalıdır (68). Olguların çoğunda epitelyal komponent invaziv yüksek dereceli üroteliyal komponent morfolojisindedir. Ancak bazı olgularda saptanan tek epitelyal bileşen non-invaziv üroteliyal kanserdir (68). Sarkomatoid bileşen, iğsi hücreli veya malign fibröz histoyositomdaki hücrelere benzeyen büyük atipik hücrelerden oluşabildiği gibi bazı

olgularda kondrosarkom, leiomyosarkom, osteosarkom ve rabdomyosarkom yönünde farklılaşma da gösterebilir (50,68). Ayırıcı tanı çok zor olabilir. Ancak epitelyal kanser eşlik eden, hiperkromazi, pleomorfizm ve mitozdan zengin iğsi proliferasyonlarda, sarkomatoid kanser akla gelmelidir (67).

B. SKUAMÖZ HÜCRELİ KANSER (SHK)

Skuamöz alanlar üroteliyal kanserlerin bir bileşeni olarak günlük pratikte sık olarak saptanır (Resim 2A). Ancak saf SHK batı ülkelerinde, tüm mesane kanserlerinin %5'i civarında görülür (69). İki etiyopatogenetik tablo ile ilişkilidir. İlki *Schistosoma haematobium* enfeksiyonu ile ilişkili olup, Ortadoğu ve Afrika'da görülür. Diğer grup *Schistosoma* enfeksiyonu ile ilişkisiz olup, sigara kullanımı, kateterizasyon, taş, mesane çıkışı tıkanıklığı, nörojenik mesane gibi kronik irritasyonla ilişkili etiyolojik faktörlere bağlıdır (8,69).

Makroskopisinde sıklıkla tek, sesil, bazen ülsere bir kitle olarak izlenir (7, 69). Tanısı için invaziv komponentin saf olarak bulunması gerekir. Değişik derecelerde (Grade) kanser izlenebilir ve morfoloji diğer alanların SHK'inde olduğu gibi olduğu gibi derece ile değişir. Berrak ve iğsi hücreli değişimler, keratine karşı gelişmiş dev hücre reaksiyonu görülebilir (7). Yüzeyde skuamöz metaplazi, in situ karsinom SHK saptanabilir (7,69).

Ayırıcı tanıda skuamöz yönde farklılaşma gösteren üroteliyal kanser başta düşünülmelidir. Yüzeyde farklı morfolojide skuamöz lezyonların bulunması SHK yönünde önemli bir ipucudur. Üroteliyal belirleyiciler olan, uroplakin III, GATA3, S100P ve skuamöz belirleyiciler olan CK14, Desmoglein-3 içeren geniş İHK panel tanıda yardımcı olabilir.(69) MAC387, CK5/6, caveolin-1 ve desmocollin 2 SHK'i gösterebilecek diğer belirleyicilerdir (70). Farklı SHK alt tipleri de mesane de görülebilir. Verrüköz SHK özellik-

le schistosoma enfeksiyonları ile ilişkilidir. Bazaloid SHK nadir görülen diğer bir varyanttır (69).

C. AK

Tanım gereği saf malign glandüler yapılardan oluşan kanserlerdir (39). İki gruba ayrılabilir; mesaneden gelişen ve embriyolojik bir kalıntı olan urakal bileşenlerden gelişen (15). Mesane malignitelerinin yaklaşık %2'sini oluşturur (39). Farklı alt tipleri tanımlanmıştır (15). Benign glandüler lezyonlar, glandüler değişim gösteren ürotelyal kanserler ve sekonder adenokanserlerle ciddi ayırıcı tanı güçlüğü yaratabilir. Bu yüzden hastanın tanısında patoloğa ciddi bir sorumluluk yükler (39).

AK'ler makroskopik olarak solid, papiller veya düz olabilirler. Linitis plastica benzeri mesane duvarının kalınlaştığı durumlarda karşımıza çıkabilir (71). AK'ler değişik büyüme paternleri alt varyantlar gösterebilirler. Morfolojik olarak sıradan AK'lerin yanı sıra, kolonik, taşlı yüzük hücreli, musinöz, berrak hücreli ve hepatoid kanserler ile karşılaşılabilir (15). Bazı kanserler ise miks bir morfoloji gösterirler. Urakal AK'ler ise yerleştikleri alan, urakal artıkların zaman zaman saptanması ve kısmen farklı morfolojileri ile mesane AK'larından farklı klinikopatolojik bir görüntü oluştururlar. Histopatolojilerinde kolonik tipte veya sınıflandırılmayan malign glandüler yapılar oluştururlar (39).

Taşlı yüzük hücreli varyantlar belirgin olarak invazyon gösteren tek tek veya gruplar halinde intrasitoplazmik musin içeren hücrelerden oluşurlar (71). Saf olabildikleri gibi değişik oranda özellikle kolonik tipte adenokanser bileşeni içerebilirler. Taşlı yüzük komponenti içeren tümörlerin prognozu genellikle kötüdür (72). Musinöz varyant kolonun ve diğer alanlarda görülen musinöz tümörlere benzer bir morfoloji gösterir, geniş musin gölcükleri bu varyantın genel özelliğidir (71).

Berrak hücreli AK, kadın genital sisteminde görülene idantiktir. Sıklıkla kadınlarda izlenir. Mikroskopisinde, papiller, tubulokistik ve solid yapılar izlenir. Hobnail (Kabara çivisi) hücreler sıklıkla saptanır (15).

Mesanenin hepatoid AK'i çok nadir bir neoplazidir ve literatürde çok az sayıda olgu tanımlanmıştır. Hepatosellüler kanserlere benzer şekilde büyük poligonal hücreler içermeleri, sinüzoid benzeri yapılar oluşturmaları ve alfa-fetoprotein (AFP) ile İHK olarak boyanmaları önemli patolojik bulgulardır (73, 74). AFP dışında pCEA, A1AT, EMA, LMWCK ve albumin İHK pozitifliği de beklenir (74). Çok nadir bir neoplazi olduğundan kesin tanı verilmeden önce hepatosellüler kanser metastazlarının dışlanması önerilir (73).

D. NÖROENDOKRİN KANSER (NEK)

Mesanenin NEK'leri sık görülmeyen tümörlerdir. Ancak klinik gidişleri farklı olabileceğinde tanınması ve akılda tutulması gereklidir (15). Üç tip NEK, akciğerde görülen idantik neoplaziler gibi mesanede saptanabilir; *Küçük hücreli kanser, büyük hücreli nöroendokrin kanser, karsinoid tümör* (15, 75).

Küçük hücreli kanser, nadir bir lezyondur ve akciğerdekine idantik bir morfoloji gösterir (15). Makroskopik olarak polipoid kitleler oluştururlar ve klasik ürotelyal kanserden ayırım zordur (75). Küçük, sitoplazmadan fakir, tozsuz (tuz-karabiber) kromatin gösteren, nükleollerin belirgin olmadığı hücrelerden oluşurlar. Hücreler sıklıkla bir patern oluşturmazlar. Ancak bazen trabeküller ve yuvalar dikkati çeker. Nekroz, mitoz saptanır (75). Ezilme artefaktı, rozetler izlenebilir (76). Klasik ürotelyal kanser göre daha saldırgan bir gidiş gösterirler (76-78). Küçük hücreli kanserler tek başlarına olabildikleri gibi başta ürotelyal kanser olmak üzere diğer kanserlerin bir bileşeni olarak da görülebilirler (75,76). Tanısı morfoloji ile konmalı-

dir. Kromogranin A, Sinaptofizin ve CD56 gibi nöroendokrin belirleyiciler mesanenin küçük hücreli kanserinde daha az oranda pozitivite gösterirler (75, 79). Bu üçü arasında en yüksek oranda CD56 pozitivitesi beklenir (79). Ayırıcı tanıda başta prostat olmak üzere diğer bölge küçük hücreli kanserlerin invazyonu/metastazı düşünülmelidir. Morfolojik ayırım mümkün olmamakla birlikte ek bir üroteliyal kanser olması öncelikle primeri destekler. Lenfomadan ayırımında başta LCA olmak üzere hematopoetik İHK belirleyiciler yararlı olabilir (76).

Mesanenin büyük hücreli nöroendokrin kanseri, uluslararası literatürde çok az sayıdadır (75,80). Küçük hücreli kanserlerde olduğu gibi tek başlarına veya diğer mesane kanserleri birlikte olabilirler (15). Hücreler küçük hücreli kanserden daha büyüktür, daha geniş sitoplazmalıdır ve nükleol içerebilir. Ancak nöroendokrin belirleyiciler benzer şekilde pozitifdir. Primer tanısı koymadan önce akciğerden ve diğer organlardan metastazın dışlanması önerilir (81). Uluslararası literatürde az olgusuna karşın saldırgan kanserler olduğu düşünülmektedir (80).

Karsinoid tümör, diğer organlarda olduğu gibi mesanede de iyi tanımlanmıştır ancak çok nadirdir (82). Karsinoid tümörler sıklıkla submukozaldır ve trigon bölgesinde daha sıktır. Genellikle polipoid bir kitle olarak görülür. Diğer bölgelerin karsinoidlerine benzer şekilde belirgin amfobilik sitoplazmalı, insular, asiner, trabeküler ve psödoglandüler yapılar yapan hücrelerden oluşur. Mitoz, nekroz nadirdir (83). Metastaz yapabilir ancak genellikle düşük dereceli malignite gibi gidiş gösterir (84).

E. PARAGANGLİOMA

Mesane kanserlerinin yaklaşık olarak % 0.5' ini oluşturan üroteliyal kanserlere göre daha genç yaşta görülen neoplazilerdir (15, 67). Klinikte mikturisyon atakları karakteristiktir ancak her

kanserde izlenmez. Klinikte ayrıca epizodik hipertansiyon, senkop, baş ağrısı, anksiyete, terleme idrar yapma sırasında görülür (15). Makroskopik olarak kubbe şeklinde genellikle normal üroteliyal mukoza ile kaplı lezyonlardır. Mesane duvarına sınırlı lezyonlarda cerrahi sıklıkla küratiftir. Ancak %10-20' si malign gidiş gösterir (67). Morfolojik olarak malignite kriterleri bilinmemektedir ancak pT3 düzeyindeki kanserler daha çok metastaz yapar (85).

Histopatolojisinde, diffüz tabakalar oluşturmuş, amfobilik sitoplazmalı hücreler izlenir. Nükleus, yuvarlaktır ve granüler kromatin içerir (67). Nükleolus sıklıkla göze çarpmaz. Tümör yuvaları Almanca kökeni ile "Zellballen" bu kanserler için tipik olmakla birlikte her zaman görülmez (86). Belirgin vaskülarizasyon dikkati çeker (87). Kasa invazyon beklenen sık bir bulgudur. İHK olarak nöroendokrin belirleyiciler pozitifdir ancak pansitokeratin negatif olarak saptanır (67). Ayırıcı tanıda invaziv üroteliyal kanser, granüler hücreli tümör, nöroendokrin kanser ve melanoma akla gelmelidir (87).

F. İĞSİ HÜCRELİ LEZYONLAR

Mesanenin iğsi hücreli lezyonları, önemli tanı sorunları oluşturabilirler. Bir grup reaktif, benign ve malign lezyonlar ayırıcı tanıda karşımıza çıkabilir. Bu lezyonlar arasında, psödo-sarkomatöz myofibroblastik proliferasyonlar, inflamatuvar myofibroblastik tümör, leiomyom, leiomyosarkom gibi düz kas lezyonları, benign ve malign diğer yumuşak doku tümörleri ve sarkomatoid kanser sayılabilir (67). İğsi hücreli lezyonların ayırıcı tanısı özellikle transüretal rezeksiyon (TUR) ve biyopsi materyallerinde güçtür ancak bazı morfolojik ve İHK bulgular ayırıcı tanıda yararlıdır. ALK-1'in İHK'da pozitifliği inflamatuvar myofibroblastik tümörde izlenir ve diğerlerinde sıklıkla saptanmadığından ayırıcı tanıda destekleyicidir (68). Sitokeratin pozitifliği sarkomatoid kanseri destekler ancak

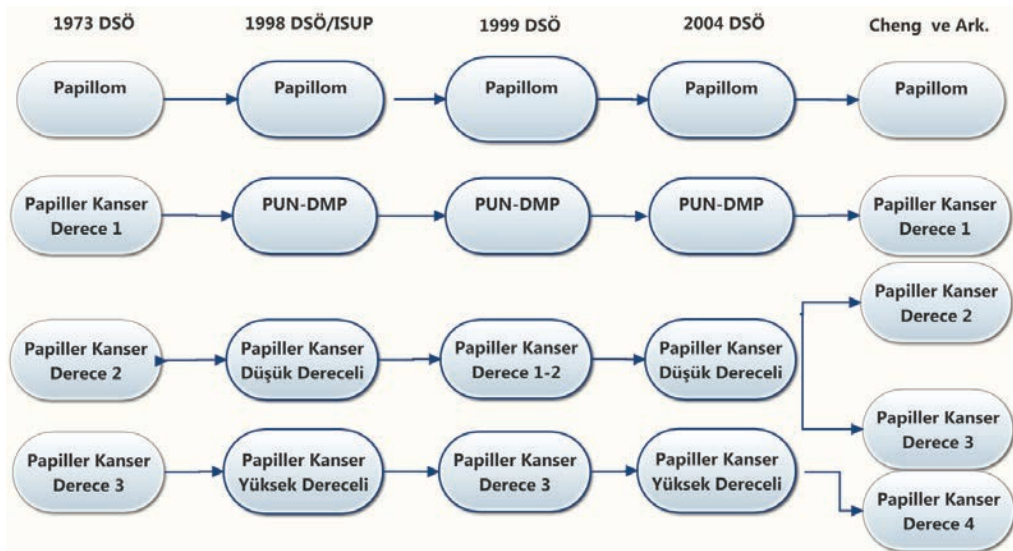
diğer iğsi lezyonlarda da zaman zaman saptanabilir. Mitoz daha az oranda olmak üzere benign lezyonlarda da izlenebilir ancak atipik mitoz saptanması malign lezyonları destekler (88).

MESANE KANSERLERİNDE SINIFLANDIRMA DERECELENDİRME (GRADE) VE YENİ YAKLAŞIMLAR

İnvaziv ve non-invaziv ürotelyal kanserlerin, derecelendirilmesi, evrenmesi ve alt tiplerinin tayini, tedavi ve prognoz yaklaşımında çok önemli parametrelerdir. Basitleştirilmiş bir yaklaşımla non-invaziv kanserlerde derecelendirme, invaziv kanserlerde ise evre, tedavi ve prognoz belirlenmesinde daha ön plandadır (35).

Ürotelyal kanserlerin sınıflandırılması, derecelendirilmesi ve evrenmesi farklı yaklaşımlar nedeni ile günlük rutinde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle patoloğlar arasında uyumun zayıflığı da vur-

gulanmaktadır (89). İlk güncel sınıflandırma 1973 yılında DSÖ tarafından ortaya konan non-invaziv kanserlerin 4 basamaklı sınıflandırmasıdır (Resim 3) (90). Dört basamaklı sınıflandırma sistemi; papillom, derece 1 kanser, derece 2 kanser ve derece 3 kanser basamaklarını içermekteydi ve bu sınıflandırma patoloğlar, üroloğlar ve onkoloğlar tarafından yaygın kabul görmüştür (15). Ancak büyük bir kaç merkez gözlemciler arası farklılıkların fazla olduğunu ortaya koyduğundan, yeni yaklaşımlarının gerekli olduğu düşünülmüştür (91). Bu nedenle 1973 sınıflandırmasında ortaya çıkan bu sorunları ortadan kaldırmak için 1998 yılında DSÖ/ISUP klasifikasyonu ortaya atılmış, burada yeni bir kavram olan düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (PUN-DMP) (*Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential PUN-LMP*) kavramı girmiş ve PUN-DMP yanı sıra düşük ve yüksek dereceli ürotelyal kanserler olarak gruplanmıştır (92,93). Bin dokuz yüz doksan dokuz yılında temel olarak aynı kalmakla bir-



Resim 3. Non-invaziv mesane kanseri sınıflandırmalarının karşılaştırılması.

likte, yüksek dereceli neoplaziler derece II ve derece III olarak iki gruba ayrılmıştır (94). Son sınıflandırma 2004 yılında yapılmıştır. İki bin dört DSÖ/ISUP sınıflandırılması olarak bilinen bu sınıflandırmada, 1998 sınıflandırması temel olarak alınmıştır ve papillom, PUN-DMP, düşük dereceli ve yüksek dereceli neoplaziler olarak sınıflanmıştır (16). Bu sınıflandırma da yaygın olarak kullanılmakla birlikte, ara lezyonların sıklığı, gözlemciler arasında farklar olması ve birden çok dereceli kanserlerin bir arada bulunması, önemli bir problemler olarak karşımıza çıkmaktadır (32). Ayrıca bazı çalışmalarda, 1973 sınıflandırmasının prognozu belirlemede 2004 sınıflandırılmasına göre daha üstün olduğu da ortaya konulmuştur (91). Yukarıda özetlenen nedenlerden dolayı yeni sınıflandırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (32). Cheng ve arkadaşları, 2012 yılında moleküler patolojiden gelen bilgilerin ışığı ile yeni bir sınıflandırma önermişlerdir. Yazarlara ayrıca PUN-DMP grubunun tanı güçlüğünü, tanı da gözlemciler arasındaki farkların fazla olduğunu, ve tedavisinin düşük dereceli non invaziv kanserlerden farklı olmadığını vurgulayarak bu grubun çıkartılmasını önermektedir (15,32). Cheng ve arkadaşları, **Human Pathology** ve yine aynı yazarın editör olarak yer aldığı **“Urologic Surgical Pathology”** kitaplarında non-invaziv kanserleri papillom ve derece 1-4 olarak beş gruba ayırmışlar ve her grubun morfolojik özelliklerini kısaca betimlemişlerdir (15,32). Bu sınıflamalara ait karşılaştırmaları Resim 3 'te görebilirsiniz.

DSÖ 2004 sınıflandırmasından (Tablo 1) bu yana yeni invaziv kanserler uluslararası literatürde bildirilmiştir. Bu yeni varyantlar hakkında bilgi birikimi kısıtlıdır ancak bir kısmının prognostik önemi olduğu düşünülmektedir. Yeni invaziv varyantlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

MESANE KANSERİ TANİ, TEDAVİ VE PROGNOZ BELİRLEMEDE PATOLOĞUN ROLÜ

Mesane kanserlerinin tedavisinde ürolog, radyolog ve patoloğun bir ekip olarak çalışması zorunludur (95). Özellikle patoloğun; tanı, tiplendirme, derecelendirme ve evreleme aşamalarında önemli sorumluluklar alması gerekmektedir. Ancak günlük pratikte karşılaşılan çeşitli sorunlar nedeniyle hastalar yanlış tanı, derecelendirme ve evrelemeye ait sorunlar ile karşı karşıya kalabilirler. Bu tanı yanlışlıklarında; mesane kanserlerinin morfolojik spektrumunun genişliği, kanser heterojenitesi, TUR ve biyopsi materyallerindeki oryantasyonun zorluğu, teknik artefaktlar, klinik bilginin ve görüntüleme bilgilerinin patoloğa tam olarak aktarılmaması yanı sıra patoloğun tecrübesi de önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda klinisyene hangi bilgilerin aktarılacağı konusunda tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu konuda ülkemizde ve Dünya'da çeşitli kılavuzlar oluşturulmaya başlanmıştır (96,97).

MESANE BİYOPSİLERİNE VE SİSTEKTOMİ MATERYALİNE YAKLAŞIM

Ülkemizde ürogenital sistem patolojik specimenlerine yönelik 2010 yılında güncellenen **Patoloji Dernekleri Federasyonu Üropatoloji Çalışma Grubu** tarafından hazırlanan bir kılavuz bulunmaktadır. Bu kılavuzda ayrıntılı olarak mesane biyopsilerinin takibi ve tanılamaya ilgili konular özetlenmiştir (96).

Mesane biyopsi örnekleri en az 10 katı hacimde %10' luk buffer'lı formalin solüsyonunda gönderilmelidir (96). Araştırma merkezleri ve doku bankası oluşturulan merkezler, moleküler testler planlandığında, doku tespitsiz olarak da gönderilebilir. Biyopsi kabı üzerinde hastanın ismi, protokol no ve biyopsinin hangi lokalizasyonunda alındığı belirtilmelidir.

yondan alındığı bildirilmelidir. Biyopsi kağıdın üzerinde veya sanal ortamda hastaya ait tanı için önemli bilgiler yazılmalıdır (98). Sorumlu klinik hekimin bilgi iletişimi açısından ismi raporda bildirilmelidir.

Mesane biyopsi ve TUR örneklerinin makroskopik olarak oryantasyonu zordur. Bazen papiller lezyonlar tanınabilir (98). Ancak çoğu durumda pratik bir yarar sağlamadığından direk örneklemeye geçilir. Biyopsilerde örnek sayısı mutlaka yazılmalıdır (95). TUR materyali mümkünse tartılmalı, 10 grama kadar örneklerin tümü alınmalı, daha ağır örnekler gram başına bir kaset olacak şekilde örneklenmeli ve farklı lokalizasyonlar ayrı olarak kodlanmalıdır (95, 96). Özellikle klinik veya patolojik invazyon şüphesinin olduğu, ancak ilk alınan örneklerde saptanamadığı durumlarda materyalin tümünün takibe alınması gerekebilir (95). Biyopsi kasetleri tespit ve takip artefaktları oluşmaması için tam doldurulmamalıdır (99). Küçük biyopsilerde 2 veya 3 düzeyde seri kesit makroskopik olarak tanınabilen kanser lezyonlarında ise tek kesit genellikle yeterli olur (95, 98).

Radikal sistektomi materyalleri mümkün ise hızlı olarak, açılmadan ve tespitsiz olarak gönderilmelidir (96). Tespitsiz dokuların otoliz olma olasılığı bulunduğundan uyarmak için dokunun tespitsiz olduğu patoloji bölümüne bildirilmeli ya da karşılıklı kabul edilmiş bir etiketleme sistemi (protokol) olmalıdır. Doku tespitsiz gönderilemiyorsa %10'luk bufferlı formalin solüsyonu bir enjektör yada sonda yardımıyla kaviteye doldurulmalı ve en az 10 katı hacimde formalin içeren bir kaba alınmalıdır (95,96,98). Üreterlerin bağlama ipinin birinin kısa, birinin uzun olarak bırakılması ya da sağ veya sol üreterin ip ile işaretlenmesi radikal sistektomi materyaline patoloğun oryantasyonunu kolaylaştırır. Çevre organ invazyonunun olduğu oryantasyonun güç olduğu tümörlerde patoloğun ve ameliyat ekibinde yer alan kişilerden bi-

rinin sistektomi materyalini birlikte incelemesi yararlı olabilir.

Boyutların ölçümünü takiben sistektomi materyalleri önden bir pens kılavuzluğunda Y şeklinde açılabilir gibi kanserin yerine göre yatay planlarda da açılabilir (96). Yirmi dört saat tespit sonrası örneklenmeye geçilir. Bazı merkezlerde kavite %10'luk formalin ile doldurulduktan sonra da açılabilir (99). Bu yöntem özellikle küçük tümörlerin saptanmasını kolaylaştırır, mukozayı daha iyi korur (98). Açma işleminde kanserin kesilmemesi için kanserin lokalizasyonunun bilinmesi önemlidir. Açma işleminden önce cerrahi sınırların (prostatın dış yüzü, mesanenin dışı vb.) boyanması önerilir (95,98). Mukoza incelenir, papiller, düz ve kitle oluşturan lezyonlar tariflenir, lokalizasyonu ve boyutları kayıt altına alınır. Üreter ve üretra cerrahi sınırları örneklenir. Ancak birçok merkezde üreterler ayrı olarak frozen incelemesi için gönderilir (98). Üreter açılır veya en az iki kesitle lümen incelenir. Prostatik üretra cerrahi sınırı dik olarak örneklenmelidir (98) Kadın hastalarda üretra bulunur ve cerrahi sınırı örneklenir (95). Kanser alanı invazyon derinliğinin ve düzeyinin saptanması için tam kat örneklenir. Kanserden en az üç parça alınır ancak büyük tümörlerde santimetre başına en az bir blok ile örneklenir (96,99). Kanser dışında kanser-mukoza geçişinden, duvarlardan, tabandan, şüpheli alanlardan, üreter giriş alanlarından örnekler alınır. Prostat ve vesicula seminalisler örneklenir. Makroskopik lezyon olmadığı durumlarda prostatın sağdan ve soldan dörder örnek alınır (98,99). Prostat kanserlerinin saptanması yaş ile arttığından, yaşlı ileri hastalarda, serum prostat spesifik antijen düzeyi yüksekliğinde, prostat örneklem sayısı artırılabilir. Klinik şüphe olması veya örneklerde yüksek dereceli prostatik intraepitelial neoplazi (HPIN), intraduktal kanser ve prostat kanser odağı bulunduğu prostatın tümü örneklenmelidir.

Pelvik lenf nodları genellikle ayrı gönderilmektedir ancak eğer varsa perivezikal yağ dokusunda lenf nodu aranmalı ve bulunursa örneklenmelidir (95,98). Parsiyel sistektomi materyallerinde, cerrahi sınırlar boyanarak alınmalıdır. Urakal kanserlerde, urakus traktı eksene dik kesitlerle örneklenmelidir; urakus yumuşak doku cerrahi sınırı ve umbilikus derisi cerrahi sınırından da örnek alınmalıdır (96, 99). Rezidüel kanser özellikle neoadjuvan tedavi alanlarda çok küçük olabilir bu durumda radyolojik ve sistoskopik muayenelerde kanserin bulunduğu alandan çok sayıda örnek alınması gerekebilir (95).

EVRELEME VE PATOLOG

Evre, mesane kanserlerinde gidiş ve prognoz için en önemli belirleyicidir (37,100). En yaygın kullanılan evreleme sistemi TNM adı verilen sistemdir (Resim 4) (101,102). Mesane kanserleri, klinik olarak basitçe iki büyük gruba ayrılabilir: *Kasa invazyon göstermeyen ve gösteren kanserler*. Bu ayrım prognostik ve tedavi yaklaşımları açısından pratik yarar da sağlamaktadır (100). Kasa invazyon göstermeyen kanserler, genellikle iyi prognostik özellikler taşırlar, rekürrens özelliği taşımakla birlikte benign bir gidiş gösterirler. Kasa invazyon gösteren kanserler (pT2) ise daha kötü prognozla karşımıza çıkarlar. Kasa invazyon göstermeyen kanserler, invaziv olmayan (pTa) ve lamina propriyaya invaziv (pT1) olarak ayrılırlar (37).

pTa ve pT1 ayrımı patolog tarafından yapılmaktadır. Bu ayrım klinisyen için önemlidir. Çünkü pT1 kanserler daha fazla rekürrens gösterir ve sıklıkla ürologlar tarafından daha saldırgan olarak tedavi edilir (37,100). Ancak özellikle bu iki evre düzeyinde ayrım oldukça güç olabilir ve patologlar arasında uyum çok yüksek değildir (36,103). Diğer bir zorluk, subepitelial dokunun örnekte bulunmaması veya stromanın koter ve ezilme ile okunamayacak hale gel-

mesidir (99). Bu durumda patolog pTx ifadesini kullanabilir veya raporda ayrıntılı olarak neden evrenemediğini ürologa bildirir (100). Değişik oranlarda (%5-20) TUR veya biyopsi ile kanser tanı olguların radikal sistektomi materyallerinde kanser saptanamaz. Bu durumda raporlama pT0 olarak yapılmalıdır (99,100). Mikroinvazyon için kesin bir kriter yoktur, 2 mm veya 5 mm'e kadar invazyonu mikroinvaziv olarak kabul eden yazarlar olduğu gibi, 20 invaziv hücreye kadar mikroinvaziv olarak değerlendiren patoloğlarda mevcuttur. En iyi yaklaşım morfolojik tablonun ayrıntılı olarak ürologa bildirilmesi gibi görünmektedir (104-106).

Kasa invazyon gösteren kanserin saptanması (pT2) hastanın tedavisi açısından ciddi önem taşımaktadır. Ancak bunun özellikle TUR veya biyopsi örneklerinde iki bileşeni taşıması gerekmektedir (Örnekte muskularis propriya olması ve kas dokusu içerisinde kanser hücrelerinin bulunması). Kas dokusunun bulunmadığı ürologa bildirilmesi, evreleme hatalarını ortadan kaldıracak için önemlidir (100). Kasa invazyonunu düzeyi sistektomi materyallerinde izlenebilir. Eğer ilk yarı tutulmuşsa pT2a ve yarıyı geçen invazyon var ise pT2b olarak yorumlanır (101).

Perivezikal yağ dokusuna ilerleme, pT3 olarak evrenir (102). Kanser, mikroskopik düzeyde saptanıyor ise pT3a ve makroskopik düzeyde saptanıyor ise pT3b olarak adlandırılır. Ancak son çalışmalar, bu alt evrelemenin gerekli olmayabileceğini de göstermektedir (99, 101,107). TUR ve biyopsi materyallerinde pT3 evresinden kaçınmak gereklidir. Vezikal duvarda yağ dokusu saptanması iyi bilinen bir histolojik özelliktir, yağ dokusuna invazyonu bulunması, pT3 evresinde olmasını gerektirmez (99).

pT4 evresi sadece anterior komplet rezeksiyonda tanı konulabilir. Çevre organlara (prostata, uterus) invazyon pT4a ve pelvik abdominal duvara yayılım pT4b olarak adlandırılır (101). Prostata invazyon bir kaç şekilde olabilir (37):

TNM tanımlayıcı harfler.

___ m (Birden çok primer Kanser)

___ r (Rekürrens)

___ y (Tedavi sonrası)

Primer kanser (pT)

___ pTX: Primer kanser değerlendirilemedi

___ pT0: Primer kansere ait bulgu yok.

___ pTa: Noninvasive papiller kanser

___ pTis: Karsinoma in situ, düz kanser.

___ pT1: Kanser subepitelyal konnektif dokuya (Lamina propriyaya) invaze

pT2: Kanser muskularis propriyaya (detrusor kas) invaze.

___ pT2a: Kanser yüzeysel muskularis propriyaya invaze(İç yarı)

___ pT2b: Kanser derin muskularis propriyaya invaze (Dış yarı)

pT3: Kanser perivesical dokuya invaze

___ pT3a: Mikroskobik

___ pT3b: Makroskobik (Ekstravezikal kitle)

pT4: Kanser belirtilen organlara invaze : Prostatik stroma, seminal vesiküller, uterus, vagina, pelvik duvar, abdominal duvar.

___ pT4a: Kanser, prostatik stroma, uterus, vagina invaze.

___ pT4b: Kanser, pelvik duvar veya abdominal duvara invaze.

Bölgesel lenf nodları (pN)

___ pNX: Lenf nodları değerlendirilemedi

___ pN0: Lenf nodu metastazı yok.

___ pN1: Tek lenf nodu metastazı, gerçek pelvik bölge. (Hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral lenf nodları)

___ pN2: Çoklu lenf nodu metastazı, gerçek pelvik bölge. (Hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral lenf nodları)

___ pN3: Lenf nodu metastazı, common iliak lenf nodları.

___ Saptanan toplam lenf nod sayısı.

___ Metastaz sayısı.

___ En büyük metastazın boyutu.

___ Mikrometastazlı ve serbest Kanser nodüllerinin sayısı.

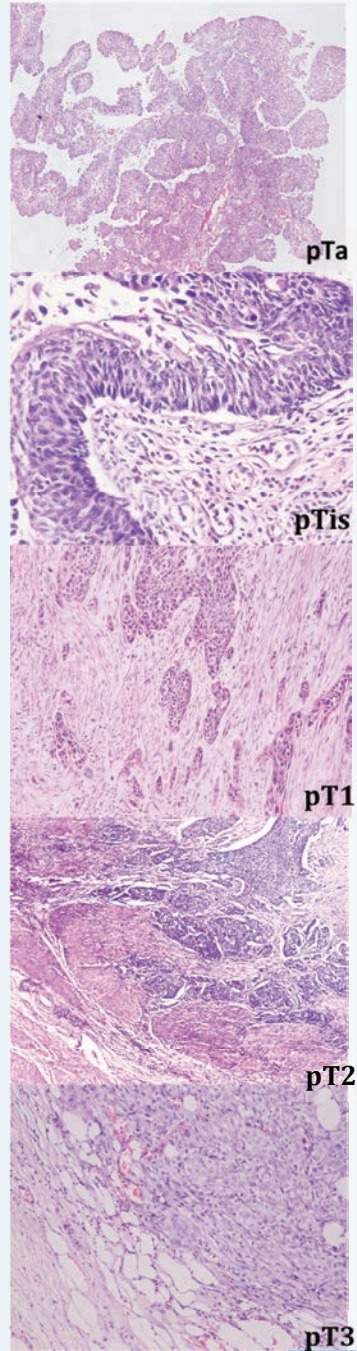
___ Metastazlarda ekstra kapsüler yayılım.

Uzak metastaz (pM)

___ Bilinmiyor

___ pM1: Uzak metastaz

Biliniyorsa lokalizasyonu. _____



Resim 4. Resim 4. Patolojik evreleme (pTNM).

- İn situ karsinom ile prostatik üretranın (pTis pu) veya prostatik duktusların (pTis pd) tutulumu.
- Prostatik üretrada lamina propriya invazyonu.
- Prostatik duktus veya asinilerdeki ISK'un invazyonu.
- Perivezikal yağ dokusu üzerinden seminal veziküllerin ve prostatın invazyonu.
- Transmural invazyonla prostatın tutulması (37).

Bu invazyon şekillerinin prognostik önemi olduğundan raporda belirtilmesi yararlıdır. Bu yollardan perivezikal yağ dokusu ve transmural yoll ile yayılım daha kötü prognoz göstergesidir (37). Bu yollardan sadece transmural ve perivezikal yağ dokusu üzerinden invazyon pT4a olarak değerlendirilir, diğerler tutulumlar mesane kanserinin evrelendirme şemasına uygun şekilde, pTis pu (ISK, prostatik üretra) ve pTis pd (ISK, prostatik duktuslar) olarak, lamina propriya invazyonu gösteren prostatik üretra kanserleri pT1, prostatik stromaya invazyon gösteren kanserler ise pT2 olarak tanımlanması önerilmektedir (100).

Ayrı olarak gönderilen pelvik ve perivezikal yağ dokusundan diseke edilen lenf nodları patolojik olarak değerlendirilmelidir. TNM sınıflandırmasına göre lenf nodları değerlendirilemiyor ise Nx olarak adlandırılır. Lenf nodu metastazı saptanamıyor ise N0 kodu kullanılır (102). Pelviste, hipogastrik, obturator, eksternal iliak, or presakral alanlarda tek metastatik lenf nodu var ise N1, birden çok ise N2, common iliak lenf nodu pozitif ise N3 olarak değerlendirilir. Uzak metastazı varsa M1, yok ise M0 olarak adlandırılır (15).

RAPORLAMA

Patoloji raporları, klinisyene yazılan hastaya ait tanıs ve prognostik öğeleri içeren önemli

bir belgedir. Bu raporun düzgün ve standard şekilde düzenlenmesi, hastanın takip ve tedavisinde çok önemlidir. Ancak günlük pratikte çeşitli nedenlerden dolayı, standart raporların çıkması her zaman mümkün olamamaktadır. Ülkemizde patoloji alanında alt branşlaşmanın resmi olarak sitoloji alanı dışında bulunmaması nedeniyle, bir çok merkezde genel patoloğların mesane biyopsilerini ve radikal sistektomi materyalini raporlamaları gerekmektedir. Bilimsel alanda çok hızlı bilgi değişimi, yeni tanımlanan antiteler tanılama ve raporlama sürecini daha da zorlaştırmaktadır. Bu nedenlerden dolayı rapor formatlarının standart hale gelmesi önem taşımaktadır. Ülkemizde patoloji dernekleri federasyonu ve dünyada bir çok çalışma grubu rapor standardizasyon şemaları yayınlamaktadırlar (96, 97). Bunlardan yaygın olarak kullanılan sık olarak da güncellenen "**College of American Pathologists (CAPs)**" protokolleridir. Bu protokollere <http://www.cap.org/web/home/resources/cancer-reporting-tools> adresinden ulaşılabilir (97). Raporların bu protokollere göre hazırlanması, ortak bir dil oluşmasıyla hastanın tedavisinde ve izlemde standardizasyonu sağlayacaktır.

Biyopsi ve TUR Materyalinin Raporlanması (CAPs protokolleri esas olarak alınmıştır).

Aşağıdaki bilgilerin patoloji raporunda bulunması gereklidir (97).

- Ameliyatın, materyalin tipi (Biyopsi, TUR)
- Kanserin Tipi (İnvaziv, non-İnvaziv)
- Histolojik Tip (Üroteliyal kanser, skuamöz hücreli kanser vb.)
- Ek Olarak Bulunan Epitelial lezyonlar (Üroteliyal papillom vb.)
- Histolojik derece (Grade)
- Kanserin yapısı (Papiller, solid, düz, ülsere)

- Muskularis propriyaya ait doku olup olmadığı.
- Lenfovasküler İnvazyon
- Mikroskopik Kanser Yayılımı (Lamina propriya, kas vb.)
- Ek patolojik bulgular (Üroteliyal displazi vb.)

Radikal Sistektomi Materyalinin Raporlanması

Aşağıdaki bilgilerin raporda bulunması gereklidir (97):

- Spesmenin niteliği (Mesane, Mesane+Prostat, Mesane + Total abdominal histerektomi (TAH))
- Ameliyatın, materyalin tipi (Sistektomi, sistoprostatektomi)
- Kanserin lokalizasyonu (Trigon, duvarlar vb)
- Kanserin boyutu
 - En büyük çap+ Diğer boyutlar
- Kanser Tipi (İnvaziv, non-İnvaziv)
- Histolojik Tip (Üroteliyal kanser, skuamöz hücreli kanser)
- Ek olarak bulunan epiteliyal lezyonlar (Üroteliyal papillom vb.).
- Histolojik derece (Grade)
- Tümörün yapısı (Papiller, solid, düz, ülsere)
- Mikroskopik Kanser Yayılımı (Lamina propriya, kas vb.)
- Cerrahi sınırlar (Üreter, yumuşak doku vb.)
- Lenfovasküler invazyon
- Patolojik Evre (Stage)
- Ek patolojik bulgular (Üroteliyal displazi vb.)

MESANE KANSERLERİNDE İHK'NİN YERİ

İHK, patoloji pratiğinde önemli bir teknik olarak yer almaktadır. Tanı ve prognoz amaçlı olarak

çok önemli bilgiler sağladığından günümüzde patoloji laboratuvarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Her geçen gün yeni belirleyicilerin eklenmesi, bu belirleyicilerin takibini güçleştirmekte ve bilgilerin sık olarak güncellenmesini gerektirmektedir. Patoloji raporlarında ayrıntılı olarak İHK sonuçlarının yer alması nedeniyle klinisyenlerin de bu belirleyiciler hakkında bilgi sahibi olmasını gerekli kılmaktadır.

Üroteliyal kanserlerde bir kaç alanda İHK önemlidir (33). Bunlar:

- Reaktif üroteliyal atipinin, neoplastik displazi ve in situ karsinomdan ayrımı.
- Metastatik bir alanda üroteliyal kökeni göstermek.
- Mesanede tipik üroteliyal kanser morfolojisini göstermeyen lezyonlarda üroteliyal kökeni kanıtlamak.
- Üroteliyal primer kanseri taklit eden mesaneye metastazların ayrımını sağlamak.
- Benign ve malign iğsi hücreli lezyonlarda ayrım.
- Evreleme
 - Erken lamina propriya invazyonunu saptamak.
 - Muskularis mukozanın-muskularis proriyadan ayrımı
 - Stromal desmoplazinin muskularis invazyonundan ayrımı
 - Lenfovasküler invazyonun saptanması
- Prognozun belirlenmesi

Üroteliyal Farklılaşmayı Gösteren Belirleyiciler

Bu belirleyiciler bir kanser olgusun üroteliyal farklılaşma yönünde destekleyen belirleyicilerdir. Bunlardan GATA3 ve S100P klasik üroteliyal kanserlerde sıklıkla pozitif boyanan belirleyicilerdir. Günlük rutinde bu belirleyiciler yanı sıra, üroplakin III, trombomodulin, p63, sitokeratin

7 (CK7), CK20, ve yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin (HMCK) de kullanılır. Varyantlarında özellikle skuamöz hücre yönünde diferansiyasyonda bu belirleyicilerin boyanma oranı düşer (108).

GATA3, mikrodizin çalışmaları sonrasında ortaya çıkan bir transkripsiyon faktörüdür (109). Üroteliyal kanserlerde %90'lara varan oranlarda pozitiflik bildirilmiştir ancak meme, pankreas ve endometrial kanserler olmak üzere birçok kanserde de pozitiflik görülebilir (33, 108). Bu nedenle pozitifliği dikkatli yorumlanmalıdır (33). GATA3, üroplakin III'den daha duyarlıdır (sensitiftir) ancak s100P ve p63 göre duyarlılığı daha düşüktür (109). SHK'de ve skuamöz diferansiyasyon alanlarında boyanma genellikle izlenmez (108). GATA3 mesanenin paragangliomlarında pozitiflik gösterdiği bilinmektedir, bu yüzden özellikle nested varyantta pozitifliği dikkatli yorumlanmalıdır (110).

Üroplakin III, özellikle üroteliyal epitelde eksprese olan transmembran bir proteindir. Umud vermiş olmasına rağmen üroteliyal lezyonların yaklaşık %60'ı pozitifdir ve pozitivite sıklıkla zayıftır (33,108,111). Evre ve derece ile pozitivitesi de düşer. Sayılan nedenlerden, özgünlüğü yüksek olmakla birlikte, kullanımı sınırlı olup bir panel içerisinde kullanılmalıdır (33).

Trombomodulin, üroteliyal kanserlerde pozitifdir ancak özgünlükten uzaktır. SHK, mezotelyoma, mesane AK'i, akciğer, over ve meme kanserlerinde pozitif olabilir. Prostat kanserlerinde negatif olması özellikle ayırıcı tanıda yararlı olabilir (33).

Sitokeratinler, günlük pratikte çok sık başvuru alan belirleyicilerdir. Özellikle CK7 ve CK20 beraber ekspresyonu üroteliyal farklılaşmayı gösterir. Ancak invaziv metastatik ve yüksek dereceli üroteliyal kanserlerde CK7 ve CK20 kaybı beklendiği için günlük rutinde kullanımı

kısıtlanır. p63 gibi ek belirleyiciler tanıyı destekleyebilir. 34βE12, CK5/6 üroteliyal kanserde pozitivite gösteren özel durumlarda yararlı olan diğer keratinlerdir (33).

S100P, S100 protein ailesinin bir üyesi olup, umut veren önemli bir belirleyicidir (112). Pozitivitesi, üroteliyal ve pankreatobiliyer alanlar dışında azdır (33). Ayrıca varyantlarında da pozitivitenin bulunması önemli bir artıdır (108).

Üroteliyal kanser yönünde farklılaşmayı göstermek için GATA3, CK20, p63, pozitifliği ve ek olarak HMWCK veya CK5/6 pozitifliği uygun klinikopatolojik tabloda yeterli gibi görünmektedir. Gerek duyulursa üroplakin III de uygulanabilir (33).

İHK'nın Mesane Kanserlerinin Tanısında Sık Görülen Sorunlarda Kullanımı

Reaktif Atipi-Displazi- İn-situ Karsinom Ayırımında İHK

İn situ üroteliyal kanser, invaziv kansere ilerleme oranı yüksek olduğu için doğru tanı koymanın önemli olduğu bir alandır. Morfoloji yardımcı olmakla birlikte bazı durumlarda reaktif atipiden ayırım güç olabilir (113). CK20, p53, ki-67 ve CD44 ayırıcı tanıda yararlı belirleyicilerdir. Reaktif epitel p53 eksprese etmez ve CK20 sadece yüzeyde şemsiye hücrelerinde pozitif olarak saptanır. Ancak İSK 'da p53 ekspresyonu beklenir, CK20 tüm tabakalarda pozitifdir. CD44 ise reaktif atipide tüm kat pozitif olmakla birlikte in situ kanserde kayıp gösterir (113). Displazide de İSK'ya benzer İHK sonuçları beklenir, CK20 pozitifdir ancak alt tabakalarda daha çok izlenir. CD44 kayıptır, p53, İSK kadar belirgin olmasa da pozitif olarak saptanır, Ki67 indeksi artmıştır. p16'da İSK normal üroteliyuma göre daha güçlü boyanır (24).

Metastatik/İnvaziv Kanser-Primer Üroteliyal Kanser Ayırımında İHK

Prostat Kanseri-Üroteliyal Kanser

PSA ve prostat-spesifik asit fosfataz (PSAP), prostat yönünde farklılaşmayı gösterir. Üroteliyal kanser için özgün olan belirleyicilerin örneğin üroplakin III, GATA3, thrombomodulin ile birlikte kullanıldığı bir panel ayırıcı tanıyı sağlayacaktır (114).

Kolorektal Kanser- Primer Mesane AK-Glandüler Farklılaşma Gösteren Üroteliyal Kanser Ayırımında İHK

Beta-Katenin, kolon kanserlerinde yüksek oranda nükleer pozitiflik gösterir. Ancak mesanenin primer AK'inde ve glandüler farklılaşma gösteren kanserlerde nükleer pozitive görülmez ancak membranöz pozitive izlenir. CDX2 yararlı değildir (33). GATA III gibi üroteliyal komponenti gösteren antikorlar, glandüler farklılaşma gösteren üroteliyal kanserlerin primer veya sekonder adenokanserlerden ayırımında yararlı olabilir (108).

Primer/ Sekonder SHK- Skuamöz Farklılaşma Gösteren Üroteliyal Kanser Ayırımında İHK

Bu ayırımda İHK'nın yararı sınırlıdır. GATA3 veya üroteliyal belirleyiciler ile üroteliyal alanların gösterilmesi tanıya yardımcı olabilir (108). Desmoglein 3 and CK14 ise skuamöz alanları gösterir. HPV'ye in situ hibridizasyon pozitifitesi servikal SHK'i destekler (33).

Meme Kanseri Metastazı-Üroteliyal Kanser Ayırımında İHK

GATA3 pozitifitesi meme kanserlerinde beklenmediğinden yararlı değildir ancak HMWCK ve p63 pozitifliği üroteliyal kanseri destekler. Progesteron ve östrojen reseptör pozitifliği dik-

katli yorumlanmalıdır, üroteliyal kanserlerde de pozitif olabilir (33).

Böbrek Hücreli Kanser-Üroteliyal Kanser Ayırımında İHK

Özellikle berrak hücreli üroteliyal kanser ayırımında karşımıza sorun olarak çıkar. CK7/20, p63, HMWCK pozitifliği üroteliyal kanseri desteklerken, PAX8 ve PAX2 böbrek hücreli kanseri destekler. Ancak PAX8 ve PAX2 düşük oranlarda da olsa berrak hücreli üroteliyal kanserlerde de görülebileceği akılda tutulmalıdır (33).

Evrelemede İHK

Üroteliyal tümörlerde invazyonun düzeyi prognoz ve tanı için önemli bir parametredir. Ancak lamina propriyanın histolojisinde düz kas alanlarının bulunması (Muskularis Mukoza), özellikle lamina propriya invazyonu ortaya çıktığında bu kaslarda hipertrofi ortaya çıkması, muskularis propriya ile karışmasına neden olabilir (37). Bu güçlü patoloji rutininde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bazı İHK belirleyiciler tanıya yardımcı olabilir. Bunlardan en iyi bilineni Smoothelin' dir (37,115,116). Smoothelin, muskularis mukozada zayıf eksprese olurken, muskularis propriyada güçlü olarak saptanır. Bu farklılık TUR ve biyopsilerde invazyon tanısını değerlendirirken yararlıdır (115). Ancak boyanma koşulları muskularis mukozada yalancı pozitif sonuçlar gösterebileceğinden morfoloji ile beraber değerlendirilmesi önerilir (37). Mikroinvazyonun saptanmasında pan sitokeratin invaziv hücrelerin ortaya çıkartılmasında oldukça yararlıdır ve günlük rutinde zaman zaman kullanılmaktadır (100).

Sonuç

Mesane kanserleri sık görülen önemli bir sağlık sorunudur. Hastaların tanı ve tedavisi patoloğ, radyoloğ, üroloğ ve onkoloğların katılımıyla

yapılmalıdır. Tanı ve tedavide karşılaşılan, hatalı tıbbi uygulamaların azaltılması için, farklı alanlarda çalışan hekimlerin iletişimi, bilgi aktarımı, aynı dili konuşmaları ve patoloğun deneyimi önemli unsurlardır.

KAYNAKLAR

- Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63:234-41.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:9-29.
- Kanser İstatistikleri. <http://kansergovtr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/1445-t%C3%BCrkiye-kanser-istatistikleri-rapor-k%C4%B1sa.html>.
- Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Comperat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*. 2013;64:639-53.
- Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011;306:737-45.
- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66:4-34.
- Lagwinski N, Thomas A, Stephenson AJ, Campbell S, Hoschar AP, El-Gabry E, et al. Squamous cell carcinoma of the bladder: a clinicopathologic analysis of 45 cases. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1777-87.
- Rausch S, Lotan Y, Youssef RF. Squamous cell carcinogenesis and squamous cell carcinoma of the urinary bladder: a contemporary review with focus on nonbilharzial squamous cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2014;32:32 e11-6.
- Bloch EB, Park KJ, Tickoo SK, Reuter VE, Al-Ahmadie H. Urothelial carcinoma with prominent squamous differentiation in the setting of neurogenic bladder: role of human papillomavirus infection. *Modern Pathology*. 2012;25:1534-42.
- Pichler R, Borena W, Schafer G, Manzl C, Culig Z, List S, et al. Low prevalence of HPV detection and genotyping in non-muscle invasive bladder cancer using single-step PCR followed by reverse line blot. *World J Urol*. 2015.
- Gu J, Liang D, Wang Y, Lu C, Wu X. Effects of N-acetyl transferase 1 and 2 polymorphisms on bladder cancer risk in Caucasians. *Mutat Res*. 2005;581:97-104.
- Win AK, Lindor NM, Winship I, Tucker KM, Buchanan DD, Young JP, et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:274-9.
- Fletcher O, Easton D, Anderson K, Gilham C, Jay M, Peto J. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:357-63.
- Mueller CM, Caporaso N, Greene MH. Familial and genetic risk of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urol Oncol*. 2008;26:451-64.
- Cheng L, Lopez-Beltran A, MacLennan G, Montironi R, Bostwick D. Neoplasms of the urinary bladder. In: Bostwick D, Cheng L, editors. *Urologic Surgical Pathology*. Philadelphia: Elsevier; 2014.
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2004.
- Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Cheng L. Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder. *Histopathology*. 2008;53:621-33.
- Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *Eur Urol*. 2013;63:16-35.
- Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A. How much do you know about benign, preneoplastic, non-invasive and invasive neoplastic lesions of the urinary bladder classified according to the 2004 WHO scheme? *Diagn Pathol*. 2011;6:31.
- Samaratunga H, Martignoni G, Egevad L, Delahunt B. Premalignant lesions of the urinary bladder. *Pathology*. 2013;45:243-50.
- Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, Brausi M, de Matteis A, Montironi R, et al. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch*. 2002;440:3-11.
- Wu A. Pseudocarcinomatous Hyperplasia of the Urinary Bladder. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2014;138:1268-71.
- Readal N, Epstein JI. Papillary urothelial hyperplasia: relationship to urothelial neoplasms. *Pathology*. 2010;42:360-3.
- Cheng L, Davidson DD, Williamson SR, MacLennan GT, Emerson RE, Montironi R, et al. Pathology of flat bladder lesions with emphasis on putative precursors. *Diagnostic Histopathology*. 2013;19:355-65.
- Al Bashir S, Yilmaz A, Gotto G, Trpkov K. Long term outcome of primary urothelial papilloma: a single institution cohort. *Pathology*. 2014;46:37-40.
- Desai S, Lim SD, Jimenez RE, Chun T, Keane TE, McKenney JK, et al. Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia. *Mod Pathol*. 2000;13:1315-23.

27. Maxwell JP, Wang C, Wiebe N, Yilmaz A, Trpkov K. Long-term outcome of primary Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (PUNLMP) including PUNLMP with inverted growth. *Diagn Pathol.* 2015;10:3.
28. Ramos D, Navarro S, Villamon R, Gil-Salom M, Llombart-Bosch A. Cytokeratin expression patterns in low-grade papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. *Cancer.* 2003;97:1876-83.
29. Pan CC, Chang YH, Chen KK, Yu HJ, Sun CH, Ho DM. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol.* 2010;133:788-95.
30. van Rhijn BW, van Leenders GJ, Ooms BC, Kirkels WJ, Zlotta AR, Boeve ER, et al. The pathologist's mean grade is constant and individualizes the prognostic value of bladder cancer grading. *Eur Urol.* 2010;57:1052-7.
31. Montironi R, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Mikuz G, et al. Inverted (endophytic) noninvasive lesions and neoplasms of the urothelium: the Cinderella group has yet to be fully exploited. *Eur Urol.* 2011;59:225-30.
32. Cheng L, MacLennan GT, Lopez-Beltran A. Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal. *Human Pathology.* 2012;43:2097-108.
33. Amin MB, Epstein JI, Ulbright TM, Humphrey PA, Egevad L, Montironi R, et al. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in urologic pathology: report from the International Society of Urological Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:1017-22.
34. Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *European Urology.* 2013;63:16-35.
35. Mai KT, Flood TA, Williams P, Kos Z, Belanger EC. Mixed low- and high-grade papillary urothelial carcinoma: histopathogenetic and clinical significance. *Virchows Arch.* 2013;463:575-81.
36. Comperat E, Egevad L, Lopez-Beltran A, Camparo P, Algaba F, Amin M, et al. An interobserver reproducibility study on invasiveness of bladder cancer using virtual microscopy and heatmaps. *Histopathology.* 2013;63:756-66.
37. Compérat E, Van der Kwast TH. Pathological staging of bladder cancer. *Diagnostic Histopathology.* 2013;19:366-75.
38. Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:e20-34.
39. Zhong M, Gersbach E, Rohan SM, Yang XJ. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: differential diagnosis and clinical relevance. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:371-81.
40. Samaratunga H, Delahunt B. Recently described and unusual variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Pathology.* 2012;44:407-18.
41. Nese N, Kandiloglu AR, Atesci YZ. Nested variant of transitional cell carcinoma with osseous metaplasia of the urinary bladder: a case report and review of published reports. *Int J Urol.* 2007;14:365-7.
42. Venyo AK. Nested variant of urothelial carcinoma. *Adv Urol.* 2014;2014:192720.
43. Mai KT, Hakim SW, Ball CG, Flood TA, Belanger EC. Nested and microcystic variants of urothelial carcinoma displaying immunohistochemical features of basal-like urothelial cells: an immunohistochemical and histopathogenetic study. *Pathol Int.* 2014;64:375-81.
44. Terada T. Nested variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Rare Tumors.* 2011;3:e42.
45. Wasco MJ, Daignault S, Bradley D, Shah RB. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Hum Pathol.* 2010;41:163-71.
46. Cox R, Epstein JI. Large nested variant of urothelial carcinoma: 23 cases mimicking von Brunn nests and inverted growth pattern of noninvasive papillary urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:1337-42.
47. Keller A, Lim AJ, Ali A. Case Report: Large nested variant urothelial carcinoma -invasive malignancy masquerading as low grade disease. *F1000Res.* 2014;3:314.
48. Downes MR, Evans AJ. Variants of urothelial carcinoma apart from those with glandular, squamous or neuroendocrine differentiation: key morphologic features, differential diagnoses and prognostic significance. *Diagnostic Histopathology.* 2013;19:381-6.
49. Hodges KB, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Montironi R, Cheng L. Urothelial lesions with inverted growth patterns: histogenesis, molecular genetic findings, differential diagnosis and clinical management. *BJU Int.* 2011;107:532-7.
50. Comperat E. Update on urinary bladder pathology. *Cesk Patol.* 2014;50:129-36.
51. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, Lee KM, Troncso P, Silva EG, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1994;18:1224-32.
52. Kwon GY, Ro JY. Micropapillary variant of urothelial carcinoma. *Adv Urol.* 2011;2011:217153.
53. Loghin A, Chibelea C, Orsolya M, Nechifor-Boila A, Borda A. Micropapillary urothelial carcinoma: an aggressive variant of urothelial carcinoma. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55:939-45.

54. Venyo AK. Microcystic variant of urothelial carcinoma. *Adv Urol.* 2013;2013:654751.
55. Lopez Beltran A, Montironi R, Cheng L. Microcystic urothelial carcinoma: morphology, immunohistochemistry and clinical behaviour. *Histopathology.* 2014;64:872-9.
56. Mori K, Ando T, Nomura T, Sato F, Mimata H. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the bladder: a case report and review of the literature. *Case Rep Urol.* 2013;2013:356576.
57. Williamson SR, Zhang S, Lopez-Beltran A, Shah RB, Montironi R, Tan PH, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:474-83.
58. Raspollini MR, Sardi I, Giunti L, Di Lollo S, Baroni G, Stomaci N, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder: clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of a case series. *Hum Pathol.* 2011;42:1149-58.
59. Kaimakliotis HZ, Monn MF, Cary KC, Pedrosa JA, Rice K, Masterson TA, et al. Plasmacytoid variant urothelial bladder cancer: is it time to update the treatment paradigm? *Urol Oncol.* 2014;32:833-8.
60. Lopez-Beltran A, Requena MJ, Montironi R, Blanca A, Cheng L. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol.* 2009;40:1023-8.
61. Lopez-Beltran A, Requena MJ, Cheng L, Montironi R. Pathological variants of invasive bladder cancer according to their suggested clinical significance. *BJU Int.* 2008;101:275-81.
62. Kramer MW, Abbas M, Pertschy S, Becker JU, Kreipe HH, Kuczyk MA, et al. Clear-cell variant urothelial carcinoma of the bladder: a case report and review of the literature. *Rare Tumors.* 2012;4:e48.
63. Yamashita R, Yamaguchi R, Yuen K, Niwakawa M, Tobisu K. Urothelial carcinoma (clear cell variant) diagnosed with useful immunohistochemistry stain. *Int J Urol.* 2006;13:1448-50.
64. Knez VM, Barrow W, Lucia MS, Wilson S, La Rosa FG. Clear cell urothelial carcinoma of the urinary bladder: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2014;8:275.
65. Kojima Y, Takasawa A, Murata M, Akagashi K, Inoue T, Hara M, et al. A case of urothelial carcinoma, lipid cell variant. *Pathol Int.* 2013;63:183-7.
66. Lopez-Beltran A, Cheng L, Comperat E, Roupret M, Blanca A, Menendez CL, et al. Large cell undifferentiated carcinoma of the urinary bladder. *Pathology.* 2010;42:364-8.
67. Evans AJ, Dickson BC. Uncommon tumours in the adult bladder: rare entities with recognized diagnostic pitfalls. *Diagnostic Histopathology.* 2013;19:387-97.
68. Cheng L, Zhang S, Alexander R, MacLennan GT, Hodges KB, Harrison BT, et al. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: the final common pathway of urothelial carcinoma dedifferentiation. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:e34-46.
69. Wang L, Shabaik A, Hansel DE. Squamous lesions of the bladder. *Diagnostic Histopathology.* 2013;19:376-80.
70. Huang W, Williamson SR, Rao Q, Lopez-Beltran A, Montironi R, Eble JN, et al. Novel markers of squamous differentiation in the urinary bladder. *Hum Pathol.* 2013;44:1989-97.
71. Roy S, Parwani AV. Adenocarcinoma of the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:1601-5.
72. Thomas AA, Stephenson AJ, Campbell SC, Jones JS, Hansel DE. Clinicopathologic features and utility of immunohistochemical markers in signet-ring cell adenocarcinoma of the bladder. *Hum Pathol.* 2009;40:108-16.
73. Sekino Y, Mochizuki H, Kuniyasu H. A 49-year-old woman presenting with hepatoid adenocarcinoma of the urinary bladder: a case report. *J Med Case Rep.* 2013;7:12.
74. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Quintero A, Requena MJ, Montironi R. Hepatoid adenocarcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch.* 2003;442:381-7.
75. Zhao X, Flynn EA. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a rare, aggressive neuroendocrine malignancy. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:1451-9.
76. Ismaili N. A rare bladder cancer—small cell carcinoma: review and update. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:75.
77. Holmang S, Borghede G, Johansson SL. Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol.* 1995;153:1820-2.
78. Ismaili N, Heudel PE, Elkarak F, Kaikani W, Bajard A, Ismaili M, et al. Outcome of recurrent and metastatic small cell carcinoma of the bladder. *BMC Urol.* 2009;9:4.
79. Buza N, Cohen PJ, Pei Hui, Parkash V. Inverse p16 and p63 Expression in Small Cell Carcinoma and High-Grade Urothelial Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *International Journal of Surgical Pathology.* 2010;18:94-102.
80. Coelho HM, Pereira BA, Caetano PA. Large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: case report and review. *Curr Urol.* 2013;7:155-9.
81. Sari A, Ermete M, Sadullahoglu C, Bal K, Bolukbasi A. Large cell neuroendocrine carcinoma of urinary bladder; case presentation. *Turk Patoloji Derg.* 2013;29:138-42.
82. Kaplan AL, Margolis DJ, Said J, Chin AI. Primary carcinoid tumor of urinary bladder discovered on pelvic magnetic resonance imaging. *Urology.* 2012;80:e55-7.
83. Mazzucchelli R, Morichetti D, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali Z, et al. Neuroendocrine tumours of the urinary system and male genital organs: clinical significance. *BJU Int.* 2009;103:1464-70.

84. Sugihara A, Kajio K, Yoshimoto T, Tsujimura T, Iwasaki T, Yamada N, et al. Primary carcinoid tumor of the urinary bladder. *Int Urol Nephrol*. 2002;33:53-7.
85. Cheng L, Leibovich BC, Chevillet JC, Ramnani DM, Sebo TJ, Neumann RM, et al. Paraganglioma of the urinary bladder: can biologic potential be predicted? *Cancer*. 2000;88:844-52.
86. Menon S, Goyal P, Suryawanshi P, Tongaonkar H, Joshi A, Bakshi G, et al. Paraganglioma of the urinary bladder: A clinicopathologic spectrum of a series of 14 cases emphasizing diagnostic dilemmas 2014.
87. Shah V, Bhandare A. A rare case of malignant paraganglioma of urinary bladder. 2015. p. 235-7.
88. Iczkowski KA, Shanks JH, Gadaleanu V, Cheng L, Jones EC, Neumann R, et al. Inflammatory pseudotumor and sarcoma of urinary bladder: differential diagnosis and outcome in thirty-eight spindle cell neoplasms. *Mod Pathol*. 2001;14:1043-51.
89. Mangrud OM, Waalen R, Gudlaugsson E, Dalen I, Tasdemir I, Janssen EA, et al. Reproducibility and prognostic value of WHO1973 and WHO2004 grading systems in TaT1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *PLoS ONE*. 2014;9:e83192.
90. Mostofi FK SL, Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumours. Geneva 1973.
91. Chen Z, Ding W, Xu K, Tan J, Sun C, Gou Y, et al. The 1973 WHO Classification is more suitable than the 2004 WHO Classification for predicting prognosis in non-muscle-invasive bladder cancer. *PLoS ONE*. 2012;7:e47199.
92. Busch C, Algaba F. The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. *Virchows Archiv*. 2002;441:105-8.
93. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:1435-48.
94. Histological typing of urinary bladder tumours. International classification of tumours. Geneva: World Health Organization; 1999.
95. Chandra A, Griffiths D, McWilliam LJ. Best practice: gross examination and sampling of surgical specimens from the urinary bladder. *Journal of Clinical Pathology*. 2010;63:475-9.
96. Patoloji Dernekleri Federasyonu UCG. Urolojik Tümörlerin Patolojik Değerlendirme Standartları Ve Kılavuzları. Available from: <http://www.turkpath.org.tr>.
97. Cancer Protocols. <http://wwwcaporg>.
98. Susan C. Lester, Christopher A. French, Curtis SG. Genitourinary specimens. In: Lester. SC, editor. *Manual of surgical pathology*. third ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 384-419.
99. Cheng L, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol*. 2009;22 Suppl 2:S70-95.
100. Hansel DE, Amin MB, Comperat E, Cote RJ, Knuchel R, Montironi R, et al. A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol*. 2013;63:321-32.
101. Bostrom PJ, van Rhijn BWG, Fleshner N, Finelli A, Jewett M, Thoms J, et al. Staging and Staging Errors in Bladder Cancer. *European Urology Supplements*. 2010;9:2-9.
102. Stephen Edge, David R. Byrd, Carolyn C. Compton, April G. Fritz, Frederick L. Greene, Trotti. A. *AJCC Cancer Staging Manual*. Seventh ed. Chicago: Springer; 2010.
103. Lopez-Beltran A, Cheng L. Stage pT1 bladder carcinoma: diagnostic criteria, pitfalls and prognostic significance. *Pathology - Journal of the RCPA*. 2003;35:484-91.
104. Farrow GM, Utz DC, Rife CC. Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. *Cancer Res*. 1976;36:2495-501.
105. Amin MB, Gomez JA, Young RH. Urothelial transitional cell carcinoma with endophytic growth patterns: a discussion of patterns of invasion and problems associated with assessment of invasion in 18 cases. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:1057-68.
106. Lopez-Beltran A, Cheng L. Stage pT1 bladder carcinoma: diagnostic criteria, pitfalls and prognostic significance. *Pathology*. 2003;35:484-91.
107. Quek ML, Stein JP, Clark PE, Daneshmand S, Miranda G, Cai J, et al. Microscopic and gross extravesical extension in pathological staging of bladder cancer. *J Urol*. 2004;171:640-5.
108. Paner GP, Annaiah C, Gulmann C, Rao P, Ro JY, Hansel DE, et al. Immunohistochemical evaluation of novel and traditional markers associated with urothelial differentiation in a spectrum of variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol*. 2014;45:1473-82.
109. Ordonez NG. Value of GATA3 immunostaining in tumor diagnosis: a review. *Adv Anat Pathol*. 2013;20:352-60.
110. So JS, Epstein JI. GATA3 expression in paragangliomas: a pitfall potentially leading to misdiagnosis of urothelial carcinoma. *Mod Pathol*. 2013;26:1365-70.
111. Kaufmann O, Volmerig J, Dietel M. Uroplakin III is a highly specific and moderately sensitive immunohistochemical marker for primary and metastatic urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2000;113:683-7.
112. Higgins JP, Kaygusuz G, Wang L, Montgomery K, Mason V, Zhu SX, et al. Placental S100 (S100P) and GATA3: markers for transitional epithelium

- and urothelial carcinoma discovered by complementary DNA microarray. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:673-80.
113. Oliva E, Pinheiro NF, Heney NM, Kaufman DS, Shipley WU, Gurski C, et al. Immunohistochemistry as an adjunct in the differential diagnosis of radiation-induced atypia versus urothelial carcinoma in situ of the bladder: a study of 45 cases. *Hum Pathol*. 2013;44:860-6.
 114. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, Montironi R. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:e6-e19.
 115. Bovio IM, Al-Quran SZ, Rosser CJ, Algood CB, Drew PA, Allan RW. Smoothelin immunohistochemistry is a useful adjunct for assessing muscularis propria invasion in bladder carcinoma. *Histopathology*. 2010;56:951-6.
 116. Paner GPMD, Shen SSMDP, Lapetino SMD, Venkataraman GMD, Barkan GAMD, Quek MLMD, et al. Diagnostic Utility of Antibody to Smoothelin in the Distinction of Muscularis Propriya From Muscularis Mucosae of the Urinary Bladder: A Potential Ancillary Tool in the Pathologic Staging of Invasive Urothelial Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2009;33:91-8.

Mesane Kanserlerinde Radyolojik Görüntülemedeki Yeni Gelişmeler

5

Doç. Dr. Uğur Toprak

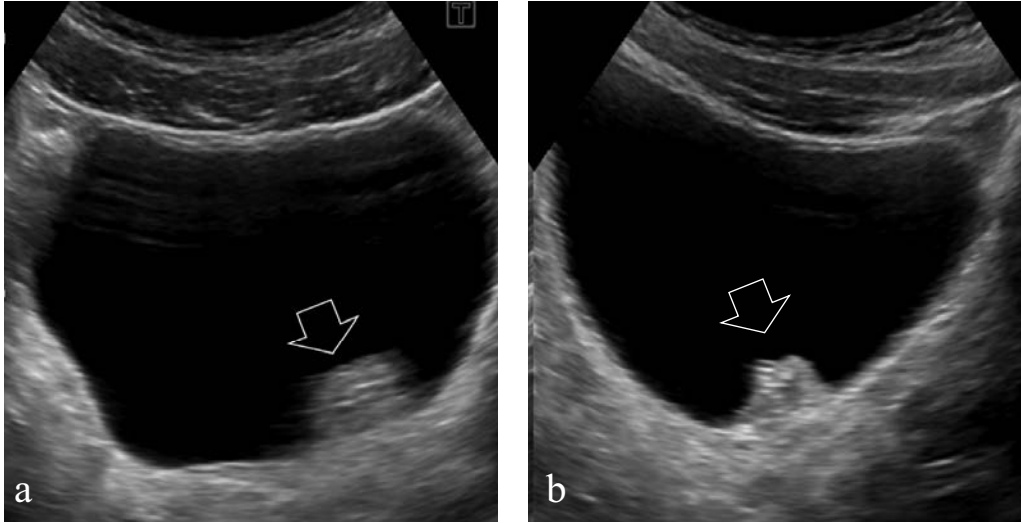
Giriş

Mesane kanseri en sık görülen üriner sistem kanseridir. Sıklıkla 5 ve 7. dekatlar arasında görülür. Tüm kanser türleri arasında erkeklerde 4. kadınlarda 7. sırada yer alır. Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha sık görülmektedir ve kanserden ölüm nedenleri arasında 9. sırada yer almaktadır (1,2). Mesane kanseri, bu kadar sık görülen bir kanser olmasına rağmen güvenilir bir tarama testi henüz bulunmamaktadır (3). Mesane kanserlerinin % 90'dan fazlası ürotelyal hücreli kanser, %6-8'i skuamöz hücreli kanser ve % 2'si ise adenokanser'dir (4).

Mesane kanserlerinin % 70-80 kadarı kas invaziv olmayan, geri kalan % 20-30'u ise kas invaziv kanserdir. Kas invaziv olmayan kanserler tekrarlamaya eğilimli iken, kas invaziv kanserlerde uzak metastaz sonucu ölüm riski yüksektir (5-7). Tedavi ve hastalığın seyri, primer kanserin invazyon derinliğine, differansiyasyonuna ve metastaz varlığına bağlıdır. Bu nedenle doğru evreleme, hasta yönetimi ve hastalığın

seyri açısından vazgeçilmezdir (8). Özellikle kas invazyonunun olup olmaması çok önemlidir. Çünkü kas invaziv olmayan kanserler transüretal rezeksiyon (TUR) ile tedavi edilirken, kas invaziv kanserler ise radikal sistektomi ile tedavi edilir (9). Bununla birlikte günümüzde mesane koruyucu cerrahilerin uygulanması da gündemdedir (10).

Klinik evrelemede kullanılan bimanuel muayenede olguların % 50'ye varan oranlarda doğru evrelenemediği, TUR öncesinde % 30-50 olgunun gerçek evresinden daha düşük evrelendiği (understage) bildirilmektedir (11-15). Bu nedenle hastanın ilk başvurusunda kanserin evrelemesinin doğru yapılabilmesi için radyolojik görüntüleme çok önemlidir. Ancak intravenöz ürografi (IVU) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi konvansiyonel yöntemler mikroskopik hastalığın tanısını koymada yetersizdir (16). Birçok olgu başka nedenler ile BT çekilirken tanı alır. Çekilen BT'lerde mesane tam dolu ve inceleme arteriyel fazda yapılmış ise küçük boyuttaki kanserlere tanı koymak mümkün iken (17-



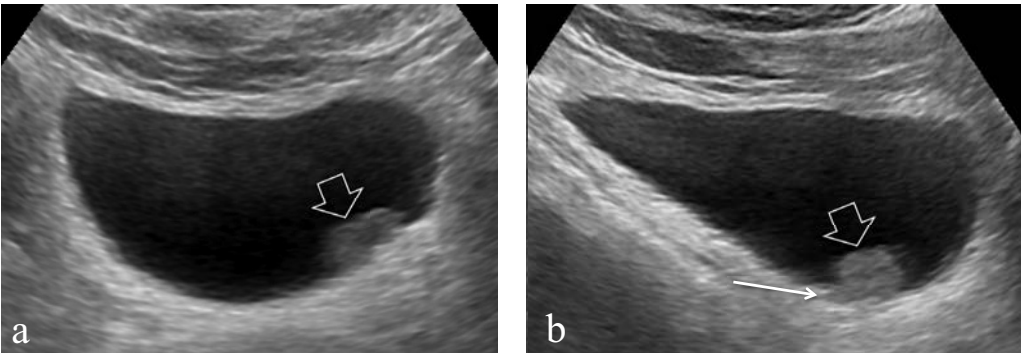
Resim 1. Mesane kanserinin ultrasonografik görünümü. Mesane tabanında yerleşimli kanser (oklar), kısa ve uzun aks görüntülerde izleniyor. (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)

19), acil serviste, hazırlıksız, anlık yapılan veya başka nedenlere kanalize olunup boş mesane ile yapılan incelemelerde büyük bir kanser tanı konulamayabilir.

Bu bölümde, mesane tümörü tanısında kullanılan radyolojik yöntemlerden bahsedilirken görüntüleme yeni gelişmelere ağırlık verilecektir.

Ultrasonografi (US)

Hematüri yakınması bulunan olgulara ilk yapılan görüntüleme yöntemidir (Resim1, 2). US'nin taşınabilir, ucuz ve her an tekrarlanabilir olması, iyonizan radyasyon içermemesi gibi bilinen avantajları burada da geçerlidir. İnceleme için mesane yeterince dolu olmalıdır; boş mesane



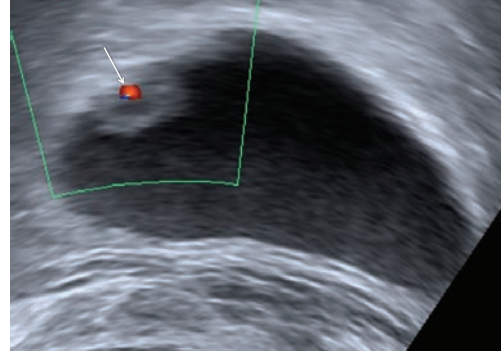
Resim 2. Mesane kanserinin ultrason görünümü. Mesane tabanında yerleşimli kanser (geniş oklar), kısa ve uzun aks görüntülerde izleniyor. Uzun aks görüntüde kitlenin submukozal uzanımı görülüyor (ince ok). (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)



Resim 3. Mesane anterior duvarda simfizis pubise yakın kesimde geniş bir kitle olmasına rağmen, obezite ve reverberasyon artefaktı nedeniyle tümör (yıldız) neredeyse görülmüyor. (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)

yanında aşırı dolu mesane de yüzeysel lezyonların düzleşip görünmelerini engelleyecektir. Kitlenin boyut ve yerleşimi de görünebilirliğini etkileyen önemli nedenlerdendir. US, kullanıcı bağımlı bir yöntemdir. Özellikle kubbede, boynunda yerleşimli kanserler yanında, obez olgularda değerlendirme güçleşebilir (Resim 3). Kanser mesane dışına yayılımını ve lenf nodu tutulumunu göstermede US yetersizdir. US'da mesanede kitle görülmemesi mesane kanserini ekarte ettirmez. Kanser ile pıhtı-debris ayırımında Doppler ile kanlanmanın araştırılması işe yarayabilir (16,20) (Resim 4).

US tekniğindeki son gelişmeler ile üç boyutlu mesane incelemesi mümkündür. Sanal sistoskopi, henüz araştırma aşamasında, rutin kullanımda olmayan bir yöntem olup mesane kanseri tanısında kullanılmaktadır. Konvansiyonel US ile 1 cm'den küçük kitleleri ayırt etmek mümkün olmayabilirken; küçük kitleleri ayırt etmekte daha yüksek doğruluk oranlarına sahip olduğu ve sistoskopiye reddeden olgularda kullanılabileceği bildirilmiştir (21).



Resim 4. Mesane kanserinde Doppler ultrasonografi. Tümör pedikülünün kanlanması görülüyor. Pıhtı, debris gibi tümörü taklit eden oluşumların dışlanmasına yardımcı oluyor. (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)

Kontrastlı US'nin, konvansiyonel iki boyutlu US'nin yetersiz kaldığı duvar invazyonunun değerlendirilmesinde, doğruluk oranı daha yüksek (%88.4'e karşılık %72.1) bulunmuştur. Kontrastlı US'de kontrast madde olarak mikro-hava kürecikleri kullanılır. US kontrast maddelerini ülkemizde önceleri marketten temin etmek mümkün iken günümüzde ne yazık ki satışı bulunmamaktadır.

Kontrastlı üç boyutlu US'nin ise kas invaziv olmayan mesane kanserini kas invaziv tümörlerden ayırmada tanısal başarıyı artırdığı gösterilmiştir (22).

BT

BT, günümüzde hematüri etiyolojisini araştırmada ana role sahiptir; birçok merkezde IVU'nun yerini almış görüntüleme yöntemidir. Özellikle 64 kesit ve sonrası çok kesitli BT'lerin artmış uzaysal çözünümlüme gücü tanı başarısını artırmıştır. Ayrıca hızlı olması, ince kesit alabilme olanağı, harekete bağlı görüntü bozulmalarını azaltmış ve hız sayesinde kullanılan



Resim 5. Sol yan duvarda hafif duvar kalınlaşması şeklinde mesane tümörü (oklar). Boş bir mesane-de kolaylıkla gözden kaçabilecek boyutta. (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)

kontrast madde miktarındaki belirgin oranda azalma; nefrotoksisite riskini düşürmüştür.

Üriner BT çekiminde kontrast madde üç yöntem ile verilebilir; tek-doç (single-bolus), iki-doç (split bolus) ve üç-doç (triple-bolus). Tek-doç teknikte, kontrast maddenin hepsi verilir, arteriyel, venöz ve piyelogram fazlarında tarama yapılır (23). İki-doç teknikte ise kontrast maddenin bir kısmı verilir ve piyelogram fazı elde edilinceye kadar beklenip diğer kısmı verilir ve ikinci doç ile nefrogram fazı elde edilirken

taranır. Böylece piyelogram ve nefrogram fazları üst üste bindirilmiş olur. Üç-doç teknikte, aynı mantıkta üçe bölünmüş dozun sonuncusu kortikomedüller fazda iken çekime başlanır. Böylece kortikomedüller-nefrografik ve piyelografik fazlar aynı anda elde edilmiş olur (23-25).

İki veya üç doç incelemenin amacı hastanın aldığı radyasyon dozunu azaltmaktır. Ancak burada karşımıza çıkan olumsuzluk ise, piyelogram fazında mesaneye ulaşacak kontrast madde miktarının belirgin azalmasıdır. Bu durum küçük lezyonların gözden kaçmasına neden olabilir. Bu nedenle özellikle mesane kanseri araştırılıyor ise ya tek doç tekniği kullanılmalı ve/veya oral, intravenöz hidrasyon ile birlikte diüretik kullanılarak mesaneye geçen seyrelmiş kontrast içeren idrar miktarını artırılarak tanı başarısı artırılır; küçük dolma defekti oluşturan lezyonlar görünür hale gelir (23,25-28) (Resim5 ve 6).

Sistoskopi mesane kanseri tanısında en duyarlı, en özgül ve tekrarlanabilir yöntem olarak bilinirken, BT ise genel kanının aksine sistoskopi'den daha iyi tanı başarısına sahiptir. Turney ve arkadaşlarının 2006 yılındaki çalışmasında (29), duyarlılık ve özgüllük sırasıyla



Resim 6. Aynı olguda iki ayrı odakta izlenen küçük mesane kanserleri. (a) Plak ve (b) polipoid tümör formları görülüyor (ok). Bu nedenle birden fazla odak olabileceği akılda tutulmalıdır. (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)

TABLO 1. Mesane kanserinin T evrelemesi

Tis	Karsinoma in situ
Ta	Papiller non-invaziv tumor
T1	Subepitelyal destek doku invazyonu
T2a	Yüzeyel kas invazyonu
T2b	Derin kas invazyonu
T3a	Perivezikal invazyon-mikroskopik
T3b	Perivezikal invazyon-makroskopik
T4a	Prostat, uterus veya vajen invazyonu
T4b	Pelvik veya abdomen duvar invazyonu

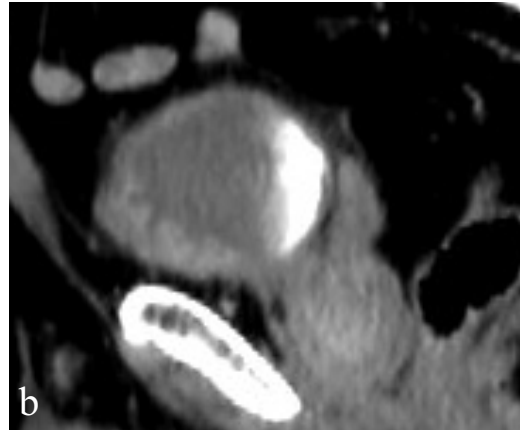
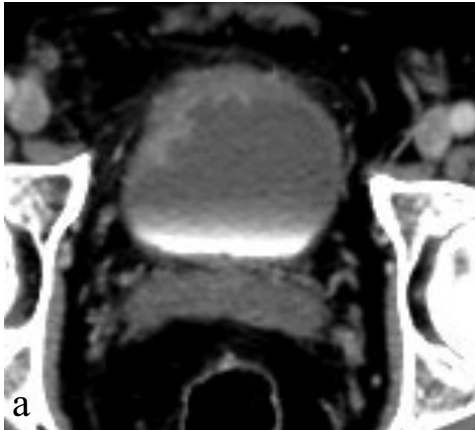
0.93 ve 0.99 iken, 2010 yılındaki başka bir çalışmada ise 0.85 ve 0.94 oranları bildirilmiştir (30). Bu araştırmalardaki yüksek doğruluk oranlarının sebepleri vardır. BT'nin tanı başarısı incelemenin mesane kanseri arama hedefli yapılmasına çok bağlıdır. Rutin karın ağrısı incelemesi için, tek fazlı, hasta yeterince hidrate edilmeden, mesane distansiyonu sağlanmadan çekim yapılırsa düşük doğruluk oranları kaçınılmazdır.

BT'nin rezeksiyon sonrası çekilmesi, karsinoma in situ, 1 cm'den küçük lezyonlar, yassı ve ince lezyonlar yalnızca negatif BT nedenleridir (8,30,31). Mesane içerisine uygulanan ilaçlar,



Resim 7. Sağ yan duvarı tutan mesane kanseri. Kitle geniş tabanlı. Bu nedenle kas invazyon olasılığı yüksek. Ancak bilgisayarlı tomografi ile kas invazyonu olduğunu söylemek mümkün değil. (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)

sistemik kemoterapi, inflamasyon, BT öncesi TUR veya mesane biyopsi yapılması da doğru tanı konulmasına engel olur (8,32). BT öncesinde mesaneye yapılan müdahaleler, mukozada veya mesane duvarında boyanma ve kalınlaşmaya; perivezikal yağ dokuda çizgilenmelere ve fibrozise neden olarak BT'nin özgülüğünü azaltır (33). Bir çalışmada, TUR'dan 7 gün veya



Resim 8. Aksiyel (a) ve sagittal (b) bilgisayarlı tomografi görüntülerinde ön duvarı tutan mesane kanseri. Perivezikal belirgin bir invazyon yok ancak serozal yüzey düzensiz. Mikroskopik perivezikal invazyon açısından şüphe uyandırıyor. (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)



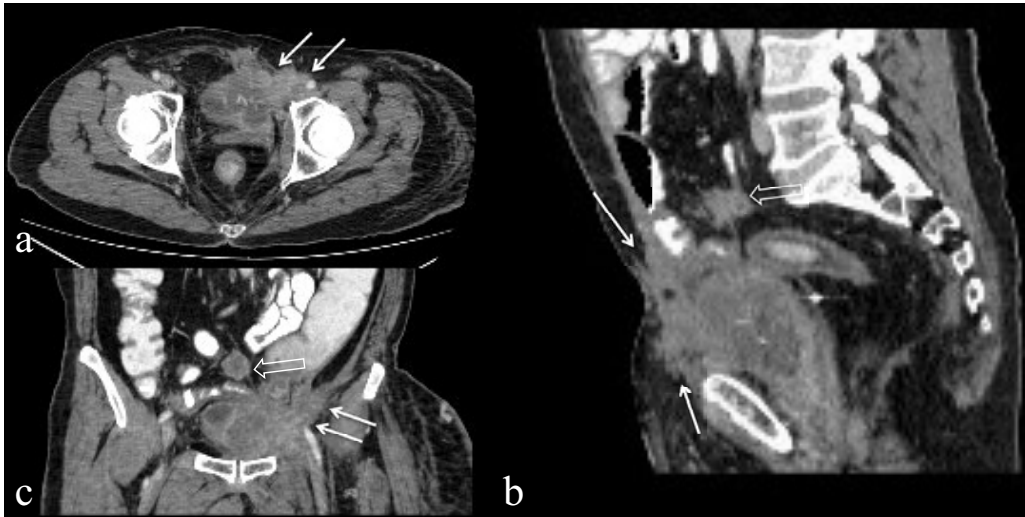
Resim 9. Perivezikal invazyon gösteren mesane kanseri. Sol üreter alt uç invazyon nedeni ile dilate (geniş ok). Tümör sağ yan duvarda divertikül içine de uzanmış(oklar). (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)

daha sonra yapılan BT ile duyarlılık %92, özgülük %98 iken; bu süre 7 günden kısa olursa oranlar sırası ile %89 ve %95'e düşmüştür (17). Bu nedenle mesaneye cerrahi bir müdahale yapılmadan veya yapılmışsa 7 günden sonra BT yapılmalıdır.

Mesane kanserlerinin evrelemesinde TNM sistemi kullanılır (Tablo 1). T1 mesane kanser-

leri pediküllü veya asimetric duvar kalınlaşması şeklinde izlenir. T2 kanserler ise sapsız geniş tabanlı görünümde dir. BT'nin en önemli dezavantajı kanserin duvardaki invazyon derinliğini gösterememesidir. Sonuç olarak BT ile T2a-T2b ayrımı yapılamaz (34) (Resim 7).

Bununla birlikte T3b'de makroskopik invazyon, perivezikal yağ dokusunda infiltrasyon-



Resim 10. Karın ön duvarı invazyonu gösteren mesane kanseri. Aksiyel (a), sagittal (b) ve koronal (c) bilgisayarlı tomografi kesitlerinde kanserin karın ön duvarı sol kesimini invaze ettiği görülmüyor. Sol inguinal kanala da invazyon mevcut. İnce oklar karın ön duvarındaki invazyonu gösteriyor. Sagittal (b) ve koronal (c) planlarda presakral ekstrakapsüler yayılımı bulunan lenfadenopati; düzensiz yüzeyi ve nekrotik yapısı ile göze çarpıyor (geniş ok). (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)



Resim 11. Mesane kanserinin sağ sakroiliak eklem düzeyinde yaptığı litik özellikle kemik metastazı (yıldız). (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)

çizgilenme veya kirlenme şeklinde görülür (Resim 8). T3a-T3b'nin bu şekilde ayrılabilceği bildirilmektedir (35). Komşu organlar ile korunmuş, temiz yağ planları evrenin T4a'ya ulaşmadığını gösterse de, BT ile mikroskopik invazyon dışlanamaz (36). BT ile perivezikal invazyon doğruluğunu Kim ve arkadaşları (34), %83 olarak bildirmişlerdir (Resim 9). T4 mesane tümörlerinde visseral organ, pelvis veya abdomen duvar invazyonu söz konusudur. BT, visseral organ ve abdomen duvar invazyonu izlenimi uyandıran bulgular verebilir (Resim 10). Bununla birlikte Manyetik Rezonans İnceleme (MRI), daha iyi yumuşak doku kontrastı özelliği sayesinde bu konuda açık ara üstündür (37).

Mesane kanserlerinde uzak metastaz geç dönemde görülür. Kemik, akciğer, beyin ve karaciğer metastazları sıktır (8) (Resim 11). Uzak metastaz taramaları BT ile yapılır.

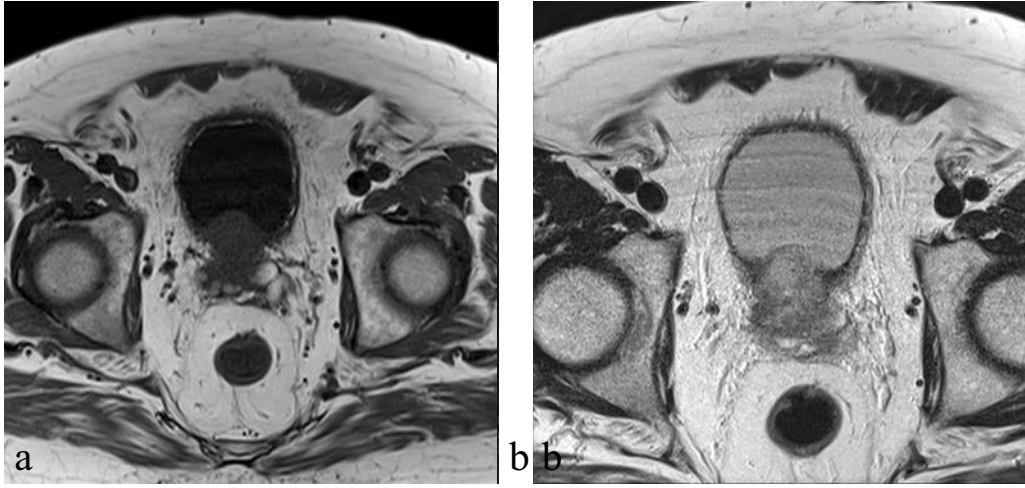
MRI

Mesane kanserlerinde tedavi öncesinde doğru T evrelemesi tedavi seçeneğini doğrudan etkilediğinden çok önemlidir. Kanser T1 ve daha düşük evrede ise (kas invaziv olmayan kanser)

TUR yeterli iken, T2 ve sonrası (kas invaziv tümör) evrelerde ise radikal sistektomi gereklidir.

Patolojik, final evreleme öncesindeki klinik evreleme (klinik muayene, biyopsi ve konvansiyonel görüntüleme kombinasyonu) genellikle patolojiden daha düşük evreleme eğilimindedir (38,39). Kas invaziv tümörün T1 olarak evrenip transüretal olarak rezeksiyonu lokal nüks demektir (40). MRI'nin yüksek yumuşak doku rezolüsyon gücü ve mesane tabakalarını birbirinden ayırt edebilmesi lokal evrelemede üstünlüğünün nedenleridir. Tümörün duvardaki invazyon derinliği MRI ile gösterilerek doğru tedavi yöntemi seçilebilir (41).

MRI'nin lokal evrelemedeki doğruluğu ancak kaliteli bir çekim ile mümkündür. Standart dışı, görüntü kalitesi düşük MRI ile doğru evreleme mümkün değildir. Öncelikle optimal mesane distansiyonu sağlanmalıdır. Bu yaklaşım olarak çekimden 2 saat önce başlayan idrara sıkıştırma ile sağlanır (42). Kesit kalınlığı 3 mm veya daha az olmalı, kesitler aralıksız alınmalıdır (43). Yüksek uzaysal ve kontrast çözünürlük parametreleri uygulanmalıdır. Standart incelemede, üç boyutlu hızlı spin eko T1 ağırlıklı (T1A) ve T2 ağırlıklı (T2A) sekanslar yağ baskılı ve/



Resim 12. Normal T1 (a) ve T2 (b) ağırlıklı aksiyel manyetik rezonans inceleme görüntüleri. İdrar T1A'da hipointens iken T2A'da hiperintens görülüyor. (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)

veya yağ baskısız olarak alınır. Difüzyon ağırlıklı (DA-MRI) inceleme yapılır. Kontrast öncesi ve kontrastlı T1A sekanslar incelemeye dahil edilir (43).

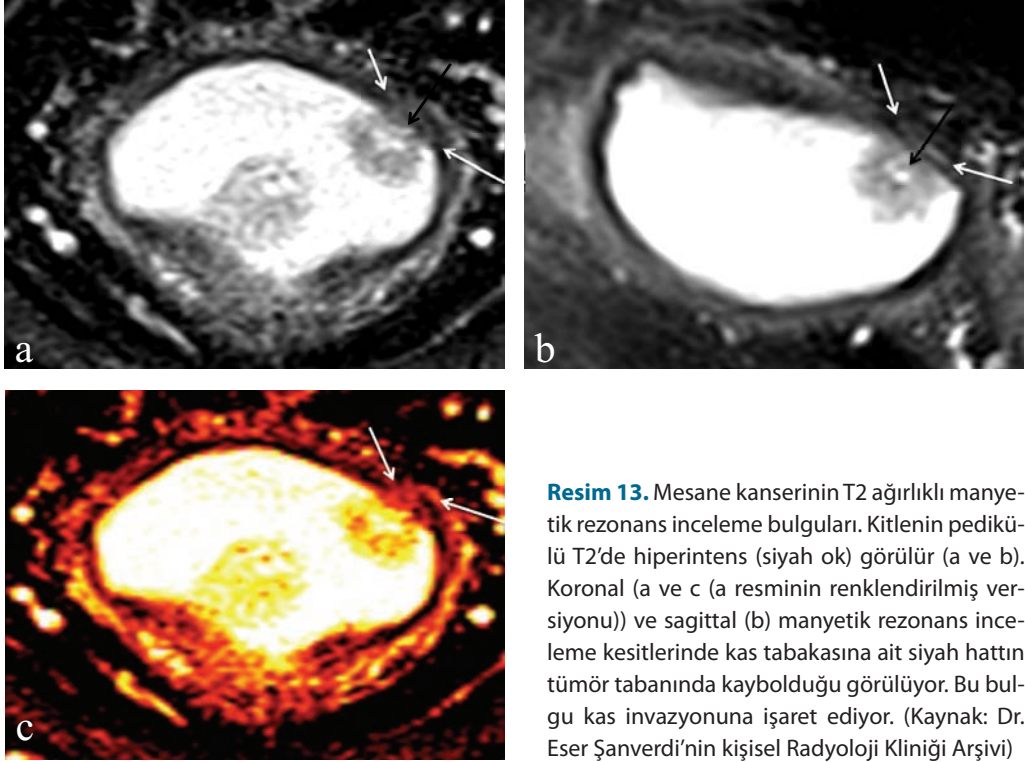
T1A görüntülerde, idrar siyah (hipointens), perivezikal yağ beyaz (hiperintens) izlenir. Kas dokusu ara intensite de izlenir. Bu sekansta ekstravezikal uzanım iyi değerlendirilir (40,44). Bunun yanında kemik metastazı ve lenfadenopati de ayırdedilebilir (43) (Resim 12). T2A görüntü ise patolojileri araştırmak için uygundur. İdrar T2A sekansta beyazdır. Kanserin kas tabakasını tutup tutmadığı T2A sekanlarda görülebilir. Perivezikal kanser uzanımı, prostat, vajen gibi çevre organ invazyonları da araştırılabilir (44) (Resim 12).

Kas invazyonu yok ise, duvardaki kasa ait hipointens hat bozulmaz (44). Kas invazyonunu ise, duvarda fokal kalınlaşma ve boyanma, tümör tabanında duvar düzensizliği bulguları düşündürür (43) (Resim 13 ve 14).

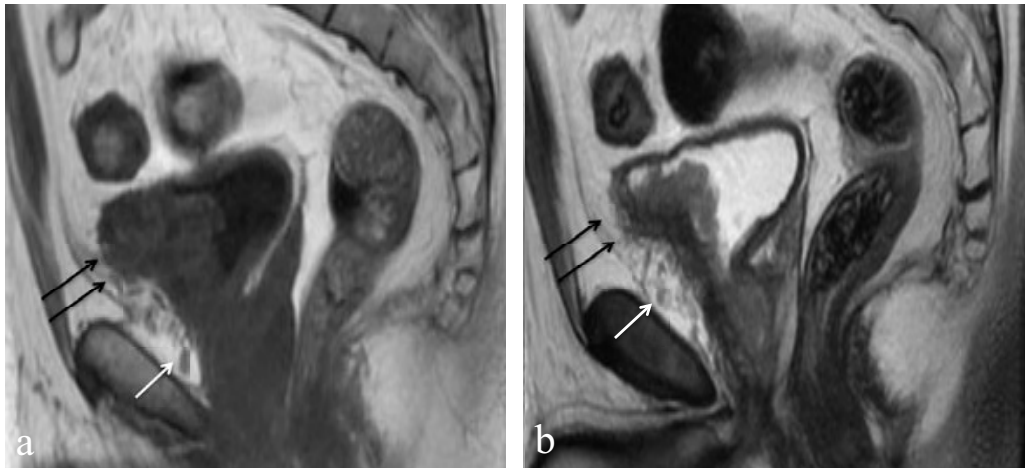
MRI'de ve BT'de T3a tümör yani mikroskopik perivezikal invazyon kolay bir şekilde anla-

şamaz. TUR veya kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu sonrasında doku değişiklikleri de konvansiyonel BT ve MRI ile abartılı tümör uzanımı gibi görülür. Tedavi sonrası rezidüel kanser, T2A inceleme ile skar dokusundan ayırt edilemez (45).

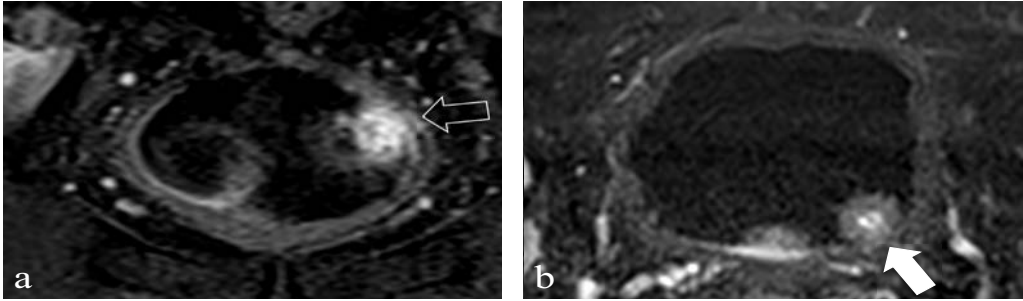
Kontrast madde kullanılarak yapılan MRI'de ise mesane mukozası erken aşamada belirgin boyanma göstermez. Kanser olan alanda ise mukoz ve submukoza erken boyanır. Kas tabakasının normal boyanma süresi 60 saniyedir (43) (Resim 15). Kontrastlı MRI ile yapılan bir çalışmada (46), lokal nüks alanının hızla ve belirgin boyandığı bildirilmiştir. Bir başka kontrast madde kullanılarak yapılan MRI çalışmasında ise (47), kemoterapi sonrasında kontrastlanmanın devam etmesi, 'kötü cevap' olarak değerlendirilmiştir. Ne yazık ki postoperatif inflamatuvar değişiklikler yıllar boyunca kontrast madde tutabilir ve tümör nüksünün değerlendirilmesinde yalancı pozitifliğe neden olur. Sonuç olarak hem T2A hem de kontrastlı MRI'nin tedavi takibindeki rolü sınırlıdır (48,49).



Resim 13. Mesane kanserinin T2 ağırlıklı manyetik rezonans inceleme bulguları. Kitlenin pedikü- lü T2'de hiperintens (siyah ok) görülür (a ve b). Koronal (a ve c (a resminin renklendirilmiş ver- sionu)) ve sagittal (b) manyetik rezonans ince- leme kesitlerinde kas tabakasına ait siyah hattın tümör tabanında kaybolduğu görülüyor. Bu bul- gu kas invazyonuna işaret ediyor. (Kaynak: Dr. Eser Şanverdi'nin kişisel Radyoloji Kliniği Arşivi)



Resim 14. Mesane ön duvarında kanser. Sagittal T1 (a) ve T2 (b) ağırlıklı manyetik rezonans inceleme kesitlerinde, (b) perivezikal uzanım (siyah oklar) ve perivezikal yağ dokusunda küçük lenf nodu (beyaz ok) görülüyor. (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)



Resim 15. Kontrastlı manyetik rezonans incelemede mesane kanseri. Koronal (a) ve aksiyel (b) görüntülerde kanser. Koronal görüntüde kitlenin tabanındaki duvarda belirgin boyanma görülürken (boş ok), aksiyel (b) görüntüde pedikülün boyandığı görülüyor (dolu ok). (Kaynak: Dr. Eser Şanverdi'nin kişisel arşivi)

DA-MRI

DA-MRI, su moleküllerindeki protonların difüzyonuna dayanan fonksiyonel bir görüntüleme tekniğidir. Su molekülünün hücre membranı engeline karşı rastgele hareketini ölçer.

DA-MRI ile mesane kanserini görüntülemeyi anlatmadan önce biraz fizik bilgisi vermek incelemenin özelliklerini ve değerini anlamamıza yardımcı olacaktır. DA-MRI'nin en basit fizik açıklaması şöyledir: İstenen alana difüzyon gradient uygulanır ve belli bir süre sonra aynı alandan sinyal toplanır. Eğer birim alanda hücre miktarı çok ise (malign doku gibi) su molekülleri hızlı hareket edemezler ve gradientin gönderildiği alanda kalırlar; böylece yüksek sinyal elde edilir ve görüntüde o alan parlar. Kısıtlamadan kastedilen ise su molekülünün hareketinin kısıtlanmasıdır. Benign dokular gibi birim alandaki hücre miktarının az olduğu, yani su molekülünün kat edeceği membran sayısının az olduğu durumlarda, gönderilen enerjiyi alan su molekülü birim süre sonra başka alanda olacağından alınacak sinyal şiddeti düşer ve parlama yani kısıtlama olmaz. MRI raporlarında sıklıkla geçen ADC değeri ise 'apparent diffusion coefficient' yani görünürdeki difüzyon katsayısıdır. Bu da kabaca su molekülünün kat ettiği yoldur. Malign dokularda hareket kısıtlı olduğun-

dan su molekülü fazla uzağa gidemez ve ADC değeri normal doku kısmına göre daha düşük olur.

Bu kısa fizik bilgisine göre mesane tümörlerinde de difüzyon ağırlıklı incelemede kısıtlama görülür (Resim 16). Geçen iki yılda mesane kanserinde difüzyon ağırlıklı inceleme ile yapılmış



Resim 16. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans inceleme de mesane kanseri. Kitlenin pedikülü difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans inceleme de hipointens (uzun ok) görülür. Difüzyon kısıtlaması gösteren kanser dokusu ise hiperintens görülüyor. Kanserin kas invazyonu göstermediği, altındaki duvara ait siyah hattın korunması ile anlaşılabilir (küçük oklar). (Kaynak: Dr. Eser Şanverdi'nin kişisel arşivi)

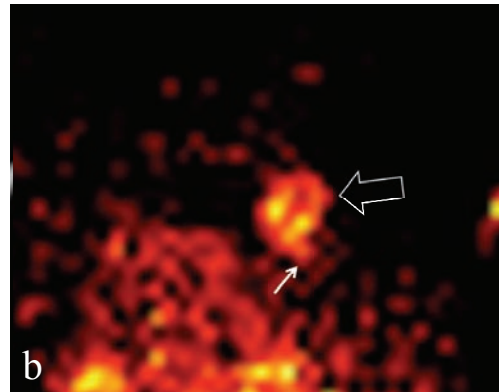
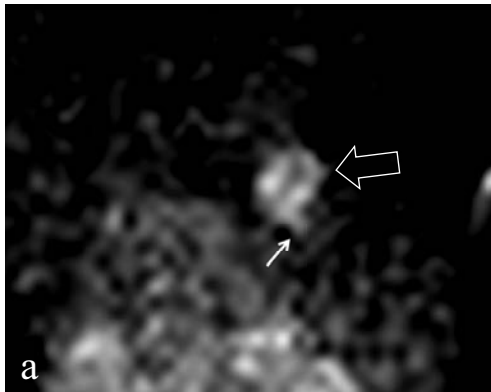
TABLO 2. Son iki yılda mesane kanserinde difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans inceleme çalışılmış araştırmaların sonuçları.

Araştırmacı	Olgu Sayısı (n)	Duyarlılık	Özgüllük	ADC değeri Ort±SS ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	Ek bilgi
Wu, 2013 (50)	362	89-94 ¹	93-100 ¹	Yok	
Halefoğlu, 2013 (54)	53	89	Yok	1.28 ± 0.31	
Kobayashi, 2014 (55)	132	Yok	Yok	0.85 ± 0.13	ADC-T evre uyumu yüksek
Wang, 2014 (52)	11	100	81.8	0.697 ± 0.219	

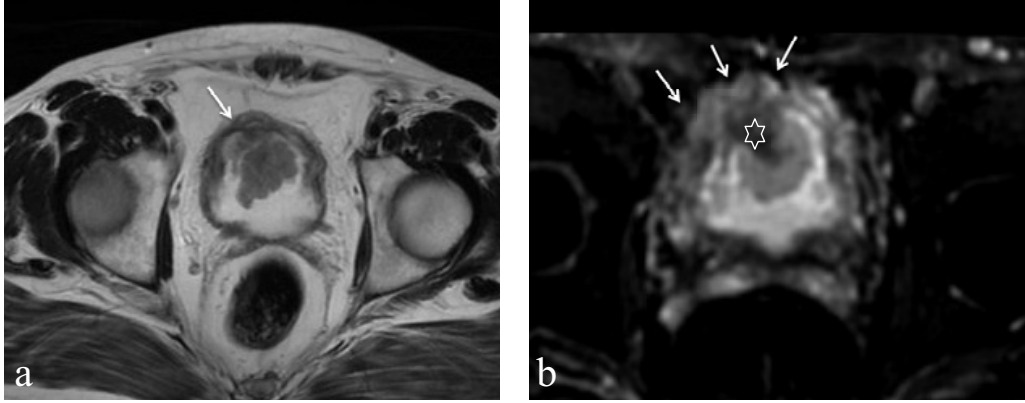
¹T2 ağırlıklı ve difüzyon ağırlıklı sekanslar kombine edildiğindeki değerler

araştırmaların sonucu Tablo 2'de özetlenmiştir. Görüldüğü gibi her çalışmada elde edilen ADC değeri birbirinden farklıdır. Bu duruma yol açan nedenler; kullanılan MRI cihazı ve kullanılan çekim parametreleridir. Bu farklılığı ortadan kaldırmak için son yıllarda sağlam referans dokulara göre standardize edilmiş ADC değerleri kullanılmaya başlanmıştır. Standardize edilmiş ADC değerleri (ADC oranı), elde ettiğimiz sonuçları daha kolay ve evrensel olarak değerlendirmeye olanağı verecektir (45).

Bu tabloya göre, Wu ve arkadaşları (50), difüzyon ağırlıklı inceleme ile elde ettikleri sonuca T2 ağırlıklı incelemenin de katkısının olduğunu göstermişlerdir. Assmy ve arkadaşlarının çalışmasında ise (51), difüzyon ağırlıklı incelemenin tedavi edilmiş mesane kanserinin takibinde kullanışlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Daha da ilginç, bir başka araştırmada nüks mesane kanserlerini postoperatif fibrozis ve inflamasyon'dan ayırmada DA-MRI'nin kontrastlı MRI'den daha üstün olduğu bildirilmiştir



Resim 17. Kas invazyonu gösteren mesane kanseri. (a) Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans inceleme de kitlenin (geniş ok) kas tabakasına uzandığı görülüyor (ince beyaz ok). Aynı görüntünün renklendirilmiş versiyonunda da kanser (geniş ok) ve kas invazyonu (ince beyaz ok) seçilebiliyor. (Kaynak: Dr. Eser Şanverdi'nin kişisel arşivi)



Resim 18. Perivezikal uzanımı bulunan mesane kanseri. T2 ağırlıklı aksiyel görüntüde (a) lümene projekte kanser tabanında (beyaz ok) duvarda kalınlaşma; aksiyel difüzyon ağırlıklı görüntüde (b) ise kanserin perivezikal uzanımı (oklar) ve lümene projekte kanser pedikülünün (yıldız) hipointens görünümü izleniyor. (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)

(52). Bu özellikle böbrek fonksiyonu bozuk, nefrojenik sistemik fibrozis gibi yan etkiler yüzünden kontrast madde verilmeye çekinilen olgularda kontrastsız değerlendirmenin önünü açmaktadır. Mesanenin solid yapıda olmayışı ve kemo-radyoterapi sonrasında bozulan morfolojisi yüzünden tedaviye yanıtın anatomik görüntüleme yöntemleri (temel MRI sekansları ve BT gibi) ile araştırılması subjektif ve güç olmaktadır. Bu nedenle tedavi sonrası azalmış hücre miktarı su moleküllerinin hareketini kolaylaştırıp ADC değerinin artmasına yol açacaktır. Böylece DA-MRI ile tedaviye yanıt da monitörize edilebilecektir (16).

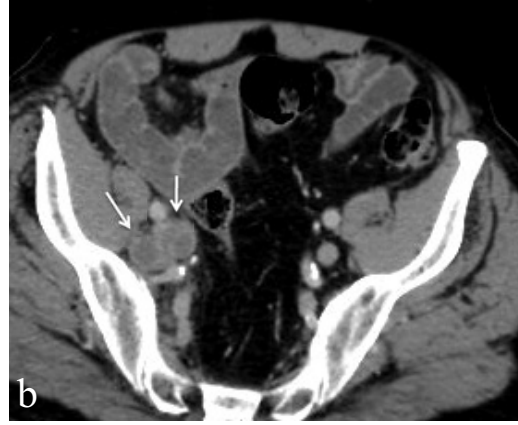
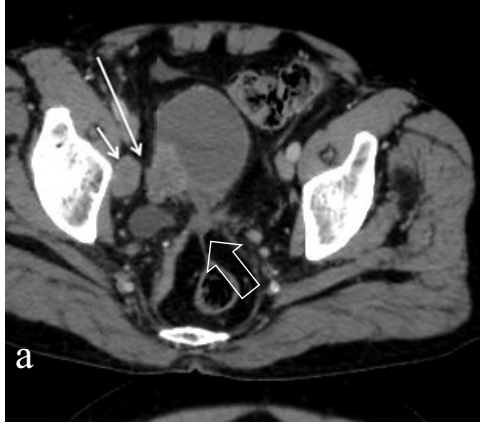
Assmy ve arkadaşlarının 2009 yılındaki çalışması ise (53), DA-MRI'nin, T2A MR'den mesanede sınırlı, yani T2 ve daha düşük evredeki hastalarda daha yüksek doğruluk oranına sahip olduğunu göstermiştir (%69.7 ve %15.1). Kas invaziv olmayan kanserlerde, kitlenin altındaki submukozal inflamasyon ve fibrozis, T2A veya kontrastlı MRI'de yanlışlıkla kanserin kas invaziv olarak algılanmasına neden olabilir. DA-MRI ile invazyon ile inflamasyon veya fibrozis ayrımı yapılarak yanlış ileri evrelemenin önüne geçile-

bilir (9) (Resim 16, 17). Benzer mekanizma, T3 evre kanserde, perivezikal yayılım ile inflamasyon/fibrozis ayrımı için de geçerlidir; DA-MRI bu durumda da ayrımı sağlayarak ileri evrelemenin önüne geçer (9) (Resim 18).

Lenf Nodu Değerlendirmesi

Mesane lenfatik drenaj haritası lenfadenopatinin aranacağı yerin bilinmesini sağlar. Mesane tabanı, obturator ve internal iliak lenf nodlarına drene olur. Üst ve alt mesane kesimlerini tutan kitle eksternal iliak lenfadenopatiye neden olur. Mesane boynu kaynaklı kanser ise presakral ve obturator lenf nodlarında büyümeye neden olur (40) (Resim 19-21).

Mesane kanserinde lenf nodu tutulumu varsa olgu evre 4 olarak kabul edilir. BT'de lenf nodu tutulumu doğruluk oranı %73-92 arasında bildirilmektedir. Pozitif sınır için, lenf nodunun kısa aks çapının 1 cm'den büyük olması kabul edildiğinde normalden düşük evreleme eğilimi sözkonusudur (33). Pelvik lenf nodlarının kısa aks çaplarının üst sınırları Tablo 3'te verilmiştir. Kısa aks çapı üst sınırı aşan lenf nod-



Resim 19. Sağ posterolateral duvarda yerleşimli perivezikal uzanımı bulunan mesane kanseri. (a) Kitlenin perivezikal uzanımı görülüyor (uzun ince ok); kanserin perirektal fasiyayı invaze ettiği (geniş ok) ve obturator büyük bir lenfadenopatinin varlığı (küçük ince ok) seçilebiliyor. (b) Sağ internal iliak (küçük ince oklar) ve (c) sağ ana iliak (ok) lenf nodu invazyonları da kolaylıkla ayırt edilebiliyor. (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)

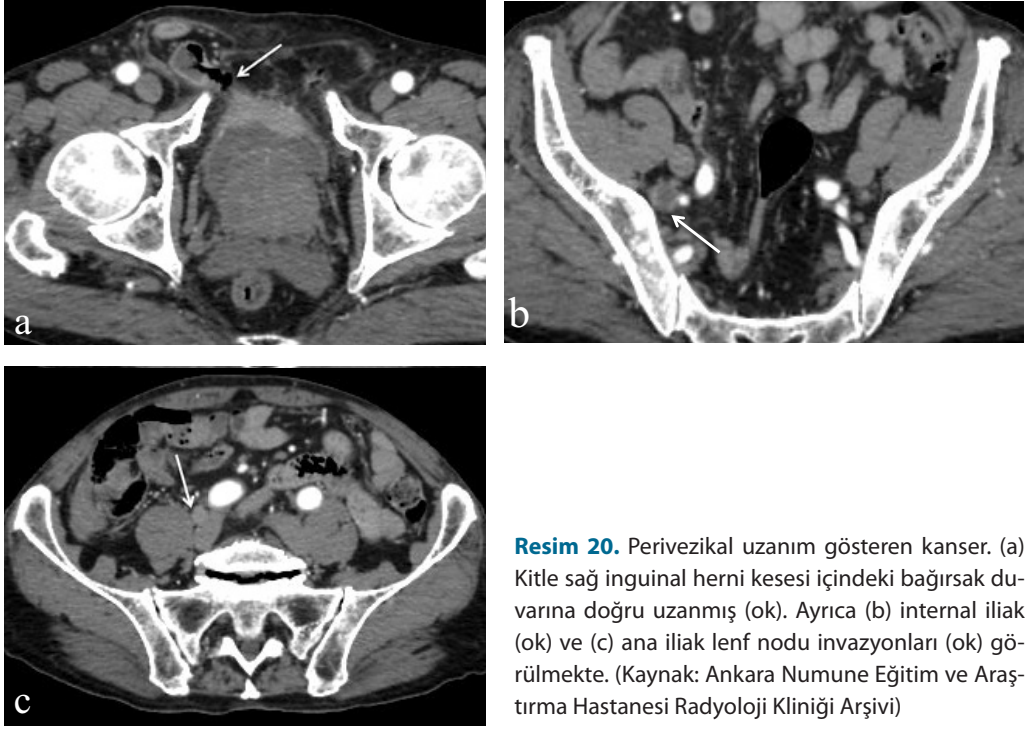
TABLO 3. Pelvik lenf nodu kısa aks çapı üst sınırları (56)

Bölge	Boyut (cm)
Ana iliak	9
İnternal iliak	7
Eksternal iliak	10
Obturator	8
İnguinal	15
Üst paraaortik	9
Alt paraaortik	11

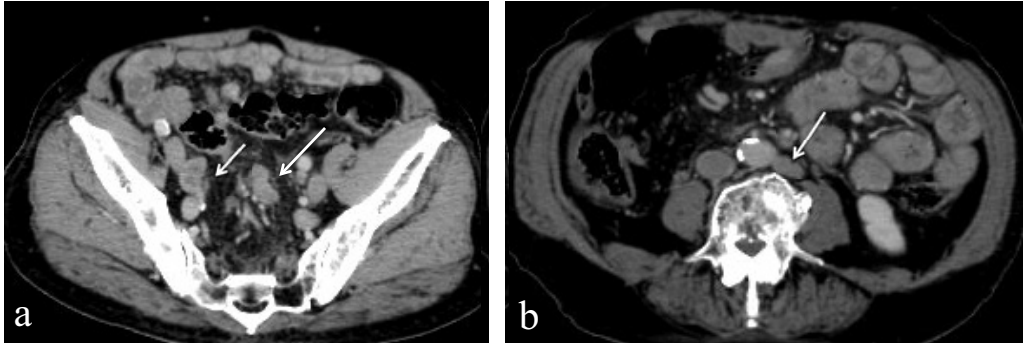
ları metastatik olarak kabul edilir (35). Mesane kanserlerinde ana iliak seviyesinin altındaki lenf nodları bölgeseldir (56).

Lenf nodu evrelemesinde DA-MRI'nin doğruluk oranı tek başına çok yüksek değildir (duyarlılık%76.4, özgüllük89.4) (57).

Lenfotrofik nanopartikül olan ultra küçük süper paramanyetik demir partikülleri (USPIO), normal lenf nodlarındaki makrofajlar tarafından tutulur; T2A sekanslarda lenf nodlarının siyah görülmelerini sağlar. Tümör infiltrasyonu olan (metastatik) lenf nodlarında ise USPIO tutulumu olmayacağı için T2A görüntülerde parlama görülür. Böylece metastatik lenf nodları seçilebilir (58,59). Deserno ve arkadaşlarının preoperatif çalışmasında (60), USPIO ile doğruluk oranı %95, duyarlılık ve özgüllükise sırasıyla % 95 ve %96 olarak bulunmuştur. USPIO çok başarılı sonuçları olan kontrast madde olması-



Resim 20. Perivezikal uzanım gösteren kanser. (a) Kitle sağ inguinal herni kesesi içindeki bağırsak duvarına doğru uzanmış (ok). Ayrıca (b) internal iliak (ok) ve (c) ana iliak lenf nodu invazyonları (ok) görülmekte. (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)



Resim 21. Mesane kanseri olgusunda lenf nodu metastazları. (a) Sağ internal iliak (küçük ok) ve presakral lenfadenopatiler görülüyor (büyük ok). (b) Paraaortik lenfadenopati de gelişmiş (büyük ok). (Kaynak: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Arşivi)

na rağmen ülkemizde bulunamadığı gibi dünya piyasasında da kolayca bulunamamaktadır.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET/BT)

PET/BT, BT ile anatomik detay, PET komponenti sayesinde de fonksiyonel bilgi sunar. Kullanılan radyoizotoplar vücuttaki herhangi bir dokuda, dokunun metabolik aktivitesi oranında tutulur. Benzer şekilde kanserde artmış metabolik aktivite daha fazla oranda radyoizotop tutulumu ile sonuçlanır. Böylece normal-anormal doku birbirinden ayrılabilir. Radyoizotopların kantitatif olarak doku tarafından emilme miktarı standardized uptake value (SUV) ile belirtilir (61).

Radyoizotoplar olarak en yaygın flor ile işaretlenmiş glikoz kullanılmaktadır (Fluorodeoxyglucose, 18-FDG). Bu madde metabolik aktivitesi artmış normal dokuda (örneğin egzersiz sonrası kas dokusu), inflamatuvar veya enfeksiyöz süreçte ve kanser dokusunda tutulur. Tutulum miktarına göre (SUV), kanser dokusunu ve diğer süreçleri birbirinden ayırmak mümkün değildir (61). Onkolojide kanserlerin ilk evreleme aşamasında, tedaviye cevabın takibinde ve nüks araştırmasında kullanılmaktadır (62).

FDG-PET'in mesane tümörünün her evresinde kullanımı sınırlıdır. FDG'nin idrarla atılması, tümöral dokunun görünmesini engellemektedir. Bu nedenle tanı aşamasında kullanımı sınırlıdır. Evreleme, yeniden evreleme ve özellikle lenf nodu invazyonu olan mesane kanserinde giderek daha sık kullanılmaya başlayan neo-adjüvan kemoterapiye cevabın takibinde kullanılmaktadır (43).

Sonuç

Daha önce de vurgulandığı gibi mesane kanserinde doğru evrelemenin yapılması hastanın uygun tedaviyi almasını sağlayacaktır. MRI, kas

invaziv mesane kanserini ve kanserin mesane dışına yayılımını ortaya koymada yüksek tanı başarısına sahiptir. DA-MRI, kontrast madde gerektirmeyen ve kısa sürede çekilebilmesi, maliyetinin nispeten daha düşük olması ve yüksek hasta uyumu ile mesane kanserinin kas invazyonunu ortaya koymadaki yüksek doğruluk oranları nedenleri ile preoperatif evrelemede rutin kullanıma girebilir. Bu nedenle primer kanserin evrelemede ve bölgesel lenf nodu taramasında MRI ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir. BT, uzak metastaz araştırılmasında hala ana role sahiptir. Bununla birlikte primer kanserin değerlendirmesindeki rolü sınırlıdır. FDG-PET ise FDG'nin üriner atılımı nedeni ile ilk evrelemede kullanılmayan, şüphe durumunda diğer görüntüleme yöntemlerine destek amacı ile başvurulabilecek yöntem olarak akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.*2008; 58:71–96.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.*2011;61:69-90
3. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology.*2005;66:4-34.
4. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Pathology of tumors of the urinary tract. In: Skinner DG, Lieskovsky G, editors. *Diagnosis and management of genitourinary cancer.* Philadelphia: WB Saunders; 1988. p. 83–117.
5. Lee ST, Lawrentschuk N, Scott AM. PET in prostate and bladder tumors. *Semin Nucl Med.*2012;42:231-46
6. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol.*2009;55:815-25.
7. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A: (Eds): *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th edition. New York, NY: Springer; 2010.
8. MacVicar AD. Bladder cancer staging. *BJU Int.*2000;86:111–22.
9. Takeuchi M, Sasaki S, Naiki T, et al. MR imaging of urinary bladder cancer for T-staging: a review and a pictorial essay of diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging.*2013;38:1299-309.
10. Gilbert SM, Wood DP, Dunn RL, et al. Measuring health-related quality of life outcomes in bladder

- cancer patients using the Bladder Cancer Index (BCI). *Cancer*.2007;109:1756-62.
11. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001;19:666-675.
 12. Dutta SC, Smith JA Jr, Shappell SB, et al. Clinical under staging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *J Urol*.2001;166:490-493.
 13. Ficarra V, Dalpiaz O, Alrabi N, et al. Correlation between clinical and pathological staging in a series of radical cystectomies for bladder carcinoma. *BJU Int*.2005; 95:786-790.
 14. Mehra A, Mansoori D, Taheri Mahmoudi M, et al. A comparison between clinical and pathological staging in patients with bladder cancer. *Urol J*.2004;1:85-89.
 15. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol*.2003; 43:241-245.
 16. Hafeez S, Huddart R. Advances in bladder cancer imaging. *BMC Med*. 2013; 11:104.
 17. Kim JK, Park SY, Ahn HJ, et al. Bladder cancer: analysis of multidetector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology*. 2004; 231:725-731.
 18. Xie Q, Zhang J, Wu PH, et al. Bladder transitional cell carcinoma: correlation of contrast enhancement on computed tomography with histological grade and tumour angiogenesis. *Clin Radiol*.2005;60:215-223.
 19. Gufler H, Schulze CG, Wagner S. Incidental findings in computed tomographic angiography for planning percutaneous aortic valve replacement: advanced age, increased cancer prevalence? *Acta Radiol*.2014;55:420-426.
 20. Itzhak Y, Singer D, Fischelovitch Y. Ultrasonographic assessment of bladder tumors. I. Tumor detection. *J Urol*.1981;126:31-3.
 21. Mitterberger M, Pinggera GM, Neuwirt H, et al. Three-dimensional ultrasonography of the urinary bladder: preliminary experience of assessment in patients with haematuria. *BJU Int*.2007;99:111-6.
 22. Li QY, Tang J, He EH, et al. Clinical utility of three-dimensional contrast-enhanced ultrasound in the differentiation between noninvasive and invasive neoplasms of urinary bladder. *Eur J Radiol*.2012;81:2936-42.
 23. Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: optimizing image interpretation with 3D reconstructions. *Abdom Imaging*.2012; 37:1129-1140.
 24. Dillman JR, Caoili EM, Cohan RH, et al. Comparison of urinary tract distension and opacification using single-bolus 3-phase vs split-bolus 2-phase multidetector row CT urography. *J Comput Assist Tomogr*.2007;31:750-757
 25. Chow LC, Kwan SW, Olcott EW, et al. Split-bolus MDCT urography with synchronous nephrographic and excretory phase enhancement. *AJR Am J Roentgenol*.2007;189:314-322.
 26. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Optimizing detectability of renal pathology with MDCT: protocols, pearls, and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol*.2010;194:1001-1012.
 27. Maheshwari E, O'Malley ME, Ghai S, et al. Split-bolus MDCT urography: upper tract opacification and performance for upper tract tumors in patients with hematuria. *AJR Am J Roentgenol*.2010;194:453-458.
 28. Raman SP, Fishman EK. Bladder malignancies on CT: the underrated role of CT in diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*.2014;203:347-54.
 29. Turney BW, Willatt JM, Nixon D, et al. Computed tomography urography for diagnosing bladder cancer. *BJU Int*.2006;98:345-348.
 30. Martingano P, Stacul F, Cavallaro M, et al. 64-Slice CT urography: 30 months of clinical experience. *Radiol Med*.2010;115:920-935.
 31. Wang LJ, Wong YC, Ng KF, et al. Tumor characteristics of urothelial carcinoma on multidetector computerized tomography urography. *J Urol*.2010;183:2154-2160.
 32. Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol*.2003;180:1045-1054.
 33. Hall TB, MacVicar AD. Imaging of bladder cancer. *Imaging*.2001;13:1-10.
 34. Totaro A, Pinto F, Brescia A, et al. Imaging in bladder cancer: present role and future perspectives. *Urol Int*.2010;85:373-80.
 35. Bindu NS, Nagaraj SH, Dushyant VS. State of the art cross-sectional imaging in bladder cancer. *Curr Probl Diagn Radiol*.2007;36:83-96.
 36. Morgan CL, Calkins RF, Cavalcanti EJ. Computed tomography in the evaluation, staging, and therapy of carcinoma of the bladder and prostate. *Radiology*.1981;140:751-761.
 37. Zhang J, Gerst S, Lefkowitz RA, Bach A. Imaging of bladder cancer. *Radiol Clin N Am*.2005;45:183-205.
 38. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol*.2007;51:137-149.
 39. Svatek RS, Shariat SF, Novara G, et al. Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. *BJU Int*.2011;107:898-904.
 40. Hoosein MM, Rajesh A. MR imaging of the urinary bladder. *Magn Reson Imaging Clin N Am*.2014;22:129-3.
 41. Tekes A, Kamel I, Imam K, et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. *AJR*.2005;184:121-127.

42. Barentsz JO, Ruijs SH, Strijk SP. The role of MR imaging in carcinoma of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol.*1993;160:937–947.
43. de Haas RJ, Steyvers MJ, Fütterer JJ. Multiparametric MRI of the bladder: ready for clinical routine? *AJR Am J Roentgenol.*2014;202:1187–95.
44. Tekes A, Kamel IR, Imam K, et al. MR imaging features of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol.*2003;180:771–777.
45. Yoshida S, Koga F, Kobayashi S, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in management of bladder cancer, particularly with multimodal bladder-sparing strategy. *World J Radiol.*2014;28;6:344–54.
46. Tuncbilek N, Kaplan M, Altaner S, et al. Value of dynamic contrast-enhanced MRI and correlation with tumor angiogenesis in bladder cancer. *AJR Am J Roentgenol.*2009;192:949–955.
47. Schrier BP, Peters M, Barentsz JO, et al. Evaluation of chemotherapy with magnetic resonance imaging in patients with regionally metastatic or unresectable bladder cancer. *Eur Urol.*2006;49:698–703.
48. Johnson RJ, Carrington BM, Jenkins JP, et al. Accuracy in staging carcinoma of the bladder by magnetic resonance imaging. *Clin Radiol* 1990; 41: 258–263.
49. Yoshida S, Koga F, Kawakami S, et al. Initial experience of diffusion-weighted magnetic resonance imaging to assess therapeutic response to induction chemo- radiotherapy against muscle-invasive bladder cancer. *Urology.*2010;75: 387–391.
50. Wu LM, Chen XX, Xu JR, et al. Clinical value of T2-weighted imaging combined with diffusion-weighted imaging in preoperative T staging of urinary bladder cancer: a large-scale, multiobserver prospective study on 3.0-T MRI. *Acad Radiol* 2013; 20:939–946.
51. El-Assmy A, Abou-El-Ghar ME, Refaie HF, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in follow-up of superficial urinary bladder carcinoma after transurethral resection: initial experience. *BJU Int.*2012;110:E622– E627.
52. Wang HJ, Pui MH, Guo Y, et al. Diffusion-weighted MRI in bladder carcinoma: the differentiation between tumor recurrence and benign changes after resection. *Abdom Imaging.* 2014;39:135–141.
53. El-Assmy A, Abou-El-Ghar ME, Mosbah A, et al. Bladder tumour staging: comparison of diffusion and T2-weighted MR imaging. *Eur Radiol.* 2009;19:1575–1581.
54. Halefoglu AM, Sen EY, Tanriverdi O, et al. Utility of diffusion-weighted MRI in the diagnosis of bladder cancer. *Clin Imaging.*2013;37:1077–1083.
55. Kobayashi S, Koga F, Yoshida S, et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in bladder cancer: potential utility of apparent diffusion coefficient values as a biomarker to predict clinical aggressiveness. *Eur Radiol.*2011; 21:2178–2186.
56. Hedgire SS, Pargaonkar VK, Elmi A, et al. Pelvic nodal imaging. *Radiol Clin North Am.*2012;50:1111–25.
57. Papalia R, Simone G, Grasso R, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients selected for radical cystectomy: detection rate of pelvic lymph node metastases. *BJU Int.* 2012;109:1031–1036.
58. Harisinghani MG, Saini S, Hahn PF, et al. MR imaging of lymph nodes in patients with primary abdominal and pelvic malignancies using ultrasmall superparamagnetic iron oxide (Combidex). *Acad Radiol.*1998;5:167–169.
59. Thoeny HC, Triantafyllou M, Birkhaeuser FD, et al. Combined ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging reliably detect pelvic lymph node metastases in normal-sized nodes of bladder and prostate cancer patients. *Eur Urol.*2009;55: 761–769.
60. Deserno WM, Harisinghani MG, Taupitz M, et al. Urinary bladder cancer: preoperative nodal staging with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2004;233:449–456
61. Saksena MA, Dahl DM, Harisinghani MG. New imaging modalities in bladder cancer. *World J Urol.* 2006; 24:473–480.
62. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol.* 2004;22:4357–4368.

Mesane Kanserinde İdrar Belirteçlerinin Son Durumu

6

Uzm. Dr. Melih Balcı • Doç. Dr. Altuğ Tuncel

Giriş

Mesane kanseri (MK) tüm kanserler içerisinde en sık teşhis edilen 11. kanser türüdür. Dünya genelinde insidansı (100.000 kişi-yıl) erkeklerde 8.9 kadınlarda ise 2.2'dir (1). Hastaların yaklaşık olarak %75'inde kanser mukoza [Ta, karsinoma in situ (CIS)] veya submukozaya sınırlıdır (T1). Bu kanserlerin %50 ile %70'inin beş yıllık süre içinde tekrarlaması, %10-15'inin ise kasa invaziv hale gelmesi nedeni ile hastaların birçoğunda ömür boyu takip gerekmektedir (2). MK'nin tanı ve takibinde, sistoskopi ve idrar sitolojisi altın standart yöntemlerdir (1). Sistoskopi, invaziv ve pahalı bir işlemdir, komplikasyon riski vardır ve CIS tanısı genellikle atlanmaktadır. İdrar sitolojisi ise yüksek dereceli MK tanısında makul düzeyde özgüllük ve duyarlılığa sahip iken düşük dereceli kanserlerde duyarlılığı %4-31 oranlarına düşmektedir (3). Bu nedenlerden dolayı, MK'nin tanı ve takibinde yeni idrar belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Bir kanserin tanı ve tedavisinde kullanılan ideal belirteç, yüksek doğruluk oranlarına sahip

olmalı, hızlı ve kolay uygulanabilmeli, ucuz ve non-invaziv olmalıdır. Bu bölümde, MK'nin tanı ve takibinde kullanılan ve kullanılmaya aday belirteçler güncel uluslar arası literatür eşliğinde okuyucu ile paylaşılacaktır.

Ticari Olarak Kullanımda Olan Belirteçler

Nükleer Matris Protein 22 (NMP-22)

Nükleer matris proteinleri, hücre çekirdeğinin yapısal çerçevesinin bir parçasıdır ve çekirdeğin şekli için destek sağlarlar. Bu ailenin bir parçası olan nükleer mitotik aparat protein 22 (NMP-22), malign üroteliyal hücrelerde normal hücrelere oranla daha yaygın olarak bulunmaktadır (4). Apoptozis ile birlikte NMP-22 idrara salınmakta ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında MK'i olan hastalarda anlamlı derecede yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır (4). İdrardaki NMP-22'yi tespit etmek için kullanılan iki farklı test vardır. İlk NMP-22 test kiti; laboratuvar tabanlı, (Matritech, MA, A.B.D.) kantitatif

ölçüm yapar MK'de izlem için Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA)'nin onayı bulunmaktadır. İkinci test olan NMP-22 Bladder Chek™ (Alere, FL, A.B.D.) ise kalitatif ölçüm yapan antikor içerir. MK'nin tanı ve takibinde FDA onayı almıştır.

Kantitatif ölçüm kitinin uygulanabilirliği daha erken çalışmalarla kanıtlanırsa da, çalışmaların çoğu NMP-22 Bladder Chek™ ile yapılmıştır. NMP-22 Bladder Chek™'in avantajı ucuz, kolay uygulanabilir ve sonucu yorumlamak için uzmanlık gerektirmemesidir. MK'nin tanısında NMP-22'nin duyarlılık ve özgüllük oranları sırası ile %68 ve %79'dur (5). Sitoloji ile karşılaştırıldığında düşük evre ve derecedeki kanserlerin tanısını sağladığı için duyarlılığı daha yüksektir (4). MK takibinde ise, 668 hastalık bir seride duyarlılık ve özgüllük sırası ile %50 ve %85 olarak saptanmıştır (6). Bu çalışmada yalnızca sistoskopi ile hastaların %92'sinde nüks saptanır iken sistoskopi'ye NMP-22 eklendiğinde bu oran %99'a çıkmıştır. NMP-22'nin ana dezavantajı, sitolojiye oranla daha düşük özgüllüğe sahip olmasıdır. Çünkü NMP-22 bazı benign durumlarda da ölü üroteliyal hücrelerden de salınmaktadır. Benign inflamatuvar veya enfektif durumlarda, hematüri varlığında, böbrek veya mesane taşlarında, üriner sistemde yabancı cisim varlığında, enstrümantasyonda ve diğer genitoüriner kanserlerde yalancı pozitiflik oranları %80 kadar çıkmaktadır (7).

Bu bölümün yazarları tarafından yapılan bir çalışmada (8), mesane kanseri nedeni ile transüretal rezeksiyon (TUR) yapılan ve kasa invaze olmayan mesane kanseri saptanan 160 hastada, ikincil TUR öncesinde idrar sitolojisi, NMP-22 Bladder Chek™ testi ve her iki testin kombinasyonunun rezidüel kanser saptamadaki etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada, idrar sitolojisinin duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %46.7 ve %81, NMP-22 Bladder Chek™ testinin duyarlılık ve özgüllüğü ise sırası ile %66,7% ve %81 olarak saptanmıştır. Her iki testin kombine

edildiği durumda, duyarlılık ve özgüllük sırası ile %73.3 ve %79 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, ikincil TUR öncesinde rezidüel kanser saptanmasında NMP-22 Bladder Chek™ testinin etkinliğinin sınırlı olduğu, bu testin idrar sitolojisi ile kombine edilmesinin rezidüel kanser saptanmasına ek bir katkı sağlamadığı rapor edilmiştir.

Mesane Kanseri Antijeni (BTA) stat™ & BTA TRAK™

BTA testi, MK'de hücre lizisini önleyen, H proteini ile ilişkili insan komplement faktörünü saptar (9). Günümüzde, klinik kullanımda iki tür BTA testi vardır. Bunlar BTA stat™ ve BTA TRAK™ (Polymedco, NY, A.B.D.)'dir. BTA stat™ testi; kalitatif ölçüm yapar, maliyeti azdır ve kullanımı kolaydır. BTA TRAK™ ise kantitatif ölçüm yapar ve ileri düzey laboratuvar işlemleri gerektirir. BTA stat™ testinin genel duyarlılık ve özgüllük oranları sırası ile %57-83 ve %60-92 olarak rapor edilmiştir (10-12). Kanserinin derecesi arttıkça bu testlerin duyarlılığı artmaktadır.

BTA stat™'in MK'li hastaların takibinde duyarlılığı, özellikle düşük dereceli kanserlerde olmak üzere (%48 vs %13) sitolojiye üstündür (13). Ancak özellikle hematürisi olan hastalar başta olmak üzere benign prostat hiperplazisi, intravezikal Bacillus Calmette Guerin tedavisi, böbrek taşı ve idrar yolu enfeksiyonları yüksek yanlış pozitiflik oranlarına neden olmakta ve BTA stat™ sistoskopi de saptanan kanserlerin yarısını atlamaktadır (7,13). MK'nin tanı ve tedavisinde bu testlerin FDA onayı bulunmaktadır. Primer tümörün tanısından ziyade MK nedeniyle takipli hastalarda sistoskopi ile beraber kullanılması önerilmektedir.

Immunocyt™

Immunocyt™ (Scimedx Corp, NJ, A.B.D.), idrar sitolojisinin duyarlılığını artırmak için tasar-

lanmış bir immünohistokimyasal floresan testtir. Üç floresan-işaretli monoklonal antikör, özel olarak değişici epiteliyal hücre kanserlerinden kaynaklanan antijenleri tespit etmek için kullanılır. Bu antijenler M344, LDQ10 ve 19A211'dir. FDA tarafından yüzeyel MK'nin takibinde onay verilmiştir. Testin değerlendirilmesi için eğitimli personel gerekir, pahalıdır ve doğru bir test için çok sayıda örneğe dökülmüş hücreye ihtiyaç vardır (14,15). Immunocyt™'in genel olarak duyarlılığı %50-100, özgüllüğü ise benign prostat hiperplazisi veya sistit saptanan hastalardaki yüksek yanlış pozitiflik oranları nedeni ile %69-79 aralığında rapor edilmektedir (16-18). Sitoloji ile karşılaştırıldığında, özellikle düşük dereceli kanserler olmak üzere daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak buna karşın düşük özgüllük ve azalmış pozitif öngörü değerleri eşlik etmektedir (19). Bu test, sistoskopi ile birlikte kullanıldığında faydalı olabilir ve yalnızca MK'nin takibinde kullanılmalıdır.

UroVysion™

UroVysion™ (Abbott Molecular Inc, IL, A.B.D.); 3, 7 ve 17. kromozomlardaki aneuploidi'nin ve özellikle p16 kanser baskılayıcı geninde bulunan 9p21 lokus kaybının çok hedefli fluorescense insitu hybridization (FISH) yöntemi ile tanımlanmasına dayanan bir testtir (20). MK'nin tanı ve takibinde FDA onayı bulunmaktadır. FISH testi, sitolojide görülen morfolojik değişiklikler ile moleküler deoksiribonükleik asit (DNA) değişikliklerini kombine eden bir testtir. Bu testte morfolojik olarak anormal minimum 25 hücre değerlendirilir. Eğer 4 veya fazla hücrede kromozom 3, 7 veya 17'de polizomi veya 12 ve üzerindeki hücrede 9p21 kaybı var ise kanser için pozitif kabul edilir. Bununla beraber günümüzde henüz pozitif test için homojen kriter bulunmamaktadır (21). Uluslar arası literatürde yer alan 14 çalışma ve 2477 UroVysion™-FISH testini içeren bir meta analizde, genel duyarlı-

lık UroVysion™ için %86 olarak bulunmuş iken bu oran sitoloji için %61 (%56-66) olarak rapor edilmiştir (21). UroVysion™'un, sitolojiye duyarlılık oranlarındaki üstünlüğü; yüksek dereceli ve özellikle CIS hastalarında daha yüksek saptanmıştır (%100 vs %67). Testin özgüllüğü, sitoloji ile kıyaslanabilecek düzeyde yüksektir (22). Atipik idrar sitolojisi olan 243 MK'li hastanın incelendiği bir çalışmada (23), çok değişkenli analizde pozitif UroVysion™-FISH testinin rekürrens için anlamlı bir prediktör olduğu tespit edilmiştir (p=0.001). Benzer şekilde Seideman ve arkadaşları (24), sistoskopsi normal olup atipik idrar sitolojisi ve pozitif UroVysion™-FISH testi sonucu olan hastaların rekürrense kadar geçen sürelerinin UroVysion™-FISH testi negatif olan hastalardan daha kısa olduğunu tespit etmişlerdir (12.6 ve 17.9 ay). Ancak testin standardizasyon eksikliği, pahalı laboratuvar ekipmanlarının gerekliliği ve özgüllüğünün sitolojiden düşük olması nedeni ile rutin olarak klinik pratikte kullanıma girememiştir.

DENEYSSEL İDRAR BELİRTEÇLERİ

Aurora kinase A (AURKA)

AURKA geni, anöploidi ve kromozom instabilitesi ile ilgili serin/treonin kinaz'ı kodlar. Bu gen, idrarda FISH ile tespit edilir. Kanser hücreleri tarafından eksprese edilir ve düzeyinin artması anöploidinin derecesi ile ilişkilidir (25). Bu testin değerlendirildiği 100 MK, 92 sağlıklı birey ve 56 benign ürolojik hastayı içeren bir çalışmada (25), duyarlılığı %97 özgüllüğü ise %87 olarak bulunmuştur. Gen amplifikasyonunun artışı kanser derecesinin artışı ile ilişkilidir. Bu sonucun başka çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

Survivin

Survivin, apoptozis inhibitör protein gen ailesinin üyesi olan bir anti-apoptotik bir pro-

teindir ve belirgin birçok kanser tiplerinde reekspres edilir. Survivin düzeyi, MK'de yükselmektedir ve MK için umut verici bir belirteç olarak öne sürülmüştür (26,27). İdrarda Survivin gen aktivasyonunun derecesi, MK varlığı, yüksek derece ve ileri patolojik evre ile ilişkilidir (28,29). Yapılan bir çalışmada (30), survivin'in yüksek dereceli kanserlerde duyarlılığı %83 olarak saptanır iken, düşük dereceli kanserlerde duyarlılık %35'e düşmektedir. Özgüllük ise aynı çalışmada %88 olarak bulunmuştur. Sonuçlar umut verici olmakla birlikte, testin standardizasyonunun ve kestirim değerinin olmaması olası klinik kullanımını engellemektedir.

BLCA-1 ve BLCA-4

BLCA-1 ve BLCA-4, MK'de ortaya çıkan nükleer transkripsiyon faktörleridir. BLCA-1, malign olmayan ürotelyum'dan salınmaz (31). BLCA-4 ise hem kanser hem de kansere komşu benign alanlardan salınan ancak malign olmayan mesane alanlarından salgılanmayan bir faktördür (32-34). BLCA-4, idrarda ELISA yöntemi ile ölçülür ve duyarlılığı %89 ile %96 aralığında iken özgüllüğü %100'e yakın olarak bulunmuştur (33,34). BLCA-1'de ise duyarlılık %80 özgüllük ise %87 olarak rapor edilmiştir (31). Her iki belirteç de, kanserin derecesinden etkilenmemektedir. Spinal kord hasarı olan hastaların %19'unda da BLCA-4 seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir. Testin valide edilmesi ve yeni çalışmalar ile sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

Hyaluronik asit (HA) ve hyaluronidaz (HAase)

HA, kanser hücrelerinin adezyonu, proliferasyonu, ve migrasyonunu destekleyen hücre dışı glikozaminoglikandır. Konsantrasyonu diğer bazı kanserlerde de yükselmektedir (35).

Duyarlılığı %61-83, özgüllüğü ise %53.6-90.1 aralığında bulunmuştur (36-37). HA'nın küçük parçacıkları anjiogenezi tetikler ve HAase tarafından üretilirler. HAase'in yüksek dereceli kanserlerde %81.5 duyarlılık ve %83.8 özgüllük oranları olduğu bildirilmiştir (38). Her iki testin kombine edildiği bir çalışmada (39), tüm kanser derecelerinde duyarlılığı %90'ın üzerinde tespit edilmiştir. Ancak doğruluğu düşük dereceli tümörlerde idrar sitolojisinden daha düşük saptanmıştır. Bu testin klinik uygulanabilirliğini belirlemek için daha hassas ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mikrosatellit analizleri

MK'i olan hastalarda en sık görülen genetik değişiklik kromozom 9'da heterojenite kaybıdır (40). Ancak kromozom 4p, 8p, 9p, 11p, ve 17p'de de heterojenite kaybı sık görülür (41, 42). Bu heterojenite kayıpları, neoplastik süreçlerde biyobelirteç olarak kullanılabilir. Birkaç çalışmada, mikrosatellit belirteçler idrarda analiz edilmiştir ve duyarlılığı %72-97, özgüllüğü ise %80-100 olarak bulunmuştur (40, 43) Mikrosatellit belirteçler, düşük dereceli ve düşük evre kanserlerde idrar sitolojisinden daha iyi görünmektedir. Mikrosatellit belirteçler, düşük dereceli kanserlerde rekürrensleri %80'e varan oranlarda tahmin edebilmektedir, ancak duyarlılığı yetersizdir (44).

Telomeraz

Telomeraz, telomerleri sentezleyerek kromozomal instabilitede rol alan bir ribonükleoprotein enzimdir (45). Malign neoplazilerin (MK dahil) telomeraz ürettiği gösterilmiştir. Böylece telomerler tekrar oluşturulmakta hücre ölümünden korunmaktadır (46, 47). MK'nin tespitinde telomeraz testinin genel olarak duyarlılığı %7 ile %100, özgüllüğü ise %24 ile %90 aralığındadır (48, 49)

Mikro ribonükleik asit (Mikro RNA) belirteçleri

MikroRNA'lar, transkripsiyon sonrasında gen ekspresyonunu düzenleyen kodlayıcı olmayan RNA'lardır (50). İdrarda stabil olmaları ve küçük boyutlarına bağlı nükleaz degradasyonuna karşı daha da stabil olmaları nedeni ile ideal bir mesane belirteci olarak kullanılabilirler (51). İdrarda birçok nükleaz vardır ve mRNA ekspresyonunu analiz eden birçok test hedef degradasyonu nedeni ile başarılı olamamaktadır. Yakın zamanda, idrarda MikroRNA ekspresyonu rapor edilmiş ve miRs-126/182/199a upregülasyonunun sağlıklı ve MK'li hastaları birbirinden ayırt ettiği tespit edilmiştir (52). Normal ve malign üroteliumda bu MikroRNA'ların ekspresyonunu ayırt etmede yetersizlik olmasına rağmen, mi-126 ve 182 kombinasyonu MK olgularının %77'inde tespit edilmiştir (53). Bu belirteçler için daha fazla çalışmaya gereksinim bulunmaktadır.

DNA metilasyon belirteçleri

DNA metilasyonu, en çok çalışılan epigenetik mekanizmalardan biridir ve çoğunlukla promotör bölgede lokalize CpG'den zengin bölgelerde ortaya çıkarak gen inaktivasyonuna neden olur (54). CpG hipermetilasyonu, normal hücrelerde olmaz ancak bazı metile olmuş genler MK gelişimi ile ilişkilidir (55-57). Transkripsiyon faktörü (SOX1), a spesifik LINE-1 element, ve interlökin-1 reseptör ilişkili kinaz 3 (IRAK3)'ü içeren panelde erken rekürrens sitoloji ve sistoskopiden daha yüksek oranda saptanmıştır (58). OTX1, ONECUT2 ve OSR1, FGFR3 ile kombine çalışıldığı bir çalışmada duyarlılık %79 özgüllük ise %77 olarak bulunmuştur (59). Yeni bir çalışmada ise (60) histone deacetylases (HDAC)-1 ve HDAC-2 overekspresyonunun yüksek dereceli MK ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca başka bir çalışmada KLF4

downregülasyonunun hastalık progresyonu ve erken rekürrens ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir (61).

İnsan karsinoembriyjenik antijen ile ilişkili hücre adezyon molekülü 1 (CEACAM1)

CEACAM1, proanjiojenetik aktivitesi olan bir hücre adezyon molekülüdür. Normal mesane üroteliumu lüminal yüzeyinden ekspres edilen CEACAM1, MK'li hücrelerinde downregüle edilir iken eş zamanlı olarak komşu kan damarlarının endotelinde upregüle edilir (62). CEACAM1 ekspresyonundaki bu değişikliğe proanjiojenik ve prolenfanjiogenik faktör upregülasyonu eşlik eder. Yapılan bir çalışmada (62), CEACAM1'in idrarda tespit edilebildiği ve MK varlığı ve ileri evre ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Eşik değeri 110nm/ml olarak alındığında %74 duyarlılık ve %95 özgüllük rapor edilmiştir.

Sonuç

MK'de idrar belirteçleri ile ilgili çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Ancak bugüne kadar, hiçbir belirteç yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Birkaç belirteç idrar sitolojisi ile karşılaştırıldığında yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen, bunların birçoğu düşük özgüllük oranlarına sahiptir. Ayrıca bu belirteçlerin kullanımı ile ilgili olarak maliyet-etkinlik açısından da çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gelecekte idrar belirteçlerinin kombinasyonları ile daha iyi sonuçlar elde edilebilir. Bununla beraber, güvenilir bir idrar belirteci bulununcaya kadar MK'nin tanı ve takibinde altın standart Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu'nda (1) belirtildiği gibi, sistoskopi ve idrar sitolojisidir. Mesane kanserinde idrar belirteçleri henüz kılavuzda herhangi bir öneri derecesine sahip değildir.

KAYNAKLAR

1. M. Babjuk, A. Böhle, M. Burger, et al. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). European Association of Urology 2015. <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
2. Witjes JA, Hendricksen K. Intravesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and long-term results. *Eur Urol.* 2008;53:45–52.
3. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology.* 2003;61:109–18.
4. Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, et al. Urine markers for detection and surveillance of bladder cancer. *Urol Oncol.* 2014;32:222–9.
5. Lucca I, de Martino M, Klatte T, et al. Novel Biomarkers to Predict Response and Prognosis in Localized Bladder Cancer. *Urol Clin North Am.* 2015;42:225–33.
6. Grossman HB, Soloway M, Messing E, et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA.* 2006;295:299–305.
7. Sharma S, Zippe CD, Pandrangi L, et al. Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. *J Urol.* 1999;162:53–7.
8. Balci M, Tuncel A, Guzel O, et al. Use of the nuclear matrix protein 22 Bladder Chek test™ in the diagnosis of residual urothelial cancer before a second transurethral resection of bladder cancer. *Int Urol Nephrol.* 2015;47:473–7.
9. Babjuk M, Kostırova M, Mudra K, et al. Qualitative and quantitative detection of urinary human complement factor H-related protein (BTA stat and BTA TRAK) and fragments of cytokeratins 8, 18 (UBC rapid and UBC IRMA) as markers for transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2002;41:34–9.
10. Landman J, Chang Y, Kavalier E, et al. Sensitivity and specificity of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology.* 1998;52:398–402.
11. Sharma S, Zippe CD, Pandrangi L, et al. Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. *J Urol.* 1999;162:53–7.
12. Leyh H, Mazeman E. Bard BTA test compared with voided urine cytology in the diagnosis of recurrent bladder cancer. *Eur Urol.* 1997;32:425–8.
13. Raitanen MP. The role of BTA stat test in follow-up of patients with bladder cancer: results from Finn Bladder studies. *World J Urol.* 2008;26:45–50.
14. Greene KL, Berry A, Konety BR. Diagnostic utility of the Immuno-Cyt/uCyt+ test in bladder cancer. *Rev Urol.* 2006;8:190–7.
15. Li HX, Li M, Li CL, et al. ImmunoCyt and cytokeratin 20 immunocytochemistry as adjunct markers for urine cytologic detection of bladder cancer: a prospective study. *Anal Quant Cytol Histol.* 2010;32:45–52.
16. Olsson H, Zackrisson B. Immunocyt a useful method in the follow-up protocol for patients with urinary bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol.* 2001;35:280–2.
17. Vriesema JL, Atsma F, Kiemeny LA, et al. Diagnostic efficacy of the immunocyt test to detect superficial bladder cancer recurrence. *Urology.* 2001;58:367–71.
18. Pfister C, Chautard D, Devonec M, et al. Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology: results of a French multicenter study. *J Urol.* 2003;169:921–4.
19. Pfister C, Chautard D, Devonec M, et al. Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology: results of a French multicenter study. *J Urol.* 2003;169:921–4.
20. Junker K, Boerner D, Schulze W, et al. Analysis of genetic alterations in normal bladder urothelium. *Urology.* 2003;62:1134–8.
21. Hajdinjak T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: meta-analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. *Urol Oncol.* 2008;26:646–51.
22. Yoo JH, Suh B, Park TS, et al. Analysis of fluorescence in situ hybridization, mtDNA quantification, and mtDNA sequence for the detection of early bladder cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 2010;198(2):107–117.
23. Kim PH, Sukhu R, Cordon BH, et al. Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. *BJU Int.* 2014;114:354–9.
24. Seideman C, Canter D, Kim P, et al. Multicenter evaluation of the role of UroVysion FISH assay in surveillance of patients with bladder cancer: does FISH positivity anticipate recurrence? *World J Urol.* 2014 [Epub ahead of print].
25. Park HS, Park WS, Bondaruk J, et al. Quantitation of Aurora kinase A gene copy number in urine sediments and bladder cancer detection. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1401–11.
26. Schultz IJ, Witjes JA, Swinkels DW, et al. Bladder cancer diagnosis and recurrence prognosis: comparison of markers with emphasis on survivin. *Clin Chim Acta.* 2006;368:20–32.
27. Margulis V, Lotan Y, Shariat SF. Survivin: a promising biomarker for detection and prognosis of bladder cancer. *World J Urol.* 2008;26:59–65.
28. Schultz IJ, Kiemeny LA, Karthaus HF, et al. Survivin mRNA copy number in bladder washings predicts tumor recurrence in patients with superficial urothelial cell carcinomas. *Clin Chem.* 2004;50: 1425–8.
29. Shariat SF, Casella R, Khoddami SM, et al. Urine detection of survivin is a sensitive marker for the

- noninvasive diagnosis of bladder cancer. *J Urol.* 2004;171:626–30.
30. Horstmann M, Bontrup H, Hennenlotter J, et al. Clinical experience with survivin as a biomarker for urothelial bladder cancer. *World J Urol.* 2010;28:399–404.
 31. Myers-Irvin JM, Landsittel D, Getzenberg RH. Use of the novel marker BLCA-1 for the detection of bladder cancer. *J Urol.* 2005;174:64–8.
 32. Konety BR, Nguyen TS, Dhir R, et al. Detection of bladder cancer using a novel nuclear matrix protein, BLCA-4. *Clin Cancer Res.* 2000;6:2618–25.
 33. Van Le TS, Miller R, Barder T, et al. Highly specific urine-based marker of bladder cancer. *Urology.* 2005;66:1256–60.
 34. Van Le TS, Myers J, Konety BR, et al. Functional characterization of the bladder cancer marker, BLCA-4. *Clin Cancer Res.* 2004;10:1384–91.
 35. Knudson W, Biswas C, Li XQ, et al. The role and regulation of tumour-associated hyaluronan. *Ciba Found Symp.* 1989;143:150–9.
 36. Kramer MW, Golshani R, Merseburger AS, et al. HYAL-1 hyaluronidase: a potential prognostic indicator for progression to muscle invasion and recurrence in bladder cancer. *Eur Urol.* 2010;57:86–93.
 37. Lokeshwar VB, Obek C, Pham HT, et al. Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: markers for bladder cancer detection and evaluation of grade. *J Urol.* 2000;163:348–56.
 38. Lokeshwar VB, Block NL. HA-HAase urine test. A sensitive and specific method for detecting bladder cancer and evaluating its grade. *Urol Clin North Am.* 2000;27(1):53–61.
 39. Hautmann SH, Lokeshwar VB, Schroeder GL, et al. Elevated tissue expression of hyaluronic acid and hyaluronidase validates the HAAaseurine test for bladder cancer. *J Urol.* 2001;165:2068–74.
 40. van Rhijn BW, Lurkin I, Kirkels WJ, et al. Microsatellite analysis—DNA test in urine competes with cystoscopy in followup of superficial bladder carcinoma: a phase II trial. *Cancer.* 2001;92:768–75.
 41. Czerniak B, Chaturvedi V, Li L, et al. Superimposed histologic and genetic mapping of chromosome 9 in progression of human urinary bladder neoplasia: implications for a genetic model of multistep urothelial carcinogenesis and early detection of urinary bladder cancer. *Oncogene.* 1999;18:1185–96.
 42. Knowles MA, Elder PA, Williamson M, et al. Allelotype of human bladder cancer. *Cancer Res.* 1994;54:531–8.
 43. von Knobloch R, Hegele A, Brandt H, et al. Serum DNA and urine DNA alterations of urinary transitional cell bladder carcinoma detected by fluorescent microsatellite analysis. *Int J Cancer.* 2001;94:67–72.
 44. Roupert M, Hupertan V, Yates DR, et al. A comparison of the performance of microsatellite and methylation urine analysis for predicting the recurrence of urothelial cell carcinoma, and definition of a set of markers by Bayesian network analysis. *BJU Int.* 2008;101:1448–53.
 45. Morin GB. The human telomere terminal transferase enzyme is a ribonucleoprotein that synthesizes TTAGGG repeats. *Cell.* 1989;59:521–9.
 46. Ito H, Kyo S, Kanaya T, et al. Expression of human telomerase subunits and correlation with telomerase activity in urothelial cancer. *Clin Cancer Res.* 1998;4:1603–8.
 47. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science.* 1994;266:2011–5.
 48. Cassel A, Rahat MA, Lahat N, et al. Telomerase activity and cytokeratin 20 as markers for the detection and followup of transitional cell carcinoma: an unfulfilled promise. *J Urol.* 2001;166:841–4.
 49. Cheng CW, Chueh SC, Chern HD. Diagnosis of bladder cancer using telomerase activity in voided urine. *J Formos Med Assoc.* 2000;99:920–5.
 50. Catto JW, Alcaraz A, Bjartell AS, et al. MicroRNA in prostate, bladder, and kidney cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2011;59:671–81.
 51. Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol.* 2007;9:654–9.
 52. Hanke M, Hoefig K, Merz H, et al. A robust methodology to study urine microRNA as tumor marker: microRNA-126 and microRNA-182 are related to urinary bladder cancer. *Urol Oncol.* 2010; 28:655–61.
 53. Catto JW, Miah S, Owen HC, et al. Distinct microRNA alterations characterize high and low-grade bladder cancer. *Cancer Res.* 2009;69:8472–81.
 54. Clark SJ, Melki J. DNA methylation and gene silencing in cancer: which is the guilty party? *Oncogene.* 2002;21(35):5380–7.
 55. Marsit CJ, Karagas MR, Andrew A, et al. Epigenetic inactivation of SFRP genes and TP53 alteration act jointly as markers of invasive bladder cancer. *Cancer Res.* 2005;65:7081–5.
 56. Yates DR, Rehman I, Abbod MF, et al. Promoter hypermethylation identifies progression risk in bladder cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2046–53.
 57. Yu J, Zhu T, Wang Z, et al. A novel set of DNA methylation markers in urine sediments for sensitive/specific detection of bladder cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:7296–304.
 58. Su SF, de Castro Abreu AL, Chihara Y, et al. A panel of three markers hyper- and hypomethylated in urine sediments accurately predicts bladder cancer recurrence. *Clin Cancer Res.* 2014;20:1978–89.
 59. Kandimalla R, Masius R, Beukers W, et al. A 3-plex methylation assay combined with the FGFR3 mutation assay sensitively detects recurrent bladder cancer in voided urine. *Clin Cancer Res.* 2013;19:4760–9.
 60. Poyet C, Jentsch B, Hermanns T, et al. Expression of histone deacetylases 1, 2 and 3 in urothelial bladder cancer. *BMC Clin Pathol.* 2014;14:10.

61. Li H, Wang J, Xiao W, et al. Epigenetic inactivation of KLF4 is associated with urothelial cancer progression and early recurrence. *J Urol.* 2014;191:493–501.
62. Tilki D, Singer BB, Shariat SF, et al. CEACAM1: a novel urinary marker for bladder cancer detection. *Eur Urol.* 2010;57:648–54.

Mesane Kanserinin Transüretral Rezeksiyonu: Teknik İpuçları

7

Prof. Dr. Haluk Erol • Uzm. Dr. Ercan Kazan

Giriş

Olgu-1: Mesanede sol orifisin 1.5 cm medialinde, trigon arkasında 2 cm'lik soliter kanser (saplı, papiller yapıda, makroskopik görünüm: düşük dereceli, Ta)

Olgu-2: Mesane sağ yan duvarda, üzeri kalsifiye sesil kanser (taban çapı 1,5 cm, etrafı hiperemik ve düzensiz). Mesanede benzer düzensiz hiperemik alanlar mevcut. (makroskopik görünüm: yüksek dereceli T1).

Bu iki olgunun kliniği ve ultrasonografik hatta tomografik bulguları benzer olsa da patoloji ve prognozu aynı değildir. Bu farklılık, tedavi edici yaklaşımda da teknik ya da teknolojik farklılıkları gerektirir mi?

Mesane kanseri, erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise onuncu en sık malignitedir (1). Yaşa göre standardize edilmiş insidansı, erkekler için 11/100,000; kadınlar için ise 2.5/100.000'dir.

Mortalite hızı ise erkekler için 4/100,000; kadınlar için 1.1/100,00'dir (2). Tüm olguların %75-85'i mukozaya (Ta, karsinoma insitu [CIS]) veya submukozaya (T1) sınırlıdır (Kasa invaze olmayan kanser) (3).

Mesane kanserine yaklaşımın ilk aşaması ve altın standardı olan transüretral rezeksiyon (TUR-M), ilk kez Jones ve Swinney tarafından 1962 yılında tarif edilmiştir ve en sık uygulanan ürolojik kanser cerrahisi olarak bilinir (4). Mesane kanserinin sıklık ve mortalite dışında 3 önemli özelliği bu yazının gerekçesini oluşturmaktadır: TUR-M operasyonu onkolojik cerrahi prensiplere uymayan özellikler taşımaktadır (5,6); hastalık sık nüksetmektedir ve mesane kanseri tedavisi, solid malign kanser tedavileri içinde en pahalı olanıdır (7,8). Bu özellikler birbiri ile ilişkili olduğundan ve TUR-M düzeltilebilir/geliştirilebilir bir faktör olarak kilit rol oynadığından, TUR-M kalitesini ve etkinliğini artırmaya yönelik ipuçları aşağıdaki başlıklar altında derlenmiştir.

- A) TUR-M'nin amacı ve uygulanış standardı
- B) Zor/özel TUR-M senaryoları ve olası çözümleri
- C) TUR-M'nin onkolojik prensiplerle uyuşmayan yönleri ve yetersizlikleri
- D) TUR-M'nin yetersizlikleri için çözüm seçenekleri
- E) TUR-M kalitesini iyileştirmek için teknik seçenekler
- F) TUR-M kalitesini iyileştirmek için teknolojik seçenekler
- G) TUR-M kalitesini iyileştirmek için deneyim ve eğitimin önemi

A) TUR-M'nin amacı ve uygulanış standardı

Hem tanı hem de tedavi amacı ile yapılır (3,4,9-11). Tanı ile görülebilen tüm kanserlerin ve kuşku lezyonların histopatolojik tipi, derece ve evrelemesi, CIS ve displazi varlığı ve risk grubunun tayini ile prognoz öngörüsü amaçlanmaktadır. Tedavi ile görülebilen ve çıkartılabilecek olan tüm papiller lezyonların tamamen temizlenmesi amaçlanmaktadır (12).

TUR-M, mesane kanserinin ilk değerlendirme aracı olarak tedavinin yönetimi ve hastalığın prognozu hakkında kritik bilgi vermektedir (11,13-16). Bilgi vermenin ötesinde, tam yapılan bir rezeksiyonun kanserin yönetiminde, nüks oranlarını azaltması ve intravezikal tedavilere yanıtı arttırması gibi anlamlı katkı sağlaması söz konusudur (11,12). Kuşkusuz tüm bu amaçlar "*primum non nocere- önce zarar verme*" ana kuralı ile dengelenerek uygulanmalıdır.

Bugün için standart olarak görülen donanım, beyaz ışık kaynağı ve optik kablo, video endoskopik kamera ve kayıt sistemi, farklı lensler (30 ve 70 derece), monopolar enerji ve 26 ya da 28F (uygun olan en ufak boy) devamlı irrigasyon sağlayan bir rezektoskopdur (1,17,18). Cold-cup (soğuk) biyopsi forsepsi, üretrotom,

evakuatör ve dilatatörler masada hazır bulunması gereken diğer enstrümanlardır. Rezeksiyonda kullanılan elektrotlar (tungsten loop) dik açılı ve geniş açılı (cerrah tarafından geniş açılı hale getirilmiş) seçenekleri içermeli ve yedekli olmalıdır. Enerji kaynağının gücü kesme işlemi için 50W, koagülasyon işlemi için 40W olarak ayarlanmalı ancak performansa göre modifiye edilmelidir.

Anestezi: Genel anestezi ya da bölgesel anestezi veya bunların birlikte kullanılması mümkündür (17). Amaç uygun analjezi ve gevşeme sağlanmasıdır. Hastanın bilinçli olması, intraperitoneal perforasyon durumunda karın ağrısı ve omuz başı ağrısının ipucu olmasına imkân sağlarken hastanın işbirliği gösteremediği uyumsuz davranışları perforasyon riskini yükseltebilir. TUR-M işleminde perforasyon riskini yükselten obturator sinir uyarılmasına bağlı refleksin önlenmesi ile ilgili blok uygulamaları aşağıda özel durumlar başlığı altında ele alınacaktır.

Sisto-üretroskopi ve rezeksiyon sistematik uygulanmalıdır. Kılavuzlarda da önerildiği hali ile temel basamaklar şu şekilde sıralanabilir (10,17,18): Öncelikle anestezi altında bimanuel palpasyon ile başlanmalıdır. Daha sonra mümkün olan en ufak çaplı enstrüman ile direkt görüş altında endoskopi başlamalı ve üretra'nın inspeksiyonu yapılmalıdır.

Sitolojik değerlendirme mesane kanserli hastanın değerlendirmesinde önemli bir araçtır. En kaliteli örnek endoskopi sırasında, normal serum fizyolojik kullanımı aşamasında ve kibarca yapılan yıkama ile elde edilebilir (17). %70 alkol ile yarı yarıya oranlarda saklanarak en genç sekiz saat içinde incelenmesi önerilir.

Değişik açılı optikler yardımı ile tüm üroepitel incelenmeli, şüpheli durumlarda cold-cup veya rezeksiyon ile biyopsiler alınmalıdır. Normal görünümlü mukozadan rastgele biyopsi önerilmemektedir (10). CIS yakalama oranları,

özellikle düşük riskli olgularda %2'in altındadır (*Kanıt Düzeyi 2a*). Ancak pozitif sitolojiye rağmen sistoskopik olarak görünür kanser saptanmadığı durumlarda, üst üriner sistemin değerlendirmesine ek olarak rastgele biyopsi önerilmektedir. Bu durumda trigon, kubbe, ön, arka ve yan duvarlar örneklenmelidir. Prostatik üretranın tutulma riski, mesane boynu ve trigonun tutulduğu olgularda, CIS ve çoklu kanser varlığında daha yüksektir. Böyle durumlarda veya pozitif sitolojiye rağmen mesane temiz bulunursa prostatik örnekleme önerilmektedir. Prostatik biyopsiler, veru montanum'un proksimalinden saat 5 ve 7 arasında rezeksiyon ile alınabilir. İnvazyon kuşkusu uyandırmayan prostatik üretral lezyonlar için cold-cup seçeneği de kullanılabilir (10).

Rezeksiyon aşamasında temel iki strateji söz konusudur: 1) Küçük kanserler için (<1cm) "en bloc" kesim. Bu yöntemle, tüm kanser ve altındaki mesane duvarı tek parça olarak alınmaktadır. 2) Daha büyük kanserler için "aşamalı" olarak öncelikle ekzofitik kanser, daha sonra altındaki mesane duvarı ve detrüsr kası ve son olarak da rezeksiyon alanının kenarları ayrı ayrı kesilmeli ve ayrı kaplar ile patolojiye gönderilmelidir. Bu şekilde hem dikey hem de yatay tutulum değerlendirilmekte ve rezeksiyonun etkinliği artmaktadır (*Kanıt Düzeyi: 3*)(10). Görünüm itibarı ile düşük dereceli olan ve önceden Ta (düşük dereceli) olduğu bilinen küçük kanserlerde derin rezeksiyon gerekli değildir. Derin rezeksiyon için önerilen yöntem, bir noktada derinleşmekten çok tabanın tabaka tabaka derinleşmesidir. Rezeksiyonun tam olması için derin kas lifleri arasında parlak sarı yağ dokusunun görülür olması önerilmektedir. İnfiltrat olmuş yağ dokusu daha sert ve kesilmesi daha kolay iken 'normal' yağ dokusunun rezeksiyonu daha güç olmaktadır. Ancak her zaman derin örnek eldesinin getirisi, perforasyon riski ile dengelenmelidir (11).

Lezyon kenarındaki normal görünümlü mukozada yapılacak rezeksiyonun genişliği için 1-2 cm'lik bir sınır önerilmektedir. Genişlik özellikle sesil kanserler için yüksek tutulmalıdır. Bazı kanserlerde invazyon tek bir ana kök ile bazı kanserlerde ise saçaklı daha geniş uzanımlarla gerçekleşebilmektedir (11). Rezeksiyon genişliği kanserin genişliği ile orantılı olmalıdır. Bu konuda alt sınır olarak 8 mm'lik bir normal mukozanın rezeksiyonu ile lokal nüks oranının %58'den %19'a indirilebildiği bildirilmiştir (18).

Daha ufak (<5 mm) papiller kanserler için bir diğer yöntem olarak cold-cup biyopsi forsepsi de kullanılabilir (18). Bu şekilde elektrotun ucundan daha ufak bir tümörün artefakt oluşmadan patolojiye gönderilmesi mümkün olabilmektedir. Böyle lezyonlar için bir seçenek de doğrudan fulgurasyondur. Hatta önceki patolojileri Ta ve düşük dereceli olan takipli bir hastada, görünümü bu patoloji ile uyumlu lezyonların fulgurasyonu bir seçenektir (11). Bu işlemin ofis düzeyinde, hatta anestezi/siz/lokal anestezi ile bükülebilir endoskop ve lazer yardımı ile yapılması maliyet stratejisi olarak önerilmektedir (10,11).

Doku hasarını ve artefaktı önlemek amacı ile rezeksiyon sırasında koterizasyon mümkün olduğunca az kullanılmalıdır. Ancak rezeksiyon sonrasında tam bir hemostaz sağlanmalıdır. Bu aşamada da damarsal yapıların seçici olarak yakılması ile aşırı koterizasyon ve buna bağlı mesane kontraktüründen sakınılmalıdır. Özellikle striktür oluşmaması için üreter orifisleri ve civarında koterizasyon uygulanmamalıdır. Alternatif bir yöntem olarak tüm kanser tabanının roller elektrot yardımı ile fulgurasyonu da önerilmektedir (17).

TUR-M öncesinde palpasyon bulgusu olanlarda ve daha önce yapılmamış olan olgularda bimanuel palpasyon tekrarlanmalıdır. Tüm bulgular bir mesane diyagramına işlenmeli ve cerrah tarafından operasyon raporunda detaylı

olarak (makroskopik görünüm, sayı, lokalizasyon ve rezeksiyonun tam olup olmadığı) tarif edilmelidir. Benzeri bilgiler patolojik istem formlarında da yer almalıdır.

En bloc rezeksiyon tekniğinin kullanım şartları için farklı büyüklük sınırları da bildirilmektedir (<3cm gibi). Kanseri fragmentasyonunun olmaması, artefaktın az olması, uzaysal oryantasyonun sağlanarak patolojik değerlendirilmenin daha sağlıklı olması gibi avantajları olan bu yöntem aşağıda kaliteyi yükseltecek teknikler arasında daha detaylı olarak ele alınacaktır.

Kullanılacak elektrot looplarının seçimi tümörün lokalizasyonuna göre yapılmalıdır (18). Dik açılı looplar trigon, mesane boynu ve ön duvar için uygun iken, arka duvar ve yan duvarlar için geniş açılı looplar tercih edilmelidir. Standart loopların dışında geliştirilmiş olan ancak bulunmaları her zaman mümkün olmayan loop ve kullanım şekilleri aşağıda kaliteyi iyileştirecek teknolojik seçenekler başlığı altında sunulacaktır.

B) Zor/özel TUR-M senaryoları ve olası çözümleri

Bu başlık altında hastanın ortopedik kısıtlılıkları, üretral darlık, dev mesane varlığı ve anti-koagülan kullanım zorunluluğu gibi hastaya ait özellikler; kanserin yaygınlığı, kas tutulumu gibi özellikleri ve kanserin lokalizasyonunun yarattığı zorluklar ve obturator refleksi ele alınacaktır.

Litotomi pozisyonu verilemeyecek düzeydeki vertebral sınırlılıklarda ve alt ekstremitelerdeki spastisite ya da kontraktürlerde, ortopedi ve travmatoloji uzmanlarından yardım alınarak ve yastık, askı vb destekler kullanılarak çözüm aranmalıdır. Bu önlemler ile pozisyon verilmesine rağmen rezektoskopun boyunun yetersiz kaldığı olgularda üreterorenoskop (URS) ve lazer probu ile fulgurasyon bir seçenek

oluşturabilir. URS yerine bükülebilir sistoskop da kullanılabilir. Bükülebilir sistoskop, rijid endoskop ile erişilemeyen veya etkili rezeksiyon uygulanamayan -mesane boynu gibi- lokalizasyonlar için de seçenek oluşturur. Üretral darlıkların rezektoskop geçişine izin verecek kalibre kadar genişletilmesi güvenli bulunmayan durumlarda, dilatasyon sonrasında rezeksiyon işlemi ertelenmeli ve üretral iyileşmeye zaman verilmelidir. Üretral pasajın sağlanmadığı durumlarda ise öncelikle perineal üretrastomi açılmalıdır. Bu yaklaşım, konjenital veya edinysel nedenlerle mesanenin aşırı büyüdüğü ve mesanenin boşaltılması ya da suprapubik manipülasyon yardımına rağmen (urakusun izin vermemesine bağlı) rezektoskopun erişemeyeceği kadar yüksek yerleşimli kanserler için de akılda tutulmalıdır. Böyle durumlarda parsiyel sistektomi de bir alternatif oluşturabilir. Parsiyel sistektomi, uygun lokalizasyondaki divertikül içi kanserler için de bir seçenektir. Ancak divertikülün yerinin uygun olmaması durumunda radikal sistektomi tercih edilmelidir. Divertikül kanserleri ufak olmaları durumunda cold-cup veya rezeksiyon sonrasında fulgurasyon ile de yönetilebilirler.

Orifisi tutan kanserlerin oluşturduğu riskler, skar dokusuna bağlı darlık ve obstrüksiyon veya tam aksine bozulan antireflü mekanizmasına bağlı reflü gelişimidir (13). Her iki durumda da hidronefroz gelişimi, reflü durumunda ayrıca üst sistemde artmış malignite olasılığı söz konusudur. Darlık gelişiminin önlenmesi için önerilen yöntem, bu bölgede sadece kesme işlemi yapılması ve koterizasyonun seçici olarak kullanılmasıdır. Reflü olasılığı için ise üst sistemin daha yakın takibi önerilmektedir (13).

Antikoagülan kullanımının kesilmesinin sakinliği olduğu durumlarda fraksiyone heparin kullanımına geçiş veya alternatif olarak lazer kullanımını düşünülebilir.

Kas tutulumu için standart çözüm radikal sistektomidir. TUR-M seçeneği radikal cerrahi-

nin uygun olmadığı komorbidite durumlarında gündeme gelir (13,17). Benzer şekilde yaygın ve tekrarlayan yüzeysel kanser olguları için de radikal sistektomi seçeneği progresyon gelişmeden akla getirilmelidir.

Obturator refleks ve buna bağlı artan perforasyon riski: Posterolateral yerleşimli kanserlerin elektrokoter ile rezeksiyon sırasında obturator sinirin uyarılması ile refleks olarak o taraf bacağı ani bir adduksiyon hareketi yapar. Bacağın bağlı olmasına rağmen, bu kasılmaya bağlı kalça hareketi perforasyona yol açabilir. Bu riskin önlenmesi için mesane doluluğu azaltılmalı ve enerjinin gücü düşürülmelidir (17). Bunun dışında monopolar enerji kullanımında elektrik devresinin tamamlandığı uç olan koter plağının hastanın diğer tarafına yerleştirilmesi, kanserin aksi tarafa doğru masanın döndürülerek mesanenin pelvik duvardan uzaklaştırılması gibi ek önlemler alınabilir (19). Ancak en önemli önlem öncelikle bu olasılığı akla getirmektir. Lateral duvarlardaki rezeksiyon sırasında her zaman dikkatli davranılmalı, loop dokuya temas etmeden önce elektrik verilerek reaksiyon test edilmelidir (13). Riskli bölgenin rezeksiyonu diğer bölgeler tamamlandıktan sonraya bırakılmalıdır. Genel anestezi ve total kas gevşemesi bir diğer seçenektir.

Tüm bu önlemlere rağmen yeterli bir rezeksiyon yapılamıyor ise veya kontrollü bir perforasyon oluşmuş ise cold-cup forseps yardımı ile örnekleme sonrasında fulgurasyon yapılarak işlem sonlandırılmalıdır. Bir sonraki girişim öncesinde obturator blokaj yapılmalıdır.

Obturator sinir iletisini engellemek için lumbo-sakral pleksus bloğu veya tek sinir bloğu seçenekleri vardır. Prentiss, bölgesel olarak obturator sinir bloğunu ilk uygulayandır (19). Bugün sinir stimülasyonu ile birlikte kullanılması, sinirin lokalizasyonu ve blokajın gösterilmesi için avantaj sağlamaktadır (20). Sinir stimülasyonu kullanılması ile başarı %85'lerden

%95'lere yükselmektedir. Hem motor hem de duyuşsal olan sinirin, motor blokajı için lidokainin konsantrasyonu %1 den daha yüksek olmalıdır. Daha uzun etki için marcaine kullanımı veya epinefrin ile kombinasyonu yapılabilir (20). Obturator sinir blokajının bir diğer yöntemi de ultrason eşliğinde adduktor longus ve adduktor brevis kasları arasındaki fascial boşluğa 20 ml epinefrinli %1'lik lidokain enjeksiyonudur (1). Bu yöntemle %96 oranında blokaj elde edilmiştir. Ürologların uygulayabileceği bir yöntem olarak transüretal blokaj da tarif edilmiştir. Ancak bu yöntemle de %6,3 olguda obturator refleks gözlenmiştir (21).

Popülasyonun %2'sinde var olduğu bildirilen aksesuar obturator sinir nedeni ile başarının %100 olmayabileceği veya etkisinin geçebileceği akılda tutulmalıdır (19). Obturator refleks riskinin farklı bir çözümü, refleksin uyarılmaması olsa gerektir. Bunun için farklı enerji seçenekleri önerilmektedir. Aşağıda teknolojik seçenekler başlığında ele alınacak bu enerji seçeneklerinden monopolar sistemde elektrik devresi elektrotun üzerinde tamamlandığından hastanın vücudunda yayılmamaktadır. Ancak bu yöntemle de %100 başarı bildirilmemiştir. Nihayet laser kullanımı ile obturator uyarılması hiç ortaya çıkmamaktadır. (22,23).

C) TUR-M'nin onkolojik prensiplerle uyuşmayan yönleri ve yetersizlikleri

Birçok onkolojik cerrahide kansere doğrudan temas etmeden işlem tamamlanırken, mesane kanseri için insize ederek kanserin parçalanması (aşamalı rezeksiyon tekniğinde) prensiplerle uyuşmamasına rağmen rutin olarak kullanılmaktadır (5). Sadece bu uygulama için makul bulunan bu yaklaşımda milyonlarca kanser hücresi dağılmakta ve Albarran ve Imbert'in 1903 yılında tarif ettiği implantasyon riskine imkân vermektedir (6).

Bu risk, TUR-M cerrahisinin en önemli yetersizliklerinden biri olan yüksek nüks oranının sebeplerinden birini oluşturmaktadır. Teknik açıdan (örneğin lokalizasyon) veya operatör kaynaklı (örneğin deneyim eksikliği) nedenler ile rezeksiyonun yetersizliği de nüks oranını yükselten faktörler arasındadır. Operatör dışında, nüks sıklığının yüksek olmasına yol açabilecek tümör kaynaklı nedenler onun saldırgan karakteri ve alan etkisi olarak ileri sürülmektedir (24).

Bu yetersizlik, TUR-M'nin tedavi etme amacının gerçekleşmemesi anlamındadır. Bir diğer amaç olan mesane kanserinin tanısında da TUR-M yetersiz kalabilmektedir. TUR-M ile %40 oranında düşük evreleme yapıldığı bildirilmektedir (3,15). Hastalığın yönetimi için evre kadar kanserin derecelenmesi, CIS mevcudiyeti, sayısı gibi faktörlere bağlı olarak hesaplanan risk seviyesinin tayini de belirleyici olmaktadır. Doğru tanı için TUR-M ile elde edilen materyalin patolojik incelenmesi, hem tedavi seçimini hem de prognozu etkilemektedir.

TUR-M'nin amaçları yeniden hatırlanacak olursa tedavi için 'görülebilir ve çıkartılabilecek olan tüm papiller lezyonlar hedef alınmaktadır. Dolayısı ile başarılı ve tam bir rezeksiyon için öncelikle kanserin görülebilmesi (tanınması) ve erişilebilmesi gerekmektedir. Papiller olmayan lezyonlardan CIS'in, TUR-M sırasında tanınması ise her zaman kolay değildir. Bunun dışında, CIS'in tedavisi de TUR-M ile değil, öncelikle intravezikal immunoterapi ile olmaktadır (10,13,17). Lezyonu görebilmekteki yetersizliğin yanı sıra elde edilen materyalin patolojik inceleme için yeterli olmaması de söz konusudur. Patolojik değerlendirmedeki eksikliğin en önemli nedenleri, rezeksiyonun yeterli olmayışı (örneğin yeterli derinlikte olmayışı) ve koter artefaktı içermesidir.

Kısaca TUR-M'nin amaçlarına ulaşılmasındaki ortak yetersizlik sebebi rezeksiyonun yetersizliğidir.

D) TUR-M'nin yetersizlikleri için çözüm seçenekleri

TUR-M'nin tanı ve tedavideki yukarıda açıklanan yetersizliği için kılavuzların önerdiği iki çözüm seçeneği vardır (1,25): 1) *erken intravezikal tedavi* ve 2) *erken re-TUR-M*. Bu yaklaşımlar ile ilgili genel bilgiler verilecekse de yazının başlığı gereği asıl çözüm olarak, TUR-M'nin standardizasyonu ve kalitesini iyileştirmek için teknik ve teknolojik seçenekler üzerine yoğunlaşılacaktır.

Intravezikal tedavinin amacı implantasyonu azaltarak nükslerin önlenmesi ve CIS'in tedavisi ile sınırlıdır. Diğer bir ifade ile gözden kaçan veya yetersiz rezeke edilen papiller kanserler için tedavi edici bir katkısı yoktur. Etkinliği pasif olarak üroepitele diffüze olarak kanser hücreleri implantasyonunu önlemeye dayanmaktadır (1). Tedavi edici ve nüks önleyici etkisinin yararı, cerrahta uyandırdığı aşırı güvene bağlı yetersiz rezeksiyon riski ile gölgelenmektedir. Tüm kılavuzlarda erken dönem tek doz intrakaviter kemoterapi önerilmektedir ve meta-analizlerce desteklenmektedir. Nüksüz periyodu %38 oranında uzatırken, erken nüks oranını %12 azalttığı bildirilmektedir. Önerilen bu yaklaşımın, ideal olduğu olguların bile %37.9'unda kullanıldığı bildirilmiştir (1). Bunun en sık sebepleri malignitenin kesinleşmemiş olması, yararı konusundaki güvensizlik ve bizim ülkemizde de sık yaşanan ilaca ulaşamama durumudur. Diğer taraftan bu yaklaşımın yarar/zarar oranının dikkatle değerlendirilmesi gereken durumlar da vardır: derin rezeksiyonların varlığı, ureter orifislerinin veya mesane boynunun rezeke edildiği durumlar ve zaten daha agresif bir girişim planlanan hastalar gibi.

Erken re-TUR-M de tüm kılavuzların yararı konusunda fikir birliğinde oldukları bir seçenektir (14,25,26). Aslında yapılan önceki TUR-M'nin yetersizliğini peşinen kabul eden bu yaklaşım, özellikle patolojik inceleme ile alınan ilk örnekte kas dokusunun bulunmadığı olgularda

ve yüksek riskli olgularda önerilmektedir (5). Aşağıda detaylandırılacağı üzere kas dokusu varlığı yapılan rezeksiyonun kalitesini ve yeterliğini gösteren en önemli parametredir (3,15).

Giriş kısmında ifade edilmiş olan *'günlük pratikte sık uygulanıyor olmak'*, TUR-M için deneyimli ellerde dahi rezidüel kanser kalmasına engel oluşturmamaktadır (14). Bu gerçeğin işaret ettiği en önemli sonuç ise *'tam rezeksiyonun sağlanması için gayret ve tekniğin geliştirilmesi'* olmalıdır. Son 20-25 yılda teknolojik açıdan hareketlilik yaşanıyor olsa da rezeksiyon tekniğinde belirgin bir gelişme söz konusu değildir (14). Görüntüleme ve enerji kullanımı konusundaki gelişen imkânlar, aşağıda *"teknolojik iyileşme seçenekleri"* başlığında ele alınacaktır. Re-TUR-M stratejisi, daha tam bir rezeksiyon elde etme yolunda bir tür teknik olarak değerlendirilmeyecekse, eğitimin önemi ile cerrahın niyet ve kararlılığından başka TUR-M kalitesini iyileştirecek teknik seçenekler var mıdır?

E) TUR-M kalitesini iyileştirmek için teknik seçenekler

Gerek kılavuzlar, gerekse alanında deneyimli yazarların makalelerindeki ortak noktalar cerrahın azmi ve kararlılığı ve deneyimi ile başlamaktadır (11). İdeal TUR-M'un en tasarruflu tarifi *'tüm amaçları kapsayan tam bir rezeksiyon'*dur. Görülebilen tüm kanserler tam çıkartılmalı ve tam bir histopatolojik değerlendirmeyi sağlamalıdır.

Bu yazının amacı, operatif atlaslara alternatif bilgi sağlamak değilse de iyileştirilmesi önerilen bir teknikten bahsedilecekse bazı temel özellikleri ile tarif edilmesinde yarar vardır. Doldurma ve boşaltma hızlarının ayarlanması ile mesanenin doluluğunun sabitlenmesi, planlanan rezeksiyon hareketinin planlandığı şekilde tamamlanması için gereklidir. Rezeksiyonun sadece çalışma parçası ile yapılan bir işlem olmadığı, rezektoskopa paralel doğrusal eksenin

dışında, doğrudan rezektoskop'un kendisinin yönlendirilmesi sayesinde ve uygun elektrot loopları yardımıyla mesanenin oval konturlarına uyumlu, farklı eksenlerde de rezeksiyon yapılabileceği unutulmamalıdır. Daha açıklayıcı bir ifade ile mesane tabanındaki bir kanser, kanserin arkasına konuşlandırılmış loop'un, kanserin hemen önüne sabitlenmiş rezektoskop içine doğru doğrusal bir eksende kapatılmasıyla kesilebilir. Oysa mesane arka duvarındaki bir papiller kanserin, böyle doğrusal bir eksenle loop ve rezektoskop ucu arasında pozisyonlandırılması mümkün değildir. Bu kanser için, loop açısı geniş olan (veya operatör tarafından dik açılı bir loop'un açısı genişletilerek elde edilen) bir elektrot kullanılmalıdır. Rezeksiyon işlemi için ise çalışma parçası uygun açıklıkta sabit tutularak (elcik kısmında kapatma hareketi yapılmaksızın), rezektoskop'un kendisi uygun doğrultuda hareket ettirilmelidir. Bir tür süpürme hareketi ile gerçekleşen bu rezeksiyonda belirleyici olan loop'un doku içindeki derinliği olduğundan, mesanenin oval konturu ile uyumlu bir şekilde rezektoskop'un geri çekilmesi, eş zamanlı olarak dokuya yaklaştıırıp uzaklaştırılması ile kombine edilmelidir. Sabit duran mesane duvarı içinde, direk görüş altında dokuya giren ve rezeksiyona başlayan loop, derinliğin korunduğu ve kanserin kapsandığı bir rota üzerinde doğrudan rezektoskop'un yönlendirilmesi ile kesme işlemini tamamlamaktadır.

Bu özelliği ile mesane kanserinin rezeksiyonu, rezektoskop'un geri çekilmesinin sakıncalı olduğu prostat rezeksiyonundan oldukça farklı bir teknik gerektirmektedir. Nitekim prostatektomi de oval bir şekli olan kapsüle yaklaşıldıkça, üretra içinde sabit tutulan rezektoskop, dokuya doğru derinleşen bir yönde hareket ettirilerek (dokuya yaklaştırılarak), kesilen cipslerin kayık şeklinde olması sağlanmaktadır.

TUR-M kalitesini iyileştirecek en önemli teknik, rezeksiyonun kas dokusu içerecek derinlikte yapılmasıdır (11). Bu, tek başına rezeksiyon

kalitesinin en önemli göstergesidir ve eksikliği erken nüksü öngörmeyi mümkün kılar (15). Kas dokusunun eksik olduğu T1 tümörlerin % 83'ünde rezidüel hastalık saptanmıştır (26). Çeşitli çalışmalarda kas dokusu örneklenmemesinin, % 49–64 oranında düşük evrelemeye yol açtığı bildirilmektedir (15,26).

Yeterli rezeksiyonu tarif için literatürde değişik terminolojiler yer almaktadır (2,14): *Komplet TUR-M*, *genişletilmiş TUR-M*. Yapılacak rezeksiyonun kesin bir standardı tarif edilmektedir (2). Daha önce derinlik ve genişlik için literatür bilgisi aktarıldığından bu bölümde yeterli rezeksiyon amacıyla kullanılabilir olan en bloc rezeksiyon tekniği detaylandırılacaktır.

Yukarıda da ifade edildiği gibi, en bloc rezeksiyon tekniğinin temel gerekçesi kanser kitlesinin dokunulmadan çevre sağlam doku ile birlikte çıkartılmasının onkolojik cerrahi prensipleri ile daha uyumlu bir yaklaşım olmasıdır. Diğer taraftan mesanenin küresel yapısı ve kanserin lokalizasyonu nedeni ile klasik rezektoskop ve doğrusal ekseninde yapılan rezeksiyon tekniği bazen yetersiz kalmaktadır. En bloc rezeksiyonda kesme işlemi için geliştirilen rezektoskop ve/veya elektrotlar ile kanseri kendi düzlemine paralel bir ekseninde kesmek mümkün olmaktadır. Bu, yukarıda tarif edildiği gibi rezektoskopa uygulanan süpürme hareketine benzer bir hareketle ve ancak bu kez geniş açılı loop yerine özel imal edilmiş düz uçlu loop, yay şeklinde loop, J-loop, Collins bıçağı ve hatta lazer prop ile sağlanmaktadır (27-30).

Çalışma elemanı ileri-geri ekseninde hareket eden rezektoskoplara alternatif olarak, yandan-yana bir ekseninde loop hareketi sağlayan ve loop'un ekseninin şafta paralel olduğu bir rezektoskop da geliştirilmiştir (31). Pantuck ve arkadaşlarının çalışmalarında kullanılan bu rezektoskop ile çalışma parçasının kapatılması ile yandan-yana döner bir rota üzerinde hareket eden loop, eş zamanlı olarak rezektoskop'un da dokuda derinleştirilip tekrar yüzeyselleştiril-

mesiyle (rezektoskop mesane içine ya da dışına oynatılmaksızın) tabanda oval bir derinlik elde edilmektedir (31). Prostat ve mesane kanseri için farklı genişlik ve uzunlukta looplar dizayn edilmiştir. Standart rezektoskop ve J şeklinde veya yay şeklinde loop kullanılan tekniklerde de çalışma parçasının saat veya saate ters yönde dairesel bir ekseninde hareket ettirilmesi (elcic kapatılmaksızın), rezektoskopun da yatay düzlemde çalışma parçasının hareketi ile uyumlu dönel bir eksenindeki hareketi ile kombine edilmekte ve oval tabanlı en bloc doku elde edilmektedir (28). En bloc rezeksiyon için kullanılan bir diğer enstrüman da lazer probudur (22,29). Holmium lazer prop ile öncelikle kanser çevresinde dairesel bir noktalama yapılmakta, daha sonra bu noktalar birleştirilerek kas dokusuna kadar derinleştirilmektedir (22). Bu sırada karşılaşılan damarlar koagüle edilmekte ve aynı tabakadaki derinlik korunarak kanserin altından diğer tarafa doğru (genellikle retrograd) rezeksiyon tamamlanmaktadır. Lazer probunun bir diğer kullanım şekli de özellikle mesane boynu lokalizasyonundaki kanserler için yukarıda J loop ile yapılabilecek benzer bir hareket ile en bloc rezeksiyonun gerçekleştirilmesidir (29).

En bloc rezeksiyon, yukarıda tarif edilmeye çalışıldığı kadar karmaşık bir teknik değildir. Rezeksiyon sonrası mesane içindeki tek parça kanser kitlesinin dışarı alınması için de çeşitli yöntemler tarif edilmiştir (32). Loop ile rezektoskop arasında sıkıştırıldığında üretradan çıkabilecek olanlar doğrudan çıkartılabildiği gibi bu tutuşun güvenli/yeterli olmadığı durumlarda nefro-sistoskop ile girilerek uygun taş forsepsleri yardımı ile çıkartmak da mümkündür (32). Kanserin daha büyük olduğu durumlarda kitlenin mesane içinde çıkarılabilecek büyüklüklerde parçalanması da bir seçenektir.

Bu teknik ile elde edilen Ta ve T1 kanserlerin daha iyi bir patolojik değerlendirmeye imkân sağladığı bildirilmiştir. Küçük boyutlu kanserler için rezeksiyonun en bloc olması fazla önemli

değil iken, 2-4 cm arasındaki kanserlerde daha iyi evreleme ve cerrahi sınır değerlendirmesi yapıldığı bildirilmiştir (32). Dolayısı ile hem onkolojik cerrahi prensiplere daha uyan ve daha tam bir rezeksiyon yapılmakta hem de daha sağlıklı bir patolojik değerlendirme mümkün olmaktadır. Bu kazançları elde ederken güvenlik açısından da taviz verilmemektedir. Daha kontrollü bir rezeksiyon, daha iyi bir hemostaz ve daha iyi bir görüş altında işlem gerçekleştirilmektedir (24,32).

TUR-M kalitesini iyileştirmek için teknolojik seçenekler

Devamlı irrigasyon sistemi, mesane doluluğunun sabit tutulabilmesi sayesinde rezeksiyonun kolaylığı ve kanamanın görüntüyü daha az etkilemesi ile kazanılan zaman, endokameranin ergonomi ve görüntü büyütme imkânları sayesinde erişilen konfor, yüksek çözünürlüklü sistemlerin görüntü kalitesine yaptığı katkı gibi bugün standart kabul edilen birçok teknolojik gelişme, TUR-M kalitesinin iyileşmesine de katkı sağlamıştır. Görüntüleme ve kayıt teknolojisinin bir diğer önemli katkısı, bir sonraki bölümde de söz edilecek olan, eğitimin iyileşmesi olmuştur. Eş zamanlı ve daha sonra kayıtlardan yapılacak izlem ve değerlendirme, TUR-M kalitesini iyileştirecek en önemli teknolojik imkândır ancak standart hale gelmediği için ne yazık ki birçok merkezde yararlanılmayı beklemektedir.

Bu başlık altında, standardın dışında her birimin donanımında olmayan hatta bazısına sadece literatür bilgisi olarak ulaşılabilen teknolojik ürün ve çabadan da bahsedilecektir. Sanayinin sunduğu her arz kullanıcısının bir ihtiyacına cevap amacına dayalıdır. TUR-M kalitesinin yetersizliği yukarıda detaylı olarak ele alınmış ve gerekçelendirilmiş olduğundan, teknolojinin sunduğu desteği de bu gerekçelere göre sınıflamak doğru olacaktır.

a) Görme Yetersizliği: Kaliteli bir rezeksiyonun ilk ve ön şartı '*görülebilir*' olmaktır. Yüksek çözünürlük, büyütme, eş zamanlı farklı gözlerin deneyimlerinin katılması gibi imkânlar, sağlıklı bir gözün görme sınırlarında kalmaktadır. Oysa teknoloji sayesinde tümör dokusunun normal dokudan farklı ve görünür hale getirilmesi mümkündür. Bunun için eldeki seçenekler: Floresans Sistoskopi (FC), Narrow Band Imaging (NBI), Optical Coherence Tomography (OCT), Confocal Laser Endomicroscopy (CLE), Raman Spectroscopy (RS).

b) Kesme Yetersizliği: Elektrokoter ve standart looplar ile rezeksiyonun yetersiz olması için en temel gerekçeler, kansere erişememek, kanseri kesme eksenini içinde konumlandırılmamak, obturator refleksi uyarılması gibi kesme güvenliğinin kaybolması durumudur. Özel rezeksiyon zorlukları bölümünde ele alınanların ötesinde bu sorunlara teknolojinin sağladığı rezektoskop, loop ve enerji seçenekleri bu bölümde anlatılacaktır.

FC, diğer sık kullanılan ismi ile Photodynamic Diagnosis (PDD), 5-aminolevulinic acid (5-ALA) veya heksamino levunatin (HAL) intravezikal uygulanmasını takiben, fotosensitif bir metabolit olan protoporfirin IX'un, hem biosentezine dahil olarak hızlı proliferasyon yapan kanser dokusunda tercihan birikmesi ve mavi ışık (380-480 nm) illuminasyonu sonrası bu dokunun kırmızı bir floresans göstermesi prensibine dayanır (7). Böylece malign-benign ayrımı kolaylaşmakta, standart beyaz ışık ile zor ayırt edilebilen papiller ve özellikle düz CIS lezyonların daha kolay görülmesini sağlanmaktadır (5,7,33).

PDD ile daha çok kanserin tanınması, daha tam rezeksiyon ve daha düşük rezidü oranları bildirilmektedir (9). Ta kanserler için yakalama oranlarındaki artış %11 iken, özellikle CIS için bu oranlar %24-44 seviyelerine yükselmektedir

(18). Hem primer hem de nüks kanserler için benzer etkinlik söz konusudur (33). Daha iyi görülerek daha iyi kesilen tümörlerin nüks oranı da beyaz ışıkta %45.4 iken PDD ile %34.5'a inebilmektedir (33). Benzer şekilde nüksüz yaşam oranlarının beyaz ışık için 9.6 ay iken PDD ile 16.4 aya uzadığı bildirilmiştir (18). Nüks oranları için farklı çalışmalarda farklı sayılar bildirilerek benzer sonuçlara ulaşılsa da nüks oranlarındaki azalmayı anlamlı bulmayan çalışmalar da vardır (33). Güncel bir derlemede (8), 3. ay nüksünde ve TUR-M gereksiniminde %20 azalma, %20 daha az intravezikal tedavi gereksinimi gibi avantajlar bildirilmektedir. Diğer taraftan uzun dönemde nükste azalmaya yönelik PDD'nin etkisi, intravezikal tedavinin aynı yöndeki etkisi nedeniyle tartışılır bulunmaktadır (33). Hastalık ilerleyişine ve sağkalıma katkısı net gösterilememiştir (4). Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi tarafından 2010 yılında HAL kullanımı, 9 aylık nüks riskinde %16'lık bir azalma sağladığı gerekçesiyle onaylanmıştır ve Avrupa Üroloji Birliği kılavuzunda 2013 yılından itibaren CIS tanınması için ve yüksek dereceli hastalık şüphesi olan olgular için tavsiye edilmektedir (10,33). İntravezikal uygulama gereksinimi, belli bir süre (30 dakika) sonra floresans özelliğinin azalıp kaybolması ile yalancı negatiflik ve inflamasyon (enfeksiyon veya intravezikal tedavi sonrası) veya normal dokudaki otofloresans sonucu yalancı pozitiflik gibi dezavantajları bulunmaktadır (7). Maliyet açısından ise biyopsi oranlarının ve re-TUR-M oranlarının azalması gibi sebeplerle genel maliyette azalma yaptığı bildirilmiştir (7,8).

NBI teknolojisinde beyaz ışıktan kırmızı spektrum filtre edildiğinde kalan yeşil ve mavi ışık bantları (415 ve 540 nm) mukozaya farklı penetrasyon göstererek hemoglobin tarafından öncelikle absorbe olur (7,33). Artmış neovaskülarite nedeni ile ürotelyal kanserin görünürlüğü de artmaktadır. Bu teknoloji rijit veya bükülebilir sistoskoplara entegre edile-

rek beyaz ışık ile kolayca değiştirilebilir. Beyaz ışık ile karşılaştırıldığında, CIS için duyarlılığı sırası ile % 83 ve %100 olarak bulunmuştur (34). Meta analizlerde, NBI ve beyaz ışık karşılaştıran çalışmalarda duyarlılığın %94'e karşılık %85 ve özgüllüğün %85'e karşı %87 ile NBI lehine olduğu saptanmıştır (7). İntravezikal uygulama gerektirmemesi, bir diğer avantajdır. Ancak olguların üçte birinde görülen yalancı pozitiflik oranları (inflamasyon ve BCG sonrası) dezavantajdır (7, 33).

OCT, yüksek çözünürlüklü bir görüntüleme uygulamasıdır ve invaziv olmayan gerçek zamanlı bir '*optik biyopsilemeye*' olarak sağlar (33). Sekiz yüz doksan-1300 nm aralığındaki ışığı kullanarak farklı doku tabakalarının yüzeyindeki özgün geri yayılım özelliğinden yararlanarak kesitsel görüntülemeye olanak sağlar (7,33). Yöntem B-mod ultrasonografiye benzerlik gösterir ancak yüksek çözünürlüklü ultrasonografiden 10-25 kat daha küçük yapılar ayırımını yapabilir (7). Dokuda 1-2 mm derinlikte, 10-20 mikronluk çözünürlükte görüntüleme yapılabilir. Ta kanserler için duyarlık ve özgüllük değerleri %90 ve %89'dur. Kasa invaziv kanserler için ise bu oranlar %100 ve %90'tir. Yüksek negatif öngörü değerine rağmen, mukozal erozyon, granülom ve skarlaşmada yalancı pozitif sonuç verebilmektedir (33). İnvaziv olmayan kanseri invaziv olandan ayırt etmekte, dolayısı ile derin rezeksiyon kararı vermekte yararlı olabileceği gibi kanserin '*optik derecelenmesinde*' de kullanılabilir. Uygulaması zaman alıcı olan bu yöntemin bir diğer kullanım alanı ise farklı görüntüleme sistemleri ile entegre edilebilmesidir. PDD ile kombine edilerek lezyonların seçilmesi durumunda yalancı pozitiflik oranlarında düşüş bildirilmiştir (33). Üç boyutlu OCT ile CIS için anlamlı artmış duyarlık ve özgüllük bildirilmiştir (sırası ile %95.7 ve %92.3) (33). NBI ve OCT kombinasyonu ile ilgili deneysel aşamadaki çalışmalarla da artmış tanısal doğruluk rapor edilmiştir.

CLE, daha önceden gastrointestinal sistemin değerlendirilmesinde kullanılmış olan bu teknoloji ile in situ olarak yüzey yapısının mikroskopik görüntülemesi mümkün olmaktadır (33). Florosein gibi bir boya gerektiren bu yöntemde standart sistoskoplardan geçebilen (1.4 – 2.6 mm) proplar hücresel düzeyde histolojik görüntü sağlar. Yüksek çözünürlüğe (2-5 mikron) rağmen doku derinliği yetersizdir (240 mikron) (7). Diğer dezavantajları doku teması gerektirmesi ve çalışma alanının çok dar olmasıdır. Bu yüzden diğer görüntüleme yöntemlerine yardımcı olarak biyopsi alınacak bölgenin seçilmesinde kullanımı uygun olacaktır (7). PDD ile kombine edildiğinde HAL'in floresans etkisi yetmeyeceğinden ayrıca florosein kullanımı gerektirir.

PDD, NBI gibi makroskopik ve OCT ve CLE gibi mikroskopik düzeyde görüntüleme sağlayan teknoloji ile mesane tümörünün sadece daha iyi tanınması değil, histolojik karakteri hakkında da bilgi edinilmektedir. Yöntemlerin kombinasyonu ile rezeksiyonun daha tam olması sağlanabilmektedir (7).

Teknolojinin bir diğer desteği enerji seçeneklerinde olmaktadır. Öncelikle prostat cerrahisinde kullanılmış olan bipolar enerji, TUR-M için de benzer başarı ve azalmış komplikasyon oranları ile kullanım alanı bulmuştur (35). Elektrik devresinin vücut üzerinden tamamlanmaması nedeni ile daha az termal etkisi (40-70 derece) gözlenir ve dolayısı ile histopatolojik değerlendirme için daha düşük oranda artefakta yol açar (5,36). Bu özelliğin bir diğer avantajı ise obturator refleksi uyarma oranlarındaki düşüklüktür (36). Hiç obturator refleks uyarılması bildirmeyen çalışmalar olduğu gibi %4.9 obturator refleks oluşumu ve %1.7 perforasyon bildiren çalışmalar da vardır (9). Avrupa Üroloji Birliği'nin 2015 kılavuzunda yeni rezeksiyon teknikleri başlığı altında bipolar elektrokoter sistemlerinin obturator refleksi ve mesane perforasyonu riskini azalttığı ve

histopatolojik değerlendirme için daha iyi örnek alımını mümkün kıldığı ancak konuyla ilgili sonuçların tartışmalı olduğu bildirilmektedir (*Kanıt düzeyi 3*) (37). İrrigasyon sıvısı olarak serum fizyolojik kullanımı ile transüretal rezeksiyon sendromu görülme sıklığı da azalmaktadır. Nihayet, kardiyak pacemaker gibi cihazların kapatılmasına veya modunun değiştirilmesine gerek bırakmaması da avantajları arasındadır (38). Plazmakinetik yöntemde ise radyofrekans enerji ile iletken ortam plazma alanına dönüştürülerek 5 mm derinlikte hem kesme hem de koagülasyon işlemi aynı anda yapılmaktadır (39). Onkolojik sonuçlar benzerdir ve morbidite ve iyileşme hızı açısından avantajlı bulunmuştur. Histopatolojik artefakt açısından da anlamlı farklılık bildirilmiştir (39).

Lazer, ürolojik cerrahide yaygın kullanım alanına sahiptir ve minimal invaziv bir teknoloji olarak etkin ve güvenli bir şekilde kullanılmaktadır (23). Neodymium, yttrium alüminum garnet (Nd:YAG), potasyum titanyl fosfat (green light), holmium YAG (Ho:YAG), ve thulium:YAG (Tm:YAH) lazer seçenekleri arasından son ikisi en sık kullanılanlardır. İlk kullanılan lazer tekniği olmasına rağmen, Nd:YAG derin penetrasyon özelliği nedeni ile sınırlı bir kullanıma sahiptir. Yukarıda da anlatıldığı gibi kansere dokunmadan, etkin koagülasyon sağlayarak rezeksiyon yapma (en bloc) veya doğrudan tümörü vaporeze ederek kullanılma seçenekleri vardır. Vaporizasyon sırasında tüm kan ve lenf damarlarının mühürlenmesi nedeniyle implantasyon veya uzak metastaz olasılığına izin vermemesi, etkin hemostaz etkisi nedeniyle anti-koagülan altındaki hastalarda kullanılabilmesi, obturator refleksi uyarmaması, lokal anestezi altında kullanılabilmesi ve bükülebilir enstrümanlar ile ulaşılması zor noktalara ulaşabilme avantajları tercih edilme sebeplerindedir (22,23). Lazer tekniğinin aktif bir immün etkisi olduğu ve bunun da elektrozeksiyondan daha düşük nüks oranlarını mümkün kıldığı ve lazer ener-

jisinin sağladığı derinlik güvenliğinin daha yeterli rezeksiyon yapma cesareti verdiği de ileri sürülmüştür (23). Ayrıca, kanama kontrolü için kullanılan elektrokoterizasyonun sebep olduğu enkrüstasyonun kanser hücrelerinin in situ kalabilmesine olanak vermesi de laser enerjisinin teorik bir avantajı gibi gözükmemektedir (23). Minimal invaziv özelliği nedeniyle daha az ağrıya sebep olması ve etkin koagülasyon etkisi nedeniyle postoperatif dönemde daha kısa irrigasyon ve kateterizasyon gerektirmesi gibi avantajları da ileri sürülmüştür (23). Bai ve arkadaşlarının meta-analizinde (23), elektrozeksiyona göre daha güvenli, hasta açısından daha tolere edilebilir ve nüksüz yaşam süresi oranlarının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

F) TUR-M kalitesini iyileştirmek için deneyim ve eğitimin önemi

Tarif edilmesi uzun ve karmaşık gibi görünse de TUR-M tekniğinin deneyimli ellerde izlenmesi ve denetim altında uygulanması sonrasında öğrenilmesi zor olmamaktadır. Yukarıdaki uzun tariflerin taşıdığı asıl mesaj, karmaşık görülen tekniğin kendisinden çok, bu tekniğin öğrenilmesinin önemine yöneliktir. Sık uygulanan bir rutin olan TUR-M, deneyim gerektiren bir işlemdir. En iyi ellerde dahi rezidü ve komplikasyon oranı söz konusudur (15, 40).

İlk rezeksiyonun deneyimsiz (<5 yıllık deneyim) cerrah tarafından yapılması 2 kat daha yüksek nüks oranlarını öngördürmektedir (15). Deneyimli cerrahların kas dokusunu örneklemesi daha yüksek bir olasılıktır (15). Bunun anlamı daha iyi evreleme ve daha iyi kanserden arındırma olarak da yorumlanabilir. Deneyim, teknik güvenliği bozmadan, daha derin ve daha geniş rezeksiyonu mümkün kılmaktadır (15).

Brausi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (40), yoğun ve çok yönlü bir eğitim prog-

ramı ile ilk 3. ay kontrolünde nüks oranı anlamlı düşüş (asistanlar için %28'den %16'a) gösterirken kas dokusunun örneklenmesinde anlamlı artış (% 57'den %88'e) elde edilmiştir. Eğitim programının tanı, cerrahi ve eğitimci başlıkları vardır. Örneğin, bükülebilir sistoskop ve mesane diyagramının rutin kullanımı ile kanser lokalizasyonu daha iyi yapılır iken video endoskopi ve kayıt arşivi oluşturulması, bipolar enerjinin kullanılması ve rezeksiyonu kontrol eden bir kıdemli eğitimcinin ameliyat salonunda bulunması sağlanmıştır. Program ayrıca düzenli yapılan eğitim toplantılarını, olgu sunumlarını ve patolojik değerlendirmelerin tartışılmasını kapsamaktadır.

Teknolojik gelişmeler rutin uygulanan girişimlerin önemsiz görülmesine yol açabilmektedir (14). Bir diğer ifade ile kimi teknik eksiklikler teknoloji ile telafi edilmeye çalışıldıkça, eksikliğin verdiği rahatsızlık azalmakta ve tekniğin gelişmesine yönelik motivasyonun da eksilmesine yol açabilmektedir. Mesane kanseri yönetiminin ilk ve vazgeçilmez aşaması olan TUR-M için de bu risk yok sayılmamalı ve bu kritik girişimin standardizasyonu ve eğitimi önemsenmelidir. Standartların tespiti ve takibi için, yüksek sorumluluklu birçok alanda uygulanan kontrol listelerinin kullanılması Soloway ve arkadaşları tarafından önerilmiş ve sadece ameliyat aşamasını değil, tanı ve takip aşamalarını da kapsayan detaylı bir kontrol listesi yayınlanarak kullanıma sunulmuştur (12).

Sonuç

Oldukça sık rastlanan, yüksek mortalitesi, uzun süreli ve yoğun takip gerekliliği ve yüksek maliyeti olan mesane kanserinin yönetiminde ilk ve vazgeçilmez basamak TUR-M'dir. Her kliniğin rutin uygulaması olarak kabul edilen bu girişim, hastalığın evreleme ve prognozunda kilit rol oynamasına rağmen kanıksanan yetersizlikleri nedeni ile ne yazık ki yüksek nüks ve

düşük evreleme oranları ile uygulanmaktadır. Teknolojinin sağladığı destek ile mikroskopik seviyede görüntüleme ve değişik enerji kaynakları sayesinde daha güvenli ve histopatolojik değerlendirme için daha kaliteli rezeksiyon mümkündür. Tüm bu iyileştirmelerin hastanın yaşam kalitesine, ulusal sağlık sistemine yapacağı olumlu etki dikkate alındığında her üroloğun ve ürolog yetiştiren her kurumun TUR-M kalitesini yükseltmeye yönelik çaba içinde olması hafife alınmaması gereken bir görev kabul edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Richards KA, Smith ND, Steinberg GD. The importance of transurethral resection of bladder tumor in the management of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review of novel technologies. *J Urol.* 2014; 191: 1655-64.
- Richterstetter M, Wullich B, Amann K, Haeberle L, Engehausen DG, Goebell PJ, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int.* 2012; 110(2 Pt 2): E76-9.
- Babjuk M. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Supp.* 2009; 8: 542-8.
- Mostafid H, Brausi M. Measuring and improving the quality of transurethral resection for bladder tumour (TURBT). *BJU Int.* 2012; 109: 1579-82.
- Wilby D, Thomas K, Ray E, Chappell B, O'Brien T. Bladder cancer: new TUR techniques. *World J Urol.* 2009; 27: 309-12.
- Ray ER, O'Brien TS. Should urologists be spending more time on the golf course? *BJU Int.* 2007; 100: 728-9.
- Lerner SP, Goh A. Novel endoscopic diagnosis for bladder cancer. *Cancer.* 2015; 121: 169-78
- Johnson DC, Greene PS, Nielsen ME. Surgical advances in bladder cancer: at what cost? *Urol Clin North Am.* 2015; 42: 235-52
- Cauberg EC, de la Rosette JJ, de Reijke TM. How to improve the effectiveness of transurethral resection in nonmuscle invasive bladder cancer? *Curr Opin Urol.* 2009; 19: 504-10.
- Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol.* 2013; 64: 639-53.
- Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int.* 2008; 102(9 Pt B): 1242-6
- Pan D, Soloway MS. The importance of transurethral resection in managing patients with urothelial cancer in the bladder: proposal for a transurethral resection of bladder tumor checklist. *Eur Urol.* 2012; 61: 1199-203.
- Furuse H, Ozono S. Transurethral resection of the bladder tumour (TURBT) for non-muscle invasive bladder cancer: basic skills. *Int J Urol.* 2010; 17: 698-9.
- Adiyat KT, Katkooori D, Soloway CT, De los Santos R, Manoharan M, Soloway MS. "Complete transurethral resection of bladder tumor": are the guidelines being followed? *Urology.* 2010; 75: 365-7.
- Mariappan P, Zachou A, Grigor KM; Edinburgh Uro-Oncology Group. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol.* 2010; 57: 843-9.
- Lee SE, Jeong IG, Ku JH, Kwak C, Lee E, Jeong JS. Impact of transurethral resection of bladder tumor: analysis of cystectomy specimens to evaluate for residual tumor. *Urology.* 2004; 63: 873-7.
- Hegarty PK, Kamat AM, Arianayagam M, Black P, Chang SS, Clark PE, Judson D, Davies JD, Fan J, Gee JR, Hegarty NJ, Hegarty PK, Manoharan M, O'Brien TS, Patel A, Rawal S, Sanchez-Salas R, Svatek RS, Turner W: Screening, diagnosis, and evaluation: Bladder Cancer, 2nd Edition. Editörler: Soloway M, Khoury S. France, ICUD-EAU, 2012; 63-168.
- Jurewicz M, Soloway MS. Approaching the optimal transurethral resection of a bladder tumor. *Turkish Journal of Urology* 2014; 40: 73-7.
- Patel D, Shah B, Patel BM. Contribution of the obturator nevre block in the trans-urethral resection of bladder tumours. *Indian J Anaesth.* 2004; 48: 47-9.
- Kuo JY. Prevention of Obturator Jerk during Transurethral Resection of Bladder Tumor. *JTUA.* 2008; 19 No.1: 27-31.
- Khorrami M, Hadi M, Javid A, Izadpahani MH, Mohammadi Sichani M, Zargham M, et al. A comparison between blind and nerve stimulation guided obturator nerve block in transurethral resection of bladder tumor. *J Endourol.* 2012; 26: 1319.
- Zhu Y, Jiang X, Zhang J, Chen W, Shi B, Xu Z. Safety and efficacy of holmium laser resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer versus transurethral electroresection: single-center experience. *Urology.* 2008; 72: 608-12.
- Bai Y, Liu L, Yuan H, Li J, Tang Y, Pu C, Han P. Safety and efficacy of transurethral laser therapy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2014; 12: 301.
- Wilby D, Thomas K, Ray E, Chappell B, O'Brien T. Bladder cancer: new TUR techniques. *World J Urol.* 2009; 27: 309-12.

25. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, Persad R, Palou J, Colombel M, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol.* 2011; 186: 2158-67.
26. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* 1999; 162: 74-6.
27. Lodde M, Lusuardi L, Palermo S, Signorello D, Maier K, Hohenfellner R, et al. En bloc transurethral resection of bladder tumors: use and limits. *Urology.* 2003; 62: 1089-91.
28. Kawada T, Ebihara K, Suzuki T, Imai K, Yamanaka H. A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode. *J Urol.* 1997; 157: 2225-6.
29. Saito S. Transurethral en bloc resection of bladder tumors. *J Urol.* 200; 166: 2148-50.
30. Ukai R, Kawashita E, Ikeda H. A new technique for transurethral resection of superficial bladder tumor in 1 piece. *J Urol.* 2000 Mar; 163: 878-9.
31. Pantuck AJ, Baniel J, Kirkali Z, Klatte T, Zomorodian N, Yossepowitch O, et al. A novel resectoscope for transurethral resection of bladder tumors and the prostate. *J Urol.* 2007; 178: 2331-6.
32. Sureka SK, Agarwal V, Agnihotri S, Kapoor R, Srivastava A, Mandhani A. Is en-bloc transurethral resection of bladder tumor for non-muscle invasive bladder carcinoma better than conventional technique in terms of recurrence and progression?: A prospective study. *Indian J Urol.* 2014; 30: 144-9.
33. von Rundstedt FC, Lerner SP. New imaging techniques for nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol.* 2014; 24: 532-9.
34. Herr HW, Donat SM. A comparison of white-light cystoscopy and narrow-band imaging cystoscopy to detect bladder tumour recurrences. *BJU Int.* 2008;102:1111-4.
35. Mamoulakis C, Trompeter M, de la Rosette J. Bipolar transurethral resection of the prostate: the 'golden standard' reclaims its leading position. *Curr Opin Urol.* 2009; 19:26-32.
36. Issa MM. Technological advances in transurethral resection of the prostate: bipolar versus monopolar TURP. *J Endourol* 2008; 22: 1587-95.
37. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Compérat E, Kaasinen E, Palou J, et al. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). European Association of Urology 2015. Available at: <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
38. Lee D, Sharp VJ, Konety BR. Use of bipolar power source for transurethral resection of bladder tumor in patient with implanted pacemaker. *Urology.* 2005; 66: 194e3-4.
39. Del Rosso A, Pace G, Masciovecchio S, Saldutto P, Galatioto GP, Vicentini C. Plasmakinetic bipolar versus monopolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer: a single center randomized controlled trial. *Int J Urol.* 2013;20:399-403.
40. Brausi MA, Gavioli M, Peracchia G, Brausi M.A, Gavioli M., Peracchia G, et al. Dedicated teaching programs can improve the quality of TUR of non-muscle-invasive bladder tumours (NMIBT): experience of a single institution. *Eur Urol Suppl.* 2008;7:180.

Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Tedavi

8

Doç. Dr. Fazlı Polat

Giriş

Mesane kanserleri bütün kanserler içinde erkeklerde en sık görülen yedinci, bayanlarda onyedinci, ürolojik kanserler içinde ise ikinci en sık görülen kanserlerdir (1). Günümüzde yüzeyel mesane kanseri terimi terk edilmiş yerine kasa invaze olmayan mesane kanseri terimi kullanılmaya başlanmıştır. Bu terim, mukozaya sınırlı Ta veya Karsinoma in situ (CIS) ve submukozaya geçmiş T1 kanserleri kapsamaktadır. Tanı anında mesane kanserlerinin %75'ini Ta, T1 ve

CIS kanserler oluşturmaktadır (Tablo 1) (2). Bu durum, KİOMK'nin günlük üroloji pratiğindeki önemini göstermektedir.

Bu bölümde, KİOMK'nin özellikleri ve tedavisi ile ilgili son literatür bilgileri okuyucu ile paylaşılacaktır.

Evre Ta, T1 kanser ve CIS Özellikleri

Ta kanserler

Bu evredeki kanserler ürotelyum ile sınırlıdır. Ektozitik kısmının papiller bir konfigürasyonu

TABLO 1. Kasa invaziv olmayan mesane kanserinin davranış biçimleri (2).

Kanser Tipi	Göreceli Sıklık %	Progresyon %	Ölüm %
Noninvaziv			
Papiller	10	0-1	0
DMPPÜN*	20	3	0-1
TaG1	20	5-10	1-5
TaG3	30	15-40	10-25
İnvaziv			
T1G3	20	30-50	33
CIS			
Primer	10	>50	-
İkincil	90		

DMPPÜN: Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi

CIS: Kasinoma in situ

vardır ve üroteliyumdan lamina propriya veya detrüör kasına penetre olmazlar (1,2).

T1 kanserler

Üroteliyumda doğarlar ancak üroteliyumu daha derin katmanlardan ayıran bazal membrana penetre olurlar. Lamina propriya invazyonu yapmasına rağmen, detrüör kasına ulaşacak kadar derin değildir (1,2).

CIS

Üroteliyumda sınırlı yüksek dereceli (anaplastik) kanserlerdir. Ancak yassı konfigürasyonludur. Papiller kanserin tersine CIS mukozası kızamık ve kadife gibidir ve çok az elevasyon gösterir ya da göstermez. CIS kendi içinde Primer CIS (öncesinde veya eş zamanlı papiller kanser yoktur), ikincil CIS (papiller kanser öyküsü vardır) ve eş zamanlı CIS (papiller kanser varlığı ile birlikte) olarak üç şekilde görülebilir. KİOMK'lerin %70'ini evre Ta kanserler, %20'sini evre T1 kanserler ve %10 kadarını ise CIS kanserler oluşturur. Tüm bu gruplar aynı grup içinde değerlendirilse bile davranış açısından oldukça fark göstermektedirler (3,4).

Mesane kanseri tanısı sistoskopik incelemeye ve rezeke edilen dokunun histolojik değerlendirmesine dayanır. Sistoskopi bulgularının dikkatli bir şekilde açıklanması gereklidir. Kanselerin tarafı, boyutu, sayısı, görünüşü (solid veya papiller), mukozal anormalliklerin özellikle belirtilmesi gereklidir. KİOMK'de yapılan transüretal mesane kanser rezeksiyonu (TUR-Tm)'nin hedefi, doğru tanı koymak ve görünür tüm lezyonları yok etmek olmalıdır. Hastanın prognozu için eksiksiz ve doğru bir TUR-Tm yapılmalıdır (5). Küçük kanserler (<1 cm) enblok rezeke edilebilir. Büyük kanserler fraksiyonlar halinde, kanserin ekzofitik parçası, mesane kasi ile birlikte ve rezeksiyon alanının kenarlarını içerecek şekilde ayrı olarak rezeke edilmelidir.

TABLO 2. Kasa invaze olmayan mesane kanserinde rekürrens ve progresyonu etkileyen risk faktörleri (2).

KİOMK'te rekürrens ve progresyonu etkileyen risk faktörleri
Kanserin evresi
Kanser grade'i
Multifokalite (>4)
Kanser çapı (>3 cm)
Eşlik eden CIS
Sadece TUR-Tm yapılması ve TUR-Tm sonrası ek intravezikal tedavi
İntravezikal tedaviye 3.ay sistoskopi ve sitolojisindeki yanıt
Rekürrens sıklığı
Lenfovasküler invazyon varlığı

KİOMK: Kasa invaze olmayan mesane kanseri

Patolog, kanserin derecesini, kanserin mesane duvarına invazyonunun derinliğini ve spesimende lamina propriya ve kas dokusu olup olmadığını belirtmelidir (6).

KİOMK takip ve tedavisinde en önemli noktalarda birisi de kanserin rekürrensidir. Rekürrensler aynı evre ve derecede olabileceği gibi daha ileri evre ve derecede de olabilmektedir. Mukozada sınırlı kanserler 5 yıl içinde %50-70 oranında tekrarlar iken, %5-20 arasında progresyon göstermektedirler (7,8). Rekürrens ve progresyonu öngörmede çeşitli parametreler ortaya konulmuştur (Tablo 2). Mesane kanserlerinin tedavi seçiminde bu parametreler önemli yer tutmaktadır. TUR-Tm sonrasında seçilecek tedavi veya izlem kararı, yukarıdaki tabloya göre planlanmaktadır. KİOMT'leri kendi içinde düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır (Tablo 3).

KİOMK'de hastaları nüks ve progresyon açısından kategorize etmenin klasik yolu, çok değişkenli analizlerden elde edilen prognostik faktörlere dayanarak risk gruplarına bölmektir.

TABLO 3. Kasa invaze olmayan mesane kanserinde risk gruplarına göre sınıflama (2).**Düşük Risk Kanserler** → Primer, soliter, Ta, G1, <3 cm, CIS olmayan**Orta Risk Kanserler** → Düşük ve yüksek risk grubuna girmeyen tüm kanserler**Yüksek Risk Kanserler** → Takiplerin herhangi birinde

- T1 kanser
- G3 kanser
- CIS
- Multipl, rekürren ve >3 cm Ta, G1, G2 kanserler

CIS: Kasrinoma in situ

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından her hasta için uzun ve kısa dönem rekürrens ve progresyon risklerini tahmin etmek için bir skorlama sistemi geliştirilmiştir (5) (Tablo 4 ve 5). Bu parametreler, her hasta için bilgisayar programına girilebilmekte ve hastanın rekürrens ve progresyon riski hesaplanabilmektedir. Bu parametrelere göre hastaların 1 yıllık rekürrens oranları %15-61 arasında değişirken, progresyon oranları %1-17 arasında değişmektedir. Beş yıllık progresyon ve rekürrens oranları sırasıyla %1-45 ve %31-78 arasında değişmektedir (5). Ancak bu nomog-

TABLO 4. Kasa invaze olmayan mesane kanserinde rekürrens ve progresyonu etkileyen risk faktörünün skorlanması (5).

Faktör	Rekürrens	Progresyon
Kanser Sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Kanser Çapı		
<3cm	0	0
≥3cm	3	3
Rekürrens		
Primer	0	0
≤1 rekürrens/yıl	2	2
>1 rekürrens/yıl	4	2
Kategori		
Ta	0	0
T1	1	4
Eşlik eden CIS		
Yok	0	0
Var	1	6
Derece(1973 Dünya Sağlık Örgütü)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam Skor	0-17	0-23

CIS: Kasrinoma in situ

TABLO 5. Kasa invaze olmayan mesane kanserinde skora göre rekürrens ve progresyon oranları (5).

Rekürrens skoru	1 yıllık rekürrens olasılığı % (95 % CI)	5 yıllık rekürrens olasılığı % (95 % CI)	Rekürrens Risk Grubu
0	15 (10-19)	31 (24-37)	Düşük risk
1-4	24 (21-26)	46 (42-49)	Orta risk
5-9	38 (35-41)	62 (58-65)	
10-17	61 (55-67)	78 (73-84)	Yüksek risk
Progresyon skoru	1 yıllık progresyon olasılığı % (95 % CI)	1 yıllık progresyon olasılığı % (95 % CI)	1 yıllık progresyon olasılığı
0	0.2 (0-0.7)	0.8 (0-1.7)	Düşük risk
2-6	1 (0.4-1.6)	6 (5-8)	Orta risk
7-13	5 (4-7)	17 (14-20)	Yüksek risk
14-23	17 (10-24)	45 (35-55)	

ramın düzenlendiği dönemde şu an rutin bir uygulama olan ikincil rezeksiyonun (re-TUR-Tm) alışma kapsamındaki hastaların buyk çoğunluğuna uygulanmaması bu nomogramın zayıf noktası olarak değerlendirilebilir.

TEDAVİ

KİOMK'te başlangıç tedavisi her zaman TUR-Tm dir. Günümüzde TUR-Tm'e alternatif başka yöntemlerden söz edilse de, TUR-Tm hala altın standart yöntem olarak yerini korumaktadır.

KİOMK'ta kullanılan tedavi seçenekleri

1. TUR-Tm
2. Lazer ablasyon
3. Fotodinamik tanı ve tedavi
5. İnvaziv tedavi
6. Radikal sistektomi

1. TUR-Tm

Mesane kanseri tanısı sistoskopik incelemeye ve rezeke edilen dokunun histolojik değerlendirmesine dayanır. Tekniğe uygun yapılan TUR-Tm'in 3 amacı bulunmaktadır;

- Mesane kanserinin histopatolojik tipini ve evresini belirlemek
- Kanserin invazyon derecesini ve evresini belirlemek
- Görülebilir tüm kanserleri ortadan kaldırmak

KİOMK'leri, TUR-Tm sonrasında evrelendirme yolunda belirtilen klinik ve patolojik parametreler kullanılarak risk gruplarına ayrılır ve ek tedavi seçenekleri buna göre belirlenir. Hastalara izlem ile radikal sistektomi arasında değişen tedavi seçenekleri sunulabilmektedir. Tek, küçük ve Ta görüntüsü veren kanserler haricinde kanser dokusu yüzeyel kas tabakalarını içerecek şekilde rezeke edilmelidir. Böylece patolojik evreleme sağlanmış olur. Eğer kanser yükü

fazla ise ve tam rezeke edilememe şüphesi varsa re-TUR-Tm'e ihtiyaç vardır. Aslında re-TUR-Tm günümüzde T1 evreli, hatta KİOMK'li derece 3 kanserler için rutin bir uygulama olarak kabul edilmelidir. İlk TUR-Tm sonrasında 2-6 hafta sonra yapılan re-TUR-Tm sonuçları değerlendirildiğinde, %76'ya varan rezidüel kanser saptanabildiği görülmüştür (9).

Yine re-TUR-Tm sonuçları değerlendirildiğinde, %1.7 ile %64 arasında değişen düşük evreleme oranları saptanmıştır. İlk TUR-Tm'dan 2-6 hafta sonra yapılan re-TUR-Tm ile prognozun olumlu yönde etkilendiği, özellikle rekürrensi azalttığı gösterilmiştir (9). Doksan altı KİOMK'li hastayı kapsayan bir çalışmada (10), %31 oranında rezidüel non-invaziv kanser, %15 persistan submukozal invaziv kanser saptanır iken, %29 olgunun kanser evresinin arttığı gösterilmiştir. TUR-Tm materyalinde kas dokusu bulunmayan T1 olgularda %49 oranında düşük evreleme yapılır iken, kas dokusu bulunanlarda bu oranın %14 olduğu rapor edilmiştir.

Husillos Alonso ve arkadaşları tarafından yapılan 211 hastayı içeren bir çalışmada (11), ilk TUR-Tm'dan 2-6 hafta sonra yapılan re-TUR-Tm ile %27 hastada rezidüel kanser saptanır iken, %1.4 hastada evre artışı gözlenmiştir. Yine bu çalışmada, EORTC klasifikasyonuna göre yüksek riskli hastalarda re-TUR'da %31.8 oranında kansere rastlanırken, orta ve düşük riskli grupta bu oran %14 olarak rapor edilmiştir (Bu çalışmada yüksek riskli gruba postoperatif tek doz intravezikal Mitomisin-C tedavisi uygulanmıştır). Genel olarak bakıldığında, T1 evresinde re-TUR-Tm uygulanan serilerde %15 ile %53 arasında rezidüel kanser saptandığı ve olguların %4 ile %29 arasında T2 evreye yükseldiği görülmektedir (12,13). Tüm bu veriler işığında, özellikle evre T1 hastalarda ilk TUR-Tm'u takiben 2-6 hafta sonra re-TUR-Tm yapılmasının doğru evreleme ve tedavi seçimi açısından faydalı olacağı düşünülebilir. Re-TUR-Tm uygulaması ile evre T1 derece 3 olguların yaklaşık 1/3'nde te-

davi seçenekleri değişebilmektedir. Re-TUR-Tm ile mesaneyi tamamen kanserden arındırma daha mümkün olmaktadır. Özetle, yüksek riskli KİOMK'lerde, kanser yükü fazla olan ve tam rezeksiyon yapılamayan hastalarda ve ilk TUR-Tm materyalinde muskularis propriya izlenmeyen hastalarda mutlaka re-TUR-Tm yapılmalıdır.

Şüpheli alanlardan alınan biyopsiler tam bir histopatolojik değerlendirmenin önemli parçasıdır. Soğuk biyopsiler ile kas invazyonu hakkında yeterli bilgi sağlanamayabilir. Ancak koter artefaktlarının önüne geçilerek doğru bir patolojik yorum elde edilebilir. CIS, inflamasyondan ayırtedilemeyen kırmızimsı kadife benzeri alanlar olarak görülebilir veya görünmeyebilir. Ta ve T1 kanserlerde sitoloji pozitif ise veya ekzofitik kanser nonpapiller görüldüğünde rastgele biyopsi alınmalıdır. Rastgele alınan biyopsiler; mesanenin trigon bölgesi, kubbesi, sağ, sol, ön ve arka duvarından alınmalıdır. Fujimoto ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (14) normal mukozadan alınan rastgele alınan soğuk biyopsiler ile 100 biyopsi örneğinin 8'inde (5'i CIS) kanserli doku bulunmuştur. Bu çalışmanın yazarları, rastgele biyopsilerin yalnızca çoklu sayıda kanserler ve pozitif sitoloji durumunda endike olduğu sonucuna varmışlardır. Son konsensusa göre düşük riskli hastalarda rastgele biyopsi alınması endike değildir.

Rezeksiyondan hemen sonra kanser implantasyonunun erken rekürrenslerin çoğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, rezeksiyon sonrasında implantasyondan sorumlu hücrelerin yok edilmesi için intravezikal ajanlar kullanılmaktadır. Yedi randomize çalışmanın meta-analiz sonuçlarına göre (15), erken tek doz intravezikal kemoterapötik instilasyonunun tek başına TUR-Tm'a göre rekürrensi anlamlı derecede azalttığı görülmüştür. Bu amaçla en sık olarak mitomisin-C, doksorubisin ve epirubisin kullanılmaktadır. Rezeksiyonu takiben ilk 6 saat içerisinde uygulanan tek doz intravezikal tedavi rekürrensi azaltmakta iken, 24

saat sonra aynı etki görülmemektedir. Postoperatif dönemde, erken tek doz kemoterapi instilasyonu düşük rekürrens ve progresyon riski olan kanserlerde tedavi olarak önerilmektedir. Orta risk grubu hastalarda, tek doz instilasyon ileri intravezikal tedavi için ilk aşamadır. Yüksek riskli hastalarda idame intravezikal Bacillus Calmette Guerin (BCG) immünoterapisinin gerekli tedavi olduğu bilinmelidir. Lokal irritatif semptomlar, postoperatif hematüri uygulamanın en sık komplikasyonudur. Özellikle rezeksiyon sırasında intra veya ekstrapéritoneal perforasyonlarda ve masif hematüri hastalarda kemoterapi instilasyonu yapılmamalıdır. İlaç ekstrasvazasyonu olan hastalarda ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir (16).

2. Lazer Ablasyon

Lazer ile koagülasyon, 2.5 cm'ye kadar olan kanserlerin minimal invaziv ablasyonuna olanak tanır. Neodymium-yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) lazer mesane kanserleri için en uygun lazer sistemidir. Lezyonlar maksimum 60W'a kadar enerji kullanılarak protein denatürasyonu ile kanser görünmeyene kadar koagüle edilebilir. Nd:YAG lazerin, holmium YAG lazer ve potasyum titanil fosfat (KTP) lazere göre derin doku penetrasyonunun daha etkili olması nedeni ile bağırsak perforasyonu en sık bu sistemde görülür.

Kanser çok büyük değil ise enerji 35W ile sınırlandırılarak mesane duvarı dışındaki sıcaklığın 60°C 'yi aşması engellenerek perforasyon riski minimale indirilebilir. Tedavi doğrudan görüş altında yapılmalı ve dokuda protein denatürasyon kanıtı olan beyaz görüntü belirince sonlandırılmalıdır. Aksi durumda ekstrevezikal hasar riski artar. Lazer tedavisi diğer yöntemlere göre daha pahalı bir yöntemdir. Ancak kanama riski minimaldir ve obturator refleksi riski yoktur. Küçük lezyonlar çoğu zaman lokal anestezi ile tedavi edilebilir. En önemli dezavantajı

TABLO 6. Lazer tedavisinin avantaj ve dezavantajları (17).

Avantaj	Dezavantaj
<ul style="list-style-type: none"> • Genel anestezi gerektirmez • Mesane boynu ve üreter orifislerine uygulandığında darlık gelişmez • Daha az kanama ve sonucunda daha kısa süreli drenaj ve irrigasyon • İmplantasyon riski az • Postoperatif daha az mukozal irritasyon ve morbidite • Günlük aktivitelere erken dönüş 	<ul style="list-style-type: none"> • Kanserin invazyon derecesinin belirlenememesi • Patolojik değerlendirme için doku bulunmaması • Olası çevre organ yaralanması(barsak perforasyonu)

patolojik tanı için doku örneği alınamamasıdır (Tablo 6). Bu nedenle lazer tedavisi için en iyi adaylar patolojisi zaten bilinen rekürren, düşük dereceli kanserü olan hastalardır (17).

3. Fotodinamik tanı ve tedavi

Rezeksiyon esnasında görülmeyen ve takipte ortaya çıkan lezyonların aslında zaten var olduğu ancak morfolojik gelişimini tamamlayamadığı için normal ürotelyumdan ayırt edilemediği düşünülmektedir. 5- Aminolevulinik asit (5-ALA) veya Hekzaaminolevulinik asit (HAL)'in intravezikal instilasyonunu takiben mavi ışık kullanılarak fotodinamik tanı yapılması esasına dayanır. Fotoaktif porfirinler öncelikle neoplastik dokuda birikirler. Mavi ışık altında ise kırmızı floresan yayarak normal sistoskopide görülmeyen lezyonların saptanmasına olanak sağlarlar. Özellikle CIS tanısında floresan kılavuzlu biyopsi konvansiyonel metodlara göre daha duyarlıdır. Fotodinamik tanının (FDT) ek tanı oranı tüm kanserler için %20, CIS için %23'tür (18).

5-ALA kullanılarak yapılan bir çalışmada Ta/T1 kanserlere TUR-Tm yapılmış ve rekürrens oranlarında belirgin azalma saptanmıştır. Bu çalışmada 12 ve 24 aylık kansersiz kalma oranları standart TUR-Tm ile karşılaştırıldığında sırası ile %39 ve %28 iken, 5-ALA kullanıldığında %66 ve %40 olduğu saptanmıştır (19-21). Bu

çalışmaların sonuçları floresan sistoskopi altında yapılan TUR-Tm tedavisinin özellikle CIS ve küçük papiller kanserlerin tanı ve tedavisinde etkin bir tedavi yöntemi olduğunu düşündürmektedir. Ancak günlük pratikte floresan ajanların olası yan etkilerinden çekinilmesi ve bu konuda yeterli araştırmanın olmaması nedeni ile birkaç Avrupa ülkesi dışında kullanım alanı bulamamıştır. Özellikle inflamasyon, yakın zamanda TUR-Tm hikayesi, son 3 ay içerisinde intravezikal BCG instilasyonu yanlış pozitif sonuç alınmasına neden olabilir (19-21).

4. İntravezikal tedavi

KİOMK'te tedavi seçeneklerinden birisi de intravezikal tedavilerdir. İntravezikal tedaviler immünoterapi ve intravezikal kemoterapi olarak iki başlık altında incelenebilir:

İmmünoterapi

İntravezikal immünoterapi, idrar ve mesane duvarında sitokinlerin artmış ekspresyonu, granülosit, mononükleer ve dentritik hücrelerin birikimi ile karakterize masif bir lokal bir immün yanıt ile sonuçlanır. Mekanizma tam olarak aydınlatılmamış olsa bile yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. İlk basamak mesane duvarının iç kısmındaki fibronektine direkt bağlanma ve

immünolojik yanıt ve anjiogenetik bir duruma yol açmaktadır. Bu immünolojik yolakta tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interferon gama (IFN- γ) gibi çok sayıda sitokin rol oynar. İntravezikal BCG ve diğer immünolojik ajanlarla tedavi edilen hastaların idrarında interlökin-1 (IL-1), IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18 tespit edilmiştir. IFN- γ , IL-2 ve IL-12'nin artması yardımcı T yardımcı (TH)-1 hücre tip immünolojik yanıtı yansıtır. Bu immünolojik yanıt, rekürrens ve progresyonu önlemede BCG ve diğer ajanların altında yattığına inanılan hücre aracı sitotoksik mekanizmayı aktive eder. Ek olarak hastanın immüsupresyon yaratan bir hastalığı veya ileri yaşı mevcutsa intravezikal immünoterapiye yanıtı kısıtlı olabilir (22).

Kemoterapi

Her ne kadar TUR-Tm tek başına Ta ve T1 kanserleri tamamen eradike etse de bu kanserler sıklıkla tekrarlar ve kasa invaziv mesane kanserine ilerleyebilirler. Üç aylık rekürrensteki yüksek değişkenlik, TUR-Tm'unun tam olmadığını veya hastaların büyük bir yüzdesinde rekürrensleri tetiklediğine işaret etmektedir (23). Bu nedenle bütün hastalarda adjuvan tedaviyi göz önünde bulundurmak gereklidir.

Erken tek doz instilasyonun TUR-Tm'dan kaynaklanan kanser hücrelerinin destrüksiyonu yoluyla etki ettiği ve rezeksiyon kenarında rezidüel kanser hücrelerine ablatif etki (kemorezeksiyon) ve ihmal edilmiş kanserlerde etkinliği gösterilmiştir (15,24-26). Bin dört yüz yetmiş altı hastadan 3103 hastayı kapsayan değişen sayıdaki hasta sayısı ile yapılmış olan üç büyük metaanaliz, TUR-Tm'den sonra yapılan erken tek doz kemoterapi instilasyonunun belirgin olarak kanser rekürrens oranını azalttığını göstermiştir (27-29).

Postoperatif erken dönemdeki kemoterapi instilasyonu özellikle geniş TUR-Tm uygulama-

larında ortaya çıkması çok muhtemel olan şüpheli veya aşikar intraperitoneal veya ekstraperitoneal perforasyonlarda ve mesane irrigasyonu gerektiren kanama durumlarında uygulanmamalıdır. İlaç ekstravazasyonuna bağlı çok ağır komplikasyonlar bildirilmiştir (30).

İleri adjuvan intravezikal tedavi ihtiyacı hastalığın prognozuna bağlıdır. Düşük riskli hastalarda tek doz erken instilasyonu rekürrens riskini azaltmakta ve standart tedavi olarak kabul edilmektedir(27). On bir randomize çalışmadan elde edilen 3703 hastadan oluşan büyük bir metaanaliz (31), tek başına TUR-Tm ile karşılaştırıldığı zaman ek adjuvan kemoterapinin 1. yıldıki rekürrens oranında %44 azalma olduğunu göstermiştir. İki metaanaliz de ise, intravezikal kemoterapiye göre intravezikal BCG tedavisinin kanser progresyon riskini azaltabileceğini gösterilmiştir (32,33). İdame intravezikal BCG tedavisi, rekürrensleri önlemede mitomisin-C veya epirubusin'e kıyasla belirgin olarak daha iyidir (34-36). Ancak intravezikal BCG tedavisi, intravezikal kemoterapiden daha fazla yan etkiye neden olmaktadır (36).

Yüksek riskli kanseri olan hastalarda mitomisin-c'nin etkinliğini artırmak için mikrodalga ile indüklenen hipertermi veya elektromotiv ilaç kullanımı ile ilgili kısıtlı bilgiler vardır. Mikrodalga ile indüklenen hipertermi kullanılan prospektif serilerdeki hasta sayısı az ve de yetersiz veri içermektedir (37,38).

Mitomisin-C, deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini inhibe eden alkilleyici bir ajandır. Rezeksiyon sonrasındaki ilk 6 saatte tek doz, adjuvan haftalık protokolü ve idame tedavisi gibi farklı şemalarda uygulanabilir. Sıklıkla 20-60 mg doz aralığında 6-8 hafta boyunca haftada bir kullanılır. Yetmiş üç hastalık bir çalışmada, 20 mg ve 40 mg dozda kullanılan mitomisin-C karşılaştırılmıştır. İki yıllık rekürrenssiz sağkalım 40 mg alan grupta %61 saptanır iken, 20 mg alan grupta %32 saptanmıştır (39). Yine 495 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (40), orta

ve yüksek risk grublu hastalar 3 gruba ayrılmış, 1. gruba uzun dönem mitomisin-C (6 hafta boyunca haftada bir ve 3 yıl boyunca ayda bir 20mg) 2. gruba kısa süreli mitomisin-C ve 3. gruba da kısa dönem BCG (6 hafta) verilmiş ve 3 yıllık yinelemesiz sağkalım sırası ile %86, %68 ve %65 bulunmuştur. Orta ve yüksek risk grubunda adjuvan tedavi olarak intravezikal Mitomisin-C ve BCG instilasyonu standart tedavi olarak önerilse de hangi durumda hangi ilacın seçileceği ve hangi protokolda uygulanacağı halen tartışmalıdır (15).

Orta risk grubu için adjuvan BCG ve mitomisin-C tedavisi eşit etkinliğe sahip olarak önerilse de yüksek risk grubunda mitomisin-C önerilmemektedir. Zira son yapılan çalışmalarda, bu grupta BCG'nin daha etkili olduğu gösterilmiştir. Mitomisin-C'in etkisini arttırmak için mesanede mikrodalga ile ısı arttırılmaya çalışılmış ve yapılan kısıtlı çalışmalarda standart uygulamalara göre daha etkin olduğu saptanmıştır (34).

Sadece TUR-Tm yapılan hastalarla kıyaslandığında adjuvan epirubisin alan hastalarda rekürrens %12-15 oranında azalmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada intravezikal BCG'ye üstünlüğü saptanamamıştır (41).

Intravezikal BCG uygulamalarının başarısız olduğu CIS durumunda, radikal sistektominin yapılamaması veya hasta tarafından reddi söz konusu ise kullanımı Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi tarafından onaylanmıştır (42).

BCG refraktör kanserlerde, alternatif tedavi olarak gündeme gelmiş bir ajandır. Yapılan araştırmalarda, evre T2 hastalarda da aktif olduğu saptanmıştır. Kanser üzerine etkisinin anlaşılabilmesi için prospektif ve daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (43).

Mesane kanserinde intravezikal kullanılan ilk ilaçtır. Artık sadece tarihi önemi vardır. Günlük pratikte kullanılmamaktadır. Oldukça iritativ bir ilaçtır. Miyelosupresyon ve sekonder kanser oluşumuna neden olabilmektedir (44).

BCG, KİOMK'de en etkili intravezikal ajandır. Kanser progresyonunu geciktirdiği, radikal sistektomiye gidişi azalttığı, total sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. BCG'nin etkinliğini arttırmak ve yan etkilerini azaltmakla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Etkinliği azaltmadan yan etkiyi azaltmak için doz azaltılması yapılması birçok araştırmada etkinliğin azalmadığı belirtilse de, çoğu araştırmada etkinliğin azaldığı sonucunu verdi. Söz konusu hastalığın bir kanser türü olması nedeni ile doz azaltımı günlük pratikte birçok üroloğu endişelendirmektedir. Bu sebeple çalışmalar BCG suşu üzerinde modifikasyon yapılması üzerine yönelmiştir. İmmün yanıtı daha da güçlü uyarabilmek için rekombinant BCG elde edilmiştir. Rekombinant BCG konakçıda replike olabilmekte, daha çok antijenik madde sekrete edilmekte ve daha fazla anti-kanser etki ortaya çıkmaktadır. Bu artmış etki-den rekombinant BCG uygulamasına sekonder yükseldiği saptanan IFN- α -2b' nin sorumlu olduğu saptanmıştır (45). Altı dozluk BCG tedavisi orta risk grubunda yeterli iken yüksek risk grubunda genellikle ya ikinci bir BCG ya da idame tedavisi gerekmektedir. Yüksek riskli kanserlerde progresyon oranı ve kansere bağlı ölüm riski yüksektir. Herr (45), evre T1 derece 3 kanserlerde 15 yıllık progresyonsuz sağkalımı ve hastalığa özgü sağkalımı sırası ile %44 ve %62 olarak bildirmiştir. Sylvester ve arkadaşları (46), 24 çalışmanın metaanalizini yayınlamışlar ve yüksek riskli KİOMK'nde intravezikal BCG verilen hastalarda progresyon riskinde %27'lik bir azalma göstermiştir (46). Ancak bu etkinin daha çok idame tedavisi alanlarda görüldüğü saptanmıştır.

CIS, KİOMK içerisinde gruplandırılrsa da progresyon eğilimi yüksek olması nedeni ile invaziv kanserlerin bir prekürsörü olarak değerlendirilebilir. Ayrıca daha önce de bahsedildiği gibi sistoskopik olarak normal mukozadan her zaman ayırt edilememesi nedeni ile TUR-Tm ile tam rezeksiyonu mümkün olamamaktadır. CIS

tanısı varsa mutlaka adjuvan bir tedavi planlanmalıdır. CIS'te günümüzde kabul gören etkin tedavi intravezikal BCG'dir. Bir veya 2. kür sonrası %65-82 arasında tam cevap izlenir. Yapılan çalışmalarda, indüksiyon tedavisine cevap vermeyen CIS'li hastalarda %40-60 oranında 2. küre cevap izlenmiştir. İntravezikal BCG'ye cevapsız hastalarda radikal sistektomi düşünülmelidir(47). CIS'da ilk tedavinin başlamasından sonra 3. aydan sonra kontrol sistoskopi yapılması ve rezeksiyon alanlarından re-biyopsi, normal alanlardan rastgele biyopsi yapılması önerilmektedir. İndüksiyonun 3 aylık kontrolünde nüks, pozitif biyopsi veya pozitif sitoloji saptanması durumunda 2. kür BCG planlanmalıdır. Yüksek riskli KİOMK'de hemen radikal sistektomi yapmak ile, TUR-Tm + intravezikal BCG tedavileri karşılaştırılmış ve %70'e karşılık %86'lık 5 yıllık sağkalım oranları ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (48). Böylece hastalarda için daha az invaziv olan TUR-Tm +BCG tedavisi ilk seçenek olarak benimsenmiştir. Geç relapslar olmakla birlikte BCG tedavisi progresyonu geciktirmekte ve genel sağkalımı uzatmaktadır (48-49).

İntravezikal BCG uygulamasını takiben en sık görülen ciddi yan etki ateştir. Bu yan etki %3 oranında görünür ve oldukça seyrek olduğu söylenebilir. Ateşi takiben sırasıyla en sık görü-

nen komplikasyonlar hematüri, granülamatöz prostatit, pnömoni, hepatit, epididimit, sepsis ve kontrakte mesanedir. İntravezikal BCG tedavisi uygulaması ile kontrendikasyonlar Tablo 7'de özetlenmiştir.

İnterferonlar, antijenik uyarıya karşı üretilen glikoproteinlerdir. IFN- α üzerinde en çok çalışılmıştır. IFN- α , rezidüel hastalığın tedavisinde kullanılmakta ve papiller hastalığın rekürrensini engellemektedir. Ancak CIS tedavisinde, BCG veya intravezikal kemoterapiye göre daha az etkilidir. CIS için uzun dönem etkinliği %15'ten azdır. Altıyüz yetmiş hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (50), intravezikal BCG ve intravezikal BCG+IFN- α tedavisi karşılaştırılmış, kombinasyon tedavisi alanlarda yineleme oranlarında herhangi bir azalmayı destekler bir sonuç alınmamıştır (50).

6. Radikal Sistektomi

KİOMT'nde yapılan lokal tedavilere rağmen birçok hasta yüksek dereceli kanser invazyon gösterecek ve kansere bağlı ölüm riski taşıyacaktır. Radikal sistektomi en doğru patolojik evreyi sunmaktadır ve yüksek dereceli kasa invaze olmayan ve lamina propriyaya derin invazyon gösteren lenfovasküler invazyon gösteren difüz CIS bulunan, divertikülde içinde kanser bu-

TABLO 7. İntravezikal Bacillus Calmette Guerin tedavisinin kontrendikasyonları (49).

Mutlak Kontrendikasyonları	Rölatif Kontrendikasyonları	Kontrendikasyon için yetersiz veri olan durumlar
İmmünsüprese hastalar	İdrar yolu enfeksiyonu	Protez materyali
TUR-Tm'den hemen sonra	Tüberküloz öyküsü	Vezikoüretal reflü
Gross hematüri	Performans durumunun düşük olması	Anti-TNF tedavileri
Travmatik kateterizasyon	İleri yaş	
Total inkontinans	Karaciğer hastalığı (sepsis olursa İzoniazid (INAH) tedavisini engeller	
BCG sepsis öyküsü		

BCG: Bacillus Calmette Guerin

lunan, distal üreterleri veya prostatik üretrayı tutan, başlangıç tedavisine refrakter olan ve çok büyük veya endoskopik tedaviye anatomik olarak uygun olmayan mesane kanserlerinde kuvvetle düşünülmelidir. CIS ve evre T1 kanserli hastalarda TUR-Tm sonrasında 6 ay veya 1 yıllık BCG tedavisine rağmen yineleme halinde en uygun tedavi radikal sistektomidir. (41).

KİOMT'de tedavi ne olursa olsun, yakın takip gerekmektedir. Bu izlemler sitoloji, sistoskopi ve bazen de biyolojik kanser markerları ile yapılmalıdır. Bugün sistoskopi kanser nüksünü göstermede altın standarttır. KİOMK'nde ortalama yaklaşım ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ve sonra yıllık izlemlerdir. Ancak düşük riskli hastalarda ilk 3 aylık kontrol normale ikinci kontrol 9. ayda yapılabilir ve nüks olmadığı sürece takipler 5. yılda bitirilebilir. Diğer taraftan yüksek riskli hastalarda ilk yıldan sonraki takipleri 6 ay yerine 4 ayda bir yapmak da önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Grasso M. Bladder cancer; A major public health issue. *Eur Urol Suppl.* 2008;7:510-5.
- Ploeg M, Aben KK, Kiemeneij LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol.* 2009;27:289-93.
- Donat SM. Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 2000;30:765-76.
- Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol.* 2000;163(1):60-1.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. 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.* 2006;49:466-7.
- Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol.* 2004;45:257-66.
- Haukaas S, Daehlin L, Maartmann-Moe H, Ulvik NM. The long-term outcome in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a single-institutional experience. *BJU Int.* 1999;83:957-63.
- Lebret T, Bohin D, Kassardjian Z, Herve JM, Molinie V, Barre P, et al. Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette-Guerin instillations. *J Urol.* 2000;163:63-7.
- Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol.* 2006;175:1641-4.
- Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* 1999;162:74-6.
- Husillos Alonso A, Rodríguez Fernández E, Herranz Amo F, López López E, Aragón Chamizo J, Ramírez Martínez D, et al. The need for re-TUR of the bladder in non-muscle invasive bladder cancer: risk factors of tumor persistence in re-TUR specimens. *Minerva Urol Nefrol.* 2014;66:233-40.
- May F, Treiber U, Hartung R, Schwaibold H. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 2003;44:47-50.
- Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int.* 2006;97:1194-8.
- Fujimoto K, Chihara Y, Kondo H, Hirao Y. Initial conservative treatment for grade 3 Ta-1 superficial bladder cancer. *Hinyokika Kyo.* 2006;52:433-8.
- Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004;171:2186-90.
- Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol.* 2004;46:336-8.
- Bai Y, Liu L, Yuan H, Li J, Tang Y, Pu C, Han P. Safety and efficacy of transurethral laser therapy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2014;12:301.
- Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, Jocham D, Ziegler A, Vonthein R. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol.* 2010;57:595-606.
- Jocham D, Witjes F, Wagner S, Zeylemaker B, van Moorselaar J, Grimm MO, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol.* 2005;174:862-6.
- Lykke MR, Nielsen TK, Ebbensgaard NA, Zieger K. Reducing recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer using photodynamic diagnosis and immediate post-transurethral resection

- of the bladder chemoprophylaxis. *Scand J Urol.* 2015;49:230-6.
21. Witjes JA, Gomella LG, Stenzl A, Chang SS, Zaak D, Grossman HB. Safety of hexaminolevulinate for blue light cystoscopy in bladder cancer. A combined analysis of the trials used for registration and postmarketing data. *Urology.* 2014;84:122-6.
 22. Ehdaie B, Sylvester R, Herr HW. Maintenance bacillus Calmette-Guérin treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: a critical evaluation of the evidence. *Eur Urol.* 2013;64:579-85.
 23. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol.* 2002;41:523-31.
 24. Pan JS, Slocum HK, Rustum YM, Greco WR, Gaeta JF, Huben RP. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol.* 1989;142:1589-93.
 25. Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol.* 2005;174:1115-8.
 26. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1993;149:749-52.
 27. Abern MR, Owusu RA, Anderson MR, Rampersaud EN, Inman BA. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11:477-84.
 28. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GS. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol.* 2013;64:421-30.
 29. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, Boman H, Holmang S. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol.* 2008;179:101-5.
 30. Günther JH, Jurczok A, Wulf T, Brandau S, Deinert I, Jocham D. Optimizing syngeneic orthotopic murine bladder cancer (MB49). *Cancer Res.* 1999;59:2834-7.
 31. Elmamoun MH, Christmas TJ, Woodhouse CR. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for lowstage transitional cellcarcinoma (TCC) – avoidance, recognition, management and consent. *BJU Int.* 2014;113(5b):E34-8.
 32. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 2001;21(1B):765-9. 161.
 33. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology.* 2004;63:682-7.
 34. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002;168:1964-70.
 35. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for nonmuscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(2):247-56.
 36. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Friedrich M, Krega S, Rintala E, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Longterm efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediateand high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2010;57:766-73.
 37. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, Leibovitch I, Laufer M, Nativ O, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2011;60:81-93.
 38. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:43-51.
 39. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, Conrad S, Huland H. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol.* 2007;52:1123-29.
 40. Oddens JR, Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, van de Beek C, van Andel G, et al. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin relative to maintenance epirubicin in patients with stage Ta T1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito urinary group study 30911. *Eur Urol.* 2014;66: 694-701.
 41. Zehnder P, Thalmann GN. Timing and outcomes for radical cystectomy in nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol.* 2013;23:423-8.
 42. Cookson MS, Chang SS, Lihou C, Li T, Harper SQ, Lang Z, et al. Use of intravesical valrubicin in clini-

- cal practice for treatment of nonmuscle-invasive bladder cancer, including carcinoma in situ of the bladder. *Ther Adv Urol*. 2014; 6:181-91.
43. Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, Harshman LC, Crabb SJ, Wong YN, et al; Retrospective International Study of Cancers of the Urothelial Tract (RISC) Investigators. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*. 2015. doi: 10.1002/cncr.29387.
 44. Fallah F, Fallah M, Sajadi Nia RS. Thiotepa versus Bacille Calmette-Guérin in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Curr Urol*. 2013 J;6:160-4.
 45. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol*. 2005;174:2134-7.
 46. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2005;174:86-91.
 47. Järvinen R, Marttila T, Kaasinen E, Rintala E, Aaltomaa S, Kallio J, et al, Finn Bladder Group. Long-term Outcome of Patients with Frequently Recurrent Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma Treated with One Perioperative Plus Four Weekly Instillations of Mitomycin C Followed by Monthly Bacillus Calmette-Guérin (BCG) or Alternating BCG and Interferon- α 2b Instillations: Prospective Randomised Finn Bladder-4 Study. *Eur Urol*. 2015. pii: S0302-2838(15)00184-0. doi:10.1016/j.eururo.2015.02.022.
 48. Brake M, Loertzer H, Horsch R, Keller H. Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for stage T1 superficial bladder cancer. *Urology*. 2000; 55:673-8.
 49. Herr HW, Milan TN, Dalbagni G. BCG-refractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective cohort outcomes study. *Urol Oncol*. 2015;33:108.e1-4.
 50. Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2003; 21:4270-6.

Mesane Kanserinde İntravezikal Tedavi Uygulamalarında Kullanılan Ajanlar, Kullanma Şemaları, Tedavi Sonrasında Görülebilen Komplikasyonlar ve Tedavisi

9

Uzm. Dr. Tolga Karakan • Doç. Dr. Muzaffer Eroğlu

Giriş

Mesane kanseri, erkeklerde yedinci, kadınlarda ise on yedinci sırada görülen kanser türüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde, her yıl 74690 yeni olgu tespit edilmekte ve 15580 kişi mesane kanserine bağlı olarak hayatını kaybetmektedir (1). Mesane kanseri, ömür boyu takip ve tedavi gerektiren bir kanser olduğundan tedavi maliyeti de yüksektir. Yeni tanı alan olguların yaklaşık %75'i mukoza ve lamina propria'ya sınırlı olup bunlar kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) olarak adlandırılır (2,3). Bu grup kanserlerin ana sorunu yüksek nüks ve progresyon oranlarına sahip olmalarıdır. KİOMK'lerinin nüks oranları %48-80, progresyon oranları ise

%10-15'tir (4,5). KİOMK'lerindeki bu yüksek nüks ve progresyon oranlarını azaltmak amacı ile mesane üzerine doğrudan etkili intravezikal ajanlar üzerine çalışmalar yapılmıştır (6). Mesane kanserinin transüretal rezeksiyonu (TUR-MT), tanı ve başlangıç tedavisinde altın standart yöntem olmasına rağmen, hastalığın tedavisinde çoğu zaman tek başına yetersiz kalmaktadır. Kanser karakteristlik özelliklerine bağlı olarak hastalık çoğu zaman nüks ve progresyon göstermektedir. Özellikle seçilmiş hastalarda uygulanan adjuvan kemoterapi ve immünoterapi'nin nüks ve progresyon üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.

Bu derlemede KİOMK'nde kullanılan intravezikal ajanların etki mekanizmaları, kullanım

şemaları, yan etkileri ve bu yan etkiler ile baş etme yöntemleri üzerinde durulması amaçlanmıştır.

İNTRAVEZİKAL KEMOTERAPÖTİK AJANLAR

İntravezikal kemoterapi, ilk kez 1900'lerin başında Herring tarafından gümüş nitrat kullanılarak yapılmıştır. 1960'larda ise tiotepa kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde ise en çok Mitomisin C (MMC), doksorubisin, epirubisin, valrubisin ve etoglusid gibi ajanlar kullanılmaktadır (6). MMC'den farklı olarak antrasiklin grubunda yer alan epirubisin, doksorubisin ve valrubisin daha yüksek molekül ağırlığına sahip olmalarından dolayı mukozal emilim daha az ve toksisite daha nadir görülmektedir.

MMC

Deoksiribonükleik asit (DNA)'ye çapraz bağlanarak ve bu yapının çift sarmalının iki kolu arasında çapraz bağlar oluşturmak sureti ile DNA replikasyonunu engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir. Henüz Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alamamıştır ve optimum uygulama şeması tartışmalıdır.

Mesane kanserinin endoskopik tedavisi sonrasında tek doz, haftalık ve idame tedavi şeklinde uygulamaları vardır. Post transüretal rezeksiyon sonrası erken dönem uygulandığında rekürrensi en az %12 oranında azalttığı bildirilmektedir (7). Özellikle orta-yüksek risk grubunu kapsayan hastalarda yapılan çalışmalarda, MMC'nin uzun süreli kullanımının (6 hafta 20mg/hafta takibinde idame 3 yıl 20mg/ay) %86.1 e varan üç yıllık sağkalım avantajı sunduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, kısa süreli MMC (6 hafta 20mg/hafta) ve kısa süreli BCG'nin (6 hafta) üç yıllık sağkalım oranları ise sırası ile %68.6 ve %65.5 olarak rapor edilmiştir (8,9).

İntravezikal kemoterapide kullanılan ajanların etkinliğinde en önemli sorunlar mesanede kalış sürelerinin kısa olması ve ilacın üroteliyuma geçişinin kısıtlı olmasıdır. Bu dezavantajların üstesinden gelebilmek için etkinliği artırıcı ek yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bunların başında idrar miktarını azaltmak, alkalinizasyon ve doz artırımı gibi metodlar uygulanmaktadır. MMC hazırlanırken yapılan en büyük yanlışlardan birisi, serum fizyolojik solüsyonu ile hazırlamaktır. MMC mutlaka etkinliğinin yüksek olması için distile su ile hazırlanmalıdır. Etkinliği artırmak için denenen diğer bir yöntemde termoterapidir. Lokal ısı artışının kemoterapötik ajanlarla kullanımının sinerjik etki gösterdiği kanıtlanmıştır (10). Bu yöntem ile, intravezikal mikrodalga kullanılarak 42-43°C ısı ve MMC kombine edilmiş ve sadece MMC ile karşılaştırıldığında nüks %59 daha az görülmüş ama maliyet ve yan etkiler artmıştır. Bu tedavinin günümüzde Bacillus Calmette-Guérin (BCG)'ye dirençli olgularda veya BCG yokluğunda kullanılması önerilmektedir (10,11). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada (12), MMC'nin mesanede daha uzun kalmasını sağlamak amacı ile MMC biyoadeziv ve katyonik nanopartiküllere (Chitosan) tutturulmuş ve ratlarda daha uzun bir sağkalım süresi elde edilmiştir. Bu çalışmada yapılan histopatolojik incelemelerde, MMC bağlı partiküllerin mesane duvarında biriktiği saptanmıştır. Yapılan serum incelemelerinde ise dolaşımda MMC'ye ve dolayısıyla sistemik yan etkiye rastlanmamıştır. MMC'nin etkinliğini artırmak için kullanılan diğer bir yöntem ise elektromotiv ilaç uygulamasıdır (EMDA). Bu yöntemdeki amaç ise elektrik gradiyenti oluşturarak ilacın üroteliyuma difüzyonunu artırmaktır. Bir randomize çalışmada, TUR-MT, TUR-MT sonrasında ilk 6 saatte MMC ve TUR-MT öncesinde MMC+EMDA uygulamaları karşılaştırılmış ve hastalısız süre sırası ile 12, 16 ve 52 ay olarak tespit edilmiştir (13).

MMC hazırlanırken 40mg MMC 20 cc distile su ile hazırlanmalıdır. Uygulamadan önce mesane sonda ile boşaltılmalı, mesanede rezidüel idrar 10cc'den az olmalıdır. Uygulamadan 8 saat önce ve 2 saat sonra sıvı alınmamalıdır. Oral sodyum bikarbonat tablet 1.3 g (Antiasidoz™) önceki gece, uygulama sabahı ve uygulamadan 30 dakika önce idrar alkalinizasyonu için kullanılmalıdır. Uygulamadan sonra ilacın mesanenin tüm duvarlarına etki etmesi için hastanın her iki yan, supin ve prone pozisyonlara dönerek yatması gerekir. İlacın ortalama 2 saat mesanede kalması istenmektedir. Hasta daha sonra idrarını tuvalete yapmalı ve idrarını cilde bulaştırmamaya özen göstermelidir. İdrarın bulaştığı yerler ve genital bölge ılık su ve sabunla yıkanmalıdır. Tedavi sonrasında 24 saat cinsel ilişkiye girilmemeli ve tedavi sonrası 1 hafta cinsel ilişkiye girilecek ise kondom kullanılmalıdır.

Doksorubisin

Doksorubisin, antrasiklin grubu bir antibiyotiktir. DNA baz çiftlerine bağlanarak, topoizomerez-2 ve protein sentezini inhibe ederek etki eder. İntravezikal olarak 30 mg dozunda kullanılır. Tedavi etkinliği açısından epirubisin'e benzerdir ancak yan etkisi daha fazladır (14). Doksorubisin 50mg dozunda ve 25 cc distile su içerisinde hazırlanır. Uygulama prosedürü MMC ile tamamen aynıdır.

Epirubisin

Doksorubisin'in bu derivesi benzer bir etki mekanizmasına sahiptir. 50-80 mg dozlarında kullanılır. 80 mg epirubisin 40 cc distile su ile hazırlanır. Uygulama yöntemi yine MMC ile aynıdır.

Valrubisin

Doksorubisin'in yarı sentetik bir analogudur. Lipofiliktir ve kanser hücreleri tarafından hızlıca

emilir. Topoizomerez-2 enzimini inhibe ederek hücre siklusunun durmasına sebep olur. Sekiz yüz mg dozunda 6 hafta süre ile haftada bir intravezikal olarak kullanılır. Radikal sistektomi yapılamayan ya da kabul etmeyen hastalarda ve BCG dirençli Carcinoma in situ (CIS) olgularında %18 oranlarında remisyona bildirilmiş ve FDA onayı almıştır (15,16). 800mg valrubisin 75mL salin solüsyonu içerisinde hazırlanır.

Tiotepa

Alkilleyci bir ajandır ve hücre döngüsüne spesifik değildir. 30 mg dozunda kullanılır. 30 mg tiotepa 15 cc distile su ile hazırlanır. İntravezikal etkinliği kanıtlanmış ilk ajandır. Düşük molekül ağırlığı nedeni ile kolay emilir ve sistemik dolaşıma fazla geçer. Bundan dolayı miyelosupresyon ve irritatif semptomlar gibi yan etkilere sık rastlanır (17). Yan etkileri nedeni ile artık neredeyse kullanılmamaktadır. Ortalama nüksü azaltma oranı %16 olarak belirtilmektedir. Tümörün progresyonu üzerine etkisi diğer ajanlar kadar yoktur (18).

Etoglusid

Alkilleyci ajan olarak davranır ve %1'lik solüsyonlarda uygulanır. Uygulama 4-10 hafta, haftada bir defadır. Veriler nüks oranını azalttığını ve ilk nüks süresini uzattığını göstermektedir ancak progresyona etkisi yoktur (19).

İnterferonlar

Hücre büyüme, gelişme ve farklılaşmasını önlemektedirler. İnterferonlar antiproliferatif, antiviral ve immünomodülatör aktivite gösterirler. Birçok alt tipi olmasına karşın interferon alfa-2b (IFN α -2b) en çok üzerinde çalışılmıştır. Optimal doz ve uygulama çizelgesi henüz netleşmemekle birlikte, 50-100 milyon ünite intravezikal olarak uygulanır. Doz artırımı ile beraber etkinliğinin arttığı görülmüştür. BCG ve

MMC ile karşılaştırıldığında etkinliği daha azdır (20). Nepple ve arkadaşları (21), BCG ve BCG ile kombine IFN α -2b kombinasyonunun Ta ve T1 hastalarda 6 hafta indüksiyon ve sonrasında ise idame tedavi şeklinde kullanmışlardır. Toplam 670 hastayı 24 ay boyunca rekürrens açısından takip etmişler ve iki grup arasında rekürrens açısından fark bulamazken, interferon kullanan grupta ateş daha sık görülmüştür (%18 ve %11). Bazarbashi ve arkadaşlarının (22) yaptığı benzer bir çalışmada da yine BCG ile IFN α -2b kombinasyonunun 6 hafta indüksiyon sonrasında idame tedavisinin rekürrens ve yan etkileri karşılaştırılmış, iki grup arasında fark bulunamamıştır.

Dosetaksel

Dosetaksel hücre içindeki mikrotübüllere bağlanarak bunların depolarizasyonunu engeller. Sonuçta hücre M-fazında kalır ve hücre ölümü gerçekleşir. BCG refrakter ve radikal sistektomi'ye uygun olmayan olgularda yapılan bir çalışmada (23), 6 hafta indüksiyon tedavisinden sonra 12 ay idame tedavi alan toplam 54 hasta değerlendirilmiştir. Pozitif biyopsi ve sitoloji varlığının rekürrens kabul edildiği bu çalışmada, 1 ve 3 yıl rekürrenssiz sağkalım oranları sırası ile %40 ve %25 olarak rapor edilmiştir. Beş yıllık hastalığa özgü ve toplam sağkalım oranları ise sırası ile %85 ve %71 olarak bildirilmiştir. BCG refrakter olgularda intravezikal dosetaksel tedavisi umut vaat edici gibi görünmektedir.

Gemsitabin

Ribonükleotit redüktaz'ı inhibe eden bir piriimidin analogudur. Toksikitesi doz ve süre bağımlıdır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, BCG refrakter olgularda tek başına ya da MMC ile kombine kullanılmıştır. Kullanım şekli 6-8 hafta haftada bir MMC ile kombine şeklinde

ya da 3 hafta haftada 2 doz şeklinde tek başına kullanımı bildirilmiştir. Çalışmalarda radikal sistektomi'yi kabul etmeyen ya da uygun olmayan olgularda özellikle kombine tedavinin denenebileceği belirtilmiştir (24).

Erken dönem tek doz intravezikal kemoterapi uygulaması

Bu uygulamadaki amaç, TUR-MT sonrasında mesanede yüzen rezidüel tümör hücrelerinin implantasyonunu engellemek, rezidüel tümörleri ve gözden kaçmış tümörlerin ablasyonunu sağlamaktır. Etkinliğin yüksek olması için ilk 24 saat içinde ve tercihen ilk 6 saat içerisinde uygulanmalıdır. MMC, epirubisin ve doksorubisin gibi ajanların hepsinin etkili olduğu bilinmektedir. Ancak literatür incelendiğinde karşılaştırmalı büyük bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmalar, erken tek doz kemoterapinin tek başına TUR-MT ye göre tümör rekürrensini %11.7-%13 oranında azalttığını göstermektedir (2). Genel olarak hastalar tarafından iyi tolere edilen bu uygulama perforasyon veya perforasyon şüphesi ve devam eden ciddi kanama gibi durumlarda uygulanmamalıdır.

İntravezikal kemoterapide idame tedavi

İdame tedavisi, özellikle MMC de farklı şekillerde uygulanabilir. İdame tedavisi; orta ve yüksek risk gruplarında uygulanabilmesine rağmen, yüksek risk grubunda BCG etkinliğinin belirgin olmasından dolayı yüksek risk grubunda önerilmemektedir. İdame kemoterapi protokolleri için kesin bir konsensus yoktur. Ancak Avrupa Üroloji Kılavuzu, 1 yılı geçmemesini önermektedir (2).

MMC'nin adjuvan olarak TUR-MT sonrası haftada bir kez 6 hafta olarak kullanılabileceği gibi, neoadjuvan TUR-MT öncesi haftalık toplam üç instilasyon kullanılabileceğini vur-

gulayan yayınlar vardır (26). İdame tedavi ise adjuvan tedaviden sonra ayda bir kez MMC uygulaması şeklinde olup bu uygulamanın 1 yılı geçmemesi önerilmektedir.

İNTRAVEZİKAL İMMÜNÖTERAPİ

İntravezikal immünoterapinin temeli, mesane içerisinde kanser hücrelerine karşı antiinflamatuar ve immün yanıt oluşturarak idrarda interlökin (IL) ve Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) salgılanmasına neden olup bunların tümör hücrelerini öldürmesidir. Her ne kadar bu sitokinlerin tam olarak kanser hücrelerini öldürmekteki rolü tam olarak anlaşılamamış da olsa T-helper (Th) 1 sitokinlerin varlığı BCG başarısıyla direk ilişkili gibi görünmektedir. İntravezikal immünoterapinin temelini BCG oluştursa da İnterferon α (IFN α), IL-2, IL-12 ve IL-10 gibi ajanlarda BCG ile kombine ya da tek başına kullanılmaktadır.

BCG ilk kez Albert Calmette and Camille Guerin tarafından 1921 yılında *M. bovis* suşundan elde edilmiştir ve 1976 yılında Morales ve arkadaşları tarafından mesane kanserinin tedavisinde intravezikal yol ile kullanılmıştır. Çok uzun zamandır kullanılıyor olmasına rağmen etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. İnstilasyondan sonra BCG üroteliumun ekstraselüler matriksinde bulunan fibronektin ve dentritik hücrelere bağlanır. Bunun sonucunda ise antijen sunumu ve IL-2, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımına neden olur. Mesane duvarında CD4 T hücreleri ve makrofajların çoğunlukta olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu ve interferon-gamma (IFN- γ) birikimi olur. IFN- γ , tedaviden önce ortamda bulunmayan intersellüler adezyon molekülü (ICAM)-1 ve HLA-DR gibi class-II MHC moleküllerinin mesane kanser hücrelerinden salınımını artırır ve kanser hücrelerini lenfokin ile aktive edilmiş killer (LAK) hücreleri için hedef haline getirir (27).

BCG'nin birçok formu vardır ve bunlar arasında dozlarda farklılıklar olabilir. Bunlar Tice BCG™ (50 mg, Organon, A.B.D), TheraCys™ (150 mg, Sanofi Pasteur, Kanada), Immucyst™ Connaught (81 mg, Sanofi, Kanada), Immunobladder™ (80 mg, Japan BCG Laboratory, Japonya) ve BCG Vaccine SSI (120 mg, Statens seruminstitute, Danimarka) suşlarıdır. Yapılan klinik çalışmalarda suşlar arasında rekürrens ve progresyon açısından fark gösterilememiştir (28).

TUR-MT sonrasında üroteliumun iyileşmesi ve kanamanın azalması için 2-4 hafta sonra intravezikal BCG tedavisine başlanması önerilmektedir. Yine travmatik kateterizasyon ve semptomatik üriner enfeksiyon sonrasında ise 1-2 hafta beklenmesi önerilmektedir. Elli cc serum fizyolojik ile hazırlanıp üretral kateter yolu ile boş mesane içerisine uygulanır. Hastanın 2 saat idrarını tuttuktan sonra tuvalete idrar yapması ve olası bir bulaşmayı önlemek için tuvaletini temizlenmesi önerilir (28).

İntravezikal BCG uygulama şemaları

İntravezikal BCG uygulama şeması ile ilgili net bir fikir birliği olmasa da bu konuda yapılmış çalışmaların önerdiği tedavi protokolleri kılavuzlara girmiştir. BCG tedavisi düşük riskli mesane kanserlerinde özellikle yan etkileri göz önünde tutulduğunda önerilmemektedir. Orta ve yüksek riskli hastalarda intravezikal BCG indüksiyon tedavisi ve sonrasında en az 1 yıllık idame tedavi önerilmektedir (29). İndüksiyon tedavisi Morales tarafından tanımlandığı gibi 6 hafta boyunca uygulanır ve immün yanıt etkisinin 6 ay sürdüğü düşünülmektedir. İdame tedavisi ise indüksiyon tedavisinden sonraki 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36 aylarda üçer instilasyon şeklinde uygulanır. Bu şema akılda tutulmasının kolaylığı açısından 6+3 (6 ayda bir 3 instilasyon) şeklinde tanımlanmıştır (Tablo 1) (30).

TABLO 1. İntravezikal BCG uygulama şeması (30).

0. Ay	3-6-12. aylar	18-24-30-36. aylar
6 kür BCG (indüksiyon)	3'er kür BCG	3'er kür BCG
Orta risk grubu		
Yüksek risk grubu		

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu, düşük risk grubu hastalarda BCG tedavisini önermektedir, orta risk grubunda ise 1 yıl tam doz kemoterapi ya da BCG önermekle beraber, BCG idame tedavisinin kemoterapiden daha etkili olduğunu tedavi seçiminin hasta bazlı olarak yan etkiler göz önünde tutularak yapılmasını önermektedir. Yüksek risk grubunda ise hastaların 3 yıl tam doz idame BCG tedavisi almasını önermektedir (2). Yine CIS tedavisinde uzun süreli idame tedavinin ilk basamak tedavi olduğu ve FDA tarafından BCG onayı alan tek ajan olduğu unutulmamalıdır.

İnterferon (IFN)- α 2b ve BCG kombinasyonu

IFN ailesi antiproliferatif ve kompleks immün-modülatör etkiler ile intravezikal olarak kullanıldığında kanser hücrelerinin öldürülmesinde etkilidirler (31). BCG ile beraber kullanımlarının Th 1 üzerinden immün yanıtı artırdığı bilinmektedir (32). Monoterapide kullanımı birçok çalışmada denenmiştir. Yüksek doz (100 milyon ünite) ve düşük doz (10 milyon ünite) IFN- α 2b'nin, CIS hastalarında kullanıldığı kontrollü randomize bir çalışmada (33), hastalar 12 hafta boyunca haftalık intravezikal IFN- α 2b ve sonrasında 1 yıl boyunca aylık IFN- α 2b almışlardır. Tam cevap oranları yüksek doz ve düşük doz gruplarında sırası ile %43 ve %5 olarak bulunmuştur. Hastalarda yan etki olarak BCG'de görülen irritatif semptomlar görülmemiş, %17 ye varan oranlarda grip benzeri semptomlar görülmüştür.

Yine monoterapinin kullanıldığı bir başka çalışmada ise (34), 12 aylık takipte rekürrens oranları IFN- α 2b grubunda, plaseboya göre belirgin olarak düşük iken (%28.2 ve %35.8), 43 aylık takiplerde plasebo ile arasında bir fark bulunamamıştır. IFN- α 2b monoterapisinin tek başına yeterli olmadığı düşünülmektedir.

BCG'nin tek başına ve IFN- α 2b ile kombinasyonunu CIS, Ta ve T1 hastalarda araştıran çok merkezli bir çalışmada (21), hastalar dört gruba ayrılmıştır. Buna göre hastalara BCG+günlük doz vitamin, BCG+yüksek doz vitamin, BCG+günlük doz vitamin+ IFN- α 2b ve BCG+yüksek doz vitamin+ IFN- α 2b tedavileri uygulanmıştır. İki yıllık takip sonucunda gruplar arasında rekürrens açısından fark bulunmaz iken, ateş gibi yan etkiler IFN grubunda fazla bulunmuştur. O'Donnel ve arkadaşlarının (35) en az bir kez BCG başarısızlığı olan hastaları dahil ettiği bir kombinasyon çalışmasında, 24 aylık takipte hastaların %53'nün hastaliksiz olduğu rapor edilmiştir BCG+IFN- α 2b kombinasyonu, BCG başarısız ve radikal sistektomi'yi kabul etmeyen olgularda kullanılabilir alternatif bir tedavi yöntemi gibi görünmektedir.

İntravezikal Tedavilerde Yeni Gelişmeler

Gelecekte kullanılacak intravezikal tedavilerin immün sistem etkilerini güçlendirmek üzerine ya da hedefe yönelik tedaviler üzerine gelişmesi beklenmektedir. Bu amaçla geliştirilmiş CG0070 adenovirüsü, kanser hücrelerini seçerek onların içerisinde çoğalıp hücre lizisine neden olmaktadır. Bu virüs, retinoblastom protein defekti olan hücreleri de parçalamaktadır. Bu tür virüslere onkolitik virüsler denilmektedir. Yine bu tür virüsler sayesinde kanser hücrelerine karşı immün sistem yanıtının artırılması amaçlanmaktadır (36). CG0070 adeno virüsünün faz 1 çalışmaları tamamlanmıştır ve BCG

yanıtı olmayan hastalardaki başlangıç sonuçları ise ümit vaat edicidir (37,38).

Yine intravezikal tedavilerde gelecek için ön görülen bir uygulama, yavaş salınımlı hormon emdirilmiş rahim içi araçlara benzer intravezikal ilaç salınımı yapan araçlardır. Bu amaçla, interstisyel sistit tedavisi için geliştirilmiş lidokain salınımı yapan sarmal yapıda bir intravezikal araç üretilmiştir. Bu aracın faz 1 çalışmaları tamamlanmış olup hastalar tarafından genelde iyi tolere edilmiştir (39). Bu aracın intravezikal kemoteropatik ajanlara da uygulanabileceği düşünülmektedir.

Özellikle son yıllarda çokça duyduğumuz nanoteknoloji, intravezikal kemoterapi uygulamalarında sıkça kullanılmaktadır. Nanopartiküller, istenen bölgeye kontrollü bir şekilde ilaçların taşınmasında kullanılmak üzere biyoparçalanır, biyogeçimli, sentetik polimerler, lipitler ve inorganik materyallerden oluşan, nano boyutta, düzenli şekilde ayrılmış partiküllerdir. Nanopartiküller, ilaç moleküllerini kanserli dokuya ulaştırırken ilacı ya enkapsüle ederek ya da nanopartikül yüzeyine ilaç moleküllerini kovalent bağlı olarak taşırlar. Sahip oldukları adeziv özellikler nedeni ile ilaç kaybı azalmakta ve mesanede daha uzun süre kalabilmektedirler (12).

İNTRA VEZİKAL TEDAVİLER SONRASINDA GÖRÜLEBİLEN KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Intravezikal kemoterapi

MMC

MMC tedavisi sırasında en sık görülen yan etki kimyasal sistittir. Bu durum, yaklaşık %0-41 arasında görülür (40). Hastaların yaklaşık %3'ünde ciddi sistite bağlı olarak tedavinin kesilmesi gerekebilmektedir. Kimyasal sistit ayırıcı tanısında üriner enfeksiyonların dışlan-

ması gerekmektedir. Tedavide MMC dozunun azaltılması bir opsiyon olsa da aynı yan etki düşük dozlarda da oluşabilmektedir. Bunların tedavisinde oksibutin, fenazopiridin HCl, propantelin bromür kullanılabilir. MMC'ye bağlı dermatolojik reaksiyonlar %4-12 oranlarında bildirilmektedir (41). Bu yan etkiler genellikle avuç içi, ayak tabanı, perine, göğüs ve yüzde görülen egzema benzeri döküntülerdir. Bu ajanın kullanımında geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları da görülebilmekte ve bunlardan korunmak için işeme sonrası penis ve ellerin iyice yıkanması önerilmektedir (42). Yine intravezikal MMC kemoterapisi sonrasında %40'a varan oranda hematüri görülebilir (40). Bu hematüri, genellikle TUR-MT' ye ya da sistite bağlı gelişir. Bakteriyel sistiti dışlamak için idrar kültürü çalışılması ve ciddi hematürilerde idrarın rengi açılıncaya kadar instilasyonu ertelemek faydalı olabilir. Persistan hematüri varlığında ise rezidüel kanser varlığı açısından sistoskopi yapılması gerekebilir.

Nadir olsa da intravezikal kemoterapi tedavisi sonrasında özellikle ekstrasvazyona bağlı olarak mesane kontraktürü gelişebilmektedir (43). Mesane kontraktürünün çok sayıda yapılan TUR-MT'ye bağlı da gelişebileceği akıld tutulmalı ve mesane perforasyonu olan hastalarda sistogram görmeden intravezikal kemoterapi verilmemelidir. Mesane kontraktürü gelişen hastalarda ise hidrodistansiyon ya da sistoprostektomi yapılabilir (44).

Intravezikal MMC tedavisi sonrasında görülen diğer nadir bir komplikasyon üreter tıkanıklığıdır. Üreter tıkanıklığı, genellikle üreter orifisine yakın lokalizasyonlardaki rezeksiyonlardan sonra görülür ve instilasyonlar sonrasında genellikle kendiliğinden çözülür. Tedavisinde, double J stent ya da perkütan nefrostomi uygulanabilir. Tıkanıklığın devam ettiği olgularda CIS ya da kasa invaziv mesane kanseri akla gelmelidir (45).

Doksorubisin, valrubisin ve epirubisin

Doksorubisin, büyük molekül ağırlıklı olduğundan dolayı emilimi az ve buna bağlı sistemik yan etkileri de nadirdir. MMC'de olduğu gibi kimyasal sistit yapabilir ve oranları %13-56 arasında bildirilmektedir (46). Hastalara yaklaşım, intravezikal MMC'de anlatıldığı gibidir. Olgu sunumu şeklinde rapor edilmiş subkutan adrenalin ile tedavi edilmiş bronkospazmın eşlik ettiği aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir (47). Valrubisin ve epirubisin'de ise kimyasal sistite bağlı lokal etkiler daha fazla görülmektedir (48).

İntravezikal immünoterapi

İntravezikal BCG tedavisi genellikle hastalar tarafında iyi tolere edilebilmektedir. BCG'nin yan etkileri genel olarak lokal, sistemik ve enfeksiyöz olarak gruplandırılmaktadır. Bu yan etkiler indüksiyon tedavisi sırasında veya idame BCG tedavisinin ilk 6 ayı içinde ortaya çıkmaktadır. BCG tedavisinin başlıca kontraendikasyonları: gross hematüri, üriner enfeksiyon ve travmatik kateterizasyondur.

• Lokal yan etkiler

Sistit, intravezikal BCG tedavisinin en sık görülen yan etkilerindendir ve yaklaşık olarak hastaların %80'inde görülür (49,50). Hastaların %94'den fazlasında dizüri, sık idrara çıkma, sıkışma, acil işeme isteği, hematüri, akut üriner retansiyon, suprapubik ağrı, perineal ağrı, penil ağrı görülebilir. Bunların tedavisinde oksibutinin, fenazopiridin HCl, propantelin bromür kullanılabilir. BCG ilişkili sistitte izoniyazid gibi antitüberküloz ilaçların bir faydası gösterilememiştir (51). Genellikle semptomlar uygulamadan 24 saat sonra geriler. Semptomların gerilemediği hastalarda tedavinin geciktirilmesi, doz azaltılması ya da kinolon grubu antibiyotikler

kullanılabilir (46). İntravezikal BCG tedavisi öncesinde idrar kültürü çalışılması olası bir bakteriyel enfeksiyonu atlamamak açısından önemlidir.

Hematüri BCG tedavisi alan hastaların yaklaşık %90'ında görülür ve genelde TUR-MT ye bağlıdır (52). Yaklaşım MMC'deki hematüriye yaklaşımdaki gibi olup altta yatan üriner enfeksiyon ve rezidü tümörler akılda tutulmalıdır. Kontrakte mesane ve üreteral obstrüksiyonda da yine BCG tedavisi sırasında görülebilen komplikasyonlar olup tedavileri intravezikal MMC deki gibidir.

BCG alan hastalarda görülen bir diğer lokal etkide granümatöz prostatit olup hastaların ancak %1-3'ü semptomatiktir. Rektal incelemede, prostatın endure olduğu, serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyelerinin yükselebilir ve ultrasonografide hipoekoik alanlar görülebilir. Hastaların ancak %5'i semptomatik tedaviye gereksinim duyarlar. Tedavide, 3 ay izoniyazid ve rifampisin kombinasyonu, yüksek doz florokinolon (750mg/gün levofloksasin) ve steroidler kullanılabilir (53).

BCG ile kontamine olan idrarın özellikle de kateterizasyonun etkisiyle epididimo-orşite neden olma olasılığı vardır. Yapılan çalışmalarda bu oran %0.2-10 arasında görülmektedir. Tedavide nazokomiyal enfeksiyonlar dışlanmalıdır. Medikal tedavide mutlaka izoniyazid ve rifampisin kullanılmalı ve gram negatiflerinde etken olması düşünülerek yüksek doz florokinolon (750mg/gün levofloksasin) tedaviye eklenmelidir (54). Persistan semptomu olan hastalarda ise tedaviye steroidler eklenmelidir. Takiplerinde apse gelişen hastalarda ise orşiyektomi diğer bir tedavi seçeneğidir.

• Sistemik yan etkiler

BCG

Sistemik yan etkiler nadir de olsa intravezikal BCG kullanan hastalarda görülebilir. Hastalarda

inflamatuvar toksititeye bağlı olarak grip benzeri semptomlar oluşabilir. Bunlarda <38.5°C ateş, kırgınlık, miyalji ve halsizlik görülebilir. Düşük dereceli ateş, BCG tedavisi alan hastaların yaklaşık %30.5'inde rapor edilmesine karşın 39°C üzerindeki ateş %5-20 oranında rapor edilmektedir. Bu yan etkiler ilk 48 saat içinde kendiliğinde geçerler. Ama 48 saatin üzerinde 38.5°C üzerinde ateşin devam etmesi durumunda BCG tedavisi hemen kesilmeli ve hasta iyi bir şekilde değerlendirilip bir enfeksiyon hastalıkları uzmanına konsülte edilmelidir.

Çoğu zaman BCG enfeksiyonunu sistemik BCG reaksiyonundan ayırt etmek zordur. BCG enfeksiyonu, genellikle instilasyondan hemen sonra başlar. En sık nedeni ise TUR-MT den sonra erken dönemde BCG uygulaması ve travmatik kateterizasyon sonrası uygulamalardır. Klinik değerlendirme, genellikle non-spesifik olmakla beraber hastalarda hepatomegali, akciğerlerde krepitasyon, lökopeni ve bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri görülebilir. Hastaların hızlı bir şekilde çoklu organ yetmezliğine gidebileceği unutulmamalı ve tedavileri dikkatli ve hızlı

bir şekilde yapılmalıdır. Tedavide BCG hemen kesilmeli, izoniyazid + rifampisin + etambutol kombinasyonu 6 ay boyunca kullanılmalı, erken dönemde yüksek doz florokinolon başlanmalı ve semptomlar düzeline kadar yüksek doz kortikosteroidler (prednizon 40 mg/gün) verilmelidir. Sistemik BCG enfeksiyonu için önerilen tedavi günlük 300 mg izoniazid, 600 mg rifampisin ve 1200 mg etambutol ile 6 aylık tedavidir (Tablo 2). Tedavide pirazinamid önerilmez. Çünkü bütün *M. bovis* formları pirazinamid'e dirençlidir.

BCG'ye bağlı alerjik reaksiyonlar genellikle çok nadir görülür. Bunlar deride kızarıklıklar ve artralji şeklinde olabilir. Tedavileri semptomatik olup antihistaminikler ve anti-inflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Persistan ya da şiddetli olgularda ise izoniyazid+rifampisin+kortikosteroid kombinasyonu kullanılabilir (53,55).

Tüberkülin Deri testi (PPD) pozitifliği, hastaların yaklaşık olarak %34'ünde görülebilir ve bu bir komplikasyon değildir. Diğer nadir komplikasyonlar ise penil ve meatal ödem ve ülserasyon, immün kompleks glomerulonefriti, kardiyak toksisite, süpüratif lenfadenit, mikotik anevrizma, aortoduodenal fistül, orbital inflamasyon ve lupus vulgarisdir (46).

TABLO 2. BCG toksititesine yaklaşım (53,54,56).

Persistan irritatif semptomlar (>48 h, ateş, halsizlik)	İzoniyazid 300 mg/gün Florokinolon BCG tedavisi ertelenir Sonraki BCG uygulamasında 3 gün INH (-1, 0, +1) Antikolinerjikler
Sistemik Toksikite (Ateş>38.5 °C)	İzoniyazid 300 mg/gün Rifampisin 600 mg/gün Yüksek doz florokinolon
BCG Sepsisi	İzoniyazid 300 mg/gün Rifampisin 600 mg/gün Ethambutol 1200 mg/gün Yüksek doz florokinolon Prednizon 40 mg/gün Üçlü ilaç tedavisine 3-6 ay devam Daha sonra BCG verilmesi kontraendike

TABLO 3. BCG ile ilişkili yan etki ve komplikasyonları azaltmaya yönelik tedbirler (53).

- TUR-MT sonrası en az 2 hafta sonra BCG uygulanması
- Travmatik kateterizasyon yada semptomatik enfeksiyon sonrası BCG tedavisi için en az 1 hafta beklenmesi
- Uygulayacak sağlık çalışanının eğitimi
- BCG instilasyonundan sonra 2 doz ofloksasin kullanımı
- Standard doz BCG'ye intoleransı olan hastalarda BCG dozunun azaltılması
- Sistemik reaksiyon şüphesinde antimikrobiyal tedaviye erken başlama ve enfeksiyon hastalıkları uzmanından konsültasyon istenmesi

TABLO 4. Uluslararası Mesane Kanseri Grubunun İntravezikal Tedavilerle İlişkili Lokal ve Sistemik Yan Etkiler İçin Önerileri (53).

Yan etki	Grade	Tedavi
İntravezikal tedavi ve BCG sırasında görülen lokal yan etkiler		
Bakteriyel olmayan kimyasal sistit	1 2	Oksibutin, Fenazopiridin, Propaantelin bromid ve NSAİİ Oksibutin, Fenazopiridin, Propaantelin bromid ve NSAİİ. 48 saati geçen sistitlerde instilasyonları ertelemeyi düşün yada doz azalt. BCG sistitinde ise kinolon grubu antibiyotik ekle
Gross Hematüri	1-2	Hemorajik sistiti dışlamak için idrar kültürü, idrar rengi açılıncaya kadar tedavi askıya alınmalı, pıhtı için kateterizasyon ve mesane irrigasyonu gerekebilir.
Mesane kontraktürü	≥2	Semptomlar düzeline kadar instilasyonlar ertelenir Hidrodistansiyon Bazı durumlarda sistektomi
Üreteral tıkanıklık	≥2	Genellikle geçicidir ve kendini sınırlar. Kasa invaze (T2) mesane tm ve CIS ekarte edilmelidir. Böbreğe perkütan drenaj veya üreteral kateter gerekebilir.
BCG ilişkili lokal yan etkiler		
Semptomatik granülomatoz prostatit	>2	Yüksek doz florokinolon. 3 aylık İzoniazid ve rifampisin başla, steroid ilave et Tedaviyi askıya al
Epididimoorşit	>2	Yüksek doz florokinolon İzoniazid ve rifampisin 3 ay Tedaviyi askıya al Şiddetli ve persistan ise orşiyektomi düşün
İntravezikal kemoterapiye bağlı lokal yan etkiler		
Kontakt dermatit	≥2	İşlem sonrası el yıkanması. İşleme sonrasında perine ve genital bölgenin yıkanması Tedaviyi kesme Topikal steroidlar
BCG ilişkili sistemik yan etkiler		
Kırgınlık, ateş	1	Genelde antipiretiklerle yada antipiretiksiz 48 saatte düzeler
Persistan yüksek ateş(>38.5 ve 48 saatten fazla)	≥2	BCG nin kalıcı olarak kesilmesi Hastanın hızlı değerlendirilmesi İzoniazid, rifampisin ve florokinolonlar hasta değerlendirilirken ve kültürler alınırken başlanır Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu
Sistemik BCG reaksiyonları	4	Önleme • TUR-MT sonrası 2 hafta bekle Ciddi enfeksiyonlarda • Yüksek doz florokinolon • 6 ay izonyazid+etambutol+rifampisin • Semptomlar sürdüğü sürece erken yüksek doz kortikosteroidler • Gram negatif bakteri/enterokok açısından ampirik tedavi düşün
Alerjik reaksiyonlar	1-2 3-4	Antihistaminik ve NSAİİ Tedaviyi askıya alma BCG instilasyonlarını durdur İzoniazid+rifampisin+kortikosteroid
İntravezikal kemoterapiye bağlı sistemik yan etkiler		
Miyelosupresyon	3-4	Tedavini kesilmesi Beyaz hücre sayısının takibi
Grade 1: Orta dereceli ve 48 saatten az (İntravezikal tedavinin modifikasyonu gerekmez) Grade 2: Şiddetli ve/veya 48 saatten uzun süren (Genellikle semptomlar gerileyinceye kadar tedavinin kesilmesi gerekir) Grade 3: Lokal, bölgesel, sistemik ve immünoallerjik (Genellikle semptomlar gerileyinceye kadar tedavinin kesilmesi gerekir) Grade 4: Sistemik BCG reaksiyonları (BCG tedavisinin kesilmesi gerekir)		

İntravezikal BCG tedavisinin yan etkilerini azaltmak amacı ile instilasyondan sonra iki kez verilen 200 mg ofloksasin'in yan etkileri oldukça azalttığına dair yayınlar vardır (36). Bu yayınlarda, instilasyondan 6 ve 18 saat sonra iki doz halinde ofloksasin kullanılmıştır. Yine BCG dozunun azaltılması da yan etkileri azaltmak amacı ile kullanılabilir (Tablo 3) (56).

İnterferonlar

İnterferon toksisitesi, %0-27 ye varan oranlarda görülebilir. En çok grip benzeri semptomlar (halsizlik, baş ağrısı, miyalji) ile kendini gösterir. Kronik toksisitede ise anemi, yorgunluk ve kilo kaybı gibi bulgular vardır. Yan etkiler geri dönüşümlü olup, tedavi kesildiğinde genelde sonlanır (57). KIOMK'de intravezikal tedavi komplikasyonları ve bunların tedavileri Tablo 4'de özetlenmiştir.

Sonuç

KIOMK'de intravezikal tedaviler oldukça zahmetli ve dikkatli uygulanması gereken yöntemlerdir. Bu yöntemlerin başarı oranlarını arttırmak ve komplikasyon oranlarını azaltmak için yöntemi uygulayanların eğitilmesi çok önemlidir. Deneysel aşamada olan bazı çalışmalar intravezikal tedaviler açısından umut vaat edici gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9-29.
2. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R et al. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). *European Association of Urology*;2015. Available at <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
3. Rodríguez Faba O, Palou J. Predictive factors for recurrence progression and cancer specific survival in high-risk bladder cancer. *Curr Opin Urol.* 2012;22:415-20.
4. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in

- patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004;171:2186-90.
5. Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. 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.* 2006;49:466-5.
 6. Yılmaz Y. Yüzeysel Mesane Tümörlerinde İntravezikal Kemoterapi ve İmmunoterapi. In: Dinçel Ç, ed. *Üroonkoloji. 2. Baskı.* İzmir: Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri; 2013;349-63.
 7. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, et al. Immediate post-urethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol.* 2013;64:421-30.
 8. Oddens JR, Sylvester RJ, Brausi MA, et al. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin relative to maintenance epirubicin in patients with stage Ta T1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. *Eur Urol.* 2014;66:694-701.
 9. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guérin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guérin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol.* 2007;52:1398-406.
 10. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscleinvasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60:81-93.
 11. Arends TJ, van der Heijden AG, Witjes JA. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2014;192:708-13.
 12. Erdogan N, İskit AB, Eroglu H, et al. Cationic core-shell nanoparticles for intravesical chemotherapy in tumor-induced rat model: safety and efficacy. *Int J Pharm.* 2014;471: 1-9.
 13. Di Stasi SM, Valenti M, Verri C, et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:871-9.
 14. Ali-el-Dein B, el-Baz M, Aly AN et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): a randomized prospective study. *J Urol* 1997;158:68-73.
 15. Dinney CP, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guérin. *Urol Oncol.* 2013;31:1635-42.

16. Dinney CP, Greenberg RE, Steinberg GD. Valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guérin. *Urol Oncol* 2013;31:1635-42.
17. Prout GR, Koontz WW, Coombs LJ, et al. Long-term fate of 90 patients with superficial bladder cancer randomly assigned to receive or not to receive thiotepa. *J Urol* 1983; 130:677-80.
18. Martínez-Piñero JA, Jiménez León J, Martínez-Piñero L Jr, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus doxorubicin versus thiotepa: a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1990;143:502-6.
19. Kurth K, Tunn U, Ay R, et al. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol* 1997;158:378-84.
20. Malmström PU. A randomized comparative dose ranging study of interferon-alpha and mitomycin-C as an internal control in primary or recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2002;89:681-6.
21. Nepple KG, Lightfoot AJ, Rosevear HM, et al. Bladder Cancer Genitourinary Oncology Study Group. Bacillus Calmette-Guérin with or without interferon α -2b and megadose versus recommended daily allowance vitamins during induction and maintenance intravesical treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010;184: 1915-9.
22. Bazarbashi S, Soudy H, Abdelsalam M, et al. Co-administration of intravesical bacillus Calmette-Guérin and interferon α -2B as first line in treating superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *BJU Int*. 2011;108:1115-8.
23. Barlow LJ, McKiernan JM, Benson MC. Long-term survival outcomes with intravesical docetaxel for recurrent nonmuscle invasive bladder cancer after previous bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Urol*. 2013;189:834-9.
24. Cockerill PA, Knoedler JJ, Frank I, et al. Intravesical Gemcitabine in combination with Mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2015 Feb 13. [Epub ahead of print]
25. Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J, et al. Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guérin-refractory transitional-cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol*. 2002;20:3193-8.
26. Colombo R, Rocchini L, Suardi N, et al. Neoadjuvant short-term intensive intravesical mitomycin C regimen compared with weekly schedule for low-grade recurrent non-muscle-invasive bladder cancer: preliminary results of a randomised phase 2 study. *Eur Urol*. 2012;62:797-802.
27. Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer—a current perspective. *Nat Rev Urol* 2014;11:153-62.
28. Patel SG, Cohen A, Weiner AB, et al. Intravesical therapy for bladder cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:889-901.
29. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol*. 2011;186:2158-67.
30. Gandhi NM, Morales A, Lamm DL. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for genitourinary cancer. *BJU Int*. 2013;112:288-97.
31. Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist*. 2001;6:34-55.
32. Luo Y, Chen X, O'Donnell MA. Role of Th1 and Th2 cytokines in BCG-induced IFN-gamma production: cytokine promotion and simulation of BCG effect. *Cytokine*. 2003;21:17-26.33. Glashan RW. A randomized controlled study of intravesical alpha-2b-interferon in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol*. 1990;144:658-61.
34. Portillo J, Martin B, Hernandez R, et al. Results at 43 months' follow-up of a double-blind, randomized, prospective clinical trial using intravesical interferon alpha-2b in the prophylaxis of stage pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*. 1997;49:187-90.
35. O'Donnell MA, Krohn J, DeWolf WC. Salvage intravesical therapy with interferon-alpha 2b plus low dose bacillus Calmette-Guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guerin alone previously failed. *J Urol*. 2001;166:1300-4.
36. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116:180-3.
37. Burke JM, Lamm DL, Meng MV, et al. A first in human phase 1 study of CG0070, a GM-CSF expressing oncolytic adenovirus, for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2012;188:2391-7.
38. Wang H, Cai Z, Yang F, et al. Enhanced antitumor efficacy of integrin-targeted oncolytic adenovirus AxdAdB3-F/RGD on bladder cancer. *Urology* 2014;83:508; e13—9.
39. Nickel JC, Jain P, Shore N, et al. Continuous intravesical lidocaine treatment for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: safety and efficacy of a new drug delivery device. *Sci Transl Med*. 2012;4:143ra100.
40. Thrasher JB, Crawford ED. Complications of intravesical chemotherapy. *Urol Clin North Am* 1992; 19:529-539.
41. Nissenkorn I, Herrod H, Soloway MS, et al. Side effects associated with intravesical mitomycin. *J Urol* 1981; 126:596-597.
42. Colver GB, Inglis JA, McVittie E, et al. Dermatitis due to intravesical mitomycin C: a delayed-type hyper-

- sensitivity reaction?. *Br J Dermatol* 1990; 122:217-224.
43. Eijsten A, Knönagel H, Hotz E, et al. Reduced bladder capacity in patients receiving intravesical chemoprophylaxis with mitomycin C. *Br J Urol* 1990; 66:386-388.
 44. Nieder AM, Sved PD, Stein JP, et al. Cystoprostatectomy and orthotopic ileal neobladder reconstruction for management of bacille Calmette Guérin-induced bladder contractures. *Urology* 2005;65:909-12.
 45. Umul M, Altok M, Güneş M, Şahin AF, Divrik RT. Distal ureteral stricture: An unexpected complication of further adjuvant intravesical mitomycin C chemotherapy. *Canadian Urological Association Journal*. 2014;8:453-454.
 46. Güleçen, T, Özkürkçügil C. Mesane kanserlerinde intravezikal terapi uygulamaları sırasında görülebilen komplikasyonlar ve tedavisi. *Üroonkoloji Bülteni* 2012; 11:34-40.
 47. Crawford ED, McKenzie D, Mansson W, et al. Adverse reactions to the intravesical administration of doxorubicin hydrochloride: report of 6 cases. *J Urol* 1986; 136:668-669.
 48. Greenberg RE, Bahnson RR, Wood D, et al. Initial report on intravesical administration of N-trifluoroacetylthiamycin-14-valerate (AD 32) to patients with refractory superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* 1997; 49:471-475.
 49. Van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al. for the EORTC Genito- Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: Results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group phase III trial. *Eur Urol* 2003; 44: 429-434.
 50. Bohle A, Balck F, von Wietersheim J, et al. The quality of life during intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 1996;155:1221-6.
 51. Veigt PD, van der Meijden AP, Sylvester R, et al. Does isoniazid reduce side effects of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial bladder cancer? Interim results of cancer protocol 30911. *J Urol* 1997;157:1246-9.
 52. Lundholm C, Norlen BJ, Ekman P, et al. A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillations of mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol*. 1996;156:372-6.
 53. Witjes, J.A., Palou, J., Soloway, et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *European Urology Supplements*. 2008;7.10:667-674.
 54. Durek C, Rusch-Gerdes S, Jocham D, et al. Sensitivity of BCG to modern antibiotics. *Eur Urol*. 2000;37:21-5.
 55. Durek C, Jurczok A, Werner H, et al. Optimal treatment of systemic bacillus Calmette-Guerin infection: investigations in an animal model. *J Urol*. 2002;168:826-31.
 56. Colombel M, Saint F, Chopin D, et al. The effect of ofloxacin on bacillus Calmette- Guérin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol*. 2006;176:935-9.
 57. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, et al. Bacillus Calmette-Guérin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2005; 174: 86.

Kasa İnvaziv Mesane Kanserlerinin Tedavisi

10

Doç. Dr. Ufuk Öztürk • Uzm. Dr. İsmail Nalbant

Giriş

Dünyada görülme sıklığı 9. sırada yer alan mesane kanserine dair yılda 380.000'den fazla yeni tanı almış olgu saptanmakta ve her yıl 150.000'den fazla da bu hastalığa bağlı yaşam kaybı beklenmektedir (1). Mesane kanserleri erkeklerde yaklaşık 4 kat daha fazla görülmekte (1) olup ülkemizdeki epidemiyolojik veriler kısıtlı olsa da 2006 yılında yapılan bir çalışmada (2), erkeklerde yaklaşık 8 kat fazla görüldüğü ayrıca tüm kanserler içinde erkeklerde 3. sırada, kadınlarda ise 13. sırada olduğu rapor edilmiştir. Mesane kanserlerinin tanı anında yaklaşık %30'u invaziv iken, kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin yaklaşık olarak %25'nin takipleri sırasında invaziv olabileceği, bunlarında %50'sinin metastaz yapabileceği tahmin edilmektedir (3).

Mesane kanserlerinin tedavisini belirleme ve standardizasyonuna ulaşabilme noktasında kanserin evresi, risk grubu, hasta faktörü gibi durumlar önem arz etmektedir. Bu sayede hastalığın klinik evresi belirlenebilmekte ve tedavisine yön verilebilmektedir. Bu anlamda günümüzde radikal sistektomi (RS), uygun hastalarda kasa invaziv mesane kanserlerinin te-

davisinde başvurulan standart yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

RS

Kasa invaziv mesane kanserlerinin (T2-T4a, N0-Nx, M0) cerrahi tedavisinde RS ve bilateral lenf nodu diseksiyonu altın standart olma özelliğini korumaktadır (4). Bunun dışında kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin cerrahi tedavisinde RS'nin endike olduğu durumlar da mevcuttur. Bunlar (5);

1. Tedavi başarısız kasa invaze olmayan mesane kanserleri

- Çok yüksek riskli olgular (Üç cm' den büyük, nüks eden multifokal kanserlere yüksek dereceli kanser veya karsinoma in situ (CIS)'nun eşlik ettiği durumlar)
- İntravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisine dirençli CIS
- Transüretal rezeksiyon (TUR) veya intravezikal tedavi ile kontrol altına alınmayan büyük boyutlu kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde RS tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır.

2. İntravezikal BCG tedavisine refrakter mesane kanserleri

- Takipler sırasında kasa invaziv kanser saptanması
- Eşlik eden papiller kanser olmadan 3. ve 6. ayda CIS saptanması
- İntravezikal BCG tedavisi sırasında yüksek dereceli kanser saptanması durumunda da RS bir seçenek olarak sunulmaktadır.

3. Kurtarma RS endikasyonu taşıyan durumlar

- Konservatif tedavi yanıtının olmadığı mesane koruyucu tedavi sonrası tekrarlayan kanserler
- Radyoterapi veya kemoterapi'ye dirençli üroteliyal olmayan mesane kanserleri
- Rekürren makroskobik hematüri, fistül veya ağrı varlığı gibi durumlarda palyasyon amaçlı kurtarma RS'si önerilmektedir.

Ne zaman RS?

RS'nin zamanlamasına dair çelişkili çalışmalar olsa da tanı konulduktan sonra cerrahinin üç ayı geçtiği durumlarda ekstravezikal hastalık riskinin %52'den %81'e yükseldiğini iddia eden çalışmalar (6) ışığında genel kanı, primer tanıdan sonra 12 hafta içinde yapılan cerrahinin sağkalım ve ekstravezikal yayılım açısından daha avantajlı olduğu yönündedir (7-9).

Teknik

Standart RS tekniği; erkeklerde mesane, prostat, seminal veziküller, distal üreterler ve bölgesel lenf nodlarını, kadınlarda ise mesane, üretranın tamamı, uterus, komşu vajen, distal üreterler ve bölgesel lenf nodlarının çıkarılmasını içermektedir (10). RS esnasında distal üreterlerin rezeksiyonu, CIS olgularında ise ek olarak cerrahi sınırdan frozen gönderilmesi tavsiye edilmektedir (11). RS'nin üretral rekür-

rens oranları noktasında postoperatif 14-24. aylarda erkek hastalarda %3.7-8.1 şeklinde gayet düşük oranlarda olduğu görülmekte olup bu anlamda üretral rekürrensi öngörmede en iyi yöntemin peroperatif frozen biyopsi olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca prostat invazyonuna kıyasla pozitif üretral kitlenin üretra rekürrensi açısından daha değerli bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (12). Kadınlarda ise mesane boynu tutulumunun varlığı üretra rekürrensini ortaya koyan en önemli faktör olduğu bildirilmektedir (13). Otopsi çalışmalarında, lenf nodu (LN) yayılımının %92'si bölgesel (pelvik veya perivezikal), %72'si retroperitoneal ve % 35'i ise abdominal LN'larına iken, hastaların yaklaşık %47'sinde hem nodal hem de uzak organ metastazı ve %12'sinde ise sadece nodal metastaz saptanmıştır (14). Lenfadenektomi, optimal patolojik evreleme yapmaya imkan vermesinin yanı sıra RS'nin başarısını artırmaktadır. Buradan hareketle, LN tutulumu ve tutulan LN sayısı patolojik evre kadar hastalığın seyrinde önem arz eden bir durumdur. LN tutulumu olan (LN+) organa sınırlı kanserler, organa sınırlı olmayanlara göre daha uzun sağkalım oranına sahiptir. LN tutulumu olmayan (LN-) organa sınırlı olan kanserler ise en iyi prognoza sahip hasta grubunu oluşturmaktadırlar. Tutulan ve diseke edilen LN sayısının sağkalım açısından bağımsız prognostik faktör olduğunu iddia eden çalışmalar da mevcuttur (15). Çıkarılan LN sayısının 10'dan fazla olması sağkalımı artırmaktadır (16-18).

Lenfadenektominin seviyesine dair yapılan çalışmalarda aortik bifurkasyoya kadar olan kısım bölgesel lenf nodları olarak adlandırılmış ve bu bölgenin altında kalan diseksiyonlarda lenf nodlarının atlanabileceği belirtilmiştir (19-24). RS de standart lenfadenektomi internal iliyak, presakral, obturator fossa ve eksternal iliyak LN'nı kapsayıp common iliyak bifurkasyoya kadar olan alanı içerir iken (25), genişletilmiş lenfadenektomi common iliak LN da dahil ol-

mak üzere aortik bifurkasyo'ya kadar olan alanı içermektedir ve bu seviyede ortalama 15-39 LN çıkarılabilmektedir. İnfior mezenterik artere kadar olan diseksiyon ise süper genişletilmiş lenfadenektomi olarak adlandırılmaktadır ve bu seviyede ise ortalama 43-56 LN eksize edilebilmektedir (22,23). Sadece NOMO olguların alındığı, neoadjuvan kemoterapi ya da radyoterapi uygulanan olguların dahil edilmediği Cleveland Klinik ve Bern Üniversitesi'nden olguların dahil edildiği, standart ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, standart lenfadenektomi uygulananlarda LN+'liği %13, progresyon oranı %55, 5 yıllık nüksüz sağkalım pT2N0 olgularda %67 ve pT3N0 olgularda %23 iken, genişletilmiş lenfadenektomi uygulananlarda LN+'liği %26, progresyon oranı %40, 5 yıllık nüksüz sağkalım pT2N0 olgularda %77 ve pT3N0 olgularda ise %57 olarak saptanmıştır(26). Sonuçta bu çalışmaya ek olarak birçok çalışmada da genişletilmiş lenfadenektominin LN+ hastalarda sağkalıma katkı yaptığı vurgulanmıştır (27,28).

Bunun dışında çıkarılan LN sayısı arttıkça lokal nüks oranının azaldığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (21,29). Çıkarılan LN sayısı kadar tutulan LN sayısının da prognostik önemi olduğu bilinmektedir. Bu gerçekten hareketile, prognoza dair daha fazla bilgiye ulaşabilme adına tutulan LN sayısının çıkarılan LN sayısına oranını ifade eden LN dansitesi bulgusu ortaya konulmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalarda, LN dansitesi \leq %20 olanlarda 10 yıllık sağkalım %43 iken, $>$ %20 olanlarda %10 olarak raporlanmıştır (30,31). Bu sonuçlar ışığında, LN dansitesinin, LN+ durumlarda yeni bir risk grubu teşkiline ve gelecekte olması muhtemel yeni sınıflama sistemlerine ve daha da önemlisi adjuvan tedavi endikasyonunu belirlemede yol gösterici olması beklenilebilir.

Cerrahi yöntem tercihi açısından açık ve laparoskopik RS olgularının karşılaştırıldığı ça-

lışmalarda, hasta konforu yönünden laparoskopik cerrahi öne çıkmakta iken, lenfadenektomi açısından açık RS ile daha fazla LN sayısına ulaşılabilirdiği gösterilmişse de histopatolojik sonuçlar nüks ve sağkalım oranlarında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (32,33). Robotik RS için açık ve/veya laparoskopik yöntem ile karşılaştırılması için daha çok veriye ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (5).

Rezeke edilemeyen kanserlerde (T4b, pelvik veya abdominal duvar tutulumu, ek morbiditeler gibi) ise amaç semptomatik tedavi olup uygun hastalarda palyatif radyoterapi veya başka tedavi seçeneğinin kalmadığı hastalarda ise palyatif sistektomi düşünülebilir (5). Dirençli hematüri ve ağrı olgularında ise koagülasyon bozuklukları ve antikoagülatifler gözden geçirildikten sonra %1 gümüş nitrat,%1-2 alum intravezikal instilasyonu, radyasyon terapisi veya spesifik arter embolizasyonu uygulanabilir. Tüm seçenekler uygulandıktan sonra palyatif sistektomi ve diversiyon da akılda tutulması gereken yöntemlerdir (5).

Cerrahi komplikasyon

RS'nin komplikasyonları daha ziyade önceden var olan ek komorbiditelere ek olarak cerrahi prosedür, bağırsak anastomozu ve diversiyon ile ilişkilendirilmiştir. İleri yaş, RS komplikasyonları için önemli bir risk faktörü olsa da fizyolojik yaşın kronolojik yaştan daha önemli olduğu belirtilmiştir (5). Abdominal cerrahi ya da radyoterapi öyküsü ile ekstravezikal hastalığa ek olarak artmış vücut kitle indeksi de RS morbiditesine yönelik suçlanan faktörlerdir (34,35). Laparoskopik ve robotik RS yöntemlerinin komplikasyon oranları açık yöntemle benzer olup onkolojik kontrol açısından da yakın sonuçlara sahiptir (36). Postoperatif süreçte tromboembolik, kardiyak, pulmoner, enfeksiyöz ve renal komplikasyonların yanı sıra sepsis yüksek mortalite oranı ile öne çıkmaktadır (37). Tüm

TABLO 1. Radikal sistektomi'nin morbidite ve tedavisi (40).

Clavien Derecesi	Morbidite	Tedavi	
Derece I	Erken komplikasyonlar		
	Postoperatif ileus	Nazogastrikentübasyon,çiğneme egzersizleri (sakız vs) Aşırı sıvı ve hipovolemiden sakınma	
	Postoperatif bulantı, kusma	Antiemetik ajanlar, opioid azaltılması, nazogastrik entübasyon	
	Üriner enfeksiyon	Uygun antibiyotik,kateterden arındırma Üreterlerin ve neomesaneeni drenaj kontrolü	
	Üreteral kateter obstrüksiyonu	5cc serum fizyolojik ile kateterin irrigasyonu, diürez için sıvı desteği	
	İntraabdominal anastomoz kaçağı	Drenaj kontrolü ve izlem	
	Anemi	Destek ve demir tedavisi	
	Geç komplikasyon		
	Nonkompresif lenfösel	İzlem	
	Mukus tıkaçı	Öksürük manevraları,kateterizasyon	
	İnkontinans	Enfeksiyona yönelik idrar analizi, Postvoiding rezidü araştırılması, Fizyoterapi	
	Retansiyon	Drenaj ve self kateterizasyon eğitimi	
	Derece II	Anemi intoleransı veya kardiyomyopati geçmişi	Transfüzyon
		Pulmoner emboli	Heparin tedavisi
Piyelonefrit		Antibiyotik ve böbrek drenaj kontrolü (gereğinde nefrostomi)	
Konfüzyon veya nörolojik rahatsızlık		Opioidlerden sakınılması	
Derece III	Üreteral kateter dislokasyonu	Kateter reposisyonu	
	Anastomoz darlığı	Böbrek drenajı (kateter veya nefrostomi)	
	Üreteral reflü	Aseptomatik ise tedavi gerekmez	
III-a	Kompresif lenfösel	Transkutanöz drenaj veya intraoperatif marsupializasyon	
III-b	İleal anastomoz kaçağı	Mümkün olan en kısa sürede ileostomi	
	Evisserasyon	Acil cerrahi	
Derece IV	Rektal nekroz	Kolostomi	
	Neomesane rüptürü	Nefrostomi ve kalıcı kateter,mesane onarımı için cerrahi	
	Sepsis	Antibiyotik ve tüm üriner sistem drenajının acil kontrolü	
IV-a	Nonobstrüktif renal yetmezlik	Bikarbonat ve nedene yönelik tedavi	
IV-b	Obstrüktif piyelonefrit ve septisemi	Nefrostomi ve antibiyotik	
Derece V	Ölüm		

bu bilgiler ışığında cerrahi morbidite ve komplikasyonlarının standardizasyonu noktasında çeşitli komplikasyon sınıflama indekslerine (Charlson Comorbidite İndeksi, Clavien Sınıflama Sistemi, Karnofsky Performans Skalası gibi) başvurulabilir.

Perioperatif mortalite oranları, ilk 1 ayda %1.2-3 ve ilk 3 ayda %2.3-5.7 olarak bildirilir iken (38,39), ilk 3 aydaki erken komplikasyon oranı ise %58 olarak bildirilmiştir (38). Geç dönem komplikasyonlar ise daha çok üriner diversionlara bağlıdır (Tablo 1).

Sağkalım

RS sonrasında sağkalımı ortaya koyma amacı yapılan bir çalışmada (41), 5 yıllık rekürrensiz sağkalım oranı %58 ve kansere özgü sağkalım oranı %66 olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışmada (42), 5 yıllık rekürrensiz sağkalım %68, genel sağkalım ise %66, 10 yıllık sağkalım oranları sırası ile %60 ve %43 olarak raporlanmıştır. LN+ hastalarda ise 5 yıllık rekürrensiz sağkalımın bahsedilen bu oranlardan daha düşük (%33-34) olduğu bildirilmiştir (42).

Takip

Son yıllarda cerrahi teknik, yöntem, tecrübe ve postoperatif bakım şartlarındaki gelişmelere rağmen, RS sonrasında lokal nüks ve metastaz gelişmesi halen üzerinde uğraşılması ve halledilmesi gereken bir problem olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu amaçla klinik pratikte bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans inceleme (MRI) başvuru yöntemleridir. Toraks, abdominal ve pelvik görüntüleme için öne çıkan yöntem BT olup üst üriner sistem için ise BT ürografi hızlı, ucuz ve daha fazla sayıda hasta sonucuna ulaşabilme adına MRI ürografiye tercih sebebidir (43). Gerekli hallerde üst üriner sistem kanserlerine yönelik histopatolojik tanıya ulaşmak için endoskopi eşliğinde

biyopsiye de başvurulabilir (5). Bu amaçla, RS sonrasında hastalar rutin hemodinamik ve idrar testlerinin yanısıra ilk yıl 3 ayda bir, ikinci yıl 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir olmak üzere ultrasonografi veya BT, akciğer grafisi, sitoloji örnekleri ile takip edilmelidir. Söz konusu tetkiklerin sıklığı ve ne olması gerektiği hastalığın evresi, patoloji raporu ve risk grubuna göre de revize edilmesi mümkündür. Ayrıca klinik uygulamalar noktasında henüz yeterli görüş birliği olmasa da florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi (PET), BT ve difüzyon MRI görüntülemeleri de invaziv mesane kanserlerinin evresi ve kemoterapiye cevabın ortaya konmasına yönelik başvurulacak yöntemler olarak gelecekte kendine yer bulması beklenmektedir (44).

RS sonrasında lokal rekürrensler daha ziyade LN'na olmaktadır. Aortik bifurkasyo üzerinde ki LN'ları metastatik rekürrens olarak kabul edilmektedir (45). Günümüzde RS sonrasında pelvik rekürrens oranı %5-15 olarak ifade edilmektedir (5). Bu rekürrenslerin çoğunluğuna ilk 6-18 ayda olmak üzere genellikle ilk 24 ayda rastlansa da, 5 yıla kadar uzanan geç rekürrensler de karşımıza çıkabilmektedir (5). Dhar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (46), RS sonrasında ortalama 13 aylık takip süresinde pelvik rekürrens oranları T2bN0 evresinde %32.6, T3aN0 evresinde %45.6, T3bN0 evresinde %76 ve herhangi bir T evresi ve LN+ evrede %66.7 olarak rapor edilmiştir. Pelvik rekürrensi öngörmede patolojik evre, LN durumu, pozitif cerrahi sınır, genişletilmiş lenfadenektomi ve perioperatif kemoterapi varlığı gibi faktörler önemli sayılabilir (47). Pelvik rekürrens (Resim 1) kötü prognoz kriteri olup tedaviye rağmen ortalama sağkalım süresi tanı sonrasında 4-6 ay arasındadır. Bu tablodan sonra tedavi, palyatif amaçlı olmak üzere sistemik kemoterapi, lokal eksizyon ve radyoterapi'yi içermektedir (48).



Resim 1. Hastanemizde radikal sistektomi uygulanmış, takiplerinin 4. ayında 11x8 cm çapında nöks pelvik kitle (ok ile gösterilmiştir) tespit edilmiş 54 yaşında erkek hastanın pelvik bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

Uzak nöksler ise RS sonrasında sıklıkla LN, akciğer, karaciğer ve kemik olmak üzere hastaların %50'sinde görülmektedir (5). Sistemik rekürrens lokal ileri hastalıkta %30-62 oranında görülmekteyken LN+ durumunda %52-70 oranında görülmektedir (49). Uzak nökslerin neredeyse %90'ı ilk 3 yılda olsa da 10 yılı aşan uzak nöksler de bildirilmiştir (5). Bu türlü progresif hastalığı olanlarda platinium bazlı kemoterapi ile ortalama sağkalım 9-26 ay iken (50,51) uygun hastalarda metastazektomi de seçenек olarak düşünölebilmektedir (52).

Asemptomatik metastazların izlenmesinin sağkalıma katkısı halen tartışma konusu olsa da bazı çalışmalarda özellikle akciğer metastazı izlenmesinin sağkalıma katkısı olduğu belirtilmiştir (43). Ayrıca kemoterapi'ye objektif yanıt sonrası yapılan metastazektomilerde 5 yıllık sağkalım oranlarını %28-33 olarak belirtilen çalışmalar da mevcuttur (52).

RS sonrasında ikincil üretral kanser rekürrensi oranı, erkeklerde %1.5-6 olup genellikle cerrahi sonrasında ilk 1-3 yılda karşımıza çıkabilmektedir. Profilaktik ürektomi günümüzde her hasta için geçerli olmayıp, üretral rekürrens için bağımsız risk faktörlerini kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde yapılan RS, bu kanserlerin rekürrens göstermiş olması ile prostat tutulumu oluşturmaktadır (48).

Kadınlarda üretral rekürrens için mesane boynu tutulumu varlığı önemli bir risk faktörü olup görülme oranı ortotopik üriner diversiyonlarda %0.9-4.0, nonortotopik üriner diversiyonlarda %6.4-11.1 olarak bildirilmiştir (53-57).

Üst üriner sistem nöksleri açısından risk teşkil eden durumlar, mesanede CIS varlığı, primer kanserin mesane içindeki yerleşim yeri, prostatik üretra tutulumu, yüksek riskli nöks eden mesane kanseri ve çok odaklı kanser anamnezi varlığı gibi durumlar suçlanıp en sık tutulum yerinin de üreterler olduğu belirtilmektedir (58). RS sonrasında üst üriner sistem nöks oranlarını ortaya koyan çeşitli çalışmalarda farklı bulgulara rastlansa da, ortak kanaat ilk 10 yıllık süreçte nöks oranının %10'un altında olduğudur (58-60). Bu farklılığın sebebi ise risk faktörlerinin mevcudiyetine bağlı olabilir.

Kasa invaziv mesane kanserlerinin tedavisinde yeri olan üriner diversiyon tipleri, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapiler, radyoterapi ve multimodal mesane koruyucu yöntemler bu kitabın ayrı bölümlerinde anlatılacaktır.

Sonuç

Mesane kanserleri günümüz üroloji pratiğinde önemini korumaya devam etmektedir. Tanı ve tedavide ki gelişmelere paralel olarak ulaşılan standardizasyonlar sayesinde tedavi modalitelerinin, sağkalım sürelerinin, cerrahi veya metabolik komplikasyon oranlarının da gelişebilmesi mümkün olabilmektedir. Kasa invaziv lokalize mesane kanserlerinin tedavisinde RS ve lenfadenektomi standart tedavi olma özelliğini

korumaya devam etmektedir. Lenf nodlarının çıkarılması hastaların sağkalım sürelerine katkı sağlamaktadır. Mesane kanserlerinin progresyon veya rekürrens potansiyelleri de akılda tutularak cerrahi sonrası takiplerin sıkı olarak yapılması gerekmektedir. Komorbidite veya hasta faktörü gibi RS'nin uygulanamadığı durumlarda bu kitabın diğer bölümlerinde anlatılacak olan multimodal yaklaşımlar da mesane kanserinin tedavisinde bir seçenek olarak yer almaktadır.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63: 11-30.
2. Eser S, Yakut C, Özdemir R, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: A detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010; 11: 1731-39.
3. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, et al. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol.* 2001; 165: 47-50.
4. Khosravi-Shahi P, Cabezon-Gutierrez L. Selective organ preservation in muscle invasive bladder cancer: Review of the literature. *Surg Oncol.* 2012; 21: 17-22.
5. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, European Association of Urology 2015. <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>
6. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, et al. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol.* 2003; 170: 1085-7.
7. Nielsen ME, Palapattu GS, Karakiewicz PI, et al. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU Int.* 2007; 100: 1015-20.
8. Ayres BE, Gillatt D, McPhail S, et al. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU Int.* 2008; 102: 1045.
9. Gore JL, Lai J, Setodji CM, et al. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer.* 2009; 115: 988-96.
10. Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, et al. Cystectomy: technical considerations in male and female patients. *EAU Update Series.* 2005; 3: 138-46.
11. Gakis G, Schilling D, Perner S, et al. Sequential resection of malignant ureteral margins at radical cystectomy: a critical assessment of the value of frozen section analysis. *World J Urol.* 2011; 29: 451-6.
12. Cho KS, Seo JW, Park SJ, et al. The risk factor for urethral recurrence after radical cystectomy in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Int.* 2009; 82: 306-11.
13. Nagele U, Kuczyk M, Anastasiadis AG, et al. Radical cystectomy and orthotopic bladder replacement in females. *Eur Urol.* 2006; 50: 249-57.
14. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, et al. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int.* 1999; 62: 69-75.
15. Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, et al: Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer.* 2006; 107: 2368-74.
16. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, et al. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2358-65.
17. Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer.* 2008; 112: 2401-8.
18. Studer UE, Collette L. Morbidity from pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2006; 50: 887-9.
19. Jensen JB, Ulhøi BP, Jensen KM. Lymph node mapping in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy and lymph node dissection to the level of the inferior mesenteric artery. *BJU Int.* 2010; 106: 199-205.
20. Vazina A, Dugi D, Shariat SF, et al. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol.* 2004; 171: 1830-4.
21. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol.* 2004; 171: 139-44.
22. Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol.* 2010; 57: 205-11
23. Dorin RP, Daneshmand S, Eisenberg MS, et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. *Eur Urol.* 2011; 60: 946-52.
24. Wiesner C, Salzer A, Thomas C, et al. Cancer-specific survival after radical cystectomy and standardized extended lymphadenectomy for node-positive bladder cancer: prediction by lymph node positivity and density. *BJU Int.* 2009; 10: 331-5.
25. Simone G, Papalia R, Ferriero M, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *Int J Urol.* 2013; 20: 390-7.
26. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol.* 2008; 179: 873-78.
27. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, et al. Super Extended Versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Comparative Study. *J Urol.* 2011; 186: 1261-8.
28. Zlotta AR. Limited, extended, superextended, me-gaextended pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy: what should we perform? *Eur Urol.* 2012; 61: 243-4.

29. Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol.* 1998; 160: 215-9.
30. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density *J Urol.* 2003; 170: 35-41.
31. Lee EK, Herr HW, Dickstein RJ, Kassouf W, Munsell MF, Grossman HB, Dinney CP, Kamat AM. Lymph node density for patient counselling about prognosis and for designing clinical trials of adjuvant therapies after radical cystectomy. *BJU Int.* 2012; 110: E590-5.
32. Ha US, Kim SI, Kim SJ, et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy for the management of bladder cancer: mid-term oncological outcome. *Int J Urol.* 2010; 17: 55-61.
33. Haber GP, Cruzet S, Gill IS. Laparoscopic and robotic assisted radical cystectomy for bladder cancer: a critical analysis. *Euro Urol.* 2008; 54: 54-62.
34. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 2010; 57: 983-1001.
35. Novara G, De Marco V, Aragona M, et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol.* 2009; 182: 914-21.
36. Khan MS, Elhage O, Challacombe B, et al. Analysis of early complications of robotic-assisted radical cystectomy using a standardized reporting system. *Urology.* 2011; 77: 357-62.
37. Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D, et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol.* 2007; 51: 397-402.
38. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol.* 2010; 184: 990-4.
39. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol.* 2012; 61: 1039-47.
40. Shabsigh A, Korets R, Vora K, Cet al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol.* 2009; 55: 164-74.
41. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol.* 2006; 176: 2414-22.
42. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 666-75.
43. Cowan NC. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol.* 2012; 9: 218-26
44. Yang Z, Cheng J, Pan L, et al. Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration-voiding-refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer. *Ann Nucl Med.* 2012; 26: 571-7.
45. Giannarini G, Kessler TM, Thoeny HC, et al. Do the patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy an ileal orthotopic bladder substitution? *Eur Urol.* 2010; 58: 486-94.
46. N. B. Dhar, J. S. Jones, A. M. Reuther, et al. Presentation, location and overall survival of pelvic recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *BJUI* 2007; 101: 969-72.
47. Huguet J. Follow-up after radical cystectomy based on patterns of tumor recurrence and its risk factors. *Actas Urol Esp.* 2013; 37: 376-382.
48. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: A critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2012; 62: 290-302.
49. Donat SM. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective? *World J Urol.* 2006; 24: 557-64.
50. Vrooman OP, Witjes JA. Follow-up of patients after curative bladder treatment: guidelines vs practice. *Curr Opin Urol.* 2010; 20: 437-42.
51. Cagiannos I, Morash C. Surveillance strategies after definitive therapy of invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J.* 2009; 6: 237-42.
52. Lehmann J, Suttman H, Albers P, et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). *Eur Urol.* 2009; 55: 1293-99.
53. Stenzl A, Draxl H, Posch B, et al. The risk of urethral tumors in female bladder cancer: can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? *J Urol.* 1995; 153: 950-5.
54. Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, et al. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol.* 1996; 156: 1615-9.
55. Huguet J, Palou J, Serrallach M, et al. Management of urethral recurrence in patients with Studer ileal neobladder. *Eur Urol.* 2003; 43: 495-8.
56. Nieder AM, Sved PD, Gomez P, et al. Urethral recurrence after cystoprostatectomy: implications for urinary diversion and monitoring. *Urology.* 2004; 64: 950-4.
57. Varol C, Thalmann GN, Burkhard FC, et al. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol.* 2004; 172: 937-42.
58. Schumacher MC, Scholz M, Weise ES, et al; Is there an indication for frozen section examination of the ureteral margins during cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol.* 2006; 176: 2409-13.
59. Wolkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R, et al; Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer- who is at risk? *J Urol.* 2009; 182: 2632-7.
60. Tran W, Serio AM, Raj GV, et al; Longitudinal risk of upper tract recurrence following radical cystectomy for urothelial cancer and the potential implications for long-term surveillance. *J Urol.* 2008; 179: 96-100.

Kasa İnvaziv Mesane Kanserinde Radikal Sistektomi ve Lenfadenektomi: Teknik İpuçları

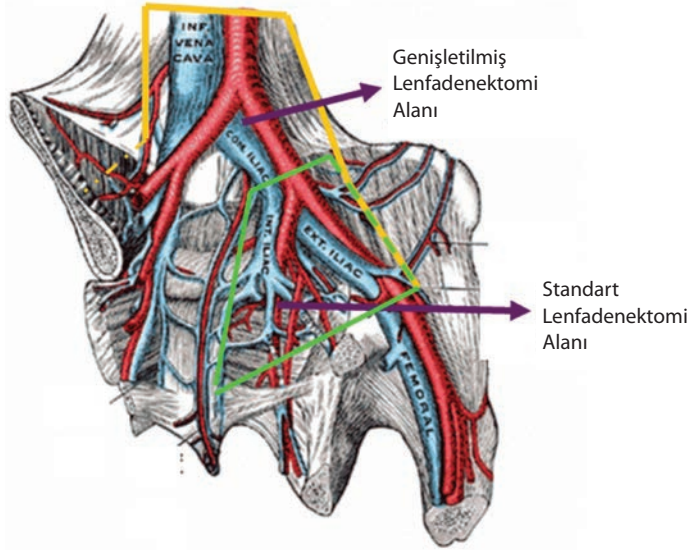
11

Uzm. Dr. Çağrı Şenocak • Uzm. Dr. Utku Lokman • Prof. Dr. Öztuğ Adsan

Giriş

Mesane kanseri, dünyada en çok tanı konulan kanserler içinde dokuzuncu sıradadır (1). İlk tanı anında kas invazyonu saptanma oranı mesane kanseri olgularının yaklaşık olarak %30'dur (2). Kasa invaziv mesane kanseri için standart tedavi radikal sistektomi + pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND)'dur. Radikal sistektomi, T2-4 N0 M0 ve yüksek riskli kasa invaziv olmayan mesane tedavisinde Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzunda A öneri derecesi ile endikedir (3). Radikal sistektomi, ayrıca mesane koruyucu tedavi sırasında nüks eden hastalarda, non-ürotelial kanserlerde, mikropapiller mesane kanseri ve karsinosarkomlar da, intra-vezikal tedaviye dirençli kasa invaziv olmayan hastalarda ve inatçı ağrı, gross hematüri gibi semptomları olan metastatik hastalarda palya-

tif olarak da uygulanabilen bir tedavi seçeneğidir (4-6). Karar ve tanı anından itibaren 3 aydan çok ertelenmemesi gerektiği önerilmektedir (3). Erkeklerde; mesane, distal üreterler, prostat ve seminal veziküller; kadında ise mesane, distal üreterler, üretra, uterus, serviks, overler ve vajen ön duvarının PLND ile birlikte çıkarılmasını kapsar. Cerrahi teknik açısından standart PLND, reyonel lenf nodlarının çıkarılmasını tanımlar. Ancak genişletilmiş PLND'nun sağkalımı arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur ve günümüzde radikal sistektomi ile birlikte genişletilmiş PLND yapılması önerilmektedir (7). Genişletilmiş PLND'da, aortik bifurkasyon, presakral ve common iliyak nodlar, internal iliyak, presakral, obturator fossa ve eksternal iliyak nodlara ek olarak çıkarılır (Şekil 1). Laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik radikal sistektomi de tanımlanmış ve günümüzde birçok



Şekil 1. Standart ve genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu alanları.

merkezde uygulanır hale gelmiştir. Ancak uzun dönem sonuçları ile ilgili veri eksikliği mevcuttur (8,9). EAU kılavuzu, laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik radikal sistektomi'nin açık cerrahiye alternatif seçenekler olduğunu belirtmekle beraber, onkolojik ve fonksiyonel sonuçları henüz net olarak ortaya koyabilecek veri eksikliğini de vurgulamaktadır (3). Standart yöntem halen açık cerrahidir ve diğer yöntemler halen gelişim aşamasındadır.

Preoperatif Değerlendirme

Hastaların preoperatif genel durumunun kontrol edilmesi ve metastaz açısından değerlendirilmesi önemlidir. Kardiyak ve pulmoner değerlendirme yapılarak gerekirse uygun tedavi ile durumun optimizasyonu gerekir. Solunum egzersizleri, sigara içen hastalarda sigarayı bırakma ve nutrisyon desteği fayda sağlar. Üreter basısına bağlı olarak gelişen hidronefrozu olan hastalarda preoperatif takılacak olan üreteral stent ya da nefrostomi drenajı genel durumun stabilizasyonuna katkıda bulunur. Abdomenin

palpasyonu ile büyük kitlelerin tespitinin ardından yapılacak olan dikkatli bir bimanuel muayene, kanserin evresi ve cerrahi olarak çıkarılabilirliği ile ilgili değerli bilgiler verebilir. Hastanın preoperatif dönemde doğru bilgilendirilmesi ve eğitimi, cerrahinin önemi, riskleri ve katkılarının anlaşılmasına katkıda bulunur. Hayat tarzı değişiklikleri ve psikososyal değişiklikler öngörülüp hasta ile tartışılmalıdır. Hastalara, internal rekonstrüksiyon planlansa dahi üriner diversiyon ve bu amaç ile kullanılan malzemeleri tanıtılmalıdır. Stoma planlanan hastalarda hastanın ayakta ve oturur pozisyonlarda stoma yerleşimi belirlenmeli ve işaretlenmelidir (10).

Metastaz incelemesi, çok yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmamasına rağmen dikkatli bir pelvik klinik muayene, toraks, abdomen ve pelvisin radyografik incelemesi ve serum panelleri ile tamamlanır. Eğer alkalen fosfat normal düzeylerde ve semptom yok ise kemik incelemesi gereksizdir. Çünkü bu hastalarda olası metastatik kemik hastalığı riski düşüktür (3).

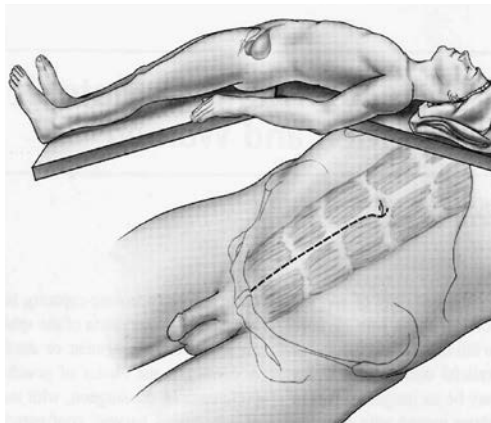
Preoperatif Hazırlık

Bağırsak temizliği için kısa ve uzun protokoller mevcuttur. Son dönemde kısa protokollerin uzun protokollerden farklı olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (11). EAU kılavuzu da, preoperatif dönemde bağırsak hazırlığının mutlaka yapılması gereken bir işlem olmadığını C öneri düzeyi ile belirtmektedir (3). Cerrahiden hemen önce parenteral antibiyotik verilir. Antikoagülanlar preoperatif dönemde kesilmelidir. Pnömotik kompresyon çorapları, hasta postoperatif dönemde tam mobilize olana dek tutulmalıdır. Kanama diyatezi gibi kontrendikasyonlar olmadıkça preeoperatif dönemde cilt altı heparin ya da düşük moleküler ağırlıklı heparin uygulanabilir. Hastalarda preoperatif dönemde başlanan nutrisyon desteği postoperatif dönemde komplikasyon oranını düşürmektedir (12).

Erkeklerde Radikal Sistektomi

Pozisyon

Supin hasta, umblikus masanın kırılma noktası hizasında olacak şekilde böbrek yastığı ve masanın fleksiyonu yardımıyla hiperekstensiyon



Şekil 2. Radikal sistektomi hasta pozisyonu ve kesisi.

pozisyonuna alınır. Abdükte ve hafifçe dizlerden fleksiyonda olan bacakların aralarına pedler yerleştirilip sabitlenir. Gerekliyse üreterektomi için daha sonra bacaklar alçak litotomi pozisyonuna alınır (Şekil 2).

Steril Hazırlık

Abdomen, skrotum ve perine hazırlanır ve örtülür. 18 Fr üretral kateter takılır ve klempledikten sonra örtülerek cerrahi alan içinde bırakılır. Primer cerrah solda asistan sağda durur.

İnsizyon

Simfiz pubisten periumblikal alana kadar orta hat abdominal insizyon yapılır. Anterior rektus fasiyası ve transvers fasiya insize edilir. Direk görüş altında Retzius boşluğu açılır ve potansiyel mesane, prostat, pelvik yan duvarlar ve eksternal iliyak damarlar arasındaki boşluk belirlenir. Lenfadenektomi standart olarak yapılır. Tercihe göre genişletilmiş protokole uygun veya standart usulde yapılır. Genişletilmiş PLND'nun standart PLND'na üstün olduğunu gösteren veriler mevcuttur fakat optimal PLND sınırı için henüz kanıtı dayalı kesin bir bilgi bulunmamaktadır (3). Periton abdominal insizyon hattının hizasında insize edilir. Urakus bulunup bağlanır ve kesilir. Daha sonra periton V şeklinde insize edilerek mesanenin peritoneal yapışık kanadı diseke edilir. Urakus'a koher klemp koyulması traksiyon açısından kullanışlıdır. Kanserin ve mesanenin mobilitesi incelenir. İnterabdominal yapışıklıklar var ise bu aşamada serbestlenir. Lateralde tutan dokular posterior doğrultuda kesilir ve vaz deferens ile karşılaşılabılır. Bu noktada vaz deferensler bağlanır ve kesilir.

Bağırsak Mobilizasyonu

Sol üreterin diseksiyonu ve ortaya çıkarılması için sigmoid kolon mobilize edilir. İnce bağır-

sak kompresler kullanılarak üst abdomen- de tutulur ve sigmoid kolon ortada ve her iki üreter ortaya çıkarılır. Burada Buchwalter gibi batın ekartörleri çok güzel bir görüntü sağlar. Sağ kolonun daha ileri mobilizasyonuna ihtiyaç yoktur.

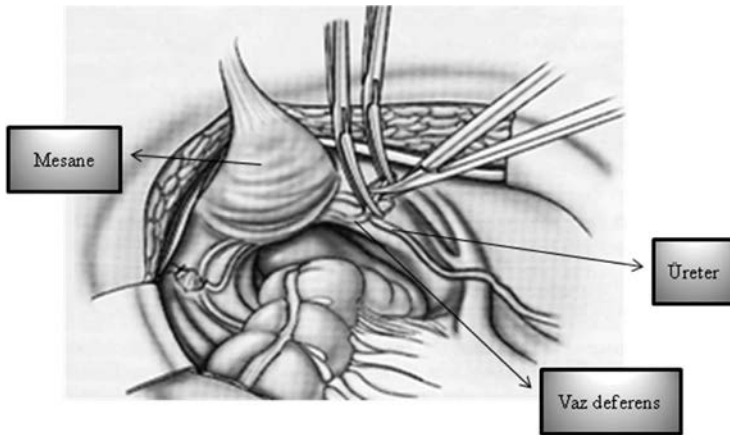
Üreterlerin Tanımlanması

Üreter diseksiyonu sırasında malleabl ekartör, sigmoid kolon ekartasyonu için kullanılabilir. Sağ üreter için periton, common iliyak damarlara paralel insize edilir ve üreter, iliyak damarları çaprazladığı yerde kolayca tanımlanır. Devaskülarizasyondan korunmak için maksimum periüreteral doku korunarak üreter izole edilir. Alet yardımıyla üreterin tutulmasından kaçınmak gerekir. Daha sonra üreterler mesaneyeye girdiği noktadan diseke edilir. Üreter genellikle oblitere umbilikal arter/süperior vezikal arterin altından geçtiğinden, bu damarlarla karşılaşıldığında bağlanıp kesilmesi genelde üreter için yeterli uzunluk elde edilmesini sağlar. Üreter daha sonra bağlanır ve kesilir ancak bu noktada mesane duvarından yayılıma dikkat etmek gerekir. Eğer istenirse frozen biyopsi yapılabilir. Eğer üreter kalibras-

yonu dar ise distal uç klempenir üriner diver- siyona kadar dilate olması beklenir. Manüp- lasyonlara izin vermesi ve üreteral travmadan kaçınmak için işaret sütürleri koyulur. Benzer şekilde sol üreter daha proksimalden diseke edilir ve benzer şekilde taşınır. Künt parmak diseksiyonu ile sigmoid kolon altında retro- peritoneal açıklığın bir yanından diğer yanına pasaj oluşturulur. Bu alan sakrumun antero- runda ve aortun posteriorundadır. Bir klemp yardımıyla üreter sağ tarafa taşınır. Burada üreterin kıvrılmış olmadığından emin olun- malıdır (Şekil 3).

Posterolateral Pedikül Bölümü

Posterior periton, rektovezikal alanda, vaz de- ferens ve seminal vezikül ampullasının olduğu seviyede elektrokoter yardımıyla açılmalıdır. Anterior rektal duvar ve mesane /prostat posteriu arasındaki plan genişletilir. Künt par- mak diseksiyonu ile rektum mesaneden ayrılır. Denonviller fasiyasının anterior ve posterior tabakaları rektum duvarı üzerinde anteriora doğru diseke edilir ve seminal veziküller gö- rülür. Denonviller fasiyasının altındaki plana girilerek künt diseksiyon ile rektum, seminal

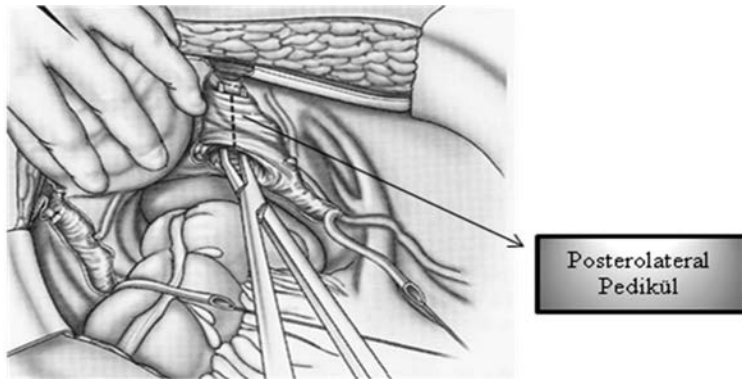


Şekil 3. Vaz deferenslerin bağlanması ve üreterlerin tanımlanması.

vezikül ve prostatın arkasında bırakılır. Lateral pediküller, seminal veziküllere kadar nörovas-küler demet (NVD) ten kaçınarak diseke edilir. NVD, rektumun ventrolateral yüzünde görülür. Eğer ekstrevezikal kanser uzanımı ile karşılaşılır ise bu yüzdeki NVD pelvik yan duvara yakın yerden genişçe eksizye edilir. Bu noktada zımba, posterolateral pedikülleri kontrol etmek için ve kesmek için her iki yanda da kullanılabilir. Eğer zımba yok ise, internal iliak arter ve dalları tanımlanır. Gluteal dala doğru distale diseksiyon yapılır. Right-angle klemp ile arteriyel ve venöz yapıların arkasından geçilir ve bağlanır. Kalan damarsal yapılara klip koyulur ya da bağlanır. Endopelvik fasiya ya doğru parmak ile aşağı doğru diseksiyon yapılarak rektum ile posterior mesane arasında bir plan oluşturulur. İnternal iliak arter bağlanmamalıdır. Lateral pediküller seminal veziküllere doğru diseke edilerek NVD hasarından kaçınılır. NVD rektumun ventrolateral yüzünde görülür. Seminal veziküllerin kenarı boyunca endopelvik fasiyaya ulaşılan kadar pediküller kliplenir ve kesilir. Eğer ekstrevezikal kanser uzanımı ile karşılaşılır ise NVD pelvik pleksusu da içerecek şekilde bu yüzde genişçe eksizye edilir ve pelvik duvara yakın pedikül kesilir (Şekil 4).

Anterior Diseksiyon ve Üretral Bölüm

Anteriora dönülerek radikal retropubik prostatektomi gibi devam edilir. Endopelvik fasiya prostatın her iki yanında keskin olarak insize edilir ve levator ani kas lifleri diseke edilebilir. Prostat simfizis pubis'in altından diseke edilir ve dorsal ven kompleksi Mc Dougle klemp yardımı ile geçilerek kontrol edilir. Hemostaz için sütür ligasyonu ya da harmonik bıçak gibi hemostatik aletler kullanılabilir. Bu aşamada katlanmış spanç ile retraksiyon yararlı olabilir. Üretra tanımlanır. Üretra prostata yakın yerden klemlenir. Uzun mayo makas ile ya da elektrokoter ile üretra ve üretral kateter keskin olarak birbirinden ayrılır. Direkt görüş altında rektoüretal kas kesilir. Doğrudan irrigasyonu takiben pelvis dikkatlice incelenir. Ardından pelvise ıslak laparotomi pedleri yerleştirilir. Eğer rektal yaralanma kuşkusu varsa bir asistan rektal muayene yapar ve/veya pelvik kaviteyi su ile doldurur. Ardından rektuma yerleştirilen bir kateterde hava verilir ve kaçak olup olmadığı gözlenir. Eğer rektumda yaralanma var ise defekt iki tabaka halinde 3,0 polyglactin ile kapatılır ve doğrudan antiseptik ile irrigasyon yapılır. Proksimal kolostomi ve genel cerrahi konsültasyonu da düşünülmelidir.



Şekil 4. Posterolateral pedikül bölümü.

Eğer ortada belirgin bir lenfadenopati yoksa bunun radikal sistektomi'den sonra yapmak komplet lenf nodu diseksiyonunu kolaylaştırır ve radikal sistektomi tarafında dikkatli bir hemostaz kontrolüne izin verir. Üriner diversiyonu takiben bağırsak dikkatlice yerine yerleştirilmelidir ve omentum anastomuzu kapsayacak şekilde aşağı çekilir. Diversiyonun korunması için vakumlu bir drenaja gerek vardır. Cerrahi yara uygun yolla kapatılır.

Ortotopik diversiyon için hazırlık/ anterior diseksiyon ve üretral görünüm

Ortotopik diversiyon gerçekleştirilirken üretrayı korumak ve üretral uzunluğu korumak için yeterli dikkat gösterilmelidir. Üretranın manüplasyonlarından kaçınılmalıdır. Eğer ek olarak santorini dorsal venöz pleksusu için hemostaz gerekir ise koronal planda 8 şeklinde sütürlere koyularak her iki endopelvik fasiyanın kesilmiş kenarları birleştirilir. Posterolateral yerleşimli NVD konusunda dikkat edilmelidir. Ayrıca sfinkterik mekanizmalara zarar vermemek için geniş ve derin geçişler yapılmamalıdır.

Sinir Koruyucu Modifikasyonlar

Erkeklerde sinir koruyucu radikal sistektomi için dorsomedial pedikül içinde yer alan ve seminal veziküllerin lateralinden paraprostatik NVD olarak dağılan sinir lifleri korunmalıdır. Seminal veziküllerin dorsolateral yüzünde bulunan dokunun tutulması ya da klempenmesi hususunda pelvik pleksusa gelebilecek minimal travmada bile dikkatli davranılmalıdır. Daha sonra sinir koruyucu prostatektomi ile devam edilir. NVD, optimal görünümü ve membranöz üretraya uzanan otonomik sinirlere minimal hasar için endopelvik ve periprostatik fasiyanın lateralinden insizyonu ve santorini pleksusunu prostat düzeyinde toplanması ve distale kaydırıl-

maması son derece önemlidir. Prostatik apeks bölgesine lateralden direkt prostatik kapsül boyunca yaklaşılar ve elektrokoterden kaçınılmalıdır. Üretra keskin olarak ayrılır.

Üretrektomi

Prostatik stroma ya da prostatik üretra içinde kanser var ise üretrektomi düşünülmelidir. İki ekip yaklaşımı zaman kazandırır ve üretranın en blok radikal sistektomi spesmeni ile birlikte çıkarılmasını sağlar.

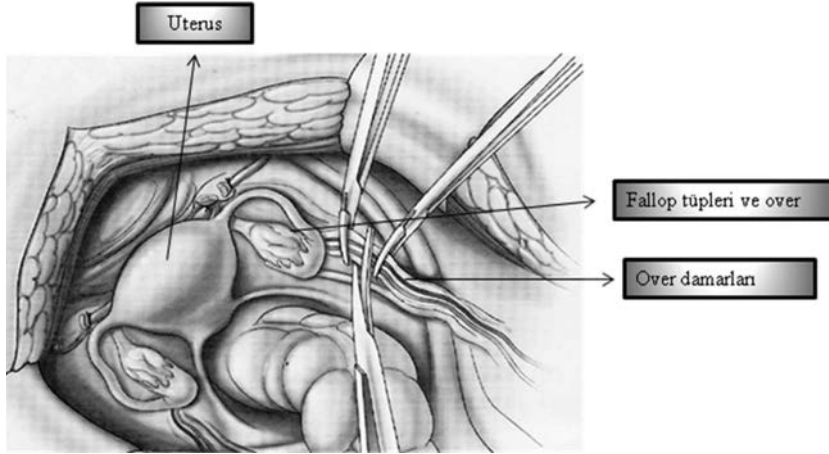
Postoperatif Bakım

Postoperatif yoğun bakım izlemi ve nazogastrik tüp drenajı zorunlu değildir. Bir gün boyunca intravenöz yol ile antibiyotik devam edilmesi önerilir. Kompresyon çorapları hasta tamamen mobilize olana dek çıkarılmaz. Cilt altı heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin taburcu olana dek devam edilir. Yedi-10 gün sonra drenajdan anlamlı çıkış yok ise çekilir. Stentler çekildiği zaman tek doz flurokinolon uygulaması önerilir. Eğer Jackson Pratt drenajı varsa ve bunun idrar olduğundan şüphe duyuluyor ise bu sıvıdan kreatinin düzeyi çalışmak gerekir. Agresif bir pulmoner egzersiz postoperatif bakımda önemlidir. Beslenmenin başlaması hekim görüşüne bağlıdır.

Kadınlarda Radikal Sistektomi

İntraabdominal Görünüm

Mesane lateralinde periton insize edilir ve round ligament bağlanır ve kesilir. İfundibulopelvik ligament içindeki overyan damarları tanımlanır, bağlanır ve kesilir. Bu manevralar peritoneal içeriğin pelvisden uzaklaştırılmasını sağlar. Halka retraktör ya da omnitark retraktör mükemmel yüzeyel ve derin görünüm sağlar. Uterusa anterior dan traksiyon, eş zamanlı rektosigmoidden posterior ve superior retrak-



Şekil 5. Kadınlarda radikal sistektomi: İntraabdominal görünüm.

siyon uygulanabilir. Bu cul-de-sac'ın insizyonu için güzel bir görünüm sağlar ve vajen duvarı rektosigmoid kolondan mobilize edilir. Klasik anterior pelvik egzenterasyon mesane, uterus, bilateral fallop tüpleri ve overlerin, anterior vajen duvarının ve üretranın çıkarılmasını içerir. Betadin emdirilmiş stick spanç vajene yerleştirilip anteriora ve yukarı doğru itilmelidir. Bu manevra, posterior vajinadaki serviksin tanımlanmasını kolaylaştırır. Serviks genellikle kolay palpe edilir. Bu yüzden serviksin altından posterior vajene elektrokoter ile bir insizyon yapılabilir. Pelvik plexus kadın üretrasının düz kaslarının otonomik inervasyonunu sağlar. Pudental sinir, rabdosfinkter inervasyonunu sağlar (Şekil 5).

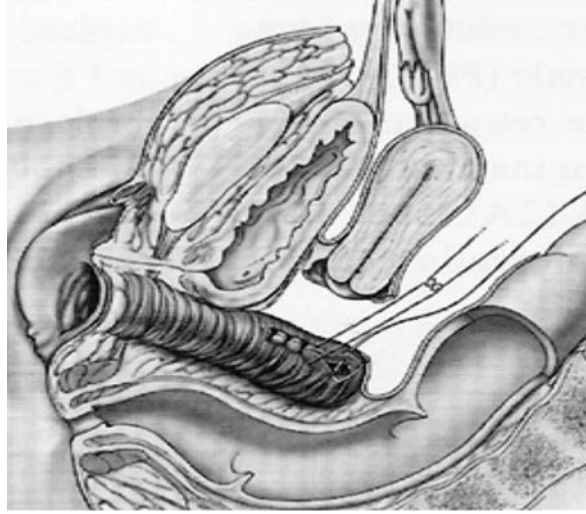
Anterior Diseksiyon ve Üretrektomi ile Birlikte Üretral Diseksiyon

Eğer üretrektomi yapılacak ise puboüretral suspensuar ligamanlar tanımlanır ve kesilir. Bunlar erkekteki puboprostatik ligamanın eşdeğeri- dir. Puboüretral ligamanın ayrılması inferiora

doğru mesane ve üretraya ulaşımı kolaylaştırır. Dorsal venöz kompleks tanımlanıp bağlanır. Bu aşamada, spesimeni tutan sadece üretral meatus ve vajenin küçük bir bölümü olduğundan, üretra daha sonra dorsal ven kompleksinin altından diseke edilir. Spesimen çıkarıldıktan sonra vajen kapatılır.

Vajen Koruyucu yaklaşım

Vajen koruyucu yaklaşım, en çok ortotopik üri- ner diversiyon yapılan hastalar ve/veya cinsel olarak aktif hastalar için uygundur. Pediküllerin kontrolü farklıdır. Zımba kullanılmamalıdır. Lateral pedikülün kesilmesi prosedürün en önemli kısmıdır. Endopelvik fasiya iyi görülmelidir. İnternal iliyak damardan lateral pedikülün takibi sırasında rektumun yakınında yer alan perirektal yağ dokusu lateral pedikülün alt sınırını tanımlar. Erkeklerdeki gibi urakusun medial traksiyonu kolayca görülen ve palpe edilebilen süperior vezikal arterin altından üreter geçer. Küçük damarların hemostazı hemostatik cihazlarla kontrol edilir (Şekil 6).



Şekil 6. Vajen koruyucu yaklaşım.

Ortotopik Üriner Diversiyon

Eğer kontinan ortotopik diversiyon düşünülüyor ise sadece mesane boynu ve üretranın 1 cm lik başlangıç kısmı çıkarılır. Dikkatli ve fazla kapsamlı bir diseksiyondan kaçınmak üretral sfinkter kas ve innervasyonunun daha iyi korunmasını sağlar. Dorsal ven kompleksi tanımlanır ve bağlanır. Eğer üretral frozen pozitif ise üretrektomi yapılır ve ortotopik diversiyon yapılmaz. Bunun dışında, anterior vajen duvarı mesane spesmeni ile birlikte çıkarılmışsa bile vajen koruyucu yöntemine devam edilir ve vajen onarılır. Tercih olarak omental flep olmakla birlikte doku yerleştirmek fistül gelişimini engellemek için önemlidir. Radikal sistektomi ve üriner diversiyon zahmetli bir işlemdir. Bir aylık perioperatif mortalite oranı %1-2, 90 günlük mortalite oranı %4-9'dur (13). İleri yaş hastalar yüksek risk grubundadır, çünkü fizyolojik rezervleri ve komplikasyonlara adaptasyonları düşüktür.

Tüm komplikasyonları önceden engellemek mümkün değildir. Bu yüzden derin ven trombozunu erken tanıyıp pulmoner emboliden önce müdahale etmek, konjestif kalp yetmezliği gelişmeden önce sıvı yüklenmesini tespit etmek, aritmi ya da miyokard enfarktüsünü erken tespit etmek daha kötü sonuçların oluşumunu azaltır. Daha kapsamlı hastanelerde sonuçlar, girişimsel radyoloji, kardiyoloji, diyaliz ve yara bakım ekipleri gibi üniteleri bulundurduğu için daha iyi olabilir.

Sonuç

Radikal sistektomi, kasa invaziv mesane kanserinin cerrahi tedavisinde uygulanan önemli bir cerrahi prosedürdür. Yıllık olgu sayısı yüksek olan merkezlerde başarı oranları yüksek ve komplikasyon oranları düşüktür. Bu nedenle böyle kompleks cerrahilerde yüksek olgu sayısına sahip merkezler örnek alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2013;63: 11-30.
2. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013; 63: 234-41.
3. Witjes JA., Compérat, NC, Cowan, M, De Santis, G, Gakis, N, James, T, et al. EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer 2015. Available at: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>
4. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, Cronin A, Bochner B, Donat SM, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol.* 2009; 56: 903-10.
5. Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, Grossman HB, Siefker-Radtke AO, Tamboli P, et al. Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer.* 2007; 110: 62-7.
6. Nagele U, Anastasiadis AG, Merseburger AS, Corvin S, Hennenlotter J, Adam M, et al. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World J Urol.* 2007;25: 401-5.
7. Adsan O, Baltaci S, Cal C, Büyükalpelli R, Uğurlu O, Bozlu M, et al. Realibility of frozen section examination of eksternal iliak, hypogastric and obturator lymph nodes during radical cystectomy: a multi-center study. *Urology.* 2007;69: 83-6.
8. Pruthi RS, Nix J, McRackan D, Hickerson A, Nielsen ME, Raynor M, et al. Robotic-assisted laparoscopic intracorporeal urinary diversion. *Eur Urol.* 2010;57: 1013-21.
9. Pruthi RS, Nielsen ME, Nix J, Smith A, Schultz H, Wallen EM. Robotic radical cystectomy for bladder cancer: surgical and pathological outcomes in 100 consecutive cases. *J Urol.* 2010;183: 510-4.
10. Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, Bochner B, Dalbagni G, Daneshmand S, et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. *BJU Int.* 2014;113: 11-23.
11. Aslan G, Baltaci S, Cal C, Turkeri L, Gunlusoy B, Adsan O, et al. Bowel preparation and peri-operative management for radical cystectomy in Turkey: Turkish Urooncology Association multicenter survey. *Urol J.* 2011;8: 113-9.
12. Köse O, Budak S, Aydemir H, Kumsar Ş, Çelik O, Yal-buzdağ ON, et al. Radikal sistektomi yapılan hastalarda preoperatif oral destek nutrisyonun cerrahi iyileşmeye etkisi. *The Cystoscope.* 2014;136-40.
13. Liedberg F. Early complications and morbidity of radical cystectomy. *Eur Urol (Suppl 9);*2010: 25-30.

Mesane Kanserlerinde Üriner Diversiyonlar ve Rekonstrüksiyonlar

12

Uzm. Dr. Evren Süer • Prof. Dr. Kadir Türkölmez

Giriş

Radikal sistektomi (RS) ile birlikte yapılan pelvik lenfadenektomi (PL) ve üriner diversiyon, kas invaziv üroteliyal mesane kanserli hastalarda standart yaklaşım olup yapılan bu işlem ciddi oranda postoperatif morbiditeye neden olmakta (1,2) ve bu problemler çoğunlukla üriner diversiyonlar ile ilişkilendirilmektedir (3-5). Robot yardımlı RS (RYRS), daha minimal invaziv bir yaklaşım olup üriner diversiyonlar ekstrakorporeal, intrakorporeal veya hibrid olarak yapılmaktadır. RYRS, birçok çalışmada daha az kan kaybı, düşük transfüzyon oranı, azalmış opiat ihtiyacı, erken ambulasyon ve daha az ağrı ile ilişkili bulunmuştur (6-9). Tüm bu olumlu gelişmelere rağmen RYRS yapılan hastalarda da ciddi oranda üriner diversiyonlara bağlı olarak komplikasyonlar görülmektedir. Johar ve arkadaşları, uluslararası robotik sistektomi ortaklığının 939 RYRS yapılan hastanın verilerini değerlendirmiştir (10). Bu değerlendirme

sonucunda, RYRS'de bile sırası ile 30. ve 90. günde %41 ve %48 oranında komplikasyon rapor edilmiştir. Bu hastaların %20'sinde derece 3 ve üzerinde komplikasyonlar görülmüş, 90 gün içinde ise hastaların %4.2'si kaybedilmiştir. Sonuç olarak bakıldığında, RYRS yapılan hastalarda üriner diversiyona bağlı gelişen komplikasyonlar sık görülmekte, bu sıklık açık RS serileri ile benzerlik göstermektedir.

Tüm üriner diversiyonlar; *nonkontinan kutanöz diversiyonlar (NKD)*, *kontinan kutanöz diversiyonlar (KKD)* ve *kontinan ortotopik diversiyonlar (KOD)* olarak sınıflandırılabilir. Günümüzde, önerilecek optimal bir üriner diversiyon bulunmamakla birlikte ideal diversiyon tanımı; düşük dolun ve boşaltım basıncı, yüksek komplians, duyu hissinin mevcut olması, kontinan ve istemli olarak boşaltılabilen olarak yapılabilir. Uygulanacak olan üriner diversiyon yöntemi seçildiğinde cerrahın tekniği ve tecrübesi de sonuca olumlu ya da olumsuz yönde katkıda bulunabilecektir. Optimal sonuçlar pre-

operatif, intraoperatif ve postoperatif faktörlere bağlı olup özellikle bağırsak ve üreter anastomozu ayrıntılı ve dikkatli yapılması gereken yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Düşük volümlü merkezlerde cerrahi ve üriner diversiyona bağlı komplikasyonlar daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır (11). Üriner diversiyonların tarihi de işlemin kendisi gibi karışıktır. İlk kayıtlı RS, 1887 yılında Köln`de Bardenheuer tarafından diversiyonsuz olarak yapılmış, Whitmore ve arkadaşları, 1962 yılında uzun dönem üriner diversiyon sonuçlarını yayınlamış ve günümüzde ise artık intrakorporeal diversiyon sonuçları bildirilmeye başlanmıştır (12).

Preoperatif Hazırlık

Hasta Uyumu ve Eğitimi

Hastalar cerrahi öncesi düzeltilebilir tıbbi problemler yönünden değerlendirilmelidir. RS yapılacak hastaların %20`ye yakını düşük beslenme durumu altında opere edilmekte ve bu hastalarda ilk 90 gün ve tüm sebeplere bağlı ölüm daha sık olarak izlenmektedir (13). Lambert ve arkadaşları (14), hipoalbuminemi olan hastalarda kansere özgü sağkalım (KÖS) ve genel sağkalım (GS) oranlarının albumin seviyeleri normal hastalara göre daha çok etkilendiğini göstermişlerdir. Uygulanacak olan erken dönem hiperalimentasyonun bu hastalarda olumlu bir etkisi gösterilememiştir (15). RS öncesi yapılacak hasta eğitimi ve oryantasyonu sayesinde hastalarda postoperatif dönemde erken ambulasyon ve adaptasyonun mümkün olabileceği gösterilmiştir (16). Benzer olarak erken mobilizasyon, solunum egzersizleri ve stomal bilgilendirme hastalara özellikle erken postoperatif dönemde faydalı olacaktır.

Bağırsak Hazırlığı

Bağırsak hazırlığı özellikle yara yeri enfeksiyonları, enterik anastomoz kaçakları ve intraabdo-

minal enfeksiyonları önlediği gerekçesi ile halen uygulanmaktadır. Güncel bir makalede (17), özellikle GoLLYTELY™ solüsyonunun kullanımı ile yukarıda bahsedilen komplikasyonlarda herhangi bir azalma gösterilememiştir. Randomize prospektif bir çalışmada (18), hastaların bir kısmına üç gün süre ile bağırsak hazırlığı yapılmış, geri kalan kısmı ise sadece önceki geceden aç bekletilerek operasyona alınmıştır. Gruplar arasında komplikasyonlar açısından herhangi bir fark gösterilememiştir. Bu çalışmalara bakılarak mekanik bağırsak hazırlığının komplikasyonları önlemede çok etkili olmadığı düşünülebilir. Ancak yukarıda bahsedilen çalışmalar ileal diversiyonlar ile ilgili olup kolonik diversiyonlar için genelleme yapılması doğru olmayacaktır.

Antibakteriyel Tedavi

Postoperatif dönemde izlenen enfeksiyonlar oldukça sık olup hastaların yaklaşık olarak %25`ini etkilemektedir (4). Bu nedenle hastalarda gelişebilecek bu komplikasyona karşı tedbir amaçlı profilaktik antibiyotik kullanımı elde yeteri kadar kanıt olmasa da önerilmektedir. Özellikle kullanılacak olan ajanların hangisinin olması gerektiği, ne kadar süre ve dozda kullanılması gerektiği aydınlatılmamış bir konu olarak kalmaya devam etmektedir. Bu konuda yayınlanan güncel kılavuzlar, RS operasyonu esnasında kullanılan tekniğin açık, laparoskopik veya robotik olmasına bakılmadan üriner ve gastrointestinal sistem açılacağından dolayı ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımını önermiştir (19). Alternatif antibiyotikler ise özellikle beta-laktam allerjisi olan hastalar için aminoglikozid grubu antibiyotik ve metranidazol kombinasyonudur.

Venöz Tromboemboli Profilaksisi

Derin ven trombüsü (DVT), RS sonrası sık görülen, en ciddi komplikasyon olarak pulmoner

emboli'ye (PE) yol açan ve ciddi oranda postoperatif mortaliteye neden olabilen bir durumdur. Clement ve arkadaşları'nın prospektif olarak yaptıkları bir çalışmada (20), erken ambulasyon, bacak kompresyonu ve 15 gün düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımının postoperatif DVT gelişim üzerine etkilerini ürolojik kanser cerrahisi uygulanacak olan 583 hastada değerlendirmiştir. Hastalara postoperatif 7.gün Doppler ultrasonografi çekilmiş ve DVT ile PE sıklığı sırasıyla %7.4 ve %2.2 olarak rapor edilmiştir. Çoklu değer analizinde ise RS, DVT ve PE gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur. Günümüzde RS hastalarına, ister açık ister minimal invaziv olsun, cerrahi öncesinde mutlaka düşük molekül ağırlıklı heparin ve bacak kompresyonu önerilmektedir (21). Net olarak cevaplanamayan konu ise uygulanacak olan bu profilaksinin ne kadar sürmesi gerektiğidir.

Bağırsak Segmentinin Seçimi

Tüm bağırsak segmentleri üriner diversiyon için kullanılabilir olsa da böbrek fonksiyonu, geçirilmiş cerrahi, radyoterapi (RT) öyküsü ve uygulanacak olan diversiyonun tipi belirleyici rol oynamaktadır. Her segment kullanımının kendine özgü elektrolit anormallikleri ve asit-baz bozuklukları vardır.

Midenin bağırsak segmentlerine göre avantajı, üriner bileşiklere karşı daha az geçirgen olması ve idrarı asidik hale getirmesinden dolayı bakteriyüri riskini azaltmasıdır (22). İdrar proton ve klor aracılığı ile asidifiye edildiği için hipokloremik metabolik alkaloz gelişimi birçok hastada izlenmektedir. Bu nedenle kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda bikarbonat atılımı defektif olduğu için bu tip diversiyondan kaçınılmalıdır. Aşırı asit üretimi olan hastalarda hematüri-dizüri sendromu izlenmektedir.

Jejenumun kullanımı ciddi elektrolit dengesizlikleri nedeniyle tercih edilmemektedir.

Özellikle artmış sodyum ve klor atılımı ve artmış potasyum ile hidrojen geri emilimi bu hastalarda sık olarak izlenmektedir. Sodyum atılımının artması su kaybını beraberinde getirecek ve hastada ciddi dehidratasyon gelişme riski artacaktır. Sonuç olarak hipokloremik, hiponatremik ve hiperkalemik metabolik asidoz riski ciddi olarak artacaktır (23).

İleum ile kolon en çok tercih edilen bağırsak segmentleridir. İyi mezenterik kan akımı ve mobilizasyonun daha kolay olması ile minimal asit-baz ve elektrolit dengesizliği bu tercihte ana nedendir. Bu hastalarda amonyum klorid emilimi artacak ve hiperkloremik metabolik asidoz görülme oranı belirgin hale gelebilir. Bunu önlemek için hidrasyon, idrar stazını önleme ve gerektiğinde alkalizasyon kullanılabilir. İleum segmentinin çıkartılması ile ilgili diğer bir potansiyel komplikasyon ise yağ ve vitamin B12 malabsorpsiyonu ile diaredir.

Üriner Diversiyon Tipleri

Üriner diversiyonlar NKD, KKD ve KOD olmak üzere 3'e ayrılmaktadır.

Non Kontinan Kutanöz Diversiyonlar

NKD'lar ileum veya kolonun kısa bir segmentinin izoperistaltik olarak hazırlanması ile yapılmakta, üreterler proksimal kısma anastomoz edilmekte, distal segment ise kutanöz stoma olarak kullanılmaktadır. Cilde bir kollektör (Ürostomi torbası) cilt yapıştırıcıları kullanılarak yerleştirilir ve idrarın kaçak olmadan birikimi sağlanmaktadır. NKD'ların avantajı işlemin daha kolay olması, operasyonun daha kısa sürmesi ve beraberinde daha düşük komplikasyon oranıdır. NKD'ların tercih edildiği durumlar; KBY hastaları, kontinan diversiyona bakamayacak hastalar, lokal ileri hastalar, komorbiditesi fazla olup operasyon süresinin kısa tutulması gereken hastalar ve postopera-

tif dönemde çabuk iyileşmesi beklenen hastalar olarak özetlenebilir. Cerrahi öncesinde hasta bilgilendirilmeli, stoma sahası işaretlenerek hızlı bir adaptasyon ve öğrenim aşamasından geçirilmesi hasta için önemlidir. Stoma uygun bir alana yapılırsa bu idrar kaçağına bağlı hayat kalite problemi ve dermatolojik rahatsızlıklara yol açacaktır. NKD ile görülebilecek komplikasyonlar ateşli idrar yolu enfeksiyonları (İYE), parastomal herni, stomal darlık ve uzun dönemde KBY'dir. Bu hastalarda KBY'ye yol açabilecek nedenler üreter anastomoz darlıkları, reflü, kronik İYE, ciddi metabolik asidoz, stomal darlık ve önceden mevcut olan böbrek fonksiyon bozukluğudur.

İleal konduitle Bricker tarafından 1950'de ortaya atıldığından beri en sık kullanılan üriner diversiyon haline gelmiştir (24). Seçilecek olan ileal segment, yağ ve vitamin B12 malabsorbsiyonuna yol açmamak için ileo-çekal valv'den en az 15 cm uzak olmalı, uzunluğu 15-20 cm arasında tutulmalıdır. Hazırlanan segment ilk başta irrigate edilmekte, proksimal kısmı kapatılmaktadır. Üreterler proksimal kesime uç-yan olacak şekilde, reflülü teknik kullanılarak, 6-8 F bir beslenme tüpü veya double J kateter üzerinden anastomoz edilir. Distal segment ise rektus fasyasının üzerinden cilde getirilip gül goncası olacak şekilde anastomoz edilir. Obez hastalarda cilt duvarının kalın olması ve mezenlerin gerilmesine bağlı olarak bu işlem daha zor olabilir (25).

Kolon conduit, ileal kondüitin kullanılmadığı durumlarda güvenli bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle RT alan hastalarda ileal kondüitlerde ciddi oranda üreter darlığı ve idrar kaçağı izlendiği için, özellikle transvers kolon kullanılarak bu işlem gerçekleştirilebilir. Komplikasyon oranları ileal kondüite benzer olsa da reflülü olmayan anastomoz bu hastalarda daha kolaydır.

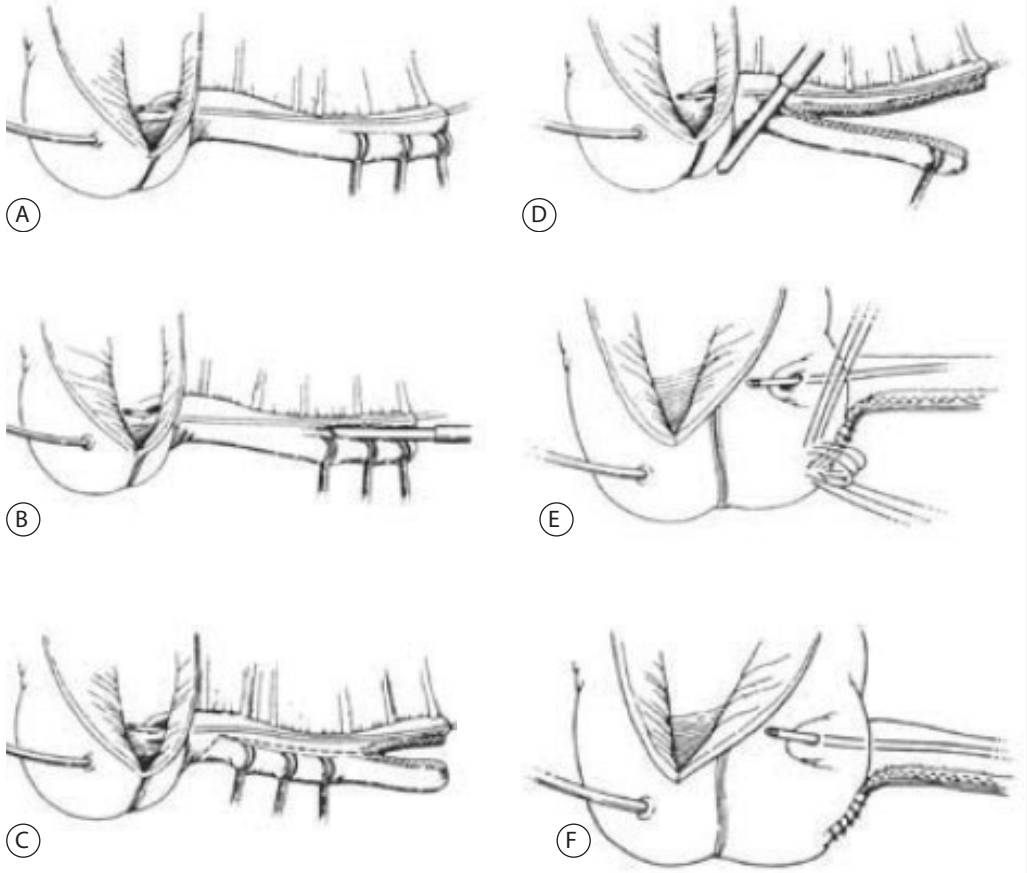
Sonuç olarak RS yapılan hastalarda NKD'lar güvenli ve kabul edilir komplikasyon oranlarına sahip bir diversiyon yöntemidir (26). Unutulmaması gereken, bu işlemde vücut imajının dışta bir kollektör bulunmasına bağlı olarak bozulacağıdır.

Kontinan Kutanöz Diversiyonlar

Bu işlemde bir bağırsak segmenti kullanılarak geniş bir internal rezervuar meydana getirilir ve cilt seviyesine kontinan bir stoma ile anastomoz gerçekleştirilir. İlk olarak 1950'li yıllarda yapılsa da erken 1980'lerde bu yöntem daha çok kullanılan bir yöntem haline almıştır (27). Bu işlemde özellikle stoma anastomozu önemli kabul edilmektedir. Stoma için appendiks veya daraltılmış ileum (Mitrofanoff veya Monti yöntemi), terminal ileumun ileo-çekal valv ve flep valvler (Kock poşu) kullanılmaktadır (28). Stoma, ön karın duvarı veya umblikus'a yapılmaktadır. Özellikle KOD'ların kontrendike olduğu; daha önceden pelvik cerrahi veya RT öyküsü olması, prostat ya da mesane boynunda tümör bulunması durumunda tercih edilebilir.

Indiana poş, ilk olarak 1985 yılında tanımlanmış, zamanla modifiye edilmiştir (Şekil 1) (29). Bu işlemde ileal segment ileo-çekal valv seviyesine kadar pilike edilmekte, bu sayede kontinan bir stoma yapılmakta, detübülerize edilen kolon ise düşük basınçlı bir rezervuar olarak kullanılmaktadır (30). İşlemin kolaylığının yanı sıra uzun dönemde bildirilen %98'lik bir kontinans oranı da bu yöntemi cazip kılmaktadır (31). Blute ve arkadaşları (32), %15 re-operasyon oranı bildirmiş, geç komplikasyon oranı ise %17 olarak tespit edilmiştir. Bu komplikasyonlar stomal darlık ve herni, poş taşı, inkontinans ve KBY gelişmesi olarak bildirilmiştir.

Kock poş, KKD olarak kullanılan diğer bir yöntemdir (Şekil 2). İleo-çekal valv kontinan



Şekil 1. Tüm çıkan kolon ve 10 cm`lik ileum izole edilir. Appendektomi yapılır ve kolon antimezenterik hattın açılır. İleum çift taraftan imbrike edilip fazla ileum segmenti çıkarılır. (Wiking Mansson, Thomas Davidsson, Fredrik Liedberg, Asa Mansson, Bjorn Wullt. *Lower Urinary Tract Reconstruction. Invasive Bladder Cancer, 1st Edition, Editör: Francesco Pagano, Springer 2007; 239-77*).

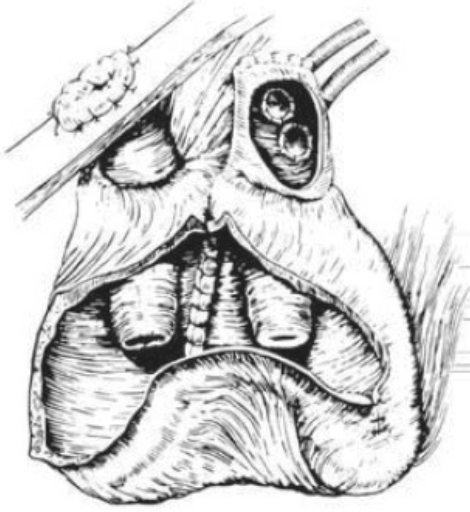
bir kateterize edilebilir stoma oluşturmak için kullanılmıştır. Bununla birlikte intusepsiyonlu nipple valv tekniği ile kontinans ve anti-reflü sağlanmıştır. Ancak yüksek komplikasyon ve re-operasyon oranları nedeniyle günümüzde çok tercih edilmemektedir (33).

Kontinan Ortotopik Diversiyonlar

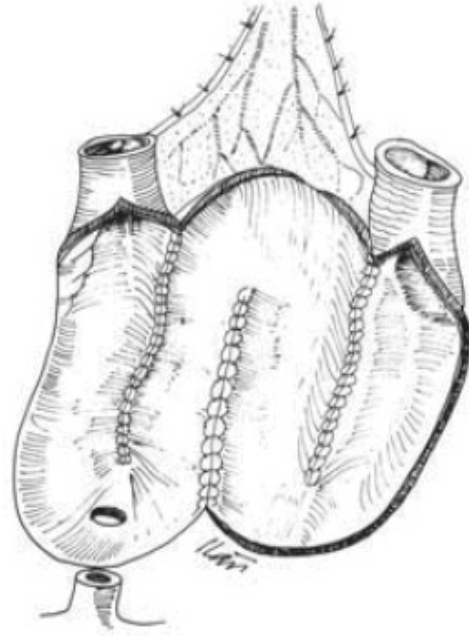
Bu diversiyonlar da KKD`lerde olduğu gibi burada da yüksek kapasiteli bir rezervuar oluşturu-

lunmaktadır. Bu işlemde, kontinans mekanizması eldeki mevcut eksternal üretral sfinkter (EÜS) ile sağlanmaktadır. Doğal mesaneye benzer bir diversiyon oluşturulurken aynı zamanda normale yakın işeme, daha iyi bir vücut imajı ile hastalar kendini daha iyi hissetmektedir (34). Bin dokuz yüz seksen`li yıllardan itibaren birçok KOD tipi ortaya sunulmuş ancak henüz optimal bir diversiyona ulaşılamamıştır.

İlk KOD, Hautmann tarafından tarif edilmiştir (Şekil 3). Bu yöntemde, 60-80 cm. arasındaki



Şekil 2. 10-15 cm'lik çıkan kolon ve eşit boyda iki ileum segmenti ile serbest 20 cm'lik ileum segmenti izole edilir. Serbest ileumun ileo-çekal valv'den içeri alınır ve stapler yardımı ile sabitlebilir. Dışarıda kalan segment ise umbilikusa anastomoz edilir. (Wiking Mansson, Thomas Davidsson, Fredrik Liedberg, Asa Mansson, Bjorn Wullt. *Lower Urinary Tract Reconstruction. Invasive Bladder Cancer, 1st Edition, Editör: Francesco Pagano, Springer 2007; 239-77*).

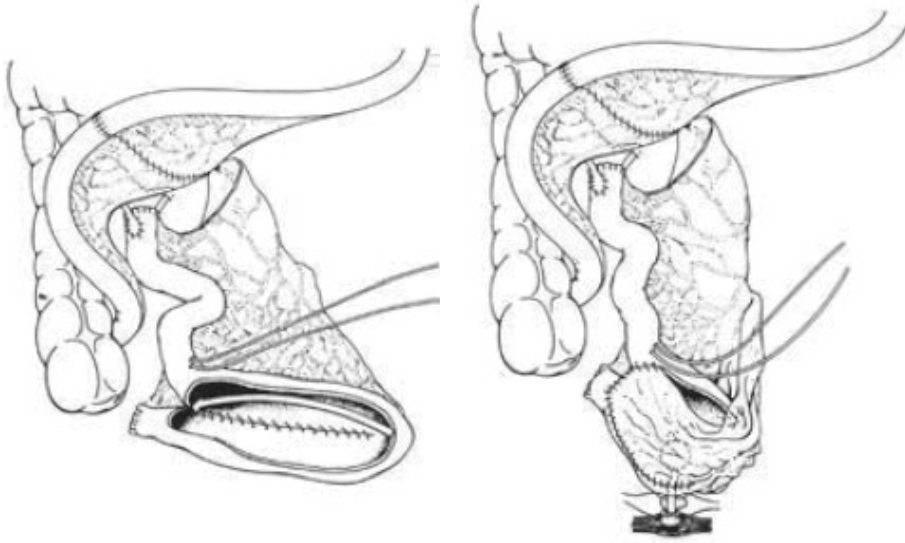


Şekil 3. Yetmiş cm'lik ileum segmenti izole edilir. İleum antimezenterik olarak açılır ve W olacak şekilde rekonstrükte edilir. Üreterler direk anastomoz edilir. Düğme deliği şeklinde bir delik açılarak üretra anastomozu yapılır. (Wiking Mansson, Thomas Davidsson, Fredrik Liedberg, Asa Mansson, Bjorn Wullt. *Lower Urinary Tract Reconstruction. Invasive Bladder Cancer, 1st Edition, Editör: Francesco Pagano, Springer 2007; 239-77*).

ileum detübülerize edilir ve W şeklinde hazırlanarak sferik bir poş oluşturacak şekilde rekonstrükte edilir. Üreterler ya doğrudan poşa ya da izoperistaltik tübülerize ileuma anastomoz edilmektedir. Bu baca modifikasyonu ile anastomoz darlıkları daha az izlenmiş ve üreteral reflü oranları azaltılmıştır (35,36). Özellikle bu işlemde bacanın diğer bir önemi ise üreterlerin gergin olmadan anastomoz edilebilmesi, üreteral angulasyonun önlenmesi ve mobilizasyona bağlı olarak iskemik hale gelmesinin önüne geçilmesidir. Rekonstrükte edilen poş, üreter anastomozundan sonra üretraya anastomoz edilir. Bu hastalarda idrarın boşaltılması ekster-

nal üretral sfinkterin gevşetilmesi ve onunla eş zamanlı valsalva veya crede manevrası ile sağlanmaktadır. Hautmann, ilk 290 hastalık serisinde erken ve geç komplikasyon oranlarını sırasıyla %15.4 ve %23.4 olarak rapor etmiştir (37). Hastaların %95'i kontinan olup %4 hastada ise temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) gereksinimi olmuştur.

Studer tarafından tarif edilen KOD ise 60 cm uzunluğunda ileum kullanılarak yapılmaktadır (38) (Şekil 4). Bu yöntemde distal 40 cm'lik kı-



Şekil 4. Altmış-65 cm'lik ileum izole edilir ve 45 cm'lik kısım antimezenterik hattan açılır ve U şekli verilir. Afferent ileum intakt bırakılır ve üreterler anastomoz edilir. En kaudal kısımda üretra anastomozu için düğme deliği şeklinde delik açılır. (Wiking Mansson, Thomas Davidsson, Fredrik Liedberg, Asa Mansson, Bjorn Wullt. Lower Urinary Tract Reconstruction. Invasive Bladder Cancer, 1st Edition, Editör: Francesco Pagano, Springer 2007; 239-77).

sım detübülerize edilir, U şekline getirilip sferik olacak şekilde rekonstrükte edilmektedir. Proksimal 20 cm'lik bölüm ise baca olarak kullanılıp, üreterler bu bölüme anastomoz edilmektedir. Studer ve arkadaşları'nın serisinde, 1 yılda gündüz kontinans oranı %90, 2 yılda gece kontinans oranı ise %80 olarak bildirilmiş, majör komplikasyon oranı ise %15 olarak bildirilmiştir (38).

Üriner Diversiyon Seçimi ve Kriterleri

Üriner diversiyon seçimi komplike bir karar olup bu seçimde hastanın yaşı, mental durumu, fiziksel durumu, böbrek fonksiyonu, hastanın tercihi, cerrahın tecrübesi, kanserin evresi, prognoz ve önceki tedaviler önemli yer

tutmaktadır. Hastaların önemli bir kısmı üriner diversiyonlara uygun seçim ve planlama ile adapte olmaktadır. Eğer RS'nin amacı palyasyonu içeriyor ise ilk düşünülmesi gereken en basit üriner diversiyon tipidir. Eğer mevcut kanserin tedavisi mümkünse her türlü üriner diversiyon hastaya uygulanabilir. Geniş tek merkezli bir histopatolojik çalışmada (39), mesane boynu tutulumunun üretra ve vajen tutulumu ile birlikte gösterme ihtimalinin yüksek olduğunu bildirilmiştir. Üretradan cerrahi esnasında gönderilecek frozen analizi ile üretral tutulum ve ileri dönem üretral rekürrens hakkında net bir bilgiye ulaşmak mümkün olacaktır (40). Cerrahi esnasında frozen analizinin pozitif olması ve prostat stromal tutulumu ileride yüksek oranda üretra rekürrensine neden olacağı için KOD uygulaması bu hastalarda kontrendikedir (41).

Birçok hasta KOD yönünde ilerlemek istese de bu yöntemin de rölatif ve mutlak kontrendikasyonları olduğunu unutmamak gerekmektedir. Mutlak kontrendikasyonlar içine üretranın tümöral infiltrasyonu, karaciğer ve renal fonksiyonların yetersizliği, kendine kateterizasyon yapamayacak durumdaki hastalar ve bu işleme uyum gösteremeyecek hastalar dahil edilebilir. Rölatif kontrendikasyon olarak ise ileri yaş, pelvik RT öyküsü olması, postoperatif KT ihtiyacı, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve anormal üretra olarak sayılabilir. Kontinan diversiyon planlanan her hasta kendi kendine kateterizasyon yapabilecek yeterlilikte olmalıdır. Bu durum özellikle kadın hastalar için daha da önemlidir. Bu hastalarda unutulmaması gereken diğer bir nokta ise rezervuara olan sıvı kaybı ve birçok solütün yeniden emilmesi nedeni ile iyi böbrek rezervi ve konsantrasyon kabiliyetinin olması gerekliliğidir. Kontinan diversiyonlar için kreatinin klerensi minimum 40-50 ml/dk olmalı veya serum kreatinin değeri en fazla 2.0 mg/dl olmalıdır. Bu seviyenin üstünde değerleri olan hastalar mutlaka kontinan diversiyonlar açısından daha dikkatli değerlendirilmelidir (33). İleri yaş her ne kadar bir rölatif kontrendikasyon olarak bildirilmişse de hastanın değerlendirilmesinde günümüzde artık psikolojik ve fizyolojik değerlendirme daha önem kazanmıştır. Yapılan analizde yaş kontinans için bağımsız bir prediktör olarak bulunmamıştır (42). Ancak bu hastalarda boşaltımın tam sağlanamaması ve gece inkontinans olma ihtimali daha fazladır. Kadınlarda KOD ile özellikle idrar retansiyon ihtimali artmaktadır. Kadınların kendi kendini kateterizasyon ihtiyacı %20-40 oranında bildirilmektedir (43). Sonuç olarak diversiyon seçiminde KKD ve KOD arasında üretral anomal ve tümöral tutulum açısından fark bulunmamakta, bu durumlarda tercih KKD lehine olmalıdır.

Bağırsak ve Üretero-İntestinal Anastomozları

Bağırsak anastomozu üriner diversiyonlar için kritik bir aşama olup postoperatif anastomoz kaçacağı ciddi morbidite ve mortaliteye dahi yol açabilmektedir. Güncel olarak bu komplikasyonun görülme oranı %1 oranında bildirilmektedir (44). Leung ve arkadaşları (45), el ve zimba ile yapılan anastomozlar arasında bağırsak tıkanıklığı, yara yeri enfeksiyonu ve anastomoz komplikasyonları açısından fark gösterememiş, sadece operasyon süresi zimba kullanılan hasta grubunda daha kısa bulunmuştur.

Üretero-intestinal anastomozların başarısı yumuşak doku disseksiyonu, termal enerjinin üreter yakınında kullanılmaması, adventisiya tabakasının korunması ve cerrahi tecrübeye bağlıdır (46). Üreter stentleri bu hastalarda anastomoz sırasında kullanılmakta, birçok çalışmada üreter stentlerinin idrar kaçacağı ve anastomoz darlığını azalttığı göstermişse de bu görüşün karşısında bulunan görüşler de mevcuttur (47-49). Net olmayan diğer bir konu ise anastomoz sütürlerinin tek-tek veya devamlı halde atılmasıdır. Large ve arkadaşları (50), tek tek ve devamlı olarak yapılan anastomozlarda sırası ile %8.5 ve %12.7 oranında darlık tespit etmiş, enfeksiyon ve devamlı sütür tekniğinin darlık gelişimi için bağımsız değişken olarak bildirmişlerdir. Ancak kısıtlı sayıda çalışma nedeni ile bu veriler dikkatle değerlendirilmelidir.

Kontinans ve Hayat Kalitesi

Üriner diversiyonlar için diğer önemli bir konu ise kontinansın sağlanmasıdır. NKD için idrar kaçacağı stomanın uygun olmayan alana yapılması veya eksternal torbanın iyi yerleştirilememesine bağlı olabilir. Bu problemin üstesinden cerrahi öncesi ve sonrası enterostomal terapi ve doğru cerrahi teknik ile gelinebilir. KKD için

ise durum biraz daha farklıdır. Indiana poş uygulanan olgularda inkontinans riski düşük olsa da kateterizasyon zorluğu ile sık karşılaşılabilmekte ve %15-20 oranındaki hasta grubu komplikasyonlar nedeni ile yeniden opere edilebilmektedir (23). Bu hastalarda kateterize edilen segment çok uzun bırakılmadan ve bükülmesi önlenerek cilde anastomoz edilmelidir. KOD hastalarında gündüz kontinans oranları %90 civarına yaklaşırsa da hastalarda gece inkontinans oranı %25 oranında izlenmektedir. Gece inkontinansının etiyolojisinde EÜS hasarı, uykuda pelvik taban relaksasyonu, poşun kontraksiyonları, kullanılan ilaçlar, uykuda üretra kapanma basıncının azalması ve gece idrar miktarının artması rol oynayabilir. Hastaların çoğunluğu gece kontinansı sağlamak için geceleri 2-3 kere idrarını yapmalıdır. İnkontinansın yanı sıra erkeklerin %4-10'u ve kadınların %40'ında TAK gerektiren idrar retansiyonu gelişebilmektedir (37). Üretilen fazla mukus, bu hastalarda üretrayı tıkayarak poşun boşaltımını zorlaştırabilir.

RS uygulanan hastalarda hayat kalitesini değerlendirmek için elimizde optimal bir yöntem yoktur. İdrar kaçığının olması hayat kalitesini olumsuz etkileyeceği için beklenen kontinans diversiyon hastalarında hayat tarzlarının daha az etkileneceği ve sağlığa bağlı tatminin daha iyi olacağı yönündedir. Ancak NKD ve KOD'u karşılaştıran birçok çalışma hayat kalitesi açısından bu iki yöntemi benzer bulmuştur (51,52). Diğer çalışmalar ise KOD'u destekleyen bulgular göstermiştir. Dutta ve arkadaşları (53), KOD hastalarında hayat kalitesi skorlarında hafif iyileşme göstermiş ancak esas belirgin farklılığın duygusal ve fonksiyonel olarak KOD lehine olduğunu rapor etmiştir. Diğer bir çalışma da ise KOD uygulanan hastaların %97'sinin aynı diversiyonu önermeye devam edeceği, NKD için ise bu oranın sadece %36 olduğu bildirilmiştir (54).

Sonuç

RS, bilateral lenf nodu disseksiyonu ve üriner diversiyon ile ciddi komplikasyon oranlarına sahip kompleks bir işlemdir. Birçok diversiyon yöntemi bulunsa da ileal konduit, Indiana poş ve KOD'lar en çok kullanılan üriner diversiyon tipleridir. Postoperatif dönemde morbiditenin üstesinden gelmek için bağırsak ve üretero-intestinal anastomozlar son derece dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.*19:666-671, 2001.
2. Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int.*92:12-7, 2003.
3. Cookson MS, Chang SS, Wells N, et al. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J Urol* 169:101-4, 2003.
4. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 55:164-74, 2009.
5. Konety BR, Allareddy V, Herr H. Complications after radical cystectomy: analysis of populationbased data. *Urology* 68:58-64. 2006.
6. Hemal AK, Abol-Enein H, Tewari A, et al. Robotic radical cystectomy and urinary diversion in the management of bladder cancer. *Urol Clin North Am.*31:719-29, 2004.
7. Wang GJ, Barocas DA, Raman JD, et al. Robotic vs open radical cystectomy: prospective comparison of perioperative outcomes and pathological measures of early oncological efficacy. *BJU Int.*101:89-93, 2008.
8. Guru KA, Kim HL, Piacente PM, et al. Robot-assisted radical cystectomy and pelvic lymph node dissection: initial experience at Roswell Park Cancer Institute. *Urology* 69:469-74, 2007.
9. Dasgupta P, Rimington P, Murphy D, et al. Robotically assisted radical cystectomy. *BJU Int* 101:1489-90, 2008.
10. Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, et al. Complications after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol.* 64:52-7, 2013.

11. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med*.349:2117–27,2003.
12. Whitmore WF, Marshall VF. Radical total cystectomy for cancer of the bladder: 230 consecutive cases five years later. *J Urol*.;87:853–68, 1962.
13. Gregg JR, Cookson MS, Phillips S, et al. Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol*.;185:90–6, 2011.
14. Lambert JW, Ingham M, Gibbs BB, et al. Using preoperative albumin levels as a surrogate markadaşlarıer for outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Urology* 81(3):587–92, 2013.
15. Terry WJ, Bueschen AJ. Complications of radical cystectomy and correlation with nutritional assessment. *Urology*.27:229–32, 1986.
16. Koch MO, Seckin B, Smith Jr JA. Impact of a collaborative care approach to radical cystectomy and urinary reconstruction. *J Urol*.154:996–1001, 1995.
17. Large MC, Kiriluk KJ, DeCastro JG, et al. The impact of mechanical bowel preparation on postoperative complications for patients undergoing cystectomy and urinary diversion. *J Urol*.188:1801–5, 2012.
18. Hashad MM, Atta M, Elabbady A, et al. Safety of no bowel preparation before ileal urinary diversion.. *BJU Int*.110:1109–13. 2012.
19. Wolf Jr JS, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al. Best practice statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol* 179:1379–90, 2008.
20. Clément C, Rossi P, Aissi K, et al. Incidence, risk profile and morphological pattern of lower extremity venous thromboembolism after urological cancer surgery. *J Urol*. 186:2293–7, 2011.
21. Forrest JB, Clemens JQ, Finamore P, et al. AUA best practice statement for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing urologic surgery. *J Urol* 181:1170–7, 2009.
22. Kurzrock EA, Baskin LS, Kogan BA. Gastrocystoplasty: is there a consensus? *World J Urol* 16:242–50, 1998.
23. Gong EM, Steinberg GD. Urinary diversions and reconstructions. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Debruyne FMJ, Linehan WM, editors. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2006: 507–16. Chapter 28A
24. Bricker E. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am*.30:1511, 1950.
25. Persky L. Large and small bowel urinary conduits. In: Glenn JF, editor. *Urologic surgery*. 4th ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1004–12, 1991.
26. Bachor R, Hautmann R. Options in urinary diversion:a review and critical assessment. *Semin Urol*. 11:235–50, 1993.
27. Gilchrist RK, Merricks JW, Hamlin HH, Rieger IT. Construction of a substitute bladder and urethra. *Surg Gynecol Obstet*. 90:752–60, 1950.
28. Benson MC, Olsson CA. Cutaneous continent urinary diversion. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's urology*. 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders;3789–834, 2002.
29. Rowland RG, Mitchell ME, Bihrl R, et al. The cecoileal continent urinary reservoir. *World J Urol* 3:185–9, 1985.
30. Rowland RG, Kropp BP. Evolution of the Indiana continent urinary reservoir. *J Urol* 152:2247–51, 1994.
31. Bihrl R. The Indiana Pouch continent urinary reservoir. *Urol Clin North Am*.24:773–9, 1997.
32. Steinberg GD, Rinker-Schaeffer CW, Sokoloff MH, Brendler CB. Highlights of the urologic oncology meeting, June 2, 2001. *J Urol* 168:653–9, 2002.
33. Benson MC, Olsson CA. Cutaneous continent urinary diversion. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's urology*. 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders;3789–834, 2002.
34. Weijerman PC, Schurmans JR, Hop WC, Schroder FH, Bosh JL. Morbidity and quality of life in patients with orthotopic and heterotopic continent urinary diversion. *Urology*.51:51–6, 1998.
35. Lippert CM, Theodorescu D. The Hautmann neobladder with chimney: a versatile modification. *J Urol*.158:1510–2, 1997.
36. Hollowell CM, Steinberg GD, Rowland RG. Current concepts of urinary diversion in men. In: Droller MJ, editor. *Current clinical urology: bladder cancer: current diagnosis and treatment*. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 343–66, 2001.
37. Hautmann RE, Depetroni R, Gottfried H, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of follow-up. *J Urol*161:422–8, 1999.
38. Studer UR, Danuser H, Merz VW, Springer JP, Zingg EJ. Experience in 100 patients with an ileal low pressure bladder substitute combined with an efferent tubular isoperistaltic segment. *J Urol*.;154:49–56, 1995.
39. Stein JP, Cote RJ, Freeman JA, Esrig D, Elmajian DA, Groshen S, Skinner EC, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. *J Urol*.154(4):1329–33, 1995.
40. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Cote RJ, Groshen S, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. *Urology* 51:951–5, 1998.
41. Iselin CE, Robertson CN, Webster GD, Vieweg J, Paulson DF. Does prostate transitional cell carcinoma preclude orthotopic bladder reconstruction after radical cystoprostatectomy for bladder cancer? *J Urol*.158:2123–6, 1997.
42. Elmajian DA, Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Skinner EC, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. The Kock

- ileal neobladder: updated experience in 295 male patients. *J Urol* 156:920–5, 1996.
43. Stein JP, Stenzl A, Grossfeld GD, Freeman JA, Esrig D, Boyd SD, Lieskovsky, Bartsch G, Skinner DG. The use of orthotopic neobladders in women undergoing cystectomy for pelvic malignancy. *World J Urol*. 4:9–14, 1996.
 44. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 55:164-69, 2009.
 45. Leung TT, MacLean AR, Buie WD, et al. Comparison of stapled versus handsewn loop ileostomy closure: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*;12:939–44, 2008.
 46. Richards KA, Steinberg GD. Perioperative outcomes in radical cystectomy: how to reduce morbidity? *Curr Opin Urol*.23 :456–65, 2013.
 47. Regan JB, Barrett DM. Stented versus non-stented ureteroileal anastomoses: is there a difference with regard to leak and stricture? *J Urol* 134: 1101–3, 1985.
 48. Faulknier B, Chaksupa D, Malas A, et al. Persistent candiduria complicating intraureteral stenting: a case report and review of the literature. *W V Med J* 99:25–7, 2003.
 49. Keane PF, Bonner MC, Johnston SR, et al. Characterization of biofilm and encrustation on ureteric stents in vivo. *Br J Urol*;73:687–91, 1994.
 50. Large MC, Cohn JA, Kiriluk KJ, Dangle P, Richards KA, Smith ND, et al. The impact of running versus interrupted anastomosis on ureterointestinal stricture rate after radical cystectomy. *J Urol* 190 : 923–7. 2013.
 51. Hara I, Miyake H, Hara S, Gotoh A, Nakamura I, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer: a comparison of ileal conduit and orthotopic bladder replacement. *BJU Int*. 89:10–3, 2002.
 52. Fugisawa M, Isotani S, Gotoh A, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Health-related quality of life with orthotopic neobladder versus ileal conduit according to the SF-36 survey. *Urology* 55 :862–5. 2000.
 53. Dutta SA, Chang SS, Coffey CS, Smith Jr JA, Jack G, Cookson MS. Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. *J Urol*.168:164–7, 2002.
 54. Hobisch A, Tosun K, Kinz J, Kemmler G, Bartsch G, Holtl L, Stenzl A. Quality of life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. *World J Urol* 18:338–44, 2000.

Mesane Kanserinde Mesane Koruyucu Tedaviler

13

Doç. Dr. Özdem Levent Özdal • Doç. Dr. Cavit Ceylan

Giriş

Kasa invaze mesane kanseri (KİMK)'nde, radikal sistektomi (RS) ve pelvik lenf nodu diseksiyonu altın standart olarak kabul edilen bir tedavi şeklidir. Ancak, mesanenin çıkartılması, hastada ciddi morbidite yaratmakla birlikte, yaşam kalitesini de bozmaktadır. Diğer taraftan klinik evre T2 kanserlerde, RS spesimenlerinde T0 patoloji olması, yani kansere rastlanmama olayı %31.3'ler kadar olup, bu hastaların da 5 yıllık süre içerisinde %89'a kadar varan sağkalıma sahip olmaları mesane kanserinin transüretal rezeksiyonu (TURMT)'nin seçilmiş hastalarda monoterapi olarak kullanılabilme seçeneğini ortaya çıkarmıştır (1-4). KİMK olan ve mesane koruyucu programlar ile klinik cevap alınan hastalar, aslında uzun dönem takiplerde erken ve geç rekürrens açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Takip süreleri, hasta yaşı ve mesane koruyucu programın etkinliğinin birlikte değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Yaşlı hasta

grubunda kısa takip süreleri suni olarak çalışmalarının başarısını artırabilmektedir (5). Diğer taraftan, mesane koruyucu programların lokal rekürrens takip açısından oldukça fazla sistoskopi gerektirmesi ve bunun getireceği rahatsız edici girişimler, maliyet ve bu girişimlerin yaratabileceği komplikasyonlar dezavantajlarından sayılabilir.

Mesane Koruyucu Girişimler

1. TURMT

Bu tedavi tekli tedavi modalitesi olup sadece TURMT ile KİMK kontrol altına alınmak istenir. Diğer seçenekler ise parsiyel sistektomi, radyoterapi (RT) veya kemoterapinin tek başına veya neoadjuvan kemoterapi (NAK) olarak yapıldığı tedavilerdir. Aslında tekli tedavi modaliteleri RS ile karşılaştırıldığında daha kötü onkolojik sonuçlara sahiptir. Genel olarak kabul edilen tedavi şekli üçlü tedavi (Trimodal tedavi, TMT)

olup, maksimal TURMT, takiben RT duyarlılaştırıcı kemoterapi ve RT'dir (6).

Tekli tedavilere örnek olarak oldukça güncel bir çalışmada (7), 133 KİMK'li hasta prospektif olarak 15 yıl ve üzerinde takip edilmiş, tedavi olarak sadece radikal TURMT uygulanmış ve takip sürelerinde genel sağkalım, kansere özgü sağkalım, progresyon oranları gibi birçok parametre değerlendirilmiştir. Çalışma boyunca tam veya fraksiyone TURMT uygulanmıştır. Muskularis propriya makroskopik olarak tamamen kanserden temizlenince sağlam görünen kas liflerinden ve perivezikal yağ dokularından üç veya daha fazla soğuk parça biyopsiler alınmıştır. Bu çalışmada, pozitif biyopsisi olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Takip esnasında 3. ve 6. ayda yapılan TURMT'lerde önceki rezeksiyon yerlerine ait skar dokuları tamamen rezek edilmiştir. Daha sonra hastalara ilk 2 yılda 3 ayda bir, daha sonraki yıllarda 6 ayda bir sistoskopi ve gerekirse TURMT yapılmıştır. Karsinoma in situ (CİS) veya yüzeysel rekürren yüksek riskli hastalığı bulunanlar intravezikal Bacillus Calmette Guerin ile tedavi edilmiştir. Düşük veya orta riski bulunan hastalara ise intravezikal mitomisin verilmiştir. Bu çalışmada, hastaların 1/3'ünde ortalama 21 aylık takipte rekürrens, 26. ayda ise progresyon gözlenmiştir. Yine ortalama 29. ayda hastaların %22.5'inde metastaz saptanmamış, 12. ayda hastaların %2.2'sinde metastatik hastalık rapor edilmiştir. Ortalama 34 aylık takipte, hastaların %20.3'ü hayatını kaybetmiştir. Çalışmadaki 133 hastanın ortalama 220 aylık takip sonunda %10.4'ü kansersiz olarak yaşamlarını sürdürmüşlerdir. Ölen hastaların otopsilerinde, %62.4 hastada kanser saptanmadığı belirtilmiştir.

2. TURMT+Kemoterapi

Herr'in yaptığı uzun dönem takipli bir retrospektif seride, RS planlanan ve NAK sonrasında operasyonu kabul etmeyen 63 hastanın onko-

lojik verileri incelenmiştir (8). Tüm hastalarda kemoterapiye tam cevap elde edildiği (negatif TURMT) rapor edilmiştir. Beş yıl sonunda, hastaların üçte ikisi (%54) mesanelerini koruyarak hayatta kalmışlardır. Yapılan başka bir çalışmada, 2 randomize çalışmanın sonuçları bildirilmiştir (9). Bu çalışmada, TURMT+sisplatin temelli kemoterapi, RS ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, mesanesi korunan hastalarda kansere özgü sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları 5. yılda sırası ile %64.5 ve %59.8, 10. yılda ise sırası ile %52.6 ve %34.5 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, kansere özgü sağkalım temel alındığında RS ve mesane koruyucu seride istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu çalışmanın yazarları, 3 kürlük sisplatin temelli kemoterapinin, KİMK'de %45 oranındaki hasta grubunda mikroskobik rezidüel hastalığı kontrol ettiğini belirtmiştir.

3. KİMK'de NAK

Geçtiğimiz yıllar boyunca KİMK'nin tedavisinde sisplatin temelli NAK rejimleri kullanılmıştır. Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) ile Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC)'nin yaptığı randomize prospektif çalışmada (10), 976 hastaya 3 siklus halinde neoadjuvan sisplatin, metotreksat ve vinblastin (CMV) verilmiş ve hastalar medyan 8 yıl süresince takip etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda, neoadjuvan CMV alan hastalarda, sadece lokal tedavi (TURMT) alanlara göre tüm nedenlere bağlı mortalitede %16, mortalite veya metastaz da %23'lük bir azalma tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada, NAK ile 3 yıllık sağkalım %50'den %56'ya, 10 yıllık sağkalım ise %30'dan %36'ya uzamıştır. Medyan sağkalım da ise 7 aylık bir artış olmuştur. Bu çalışmanın yazarları, KİMK'de TURMT tedavisi ile birlikte neoadjuvan CMV tedavisinin yaşam süresini uzattığını, RS ve tek başına RT ile karşılaştırılabilir sonuçları olduğunu rapor etmiştir.

Buna benzer olarak, Güney Batı Onkoloji Grubu (SWOG)'nun çalışmasında, 317 KİMK tanısı alan hastalar randomize edilerek bir gruba sadece RS, diğer gruba ise 3 siklus halinde neoadjuvan metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin (MVAC) uygulanmasını takiben RS uygulanmıştır (11). Medyan 8.7 yıllık takipte neoadjuvan MVAC alan grupta medyan 77 aylık sağkalım tespit edilirken, sadece RS olan grupta medyan sağkalım 46 ay olarak rapor edilmiştir. Sadece RS yapılan grupta, NAK sonrasında RS yapılan hastalara göre ölüm riskinde %33'lük bir artış tespit edilmiştir. Buna ek olarak SWOG ve MRC/EORTC çalışmalarının sonuçları ile birlikte Nordik çalışma grubunun verilerine göre, neoadjuvan sisplatin/doksorubisin veya sisplatin/metotreksat verilmesi ölüm riskinde %20'lik bir azalma ile NAK lehine sonuçlanmıştır. Yine bu kombine verilerin ışığında, mutlak sağkalım avantajı 5 yılda %8 olarak tespit edilmiştir (12).

İleri Evre Mesane Kanseri Meta-analiz grubu, sisplatin temelli NAK alan hastalarda, bu tedaviyi almayan hastalara göre 5 yıllık takipte genel sağkalımda %5'lik (%45 ve %50) bir avantaj sağladığını bildirmiştir (13).

4. KİMK'inde TMT

TMT, kendi bünyesinde birden fazla tedavi şeklini barındırır. Bu çoklu tedavi şeklinde KİMK'lerine yaklaşım agresif TURMT'yi takiben kemoterapi ve/veya RT şeklinde olmaktadır (14). Bu tedavilere cevap vermeyen veya invaziv rekürrens gösteren hastalara kurtarma RS de bu TMT'in sonrasında uygulanabilecek bir seçenektir. Aslında hastaya RS yapıldığı zaman yapılan işlem mesane koruyucu olmaktan çıkmaktadır.

TMT'ler için güncel örnek olabilecek birkaç çalışma vardır. MGH 180, MGH 880, ve Radyasyon Onkolojisi Tedavi Grubu (RTOG) 8903 protokol çalışma kapsamında 1986 ve 1993

yılları arasında 151 hasta faz I veya II MGH (Massachusetts General Hospital) 180 protokolü ve faz 3 880 MGH ve RTOG 8903 protokolleri uygulanmıştır. Bu hastalara 39.6 Gy pelvik RT ile eşzamanlı sisplatinde önce, ya iki kür neoadjuvan MCV verilmiş (MGH 180), ya da verilen veya verilmeyen olarak randomize edilmiştir (MGH 880, RTOG 8903). Tam yanıt elde edilen hastalara 25.2 Gy ek RT ile konsolidasyon tedavisi (toplam doz: 64.8 Gy) ve bir sisplatin ek kürü verilmiştir. Küçük pelvik RT alanları, dört-alan tekniği kullanıldığında tüm mesane, kanser, prostat (erkeklerde) ve bölgesel komşu pelvik lenf nodlarını kapsamaktaydı. Öte yandan MGH 930A, RTOG 9506, and RTOG 9706 protokol çalışma kapsamında, 1993 ve 1999 yılları arasında, 57 hasta faz I ve II MGH 930A, RTOG 9506 ve RTOG 9706 protokolleri uygulanmıştır. TURMT'yi takiben, hastalar indüksiyon kemoterapisi ve RT kombinasyonu ile tedavi edilmiş ve sisplatin (tek veya 5-fluorourasil [5FU] ile birlikte) ile eşzamanlı günde iki defa pelvis ve kansere RT uygulanmıştır. Tam yanıt elde edilen hastalara, aynı kemoterapi ile pelvis, mesane, ve kansere günde iki defa uygulanan ek RT'den oluşan konsolidasyon tedavisi verilmiştir (15). Ayrıca adjuvan MCV kemoterapisi de MGH930A ve RTOG 9706'da uygulanmıştır (16). RTOG 9906 protokol çalışma kapsamında ise (17), 1999 ve 2002 yılları arasında, 45 hasta RTOG faz 1 ve 2 9906 protokolleri uygulanmıştır. Bu çalışmada, TURMT'den sonra, indüksiyon tedavisi verilmiştir [13 gün eş zamanlı-boost RT: Sabah pelvis bölgesine 1.6 Gy, daha sonra ilk beş seans mesaneye 1.5 Gy (7.5 Gy), öğleden sonra kansere sekiz seans (12.0 Gy) (pelvise 20.8 Gy, tüm mesaneye 28.3 Gy ve kansere 40.3 Gy)]. Radyasyon duyarlılaştırıcı olarak haftalık sisplatin ve paklitaksel dahil edilmiştir. Tam yanıt elde edilen hastalara, aynı kemoterapi ile birlikte, günde iki kere 24 Gy'e kadar alınan 1.5-Gy pel-

vik RT'den oluşan (toplam doz kansere 64.3 Gy ve pelvik lenf düğümlerine 44.8 Gy) konsolidasyon kemoradyasyon verilmiş ve takiben adjuvan gemsitabin ve sisplatin verilmiştir. Bu tedavi rejimindeki tüm hastaların takibi sistoskopi, kanserin kenarından re-biyopsi, anestezi altında bimanual muayene, idrar sitolojisi ve radyolojik görüntüleme ile yakından takip edilmiştir. Sistoskopik takip, ilk yılda her 3 ayda bir, ikinci yılda her 3-4 ayda bir, üçüncü yılda her 6 ayda bir ve daha sonra yılda bir yapılmıştır. Bir-2 yıl sonra, endoskopik bulguları negatif olan hastalarda biyopsi ve bimanual muayene genellikle yapılmamıştır. Hastalar, invaziv olmayan nüks durumunda intravezikal tedavi ve invaziv nüks durumunda ise kurtarıcı RS için hemen değerlendirilmiştir.

1986 ve 2006 yılları arasında Efstathiou ve arkadaşlarının çalışmasında (18), 348 klinik T2 T4aN0M0 invaziv mesane kanseri hastasına MGH'de CMT (Combined-Modality therapy) uygulanmıştır. Ortalama yaş 66.3 yıl, ortalama vücut kitle indeksi 26,3 kg/m² ve kanserin çapı 4 cm olarak bildirilmiştir. Yüz yirmi üç hasta, neoadjuvan kemoterapi almıştır. Hayatta kalan hastalar için ortalama izlem süresi 7,7 yıl olarak rapor edilmiştir. Tüm hastaların %72'sinde (T2 hastalığı olanların % 78'i) indüksiyon kemoradyasyonuna tam yanıt elde edildi. Tam yanıt elde edilen hastalarda 10 yıllık noninvaziv, invaziv, pelvik (nodal veya yan duvar) ve uzak nüks oranları sırası ile %29, %16, %11 ve %32 olarak rapor edilmiştir. Yüz iki hastada (%29) RS yapılması gerekli olmuştur. Altmış hastada (%17) tam yanıt alınamayınca hemen ve 42'sinde de (%12) yakın sistoskopik gözetim yapılmakta iken nüks saptanıp hızlı kurtarıcı RS yapılmıştır. Kurtarma grubunda, RS yapılmaya kadar geçen ortalama süre 1.1 yıl (% 95 CI, 0,75-1,5) idi. Hiçbir hastaya tedaviye bağlı toksisite nedeniyle RS yapılmadığı bildirilmiştir.

Beş, 10 ve 15 yıllık kümülatif kansere özgü yaşam süresi oranları sırası ile %64, % 59, ve %57 olarak bildirilmiştir. Klinik evre T2 için oranlar sırası ile %74, %67 ve %63 iken, T3-4 hastalık için sırası ile %53, %49 ve % 49 idi . Klinik evre T3-4 hastalık için bile, yaklaşık %50 uzun vadeli hastalığa özgü kür oranı saptandı. Beş, 10 ve 15 yıllık kümülatif intakt-mesane kansere özgü yaşam süresi oranları sırası ile %60, %45 ve %36 olarak bildirilmiştir. Kurtarma RS yapılan 102 hastanın 10 yıllık kansere özgü yaşam süresi oranı % 44 olarak rapor edilmiştir. Beş, 10 ve 15 yıllık kümülatif genel sağkalım oranları ise sırası ile %52, %35 ve %22 idi. Klinik evre T2 için, oranlar %61, %43 ve %28 iken T3-4 hastalık için sırasıyla %41, %27 ve %16 idi . Beşinci yılda hayatta olanların %80'i kendi doğal mesanesini koruyabilmişlerdir. Tam TURMT yapılanların %79'unda indüksiyon tedavisine tam yanıt elde edildi ve sadece %22'sinde RS gerekli olduğu bildirildi. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde, kansere özgü yaşam süresi ve genel sağkalımdaki iyileşme ile klinik T evresi, gözle görülür tam TURMT, hidronefroz yokluğu ve indüksiyon tedavisine alınan tam yanıt arasında anlamlı ilişki saptandı. Çok değişkenli analizlerde ise, indüksiyon tedavisine alınan tam yanıt ve klinik T evresi, bu uç noktaları ile anlamlı ilişkili bulundu. Neoadjuvan kemoterapi (iki kür MCV) sonuçlarda iyileşmeye neden olmaz iken tam yanıt alınamayanlarda yapılan acil RS ile karşılaştırıldığında yakın sistoskopik gözetim ile saptanan rekürren invaziv hastalık için yapılan kurtarma RS kötü sonuçlara neden olmamıştır (18). Yazarlar, bu çalışmanın verilerine dayanarak mesane koruyucu tedavilerin ürolog, medikal onkolog ve radyasyon onkologları ile birlikte multi-disipliner olarak yapılması gerektiği kanaatine varmıştı.

RTOG; çok merkezli, prospektif olarak KİMK'li (T2-4) 468 hastayı altı grupta çalışmaya almışlar ve uzun dönem sonuçlarını havuz ve-

riler olarak değerlendirmiştir. RTOG 8802 faz II çalışmasında (19), 90 hasta 1988 ile 1990 yılları arasında 2 kür metotreksat, sisplatin ve vinblastin (MCV) kemoterapisi almışlardır. Takiben günlük 39.6 Gy RT ile birlikte sisplatin verilmiştir. RT bileşenleri, küçük pelvik dört nokta tekniği ile uygulanmıştır. Tüm mesane, mesane kanseri, prostat (erkeklerde) ve komşu pelvik lenf nodları hedef seçilmiştir. RTOG 8903 faz III çalışmasında ise (20), 1990 ile 1993 yılları arasında iki kür neoadjuvan MCV veya MCV'siz bir protokol uygulanmıştır. Kemoterapiyi takiben günlük 39.6 Gy pelvik RT ile birlikte sisplatin verilmiştir. Re-biyopside 39.6Gy RT sonrasında tam cevap alınan hastalarda ek olarak 25.2 Gy konsolidasyon RT'si (toplam 64.8 Gy) ve ek olarak tek kür sisplatin verilmiştir. RTOG 9506 faz I-II çalışmasında (21), 1995 ile 1997 yılları arasında kriterlere uygun 34 hasta protokole dahil edilmiştir. TURMT'yi takiben hastalar hipofraksiyone (her fraksiyonda 3 Gy) ivmelendirilmiş günde iki defa pelvik RT (24 Gy), ardından sisplatin ve 5-FU kemoterapisi almışlardır. Tam yanıt alınan hastalarda günde iki defa tüm mesaneye ve mesane kanserine 44 Gy, ve lenf nodlarına fraksiyone dozlarda toplam 68 Gy RT ile birlikte sisplatin ve 5-FU kemoterapisi verilmiştir.

RTOG 9706 faz I-II çalışmasında (22), 1997 ile 1999 yılları arasında dahil olan 47 hastaya TURMT sonrasında günde iki defa, sabah 1.8 Gy pelvise, öğleden sonra 1.6 Gy mesane kanserine olacak şekilde 13 gün boyunca RT ve beraberinde haftalık sisplatin verilmiştir. Re-biyopside tam yanıt veren hastalara toplam 45.6 Gy RT pelvise ve 64.8 Gy RT mesane kanserine haftalık sisplatin kemoterapisi ile beraber uygulanmıştır. RTOG 9906 faz I-II çalışmasında ise (23), 1999 ile 2002 yılları arasında 81 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yine TURMT'yi takiben günde iki defa olacak şekilde 13 gün boyunca ivmelenmiş RT 1.6 Gy pelvise ve 1.5

Gy mesaneye (ilk 5 gün, 7.5 Gy), sonrasında 1.5 Gy 8 gün boyunca (12 Gy) kansere uygulanmıştır. Toplam olarak 20.8 Gy pelvise, 28.3 Gy tüm mesaneye ve 40.3 Gy mesane kanserine RT verilmiştir. RT ile beraber olarak haftalık sisplatin ve paklitaksel kemoterapisi verilmiştir. Re-biyopside RT (40.3 Gy) sonrasında tam yanıt alınan hastalara ek RT verilmiş ve toplam 64.3 Gy mesane kanserine, 44.8 Gy pelvise RT dozuna ulaşılmıştır. Beraberinde ise haftalık sisplatin ve paklitaksel kemoterapisi ile devam edilmiştir. Daha sonra 4 kür olacak şekilde adjuvan sisplatin ve gemesitabin eklenmiştir. Çalışmanın son ayağı olan RTOG 0233 faz II randomize çalışmasında (24), 2003 ile 2007 yılları arasında toplam 93 hasta dahil edilmiştir. TURMT'yi takiben RTOG 9906'da olduğu gibi indüksiyon ve konsolidasyon RT'si ile birlikte rastgele olarak haftalık paklitaksel+sisplatin veya 5-FU + sisplatin RT'si almışlardır. Tedavinin sonrasında adjuvan gemesitabin+sisplatin+paklitaksel verilmiştir.

Yukarıda bahsedilen RTOG çalışmalarının uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesinde (25), indüksiyon kemoterapisine ve RT'ye tam yanıt oranı %69 (468 hastanın 321'i) olarak tespit edilmiştir. Takip sürelerine baktığımızda ise tüm hastalarda medyan 4.3 yıl olarak bulunurken, hayatta kalan hastalar için bu süre 7.8 yıl olarak tespit edilmiştir. Beş yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım oranı ise %57 ve %36 olarak ortaya çıkmıştır. Diğer bir taraftan 5 yıllık ve 10 yıllık hastalığa bağlı sağkalım oranları ise %71 ve %65 olarak bulunmuştur. İlk 5 yılda ölenlerin sadece %24'ünde mesane kanseri ölüm sebebi olmuştur. Hayatta kalan 205 hastanın %80'i ise intakt mesane ile yaşamışlardır. Lokal başarısızlık oranlarına bakıldığında 5 yıllık ve 10 yıllık süreçte %43 ve %48 olarak tespit edilmiştir. Lokal başarısızlık olan hastaların büyük çoğunluğunun kasa invaze olmayan kanserler olduğu belirtilmiştir. Kurtarma RS'ne gitmeyen

hastalar dahil olmak üzere tüm hastalarda nodal rekürrens oranı 5 yıllık ve 10 yıllık takipte sırası ile %13 ve %16 olarak bulunmuştur. Yine tahmini 5 yıllık ve 10 yıllık uzak metastaz oranları da sırası ile %31 ve %35 olarak ortaya çıkmıştır. İndüksiyon kemoterapisine tam ve tam olmayan yanıt verenler değerlendirildiğinde, 5 yıllık hastalığa bağlı sağkalım sırası ile %79 ve %56 iken, 10 yıllık hastalığa bağlı sağkalım sırası ile %74 ve %47 olarak bulunmuştur. Genel sağkalım değerlendirildiğinde, tam yanıt alınan grupta 5 yıllık ve 10 yıllık takipte bu oranlar %65 ve %43 olarak rapor edilmiştir. Tam yanıt alınamayan hastalarda ise bu oran %44 ve %25 olarak bildirilmiştir. Altı RTOG çalışmasında toplam 100 (%21) hastaya RS yapılmıştır. Bunların %62'si hemen RS (indüksiyon kemoterapisine ve RT'ye tam olmayan yanıt verenler), %36'sı kurtarma RS'si (Kemoterapi sonrasındaki takipte rekürrens tespit edilenler) ve %2 hastada da diğer sebeplerden dolayı RS uygulanmıştır. Mutlak nodal rekürrens insidansı tüm RS olgularında %22 olarak tespit edilirken, hemen RS uygulanan hastalarda bu oran %27, kurtarm RS'inde ise %14 olarak bulunmuştur. Diğer taraftan, RS yapılan hastalarda 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %45 ve %18 iken, hastalığa bağlı sağkalım oranları sırası ile %60 ve %47 olarak rapor edilmiştir. Sonuç olarak yazarlar, birkaç dekat süresince RTOG çalışmalarının birleştirilmiş verilerine göre birtakım kemoterapi ve RT tekniklerini rafine ederek KİMK'inde mesane koruyucu prosedürün uzun dönem sonuçlarının RS ile benzer sonuçları olduğunu belirtmişlerdir. Bu tekniğin seçilmiş ve mesanesinin korunmasını isteyen hastalarda güvenli, denenmiş ve etkili bir tedavi yöntemi olarak uygulanabileceği ortaya çıkmıştır.

Buna ek olarak Avrupa Üroloji Birliği ve Ulusal Kapsamlı Kanseri Merkezi Ağı bünyesinde yapılan Uluslararası Ürolojik Hastalıklar Konsültasyonu tarafından belirtilen kılavuz da,

KİMK'inde mesane koruyucu yaklaşımlar RS'ye alternatif etkili bir yöntem olarak belirtilmiştir (26,27).

KİMK'LERİNDE Avrupa Üroloji Birliği 2015 Tedavi Kılavuzları (28)

KİMK'li hastalarda tek başına TURMT sadece kanserin mesanenin yüzeysel kas tabakasına sınırlı olduğu ve tekrar evreleme biyopsilerinin invaziv kanser için veya rezidüel hastalık için negatif olduğu durumlarda uygulanabilir bir yöntemdir. Genel olarak hastaların en az yarısına rekürren KİMK nedeni ile RS yapılmaktadır. Bu hastaların da hastalığa bağlı sağkalımı %47 civarında olmaktadır. Tekrar evreleme TURMT sonrasında hastaliksız olma durumu sağladığında RS kararı vermek oldukça zor ve kritiktir. Sonuç olarak sadece TURMT, KİMK'inde radikal TURMT sonrasında RS veya multi-modal mesane koruyucu yaklaşıma uygun olmayan veya açık cerrahi reddeden hastalar için ihtimal dahilinde olmalıdır.

Avrupa Üroloji Birliği Tavsiyesi	Kanıt Düzeyi	Tavsiye Derecesi
Çoğu hastada TURMT tek başına küratif bir tedavi yöntemi değildir	2a	B

Eksternal beam RT (EBRT)'de hedef bölge genelde mesanedir ve engellenemeyen organ hareketleri nedeni ile 1.5-2 cm'lik bir emniyet sınırı da korunmalıdır. Daha büyük pelvik alanlara yapılan ışınlamaların faydalı etkisi gösterilememiştir. Standart modern RT tekniklerinin kullanılması majör geç komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bunlar mesane bağırsak problemleri olup kansersiz hastalarda %5'ten az görülmektedir. RT'ye cevabı etkileyen prognostik faktörler; kanserin boyutu, hidronefroz ve tam TURMT olmaktadır. Sonuç olarak EBRT radikal cerrahiye uygun olmayan hastalarda bir alternatif seçenek olmaktadır.

Sonuç	Kanıt Düzeyi
Tek başına EBRT sadece hastanın RS veya multi-modal mesane koruyucu yaklaşıma uygun olmadığı durumlarda düşünülmelidir.	3
RT, TURMT ile lokal kontrol sağlanamadığı durumlarda kanama kontrolü için uygulanabilir	3

Avrupa Üroloji Birliği Tavsiyesi	Tavsiye Derecesi
RT tek başına, lokalize mesane kanseri primer tedavisinde önerilmemektedir.	B

Kemoterapi tek başına nadiren kalıcı tam yanıt oluşturmaktadır. Kemoterapiye cevap tedavinin başarısını ve sağkalımı etkileyen prognostik bir faktördür. Bazı seçilmiş hasta gruplarında rezeke edilebilen veya rezeke edilemeyen kanserlerde neoadjuvan olarak kullanınca etkili olabilmektedir. Neoadjuvan olarak verilen 2-3 kürlük MVAC veya CMV'nin değişik prospektif serilerde evre küçültücü etkisinin olduğu gösterilmiştir. Patolojik tam yanıt oranı MVAC sonrası %12-50, gemsitabin-sisplatin sonrası ise %12-22 olarak belirtilmiştir. Yüksek derecede seçilmiş hastalarda, TURMT ile sisplatin temelli kemoterapinin (tercihen MVAC), uzun dönem sağkalım sağlayabileceği iddia edilmiştir. Fakat bu yöntemin rutin kullanımda uygulanması tavsiye edilmemektedir.

Sonuç	Kanıt Düzeyi
Primer tedavi olarak sisplatin temelli kemoterapi, lokal ileri kanserlerde yüksek derecede seçilmiş hastalarda tam veya kısmi cevap oluşturabilmektedir.	2b

Avrupa Üroloji Birliği Tavsiyesi	Tavsiye Derecesi
Kemoterapi tek başına, lokalize mesane kanserinin primer tedavisinde önerilmemektedir.	A

Multimodal veya TMT; TURMT, kemoterapi ve RT kombinasyonunu içermektedir. TURMT ve RT'nin uygulanma amacı lokal kanser kontrolünü sağlamaktır. RT duyarlaştırıcı kemoterapi eklenmesi, RT'nin etkisini artırmayı amaçlamaktadır. Aslında altın standart olan RS ile multimodal tedaviyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışma mevcut değildir. Multimodal tedavi hedefi olan hastaları RS'ye uygun olmayan veya daha az uygun olan yaşlı olan hastalar olarak belirtilebilir. Mesane koruyucu multimodal strateji çok yakın multi-disipliner işbirliği ve çok iyi hasta kooperasyonu gerektirmektedir. Her ne kadar hasta multimodal tedavi ile tam yanıt gösterse de, mesane yerinde durduğu sürece potansiyel rekürrens kaynağı olmasından dolayı uzun dönem mesane monitorizasyonu ve hasta danışmanlığı gerekmektedir.

Sonuç	Kanıt Düzeyi
Yüksek derecede seçilmiş hasta popülasyonunda multimodal tedavi ile erken RS ile karşılaştırılabilir uzun dönem sağkalım elde edilebilir.	3
Cerrahinin geciktirilmesi sağkalım oranlarını düşürebilmektedir.	2b

EAU tavsiyesi	Tavsiye Derecesi
Cerrahi müdahale veya multimodal tedaviler tercih edilen yöntemler olup tek başına RT'ye göre daha etkilidirler.	B
Multimodal tedavi seçilmiş, iyi bilgilendirilmiş uyumlu hastalara RS uygun olmadığı durumlarda alternatif olarak sunulabilir.	B

KAYNAKLAR

1. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch G Jr, Straub M, de Petroni R, Gschwend JE et al. Effect of a pT0 cystectomy specimen without neoadjuvant therapy on survival. Cancer 2005;104:2384.

2. Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Rogers CG, Amiel G et al. Cancer specific outcomes in patients with pT0 disease following radical cystectomy. *J Urol* 2006;175:1645.
3. Nielsen ME, Bastian PJ, Palapattu GS, Trock BJ, Schoenberg MP, Chan T et al. Recurrence-free survival after radical cystectomy of patients downstaged by transurethral resection. *Urology* 2007;70:1091
4. Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, Munsell MF, Grossman HB, Siefker-Radtke A et al. P0 stage at radical cystectomy for bladder cancer is associated with improved outcome independent of traditional clinical risk factors. *Eur Urol* 2007;52:769
5. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: longterm results. *J Clin Oncol* 2002;20:3061.
6. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66(1):120-37.
7. Solsona E, Iborra I, Collado A, Rubio-Briones J, Casanova J, Calatrava A. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasivebladder cancer. *J Urol* 2010;184(2): 475-80.
8. Herr HW. Outcome of patients who refuse cystectomy after receiving neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2008;54:126-32.
9. Solsona E, Climent MA, Iborra I, et al. Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long-term follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy. *Eur Urol* 2009;55:911-21.
10. International Collaboration of Trialists; Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group); European Organisation for Research and Treatment of Cancer GenitoUrinary Tract Cancer Group; Australian Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Finnbladder; Norwegian Bladder Cancer Study Group; Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group. Griffiths G, Hall R, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29:2171-2177.
11. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:859-866.
12. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, et al. Nordic Urothelial Cancer Group: Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*. 2004;45:297-303.
13. Miles BJ, Fairey AS, Eliasziw M, Estey EP, Venner P, Finch D, et al. Referral and treatment rates of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer before and after publication of a clinical practice guideline. *CUAJ* 2010;4:263-267
14. Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, Pilepich MV, Sandler HM. Radiation Therapy Oncology Group. Overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 2003;97: 2115-9.
15. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Chetner MP, Souhami L et al. The initial results in muscle-invading bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist* 2000;5: 471-476.
16. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, Wajzman Z, Zietman AL, Heney NM et al. RTOG97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twicedaily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:665-672.
17. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology* 2009;73:833-837.
18. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A et al. Long term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012;61(4):705-711.
19. Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Byhardt R, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 14:119-126, 1996.
20. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16:3576-3583.

21. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Chetner MP, Souhami L, et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: Phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladderpreservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist* 2000;5:471-476.
22. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, Wajzman Z, Zietman AL, Heney NM, et al. RTOG 97-06: Initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twicedaily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:665-672.
23. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ 3rd, Toonkel LM, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology* 2009;73:833-837.
24. Mitin T, Hunt D, Shipley WU, Kaufman DS, Uzzo R, Wu CL, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): A randomized multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 14:863-872.
25. Raymond H. Mak, Daniel Hunt, William U. Shipley, Jason A. Efstathiou, William J. Tester, Michael P. Hagan, Donald S. Kaufman, Niall M. Heney, and Anthony L. Zietman Long-Term Outcomes in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer After Selective Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy: A Pooled Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;32:3801-3811.
26. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA et al. ICUDEAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63:45-57.
27. Shipley WU, Efstathiou JA. Radiation-based bladder preserving strategies: Radiation alone or combined with other modalities, in Soloway M, Khoury S (eds): *Bladder Cancer: International Consultation on Bladder Cancer-Vienna* (ed 2). Paris, France, International Consultation on Urological Diseases-European Association of Urology, 2012;316-326.
28. J.A. Witjes (Chair), E. Compérat, N.C. Cowan, M. De Santis, G. Gakis, N. James, T. Lebrét, A. Sherif, A.G. van der Heijden, M.J. Ribal. *Guidelines Associates: M. Bruins, V. Hernandez, E. Veskimäe. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. EAU Guidelines, 2015;1-60.*

Mesane Kanserlerinde Radyoterapi

14

Prof. Dr. Gökhan Özyiğit

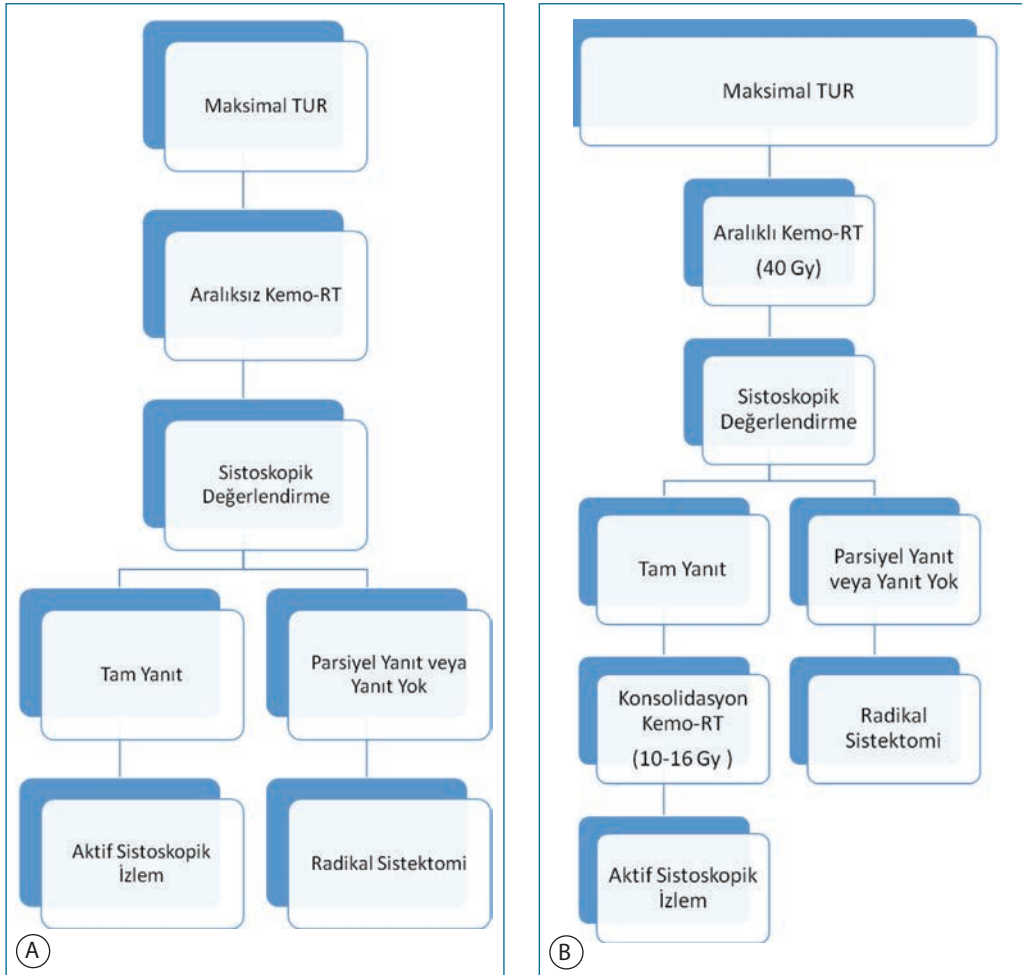
Giriş

Organ/fonksiyon koruyucu tedavi seçeneği olarak radyoterapi (RT); baş-boyun, meme, prostat ve anal kanserler gibi birçok kanser türünde hasta sağkalımında bir değişiklik olmadan etkin şekilde uygulanmaktadır. Benzer şekilde invaziv mesane kanserlerinde de altın standart olarak kabul edilen radikal sistektomi (RS)'ye alternatif bir yöntem olarak mesane fonksiyonun korunması amacı ile RT kullanımdadır. Ancak invaziv mesane kanserlerinde tek başına RT ile alınan sağkalım sonuçları RS'ye alternatif olmaktan çok uzaktır. RT, eş zamanlı kemoterapi ile beraber verildiği takdirde sağkalım RS ile karşılaştırılabilir olduğundan invaziv mesane kanserlerinde mesane koruyucu RT rejimleri multimodal veya trimodal tedavi olarak adlandırılmaktadır (1).

Günümüzde RT ile mesane koruyucu trimodal tedavilerde temel algoritma mesane-deki kanserin maksimal transüretal rezeksiyon

(TUR) ile çıkarılması, kesintisiz kemoradyoterapi (kemo-RT) veya split (aralıklı) şema kemo-RT, tedavi cevabının sistoskopik değerlendirilerek cevap vermeyenlerde RS uygulanması ve cevap alınan hastalarda aktif olarak sistoskopi ile izlemin sürdürülmesi şeklindedir (Şekil 1A ve 1B) (2, 3). Görüldüğü üzere mesane koruyucu tedavilerde multidisipliner yaklaşım çok önemli olup, her aşamada ürolog tarafından yapılacak sistoskopik değerlendirmeler hayati önem taşımaktadır.

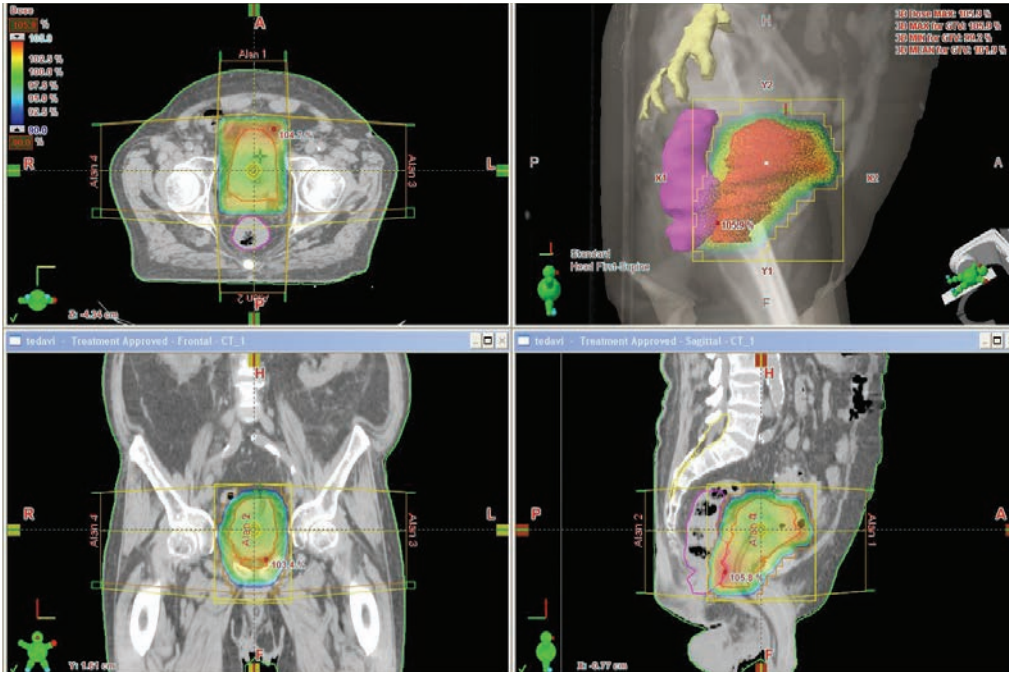
Her iki algoritmada da TUR operasyonunun maksimal olması ve kemo-RT sonrasında sistoskopik değerlendirme büyük önem arz etmektedir (2, 3). Sistoskopik değerlendirme sonrası tam cevap olmaması durumunda hastalar zaman geçirilmeksizin RS açısından değerlendirmeye alınmalıdır. Bu değerlendirme aralıklı şemada 40 Gy sonrası hemen, aralıksız kemo-RT şemasında ise tedavi bitimi sonrası 1-3 aylar arasında yapılmalıdır (2,3). Günümüzde bu iki farklı tedavi algoritmasını karşılaştıran (aralıklı



Şekil 1. (A) İnvaziv mesane kanserlerinde mesane koruyucu aralıksız şema kemoradyoterapi uygulama algoritması (TUR= Transüretal rezeksiyon, Kemo-RT= Kemoradyoterapi). (B) İnvaziv mesane kanserlerinde mesane koruyucu aralıklı şema kemoradyoterapi uygulama algoritması (TUR= Transüretal rezeksiyon, kemo-RT= Kemoradyoterapi).

kemo-RT vs. aralıksız kemo-RT) prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla beraber yakın zamanda Arcangeli ve arkadaşları tarafından rapor edilen bir meta-analizde (4), aralıksız yapılan kemo-RT çalışmalarında tam cevap oranlarının daha iyi olduğu ve kurtarma sistektomisine daha az ihtiyaç duyulduğu bildi-

rilmiştir. Bu metaanalizde sözü edilen katkıların özellikle daha ileri evre kanserlerde, 60 Gy üzerinde toplam radyoterapi dozlarında ve sispaltin ile eş zamanlı şemalarda daha belirgin olduğu saptanmıştır. İnvaziv mesane kanserlerinde günümüzde önerilen RT, üç boyutlu konformal radyoterapi teknikleridir (Şekil 2).



Şekil 2. İnvaziv mesane kanseri bir olguda üç boyutlu konformal radyoterapi uygulamasına ait tedavi planlama görüntüleri (Kaynak: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Arşivi).

Mesane Koruyucu Kemoradyoterapi Uygulamalarında Olgu Seçimi

Mesane koruyucu kemoradyoterapi uygulamaları için ideal olgular aşağıda özetlenmiştir (1-4).

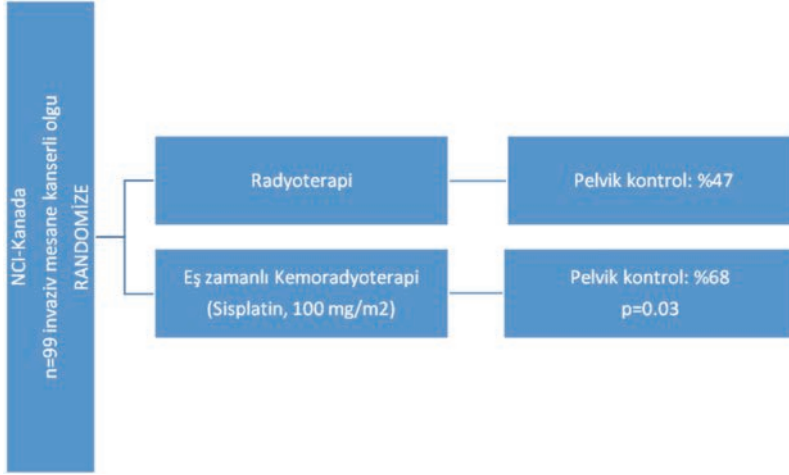
- T2N0M0 evre,
- Maksimal TUR yapılmış olması,
- Yaygın karsinoma in situ hastalık olmaması,
- Prostat stromasına invazyon olmaması,
- Tümöre bağlı hidronefroz olmaması
- Sık olarak yapılacak sistoskopik incelemeleri tolere edebilmesi

Mesane Koruyucu Kemo-RT Çalışmaları

Eş zamanlı kemoradyoterapi ile ilgili ilk prospektif çalışmada Shipley ve arkadaşları, 68 inva-

ziv mesane kanserli olguda eş zamanlı sisplatin ve RT ile özellikle T2 hastalarda oldukça tatmin edici uzun genel sağkalım sonuçları elde etmiştir (Genel sağkalım; T2 %64 vs. T3 %22 hasta) (5). Bu çalışmada elde edilen ümit verici sonuçlar sonrasında Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından prospektif randomize bir çalışma yapılmıştır (Şekil 3) (6). Coppin ve arkadaşları bu randomize çalışmada, invaziv mesane kanserli 99 hastayı sadece RT ve eş zamanlı sisplatin/RT olmak üzere iki kola ayırmıştır. Kemo-RT kolunda anlamlı olarak pelvik kontrol daha iyi olarak gözlenmiştir (%68 ve %47, $p=0.03$) (6).

Eş zamanlı kemo-RT konusunda yakın zamanda bildirilen daha geniş hasta sayılı BC2001 faz 3 çalışmasında (İngiliz Mesane Kanseri 2001 Klinik Çalışma Grubu) (7), 360 olgu tek başına RT ve eş zamanlı 5-FU/Mitomisin-C ile RT kollarına

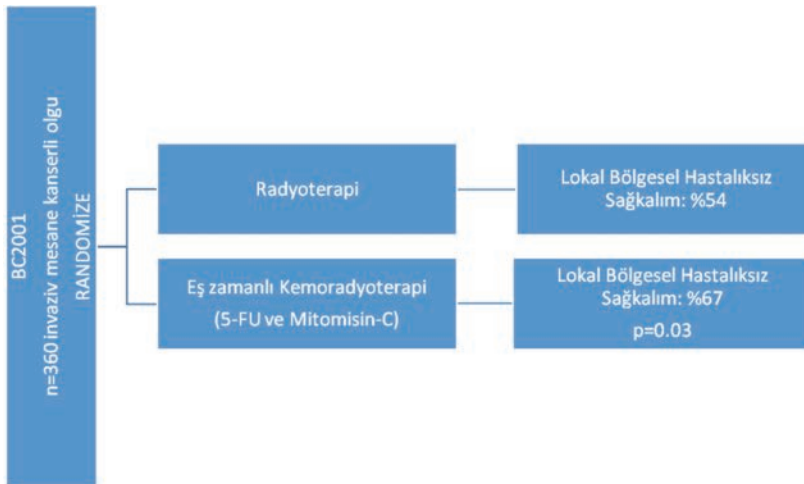


Şekil 3. İnvaziv mesane kanserlerinde NCI-Kanada randomize çalışması (6).

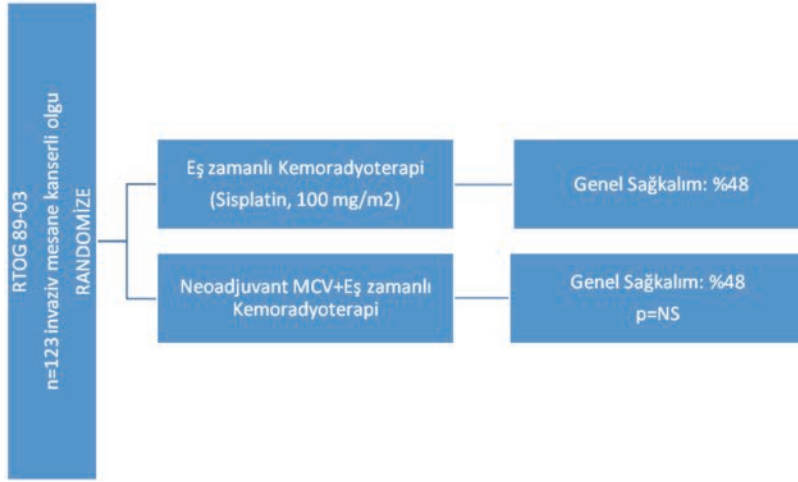
randomize edilmiştir (Şekil 4). Lokal bölgesel hastalıksız sağkalım 69.9 aylık izlem sonrası anlamlı olarak kemo-RT kolunda daha iyi bulunmuştur (%67 ve %54, $p=0.03$).

RTOG 89-03 çalışmasında ise (8), invaziv mesane kanserlerinde kemo-RT öncesinde neoadjuvan kemoterapinin etkinliği araştır-

rılmıştır (Şekil 5). Olgularda bir kola sisplatin ile eş zamanlı kemo-RT (sisplatin, 100 mg/m² iki kez) uygulanırken, diğer kola neoadjuvan 2 kür metotreskat/sisplatin/vinblastin (MCV) şeması sonrası (21 günde bir) eş zamanlı kemo-RT uygulanmıştır. Ancak MCV indüksiyon kolunda çok yüksek oranda ciddi hema-



Şekil 4. İnvaziv mesane kanserlerinde BC2001 randomize çalışması (7).



Şekil 5. İnvaziv mesane kanserlerinde RTOG 89-03 randomize çalışması (8).

tolojik toksisite (lökopeni) görülmesi üzerine çalışma erken kapatılmak zorunda kalmıştır. Bu randomize çalışmanın 5 yıllık ortanca izlem sonuçlarında, her iki kolda da genel sağkalım oranları %48'dir. RTOG 89-03'de tam cevap oranlarında ve metastazsız sağkalımda da bir fark bildirilmemiştir. Erken kapatılmasına rağmen bu çalışmanın verileri neticesinde günümüzde invaziv mesane kanserlerinde mesane koruyucu yaklaşımlarda indüksiyon tedavisi önerilmemektedir. Ancak daha az toksik farklı rejimlerle indüksiyon tedavisinin faydalı olup olmayacağı araştırılmalıdır. Çünkü neoadjuvan kemoterapinin RS'de faydası net ortaya konulmuş ve tüm randomize çalışmaları içeren metaanalizde indüksiyon kemoterapisinin sağkalımda net %5 katkısı gösterilmiştir (9).

İnvaziv mesane kanserlerinde kemoradyoterapi sonrası adjuvan kemoterapinin rolünü inceleyen faz 3 randomize çalışma bulunmaktadır. Günümüzde kemo-RT protokollerinde böbrek fonksiyonları yeterli olan olgularda kullanılan standart ajan sisplatin

ile diğer farklı rejimleri randomize eden henüz bir çalışma olmamakla beraber, RTOG 0524 çalışmasında paklitaksel ve RTOG 0712'de de gemsitabin'in rolü araştırılmaktadır.

İnvaziv mesane kanserlerinde geniş hasta sayılı modern kemo-RT serileri ile RS serileri karşılaştırıldığında sağkalım oranlarının mesane koruyucu serilerde hiç de kötü olmadığı açıkça görülmektedir (Tablo 1). Arcangeli ve arkadaşlarının 2015 yılında yayımladıkları bir sistematik bir derlemede, multimodal yaklaşımın genel sağkalım açısından RS'ye kıyasla daha iyi sonuçlar verdiği bildirmiştir (1).

Mesane Koruyucu Kemoradyoterapi Sonrası Yaşam Kalitesi

Mesane koruyucu kemo-RT sonrasında akut toksisite oranları %10-36 arasında değişmektedir (2, 3). Erken dönem toksisite özellikle indüksiyon tedavisi uygulanan olgularda çok daha yüksektir. Tedaviyi tamamlama oranları ise %80'lerin üzerindedir (2, 3). En sık görülen toksisiteler; hematolojik, gastrointestinal ve

TABLO 1. İnvaziv mesane kanserlerinde modern kemoradyoterapi ve radikal sistektomi serilerinin karşılaştırılması.

Yazar	Merkez	Yıl	Tedavi	Hasta Sayısı	Evre	Genel Sağkalım 5-y (%)
Efstathiou ve ark.(10)	MGH	2012	KemoRT	T2-T4a	348	52
Rodel ve ark.(11)	Erlangen Üniversitesi	2002	KemoRT	T2-T4a	326	45
Shibley ve ark.(8)	RTOG 89-03	1998	KemoRT	T2-T4a	123	49
James ve ark.(7)	BC 2001	2012	KemoRT	T2-T4a	182	48
Grossman ve ark.(12)	SWOG/ECOG/CALGB	2002	Sistektomi	T2-T4a		49
Dalbagni ve ark.(13)	MSKCC	2001	Sistektomi	T2-T4a		36
Stein ve ark.(14)	USC	2001	Sistektomi	T2-T4a		48

Kısaltmalar: USC=Güney Kaliforniya Üniversitesi, MSKCC= Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi, MGH= Massachusetts Hastanesi, BC= mesane kanseri, RTOG= Radiation Therapy Oncology Group, SWOG= South West Oncology Group, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, CALGB= Cancer and Leukemia Group-B.

genitoüriner sisteme aittir. Sisplatin alan hastalarda nöropati görülebilmektedir.

Kemo-RT sonrasında geç ciddi toksisite oranları çok daha düşüktür (%0-2) (2, 3). Bununla beraber hafif derecede genitoüriner toksisite %10-25, gastrointestinal toksisite ise %5-6 oranında gözlenmektedir (2, 3). En sık yan etkiler noktüri, sık idrara çıkma, dizüri, diyare ve radyasyon proktitidir. Bu konuda yapılan iki Avrupa kesitsel yaşam kalitesi çalışmasında ve RTOG protokolleri yaşam kalitesi sonuçlarında, ürodinamik çalışmalarda hastalarının %75'inin normal mesane fonksiyonu gösterdiği, olguların büyük çoğunluğunun cinsel yaşamlarını normal olarak devam ettirdiği ve yaşam kalitelerinin oldukça iyi olduğu saptanmıştır (15-17).

Sonuç

İnvaziv mesane kanserlerinde kemo-RT ile mesane koruyucu yaklaşım oldukça etkin bir tedavi modalitesidir. Gerek sağkalım gerekse yaşam kalitesi sonuçları oldukça tatminkârdır. Hastalar bu tedavi seçeneği konusunda bilgilendirilmeli ve özellikle opere olamayan olgular multimodal yaklaşım açısından mutlaka

radyasyon onkologları ve medikal onkologlar tarafından değerlendirilerek küratif tedavi şansı verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015. (pii: S1040-8428(15)00072-4. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.006.) (Basımda)
2. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rodel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014;66:120-37.
3. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2013;63:45-57.
4. Arcangeli G, Arcangeli S, Strigari L. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of bladder-sparing trimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;94:105-15.
5. Shibley WU, Prout GR, Jr., Einstein AB, et al. Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA*. 1987;258:931-5.
6. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive

- radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1996;14:2901-7.
7. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1477-88.
 8. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol.* 1998;16:3576-83.
 9. Smith ZL, Christodouleas JP, Keefe SM, et al. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a review of the literature and a practical approach to therapy. *BJU Int.* 2013;112:13-25.
 10. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol.* 2012;61:705-11.
 11. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol.* 2002;20:3061-71.
 12. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:859-66.
 13. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol.* 2001;165:1111-6.
 14. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001;19:666-75.
 15. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, et al. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol.* 2003;170:1772-6.
 16. Caffo O, Fellin G, Graffer U, et al. Assessment of quality of life after cystectomy or conservative therapy for patients with infiltrating bladder carcinoma. A survey by a self-administered questionnaire. *Cancer.* 1996;78:1089-97.
 17. Henningsohn L, Wijkstrom H, Dickman PW, et al. Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol.* 2002;62:215-25.

Kasa İnvaziv Mesane Kanserlerinde Neoadjuvan ve Adjuvan Kemoterapi

15

Uzm. Dr. Utku Lokman • Prof. Dr. Öztuğ Adsan

Giriş

Mesane kanseri, genitoüriner sistemin ikinci en sık rastlanan malignitesidir. Yeni kanser tanısı alan erkeklerin %7'si, kadınların ise %2'si mesane kanseri tanısı almaktadır (1). Tanı anında olguların %70'i kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) iken, hastaların %30'u kasa invaze mesane kanseri (KİMK)'dir. (2). Metastatik hastalık, tanı anında hastaların %10-15'inde mevcuttur.

KİOMK'lerinin transüretal rezeksiyonu (TUR-M) tanı ve tedavi için en önemli cerrahi basamaktır. KİMK'lerinde ise daha radikal cerrahi yöntemlere ihtiyaç vardır. Hatta bu yöntemlere ek olarak, neoadjuvan ve adjuvan tedavi seçenekleri de yıllardır tartışılmaktadır. Bu bölümde, son yıllarda yapılmış çalışmalarda uygun hasta grubunda sağkalım avantajı gösterilmiş ve kendine kılavuzlarda yer bulmuş olan neoadjuvan kemoterapi ve yıllardır farklı hasta gruplarında farklı kombinasyonlarla uygulan-

makta olan adjuvan kemoterapi uygulamaları güncel literatür ışığında tartışılacaktır.

Neoadjuvan Kemoterapi

KİMK tanısı alan hastalarda standart tedavi yaklaşımı radikal sistektomidir. Radikal sistektomi, temel olarak anterior pelvik organların çıkarılması olarak tanımlanabilir. Mesane ve distal üreterler, perivezikal yağ dokusu ve bölgesel lenf nodları, erkeklerde prostat ve seminal veziküller ile birlikte; kadınlarda ise uterus, serviks, vajenin bir kısmı ve genellikle overler ile birlikte eksize edilir. Son yıllarda, sağkalım avantajı açısından lenf nodu diseksiyonu sınırları giderek genişlese de, özellikle premenopozal kadın hastalarda, cinsel fonksiyonlar ve fertilitenin korunması için hastalığın evresine göre radikal sistektomi sınırları daraltılarak, vajen, uterus ve overler bazı hastalarda korunabilmektedir (3). Bu radikal cerrahi yaklaşıma rağmen, 5 yıllık genel sağkalım, hastaların yak-

laşık %50'sinde sağlanabilmektedir (4). Radikal sistektomi sonrasında mortalitenin esas nedeni olan rekürrensler genellikle ilk 3 yıl içerisinde görülmektedir. Bunların %70-80'i uzak bölge rekürrensi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Lokal pelvik rekürrensler daha nadir olarak (%20-30) görülmektedir (5).

Bu bilgiler göz önüne alındığında, radikal sistektomiye ek tedavi yaklaşımları yıllar içerisinde önemini korumuştur. Neoadjuvan kemoterapi, radikal sistektomi öncesinde verilen kemoterapi ile tam ya da kısmi cevabı amaçlayan bir tedavi seçeneğidir. En büyük avantajı, tedaviye tam yanıt veren (pT0 N0) küçük bir hasta grubunda sağkalımı anlamlı olarak arttırması olarak görülmektedir. Neoadjuvan tedavi ile, kemoterapötik ajanın olası mikrometastatik hastalığın vücuda en az yayılmış ve ilerlemiş olduğu en erken dönemde uygulanarak maksimum etkiyi göstermesi hedeflenmektedir. Bir yandan da neoadjuvan kemoterapinin verildiği sürenin radikal tedaviyi geciktirmekte olduğuna ait şüpheler mevcuttur. Güncel Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu, şimdiye kadar yapılan çalışmaların hiçbirinin neoadjuvan kemoterapi nedeni ile gecikerek yapılan radikal sistektominin sağkalıma olumsuz etki göstermediğini belirtmektedir (2). Sisplatin içeren kombinasyon kemoterapisi rejimlerinin 5 yıllık genel sağkalımı %5-8 oranında arttırdığı gösterilmiş ve bu tedavi geniş kabul görmüştür. Özellikle böbrek yetmezliği olan, ya da ECOG performans skoru 2 ve üzerinde olan; bu nedenlerle sisplatin içeren kombinasyon kemoterapisine uygun olmayan hastalarda neoadjuvan kemoterapi önerilmemektedir. Monoterapiler ya da sisplatin içermeyen alternatif rejimlerin gösterilmiş sağkalım avantajı bulunmamaktadır (6-8). Mevcut bilgiler ile hangi hastaların neoadjuvan kemoterapiden daha çok fayda göreceği, tam ya da kısmi yanıt vereceği öngörülemektedir. Gelecekte genetik belirteçlerin ka-

rar verme sürecinde yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Bu sayede neoadjuvan tedaviden fayda görece ve görmeyecek hasta gruplarının birbirinden ayırımı yapılarak ek tedavi, ek morbidite ve ek maliyetin önüne geçilebileceği düşünülmektedir. Nordic kombine çalışması, neoadjuvan kemoterapi'nin 5 yıllık genel sağkalımı %8 arttırdığını ve bu sağkalım avantajının özellikle evre T3 hastalarda %11'e ulaştığını vurgulamaktadır (9). Şu ana kadar mesane kanserinde neoadjuvan kemoterapi ile ilgili yapılmış en geniş faz-3 çalışmada (10), 10 yıllık genel sağkalımın, kontrol grubunda %30 iken neoadjuvan kemoterapi kolunda %36 olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, neoadjuvan kemoterapi'nin lokal hastalık kontrolünden ziyade uzak metastazları azaltarak sağkalım avantajı sağladığı belirtilmiştir. Ayrıca kanser yükünün çok olduğu ve makrometastatik nodal hastalığın sıkça görüldüğü evre T4 hastalık ve mikrometastaz ihtimalinin düşük olduğu evre T2 kanserden ziyade, evre T3 hastaların neoadjuvan kemoterapiden daha çok fayda göreceği vurgulanmıştır. Kullanılan rejimler temel olarak 2 siklus metotreksat + vinblastin + adriyamisin + sisplatin (MVAC), metotreksat + vinblastin + sisplatin (MVC), metotreksat + sisplatin (MC), adriyamisin + sisplatin (AC), 5-Flourourasil + sisplatin (5-FU/C), ve bugün için kabul görmüş gemsitabin+sisplatin (GC) rejimleridir. Galsky ve arkadaşları (11), KİMK'i olan ve radikal sistektomi planlanan hastalarda, neoadjuvan GC ve MVAC kemoterapi rejimlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, iki grup arasında genel sağkalım oranları açısından anlamlı fark gözlemlenmemişlerdir. Başka bir çalışmada (12), neoadjuvan kemoterapi'nin hem 5 yıllık genel sağkalımı, hem de rekürrenssiz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, sisplatin içeren neoadjuvan kemoterapi güncel Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzunda, T2-4a, cN0M0 hastalarda A öneri derecesi ile önerilmektedir (2).

Adjuvan Kemoterapi

Radikal sistektomi sonrasında rutin adjuvan kemoterapi uygulaması ile ilgili randomize faz-3 çalışma sayısı oldukça azdır. Üç ya da 4 siklus MVAC, MVC, MC ve sisplatin+doksorubisin+si klofosamid (CisCA) ile yapılmış çalışmalar ve bir tane de sisplatin monoterapisi ile yapılmış çalışma Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu'nda yer bulmuştur (2). Bu çalışmalar, hasta alım kriterlerindeki eksiklikler, çalışmaların istatistiksel gücünün düşük olması ve çalışmaların randomize olmaması gibi nedenler ile optimal olmayan çalışmalar olarak belirtilmiş ve bu çalışmaların sonuçlarının rutin pratik için genel bir öneri vermekten uzak olduğu vurgulanmıştır. Radikal sistektomi sonrasında patolojik evre T3/4 olarak raporlanan, lenf nodu pozitifliği olan, fakat metastazı olmayan hastalarda adjuvan kemoterapinin rolü tartışmalı olup, bu hastalarda adjuvan kemoterapi nadiren uygulanmaktadır (13,14). Adjuvan kemoterapide, neoadjuvan kemoterapiye göre, özellikle mikrometastaz olasılığı düşük olan T2 hastalarda fazladan tedavi yapma riski azalır ve radikal sistektomide gecikme yaşanmaz. Ancak neoadjuvan kemoterapide gözlenebilen kanserin in vivo kemosensitivite durumu değerlendirilemez ve özellikle postoperatif morbiditeye bağlı kemoterapi gecikmesi yaşanabilir (15). Özellikle sadece lenf nodu pozitifliği olan ve genel performansı iyi olan hastalarda, adjuvan kemoterapi ve nüks sonrası kurtarma kemoterapisi karşılaştırılmasında, adjuvan kemoterapinin hastaliksız sağkalım sürelerini daha çok uzattığı görülmektedir (16). Metastatik hastalığı olanlarda da bu üstünlük az da olsa mevcuttur. Ancak iki hasta grubunda da sağkalım sürelerinin farklı olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada, retrospektif olarak yaşlı hasta grubunda kemoterapi uygulamalarına bakılmış ve rutin adjuvan kemoterapi verilen hastalarda genel sağkalımın daha uzun olduğu, buna rağmen,

adjuvan kemoterapinin yaşla birlikte azalan oranlarda verildiği belirtilmiştir. Başka bir randomize faz-3 çalışmada (17), evre pT3 ve 4, N+M0 hastalarda rutin adjuvan kemoterapi ile ertelenmiş kemoterapi karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında genel sağkalım süresi açısından anlamlı bir fark rapor edilmemiştir. Kanatani ve arkadaşları (18), özellikle lenf nodu pozitifliği olan hastalarda adjuvan kemoterapinin kansere özgü sağkalım avantajından bahsetmişlerdir. Lenf nodu pozitif hastalarda adjuvan kemoterapi alan grupta kansere özgü sağkalım 57 ay iken, almayan grupta bu süre 17 ay olarak rapor edilmiştir. Booth ve arkadaşları ise nüks lenf nodu pozitifliği ya da cerrahi sınır pozitifliği nedeni ile kanser rekürrensi riskinin olan hastaların adjuvan kemoterapiden en çok yarar gördüğünü belirtmiştir (19).

Sonuç olarak güncel Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzunda, neoadjuvan kemoterapi almamış, lenf nodu pozitifliği olan ya da olmayan, patolojik evre 3 ve 4 hastalara adjuvan kemoterapi verilebileceği C öneri derecesi ile belirtilmektedir (2).

Sonuç

Uluslararası literatürde son dönemde yer alan çalışmaların ışığında, sisplatin içeren kombinasyon neoadjuvan kemoterapi rejimlerinin, evre T2-4a, cN0M0 hasta grubuna verilmesi genel sağkalımı arttırdığı için bu hastalara neoadjuvan kemoterapi önerilmelidir. Adjuvan sisplatin içeren kombinasyon kemoterapi rejimleri de patolojik evresi T3 ve T4 olan ya da lenf nodu pozitifliği olan hastalarda, eğer bu hastalar neoadjuvan kemoterapi almadı ise önerilebilir.

Bu konuda yapılmakta olan ve gelecekte neoadjuvan ya da adjuvan kemoterapi için hasta seçimini belirleyecek çalışmalar, özellikle kemosensitif hastaların hücresel ve genetik özelliklerini ortaya konmasını amaçlamaktadır. Bu çalışmalardan elde edilecek bilgilerin önü-

müzdeki yıllarda hasta seçimini etkileyeceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tanagho EA, McAninch JW. Smith's General Urology, 17th edition. New York, McGrawHill Lange, 2008; 308-28.
2. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013. *Eur Urol.* 2013; 64:639-53.
3. Ali-El-Dein B, Mosbah A, Osman Y. Preservation of the internal genital organs during radical cystectomy in selected women with bladder cancer: a report on 15 cases with long term follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39:358-64.
4. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19(3):666-75.
5. Lehmann J, Suttman H, Albers P. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). *Eur Urol.* 2009; 55:1293-1299.
6. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvan chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2003;361:1927-34.
7. Winquist E, Kirchner TS, Segal R. Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative. Neoadjuvan chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2004;171:561-9.
8. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvan chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol.* 2005;48:202-205;discussion 205-6.
9. Sherif A, Holmberg L, Rintala E. Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvan cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol.* 2004; 45:297-303.
10. International Collaboration of Trialists; Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group); European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group; Australian Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Finnbladder; Norwegian Bladder Cancer Study Group; Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group, Griffiths G, Hall R, Sylvester R, et al. International phase III trial assessing neoadjuvan cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29:2171-7.
11. Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvan therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer.* 2015 Apr 14. doi: 10.1002/cncr.29387. [Epub ahead of print]
12. Koie T, Ohyama C, Yamamoto H. Differences in the recurrence pattern after neoadjuvan chemotherapy compared to surgery alone in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Med Oncol.* 2015; 32:421.
13. Cohen SM, Goel A, Phillips J. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist.* 2006; 11:630-40.
14. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvan combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol.* 2000; 11:851-6.
15. Donat SM, Shabsigh A, Savage C. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvan chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol.* 2009; 55:177-86.
16. Leveridge MJ, Siemens DR, Mackillop WJ. Radical cystectomy and adjuvan chemotherapy for bladder cancer in the elderly: a population-based study. *Urology.* 2015; 85:791-8.
17. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16:76-86.
18. Kanatani A, Nakagawa T, Kawai T. Adjuvan chemotherapy is possibly beneficial for locally advanced or node-positive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2015; 13:107-12.
19. Booth CM, Siemens DR, Wei X. Pathological factors associated with survival benefit from adjuvan chemotherapy (ACT): a population-based study of bladder cancer. *BJU Int.* 2014 Aug 28. doi: 10.1111/bju.12913. [Epub ahead of print].

Metastatik Mesane Kanserinde Sistemik Tedavi

16

Doç. Dr. Mutlu Doğan • Prof. Dr. Nurullah Zengin

Giriş

Mesane kanseri, tüm dünyada erkeklerde görülen kanserler arasında yedinci sırada yer alırken ülkemizde erkeklerde üçüncü sıklıkta görülen bir kanserdir (1,2). Gelişmiş ülkelerde hastaların üçte biri tanı sırasında kas invaziv iken yaklaşık %5'i tanı sırasında metastatiktir (3). En sık görülen histopatolojik alt tip üroteliyal kanser'dir.

Evre IV (metastatik) mesane kanseri; hasta-da pelvik duvar / abdominal duvar tutulumu (T4b), lenf nodu tutulumu (N1-3) ve / veya uzak metastaz (M1) bulunması durumudur (4). Metastatik mesane kanserinde sistemik tedavi ile ortalama genel sağkalım bir yılı aşarken, 5 yıllık genel sağkalım oranları %15 civarındadır (5). Stein ve arkadaşları (6), T4 veya lenf nodu pozitif hastalığı olup uzak metastazı olmayan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranlarını %26-44 arasında bildirmişlerdir.

Üroteliyal Kanser Tedavisi

Metastatik mesane kanserinin sistemik tedavisinde platin içeren kemoterapi kombinasyon-

ları esastır (Tablo 1). Loehrer ve arkadaşlarının 269 hastayı içeren randomize faz III klinik çalışmasında (7), platin içeren metotreksat, vinblastin, adriyamisin, sisplatin (M-VAC) rejimi ile yanıt oranlarının (%39 ve %12), progresyonsuz sağkalım (10 ve 4,3 ay) ve genel sağkalım oranlarının (12.5 ve 8,2 ay) tek ajan sisplatinine göre anlamlı olarak daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, beklenildiği üzere kombine kemoterapi kolunda daha fazla toksisite (febril nötropeni, bulantı, kusma, mukozit) görülmüştür. Daha sonra yapılan çalışmalarda, sisplatin/gemsitabin kombinasyon rejiminin M-VAC rejimi ile benzer etkinlikte olduğu ve daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (8). Doz-yoğun M-VAC rejimi ile standart M-VAC rejiminin kıyaslandığı randomize faz III çalışmada (9), ortalama 7.3 yıl takip sonunda doz-yoğun M-VAC kolunda hastaların %24.6'sı hayatta iken, standart koldaki hastaların %13.2'sinin hayatta olduğu görülmüştür. Doz-yoğun M-VAC kolunda *Granulocyte-colony stimulating factor (GCSF)* profilaksisi verilmiş olup bu kolda daha az toksisite izlenmiştir. Bu çalışmada, doz-yoğun tedavi standart M-VAC'a

TABLO 1. Metastatik mesane kanserinde sistemik kemoterapi rejimleri.

Sisplatin / Gemsitabin 21 günde bir	Sisplatin	70 mg/m ² /g (1. gün veya 2. gün)
	Gemsitabin	1000 mg/m ² /g (1., 8. günler)
Doz-yoğun M-VAC 14 günde bir	Metotreksat	30 mg/m ² /g (1. gün veya 2. gün)
	Vinblastin	3 mg/m ² /g (1. gün veya 2. gün)
	Doksorubisin	30 mg/m ² /g (1. gün veya 2. gün)
	Sisplatin	70 mg/m ² /g (1. gün)
M-VAC 28 günde bir	Metotreksat	30 mg/m ² /g (1., 15., 22. günler)
	Vinblastin	3 mg/m ² /g (2., 15, 22. günler)
	Doksorubisin	30 mg/m ² /g (2. gün)
	Sisplatin	70 mg/m ² /g (1. gün)

M-VAC: Metotreksat, vinblastin, adriyamisin, sisplatin.

göre daha etkili ve daha az toksik bulunsa da bu kombinasyon tedavisinin sisplatin/gemsitabin rejimine göre daha toksik olduğu görülmüştür. EORTC 30987 çalışmasında (n=626) ise (8), metastatik üroteliyal karsinomlu hastalarda sisplatin/gemsitabin tedavisine paklitaksel eklenmesinin yanıt oranını anlamlı olarak arttırdığı görülmüştür (%55.5 ve %43.6; p=0,003). Ancak, paklitaksel içeren üçlü kombinasyon kemoterapisi beklenildiği üzere daha fazla toksisiteye neden olmuştur. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde genel sağkalım açısından kollar arasında anlamlı bir fark izlenmez iken alt grup analizinde metastatik mesane kanserli hastalarda tedaviye paklitaksel eklenmesinin anlamlı genel sağkalım farkı yarattığı bildirilmiştir [(15.8 ve 12,7 ay; p=0,075), (15.9 ve 11.9 ay; p=0,025)]. Sisplatin /gemsitabin tedavisine paklitaksel eklenmesi; metastatik mesane kanserinde istatistiksel olarak anlamlı olan 4 aylık genel sağkalım farkı yaratır iken, beraberinde başta trombositopeni, kanama ve febril nötropeni olmak üzere toksisite oranlarında anlamlı artışa neden olmuştur. Sisplatinin etkin olduğu malignitelere sahip olan ancak sisplatin uygulanması açısından kontrendikasyon bulunan hastalarda genellikle sisplatin yerine karboplatin uygulanabilir. Metastatik mesane kanserinde

ise sisplatin içeren kemoterapi (sisplatin/gemsitabin) alamayacak hastalara karboplatin (karboplatin/gemsitabin) içeren tedavinin verilebileceğine dair veriler daha çok faz II ve retrospektif çalışmalara dayanmaktadır (10,11). Bu nedenle, eğer sisplatin için mutlak kontrendikasyon yoksa sisplatin yerine karboplatin verilebileceği gibi total sisplatin dozunun iki güne (1. ve 8. gün gibi) bölünerek uygulanabileceği yönünde görüşler mevcuttur. Yine, sisplatin içeren kombinasyon kemoterapisi alamayacak hastalarda taksan/gemsitabin etkinliğine dair faz II çalışmalar düzeyinde veriler mevcuttur (12).

İkinci basamak tedavi planır iken hastalığın ilk basamak tedaviden ne kadar sonra progrese olduğu, hastanın ilk tedaviye toleransı, kanser yükü, mevcut ek hastalıkları ve performans durumu göz önünde bulundurulmalıdır. İkinci basamak tedavide tek ajan platin, taksan, metotreksat, vinblastin, doksorubisin veya 5-fluorourasil düşünülebilir.

Diğer Histopatolojik Alt Tiplerde Tedavi

Üroteliyal kanser dışındaki histopatolojik alt tipler tüm mesane kanserli olguların %5'inden azını oluşturur. Adenokanser (%1,4), küçük

hücreli kanser (%1) ve diğerleri (karışık histopatolojiler, sarkomatoid gibi) görülebilir (13). Bu hastalarda kemoterapi planlanırken histopatolojik alt tipler göz önünde bulundurulularak onlara göre tedavi planı yapılmalıdır.

Genetik Mutasyonlar Tedavi Planını Etkiler mi?

İleri evre mesane kanserinde p53 mutasyonu bulunmasının ve/veya ekspresyonunda artış olmasının kötü prognostik faktör olduğu, bu hastalarda kemoterapi yanıtının iyi olmadığı bildirilmiştir (14,15). Ancak, p53 mutasyonu/ekspresyonu durumuna göre tedavi planlanması mevcut bulgular ışığında standart bir tedavi yaklaşımı değildir. Yine, deoksiribonükleik asit tamirinde rol oynayan ve platin direnciyle ilişkili olduğu bilinen *excision repair cross complementing 1 (ERCC1)* ekspresyonu düşük olan ileri evre mesane kanserli hastalarda genel sağkalım anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (25,4 vs 15,4 ay; $p=0,03$) (16).

Kemoterapi Dışı Diğer Sistemik Tedaviler

Metastatik mesane kanserinde sitotoksik kemoterapi dışında etkisi tam olarak kanıtlanmış diğer tedavi seçenekleri pek bulunmamaktadır. Peptid aşısının veya gen (p53) gen tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği faz I çalışmalar, birinci basamakta farnesil transferaz inhibitörü (tipifarnib), ikinci basamakta temsirolimus etkinliğinin araştırıldığı faz II çalışmalar gibi devam eden çalışmaların sonuçları beklenmektedir. Ancak, eldeki somut veriler ışığında etkinliği net olarak gösterilmiş olan hedefe yönelik ajanlar henüz bulunmamaktadır (17).

Sonuç

Metastatik mesane kanserli hastalarda diğer metastatik hastalarda olduğu gibi uygulanan

kemoterapinin amacının palyasyon olduğu unutulmamalı, tedavi planı yapılırken etkinlik ve toksisite birlikte değerlendirilerek hastaya göre karar verilmelidir. Palyatif kemoterapi planlanırken hastanın performans durumu, ek hastalıkları veya komorbiditeleri gibi hastaya ait diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Metastatik mesane kanserinde etkinliği kanıtlanan ilk kombinasyon kemoterapi rejimi M-VAC rejimi olmasına rağmen daha sonra yapılan çalışmalarda sisplatin/gemcitabin kombinasyon rejiminin benzer etkinliğe sahip olduğu ve daha iyi tolere edilebildiği gösterilmiştir. M-VAC verilecek ise doz yoğun MVAC (GCSF proflaksisi ile) tedavisinin standart MVAC rejimine tercih edilmesi önerilmektedir. Günümüzde metastatik mesane kanserli hastalarda ilk tercih genellikle sisplatin/gemcitabin kombinasyon kemoterapisidir. Hedefe yönelik tedavilerin metastatik mesane kanserinde etkinliğine dair yeterli veri bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/922-2009-kanser-insidanslari.html>
3. Costantini C, Millard F. Update on chemotherapy in the treatment of urothelial carcinoma. *Scientific World Journal*. 2011;11:1981-94.
4. The AJCC Cancer Staging Manual, 7th Ed., Editor: Edge SB, Fritz AG, Byrd DR, Greene FL, Compton CC, Trotti A. Springer Science + Business Media, 2010; 497-500.
5. von der Maase H, Sengelov L, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:4602-8.
6. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75.
7. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol*. 1992;10:1066-73.

8. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol.* 2012; 30:1107-13.
9. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol.* 2001;19:2638-46.
10. Hudson E, Lester JF. Gemcitabine and carboplatin in the treatment of transitional cell carcinoma of the urothelium: a single centre experience and review of the literature. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2010;19:324-8.
11. Xu N, Zhang XC, Xiong JP, et al. A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *BMC Cancer.* 2007;7:98-105.
12. Meluch AA, Greco FA, Burris HA 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol.* 2001;19:3018-24.
13. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology.* 2007;70:69-74.
14. Lorenzo-Romero JG, Salinas-Sánchez AS, Giménez-Bachs JM, et al. Prognostic implications of p53 gene mutations in bladder tumors. *J Urol.* 2003;169:492-9.
15. Kuczyk MA, Bokemeyer C, Serth J, et al. p53 overexpression as a prognostic factor for advanced stage bladder cancer. *Eur J Cancer.* 1995; 31A (13-14): 2243-7.
16. Bellmunt J, Paz-Ares L, Cuello M, et al. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2007;18: 522-8.
17. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635336?term=advanced+bladder+cancer&rank=1>.

Üst Üriner Sistemin Üroteliyal Kanserleri

17

Uzm. Dr. Kemal Ener • Doç. Dr. Serkan Altınova

Giriş

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri, tüm üroteliyal kanserlerin göreceli olarak daha az bir kısmını oluşturan ve bazı coğrafi bölgelerde endemik olarak daha sık görülebilen bir kanserdir. Genetik sendromlar ve çevresel faktörler ile ilişkisi gösterilmiş olan bu hastalık, ileri yaştaki hastaları daha çok etkilemektedir. Kanserin lokalizasyonundan bağımsız olarak, radikal nefroüretrektomi (RNÜ) ve mesane güdük eksizyonu halen altın standart tedavidir.

Bu bölümde, saldırgan seyirli bir kanser olan üst üriner sistem ÜK; epidemiyoloji, risk faktörleri, histolojik tipleri, evrelendirme, tanı, prognostik faktörler, moleküler belirteçler, tedavi ve izlem başlıkları altında güncel literatür bilgileri eşliğinde okuyucu ile paylaşılacaktır.

Epidemiyoloji

Üroteliyal kanserler, prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra dördüncü sıklıkta görülen kanserlerdir (1,2). Mesane ve üretrada görülebildikleri gibi, üst üriner sistemi oluşturan

piyelokalisyel sistem ve üreterde de görülebilmektedir. Üroteliyal kanserlerin yaklaşık olarak %90-95'ini mesane kanseri oluştururken (2), %5-10 kadarını ise üst üriner sistem üroteliyal kanserleri oluşturmaktadır (1,3). Batı toplumlarında üst üriner sistem üroteliyal kanserlerinin yıllık insidansı 2/100.000'dir. Piyelokalisyel kanserler, üreter kanserlerine göre iki kat daha fazla görülür. Olguların yaklaşık olarak %7'sine mesane kanseri eşlik etmektedir (4). Üst üriner sistem üroteliyal kanseri olan hastalarda yaklaşık %22-47 oranında hastalık mesanede rekürrens gösterir iken (5-7), %2-6 oranında kontralateral üst üriner sistemde rekürrens izlenmektedir (8,9). Tanı anında mesane kanserlerinin %15-25'i invaziv iken, üst üriner sistem üroteliyal kanserlerinin %60'ı invazivdir (10,11). Hastalık, 70 ve 80'li yaşlarda pik insidans gösterir ve erkeklerde, kadınlara göre 3 kat daha fazla görülür (12,13). Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde, herediter nonpolipozis kolorektal karsinoma (HNPCK) ile ilişkili olan, ailesel/herediter olgular da bildirilmiştir (14). Üst üriner sistemin üroteliyal kanseri saptanan

60 yaş altındaki hastalarda, HNPCK yönünden bir araştırma yapılabilir (14,15). Altmış yaşın altında olan hastalarda, HNPCK-ilişkili kanser öyküsü varlığı, 50 yaşın altındaki birinci derece akrabasında HNPCK-ilişkili kanser olması veya 2 tane birinci derece akrabasında HNPCK-ilişkili kanser olması, herediter üst üriner sistemin üroteliyal kanseri şüphesini doğurmaktadır (15). Bu hastaların, herediter kanser yönünden deoksiribonükleer asit analizi yapılmalı (16) ve diğer HNPCK-ilişkili kanserlerin varlığı araştırılmalıdır. Bu hastalara yakın takip ve genetik danışmanlık önerilmelidir (14,16).

Risk Faktörleri

Birçok çevresel faktör üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin gelişmesine yol açmaktadır (17,18). Bunlardan bazıları mesane kanseri ile aynı faktörler olup, bazıları da üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri için daha spesifiklerdir. Tütün ve mesleki maruziyet, halen bu kanserlerin gelişiminde yer alan, ana ekzojen risk faktörleridir. Tütün maruziyeti, üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin gelişmesindeki relatif riski 2.5'dan 7'ye yükseltmektedir (17,18). Üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri; amino kanserler, aromatik aminlere mesleki olarak maruziyet ile ilişkilidir. Bu aromatik hidrokarbonlar, bir çok sanayide kullanılmaktadır (Örneğin: Boya, tekstil, lastik, kimya, petrokimya ve kömür). Benzidin ve beta naftilamin gibi kimyasal maddelerin kanser yapıcı özelliklerinden sorumludurlar. Bu iki kimyasalın endüstrileşmiş ülkelerde 1960'lardan beri kullanımı yasaklanmıştır. Birçok olguda, üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri, mesanedeki bir amino kansere ikincil olarak gelişmiştir. Bu kanserin gelişimi için ortalama maruziyet süresi yaklaşık 7 yıl olup, latens süresi, maruziyetin sona ermesinden sonra yaklaşık 20 yıldır. Aromatik aminlere maruziyetten sonra üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin gelişme riski 8.3

kat daha fazladır (17,18). Fenasetin kullanımına bağlı üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin gelişimi, ilacın 1970'lerde yasaklanmasından sonra hemen hemen hiç olmamıştır (18). Balkan endemik nefropatisi insidansı azalmış olmasına rağmen, aristolojik asit ve şifalı otların tüketilmesinin, bu nefropatinin oluşmasında rolü olabileceği belirtilmiştir (19-22). Bunun yanı sıra, Tayvan'da, özellikle ülkenin güneybatı kesiminde, yüksek bir üst üriner sistemin üroteliyal kanseri görülme insidansı olduğu ve bunun, bölgedeki kanserlerin %20-25'ini oluşturduğu bildirilmiştir (18,20). Bu hasta popülasyonunda, üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri ile birlikte kara ayak hastalığı ve arsenik maruziyetinin ilişkisi halen aydınlatılmış değildir.

Histolojik Tipler

Üroepitelyal kanserlerin %95'ten fazlası üroteliyumdan gelişerek, üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri veya mesane kanserini oluştururlar (10,23). Üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri ile ilişkili, çoğunlukla üroteliyal böbrek kanserlerinde izlenen çeşitli morfolojik varyantlar tanımlanmıştır. Bu varyantlar daima yüksek dereceli olup, mikropapiller, şeffah hücreli, nöroendokrin ve lenfoepitelyal varyantlar olarak görülmektedir (23,24). Toplayıcı kanal kanseri, ortak embriyolojik kökenden dolayı üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri ile benzer özelliklere sahiptir (25). Saf non-üroteliyal histolojiye sahip üst üriner sistemin kanserleri istisnadır (26,27), ancak olguların yaklaşık olarak %25'inde bir varyant görülebilmektedir (28). Üst üriner sistemin skuamöz hücreli kanserleri, piyelokalisyel kanserlerin %10'dan azını oluşturur ve üreterde daha az bulunmaktadır. Üriner sistemin skuamöz hücreli kanserleri, üriner sistem taşlarından kaynaklanan kronik inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklar ile ilişkilidir (23,24). Diğer histolojik alt tipler, adenokarsi-

nomlar (%1'den az), küçük hücreli karsinomlar ve sarkomlar'dır. Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin sınıflama ve morfolojisi, mesane kanserleri ile aynıdır (10). Non-invaziv papiller kanserler (düşük malign potansiyelli, düşük dereceli papiller üroteliyal kanserler, yüksek dereceli papiller üroteliyal kanserler), düz lezyonlar (karsinoma in situ [CIS]) ve invaziv kanserler şeklinde bir ayırım yapmak mümkündür. Mesanede tanımlanan üroteliyal kanserlerin tüm varyantları aynı zamanda üst üriner sistemde görülebilir (28). Evrelemede kullanılan TNM sınıflamasına göre dikkate alınması gereken bölgesel lenf nodları, hiler, abdominal paraaortik ve parakaval nodlar, üreter için ise intrapelvik nodlardır. Lateralite, N sınıflamasını etkilememektedir. Mikroskopik renal parankimal infiltrasyon (pT3a) ile makroskopik peripelvik yağ dokusu infiltrasyonu veya invazyonunun (pT3b) ayırımı ile ilgili bir alt sınıflama bulunmaktadır. pT3b üst üriner sistem ÜK'leri daha

agresif patolojik özelliklere ve yüksek rekürrens riskine sahiptir (28,29).

Evrelendirme

Geçmiş yıllardan 2004 yılına kadar en sık kullanılan sınıflama, bu hastalığı üç dereceye ayıran Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün sınıflaması (Derece 1, 2 ve 3) idi. Son yıllarda moleküler biyolojik verilerin elde edilmesi, farklı kanser grupları arasında daha ayrıntılı bir ayırım yapılmasını sağlayan ve bu kanserlerin büyüme potansiyelini daha iyi yansıtan yeni bir sınıflama geliştirildi. DSÖ'nün 2004 sınıflaması, histolojik verilere dayanarak non-invaziv kanserleri üç gruba ayırmaktadır: *Düşük malign potansiyelli papiller üroteliyal neoplazi, düşük dereceli karsinom, yüksek dereceli kanser*. Üst üriner sistemde hemen hemen düşük malign potansiyelli kanser bulunmamaktadır (23,24). TNM evrelemesi Tablo 1'de özetlenmiştir.

TABLO 1. TNM sınıflaması

TNM	
TX	Primer kanser değerlendirilemiyor
T0	Primer kansere ait kanıt yok
<i>Ta</i>	<i>Non invaziv papiller karsinom</i>
<i>Tis</i>	<i>CIS</i>
T1	Kanser sub epitelyal bağ dokusunu invaze etmekte
T2	Kanser kas dokusunu invaze etmekte
T3	(renal pelvis) kanser, kas tabakasının ötesinde peripelvik yağ veya renal parankim kanseri (üreter) kas tabakasının ötesinde periüreterik yağ dokusunu invaze etmekte
T4	Kanser, komşu organ veya böbrekten geçerek perinefrik yağ dokusunu invaze etmekte
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	En geniş çapı ≤2 cm olan tek bir lenf nodu tutulumu
N2	En geniş çapı >2 cm fakat <5 cm olan tek bir lenf nodu tutulumu veya <5 cm olan multiple lenf nodu tutulumu
N3	En geniş çapı >5 cm olan tek bir lenf nodu tutulumu
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tanı

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin tanısı tesadüfen konabileceği gibi, semptomların araştırılması sırasında da konulabilmektedir. Semptomlar genellikle sınırlıdır (30). Bu kanserlerin en sık semptomu makroskopik veya mikroskopik hematüridir (%70-80) (31). Lomber ağrıya hastaların yaklaşık %20-40'ında rastlanır iken, lomber kitleye %10-20'sinde rastlanır (32,33). Ancak, anoreksi, kilo kaybı, kırıklık, yorgunluk, ateş, gece terlemesi veya öksürük gibi sistemik semptomlar daha titiz bir değerlendirilmeyi gerektirir (32,33).

Görüntüleme

Bu kanserin tanısında özellikle yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde, bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak, tanıda en yüksek doğruluk oranı ile intravenöz ekskretuar ürografi ve ultrasonografi'nin yerini almıştır (31). Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin tanısında kullanılan tekniğe bağlı olarak, BT ürografi'nin duyarlılığı 0,67-1, özgüllüğü ise 0,93-0,99 arasında değişmektedir (34-37). Optimum sonuç alınabilmesi için, kullanılan tekniğe dikkat edilmesi önemlidir. Üriner sistemin BT ürografisi, genellikle, intravenöz yol ile kontrast maddenin verilmesini takiben 15 dakika sonra ekskretuar fazda en az bir görüntü elde edilmesini sağlar (38). İnce kesitlerin hızlı elde edilmesi tanıda çoklu planda izlenebilen yüksek çözünürlüklü izotopik görüntüler elde edilmesini sağlar (39). Düz lezyonlar, kitle veya üroteliyal kalınlaşma yapmadıkça tespit edilemezler. BT ürografi, aynı zamanda, üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin bir belirtisi olabilen pelvis veya üreter duvar kalınlaşmasının tespit edilmesini sağlar (40). Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin varlığında görüntüleme hidronefroza tespit edilmesi, ilerlemiş patolojik evre veya

kötü onkolojik sonuç ile ilişkili bulunmuştur (38). Radyasyon veya iyodine kontrast madde verilmesinin kontrendike olduğu hastalarda, manyetik rezonans inceleme (MRİ) ürografi yapılabilir (41). Kontrast madde enjeksiyonundan sonra iki cm'nin altındaki kanserlerde MRİ ürografi'nin duyarlılığı %75'tir (41). Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dk'nın altında) sistemik nefrojenik fibrozis riski nedeni ile gadolinium bazlı kontrast madde ile yapılan MRİ ürografi kontrendikedir. Daha yüksek doğruluk sağlaması, daha düşük maliyet ve daha iyi hasta toleransı nedeniyle, üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde, genellikle BT ürografi, MRİ ürografi'ye tercih edilmektedir.

Sistoskopi ve Sitoloji

Mesane sistoskopi bulguları normal ve mesane veya prostatik üretrada CIS varlığı büyük oranda ekarte edilmiş ise (Örneğin: Fotodinamik yöntem ile şüpheli lezyondan biyopsi alınarak), pozitif idrar sitolojisinin varlığı üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin varlığını destekler (10,42). Mesane yıkama suyu sitolojisi, yüksek dereceli lezyonlarda bile, mesane kanserine göre üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde daha az duyarlıdır ve tercihen in situ uygulanmalıdır (Örneğin: Böbrek kavitesinde) (43). Retrograd üreteropiyelografi (üreter kateteri ile ve üreteroskopi esnasında) bu kanserlerin ekartasyonunda, halen bir seçenektir (44). Ancak, böbrek kavitesinden ve üreter lümeninden idrar sitolojisi alınması işlemi, retrograd piyelografi için yüksek miktarda kontrast madde verilmesinden önce yapılmalı ve sitolojik örneklerin bozulması önlenmelidir. Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerini düşündüren moleküler anormallikleri ortaya koyan, floresans in situ hibridizasyon (FISH) yönteminin duyarlılığı, mesane kanseri ile aynıdır. Ancak, düşük dereceli rekürren hastalık nedeni ile izlem ve mini-

mal invaziv tedaviye yönelen hastaların çokluğu sebebi ile yöntemin yararı kısıtlanmaktadır (45,46). Buna ek olarak, FISH yönteminin bu kanserin izlemindeki değeri kısıtlı görünmektedir (45,46).

Tanısal Üreteroskopi

Üreter, renal pelvis ve toplayıcı sistemin görüntülemesi ve biyopsi alınmasında, bükülebilir üreteroskopi %95'e ulaşan başarı ile kullanılmaktadır. Alınan örneklerin boyutundan bağımsız olarak, bu tür üreteroskopik biyopsiler, olguların %90'ında kanserin derecesini daha düşük, yani yanlış negatif olarak tanımlayabilir (47). Düşük evreleme, tanısal biyopsiden kaynaklanabilir ve eğer böbrek koruyucu tedaviler tercih edilmiş ise sıkı bir takibi gerekli kılar (48). Üreteroskopi, aynı zamanda in situ olarak selektif sitolojik örnekleme yapılabilmesini sağlar (44,49). Bükülebilir üreteroskopi, özellikle tanıda şüphe var ise, konservatif tedavi seçilmiş ise veya soliter böbreği olan hastalarda yararlıdır. Eğer mümkün ise, herhangi bir üst üriner sistemin üroteliyal kanseri hastasında preoperatif değerlendirmede, üreteroskopi ve biyopsi yapılmalıdır. Üreteroskopik biyopsi derecesi hidronefroz gibi tanısal görüntüleme bulguları ile idrar sitolojisi bulgularının kombine edilmesi, RNÜ veya endoskopik tedavi kararının verilmesine yardım eder (49). Bükülebilir üreteroskopideki teknik gelişmeler ve yeni görüntüleme yöntemlerinin kullanılması, düz lezyonların tanısını kolaylaştırır.

Prognostik Faktörler

Kas tabakasını invaze eden üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri çoğunlukla kötü prognoza sahiptir. Beş yıllık sağkalım oranı, pT2/pT3 için %50'nin altında, pT4 için ise %10'un altındadır (50). Bu bölümde, tanımlanmış prognostik faktörler özetle anlatılmaktadır.

Kanserin Evresi ve Derecesi

Son sınıflamalara göre en iyi bilinen prognostik faktörler, kanserin evresi ve derecesidir (51). Ekstranodal yayılım, üst üriner sistemin üroteliyal kanseri ve pozitif lenf nodu metastazı olan hastalarda, klinik sonuçlara etkisi olan güçlü bir prediktördür (52).

Yaş ve Cinsiyet

Cinsiyet, artık üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde mortaliteyi etkileyen bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir (53). Ancak yaş halen bağımsız bir risk faktörüdür. Çünkü, ileri yaşta yapılan RNÜ ameliyatı, kansere özgü sağkalımı azaltmaktadır (51). Bununla birlikte, tek başına kronolojik yaş, yaşam beklentisi az olsa da tedavi edilebilir üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri için kontrendikasyon oluşturmaz. İleri yaştaki hastaların önemli bir kısmı halen RNÜ ile tedavi edilebilmektedir (54). Bu da, kronolojik yaşın tek başına, ileri yaştaki üst üriner sistemin üroteliyal kanseri olan hastalar için yetersiz bir gösterge olduğunu ortaya koymaktadır (54).

Etnik Köken

Beyaz ırk ve Japon hastalarda görülen kanserlerin, klinik ve patolojik özellikleri arasında fark bulunmamaktadır. Ancak, ırk ve etnik köken, sağkalım açısından bağımsız risk faktörleri değildir (55).

Kanserin Yerleşim Yeri

Son bulgulara göre, kanserin ilk yerleşim yeri prognostik bir faktördür (56,57). Kanserinin üreteral yerleşimli ve multifokal oluşu, renal pelvis yerleşimine göre daha kötü bir prognozu gösterir (56,57).

Tütün Tüketimi

Yoğun sigara tüketimi (uzun süre maruziyet) ve tanı anında kullanıyor olmak, kötü onkolojik sonuç riskini artırmaktadır (58).

Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler invazyon, hastaların yaklaşık %20'sinde görülür ve sağkalımın bağımsız bir prediktördür (59). Lenfovasküler invazyon, tüm RNÜ spesimenlerinde raporlanmalıdır (60).

Cerrahi Sınır

RNÜ'den sonra cerrahi sınır tutulumu olması, metastaz gelişimi için önemli bir faktördür. Patologlar; üreter, mesane güdüğü ve tümör evresi T2'den ileri ise, kanserin çevresinde cerrahi sınır tutulumunu incelemeli ve raporlamalıdır (61).

Diğer Faktörler

RNÜ yapılan hastalarda yaygın kanser nekrozu varlığı, klinik sonuçlar açısından bağımsız bir prediktördür. Yaygın nekroz, kanserin %10'undan daha fazlası olarak tanımlanmaktadır (62). RNÜ sonrası üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin yapısı (papiller veya sesil oluşu), prognoz ile ilişkilidir. Sesil büyüme paterni, en kötü sonuçlar ile birliktelik gösterir (63). Organa sınırlı üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri ile CIS birlikteliği, rekürrens oranını ve kansere özgü mortalite riskini artırmaktadır (64). Alt üriner sistemin üroteliyal kanserleri ile benzer şekilde, CIS birlikteliği organa sınırlı hastalıkta, kötü sonuçlar açısından bağımsız bir prediktördür (65). Hastada, önceden CIS bulunması, rekürrens ve hastalığa bağlı ölüm riskini arttırmaktadır (66). Amerikan Anesteziyologlar Derneği Skoru (ASA) da RNÜ sonrası kansere bağlı sağkalım ile korelasyon göstermektedir (67). Ancak Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu, sadece genel sağkalım ile ilişkilidir (68). Obezite ve yüksek vücut kitle indeksi, üst üriner sistemin üroteliyal kanseri olan hastalarda, kansere bağlı sonuçları olumsuz yönde etkilemektedir (69).

Moleküler Belirteçler

Bazı araştırmacılar, üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin özellikleri ve karsinogenez yolları üzerinde çalışmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, hücre adezyonu (E-cadherin ve CD24), hücre farklılaşması (epidermal büyüme faktörü reseptörü), anjiyogenez (hipoksiye duyarlı faktör-1 α ve metalloproteinazlar), hücre proliferasyonu (Ki-67), epiteliyal mezenkimal transizyon, mitoz (Aurora-A), apoptozis (Bcl-2 ve survivin), vasküler invazyon (RON), c-met proteini gibi hücrenel süreçler ile ilgili olan doku temelli belirteçler üzerinde çalışılmıştır (70,71). Ancak bu çalışmaların zayıf yönü, hastalığın az görülmesi nedeni ile retrospektif olmaları ve az sayıda hasta içermeleridir. Mikrosatellit instabilitesi (MSI), kanser prognozunda kullanılan bağımsız bir moleküler belirteçtir (72). MSI, germ line mutasyonları saptayarak, olası herediter kanserlerin tespit edilmesine olanak sağlayabilir (14). Bu belirteçlerin hiçbiri, günlük klinik kararları almada yeterli klinik ve istatistiksel kriterleri sağlayamamaktadır.

Tedavi

Lokalize Hastalık

• RNÜ

Kanserin lokalizasyonundan bağımsız olarak, RNÜ ve mesane güdük eksizyonu operasyonu, üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde altın standart tedavidir (11). RNÜ sırasında onkolojik prensiplere uyularak, kanser rezeksiyonu yapılırken üriner sisteme girilmemeli ve kanser hücresi ekimi olmamasına dikkat edilmelidir (11). Distal üreter ve orifis üriner sistemin bir parçasıdır ve rekürrens gelişmesi riskinden dolayı rezekt edilmelidir. Proksimal üreter çıkarıldıktan sonra, takip sırasında distal üreter ulaşılması veya görüntülenmesi hemen hemen imkansızlaşır. RNÜ sonrasında sağkalımı değerlendiren çalışmalar, mesane güdüğü ve distal üreterin

çıkartılmasının yararlı olduğunu bildirmişlerdir (73,74). Cerrahi yöntemlere baktığımızda, 1952'de pluck tekniğinin, 1995'te distal üretere endoskopik yaklaşımın tarif edildiğini, takiben distal üreter rezeksiyonunu kolaylaştıran, intramural üreterin transüretal rezeksiyonu ve intussepsiyon tekniği gibi (8,73), çeşitli alternatif tekniklerin tanımlandığını görmekteyiz. Tanıdan sonra, kanserin çıkarılmasında bir gecikme olursa, hastalık progresyon gösterebilir. Bu eşik sürenin, 45 gün-3 ay arasında olduğu belirtilse de halen tartışmalı bir konudur (75-77).

RNÜ'de lenf nodu diseksiyonu (LND), terapötik amaçlı olup, hastalığın doğru evrelendirilmesini de sağlar (78,79). Ancak, LND'unun anatomik bölgeleri henüz tam olarak net bir şekilde tanımlanmamıştır. LND'unun hastanın sağkalımı üzerindeki etkisinin, diseke edilen lenf nodu sayısına göre daha fazla olduğu düşünülmektedir (80). LND, TaT1 evre kanserlerde gerekli değildir. Çünkü pT1 kanserlerde %2.2, pT2-4 kanserlerde ise %16 oranında lenf nodu tutulumu olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir (79). Buna ilaveten, pT sınıflamasına göre, lenf nodu pozitif hastalık olasılığında devam eden bir artış olduğu gösterilmiştir. Ancak bu veriler retrospektiftir ve sonuçta lenf nodu pozitifliğinin gerçek oranlarının doğru olarak raporlanmadığı olasılığı öne çıkmaktadır. Henüz, LND endikasyonlarını veya genişliğini tam olarak standardize etmek mümkün değildir. Ancak, lenfatik drenaja göre şu şekilde yapılabilir: Üreteropelvik kanserlerde üreterin medialinde yer alan lenfatiklerin diseksiyonu, proksimal üreter ve renal pelvis kanserlerinde ise retroperitoneal lenf nodlarının diseksiyonu yapılmalıdır (sağ tarafta vena kava sınırına, sol tarafta aorta sınırına kadar) (78-80). Laparoskopik RNÜ'nin güvenilirliği konusunda henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. Pnömooperitonyum oluşturulan alanda büyük kanserlere yapılan manipülasyon sonucunda retroperitoneal metastatik yayılım ve trokar içinden yayılım ol-

duğu bildirilmiştir (81,82). Pnömooperitonyum oluşturularak yapılan ameliyatta kanser hücreleri ekimi olasılığı arttığından, bazı tedbirler alınmalıdır. Üriner sistem içerisine girişten kaçınılmalıdır, enstrümanların kanser ile direkt temasından kaçınılmalıdır, laparoskopik RNÜ kapalı bir sistem içerisinde yapılmalı, kanserin morseyasyonundan kaçınılmalı ve kanseri çıkarmak için endoskopik torba kullanılmalıdır, böbrek ve üreter mesane güdüğü ile beraber tamamen çıkarılmalıdır. İnvaziv veya büyük kanserler (T3/T4 ve/veya N+/M+)'de laparoskopik RNÜ aksi ispatlanmadıkça kontrendikedir.

Son veriler, laparoskopik veya açık RNÜ sonrası eşit onkolojik sonuçlar yönünde bir eğilim olduğunu göstermektedir (83-88). Laparoskopik yaklaşım, açık cerrahiye sadece fonksiyonel sonuçlar yönünden üstün görünmektedir (83-88). Non invaziv üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde laparoskopik RNÜ'nin açık yönetime göre daha başarısız bir yöntem olmadığını ortaya koyan sadece bir tane 80 hastalık randomize prospektif çalışma bulunmaktadır (89). Bununla beraber, son 3 dekatta cerrahi ve evrelemede iyileştirmelere rağmen, RNÜ sonrası onkolojik sonuçlarda anlamlı bir değişiklik olmadığı da gösterilmiştir (90).

• **Konservatif cerrahi**

Düşük riskli üst üriner sistemin üroteliyal kanserleri için yapılan konservatif cerrahiler, renal ünitenin korunmasını sağladığı gibi açık radikal cerrahinin getirdiği morbiditeden de hastayı korur. Üst üriner sistem ÜK'inin konservatif olarak yönetilmesi zorunlu olgularda (böbrek yetmezliği veya soliter fonksiyonel böbrek) veya elektif olgularda (kontralateral böbrek fonksiyonel olduğunda) düşük evreli düşük dereceli kanserler için düşünülebilir (74,91,92). Cerrahi tekniğin seçimi, teknik açıdan kısıtlamalara, kanserin anatomik yerine ve cerrahin tecrübesine dayanır.

• Üreteroskopi

Aşağıda belirtilen şekilde dikkatlice seçilmiş vakalarda endoskopik ablasyon uygulanabilir (93-95):

- Rijid üreteroskoptan ziyade, bükülebilir üreteroskop, lazer kaynağı ve biyopsi için pens olması gerekir.
- Yakın takip açısından hastanın bilgilendirilmesi gerekir.
- Kanserin komplet rezeksiyonu özellikle önerilmektedir.

Buna rağmen sadece endoskopik yaklaşımda, kanserin düşük evreleme ve düşük derecelendirme riski bulunmaktadır.

• Segmental Rezeksiyon

Geniş sınırlarla segmental üreteral rezeksiyon yapılması, ipsilateral böbreği korur iken, tam bir evreleme ve derecelendirme yapılmasını sağlar. Endoskopik yol ile tam olarak çıkarılmayan (büyük boyut veya çoklu kanser) proksimal veya orta üreterin non invaziv düşük dereceli kanserlerinde ve böbrek fonksiyonunun korunması amaçlanarak, böbrek koruyucu cerrahi yapılan yüksek dereceli veya invaziv kanserlerde üreteroüreterostomi operasyonu endikedir. Mümkünse proksimal üreterin veya orta üreterin yüksek dereceli kanserlerine, RNÜ ile birlikte mesane güdük eksizyonu yapılmalıdır. Distal üreterin düşük dereceli non invaziv kanserleri, endoskopik yol ile tam olarak çıkarılmıyor ise (boyut veya çoklu tümör nedeni ile) ve yüksek dereceli lokal olarak invaze kanserlerde, tam distal üreterektomi ve neosistostomi endikedir. Üreteroüreterostomi ve distal üreterektomi ile beraber neosistostomi operasyonlarının her ikisinde de işlem sırasında kanseri çevreleyen dokuda invazyon olmadığından emin olmak gerekmektedir. İliyak ve lumbur üreterin segmental rezeksiyonunda, distal üreterin rezeksiyonuna göre başarısızlık oranı daha fazladır. Renal pelvis ve kaliks kanserlerinin açık

rezeksiyonu hemen hemen yapılmamaktadır. Piyelokaliksiyel kanserlerin rezeksiyonu teknik olarak zordur ve üreter kanserlerine göre rekürrens oranı daha fazladır (96-98).

• Perkütan Girişim

Perkütan yaklaşım, renal kavitelerdeki düşük dereceli veya non invaziv üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde uygulanabilir. Bu seçenek, alt kaliksiyel sistemde yer alan ve üreteroskopi ile girilemeyen veya müdahale imkanı zor olan düşük dereceli kanserlerde önerilebilir. Teorik olarak, iğne traktında ve perforasyon oluştuğunda, kanser hücrelerinin ekilimi gelişebilir. Bununla beraber, bu yöntem, son zamanlarda üreterorenoskopların distal uç defleksiyonundaki gelişmeler nedeni ile giderek bırakılmıştır (94,99,100).

• Adjuvan Topikal Ajanlar

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin konservatif tedavisinden sonra veya CIS tedavisinde, 20 cm'de açık olan üç valv sistemli perkütan nefrostomiden (kanserin tam eradikasyonundan sonra) Basil Calmette Guerin aşısının veya Mitomisin-C'nin antegrad yol ile verilmesi yararlı bir yöntemdir (101). Üreter kateteri aracılığı ile retrograd instilasyon veya double J stent vasıtası ile reflü oluşturulması da uygulanabilir (102). Üreterin tıkanma olasılığı ve ardından gelişecek instilasyon/perfüzyon sırasındaki piyelovenöz geçiş nedeni ile bu yöntem tehlikeli olabilir. Mesane kanseri ile karşılaştırma yapan çalışmalarda, orta dönemdeki sonuçlar benzer şekildedir, ancak bu sonuçları uzun dönemde elde edilecek sonuçlar ile doğrulanması gerekmektedir (101,102). Toplam 144 hastadan oluşan prospektif randomize bir çalışmada (103), postoperatif tek doz intravezikal Mitomisin-C verilmesinin, RNÜ'den sonraki bir yıl içerisinde mesane kanseri gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir.

İlerlemiş hastalık

• Nefroüretrektomi

Metastatik hastalıkta, RNÜ'nin hiçbir yararı yoktur. Ancak bu hastalarda palyatif bir seçenek olarak düşünülebilir (11,79).

• Kemoterapi

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde, mesane kanserinde olduğu gibi pilatinyum temelli kemoterapi ile benzer sonuçlar beklenmektedir. Çeşitli pilatinyum temelli kemoterapi rejimleri önerilmiştir (104). Ancak, cerrahi sonrasında böbrek fonksiyon bozukluğu oluşan hastalara pilatinyum'dan kaynaklanan kemoterapiye bağlı olarak nefrotoksisite eklenince, bu hastalarda azalmış sağkalım beklenebilmektedir (105,106). Buna ek olarak, radikal cerrahiden sonra, komorbidite ve bozulmuş böbrek fonksiyonu nedeni ile hastaların bir kısmı bu tedaviyi alamamaktadır. Mesane kanseri için tanımlandığının aksine, üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin tedavisinde, neoadjuvan kemoterapinin, şimdiye kadar yayınlanan tek çalışmada etkili olmadığı gösterilmiştir (107). Her ne kadar adjuvan kemoterapinin %50'ye kadar ulaşan rekürrensizlik sağladığı gösterilmişse de, açık bir şekilde sağkalıma bir etkisi bulunmamaktadır (108,109).

• Radyoterapi

Adjuvan radyoterapi, hastalığın lokal kontrolünü sağlayabilmektedir (110). Sisplatin ile kombine edildiğinde, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım süresini uzatabilmektedir (111).

İzlem

Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinde cerrahi sonrasında sık aralıklar ile izlem, metakron mesane kanseri, lokal rekürrens ve uzak metastazları (invaziv kanser olgularında) tespit

etmek için zorunludur. RNÜ ameliyatı yapıldığında lokal rekürrens nadir iken, uzak metastaz riski daha önce belirtilen risk faktörleri ile doğrudan ilişkilidir. Literatürde, üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin tedavisinden sonra mesanede görülen rekürrens oranı %22 ile %47 arasında değişmektedir. Bu nedenle tüm olgularda, mesane de kontrol edilmelidir. İzlem protokolü en az beş yıl sistoskopi ve idrar sitolojisine dayanmaktadır (5-7). Mesane rekürrensi, uzak rekürrens olarak değerlendirilmemelidir. Konservatif tedavi uygulandığında, yüksek rekürrens riski nedeni ile ipsilateral üst üriner sistem dikkatlice takip edilmelidir (91,95). Endoskopik teknolojideki önemli gelişmelere karşın, konservatif tedavi uygulanan hastaların takibi zor olup, sık ve tekrarlı endoskopik girişim gerekmektedir.

Sonuç

Üst üriner sistemin üroteliyal kanseri agresif bir kanser türüdür. Tanıda, BT ürografi ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Tedavide ana prensipler, onkolojik olarak hastalığı kontrol altına almanın yanı sıra, böbrek fonksiyonlarının mümkün olduğunca korunmasıdır. Üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin standart tedavisi, böbrek, üreter ve mesane güdüğünün çıkarıldığı RNÜ ameliyatı olup, LND'nun genişliği ve önemi henüz standardize edilmemiştir.

Erken evre hastalıkta, etkin tedaviyle sağkalım oranları yüksek iken, evre pT2/pT3 için 5 yıllık izlemde %50'nin altındadır. Mesane kanseri için tanımlandığının aksine, üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin tedavisinde, neoadjuvan kemoterapinin etkili olduğunu gösteren yeterli kanıt halen bulunmamaktadır. Bu kanserlerin tedavisinden sonra, mesanede rekürrens oranı yüksek olduğu için, hastaların sistoskopi ile yakın takibi önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol.* 2000;164:1523-5.
2. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol.* 2009;27:289-93.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:10-29.
4. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol.* 2013;31:141-5.
5. Xylinas E, Rink M, Margulis V, et al; Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Histologic variants of upper tract urothelial carcinoma do not affect response to adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy. *Eur Urol.* 2012;62:1069-1070.
6. Zigeuner RE, Hutterer G, Chromceki T, et al. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU Int.* 2006;98:1181-6.
7. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int.* 2008;101:1368-74.
8. Li WM, Shen JT, Li CC, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol.* 2010;57:963-9.
9. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al. Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: multi-institutional dataset from three European centers. *Int J Urol.* 2009;16:187-91.
10. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on nonmuscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol.* 2011;59:997-1008.
11. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al; Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer.* 2009;115:1224-33.
12. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol.* 2011;29:481-6.
13. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology.* 2010;75:321-7.
14. Roupêt M, Yates DR, Comperat E, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol.* 2008;54:1226-36.
15. Audenet F, Colin P, Yates DR, et al; French Collaborative National Database on UUT-UC. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: proposal of patient-specific risk identification tool. *BJU Int.* 2012;110:E583-9.
16. Acher P, Kiela G, Thomas K, et al. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int.* 2010;106:300-2.
17. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res.* 1992;52:254-7.
18. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int.* 2009;104:1436-40.
19. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:12129-34.
20. Chen CH, Dickman KG, Moriya M, et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109:8241-6.
21. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (Aristolochia fangchi) *N Engl J Med.* 2000;342:1686-92.
22. Laing C, Hamour S, Sheaff M, et al. Chinese herbal uropathy and nephropathy. *Lancet.* 2006;368:338.
23. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1545-52.
24. Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O, et al. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol.* 2006;19:494-503.
25. Orsola A, Trias I, Raventós CX, et al. Renal collecting (Bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma. *Urology.* 2005;65:49-54.
26. Busby JE, Brown GA, Tamboli P, et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. *Urology.* 2006;67:518-23.
27. Ouzzane A, Ghoneim TP, Udo K, et al. Small cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-SCC): report of a rare entity and systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2011;37:366-72.
28. Rink M, Robinson BD, Green DA, et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2012;188:398-404.

29. Roscigno M, Cha EK, Rink M, et al. International validation of the prognostic value of subclassification for AJCC stage pT3 upper tract urothelial carcinoma of the renal pelvis. *BJU Int.* 2012;110:674-81.
30. Inman BA, Tran VT, Fradet Y, et al. Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. *Cancer.* 2009;115:2853-62.
31. Cowan NC. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol.* 2012;9:218-26.
32. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al; Upper-Tract Urothelial Carcinoma Collaborative Group. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol.* 2011;29:716-23.
33. Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, et al. Preoperative hydro-nephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2011;185:1621-6.
34. Maheshwari E, O'Malley ME, Ghai S, et al. Split-bolus MDCT urography: Upper tract opacification and performance for upper tract tumors in patients with hematuria. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194:453-8.
35. Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol.* 2009;181:524-31.
36. Wang LJ, Wong YC, Huang CC, et al. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol.* 2010;183:48-55.
37. Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E, et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196:1102-9.
38. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CC, et al; CT Urography Working Group of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol.* 2008;18:4-17.
39. Vrtiska TJ, Hartman RP, Kofler JM, et al. Spatial resolution and radiation dose of a 64-MDCT scanner compared with published CT urography protocols. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192:941-8.
40. Xu AD, Ng CS, Kamat A, et al. Significance of upper urinary tract urothelial thickening and filling defect seen on MDCT urography in patients with a history of urothelial neoplasms. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:959-65.
41. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol.* 2010;183:1330-65.
42. Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, et al. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur Urol.* 2010;57:607-14.
43. Messer J, Shariat SF, Brien JC, et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int.* 2011;108:701-5.
44. Lee KS, Zeikus E, DeWolf WC, et al. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. *Clin Radiol.* 2010;65:185-92.
45. Johannes JR, Nelson E, Bibbo M, et al. Voided urine fluorescence in situ hybridization testing for upper tract urothelial carcinoma surveillance. *J Urol.* 2010;184:879-82.
46. Chen AA, Grasso M. Is there a role for FISH in the management and surveillance of patients with upper tract transitional-cell carcinoma? *J Endourol.* 2008;22:1371-4.
47. Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol.* 2013;31:1696-700.
48. Smith AK, Stephenson AJ, Lane BR, et al. Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management. *Urology.* 2011;78:82-6.
49. Clements T, Messer JC, Terrell JD, et al. High-grade ureteroscopic biopsy is associated with advanced pathology of upper-tract urothelial carcinoma tumors at definitive surgical resection. *J Endourol.* 2012;26:398-402.
50. Abouassaly R, Alibhai SM, Shah N, et al. Troubling outcomes from population-level analysis of surgery for upper tract urothelial carcinoma. *Urology.* 2010;76:895-901.
51. Lughezzani G, Burger M, Margulis V, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol.* 2012;62:100-14.
52. Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C, et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2012;187:845-51.
53. Fernández MI, Shariat SF, Margulis V, et al. Evidence-based sex-related outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: results of large multicenter study. *Urology.* 2009;73:142-6.
54. Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific

- survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2010;105:1672-7.
55. Matsumoto K, Novara G, Gupta A, et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int*. 2011;108:E304-9.
 56. Yafi FA, Novara G, Shariat SF, et al. Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy. *BJU Int*. 2012;110:E7-13.
 57. Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, et al; French Collaborative National Database on UUT-UC. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2011;60:1258-65.
 58. Rink M, Xylinas E, Margulis V, et al; Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2013;63:1082-90.
 59. Novara G, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international validation study. *Eur Urol* 2010;57:1064-71.
 60. Godfrey MS, Badalato GM, Hruby GW, et al. Prognostic indicators for upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the impact of lymphovascular invasion. *BJU Int* 2012;110:798-803.
 61. Colin P, Ouzzane A, Yates DR, et al. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3613-20.
 62. Zigeuner R, Shariat SF, Margulis V, et al. Tumour necrosis is an indicator of aggressive biology in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol* 2010;57:575-81.
 63. Fritsche HM, Novara G, Burger M, et al. Macroscopic sessile tumor architecture is a pathologic feature of biologically aggressive upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2012;30:666-72.
 64. Wheat JC, Weizer AZ, Wolf Jr JS, et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *Urol Oncol* 2012;30:252-8.
 65. Pieras E, Frontera G, Ruiz X, et al. Concomitant carcinoma in situ and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2010;106:1319-23.
 66. Youssef RF, Shariat SF, Lotan Y, et al. Prognostic effect of urinary bladder carcinoma in situ on clinical outcome of subsequent upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2011;77:861-6.
 67. Berod AA, Colin P, Yates DR, et al. The role of American Society of Anesthesiologists scores in predicting urothelial carcinoma of the upper urinary tract outcome after radical nephroureterectomy: results from a national multi-institutional collaborative study. *BJU Int* 2012;110:E1035-40.
 68. Martinez-Salamanca JI, Shariat SF, Rodriguez JC, et al. Prognostic role of ECOG performance status in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int* 2012;109:1155-61.
 69. Ehdaie B, Chromecki TF, Lee RK, et al. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2011;186:66-72.
 70. Scarpini S, Roupre't M, Renard-Penna R, et al. Impact of the expression of Aurora-A, p53, and MIB-1 on the prognosis of urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *Urol Oncol* 2012;30:182-7.
 71. Kosaka T, Kikuchi E, Mikami S, et al. Expression of snail in upper urinary tract urothelial carcinoma: prognostic significance and implications for tumor invasion. *Clin Cancer Res* 2010;16:5814-23.
 72. Roupre't M, Fromont G, Azzouzi AR, et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2005;65:1233-7.
 73. Phe' V, Cussenot O, Bitker MO, et al. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int* 2011;108:130-8.
 74. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol* 2008;53:720-31.
 75. Sundi D, Svatek RS, Margulis V, et al. Upper tract urothelial carcinoma: impact of time to surgery. *Urol Oncol* 2012;30:266-72.
 76. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, et al. Long-term outcomes of immediate versus delayed nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Endourol* 2012;26:566-73.
 77. Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int* 2010;105:812-7.
 78. Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A, et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol* 2011;60:776-83.
 79. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010;75:118-24.
 80. Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. *Int J Urol* 2010;17:848-54.
 81. Roupre't M, Smyth G, Irani J, et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol* 2009;27:81-8.

82. Ong AM, Bhayani SB, Pavlovich CP. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol* 2003;170:1301.
83. Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H, et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. *Eur Urol* 2009;56:1-9.
84. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, et al. Comparison between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique? *Eur Urol* 2010;58:645-51.
85. Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicentre analysis in Japan. *Eur Urol* 2009;55:1397-409.
86. Ni S, Tao W, Chen Q, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2012;61:1142-53.
87. Walton TJ, Novara G, Matsumoto K, et al. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort. *BJU Int* 2011;108:406-12.
88. Ariane MM, Colin P, Ouzzane A, et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2012;19:301-8.
89. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol* 2009;56:520-6.
90. Adibi M, Youssef R, Shariat SF, et al. Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: comparison over the three decades. *Int J Urol* 2012;19:160-6.
91. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer* 2003;98:55-60.
92. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, et al. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010;183:2148-53.
93. Cutress ML, Stewart GD, Wells-Cole S, et al. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single centre experience. *BJU Int* 2012;110:1608-17.
94. Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int* 2012;110:614-28.
95. Bagley DH, Grasso 3rd M. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol* 2010;28:143-9.
96. Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol* 2010;183:1324-9.
97. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, et al. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: a population-based study of 2299 patients. *Eur J Cancer* 2009;45:3291-7.
98. Colin P, Ouzzane A, Pignot G, et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int* 2012;110:1134-41.
99. Rouppe't M, Traxer O, Tligui M, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol* 2007;51:709-14.
100. Palou J, Piovesan LF, Huguet J, et al. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term followup. *J Urol* 2004;172:66-9.
101. Giannarini G, Kessler TM, Birkhauser FD, et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guérin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol* 2011;60:955-60.
102. Irie A, Iwamura M, Kadowaki K, et al. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guérin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology* 2002;59:53-7.
103. O'Brien T, Ray E, Singh R, et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* 2011;60:703-10.
104. Audenet F, Yates D, Cussenot O, et al. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). *Urol Oncol*. 2013;31:407-13.
105. Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. *Eur Urol* 2010;58:581-7.
106. Lane BR, Smith AK, Larson BT, et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer* 2010;116:2967-73.
107. Matin SF, Margulis V, Kamat A, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer* 2010;116:3127-34.

108. Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, et al. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J Urol* 2009;182:900-6.
109. Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P, et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multicenter collaborative study. *Cancer* 2011;117:5500-8.
110. Hall MC, Womack JS, Roehrborn CG, et al. Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. *J Urol* 1998;160:703-6.
111. Czito B, Zietman A, Kaufman D, et al. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 2004;172:1271-5.

Mesanenin Nadir Görülen Kanseri

18

Yrd. Doç. Dr. Devrim Tuğlu • Yrd. Doç. Dr. Ercan Yuvaç

Giriş

Mesane kanserleri bazen sıra dışı morfolojik özellikler sergilerler. Belirgin farklı histomorfolojik fenotipleri için kanserin yapısına bakılır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2004 yılında yayımladığı sınıflamada, kasa invaziv ve kasa invaziv olmayan çoğu kanserin sınıflamasına Tablo 1'de yer verilmiştir (1).

Üroteliyal varyantlar, geleneksel üroteliyal kanserler ile ortak histolojik özelliklere sahip, aynı zamanda, fenotipleri belirgin farklı histomorfolojik odaklar şeklinde görüntülenirler. Nadir görülen bu histolojik varyantların tanısını koymada transüretral rezeksiyon (TUR) sırasında alınan doku miktarı ve örneklenme kalitesi kadar aynı zamanda patoloğun deneyimi de son derece önemlidir. Kasa invaziv olmayan kanser (KİOK) yönetiminde, nadir kanserlerin tanınması ve histolojik evrelemesi spesifik prognostik önemleri nedeniyle ve tedavi yaklaşımının ayarlanması açısından kritik rol oynamaktadır. Adjuvan terapi için endikasyon, TUR-Mesane (TUR-M) patoloji sonuçlarına bağlıdır.

Nadir görülen bu kanserlerin (skuamöz ve/veya glandüler diferansiye kanserler) üroteliyal kanserlerden istatistiksel olarak daha yüksek evreli oldukları bilinmektedir (2).

Mesanenin nadir kanserlerinin ortak özelliği, geleneksel üroteliyal kanser ile kıyaslandığında daha kötü prognoza, daha yüksek oranda rekürrens ve progresyona sahip olmalarıdır (3). Jozwicki ve arkadaşları (4), patoloji kesitlerinde kanser kütesinin %20'sinden fazlasında karışık histolojik patern saptanan hastalarda kötü prognoz izlendiğini bildirmişlerdir. Wasco ve arkadaşları da (5) benzer şekilde, kanser patolojisinde karışık histolojik patern mevcudiyetinin daha agresif bir mesane kanserine işaret ettiğini belirtmiştir. Fakat bunun nadir kanserin kendisine mi bağlı yoksa bu kanserlerin tipik yüksek derece ve evrelerine mi bağlı olduğu henüz net değildir. Neoadjuvan kemoterapi almamış radikal sistektomi patoloji spesimlerinin tekrar değerlendirildiği bir retrospektif çalışmada (6), %19.8 oranında varyant histoloji ve %12.6 oranı ile skuamöz hücre farklılaşması en sık izlenen histoloji olarak bildirilmiştir, öte

TABLO 1. Kasa İnvaziv olan ve olmayan mesane kanseri varyantları (1).

Üroteliyal Varyantlar		Non Üroteliyal Varyantlar
Agresif Varyantlar	Yüksek Agresif Varyantlar	
Skumöz/Glandüler diferansiyasyon	Mikropapiller karsinom	Skumöz hücreli karsinom
Aldatıcı Benign Karsinomalar	Plazmasitoid karsinom	Adenokarsinom
Nested Karsinoma	Sarkomatoid karsinom	Nöroendokrin karsinom
Küçük tübüler karsinoma		Küçük Hücreli
Mikrokistik karsinoma		
İnverted papilloma benzeri büyüme		
Lenfoepitelyoma benzeri Karsinom		

yandan varyant histoloji ve non-skumöz hücre farklılaşmasının da kanser spesifik mortalite ve tümör rekürrensi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Radikal sistektomi sonrasında pozitif cerrahi sınır özellikle plazmasitoid kanserde sık görülür (7). Burada nadir histolojik varyant içeren mesane kanserlerine genel bir bakış ile tedavi algoritmaları üzerinde durulacaktır.

Skumöz Hücreli Kanser

Skumöz hücreli mesane kanseri (SHK), tüm mesane kanserlerinin %2-5'i oranında görülürler (8). Bunun tersine, şistozomiyazis'in endemik olduğu ülkelerde SHK en sık görülen üroteliyal neoplazidir (9). SHK gelişiminde en önemli etiyojik faktör mesanenin kronik irritasyon ve inflamasyondur. Kronik enfeksiyon, mesane çıkım tıkanıklığı ve mesane taşları SHK için predispozan faktörler olarak bildirilmiştir (10). Spinal kord hasarı olan hastalar; nörojenik mesane, boşaltım bozuklukları, aralıklı veya devamlı kateter kullanımına bağlı olarak mesane kanseri gelişimi için risk altındadır. Bir epidemiyolojik çalışmada (11), spinal kord hasarı olan hastalarda mesane kanseri insidansı % 0.39 olarak bildirilmiştir. SHK karsinogenesisindeki bilgiler temel olarak şistozomiyazis SHK'lerine dayanır. Vitamin A eksikliği, bakteriyel endojen formasyonu ile nitrozaminler'in açığa çıkması ve inflamatuvar hücrelerden oksijen radikalle-

rinin salınımı sonucunda mesane epitel fonksiyonu bozulması gibi faktörler de tartışılmaktadır. *Escherichia coli*, *Proteus* ve *Streptokokkus feacalis*'in mesanede skumöz metaplazi gelişimi ile ilişkili oldukları bildirilmiştir (12). Human papilloma virus (HPV)'un anogenital veya orofarinks gibi bölgelerde SHK için karsinojen olduğu iddia edilse de (13), mesane SHK'u için HPV 6/11, 16/18 ve 31/33/51 ile yüksek risk ilişkisi saptanamamıştır (14). Mesanede son yıllarda tanımlanmaya başlanan bazaloid SHK diğer skumöz hücreli kanserlerden daha agresif bir klinik seyir gösterir (15).

SHK, divertikül içinden kaynaklanan kanserlerin yaklaşık olarak %20'sini, nörojenik mesanede oluşan kanserlerin %50'sini ve böbrek nakli yapılan hastalardaki kanserlerin ise %15'ini oluşturur (16).

Mesanenin skumöz lezyonlarındaki artmış epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ekspresyonu klinik olarak tedaviye yanıt alınmayan zor olguların gelecekte tedavisi için hedef olabilir (17).

Verüköz SHK, tüm SHK'ler arasında %3-5 sıklıkla görülebilen nadir bir varyanttır. Şistozomiyazis ile ilişkili olsun veya olmasın mesanenin verüköz SHK'i progresyon için risk taşımaktadır ancak etkisi minimaldir. Bu varyantın HPV enfeksiyonu ile ilişkisi gösterilememiştir (18).

Morfolojik tanımlama öncesi üroteliyal kanser/SHK tabakalarının tanınmasında bir belir-

teç olarak cDNA-mikroarray analizi ile keratin 10 ve kaveolin-1 tanımlanmış ayrıca skuamöz metaplazi ve SHK'in yakın ilişkisini gösteren karakteristik patern belirlenmiştir (19). Kreatinin kinaz (CK) 5/6 pozitifliği ve CK 5/14 pozitifliği ile birlikte CK 20 negatifliği ve üroplakin III negatifliği skuamöz farklılaşma ve skuamöz transdiferansiyasyon'un orta dereceli tipi olarak belirtilmiştir (20). Paratiroid hormon ilişkili peptid (PTHrP) ürotelyal kanser/SHK ile yakın ilişkili bir gen olarak tanımlanmıştır. Blaveri ve ark. (21), PTHrP analizi ile skuamöz ve transizyonel alt tiplerin ayırımında başarı oranını %89 olarak bildirmiştir.

SHK, kemoterapi dirençli hastalık olarak tanımlanmaktadır. Ancak klinik gözlemler multimodal sistemik yaklaşım ile başarılı tedavi sonuçları bildirmektedir. Saf SHK'da tam remisyona metotreksat/vinblastin/epirubisin/sisplatin (MVEC), karboplatin/5-fluorourasil (5-FU)/lökovorin veya sisplatin/gemcitabin/ifosfamid gibi platinum temelli rejimler sonrası rapor edilmiştir (9,22). Kassouf ve arkadaşları (22), cerrahi uygulanması planlanan ve neoadjuvan kemoterapi ve kemoradyasyon tedavisi verilen 8 hastanın 3'ünde kanserin evresinde gerileme ve umut verici prognoz gözlemlenmiştir. Şistozomal SHK ve non-şistozomal SHK'li olguların ürotelyal kanser ile karşılaştırıldığı çalışmalarda tipik olarak tanı anında lokal ileri evrelerin yanında düşük nodal ve uzak metastatik yayılım eğiliminde oldukları belirlenmiştir (8,10,23). Buna rağmen, non-şistozomal SHK kötü prognozu olan son derece agresif bir hastalık olarak tarif edilmiştir. Kullanılan adjuvan ve neoadjuvan tedavi stratejileri yetersiz olduğundan etiyojisi ne olursa olsun, invaziv SHK standart tedavisinde radikal sistektomi önerilmektedir (9). Radikal sistektomi sonrasında ürotelyal kanser ve SHK birlikteliği hastalar için kötü prognozun önemli bir prediktörü olarak bildirilmektedir (24).

Adenokanser

Tüm mesane kanserleri içerisinde mesanenin saf adenokanseri %0.5-2 oranında ve epitelial kanserler içinde ise 3. en sıklıkta görülür (25). Primer adenokanserlerin yaklaşık olarak üçte biri urakal kalıntıdan köken alan urakal adenokanserdir (25). Geri kalanı ise kronik mesane iritasyonu ve karsinojenlere maruziyet sonrası normal üroepitelyum hücrelerinin veya mesane pluripotent kök hücrelerinin neoplastik dönüşümü sonucu geliştiği düşünülen non-urakal adenokanserlerdir (26).

Şistozomiyazisin endemik olduğu coğrafik bölgelerde sık görülür (27). Ekstrofiya vezikalis hastalarında ise yaşam boyu gelişme riski % 4 ile en sık karşılaşılan kanserdir (28). Histolojik görünümüne göre; *glandüler, kolloid, papiller, taşlı yüzük hücreli ve şeffaf hücreli kanser* olarak sınıflandırılır. Taşlı yüzük hücreliler; agresif, kötü diferansiye ve daha kötü prognoza sahip az görülen bir alt gruptur (29). Klinik olarak, özellikle kanser lokal yaygın ise, urakal ve non-urakal adenokanser ayırımını yapmak zor olabilir. Urakal adenokanseri, non-urakal formdan ayırmak için önerilen kriter, urakal artığın devam ettiği ve mesane kubbesinde yerleşen metaplastik değişiklikler içermeyen intakt veya ülsere lezyonların, mesanenin kas veya daha derin yapılarına invazyonu veya Retzius aralığı, ön abdominal duvar veya umblikusa uzanması olarak bildirilmiştir (14,30). Klinik pratikte, aksi ispat edilinceye kadar mesane kubbesinde yer alan tüm adenokanserlerin urakal orijinli olduğu kabul edilmeli ve o şekilde tedavi edilmelidir (31,32). Bu kanserler, mesane kubbesinden ve ön yüzden gelişir ve belirgin olarak erkeklerde daha sık görülür. Tüm mesane adenokanserlerinin standart tedavisi radikal sistektomi+ pelvik lenf nodu diseksiyonu iken, lokal invaziv urakal adenokanserler de buna ek olarak enblok urakal ligament, umblikus ve ön karın duvarının bir kısmı da cerrahi olarak çıkarılmalıdır (14,33).

Yüzeysel adenokanser olgusu oldukça nadirdir. Bunlarda TUR-Mesane + intravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) uygulanabilir (34). Urakal kökenli kanserlerde radyoterapi ve kemoterapi etkisiz olup tek seçenek cerrahidir (35). Cerrahi olarak, genişletilmiş parsiyel sistektomi uygulanır. Bunda; urakus ve 2 cm sağlam doku ile birlikte mesane kubbesine ek olarak rektus kasının arka yaprağı, pariyetal periton, umblikus çıkarılır. Ayrıca bilaterale pelvik lenfadenektomi yapılır (36). Urakal adenokanser'in prognozu 5 yıllık yaşam süresi için %11-55 arasında belirtilmektedir (9). Yaşam süresi lokal yayılım ile ilişkili olduğundan, cerrahi sınır durumu klinik sonuca etki eden önemli bir belirteçtir ve tam cerrahi rezeksiyonun önemine vurgu yapılmaktadır (33). Halen metastatik urakal kanser hastaları için uygun kemoterapi rejimi oluşturulamamıştır. Teksas Üniversitesi M.D. Anderson Kanser Merkezi'nde metastatik urakal adenokanser saptanan ve multimodal kemoterapi uygulanan 9 hastanın ortalama yaşam süreleri sadece 20 ay olarak bildirilmiştir (33). 5-FU ve sisplatin temelli rejimlere 9 hastanın 3'ünde objektif yanıtlar gösterilse de kemoterapinin sonucu anlamlı düzeyde geliştirdiği gösterilememiştir. Benzer şekilde, non-urakal adenokanserlerde, 5 yıllık yaşam oranları % 27-61 aralığında seyretmektedir (9).

Taşlı Yüzük Hücreli Kanser

Mesane adenokanserinin nadir bir varyantıdır. Uluslararası literatürde bildirilen olguların yaklaşık olarak 2/3'ü mesane, 1/3'ü ise urakustan köken almıştır (37,38). Histopatolojik tanısı periyodik asit shift (PAS) pozitif boyanan müsin dolu vakuoller içeren kanser hücrelerinin izlenmesidir. Olguların yaklaşık olarak %30'unda sistoskopi bulguları non spesifiktir. Bu kanserlerin doğal seyri sessiz, semptomsuz, lokal progresyon göstererek geç tanı almasıdır. Radyolojik olarak mesanede kısmen veya diffüz kalınlaş-

ma görülebilir (39). Radikal cerrahi, olası kür şansı nedeni ile önerilir ancak hastaların %50'si tanı anında lokal ileri evre ile rezeke edilemeyecek seviyededir. Radyasyon ve kemoterapinin tedavide sınırlı etkinliği vardır ve ortalama yaşam süresi bir yıldan azdır (40). Kanser evresi ve yükselmiş karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyleri anlamlı prognostik faktörlerdir.

Mikropapiller Tip Mesane Kanser

Mikropapiller tip mesane kanseri, tüm mesane kanserlerinin % 0.7-1.5'ini oluşturur (41). Kanser tanısını kolaylaştıracak klinik, radyolojik, histopatolojik ve immünohistokimyasal bazı özellikleri vardır. Sistoskopide ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinde bu kanserin gözden kaçması mümkündür. Kanser erken tanınması hasta sağkalımına katkı sağlayabilir. Mikropapiller tip mesane kanseri, invaziv üroteliyal kanserin farklı ve az rastlanan bir varyantı olup histolojik olarak overin seröz papiller kanserine benzemesi ilginçtir. Erkeklerde daha fazla görülen bu kanser, 5-9. dekatlar arasında en sık görülmektedir ve ortalama görülme yaşı 66'dır. En sık karşılaşılan başlangıç yakınması ise hematuridir. Histolojik olarak, mikropapiller tip mesane kanseri hemen her zaman klasik üroteliyal kanser ile bazen de adenokanser ile birlikte görülür. Mikropapiller tipte, üroteliyal mesane kanserinin agresif bir klinik gidiş gösterdiği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (42).

İmmünohistokimyasal incelemede, kanser hücrelerinin yoğun olarak endomisiyal antikor (EMA), sitokeratin 7 ve sitokeratin 20 ekspresyonu gösterdiği bildirilmektedir. Olguların bazılarında da CEA ekspresyonu yoğun olarak saptanmıştır (43). Tanı anında olguların %75'inin ileri evrede olduğu ve %75'inde lenfatik invazyon bildirilmiştir. Kanser daha çok submukozal invazyon ile seyrettiğinden ve mesane duvarına infiltrasyon gösterdiğinden, takip

sistoskopilerinde normal mukozanın altında ilerleyen kanser fark edilemeyebilir. Bazen de daha önce saptanmış üroteliyal kansere uygulanan tedavi ve işlemlere bağlı olarak ortaya çıkan şiddetli inflamasyon nedeni ile mukozada saptanan anormal değişiklikler nedeni ile soğuk biyopsilerde mikropapiller yapılar görülemez ve tanı gecikebilir. Eğer mikropapiller yapılar görülmüş ve tanı histopatolojik olarak konmuş ise, takiplerde derin kas dokusuna invazyonu gösterecek şekilde biyopsi alınması önerilmektedir (44). Avrupa Üroloji Derneği'nin 2015 yılı kılavuzunda, klasik tip mesane üroteliyal kanserinin pT1 ve yüksek dereceli olanları için öncelikle re-TUR-Mesane yapılması, evre ve dereceden emin olunduktan sonra 1-3 yıllık full-doza intravezikal BCG tedavisi yapılması ve bunun da idameli şekilde yapılması önerilmektedir (45).

Tüm T1 kanserlerde intravezikal tedavinin yetersizliğinde radikal sistektomi akılda bulundurulması gereken bir opsiyondur (46). Radikal sistektomide gecikme olması progresyon ve kansere bağlı ölüm riskini artırır. BCG tedavisine yanıtızlık durumu ise tartışmalı olmakla birlikte, ilk 9 ayda nüks var ise bu kanserin invaziv hale dönüşme ve hastanın metastatik hastalıktan ölme riskinin %30 olduğu rapor edilmiştir (47). Bu hastalarda intravezikal BCG tedavisinin ilk 3. ayındaki kontrolde nüks kanser saptanması progresyon açısından riski arttırmaktadır ve bu durumda erken radikal sistektomi önerilmektedir (48). Kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinden pT1 yüksek dereceli olanlar için intravezikal tedavi mi yoksa radikal sistektomi mi sorusunun hala güncelliğini koruduğu günümüzde mikropapiller tip mesane kanserlerinde belki de erken radikal sistektominin daha yararlı olabileceği düşünülebilir.

Mikropapiller tip mesane kanseri ile ilgili uluslararası literatürde özellikle son yıllarda olgu sunumu ve derlemeler ile birlikte hasta

sayısı 100'e kadar varan seriler yayınlanmıştır. Bunlar arasında Kamat ve arkadaşları tarafından bildirilen Teksas Üniversitesi MD Anderson Kanser Merkezi'nin serisinde, hastaların 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırası ile %54 ve %27 olarak bildirilmiş olup, tedavide erken radikal sistektomi önerilmektedir (49). Radikal sistektomi sonrasında mikropapiller tip mesane kanseri saptanan hastalar için ise erken kemoterapi yapılması düşünülebilir.

Mesane Sarkomları

Mesanenin epitel dışı kanserleri oldukça nadirdir ve non-epitelyal kanserler içinde en sıklıkla görülenleri malign mezenkimal kaynaklı olan yumuşak doku kanserleridir. Yetişkin mesane sarkomları tarandığında, uluslararası literatürde 200 olgudan daha az bildirilmiştir (50). Bunların yaklaşık olarak %50'si leiomyosarkom, %20'si rabdomiyosarkom ve geri kalanı ise anjiyosarkom, osteosarkom ve karsinosarkom'dur. Yetişkinlerde en sık görülen sarkom leiomyosarkom'dur (51). Erkeklerde daha fazla olmak üzere 5 ve 6. dekatlarda ortaya çıkmaktadır. Diğer malign hastalıklar nedeniyle önceden kemoterapi veya radyoterapi alanlarda görülme sıklığı daha fazladır. Özel immunohistokimyasal boyamalar ile sarkomların alt sınıflaması yapılabilir. Diğer kanserlerden farklı olarak kanser derecesinin değerlendirilmesi nükleer atipiden ziyade mitotik oran ve proliferasyon indekslerine göre yapılır (52).

Mesane sarkomları, hematüri nedeni ile diğer sarkomlara göre daha erken tanı alabilir ve her ne kadar büyük kısmı yüksek dereceli olsa da, 5 yıllık sağkalım oranları %80 dolayındadır. Lokal nüks etme eğiliminde olduğu için radikal sistektomi ile negatif cerrahi sınır elde etmek çok önemlidir. Metastatik hastalık için multimodal tedavi önerilir. Kemoterapi için doksorubisin ve ifosfamid en etkili ajanlardır (53). Lokal ileri evre hastalık için pediyatrik yumuşak doku

kanserlerinde olduğu gibi, cerrahi öncesinde kemoterapi veya radyoterapi tam rezeksiyona olanak sağlamak amacı ile kullanılabilir.

Karsinosarkom ve Sarkomatoid Kanser

Karsinosarkom tanımı, kanserin hem epiteliyal hem de yumuşak doku elemanlarını içermesi şeklindedir. Sarkomatoid kanser ise epiteliyal diferansiyasyon ile birlikte malign içsi hücrelerden oluşan kanserdir. Sarkomatoid kanser için bir tedavi algoritması geliştirilmesindeki zorluk, terminolojisi ile başlar. Başlangıçta karsinosarkom ve sarkomatoid kanserin farklı olduğu düşünülür idi. Şimdi ise patologlar tarafından sarkomatoid kanser şeklinde tanımlanması önerilmiştir ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2004 yılı sınıflamasında yer almıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Mayo Kliniğinin deneyimlerinde, 15 karsinosarkom ve 26 sarkomatoid kanserli hastanın ileri yaşta olduğu ve daha çok erkeklerde görüldüğü bildirilmiştir (54). En sık görülen epitelyum komponenti değişici epitelidir. Olguların çoğu lokal ileri evrede tanı almaktadır ve sağkalımı belirleyen en önemli parametre hastalığın lokal yayılımıdır. Her iki grupta da prognoz kötü olup, agresif cerrahi tedaviye rağmen sağkalım 1-2 yıl kadardır. Son zamanlarda metastatik sarkomatoid tümörlerin sisplatin ve gemsitabin kemoterapisine iyi cevap verdiği bildirilmektedir (55,56).

Bu hastalığın moleküler biyolojisindeki gelecek gelişmeler, nispeten nadir ve kompleks bu hastalık için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yol açabilir.

Küçük Hücreli Kanser

Mesanenin küçük hücreli kanser (KHK)'i, mesane kanserlerinin %1.7 kadarını oluşturur. Hastalığın orijini açıkça tanımlanmış değildir fakat multipotent teori üzerinde durulmaktadır. Bu teoride, kanserin kökeninin multipotent kök

hücrelerden oluştuğu, bu hücrelerin farklı hücrelere diferansiye olma özelliği olduğu ve bu özelliğin spesifik bir transformasyonun etkisi ile ya da ilgili genin progresyonuna bağlı olduğu kabul edilmektedir. Bu ürotelyal kanser ile KHK birlikteliğini ve immünohistokimyasal heterojeniteyi açıklayabilir. Patolojik ve radyolojik tanı kriterleri küçük hücreli akciğer kanserine benzerdir. Diğer kanserler ile birlikteliği yaygındır. İmmunohistokimya, nöroendokrin tümör belirteçlerinin kullanımı (Nöronspesifik enolaz ve kromogranin) ile tanıda önemli bir yer tutar. Evreleme sistemi olarak ürotelyal kanserler için kullanılan TNM sınıflaması kullanılır.

KHK, genelde agresif gidişlidir. Tanı konulduğunda hastaların %55'inde uzak metastaz vardır (57,58). Klinik bulguları ve sistoskopi görüntüsünde ayırt edici bir özelliği yoktur. İdrar sitolojileri çoğu zaman deskuame olan kanser hücreleri nedeni ile pozitifdir (59).

KHK, polipoid veya nodüler tarzda olabilir. Tedavi şekli hala kesin değildir. Uluslararası literatürde sadece bir tane prospektif faz 2 çalışma vardır. Bu çalışmada (60), daha önce yapılan retrospektif çalışmaların verileri ile uyumlu olarak neoadjuvan kemoterapinin pelvise lokalize kanserlerde uzun süreli yaşam sağlayabilecek şekilde optimal tedavi seçeneği olduğu vurgulanmaktadır. Tedavi stratejisinde küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinden yararlanılmıştır. Tedavi hastalığın yaygınlığına göre belirlenir. Cerrahi olarak çıkarılabilir hastalıkta, radikal rezeksiyon ya da radyoterapi ardından kemoterapiyi içeren multimodal tedavi yapılır. İlerlemiş hastalıkta platin bazlı kemoterapötik ajanlar kullanılması önerilmektedir. Bu kanserin prognozu kötüdür. Saf KHK'in prognozu mikst küçük hücreli kanserlerden daha kötüdür (61).

Paraganglioma

Paraganglioma, nadir olarak görülen ve nöral krest orijinli paraganglia dokusundan gelişen

bir kanserdir (62,63). Feokromasitoma ekstra-adrenal yerleşimli ise paraganglioma olarak adlandırılır.

Mesanenin primer paraganglioması tüm mesane kanserlerinin % 1'inden azını oluşturan oldukça nadir bir kanserdir (64). Mesane paraganglioması'nın, mesane duvarı içerisinde kromaffin hücrelerin embriyojenik artıklarından kaynaklandığı öne sürülmüştür. Bu kanser en sık mesane kubbesi ve trigonda lokalizedir (65,66). Kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır ve daha sık olarak 3. ve 4. dekatta rastlanır (67). Paraganglioma olgularında yapılacak en kolay ve güvenilir testler idrar ve plazmada katekolamin düzeylerinin ölçülmesidir. Plazma metanefrin seviyesi tanıda %96 duyarlılık ve %85 özgüllüğe sahiptir. Benzer şekilde 24 saatlik idrar metanefrin seviyesi ise %99 özgüllük ve %90 duyarlılığa sahiptir (68). Plazma metanefrin seviyesi oldukça duyarlı olsa da özgüllüğü 24 saatlik idrar metanefrin düzeyi kadar değildir (69).

Paraganglioma tanısında kullanılan görüntüleme yöntemi iyot-131-meta-iyodobenzilguanidin (I-131-MIBG) sintigrafisi'dir. I-131 MIBG, paraganglioma dokularında birikir ve özellikle adrenal dışı feokromasitomalar'ın lokalize edilmesinde yararlıdır. Ayrıca I-131-MIBG sintigrafisinin en büyük avantajı metastaz ve çok sayıda kanser açısından tüm vücut taraması yapabilmesidir (70). İdrar yapma sırasında ve sonrasında mesane basınç değişikliklerine bağlı salınan katekolaminler aralıklı hipertansiyona yol açabilir ve bazı olgularda hematüri saptanabilir. Bundan başka baş ağrısı, çarpıntı, dizüri, anksiyete, tekrarlayan sistit ve aşırı terleme rastlanabilir (64,70). Özetle, mesane malign paragangliomaları son derece nadirdir. Mesane kanserlerinin ayırıcı tanısında dikkate alınması gerekir. Genel olarak, mesanenin malign paragangliomaları, gençlerde orta yaşlı erişkinlere göre ve erkeklerde kadınlara göre daha fazla ol-

mak üzere katekolamin kriz belirtileri ile ortaya çıkan bir kanser türüdür. Kanserin boyutu, metastaz olasılığı ile ilişkili olmasa da, çoğu metastatik hastalık bölgesel lenf düğümlerine yayılır (71). Tedavide pelvik lenf nodu diseksiyonu ile birlikte parsiyel sistektomi yapılır. Paraganglioma, mesane duvarının tümünü tutabildiğinden TUR-Mesane yetersiz kabul edilir. Radikal sistektomi, büyük boyuttaki kanserlerde ve lenf nodu tutulumu varsa önerilir.

Melanoma

Mesane saptanan melanomalar'ın çoğu metastatiktir. Nöral krest hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Primer mesane melanomaları ile ilgili olarak uluslararası literatürde çok az sayıda olgu bulunmaktadır (72). Primer lokalize mesane melanomasında esas tedavi radikal sistektomidir.

Lenfoma

Mesanenin primer lenfoması nadirdir ve uluslararası literatürde 100'den az olgu bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat fazla görülmektedir (73). Büyük bir kısmının mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun lenfoması şeklinde ortaya çıktığı ve bu kanserlerin çoğunlukla lokalize ve düşük derece ile iyi prognoza sahip oldukları bildirilmiştir (74). Bu kanserlerin % 60'dan fazlasında kronik sistit zemininden kaynaklanan kronik inflamasyonun sorumlu olduğu saptanmıştır (75). Hastalık genellikle tanı anında lokalizedir. Diğer lenfomalar gibi radyoterapi ve kemoterapi ile prognozunu iyi olduğu saptanmıştır.

Lenfoepiteliyoma Benzeri Kanseri

Mesanenin lenfoepiteliyoma benzeri kanseri, lenfomayı düşündüren lenfoid infiltrasyon ile karakterize nadir bir epiteliyal kanserdir. Tanı anında genellikle kasa invazive olarak yakalan-

malarına rağmen genelde iyi bir prognoza sahiptirler. Adjuvan kemoterapi veya radyoterapi olmadan TUR-Mesane, parsiyel sistektomi veya radikal sistektomi sonrasında uzun süreli sağkalım oranları da rapor edilmiştir (76,77). Otuz vakadan oluşan bir çalışmada, radikal sistektomi sonrasında tedavi sonuçlarının, klasik üroteliyal karsinom radikal sistektomi sonrası tedavi sonuçlarıyla benzer olduğu vurgulanarak radikal sistektomi önerilmiştir (78). Mevcut literatüre göre önerilen (düşük kanıt seviyesine bağlı olarak) K1OK'de TUR-Mesane sonrasında bu varyant histolojisi tespit edildiğinde re-TUR-M yapılması, sonrasında BCG/koruma, yüksek gradeli T1 ya da rekürren TIS tesbit edilir ise erken sistektomi tercih edilmesidir (79).

Metastatik Kanseler

Mesane içerisine kolon, rektum, prostat veya uterus kanserleri doğrudan yayılabilir. Mesaneye metastazı en sık görülen kanserler melanomlar ve lenfomalar'dır. Nadiren de olsa mide, meme, böbrek, akciğer ve pankreas kanserlerinin de mesaneye metastazları olabilmektedir (80).

Nested Varyant Kanseler

Nested varyant kanserler, von brunn adacıklarına benzediği için benign zannedilebilir. Ancak klasik üroteliyal kanser ile kıyaslandığında oldukça agresif seyirli olduğu bilinmesine karşın yapılan bir çalışmada (81), TUR-Mesane sonrasında kas invazyonu (%70'e karşı %31), ekstrevezikal hastalık (%83'e, %33) ve metastaz (%67'e, %19) düşük oranlarda saptanmıştır. Çok sınırlı sayı ile yapılan bu çalışmada, neoadjuvan kemoterapi ile ilgili de tartışmalı yanıtlar alınmıştır. Ne yazık ki çok az olgu olması ve tedavi sırasında ilerlemiş hastalığa sahip olmaları, bir tedavi modelini önermeyi kısıtlamakla birlikte bu hastalarda multimodal tedavilerin uygulanması önerilmektedir (82).

Mesanenin Nadir Görülen Kanselerinde İntravezikal BCG Tedavisi İçin Endikasyonlar

Uluslararası literatürde, varyant histolojik yapıya sahip K1OK'lerde, intravezikal BCG tedavisi ile ilgili çok az veri bulunmaktadır. Geçmiş yıllarda sadece olgu sunumu veya az sayıdaki olgu çalışmaları bildirilmiştir. Shapur ve arkadaşları (83), intravezikal BCG tedavisinin skuamöz veya glandüler diferansiyasyon içeren ve psödo benign kanserlerde önemli rol oynayabileceğini bildirmiştir. Yine varyant histolojik yapı kanserlerden lenfoepitelioma benzeri kanser de göreceli olarak olumlu prognoza sahip ve yüksek riskli üroteliyal kanser gibi davranarak bu tedaviye makul cevap verdiği bildirilmiştir (84-86). Böylece, TUR-Mesane ile birlikte floresan yöntemler ile kanser tekrar evlendirdikten sonra intravezikal BCG tedavisi kullanılabilir.

Mesanenin Nadir Görülen Kanselerinde Erken Radikal Sistektomi İçin Endikasyonlar

Diğer varyant histolojiye sahip üroteliyal kanserler, intravezikal BCG tedavisine rağmen daha agresif patolojik özelliklere ve progresyona sahiptir. Böylece erken radikal sistektomi yapılması için endikasyon oluşturmaktadırlar. Shapur ve arkadaşları, mikropapiller tip üroteliyal kanser ve sarkomatoid tip mesane kanserlerinde intravezikal BCG tedavisinin başarısız olup erken kanser rekürrensi ve progresyon olduğunu bildirmiştir (83). İntravezikal BCG ile tedavi edilen kasa invaze olmayan ve mikropapiller tip üroteliyal kanser içeren uluslararası literatürde yer alan en büyük olgu çalışmasında (87), hastalığın progresyonunu %67, metastatik progresyonun ise %22 oranında olduğunu bildirilmiştir. Sadece hastaların %19'unun 30 aylık takipte hastalısız olduğu bildirilmiştir. Beş yıllık yaşam oranı, erken radikal sistektomi yapılanlarda, kasa invaziv mikropapiller tip üro-

teliyal kanser'in progresyon gösterdikten sonra radikal sistektomi yapılan hastalara göre daha yüksektir (49). Benzer şekilde sarkomatoid sarkom, düşük prognoza sahiptir ve ortalama yaşam süresi 14 ay iken, ortalama yaşam oranı %26'dır (56). Sarkomatoid kanser hastalarında, radikal sistektomiden sonra yaşam oranı %20.3 ile düşük olmasına rağmen, TUR-Mesane sonrasında intravezikal BCG verilerek takip edilen hastalarda ise daha kötü sonuçlar bildirilmiştir (56,88). Plazmasitoid kanser'in intravezikal BCG tedavisine duyarlılığının çok az olduğu bilinmektedir. Ancak, bu kanserlerin özellikle periton bölgesinde rekürrense meyili olduğu böylece peritoneal karsinomatozis'i indüklediği bilinmektedir (89,90).

Sonuç olarak lokal cerrahi ve erken radikal sistektomi plazmasitoid kanserli KİOK olgularında tek mevcut tedavi gibi görünmektedir. Skuamöz hücreli kanser, adenokanser ve küçük hücreli kanser gibi non-üroteliyal tipler agresif bir eğilim gösterdiğinden erken radikal sistektomi için uygun kanserlerdir. Hatta skuamöz hücreli kanser hastalarında %75 oranında lokal rekürrens riski olduğundan erken radikal sistektomi özellikle üstün görünmektedir (91). Adenokanser komponentli KİOK tedavisinde radikal sistektomi birinci seçenek olarak önerilmektedir. Ancak küçük hücreli mesane kanseri için neoadjuvan kemoterapi ve ardından erken radikal sistektomi birinci plandadır (92,93).

Neoadjuvan Kemoterapi

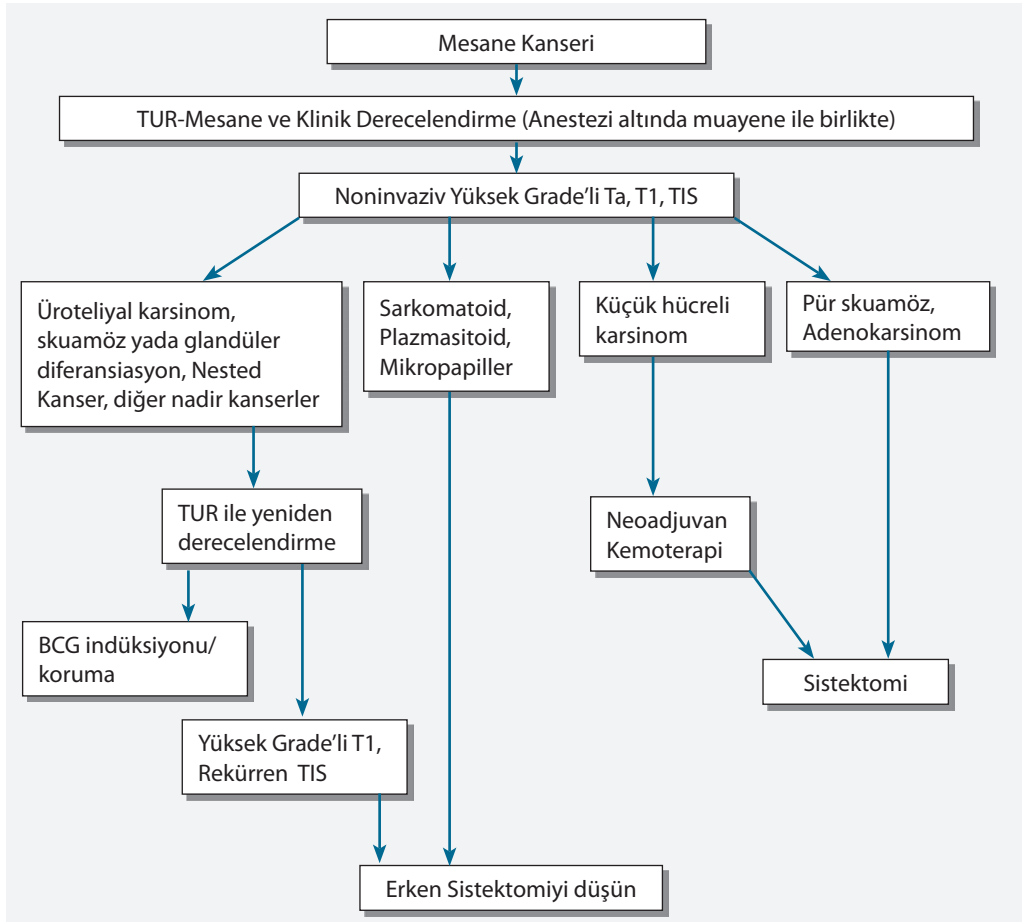
Yüksek riskli KİOK'da erken radikal sistektomiden önce platinum içeren kemoterapi (Örneğin: M-VAC) önerilmemektedir (94). Fakat küçük hücreli kanser, biyolojik olarak diğer tiplerden farklılık göstermektedir ve sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Çünkü, radikal sistektomide organa sınırlı olarak klinik tespit edilen kanserin başka organlara metastaz yapabildiği gösterilmiştir (82). Sonuç olarak

küçük hücreli komponentli KİOK, nöroendokrin spesifik rejim içeren neoadjuvan kemoterapi gerektirmektedir. Hatta Lynch ve arkadaşları (95), cerrahi öncesinde neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda, başlangıçta cerrahi uygulanan hastalara göre ortalama yaşam süresinin 18.3 ay'dan 159.5 ay'a çıktığını ve 5 yıllık yaşam oranının %20'den %79'a yükseldiğini bildirmiştir. Diğer histolojik tiplerin kemosensitivitesi çok farklılık göstermekte, buna rağmen bu olgularda neoadjuvan tedavi uygulamak için güçlü bulgular mevcut değildir.

Varyant histolojiye sahip KİOK'ler genellikle tanı almamaktadır. Çünkü, küçük boyutu ve kanserin heterojenitesi nedeni ile TUR-Mesane ile elde edilen spesimende gösterilmesi güçtür. Bu varyantların tespiti, intravezikal BCG uygulamasına rağmen düşük prognoz, yüksek rekürrens ve progresyonun işaretidir. Bu spesifik KİOK olgularında, erken radikal sistektominin yararları çok irdelenmemiştir. Mevcut uluslararası literatür verilerine göre özellikle skuamöz veya glandüler diferansiyasyon, psödo benign kanser ve lenfoepiteliyoma gibi varyant histolojiye sahip KİOK alt grupları öncelikle TUR-M ile tekrar evrelenip, daha sonra intravezikal BCG ile tedavi edilebilir. Buna rağmen diğer üroteliyal veya non-üroteliyal varyantlar vakit kaybetmeden erken radikal sistektomi için değerlendirilmelidir (79).

Gelecek Tedavi Seçenekleri

Nadir kanserlerde tedavi yönetiminde iki problem göze çarpmaktadır. Bunlardan birincisi, doğru tanı ve evreleme, ikincisi ise cerrahi tedavi öncesi tedavi uygulamalarının (kemoterapi, intravezikal BCG tedavisi, radyoterapi gibi) seçimidir. Gelecekteki tüm araştırmalar bu iki nokta üzerinde yoğunlaşacaktır. Tanıdaki gelişmeler, TUR tekniği ve doku transferindeki iyileştirmeler, patolojik kriterlerin ve moleküler tanısal yöntemlerin gelişmesi ile gerçekleşecektir. Bu



Şekil 1. Kasa invaze olmayan mesane kanseri ve varyant histolojik kanserlerin tedavi algoritması (82).

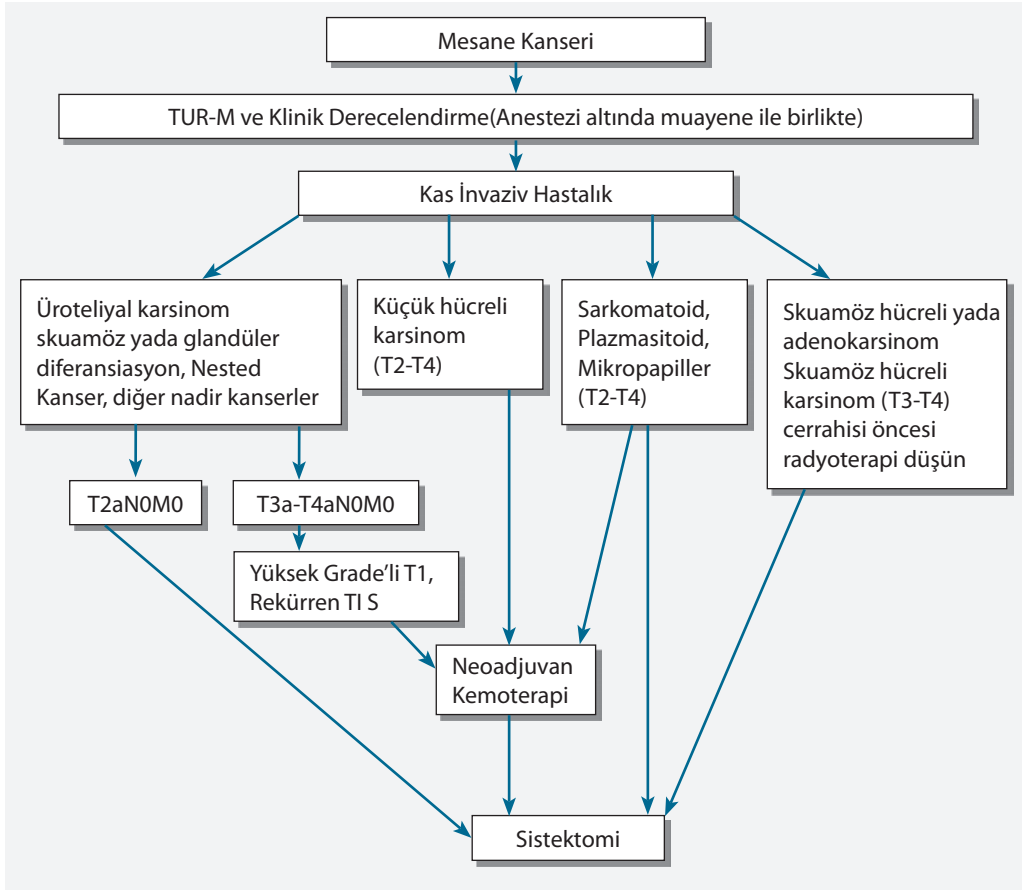
nadir görülen kanser tedavilerinde uygun tedavi algoritmaları oluşturmak için mevcut uygulanan tedavi farklılıklarını standardize etmek gerekmektedir (82). KİOK ve kasa invaze olan varyant histolojiye sahip mesane kanserlerinin tedavilerini içeren örnek tedavi algoritmaları Şekil 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Günümüz tedavi uygulamalarında ister ürotelyal ister varyant histolojili kanserler olsun radikal ekstirpasyonun ağırlıklı olarak uygulandığı görülmektedir. Bununla birlikte, bazı durumlarda bu cerrahi tek başına yeterli değil-

dir ve sistemik tedavi gerekliliği doğmaktadır (Örneğin: Küçük hücreli kanser). Bazı olgularda da eğer cerrahi tedavi seçeneği (Örneğin: Skuamöz hücreli kanser) gecikir ise sistemik kemoterapi etkisiz ve zararlı olabilir (82). Seçilmiş olgularda radyoterapinin de multimodal tedavinin bir parçası olduğu unutulmamalıdır.

Sonuç

1. TUR-Mesane'de varyant histolojiye sahip mesane kanseri tanısının atlanması ve yanlış evrelendirilmesi, genellikle pataloğun



Şekil 2. Kasa invaze olan varyant histolojili mesane kanserlerinde tedavi algoritması (82).

- varyant histolojili patoloji konusunda bilgi eksikliği ve spesimenin genelinin az bir kısmında yer alması ile ilişkilidir.
2. Varyant histolojisi olan KİOK'in tüm alt gruplarında ortak olan klasik ürotelyal kanserden daha kötü prognoz ve daha yüksek rekürrens ve progresyon oranlarına sahip olmasıdır.
 3. KİOK'in daha az agresif histolojik varyantları (Örneğin: Skuamöz veya glandüler diferansiyasyon, psödo benign kanserler ve lenfopitelyoma benzeri kanser gibi) tedavisine, yeniden evreleme için tekrar TUR-Mesane

ve ardından intravezikal BCG uygulaması ile başlanabilir.

4. Yüksek derecede agresif ürotelyal (Örneğin: Mikropapiller ürotelyal kanser, sarkomatoid ve plasmotoid kanser) veya non ürotelyal (Örneğin: Skuamöz hücreli kanser, adenokanser ve küçük hücreli kanser) tip tanısı alan hastalara erken radikal sistektomi derhal düşünülmelidir.
5. Nöroendokrin spesifik rejim bazlı neoadjuvan kemoterapilerin küçük hücreli kanser odakları olan KİOK'in küratif tedavisinde radikal sistektomi öncesinde uygulanması zorunludur.

6. Varyant histolojiler tüm KİOK ve kasa invaze olan mesane kanserleri içinde yüksek riskli olarak kabul edilirler.
7. Non-üroteliyal orijinli alt gruplarda (Örneğin: Skuamöz hücreli karsinom ve adenokanser) radyoterapi ile lokal kontrol ve multimodal tedavi rejimlerine doğru gidiş vardır.
8. Mikropapiller, sarkomatoid, skuamöz ve glandüler diferansiyasyon için cerrahi yaklaşım temel tedavi seçeneğini oluşturmaktadır (79,82).

KAYNAKLAR

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press, pp. 1–354,2004.
2. Billis A, Schenka AA, Ramos CC, et al. Squamous and/or glandular differentiation in urothelial carcinoma: prevalence and significance in transurethral resections of the bladder. *Int Urol Nephrol.* 2001;33: 631–633.
3. Linder BJ, Boorjian SA, Cheville JC, et al. The impact of histological reclassification during pathology review-evidence of a Will Rogers effect in bladder cancer? *J Urol.* 2013;190: 1692–1696.
4. Jozwicki W, Domaniewski J, Skok Z, et al. Usefulness of histologic homogeneity estimation of muscle-invasive urinary bladder cancer in an individual prognosis: a mapping study. *Urology.* 2005;66: 1122–1126.
5. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology.* 2007;70: 69–74.
6. Soave A, Schmidt S, Dahlem R, et al. Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? *Urol Oncol.* 2015;33: e1-9.
7. Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis, and peritoneal carcinomatosis. *J Urol.* 2013;189: 1656–1661.
8. Rausch S, Hofmann R, von Knobloch R. Nonbilharzial squamous cell carcinoma and transitional cell carcinoma with squamous differentiation of the lower and upper urinary tract. *Urol Ann.* 2012;4: 14–18.
9. Abol-Enein H, Kava BR, Carmack AJK. Nonurothelial cancer of the bladder. *Urology.* 2007;69: 93–104.
10. El-Sebaie M, Zaghoul MS, Howard G, et al. Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management. *Int J Clin Oncol.* 2005;10: 20–25.
11. West DA, Cummings JM, Longo WE, et al. Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. *Urology.* 1999;53: 292–297.
12. Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E, et al. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. *Eur Urol.* 2002;42: 469–474.
13. zur Hausen H. Papillomavirus infections-a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta.* 1996;1288: 55–78.
14. Westenend PJ, Stoop JA, Hendriks JG. Human papillomaviruses 6/11, 16/18 and 31/33/51 are not associated with squamous cell carcinoma of the urinary bladder. *BJU Int.* 2001;88: 198–201.
15. Vakar-Lopez F, Abrams J. Basaloid squamous cell carcinoma occurring in the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124: 455–459.
16. Young RH: Pathology of carcinomas of the urinary tract. Genitourinary oncology Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WV, Coffey DS) Second edition. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2000, 310–321.
17. Guo CC, Fine SW, Epstein JI. Non-invasive squamous lesions in the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006;30: 883–891.
18. Cheng L, Leibovich BC, Cheville JC, et al. Squamous papilloma of the urinary tract is unrelated to condyloma acuminata. *Cancer.* 2002;88:1679–1686.
19. Sanchez-Carbayo M, Socci ND, Charytonowicz E, et al. Molecular profiling of bladder cancer using cDNA microarrays: defining histogenesis and biological phenotypes. *Cancer Res.* 2002;62: 6973–6980.
20. Gaisa NT, Braunschweig T, Reimer N, et al. Different immunohistochemical and ultrastructural phenotypes of squamous differentiation in bladder cancer. *Virchows Archiv.* 2011;458: 301–312.
21. Blaveri E, Simko JP, Korkola JE, et al. Bladder cancer outcome and subtype classification by gene expression. *Clin Cancer Res.* 2005;11: 4044–4055.
22. Kassouf W, Spiess PE, Siefker-Radtke A, et al. Outcome and patterns of recurrence of nonbilharzial pure squamous cell carcinoma of the bladder: a contemporary review of The University of Texas M D Anderson Cancer Center experience. *Cancer.* 2007;110: 764–769.
23. Youssef R, Kapur P, Kabbani W, et al. Bilharzial vs non-bilharzial related bladder cancer: pathological characteristics and value of cyclooxygenase-2 expression. *BJU Int.* 2011;108: 31–37.

24. Antunes AA, Nesrallah LJ, Dall'Oglio MF, et al. The role of squamous differentiation in patients with transitional cell carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Int Braz J Urol.* 2007;33: 339-346.
25. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res.* 1988;48: 3853-3855.
26. O'Flynn JD, Mullaney J. Vesical leukoplakia progressing to carcinoma. *Br J Urol.* 1974;46: 31-37.
27. Thorn M, Bergstrom R, Johansson AM, et al. Trends in urinary bladder cancer incidence in Sweden 1960-93 with special reference to histopathology, time period birth cohort, and smoking. *Cancer Causes Control.* 1997;8: 560-567.
28. Connery DB. Leukoplakia in the urinary bladder and its association with carcinoma. *J Urol.* 1953;69: 121-127.
29. Roy S, Parwani AV. Adenocarcinoma of the urinary bladder. *Arch pathol Lab med.* 2011;135: 1601-1605.
30. Holley PS, and Mellinger GT. Leukoplakia of the bladder and carcinoma. *J Urol.* 1961;86: 235-241.
31. Tatsura H, Ishiguro Y, Okamoto T, et al. Bladder squamous cell carcinoma with human papilloma virus type 6 (HPV 6). *Int J Urol.* 1995;2: 347-349.
32. Fadl-Elmula I, Gorunova L, Lundgren R, et al. Chromosomal abnormalities in 2 bladder carcinomas with secondary squamous cell differentiation. *Cancer Genet Cytogenet.* 1998;102: 125-130.
33. Bessett PI, Abell MR, Herwig KR. A clinicopathologic study of squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1974;112: 66-67.
34. Holmang S, Aldenborg F. Stage T1 adenocarcinoma of the urinary bladder- complete response after transurethral resection and intravesical bacillus calmette guerin. *Scand J Urol Nephrol.* 2000;34: 141-143.
35. Türkölmez K. Mesanenin değişik epitel dışı kanserlerinde tanı ve tedavi. *Üroonkoloji kitabı. Birinci Baskı. Özen H, Türkeri L. Ankara: Ertem Basım Yayın; 2007, 375-387.*
36. Bickel A, Culkun DJ, Wheeler JS Jr. Bladder cancer in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1991;146: 1240-1242.
37. Quilty PM, Duncan W. Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12: 861-865.
38. Costello AJ, Tiptaft RC, England HR, et al. Squamous cell carcinoma of bladder. *Urology.* 1984;23: 234-236.
39. Debbagh A, Bennani S, Hafiani M, et al. Epidermoid carcinoma of the bladder: a report of 14 cases. *Ann Urol.* 1997;31: 199-203.
40. Richie JP, Waisman J, Skinner DG, et al. Squamous carcinoma of the bladder: treatment by radical cystectomy. *J Urol.* 1976;115: 670-671.
41. Nishizawa K, Kobayashi T, Mitsumori K, et al. Micropapillary bladder cancer. *Int J Urol.* 2005;12: 506-508.
42. Rosai J (Ed). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Philadelphia, Mosby 2004; 1329.*
43. Kuroda N, Tamura M, Ohara M, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the urinary bladder: An immunohistochemical study of neoplastic and stromal cells. *Int J Urol.* 2006;13: 1015-1018.
44. Vera J, Marigil M, García MD, et al. Micropapillary bladder carcinoma. *Virchows Arch.* 2002;441: 412-413.
45. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). *European Association of Urology Guidelines. 2015 edition, 12-50.*
46. van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscleinvasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol.* 2011;60: 493-500.
47. Merz VW, Marth D, Kraft R, et al. Analysis of early failures after intravesical instillation therapy with bacille calmette-guerin for carcinoma in situ of the bladder. *Br J Urol.* 1995;75: 180-184.
48. Solsona E, Iborra I, Rubio J, et al. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. *BJU Int.* 2004;94: 1258-1262.
49. Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, et al. Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer.* 2007;110: 62-67.
50. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, et al: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 1105-1108.*
51. Parekh DJ, Jung C, O'Conner J, et al. Leiomyosarcoma in urinary bladder after cyclophosphamide therapy for retinoblastoma and review of bladder sarcomas. *Urology.* 2002;60: 164.
52. Helpap B. Nonepithelial neoplasms of the urinary bladder. *Virchows Arch.* 2001;439: 497-503.
53. Russo P, Brady MS, Conlon K, et al. Adult urological sarcoma. *J Urol.* 1992;147: 1032-1036.
54. Lopez-Beltran A, Pacelli A, Rothenberg HJ, et al. Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases *J Urol.* 1998;159: 1497-1503.
55. Froehner M, Gaertner HJ, Manseck A, et al. Durable complete remission of metastatic sarcomatoid carcinoma of the bladder with cisplatin and gemcitabine in an 80-year-old man. *Urology.* 2001;58: 799.
56. Wang J, Wang FW, Lagrange CA, et al. Clinical features of sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma) of the urinary bladder: analysis of 221 cases. *Sarcoma.* 2010: 1-7, 2010.

57. Vincendeau S, Rodriguez A, Manunta A, et al. Frequency and pronostic value of neuroendocrine component in undifferentiated tumors of the bladder. Birmingham: Congres de l'european Association of Urology, 2002.
58. Trias I, Algaba F, Condom E et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol.* 2001;39: 85-90.
59. Acs G, Gupta PK, Baloch ZW. Cytomorphology of high-grade neuroendocrine carcinoma of the urinary tract. *Diagn Cytopathol.* 2000;23: 92-96.
60. Siefker-Radtke AO, Kamat AM, Grossman HB, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27: 2592-2597.
61. Nabil Ismaili. A rare bladder cancer – small cell carcinoma: review and update. *Journal of Dare Diseases.* 2011;6: 1-11.
62. Talbot AR. Paraganglioma of the maxillary sinus. *J Laryngol Otol.* 1990;104: 248-251.
63. Rodriguez-Cuevas H, Lau I, Rodriguez HP. High-altitude paragangliomas diagnostic and therapeutic considerations. *Cancer.* 1986;57: 672-676.
64. Pastor-Guzmán JM, López-García S, Giménez-Bachs JM, et al. Paraganglioma of the bladder: controversy regarding treatment. *Urol Int.* 2004;73: 270-275.
65. Das S, Bulusu NV, Lowe P. Primary Vesical Pheochromocytoma. *Urology.* 1983;21: 20-25.
66. Ansari MS, Goel A, Goel S, et al. Malignant Paraganglioma of the Urinary Bladder. A Case Report. *Int Urol Nephrol.* 2001;33: 343-345.
67. Doran F, Varinli S, Bayazit Y, et al. Pheochromocytoma of the urinary bladder. *APMIS.* 2002;110: 733-736.
68. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88: 4533-4539.
69. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88: 553-558.
70. Flanigan RC, Wittmann RP, Huhn RG, et al. Malignant pheochromocytoma of the urinary bladder. *Urology.* 1980;16: 386-388.
71. Quist EE, Javadzadeh BM, Johannesen E, et al. Malignant paraganglioma of the bladder: a case report and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2015;211: 183-188.
72. Tainio HM, Kylmala TM, Haapasalo HK. Primary malignant melanoma of the urinary bladder associated with widespread metastases. *Scand J Urol Nephrol.* 1999;33: 406.
73. De Torres I, Fortuno MA, Raventos A, et al. Primary malignant melanoma of the bladder: immunohistochemical study of a new case and review of the literature. *J Urol.* 1995;154: 525-527.
74. G. Levy, "Bladder Other tumors Lymphoma (primary)," *PathologyOutlines.com* 2011, <http://www.pathologyoutlines.com/topic/bladderlymphoma.html>.
75. Kempton CL, Kurtin PJ, Inwards DJ, et al. Malignant lymphoma of the bladder: evidence from 36 cases that low-grade lymphoma of the malt-type is the most common primary bladder lymphoma, *American Journal of Surgical Pathology.* 1997;21: 1324-1333.
76. Porcaro AB, Gilioli E, Migliorini F, et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: report of one case with review and update of the literature after a pooled analysis of 43 patients. *Int Urol Nephrol.* 2003;35: 99-106.
77. Mayer EK, Beckley I, Winkler MH. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder diagnostic and clinical implications. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4: 167-71.
78. Tamas EF, Nielsen ME, Schoenberg MP, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary tract: a clinicopathological study of 30 pure and mixed cases. *Mod Pathol.* 2007;20: 828-834.
79. Seisen T, Comperat E, Leon P, et al. Impact of histological variants on the outcomes of nonmuscle invasive bladder cancer after transurethral resection *Curr Opin Urol.* 2014;24: 524-531.
80. Savaş M, Gülüm M, Yeni E. Non-üroteliyal mesane kanserleri ve tedavisi. *Üroonkoloji.* 2. Baskı, Diñçel Ç. İzmir, Meta Basım Matbaacılık, 2013; 513-521.
81. Wasco MJ, Daignault S, Bradley D, et al. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Hum Pathol.* 2010;41: 163-171.
82. Willis DL, Porten SP, Kamat AM. Should histologic variants alter definitive treatment of bladder cancer? *Curr Opin Urol.* 2013;23: 435-443.
83. Shapur NK, Katz R, Pode D, et al. Is radical cystectomy mandatory in every patient with variant histology of bladder cancer. *Rare tumors.* 2011;22: 67-70.
84. Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol.* 2006;37: 1371-1388.
85. Williamson SR, Zhang S, Lopez-Beltran A, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features. *Am J Surg Pathol.* 2011;35: 474-483.
86. Miller JS, Epstein JI. Noninvasive urothelial carcinoma of the bladder with glandular differentiation: report of 24 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33: 1241-1248.

87. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol*. 2006;175: 881–885.
88. Bansal A, Kumar N, Sharma SC. Sarcomatoid variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *J Cancer Res Ther*. 2013;9: 571–573.
89. Kaimakliotis HZ, Monn MF, Cheng L, et al. Plasmacytoid bladder cancer: variant histology with aggressive behavior and a new mode of invasion along fascial planes. *Urology*. 2014;83: 1112–1116.
90. Amin A, Epstein JI. Noninvasive micropapillary urothelial carcinoma: a clinicopathologic study of 18 cases. *Hum Pathol*. 2012;43: 2124–2128.
91. Abdollah F, Sun M, Jeldres C, et al. Survival after radical cystectomy of nonbilharzial squamous cell carcinoma vs urothelial carcinoma: a competing-risks analysis. *BJU Int*. 2012;109: 564–569.
92. Lughezzani G, Sun M, Jeldres C, et al. Adenocarcinoma versus urothelial carcinoma of the urinary bladder: comparison between pathologic stage at radical cystectomy and cancer-specific mortality. *Urology*. 2010;75: 376–381.
93. Zaghoul MS, Nouh A, Nazmy M, et al. Long-term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients. *Urol Oncol*. 2006;24: 13–20.
94. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, et al. EAU guidelines on muscleinvasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol*. 2014;65: 778–792.
95. Lynch SP, Shen Y, Kamat A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol*. 2013;64: 307–313.

Dizin

A

A1AT, 37
Adenokanser, 37, 191
Adenovirüs, 110
Adipofilin, 36
AKT1, 4
Alfa feto protein, 37
ALK1, 38
Alum, 121
Anjiogenez, 5, 180
Aortoduodenal fistül, 113
Apoptozis, 180
Apparent difüzyon coefficient (ADC), 62
Aristolojik asit, 176
Aromatik amin, 27, 176
Aromatik hidrokarbon, 176
Arsenik, 27, 176
Arter embolizasyonu, 121
Artralji, 113
Aurora kinase A (AURKA), 73
Aurora-A, 180

B

Bacillus Calmette Guerrin (BCG), 97, 109, 182
Bağırsak anastomuzu, 121, 144

Balkan endemik nefropatisi, 176
BCL-2, 5, 180
Benzidin, 14
Bilgisayarlı tomografi, 24, 55
BT ürografi, 14, 123, 178
Biyopsi
Cold cup, 80
Frozen, 120, 130, 134
Rastgele, 81, 97
BLCA-1, 74
BLCA-4, 74

C

Caveolin-1, 36
CD138, 35
CD24, 180
CD44, 30, 32, 46
CD56, 38
CDX2, 47
Chitosan, 106
CK14, 36, 47
CK20, 30, 32, 34, 46
CK7, 34, 46
CK903, 34
Class 2 MHC, 109
C-met, 180

C-Myc, 3
Costello sendromu, 27
Cyclin 1 ekspresyonu, 21

D

Dar bant görüntüleme (NBI), 15, 22, 88
Denonviller fasyası, 130
Derin ven trombozu, 138
Desmocolin 2, 36
Divertikül içi kanser, 82
DNA metilasyon belirteçleri, 75
Doksorubisin, 97, 107, 112, 151
Dorsomedial pedikül, 132
Dosetaksel, 108

E

EGFR, 2, 190
E- cadherin, 180
Epstein Barr virus, 35
Ekstrofi vezika, 14, 191
Endometriyozis, 14
Endomisial antikor (EMA), 37, 192
Endopelvik fasya, 131, 133
Epirubisin, 107, 112
ErbB, 2
Esrar, 16
Etambutol, 113
Etoglusid, 107
Evorilimus, 5
Excision repair cross complementing 1 (ERCC1), 173

F

Farnesil transferaz inhibitörü (tipifarnib), 173
Fenasetin, 14, 176
Fenazopiridin HCL, 111
Fibroblast büyüme faktör reseptörü 3 (FGFR3),
3, 21, 75
Florokinolon, 113
Fluorescence in situ hybridization (FISH)
yönetimi, 73, 178

Fotodinamik tanı(PDD), 22, 98
Fulgurasyon, 81

G

GATA3, 36, 45
Gemsitabin, 108, 152, 155, 163, 171
Granulocyt colony stimulating factor (GCSF), 171
Granülomatöz prostatit, 112
Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-
CSF), 99
Gümüş nitrat, 106, 121

H

Hautmann poş, 141
Heksamino levunat, 15, 87, 98
Hemotoksilen eozin, 14
HER2, 2
Hiperkromazi, 30, 32
Hipoksiye duyarlı faktör (HIF), 5, 180
Histone deacetylases (HDAC), 75
HLA-DR, 109
Hobnail hücre, 37
Holmium-yag lazer, 89, 97
HPV, 14, 27, 47, 190
H-RAS, 3
Hyaluronidaz, 74

I-i

İdrar sitolojisi, 14
İğsi hücreli lezyon, 38, 194
IL-10, 99, 109
IL-12, 99, 109
IL-2, 99, 109
İmmunhistokimyasal, 32, 46
İmmunkompleks glomerülo nefrit, 113
Indiana poş, 140, 144
İnsan karsinoembriyojenik antijen ile ilişkili hücre
adezyon molekülü (CEACAM1), 75

İnterferonlar, 101, 107
 İnterferon alfa, 101, 109
 İnterferon gamma, 99
 İnterlökin-1 reseptör ilişkili kinaz 3 (IRAK-3), 75
 İntersellüler adezyon molekülü (ICAM-1), 109
 İntravenöz pyelografi, 14
 İntravenöz ürografi, 53
 İntravezikal kemoterapi, 106
 elektromotiv ilaç (EMDA), 99, 106
 erken dönem tek doz, 84, 108
 idame, 108
 komplikasyon, 111
 mikrodalga ile indüklenen hipertermi, 99, 106
 nanoteknoloji, 111
 İntravezikal immünoterapi, 109
 intravezikal BCG şeması, 98, 109
 komplikasyon, 112
 kontrendikasyon, 101
 intravezikal BCG tedavisine refrakter mesane kanseri, 120
 İyot-131-meta-iyodobenzil-guanidin (İ-131-MIBG) sintigrafisi, 195
 İzoniyazid, 112

K

K-RAS, 3
 Ki-67, 30, 34
 Kondrosarkom, 36
 Kromogranin A, 38, 194
 Karsinoid tümör, 38
 Kock poş, 140
 Karboplatin, 172, 191
 Kemoterapi
 Adjuvan kemoterapi, 23, 169
 Kemoterapi dışı diğer sistemik tedaviler, 173
 Neoadjuvan kemoterapi, 150, 163, 197
 MVAC (metotreksat, vinblastin, adriyamisin, sisplatin), 155, 168, 171
 CMV (sisplatin, metotreksat ve vinblastin), 155
 Karsinosarkom, 194
 Karsiyoembriyonik antijen (CEA), 192
 Karsinoma in situ, 22, 30, 44, 94

Kanser baskılayıcı gen, 1
 Konfokal lazer endomikroskopi (CLE), 15, 87

L

Lynch sendromu (Hereditör non polipozis kolorektal kanser), 27, 175
 Lazer, 89
 Lazer ablasyon, 97
 Leiomyosarkom, 36, 193
 Lenfadenektomi, 120
 Genişletilmiş, 120
 Pelvik lenf nodu diseksiyonu, 129, 137, 149
 Radikal nefroureterektomide, 181
 Standart, 120
 Süper genişletilmiş, 121
 Lenfoma, 195
 Lenfovasküler invazyon, 45, 94, 180
 LMWCK, 37
 Lupus vulgaris, 113

M

M. bovis, 113
 MAC387, 36
 Magnetik rezonans görüntüleme (MR), 24, 59
 Dinamik MR, 24
 Difüzyon MR, 62, 123
 MR Ürografi, 178
 MAPK, 3
 MDM2 ve MDM4, 6
 Melanoma, 38, 195
 Mesane kanser antijeni (BTA), 72
 Mesane kontraktürü, 111
 Metotreksat, 150
 Mezotelyoma, 35
 Mikroinvazyon, 32, 47
 Mikro ribonükleik asit (Mikro RNA), 75
 Mikrosatellit analiz, 74
 Mitomisin-C, 99, 106, 182
 Mitrofanoff yöntemi, 140
 Monti yöntemi, 140
 mTOR, 4
 mutL homolog 1 ve 2, 1

N

Neosistostomi, 182
 Nitrozamin, 14
 NMP-22, 14, 71
 Nöron spesifik enolaz (NSE), 194
 Nörovasküler demet (NVD), 131
 Nöroendokrin kanser, 37

O-Ö

O-toluidin, 14
 Önemi bilinmeyen atipi, 30
 Obturator refleksi, 83, 89, 97
 Obturator sinir blokajı, 83
 Oksibutin, 111
 Omental flep, 134
 Osteosarkom, 36
 Optik uyumlu tomografi (OCT), 15, 88

P

P53, 2, 30-34
 P63, 45-47
 Paklitaksel, 163
 Papillomatozis, 30
 Paraganglioma, 38, 194
 Paratiroid hormon ilişkili peptid (PTHrP), 191
 Paradoksal farklılaşma, 32
 PAX-2, 47
 PAX-8, 47
 Periyodik asit shift (PAS), 192
 Pirazinamid, 113
 Plazmakinetik yöntem, 89
 Poligonal hücreler, 37
 Posterolateral pedikül, 130
 Potasyum titanil fosfat, 89, 97
 Pozitron emisyon tomografi, 24, 67, 123
 Propantelin bromür, 111
 Prostat spesifik asit fosfataz (PSAP), 47
 Prostatik invazyon, 23, 42, 143
 Protoonkogen, 1
 PSA, 47
 Psödokarsinomatoz hiperplazi, 28

PTEN, 5
 Puboüretral suspensuar ligaman, 133
 PUNLMP, 19, 31, 39

R

Radyoterapi, 159, 183
 Eksternal beam (EBRT), 154
 Palyatif, 121
 Rabdomyosarkom, 35, 36
 Radikal nefroüretrektomi, 180
 Laparoskopik, 181
 İntussepsiyon, 181
 Pluck, 181
 RALGEF, 3
 Raman spectroscopy (RS), 87
 Retinoblastom, 2, 5, 27
 Rifampisin, 112-113

S-Ş

S100p, 36, 45, 46
 Santorini dorsal venöz pleksusu, 132
 Sarkomatoid kanser, 36, 194
 Selenyum, 16
 Siklofosamid, 14
 Sinsityotrofoblastik hücre, 33
 Sisplatin, 150-155, 163, 171
 Sistektomi
 Parsiyel sistektomi, 42
 Radikal sistektomi, 101, 119
 Gece inkontinansı, 145
 Hayat kalitesi, 144
 Kadınlarda, 132
 Komplikasyon, 121
 Kurtarma, 120, 152
 Laparoskopik, 121, 128
 Patoloji raporu, 23, 45
 Robotik, 121, 137
 Sinir koruyucu, 132
 Sistoskopi, 15, 72
 Bükülebilir, 82
 Floresans sistoskopi, 15, 87
 Sitokeratin, 45

Sitoloji, 72, 81, 123
 Skuamöz hücreli kanser, 36, 190
 Smoothelin, 47
 Spesifik LINE-1 element, 75
 Standartize update value (SUV), 67
 Steroid, 112, 113
 Stromal desmoplazi, 45
 Studer poş, 142
 Survivin proteini, 6, 74, 180
 Sinaptofizin, 38
 Şistozomiyazis (*Schistosoma hematobium*), 14, 27, 36, 191
 SOX1, 75

T

Trimodal tedavi, 151,
 Telomeraz, 74
 Temsirolimus, 173
 Ters polarite, 35
 Thulium:YAG, 89
 Tiotepa, 107
 Tirozin kinaz, 3
 Transüretal rezeksiyon (TUR-TM), 41, 79, 96, 149
 en bloc rezeksiyon, 82, 86
 komplet TUR-TM, 86
 patoloji raporu, 23, 44
 perforasyon, 80, 83, 97
 Re-TUR, 22, 96, 193
 Trombomodilin, 45, 46
 Tüberkülin deri testi (PPD), 113
 Tüberküloz, 14
 Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), 99, 109

U-Ü

Ubiquitin, 6

Ultrasonografi, 14, 24, 54
 Üroplakin III, 33, 36, 45, 191
 Üreteliyal displazi, 19, 28
 Üreteliyal papillom inverted tip, 19
 Üreteliyal papillom, 19, 30
 Üretero-intestinal anostomoz, 144
 Üreterorenoskopi, 182
 Üreteroüreterostomi, 182
 Üriner Diversiyon, 137
 nonkontinan kutanöz diversiyon (NKD), 139
 kontinan ortotopik diversiyon (KOD), 141
 kontinan kutanöz diversiyon (KKD), 140
 preoperatif hazırlık, 138

V

Valrubisin, 107, 112
 Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), 5
 Vinblastin, 150
 Von-Brunn adacıkları, 20, 34

Y

Yüksek dereceli prostatik intraepitelial neoplazi (HPIN), 41
 Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMWCK), 46

Z

Zellballen, 38
 5-amino levunik asit (5-ALA), 15, 87
 5 fluorourasil (5FU), 151
 18 F-fluorodeoxyglucose, 24, 67

