



# Üroonkoloji El Kitabı

Editörler

**Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Yiğit AKIN**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı

**TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 17**

© 2018 Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Tüm hakları saklıdır.

Üroonkoloji El Kitabı

Editörler: Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN, Doç. Dr. Yiğit AKIN

**ISBN: 978-605-83191-7-2?????????**

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 17

<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–İstanbul
<i>Matbaa Sertifika No</i>	: 12565
<i>Sayfa Tasarımı - Düzenleme</i>	: Nobel Tıp Kitabevleri
<i>Baskı Tarihi</i>	: Ocak 2018 - 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](http://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 “Üroonkoloji El Kitabını” üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma 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 Hastalığının Tedavisi”, “Robotik Cerrahi Güncelleme”, “Uretra Darlığı Tedavi Güncelleme”, Nöroürolojide “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, “Pratik Ürodinami El Kitabı”, Androlojide “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı”, Üroonkolojide, “Mesane Kanseri Güncelleme”, “Böbrek Kanseri Güncelleme”, “Testis Kanseri”, “Ürolojide Tıp Hukuku”, TÜAK / Türkiye ESRU “Asistan El Kitabı”, “Ürolojide Lazer Kullanımı”, “Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi”, “Çocuk Ürolojisi Güncelleme”, “Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu”, 2016 EAU Güncelleme Kılavuzu ve 2017 EAU Güncelleme Kılavuzunu kullanıma sunmuştur.

“Cerrahi Sanatı El Kitabı”, Üroonkolojide “Prostat Kanseri Güncelleme”, eserlerini de en kısa sürede kullanıma sunacaktır.

“Üroonkoloji El Kitabı”, Prof. Dr. Sakıp Erturhan ve Doç. Dr. Yiğit Akın editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına 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. M. Önder Yaman**

Türk Üroloji Derneği Başkanı



# Önsöz

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Üroonkoloji, içerik olarak ürolojinin en geniş alana yayılmış alt birimi olma özelliği taşımaktadır. Buna paralel olarak da tanı ve tedavi aşamasında hızlı değişen ve gelişen bir süreç yaşanmaktadır. Üroonkoloji El Kitabı'mızın temel amacı da, bu dinamik süreç içerisinde, evrensel bilgiler ışığında, tüm meslektaşlarımıza üroonkoloji ile ilgili temel, yeni ve güncel bilgileri ulaştırmaktır.

Kitap içeriğine; ürolojide en sık görülen 4 kanser türü (böbrek, prostat, mesane ve testis) ve ek olarak üst üriner sistem ürotelyal kanserleri alınmış olup, nadir görülen diğer kanserler ( penis, üretra ve çocukluk çağı kanserleri) dahil edilmemiştir.

Üroonkoloji El Kitabı, üroloji uzmanlarının günlük pratiklerinde yararlanmalarına yönelik spot bilgiler içermek üzere hazırlanmıştır. Bu bağlamda, yoğun literatür verilerine veya üroonkolojinin moleküler genetik konularına girilmeden kısa ve anlaşılır bir dil ile üroonkolojik bilgilerin paylaşılması planlanmıştır. Ayrıca her bölüm içerisinde ameliyat fotoğraflarını da içeren "adım adım operasyon tekniği" başlığı altında operasyonlara ait özet bilgiler sunulmuştur. Bu sayede Üroonkolojik ameliyatlara yeni başlayacak araştırma görevlilerine, mevcut kitabın ilk başvuru kitabı olması hedeflenmiştir. İlaveten olası komplikasyonların engellenmesinin veya başa çıkma yöntemlerinin anlatılmasının, postoperatif takip parametrelerinin detaylandırılmasının üroloji uzmanlarımıza ışık tutacağı inancındayız.

Kırk yedi bölümden oluşan kitabımızın yazım aşamasında, tüm Türkiye'ye dağılmış 73 yazar görev almış olup, emeği geçen tüm meslektaşlarımıza teşekkür ederiz. Ayrıca kitabın yazım ve basım aşamalarında her türlü maddi ve manevi desteklerini aldığımız Türk Üroloji Derneği'nin Başkanı Sayın Prof. Dr. Önder Yaman ve Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü Sayın Prof. Dr. Ateş Kadioğlu'na teşekkürü bir borç biliriz.

**Prof. Dr. Sakıp Erturhan**

**Doç. Dr. Yiğit Akın**



# İçindekiler

## Bölüm 1

### Adrenal Tümörleri: İnsidans ve Sınıflama Adrenal Tümörleri: İnsidans ve Sınıflama . . . . .

Mesut TEK, Erdem AKBAY

1

## Bölüm 2

### Adrenal Tümörlerinde Klinik Görünüm, Tanı ve Evreleme Aşamasında Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirme . . . . .

Barış Önder PAMUK, Hüsnü YILMAZ

9

## Bölüm 3

### Adrenal Tümörleri: Adım Adım Adrenalektomi . . . . .

Çağrı GÜNERİ, Serkan ALTINOVA

25

## Bölüm 4

### Benign ve Malign Adrenal Tümörlerinde Parsiyel Adrenalektomi. . . . .

Sinan ÇELEN, İsmet YAVAŞCAOĞLU

37

## Bölüm 5

### Adrenal Tümörleri - Postoperatif Komplikasyonlar ve Yönetimi . . . . .

Bülent KATI, Ercan YENİ

43

## Bölüm 6

### Böbrek Tümörleri: İnsidans, Etiyoloji ve Risk Faktörleri . . . . .

Ferhat ATEŞ, Furkan DURSUN

49

## Bölüm 7

### Böbrek Tümörleri Klinik Görünüm, Tanı ve Evreleme . . . . .

Uğur BALCI

57

## Bölüm 8

### Adım Adım Radikal Nefrektomi . . . . .

Uğur BOYLU, Ahmet BİNDAYI

65

## **Bölüm 9**

**Adım Adım Parsiyel Nefrektomi . . . . .** 71  
Muhammed Ersagun ARSLAN, Ali Fuat ATMACA

## **Bölüm 10**

**Böbrek Tümörleri: Metastatik Hastalıkta Yönetim . . . . .** 85  
Volkan SELMİ, Hasan BAKIRTAŞ

## **Bölüm 11**

**Böbrek Tümörlerinde İmmünoterapi . . . . .** 97  
Mehmet AKTAŞ, Yaşar BOZKURT

## **Bölüm 12**

**Böbrek Tümörlerinde Moleküler Hedefe Yönelik Tedaviler . . . . .** 103  
Mustafa YILDIRIM

## **Bölüm 13**

**Böbrek Tümörleri: Prognoz ve Hasta Takibi . . . . .** 113  
İlke Onur KAZAZ, Ahmet Serdar TEOMAN

## **Bölüm 14**

**Mesane Kanseri: İnsidans, Etiyoloji ve Risk Faktörleri . . . . .** 121  
Özgür Haki YÜKSEL, Ayhan VERİT

## **Bölüm 15**

**Mesane Kanseri: Klinik Görünüm, Tanı ve Evreleme Aşaması . . . . .** 129  
Ali ÇİFT, Mehmet Özgür YÜCEL

## **Bölüm 16**

**TUR-M Teknik Detaylar . . . . .** 137  
Ömer Onur ÇAKIR, Atilla SEMERCİÖZ

## **Bölüm 17**

**Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri: Tedavi, Takip ve  
Nüks Durumunda Geliştirilecek Stratejiler. . . . .** 147  
Sakıp ERTURHAN

## **Bölüm 18**

**Kas İnvazif Mesane Kanseri: Neoadjuvan-Adjuvan Kemoterapi ve  
Mesane Koruyucu Yöntemler . . . . .** 155  
Evren SÜER, Kadir TÜRKÖLMEZ



**Bölüm 19****Erkeklerde Radikal Sistoprostatektomi ve Lenfadenektomi . . . . .161**

Sakıp ERTURHAN

**Bölüm 20****Kadın Sistektomisinde Adım Adım Cerrahi Teknik . . . . .167**

Barış ESEN, Evren SÜER

**Bölüm 21****Hangi Hastaya Hangi Diversiyon Modeli? . . . . .173**

Mesut TEK, Murat BOZLU, Erdem AKBAY

**Bölüm 22****Sistektomi Sonrası Komplikasyonlarla Başa Çıkma . . . . .187**

Bülent AKDUMAN

**Bölüm 23****Kas İnvaziv Mesane Kanseri: Postoperatif Hasta Yönetimi ve Takip . . . . .197**

Zafer DEMİRER, Şeref BAŞAL

**Bölüm 24****Prostat Kanseri: Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Risk Faktörleri. . . . .207**

Aliseydi BOZKURT, Erkan HİRİK

**Bölüm 25****Prostat Kanseri: Klinik Görünüm, Tanı ve Evreleme Aşamaları . . . . .215**

Caner Buğra AKDENİZ, Oktay ÜÇER

**Bölüm 26****Transrektal Ultrasonografi Kılavuzluğunda Yapılan****Prostat Biyopsisinde Teknik Detaylar. . . . .225**

Murat BOZLU, Mesut TEK

**Bölüm 27****Prostat Kanserinde Multiparametrik MR Eşliğinde Biyopsi, Tanı,****Evreleme ve Takipteki Yeri. . . . .231**

Işıl Başara AKIN, Yiğit AKIN, Yılmaz ASLAN

**Bölüm 28****Prostat Kanserinde Risk Sınıflaması. . . . .243**

Haluk ŞEN

**Bölüm 29****Aktif İzlem İçin Uygun Hasta Seçimi ve Sonuçları** . . . . .247

Evren SÜER

**Bölüm 30****'Adım Adım' Radikal Prostatektomi** . . . . .251

Akif ERBİN, Murat BİNBAY

**Bölüm 31****Organa Sınırlı Prostat Kanserinde Radyoterapi - Brakiterapi - HIFU - Kriyoterapi** . . . . .269

Zülfü SERTKAYA, Orhan KOCA

**Bölüm 32****Küratif Tedaviler Sonrası Nüks Durumunda Hasta Yönetimi** . . . . .275

Bilal GÜNAYDIN, Asıf YILDIRIM

**Bölüm 33****Prostat Kanseri: Lokal İnvaziv Hastalıkta Hormonoradyoterapi** . . . . .281

Ferhat ATEŞ, Şeref BAŞAL

**Bölüm 34****Lokal İleri Evre Prostat Kanseri: Cerrahi Tedavi** . . . . .289

Hüseyin Cihan DEMİREL, Ahmet Tefvik ALBAYRAK

**Bölüm 35****Hormona Duyarlı Metastatik Prostat Kanserinde Hormonoterapi ve Kemik Koruyucu Tedaviler** . . . . .295

Tayyar Alp ÖZKAN, Oğuz Özden CEBECİ

**Bölüm 36****Kastrasyon Rezistan Prostat Kanseri Tanımı ve Yönetimi** . . . . .305

Sakıp ERTURHAN

**Bölüm 37****Testis Tümörleri: İnsidans, Risk Faktörleri ve Etiyoloji** . . . . .311

Necip PİRİNÇÇİ, Fatih FIRDOLAŞ

**Bölüm 38****Testis Tümörleri: Klinik Görünüm, Tanı ve Evreleme Aşaması** . . . . .319

Ercüment ULUSOY, Mesut TEK

**Bölüm 39**

**Adım Adım Testis Tümörü Cerrahi Tedavisi** . . . . .329  
Zülfü SERTKAYA, Orhan KOCA

**Bölüm 40**

**Testis Tümörlerinde Cerrahi Sonrası Takip** . . . . .339  
Eyyüp Sabri PELİT, Halil ÇİFTÇİ

**Bölüm 41**

**Testis Tümörleri: Orşiektomi Sonrası Adjuvan Tedavi Algoritması** . . . . .345  
Murat TÜKEN, Emrah YÜRÜK

**Bölüm 42**

**Testis Tümörleri: Adjuvan Tedavi Sonrası Değerlendirme ve Takip** . . . . .359  
Mustafa KADIHASANOĞLU, Emin ÖZBEK

**Bölüm 43**

**Üst Üriner Sistem Tümörleri: İnsidans, Etiyoloji, Risk Faktörleri** . . . . .371  
Muharrem BATURU, Mehmet SOLAKHAN, Ömer BAYRAK

**Bölüm 44**

**Üst Üriner Sistem Ürotelyal Tümörleri: Klinik Görünüm, Tanı ve Evreleme** . .375  
Gökhan SÖNMEZ, Abdullah DEMİRTAŞ

**Bölüm 45**

**Üst Üriner Sistem Ürotelyal Tümörleri: Endoskopik Tedaviler ve Sonuçları** . .381  
İlker SEÇKİNER

**Bölüm 46**

**Üst Üriner Sistem Ürotelyal Tümörleri: Adım Adım Nefroureterektomi Tekniği** . . . . .387  
Osman KÖSE, Yiğit AKIN

**Bölüm 47**

**Üst Üriner Sistem Ürotelyal Tümörleri: Primer Tedavi Sonrası Hasta Yönetimi** . . . . .395  
Erhan ATEŞ, Yiğit AKIN

**DİZİN** . . . . .401



# Yazarlar\*

**Prof. Dr. Erdem AKBAY**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Dr. Caner Buğra AKDENİZ**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Prof. Dr. Bülent AKDUMAN**

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Doç. Dr. Yiğit AKIN**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Uzm. Dr. Işıl Başara AKIN**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyoloji A.D.

**Dr. Mehmet AKTAŞ**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Dr. Ahmet Tevfik ALBAYRAK**

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Serkan ALTINOVA**

Liv Hospital Ankara, Üroloji Kliniği

**Dr. Muhammed Ersagun ARSLAN**

SBÜ Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Yılmaz ASLAN**

SBÜ Ankara Numune Eğitim Araştırma  
Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Yrd. Doç. Dr. Erhan ATEŞ**

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Doç. Dr. Ferhat ATEŞ**

SBÜ Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi

**Prof. Dr. Ali Fuat ATMACA**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Ankara Atatürk EAH,  
Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Hasan BAKIRTAŞ**

Memorial Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Uğur BALCI**

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Şeref BAŞAL**

SBÜ Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi

**Uzm. Dr. Muharrem BATURU**

Viranşehir Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Ömer BAYRAK**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

\*Soyadı Sıralamasına Göre

**Doç. Dr. Murat BİNBAŞ**

Memorial Şişli Hastanesi Üroloji Kliniği

**Dr. Ahmet BİNDAYI**

SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Uğur BOYLU**

SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Üroloji Kliniği

**Yrd. Doç. Dr. Aliseydi BOZKURT**

Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Doç. Dr. Yaşar BOZKURT**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Prof. Dr. Murat BOZLU**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Uzm. Dr. Oğuz Özden CEBECİ**

Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi,  
Üroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Ömer Onur ÇAKIR**

SBÜ Bağırcılar Eğitim Araştırma Hastanesi  
Üroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Sinan ÇELEN**

Afyonkarahisar Sandıklı Devlet Hastanesi

**Yrd. Doç. Dr. Ali ÇİFT**

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Uzm. Dr. Hüseyin Cihan DEMİREL**

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Üroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Zafer DEMİREL**

Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi,  
Üroloji Servisi

**Doç. Dr. Abdullah DEMİRTAŞ**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Dr. Furkan DURSUN**

SBÜ Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi

**Dr. Akif ERBİN**

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Dr. Barış ESEN**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Doç. Dr. Fatih FIRDOLAŞ**

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Uzm. Dr. Bilal GÜNAYDIN**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi  
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Üroloji A.D.

**Uzm. Dr. Çağrı GÜNERİ**

Liv Hospital Ankara, Üroloji Kliniği

**Yrd. Doç. Dr. Erkan HİRİK**

Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Uzm. Dr. Mustafa KADIHASANOĞLU**

İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi  
Üroloji Kliniği

**Yrd. Doç. Dr. Bülent KATI**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Yrd. Doç. Dr. İlke Onur KAZAZ**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Doç. Dr. Orhan KOCA**

SBÜ Tıp Fakültesi, Haydarpaşa Numune  
SUAM, Üroloji Anabilim Dalı

**Yrd. Doç. Dr. Osman KÖSE**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Doç. Dr. Emin ÖZBEK**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Uzm. Dr. Tayyar Alp ÖZKAN**

Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi  
Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Barış Önder PAMUK**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları A.D., Endokrinoloji B.D.

**Yrd. Doç. Dr. Eyyüp Sabri PELİT**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Doç. Dr. Necip PİRİNÇÇİ**

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Prof. Dr. İlker SEÇKİNER**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Uzm. Dr. Volkan SELMİ**

İğdır Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Atilla SEMERCİÖZ**

SBÜ Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi  
Üroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Zülfü SERTKAYA**

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Yrd. Doç. Dr. Mehmet SOLAKHAN**

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Dr. Gökhan SÖNMEZ**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Uzm. Dr. Evren SÜER**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Yrd. Doç. Dr. Haluk ŞEN**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Yrd. Doç. Dr. Mesut TEK**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Dr. Ahmet Serdar TEOMAN**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Uzm. Dr. Murat TÜKEN**

SBÜ Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi  
Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Kadir TÜRKÖLMEZ**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Prof. Dr. Ercüment ULUSOY**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Yrd. Doç. Dr. Oktay ÜÇER**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Prof. Dr. Ayhan VERİT**

SBÜ İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. İsmet YAVAŞCAOĞLU**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Prof. Dr. Ercan YENİ**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Doç. Dr. Mustafa YILDIRIM**

Bahçeşehir Üniversitesi İç Hastalıkları A.D.  
Medikal Onkoloji B.D.

**Prof. Dr. Asif YILDIRIM**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi  
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Üroloji A.D.

**Dr. Hüsnü YILMAZ**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları A.D., Endokrinoloji B.D.

**Yrd. Doç. Dr. Mehmet Özgür YÜCEL**

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji A.D.

**Uzm. Dr. Özgür Haki YÜKSEL**

SBÜ İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Emrah YÜRÜK**

SBÜ Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi  
Üroloji Kliniği



# Adrenal Tümörleri: İnsidans ve Sınıflama

# 1

Mesut TEK, Erdem AKBAY

## Giriş

Adrenal bezler ürettikleri çeşitli hormonlar ile vücudun metabolizmasını, su ve elektrolit dengesini ve strese karşı verilen katekolamin cevabını düzenleyen endokrin organlardır.

Adrenal bezler ve fizyolojik görevleri ile ilgili ilk veriler 16. Yüzyılda Eustachius'un anatomi kitabında bahsettiği bilgilere dayanmakta olup günümüzde adrenal bez salgılarının ayrıntılı biyokimyasal değerlendirilmesi ve ileri radyolojik görüntüleme yöntemlerine kadar uzanan önemli gelişmeler sağlanmıştır. Her ne kadar adrenal bezlerin varlığı ve korteks medulla ayırımı çok önceden bilirse de adrenal bezin fonksiyonunun önemi Addison tarafından 1855 yılında tüberküloza sekonder adrenal yetmezlik nedeniyle ölümlerin bildirilmesine kadar yeterince anlaşılamamıştır. Yine bu yıllarda Brown-Sequard tarafından hayvanlarda her iki taraflı adrenal bezlerin çıkartılması, adrenal bezlerin hayati önemini ortaya koymuştur.

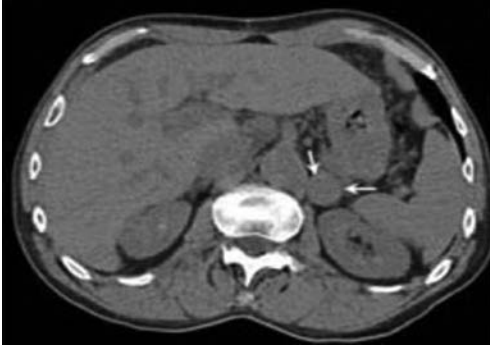
Adrenal bezin hiperfonksiyonuna ait çalışmalar ilk olarak Cushing tarafından 1912 yılında 11 hastada rapor edilmiş ancak 1932 yılında

pituitar adenoma bağlı Cushing Sendromu olarak tanımlanan klasik bulguların yayınlanmasına kadar tam olarak tanımlanamamıştır.

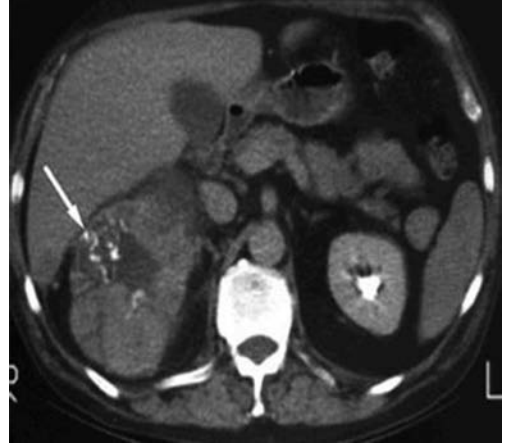
## ADRENAL KİTLELER

Adrenal kitleler; benign, fonksiyon vermeyen kortikal adenomlardan, fonksiyon veren adenomlara, adrenokortikal kansellere ve adrenal metastazlara kadar uzanan geniş bir yelpazede ortaya çıkabilmektedir. Hormon salgılayıp, salgılamalarına göre sekretuar ve non-sekretuar, ya da patolojik yapılarına göre benign ya da malign olarak sınıflandırılabilirler. Sekretuar tümörler, salgıladıkları hormon türüne göre farklı klinik prezentasyonlarla karşımıza çıkabilmektedir.

Adrenal kitlelerin büyük çoğunluğu benign adrenal hastalık kuşkusunu yok iken, çeşitli sebepler ile yapılan batın görüntüleme yöntemleri veya abdominal laparotomi esnasında tesadüfen saptanmaktadır. Radyolojik muayene sırasında tesadüfen bulunan 1 cm'den daha büyük olan bu lezyonlara adrenal insidentaloma denilmektedir ve görüntüleme yöntemlerin-



**Resim 1.** Sol adrenalde 2,2x1,4 cm'lik düşük yağ içeriği bulunan adenoma ait Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü.



**Resim 2.** Sağ sürrenal fossada kalsifiye solid ve kistik componentler içeren kontrast tutulumu gösteren adrenal kitle (Patoloji sonucu Adrenokortikal karsinomla uyumlu).

deki teknolojik gelişmeye ve bu yöntemlerin yaygınlaşmasına bağlı olarak insidental olarak saptanan adrenal kitleler giderek artan oranlarda karşımıza çıkmaktadır. Bu kitlelerin büyük çoğunluğunu, fonksiyon özelliği göstermeyen adenomlar oluşturmasına rağmen, potansiyel letal bir kanser veya fonksiyon gösteren endokrin bir tümör de olabilmektedirler. Adrenal kitesi olan bir hastada cevap bulunması gereken iki temel soru; Adrenal kitle benign mi yoksa malign midir? Hormon aktif mi yoksa değil midir?

Benign adenomlar genellikle bilgisayarlı tomografide (BT) düzgün sınırlı, homojen görünümde ve sıklıkla 4 cm'den küçük lezyonlar olarak saptanmaktadır (**Resim 1**). Ancak kitlenin radyolojik olarak benign ya da malign ayırımının yapılması her zaman mümkün olamamaktadır. Kitlenin boyutu ve görünümü tedavi planlanmasında önemli bulgular olup, 4 cm'nin altındaki kitlelerin %98'i benign olarak bildirilmektedir. Adrenal kitlelerde boyut dışında; kitlenin konturları ve dansitesi gibi bulgular da benign-malign ayırımında yardımcı rol oynamaktadır (**Resim2**).

Adrenal kitle prevalansı, değişik serilerde farklı oranlarda bildirilmekte olup çalışmaya alınan grubun özelliklerine ve kabul edilen tanı kriterlerine göre değişiklik gösterebilmektedir. Otopsi serilerinde saptanan adrenal kitle oran-

ları %1-8,7 olarak bildirilmektedir. Farklı klinik çalışmalarda orta yaş grubunda adrenal kitle insidansı %4 civarında saptanırken, bu oranın yaşlı populasyonda %10'un üzerinde olabileceği bildirilmektedir.

Uygulanan tekniğin yanı sıra adrenal insidentaloma vakalarında prevalans yaş ile birlikte artmaktadır. Genç yaşlarda görülme sıklığı %0,2 civarında bulunurken, orta yaşlarda bu oran %3'lere varmakta ve ileri yaşlarda %10 oranında bildirilmektedir. İnsidental adrenal kitleler otopsi serilerinde daha fazladır. 739 otopsilik bir seride 2 mm ile 4 cm arasında adrenal kitle normotansif hastaların %9'unda ve hipertansif hastaların %12'sinde bildirilmektedir. Adrenal insidentalomalara en sık 5. ve 7. dekadlarda rapor edilmektedir. Adrenal kitleler, vakaların %50-60'ında sağ adrenal bezde, %30-40 sol adrenal bezde ve %10-15 oranında ise bilateral olarak tespit edilmekte olup kadın erkek cinsiyet farkı genel olarak görülmemektedir.

## Etiyoloji

Adrenal insidentalomaların büyük kısmı benign kitlelerdir. Farklı çalışmalarda Feokromo-

**TABLO 1.** Adrenal İnsidentaloma Nedenleri ve Sıklığı

Patoloji	Ortalama (%)	Dağılım
Adenom	55	49-69
Non fonksiyone	69	52-75
Kortizol sekrete eden	10	1-15
Aldosteron sekrete eden	6	2-7
Feokromasitoma	10	11-23
Karsinoma	11	1,2-12
Miyelolipom	8	7-15
Kist	5	4-22
Ganglionöroma	4	0-80
Metastaz	7	0-21

sitoma sıklığı %1.5 ile %23 arasında bildirilirken, adrenokortikal karsinom %1.2 ile %12 oranlarında bildirilmektedir. Adrenal bezlerde gözlenen metastatik tümörlerin primeri sıklıkla akciğer kanseri, meme kanseri, böbrek kanseri, melanoma ve lenfoma olarak bildirilmektedir. Onkoloji serilerinde adrenal metastazlar %50-75 olarak bildirilmektedir. İnsidental olarak saptanan adrenal kitlelerin %15 kadarı bilateral adrenal kitlelerdir. Bunların çoğunluğu adrenal bezlerin metastatik veya infiltratif hastalıkların tutulumu, konjenital adrenal hiperplazi, bilateral kortikal adenomalar ve ACTH bağımsız makronodüler adrenal hiperplazilerdir. Adrenal insidentaloma nedenleri ve oranları **Tablo 1**'de gösterilmektedir.

## Adrenal adenomlar

Benign nonfonksiyone adenomlar sıklıkla herhangi bir nedenle çekilen BT görüntülemeye saptanan düzgün sınırlı, homojen görünümlü ve 4 cm' den küçük lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Benign non fonksiyone adenomların prevalansı onkoloji dışı ve genel hasta populasyonunda %36-94 gibi geniş bir

aralıkta bildirilmektedir. 3868 vakalık adrenal insidentaloma serisinde non fonksiyonel kitle oranı %71,2 olarak bildirilmiştir. Bir başka seri de İtalya'dan bildirilmiş olup 1004 olguda kitlelerin %85'i non fonksiyone, %9,2'si subklinik Cushing, %4,2'si feokromositoma ve %1,6'sı ise aldosteron salgılayan tümör olarak rapor edilmiştir. Adrenalektomi uygulanan 380 vakalık bir başka seride ise olguların %52'si kortikal adenom, %12'si kortikal karsinom ve %11'i ise feokromasitoma olarak rapor edilmiştir.

Adrenal adenomlar hormon salgılamadıkları ve çok büyük boyutlara ulaşmadıkları sürece klinik bulgu vermezler ve başka abdominal patolojiler araştırılırken rastlantısal olarak tespit edilirler. Hormonal olarak aktif adenomlar ise kortizol, seks hormonu, veya aldosteron salgılayabilirler ve salgıladıkları bu hormonlara göre sırasıyla Cushing sendromu, virilizasyon ve hiperaldosteronizm gibi klinik sonuçlara neden olurlar. Eğer birden fazla hormon salgılanıyorsa bu durum kitlenin malign olma olasılığını artırmaktadır.

Adrenal kitleler yapısal orijinlerine göre ise 3 grupta toplanırlar:

- Medüller Tümörler
- Kortikal Tümörler
- Bağ Dokusu ve Vasküler orijinli Tümörler

## A. Adrenomedüller Tümörler Feokromasitoma

Adrenal insidentalomalı hastaların yaklaşık %3-10'unda feokromositoma bulunabilir. Adrenal kitlesi olanlarda, klinik olarak sessiz feokromositoma olabileceğinden bütün hastalarda feokromositoma, endokrin testlerle mutlaka ekarte edilmelidir. Feokromositoma vakalarının çoğunluğu (%86) sporadik olup %14 ailesel sendromlarla birlikte olabilir. Vakaların %10' u bilateral yerleşimli olabilir. Feokromositoma tanısı 24 saatlik idrarda serbest katkolaminler

(norepinefrin ve epinefrin) veya katokalamın metabolitlerinin (VMA, serbest veya total metanefrinler) artmış seviyeleri ile gösterilebilir. Sensitivitesinin düşüklüğü ve yanlış pozitif sonuç oranının yüksekliği nedeniyle plazma katokalamın ölçümü önerilmemektedir. Görüntüleme yöntemlerinde subklinik feokromositoma şüphesi yüksek, fakat 24 saatlik idrar analizlerinde sonuç normal geliyorsa fraksiyone serbest plazma metanefrinlerinin ölçümü faydalı olabilir. Yüksek plazma fraksiyone metanefrinlerinin feokromositoma için sensitivitesi yüksek olmasına rağmen (%98–100) spesivitesi düşüktür (%85–89). Fraksiyone plazma metanefrin ölçümü sadece yüksek feokromositoma şüphesi olan hastalarda, yanlış pozitif sonucu en aza indirmek amacıyla önerilmektedir. Feokromositomalar sporadik olabilecekleri gibi herediter de olabilir. Herediter feokromositomalar Multibl Endokrin Neoplazi (MEN) Tip 2, nörofibromatozis ve Von Hippel Lindau ile birlikte olabilir. Bu nedenle aile hikayesi dikkatli bir şekilde alınmalıdır.

## B. Adrenal korteks lezyonları

Adrenal korteks lezyonları non-fonksiyone olabildiği gibi kortizol veya aldosteron salgılayabilir. Androjen salgılayan adrenal insidentalomalar nadir görülür ve genellikle maligndir. Asemptomatik insidental adrenal kitlelerin büyük çoğunluğunu adenomlar oluştururlar.

### 1. Primer aldosteronizm

Adrenal korteksin aldosteron salgılayan tümörleri genellikle 2 cm' den küçüktür ve adrenal insidentalomaların %1,6-3,8'ni oluştururlar. Adrenal kitlesi olan hipertansiyonlu hastalarda primer hiperaldosteronizm araştırılmalıdır. Hipertansiyonu olan vakalarda plazma potasyum (K) ve renin aldosteron düzeyine bakılmalıdır. Plazma aldosteron / plazma renin aktivitesi oranı 30 ve üzerinde ve plazma aldosteron düzeyi

0,5 nmol/L ve üzerinde olan vakalarda otonom aldosteron salınımı olduğu düşünülmelidir. Conn sendromu adı da verilen tek taraflı aldosteron sekrete eden adonom varlığında hastaların %50'sinde hipokalemi vardır. Familial hiperaldosteronizm tip II'nin bir kısmında görülebilir. Tedavisi cerrahidir.

### 2. Kortizol aşırı yapımı: Subklinik Cushing Sendromu

Cushing sendromunun (CS) klinik bulguları olmaksızın hafif hiperkortizoleminin olduğu bir durumdur. Adrenal insidentalomalarda tespit edilen fonksiyonel anormalliklerin en sık olanıdır (%5-8). Subklinik CS da biyokimyasal olarak CS vardır, ancak klinik olarak bulgu yoktur. Subklinik CS' lu hastalarda Cushing sendromunun yaygın belirtilerinin çoğunun olmamasına rağmen devamlı endojen kortizol salgılanmasının bazı klinik yansımaları vardır. Subklinik CS hastalarda hipertansiyon obezite, dislipidemi, Diabetes Mellitus, ateroskleroz gibi metabolik durumlar aynı yaş ve cins normal popülasyona göre daha fazla görülür. Adrenal insidentalomaya bağlı subklinik CS tespit edilen 28 vakanın, 100 normal hasta ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; subklinik CS'lu hastalarda hipertansiyon, dislipidemi, bozulmuş glikoz toleransı veya Tip 2 Diabetes Mellitus ve ateroskleroz bulgularının daha fazla bulunduğu bildirilmektedir.

Asemptomatik adrenal insidentalomalı hastalarda idrar serbest kortizolu, gece tükrük kortizolu ve/veya deksametazon supresyon testi (DST) (1 mg ve 2 mg) tarama olarak kullanılır. Bazı otörler baskılanmış plazma kortizol seviyesi için limit değerini 5 alırken, hassasiyeti artırmak için diğer bazıları 1,8 µg/dl sınırını tercih etmektedirler. DST sonrası kortizol <1.8 µg/dl gelirse Cushing dışlanabilir. DST sonrası kortizol > 5 µg/dl subklinik Cushing düşünülebilir. Eğer DST sonrası kortizol 1.8-5 µg/dl arasında

gelmişse klinik bulgulara göre değerlendirilmek gerekir. Subklinik Cushing şüphesi varsa ilave testler yapmak gerekir. Cushing sendromu tanısı için henüz bir görüş birliği yoktur. Eğer test sonucu pozitif çıkmış ise otonomiye doğrulamak için düşük (2 gün 2 mg) ve yüksek doz (8 mg tek doz) supresyon testlerinin de yapılması gerekir. Adrenal insidentalomalı geniş bir seride; subklinik CS'lu hastaların hormonal değerlendirmede: %79'unda düşük bazal ACTH sekresyonu, %73'ünde 1 mg deksametazon sonra kortizolda yetersiz baskılanma, %75'inde subnormal üriner kortizol sekresyonu, %43'ünde bozulmuş kortizol sirkadiyen ritmi ve %55'inde CRH'ya körelmiş ACTH cevabı bildirilmektedir. Subklinik Cushingli hastalar unilateral adrenaloktomiye verilmeli midir? Subklinik CS'lu hastaların ameliyatları konusunda mutlak bir fikir birliği yoktur. Hiperkortizoleminin uzun süreli komplikasyonlarından korumak için hastaların opere edilmeleri düşünülebilir. Ancak hangi hastaların ileride aşikar CS'na dönüşeceğini belirlemek mümkün değildir. Farklı görüşler olmakla birlikte genç hastalarda ve otonom glukokortikoid sekresyonuna katkıda bulunacak hastalığı (son zamanlarda başlayan hipertansiyon, diyabet, obesite ve düşük kemik kitlesi gibi) olanlar ve gecelik deksametazon supresyon test ve iki günlük yüksek doz deksametazon supresyon testinde yetersiz baskılanması olanlarda adreneloktemi düşünülebilir.

Subklinik CS'lu hastalarda adrenal yetmezlik, hemodinamik krizler ve ölüm riskleri nedeniyle perioperatif glukokortikoid koruması yapılmalı ve hipotalamo-hipofizer adrenal aksı toparlanıncaya kadar izlenmelidir.

### 3. Androjen salgılayan adrenal tümörler

Benign veya malign olabilmekle birlikte daha sıklıkla adrenal karsinomlar tarafından andro-

jen salgılanmakta olup oldukça nadir görülmektedirler. Adrenal kanserlerin %40'ı hormon aktif olup bunların da sadece %20'si androjen salgılayan tümörlerdir (tüm hormon aktif kanserlerin %8'i). Klinik olarak virilizasyon bulguları vardır. Dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), adrenal androjen salınımını gösteren en önemli testtir. Adrenal insidentaloma vakalarında DHEAS düzeyinin mutlaka ölçülmesi androjen salgılayan adrenal tümörlerin tanısında yardımcı olacaktır.

### 4. Adrenal Karsinom

Adrenal karsinomlar nadir ancak kötü prognoza sahip bir hastalık türüdür. Adrenal kanser prevalansı 1,7 milyonda bir olup (milyonda 0,6-2), tüm kanserlerin %0,02'sini oluşturmakta ve tüm kanserden ölümlerin ise %0,2'sinden sorumlu tutulmaktadır. İnsidans 5 yaş civarı ve 4 ile 5. dekatta sıklık göstermekte olup ortalama yaş 44 olarak bildirilmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (2.5/1). Her iki adrenalde eşit sıklıkta görülmekte olup olguların %2,4'ünde bilateral adrenal karsinom görülebilmektedir. İnsidental olarak saptanan tüm adrenal kitlelerin yaklaşık %4'ü ve 4 cm'den büyük saptanan insidental adrenal kitlelerin %10'u adrenokortikal karsinom olarak rapor edilmektedir.

Adrenokortikal kanserlerin etyolojisi tam olarak aydınlanmamış olmakla birlikte bazı ailesel sendromların adrenal kanser gelişimi ile ilgili olduğu bilinmektedir. Multiple endokrin neoplazi (MEN) I (paratiroid, pankreas, hipofiz neoplazmi), Beckwith –Wideman sendromu, Li-Fraumeni sendromu (P53 mutasyonu) bunların başlıcalarıdır. ACTH reseptör geni (MC2R) 18. kromozomda yer almakta ve adrenokortikal karsinomlarda heterozigosite kaybı sıklıkla görüldüğünden MC2R geninin adrenal karsinogenez ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir.

Adrenokortikal karsinomlar kitlenin bası etkisiyle ya da lokal invazyona bağlı klinik bulgu oluşturabildikleri gibi hormon salgılarına bağlı olarak da Cushing sendromu, virilizasyon, daha nadir olarak feminizasyon ve aldosteron aşırı sekresyonun bağlı hipertansiyon gibi bulgular da ortaya çıkarabilmektedirler. Adrenokortikal karsinomların %80'i fonksiyoneldir. Yaklaşık %45'i sadece glukokortikoid, %45'i glukokortikoid ve androjenler veya sadece androjenleri salgılar. İzole mineralokortizolizm nadirdir (<%1). Eşlik eden diğer bulgular arasında açıklanamayan ateş, anemi ve kilo kaybı sayılabilir. Beş yaşın altında adrenal karsinom görülen çocuklarda %95'e varan oranlarda virilizasyon görülmektedir. Birden fazla hormon salgılayan tümörler genellikle malign özellik göstermektedir.

Adrenokortikal karsinomlar genellikle BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de 5 cm'nin üzerinde düzensiz sınırlı, içerdiği nekroz alanları nedeniyle kontrastlanmayan alanlar ve kalsifikasyonlar içeren kitleler olarak görüntülenmektedir. Lezyonların konturları genellikle düzensiz olup inferior vena cava ya da böbreğin üst kutbu gibi komşu organlara invazyon yapabilmektedir. Çevre lenf nodları ve karaciğere metastaz da görülebilmektedir.

Tedavi edilmeyen adrenal karsinomların prognozu kötüdür (5 yıllık yaşam beklentisi %20' den azdır). Tedavi seçenekleri sınırlı olduğundan bu tümörlerin erken evrede tanınması önemlidir.

## 5. Diğer adrenal dışı lezyonlar

Myelolipom, lipom, nörofibroma, hamartom, teratom, xanthomatosis, amiloidoz, kist, hematoma ve granulomatosis nadiren de olsa adrenal tutabilirler.

### Miyelolipoma

Miyelolipoma farklı organlarda matür yağ dokusu ve hemopoetik yapılar içeren çoğun-



**Resim 3.** Sol adrenalde yaklaşık 5x6 cm'lik adrenal kitle (Patoloji sonucu Adrenal Miyelolipoma ile uyumlu).

lukla hormon salgılamayan benign lezyonlardır. Genellikle tek taraflı olup 5 cm'nin altında olan kitlelerdir. En sık görülen semptom ağrıdır ve BT'de yağ içerikleri nedeniyle homojen olmayan düşük dansiteli görünümüleri tipiktir (Resim 3). Genellikle asemptomatik olmaları nedeniyle konservatif olarak takip önerilmekte olup, tümör progresyonu ve hamoraji nadiren görülür.

### Adrenal Kistler

Nadiren görülen ve sıklıkla tek tarafta bulunan benign lezyonlardır. Adrenal kistlerin yarıya yakını endotelial kistler oluşturmaktadır. Daha nadir görülen ve sıklıkla geçirilmiş adrenal hemorajiye bağlı olan psödokistler büyük boyutlara ulaşarak çevre organlara bası yapabilirler. Epitelial ve paraziter kistler ise çok daha nadir görülmektedir.

### Adrenal Hemoraji

Sıklıkla antikoagülan tedavi alanlarda ve travmaya sekonder görülen adrenal hemorajiler nadiren de spontan olarak görülebilmektedir. Bilgisayarlı tomografide tek taraflı ya da bilateral düzensiz kitle olarak karşımıza çıkabilmektedir.

## Adrenal Onkositom

Benign olmalarına ve hormonal açıdan inaktif olmalarına karşın çok büyük boyutlara ulaşip çevre organlara bası yapabilirler. Radyolojik görüntüleme ile adrenokortikal kanserlerden ayırımı yapılmadığından tedavileri cerrahi olarak eksizyon şeklindedir.

## Nadir Görülen Adrenal Kitleler

Benign kökenli nadir görülen adrenal kitleler arasında; adrenolipom, anjiyomiyolipom, gangliyonörom, fibrom, nörofibrom ve teratomlar yer alır. Nadir görülen adrenal malign tümörler arasında ise nöroblastom, ganglio nöroblastom, lenfoma, lenfanjiyom, liposarkom ve malign schwannom sayılabilir. Lenfomalar primer ya da sekonder tutulum olarak görülebilmekte olup sıklıkla bilateral tutulum gözlenmektedir. Primer tutulumda tek tutulum adrenal bezler iken sekonder tutulumda diğer organlarda tutulum ve yaygın lenfadenopatiler gözlenebilmektedir.

## Adrenal Metastazlar

Adrenal bez metastazları primer adrenal malignitelerden daha sık gözlenirler. Adrenal beze en sık metastaz yapan kanserlersırasıyla; akciğer kanseri, meme, kolon ve renal hücreli kanserlerdir. Daha nadir olarak da karşı taraf adrenal kanserler, mesane kanserleri, prostat, uterus ve gastrointestinal malignensiler (karaciğer safra kesesi, kolon vb) metastaz yapabilirler. Adrenal bezlerde görülen metazatik kitlelerin büyük kısmı sistemik metastazın bir parçası olmakla birlikte; izole adrenal metastaz varlığında adrenal bezin çıkarılmasının sağkalıma katkı sağladığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle bilinen bir malignite öyküsü olan tüm adrenal tümürlü hastalarda eğer kitle 2 cm'den büyük ise mutlaka metastaz akıldan çıkarılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Günaydın G, Demirydoğan S. Adrenal Tümörlerde Epidemiyoloji ve Semptomlar. Üroonkoloji Kitabı; 2007. p. 1227-1239.
2. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations John Hopkins Hosp Bull. 1932;50: 137.
3. Bozlu M. Sürenal Hastalıkları. Ankara: Temel Üroloji; 2011.p. 1191-1204.
4. Dutta S, Suprarenal gland arterial supply: an embryological basis and applied importance. Rom J Morphol Embryol. 2010; 51(1): 137-140.
5. Manger WM, Gifford RW Jr. Pheochromocytoma: current diagnosis and management. Cleve Clin J Med. 1993;60(5): 365-378.
6. Karçaltıncaba M. Adrenal Lezyonların Radyolojik Ayırıcı Tanısı. Ankara: Üroonkoloji Kitabı; 2007. p. 1217-1225.
7. Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses. AJR Am J Roentgenol 1996;167(4): 861-867.
8. Hedeland H, Ostberg G, Hokfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. Acta Med Scand., 1968; 184(3): 211-214.
9. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, Lucey BC, Maher MM, Sahani DV et al. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. Radiology. 2006; 238(2): 578-585.
10. Sturgeon C, Kebebew E. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. Surg Clin North Am. 2004; 5(4): 755-774.
11. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and review of the literature. Cancer. 1993; 72(11): 3145-3155.
12. Türk Endokrinoloji Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Klavuzu, 5. Baskı. Ankara, 2011.
13. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. Endocr Rev. 1995; 16(4): 460-487.
14. Reincke M. Mutations in adrenocortical tumors. Horm Metab Res. 1998; 30(6-7): 447-455.
15. Stratakis CA, Sarlis NJ, Berrettini WH, Badner JA, Chrousos GP, Gershon ES et al. Lack of linkage between the corticotropin-releasing hormone (CRH) gene and bipolar affective disorder. Mol Psychiatry. 1997; 2 (6): 483-485.
16. Sanders R, Bissada N, Curry N, Gordon B. Clinical spectrum of adrenal miyelolipoma: Analysis of 8 tumors in 7 patients. J Urol.1995; 153(6): 1791-1793.
17. Moreira SG Jr, Pow-Sang JM. Evaluation and Management of Adrenal Masses. Cancer Control 2002; 9(4): 326-334.

18. Vaughan de Jr, Blumenfeld JD, Pizzo JD, et al. The Adrenals. Philadelphia: Cambels Urology ; 2014: 1685-1737.
19. Kim SH, Brennan MF, Russo P, Burt ME, Coit DG. The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastasis. *Cancer* 1998; 82(2): 389-394.
20. Duh QY. Resecting isolated adrenal metastasis. Why and how? *Ann Surg Oncol*. 2003; 10(10): 1138-1139.
21. Lin BTY, Bonsib SM, Mierau GW, Weiss LM, Medeiros LJ. Oncocytic adrenocortical neoplasms: A report of seven cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*.1998; 22(5): 603-614.
22. Tumino S, Leotta ML, Branciforte G, Mantero F, Calogero AE. Bilateral adrenal non-Hodgkin lymphoma type B. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26(11): 1120-1123.
23. Elsayes KM, Mukundan G, Narra VR, Lewis JS Jr, Shirkhoda A, Farooki A. Adrenal masses: MR imaging fatures with pathologic correlation. *Radiographics*.2004; 24(Suppl 1): 73-86.



# Adrenal Tümörlerinde Klinik Görünüm, Tanı ve Evreleme Aşamasında Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirme

## 2

Barış Önder PAMUK, Hüsnü YILMAZ

### Giriş

Adrenal bezin unilateral tümör veya kitleleri sıklıkla karşılan bir durumdur. Bu durumda bu kitlelerin değerlendirilmesinde ilk yapılması gereken:

1. Adrenal kitle fonksiyonel mi (hormon aktif), sessiz mi ?
2. Adrenal kitle benign özellikte mi ? Malign mi ? Sorularına cevap aranmalıdır.
  - i. Adrenokortikal tümörlerin büyük bir çoğunluğu benignedir. Abdominal görüntüleme yöntemleri sırasında rastlantısal olarak tespit edilenler adrenal insidentaloma olarak adlandırılır.
  - ii. Benign olan adrenal kitlelerin bir kısmı hormon sekrete ederler ve Cushing Sendromuna, primer aldosteronizme veya çok daha nadir olarak virilizasyona neden olurlar.
  - iii. Adrenokortikal karsinomlar çok nadirdir, sıklıkla agresif tümörlerdir ve Cushing sendromuna neden olabilirler ve /veya virilizasyona neden olabilirler.

Abdominal kitle olarak veya rastlantısal olarak da karşımıza çıkabilirler.

- iv. Feokromasitoma adrenal medullanın kromafin hücrelerinden kaynaklanan katekolamin sekrete eden tümörlerdir. Benign ya da malign olabilirler.

### Adrenokortikal Adenomlar

Adrenal adenomlar adrenal bezin benign (non-kanseröz) tümörleridir. Adrenal bezin en sık görülen kitle lezyonlarından ve sıklıkla rastlantısal olarak tespit edilirler. Bilinen bir malign hastalığı olan hastalarda saptanması durumunda primer malignitenin metastazından veya adrenal karsinomdan ayırt edilmeleri gerekir. Adrenal insidentalomalara, adrenal bezlerin başka bir nedenle yapılan bir görüntüleme tetkiki ile (BT, MRI) saptanan lezyonları olup malign olma

olasılıkları da bulunduğundan dolayı adrenal adenom terimi ile karıştırılmamalı ve bu terimler birbirlerinin yerine kullanılmamalıdır.

Adrenal adenomlar kortikotropinden (ACTH) ve renin anjiotensin aldosteron sisteminden bağımsız olarak steroid hormon sekresyonu yapabilirler. Böylelikle hiperkortizolizm ve hiperaldosteronizm sendromlarına ve nadiren de virilizasyona veya feminizasyona neden olabilirler.

Adrenal adenomlar tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte sıklıkları yaşla birlikte artmaktadır. 60 yaş üzeri kişilerin otopsi serilerinde yaklaşık %6 adenom varlığı gösterilmiştir.

- Adrenal adenomların ayırıcı tanısında aşağıdaki durumlar akla gelmelidir:
  - Adrenokortikal karsinom
  - Feokromositoma
  - Adrenal metastazlar
  - Fokal adrenal granülomatoz hastalık
  - Adrenal myelolipoma.

## İnsidentalomalar

Adrenal tümörler en sıklıkla (%4'ün üzerinde) yüksek rezolüsyonlu abdominal görüntüleme çalışmaları sırasında saptanmaktadır. İnsidentalomaların büyük çoğunluğu fonksiyonsuz olmakla birlikte %15 kadarı fonksiyoneldir ve en sık olarak hafif düzeyde artmış kortizol düzeyleri ile birlikte subklinik Cushing sendromuna neden olurlar. Yapılan bir çalışmada 1004 adrenal insidentalomanın %85'inin fonksiyonsuz olduğu, %9.2'sinin düşük düzeyde kortizol sekresyonuna sebep olduğu, %4.2'sinin feokromositoma ve %1.6'sının aldosteronama tanısı aldığı gösterilmiştir. Bu nedenle adrenal insidentaloma saptanan hastalar düşük düzeyde kortizol sekresyonu ve feokromositoma için taranmalıdır. Hastaların adrenal insidentalomalarına eşlik eden hipertansiyon tanıları bulunduğu potasyum düzeyleri normal dahi olsa aldosteronizm açısından taranmalıdırlar.

## Patogenez

Adrenal tümörlerin çoğunun monoklonal orijinli olduğu düşünülmektedir. Adrenal adenomları oluşturan nedenler tam olarak ortaya konulamamış olmakla birlikte bazı genlerdeki mutasyonlar sonucunda oluştuğu düşünülmektedir.

Fonksiyonel ünilateral adrenal adenomlarda kortizol hipersekresyonu en sık hormonal anormalliktir. Uzun zamandır bunun ACTH bağımsız olduğu düşünülmekteydi, ancak bazı çalışmalar, özellikle hafif düzeyde kortizol sekresyonu varlığında adrenokortikal dokularda G protein coupled reseptörlerde ACTH bağımlılığına neden olabilen aşırı ekspresyon ve aktivasyon varlığı olduğunu göstermiştir.

Wnt sinyal yolağında beta katenin aktivasyonu benign ve malign adrenokortikal tümörlerde sıklıkla görülmektedir.

Adrenal kaynaklı Cushing sendromu olan 59 hastanın 22'sinde protein kinaz A katalitik subunitinin (PRKACA) somatik mutasyonu saptanmıştır. Kortizol sekrete etmeyen adenomlarda ise bu mutasyon saptanmamıştır.

Aldosteron üreten adenomu (APA) olan hastalarda KCNJ5 somatik mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyon kadınlarda erkeklerden daha sık görülmekte ve mutasyona sahip hastalarda adenom çapı daha büyük saptanmaktadır.

## Klinik

### Cushing Sendromu

Cushing sendromu, kronik glukokortikoid maruziyeti sonucunda gelişen semptom ve bulgulardan oluşur. Tanı konulması çoğunlukla zordur, semptom ve bulguların çok azı patognomoniktir. Subklinik tablodan aşikar Cushing sendromuna kadar, maruz kalınan glukokortikoid dozu ve süresine bağlı olarak geniş bir klinik spektrumda karşımıza çıkabilir. Bunun ötesinde Cushing sendromunda görülen obezite, hipertansiyon ve glukoz intoleransı adre-

nal hiperfonksiyonu olmayan bireyler arasında da siktir. Glukokortikoid aşırılığı için önemli bir ipucu hastalığa özgü semptomların bir çoğunun eş zamanlı olarak ve artan ciddiyette karşımıza çıkmasıdır.

**Epidemiyoloji:** Cushing sendromu insidansı; İyatrojenik Cushing sendromunun çok yüksek oranları, tanı almamış hafif hiperkortizolizm ve ektojik ACTH sendromları nedeniyle kesin olarak ortaya konulamamaktadır.

**İyatrojenik Cushing sendromu:** her yıl 10 milyondan fazla Amerikalı farmakolojik dozlarda glukokortikoid kullanmaktadır. Bu nedenle Cushing sendromunun en sık nedeni olarak görülmektedir.

**Cushing hastalığı:** Cushing sendromuna neden olan ACTH bağımlı olan bir hipofizer neden olduğunda bu terim kullanılır. Benign veya malign özellikle adrenal tümörlerin neden olduğundan altı kat daha sık olarak sendroma neden olur.

**Ektojik ACTH Sendromu:** Tahmin edilenen daha sık görülmekte ancak hastalar ya-

**TABLO 1.** Cushing sendromu nedenleri

ACTH Bağımlı Olanlar
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipofiz adenomu (Cushing hastalığı)</li> <li>Ektojik ACTH sendromu</li> <li>Ektojik CRH sendromu</li> </ul>
ACTH Bağımlı Olmayanlar
Adrenal neoplazma (adenom, karsinom) <ul style="list-style-type: none"> <li>Noduler adrenal hiperplazi</li> <li>Primer pigmente nodüler hastalık</li> <li>Massif makronodüler adrenal hiperplazi</li> <li>Besinlere bağlı (GİP-aracılı)</li> </ul>
Psödo Cushing Sendromu
<ul style="list-style-type: none"> <li>Obezite</li> <li>Depresyon</li> <li>Alkolizm</li> </ul>

şam sürelerinin kısa olması nedeni ile sıklıkla tanı almadan kaybedilmektedir. Küçük hücreli akciğer kanseri olan hastaların yaklaşık %1'inde görülmekte ve küçük hücreli akciğer kanseri vakaların yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır.

**Adrenal tümörler:** Adrenal kitleler otopsi serilerinde ve radyolojik çalışmalarda %1.3-8.7 oranında saptanılmaktadır ve hastaların %99'unda semptomatik adrenal hastalık bulunmamaktadır. Çoğu seride adrenal karsinom ve adenom benzer oranlarda Cushing sendromuna neden olmaktadır. Bununla birlikte Hokkaido Japonya ve İtalya'da yapılan çalışmalar adrenal adenomun karsinomdan daha sık Cushing sendromuna neden olduğunu göstermişlerdir.

### Klinik:

Cushing sendromunun semptom ve bulguları **Tablo 2**'de sunulmuştur.

**TABLO 2.** Cushing sendromu semptom ve bulguları

Daha sık	Daha az sıklıkta
Libidoda azalma	EKG anormallikleri ve ateroskleroz
Obezite /VA artışı	Stria
Pletore	Ödem
Aydede yüz	Proksimal kas güçsüzlüğü
Menstrüel düzensizlikler	Osteopeni veya kırık
Hirsutizm	Baş ağrısı
Hipertansiyon	Sırt ağrısı
Ekimoz	Tekrarlayan enfeksiyonlar
Letarji, depresyon	Abdominal ağrı
Dorsal yağ yastığı (Buffalo hump)	Akne
Anormal glukoz toleransı	Kadınlarda saç dökülmesi

Erişkin hastalarda hiperkortizolizm varlığını destekleyen en önemli semptom ve bulgular; proksimal kas güçsüzlüğü, yüzde pletore, abdomen ve yüzde yağ artışı ile birlikte ekstremitelerde incelme (Trunkal obezite), eflatun renkli abdominal geniş strialar (gebeliğe bağlı sedefi renkli strialardan ayırt edilmelidir), kolay örselenme, supraklaviküler yağ yastıklarının varlığıdır. Bu semptomların eş zamanlı olarak ve giderek artan bir ciddiyette ortaya çıkmaları tanı açısından önemli bir ipucudur. Hiperkortizolemi neden olduğu bu morbiditeler yanında mortalitede de artışa neden olmaktadır.

### Kimler Taranmalıdır ?

Cushing sendromu olabileceği düşünülen olgularda, tanı koyduracak biyokimyasal testlere geçmeden geçmişte glukokortikoid kullanımının olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır.

- i. Semptom ve bulguları ile hiperkortizolizm düşünülen olgular taranmalıdır (Tablo 2).
- ii. Yaş ile uyumsuz bulgular (Genç erişkinde osteoporoz veya hipertansiyon varlığı)
- iii. Cushing sendromunun çok sayıda progresif özelliğinin bir arada bulunması (Özellikle CS tanısında prediktivitesi daha belirleyici olan pletore, proksimal miyopati, stria >1cm genişliğinde (kırmızı/ eflatuni) ve kolay örselenme)
- iv. Açıklanamayan ciddi durumlar (Dirençli hipertansiyon, osteoporoz)
- v. Adrenal insidentaloma

### Başlangıç Testleri

Başlangıç tanısal testleri ile hiperkortizolizm varlığı araştırılmalıdır. Yüksek derecede duyarlılığa sahip testler ile hiperkortizolizm tanısı araştırılmalı ve daha sonra daha spesifik testler ile tanıya yaklaşılmalıdır. En az iki ilk basamak tanı testi anormalliği ile CS tanısı konulabilir. Tanı konulduğunda yapılması gereken hiperkorti-

zolizmin nedeninin ortaya konulmasıdır. 2008 Endocrine Society klinik kılavuzlarına göre:

- i. Düşük dereceli şüphe taşıyan hastalar için aşağıdaki ilk basamak testlerin yapılması önerilir:
  - Gece yarısı tükürük kortizolü bakılması (iki ölçüm)
  - 24 saat idrar serbest kortizolü (iki ölçüm)
  - 1 mg deksametazon supresyon testi
- ii. Yüksek dereceli şüphe taşıyan hastalar için (birçok klinik özelliğin CS'nu düşündürmesi durumunda) en az iki ilk basamak test yapılmalıdır
- iii. Duyarlılığın optimize edilmesi için idrar serbest kortizolü ve tükürük kortizolü referans değerleri üst sınırı ve 1 mg DST sonrasında serum kortizol konsantrasyonunun < 1.8 mcg/dL değeri kullanılmalıdır.
- iv. UFC başlangıç testi olarak kabul edildiğinde (Assay için normal kabul edilen değer normal referans değeri üç katından fazla yükselmesi veya CS tanısının kesin olmaması durumunda diğer testler uygulanmalıdır.
- v. Bazı merkezler uzun düşük doz DST'ni (2 mg/gün 48 saat) başlangıç testi olarak kullanmaktadırlar
- vi. CS'da idrar serbest kortizolü ve tükürük kortizolü en az iki ölçümle belirlenmelidir.
- vii. CS'unda hiperkortizolizm değişkenlik gösterebileceğinden idrar serbest kortizolü ve tükürük kortizolü en az iki ölçümle yapılmalıdır. Anormal olarak değerlendirebilmek için iki ölçümün anormal olarak çıkması hiperkortizolizm tanısını doğrular.
- viii. Cushing sendromunda hiperkortizolizm değişkenlik gösterebileceğinden idrar serbest kortizolü ve gece tükürük kortizolü ölçümleri en az iki kez tekrarlanmalıdır. Hiperkortizolizm varlığını göstermesi için aynı yöntemle yapılmış olan her iki ölçümün anormal olması gereklidir. Hafif ve dal-

galanma gösteren hastalık için birkaç hafta aralarla bu testler tekrarlanmalıdır.

**Normal sonuçlar:** Düşük CS şüphesi olan bir hastada başlangıç testlerinin normal olması hastanın siklik CS yada çok hafif CS olması olasılıkları dışında dışlanmış olur. Bu aşamadan sonra semptomlar ilerlemeden ve siklik CS'dan şüphelenilmeden daha ileri testler yapılması gerekmez. Bununla birlikte hastada yüksek olasılıkla CS düşündürülen semptom ve bulguların varlığında başlangıç testleri normal olsa da hasta için ileri değerlendirme endokrinoloji uzmanınca yapılmalıdır.

### Fizyolojik hiperkortizolizm dışlanmalıdır:

CS dışında pekçok durumda fizyolojik hiperkortizolizm meydana gelir. Bu hastalarda CS klinik özellikleri olduğunda hastada fizyolojik hiperkortizolizm yada psödo -CS olarak değerlendirilir. Bu hastalarda CS tanısı konulması sırasında görülebilen kütanöz semptomlar (kolay örselenme, ciltte incelme ve zayıflık) veya kas bulguları (proksimal kas atrofisi veya güçsüzlük) görülmesi çok nadirdir. Buna karşılık bu hastaların CS açısından değerlendirilmeleri sırasında dışlanmaları gerekir.

CS'ü ile tanısız zorluğa yol açabilecek fizyolojik hiperkortizolizm nedenleri aşağıda belirtilmiştir.

- Gebelik
- Ciddi obezite, özellikle santral obezitesi olanlar ve PKOS olanlar
- Ciddi majör depresyonu olanlar
- Kötü kontrollü DM
- Nadiren kronik alkolizm

Belirtilmiş olan psödo Cushing nedenlerinin gerçek hiperkortizolizmden ayrımı için 2mg DDDST + CRH uygulanması altın standart test olarak kabul edilmekte ve uygulanmaktadır.

### Cushing Sendromunun Etiyolojisinin Belirlenmesi

Hiperkortizolizm varlığının gösterilmesi sonrasında ilk yapılması gereken bunun ACTH bağımlı (hipofizer yada hipofiz dışı ACTH sekresyonu kaynaklı) veya ACTH bağımsız (adrenal kaynaklı) olup olmadığının ACTH ölçümüyle gösterilmesidir. ACTH ölçümü günümüzde IRMA yöntemiyle duyarlı olarak yapılabilmektedir. ACTH sekresyonunun epizodik olabilmesi nedeniyle iki ayrı günde ölçülmesi önerilmektedir. ACTH ölçümüne göre:

- i. Düşük ACTH plazma konsantrasyonu [ $<5$  pg/mL (1.1 pmol/L)] hiperkortizolemisi olan hastanın ACTH bağımsızlığının (adrenal kaynaklı) olduğunun kanıtı olup ilk yapılması gereken ince kesit BT ile adrenal bezlerin görüntülenmesi ve daha sonra gerekirse diğer görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmasıdır.
- ii. Eğer ölçülmüş olan ACTH konsantrasyonu  $>20$  pg/mL (4.4 pmol/L) ise kortizol sekresyonunun ACTH bağımlı (hipofizer hastalık veya ektopik ACTH sendromu veya CRH sekresyonu) olduğu düşünülür.
- iii. Plazma ACTH konsantrasyonu 5 and 20 pg/mL (1.1 to 4.4 pmol/L) belirleyiciliği daha az olmakla birlikte genellikle ACTH sekresyonunun ACTH bağımlı olduğunun göstergesidir. Bu hastalar için CRH stimülasyon testi yararlı olabilir.
- iv. Cushing hastalığı olanlarda plazma ACTH konsantrasyonu hipofizer tümör boyutuyla pozitif korelasyona sahiptir.

### ACTH Bağımlı Cushing Sendromu

#### Primer ACTH Bağımsız Cushing Sendromunda Görüntüleme:

Hastanın ACTH bağımsız CS olması durumunda adrenal bezlerin değerlendirilmesinde ince kesit BT genellikle ilk uygulanan görüntüleme

yöntemidir. Bununla birlikte ACTH bağımlı hastalıkta, bilateral makronodüler adrenal hiperplazi de olduğu gibi bilateral hiperplazi görülebilir. Manyetik rezonans görüntüleme daha pahalı olduğundan bilgisayarlı tomografinin tercih edilmesi gereklidir.

Klasik olarak adrenal adenomlar, karsinomlarda daha küçüktürler ve kontrastsız BT incelemesinde daha düşük atenuasyon değerine sahiptirler. Nekroz, hemoraji ve kalsifikasyon karsinom tanısına yaklaşıttır.

- Kontrastsız BT incelemesinde: > 10 Hounsfield ünite üzerinde atenuasyon değerlerinin olması durumunda MR görüntüleme adrenal tümörün benign veya malign doğası için ek bilgiler verir. Ayrıca adrenal androjenlerin artmış seviyeleri adrenal karsinomda artmış olarak saptanır.
- Flurodeoksiglukoz ile pozitron emisyon tomografi (PET) taraması malignite şüphesinin fazla olduğu unilateral adrenal tümörlerin adrenal karsinomdan ayırımında yardımcıdır.
- Görüntüleme unilateral adrenal adenomu destekliyse, daha ileri inceleme yapılmasına gerek yoktur. Bununla birlikte bilateral hastalık var veya karsinom olasılığı fazla ise ek inceleme için aşağıdaki durumlarda PET/BT kullanılabilir:

### Olası adrenal kanserin evrelemesi

Bilateral adrenal kitlelerin her ikisinin fonksiyonel olup olmadığının veya birinin fonksiyon göstermeyen adenom olduğunun gösterilmesi

Medikal tedaviden yarar görebilecek bilateral makronodüler adrenal hiperplazi formlarının tanınması

Hastanın Carney kompleksi komponenti olan primer pigmente nodüler hastalık komponenti olup olmadığının gösterilmesi için kullanılabilir.

### Primer Aldosteronizm

Aldosteronun baskılanamayan primer hipersekresyonu tanı konulamamış olan hipertansiyon nedenlerindedir. Primer aldosteronizmin klasik prezentasyonu hipertansiyon ve hipokalemiyledir ancak aldosteronoma serilerinin günümüzdeki sonuçları, potasyum düzeylerinin hastaların büyük kısmında normal düzeylerde olduğunu göstermektedir.

### Primer Aldosteronizm Sınıflama

Renin bağımsız, tamamen baskılanamayan aldosteron sekresyonu primer aldosteronizm olarak tanımlanır ve hipertansiyonun giderek daha fazla tanımlanan ancak önemli bir kısmı yine de tanı alamayan hipertansiyon formu olarak tanımlanır. İnsanlarda hipertansiyonun %5-13'ünden sorumlu olduğu gösterilmiştir. 1954 yılında Jeremy Conn tarafından aldosteron üreten adenomun ilk defa gösterilmesi sonrasında birçok alt tipi tanımlanmıştır.

### Primer aldosteronizmin en sık nedenleri:

- i. Bilateral idiyopatik hiperaldosteronizm (idiyopatik hiperplazi (IHA) (%60-70)
- ii. Unilateral aldosteron üreten adenom (AÜA) (%30-40)
- iii. Daha az görülen formlar
  - Unilateral hiperplazi veya primer adrenal hiperplazi (Dominant olarak bir adrenal bezde olmak üzere zona glomerulozanın mikronodüler veya makronodüler hiperplazisi) Bu hastalar klinik ve sonuç olarak AÜA'ya benzerler
  - Ailevi hiperaldosteronizm:
    - o Tip 1: Glukokortikoid ile düzelen hiperaldosteronizm
    - o Tip 2: AÜA veya bilateral İHA'nin ailevi tekrarlayan formları
    - o Tip 3 KCNJ5 potasyum kanallarının germline mutasyonları

iv. Saf aldosteron üreten adrenokortikal karsinomlar ve ektopik aldosteron üreten tümörler (over veya böbrek kaynaklı tümörler)

## Patofizyoloji

**Aldosteronun renal etkileri:** Primer aldosteronizmin klinik özellikleri, aldosteronun renal etkileri sonucunda ortaya çıkmaktadır. Aldosteronun primer etkisi, kortikal kollektör tüplerinde lüminal membranda esas hücrelerdeki açık sodyum kanallarının sayısını artmasıdır; böylece sodyum reabsorpsiyonu da artmaktadır. Sodyumun lümenenden kaybı ile oluşan elektronegativite ise sellüler potasyum sekresyonu artışına neden olmaktadır.

## Klinik Özellikler:

Primer aldosteronizmin klasik bulguları hipertansiyon ve hipokalemidir ancak günümüzdeki birçok seride potasyum düzeyleri normal olarak saptanılmaktadır. Genellikle AÜA olan hastaların genellikle İHA hastalarına göre daha ciddi hipertansiyonlarının olduğu ve daha sıklıkla hipokalemik olarak tanı konulduğu görülmektedir. Ancak bu klinik bulgular güvenilir olarak AÜA ve İHA ayırıcı tanısının yapılması için yeterli değildir. Hiperaldosteronizm zararlı kardiyovasküler etkilerini potasyum düzeylerinden bağımsız olarak göstermektedir. Primer aldosteronizmi olan hastalarda tedavi hedefimiz aldosteron ile ilişkili istenmeyen etkilerin; hipertansiyon, hipokalemi, renal toksisite ve kardiyovasküler hasarın engellenmesidir.

**Hipertansiyon:** Primer aldosteronizmin majör klinik bulgusudur. Kan basıncındaki yükselme deneysel hayvan çalışmalarında ve insanlarda tuz kısıtlaması ile önlenebilen hafif volüm artışına bağlı olduğu gösterilmiştir. Süregelen hipertansiyon sistemik vasküler dirençte artışa neden olur ve hipertansiyonun kalıcı, sürekli olmasına yol açar.

**Hipokalemi:** Başlangıçta primer hiperaldosteronizmin majör klinik bulgusu olduğu düşünülürken bugün için hastaların %9- 37'sinin hipokalemik olarak tanı almaktadır. Günümüzde hipokaleminin daha az sıklıkta görülmesi daha fazla sayıdaki hipertansiyon hastasının plazma aldosteron ve plazma renin aktivitesi ile taranmasına bağlanılmaktadır (15,19).

**Kardiyovasküler risk:** Primer aldosteronizmi olan hastalar yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş olan primer hipertansiyon hastalarına göre benzer kan basıncı artışı seviyelerinde daha yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye sahiptirler. Hiperaldosteronizmin kardiyovasküler etkileri, plazma potasyum konsantrasyonundan bağımsızdır. PA olan hastalar esansiyel hipertansiyonu olan, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş olan hastalara göre sol ventrikül hipertrofinde artış ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bunların dışında inme, miyokard infarktüsü ve atriyal fibrilasyonda PA olan hastalarda diğer hipertansiyonu olan hastalara göre daha yüksek sıklıkta bulunmuştur.

**Metabolik Sendrom:** Tip 2 DM ve metabolik sendrom yaş, cinsiyet, VKİ ve kan basınçları açısından eşleştirilmiş olan hastalara göre PA olan hastalarda daha sık görülmektedir. Bu PA olan hastalarda artmış bulunan kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile açıklanmaktadır.

**Renal etkiler:** Aldosteron sistemik hipertansiyondan bağımsız olarak GFR oranını ve renal perfüzyon basıncını artırabilir. Buna ek olarak artmış üriner albümin ekskresyonu sıktır. Bu değişiklikler tedaviyle geri dönüşümlüdür.

**Diğer etkiler:** Bunların dışında ılımlı hipernatremi, hipomagnezemi ve kas güçsüzlüğü de PA hastalarında görülebilir.

## Tanı:

Hipertansiyonu olan hastalardaki yüksek prevalansı ve yaş, cinsiyet, kan basıncı artış oranları ile eşleştirilmiş olan hastalara göre artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite nedeniyle PA olan hastaların tanınması önemlidir. PA olan hastalardaki mineralokortikoid fazlalığının tedavisi hipertansiyonun düzelmesi ve artmış kardiyovasküler riski azaltılması açısından önem taşır.

## Kimler primer hiperaldosteronizm açısından taramalıdır ?

- Hipertansiyonu ve spontan ya da düşük doz diüretik ile hipokalemisi olan hastalar

Aşağıdaki hastalar normokalemik olsalarda taramalıdır :

- Ciddi hipertansiyonu (>150 mmHg sistolik veya > 100 mmHg diyastolik) veya dirençli hipertansiyonu olan hastalar (bir tanesi diüretik olmak üzere üç antihipertansif ilaç tedavisine karşın kontrol edilemeyen hipertansiyon)
- Adrenal insidentaloma ile birlikte hipertansiyonu olan hastalar
- Uyku apne sendromu ile hipertansiyonu olan hastalar
- Hipertansiyonu olan hastalarda erken başlangıçlı hipertansiyon aile öyküsü bulunması veya < 40 yaş iken serebrovasküler hastalık öyküsü
- PA olan hastaların hipertansiyonu olan tüm birinci derece yakınları

Tanıda üç basamaklı algoritma izlenir:

**i. Vaka saptanması testleri (Case detection testing):** Rölatif olarak yüksek PA prevalansı olan hastalarda yapılmalıdır. Hasta oturur durumda iken, aç karnına plazma renin aktivitesi (PRA) (veya plazma renin konsantrasyonu) ve

plazma aldosteron konsantrasyonu ölçülmelidir. Başlangıçtaki değerlendirme PRA veya PRK'nun baskılanması ve plazma aldosteron konsantrasyonunun PRA'ne göre uygunsuz olarak yüksek saptanmasıyla (klasik olarak >15 ng/dL [416 pmol/L]) PA olasılığını düşündürür. Ayrıca bunun bir sonucu olarak PAK /PRA oranının >20 olması PA tanısına yaklaştırır. PA tanısı için PAK/PRA yüksekliği ve plazma aldosteron konsantrasyonu yüksekliğinin her ikisinin birlikte bulunması gerektiği unutulmamalıdır. Bunlar PA açısından doğrulama testlerinin yapılmasını gerektirir. Bu testlerin ayaktan yapılabilmesi, ölçüm duyarlılıklarının artması hipertansiyonu olan hastalarda PA prevalansının gerçek oranda saptanabilmesini sağlamıştır.

PAK/PRA oranı bakılması için testler yapılırken en önemli noktalardan birisi hastanın kullanmış olduğu antihipertansif tedavinin düzenlenmesidir. Hastanın mineralokortikoid reseptör antagonistleri (spironolakton, eploronon), ACEİ, ARB, renin inhibitörü ilaçlar kullanılması testlerin yanlış sonuç vermesine yol açacağından bu testlerin ve testlere hazırlık aşamasının endokrinoloji uzmanınca yapılması gerekmektedir.

## ii. Vaka doğrulama (Case confirmation):

Hastaların çoğunda PAK/ PRA'nin yüksekliği PA tanısının konulmasını sağlamaz. Uygunsuz aldosteron sekresyonu bazı testlerle doğrulanmalıdır. Ancak hastada spontan hipokalemi, saptanamayacak kadar düşük PRA veya PRK ve PAK> 20ng/dL olması durumunda PA dışında bu tabloyu açıklayacak başka bir durum olmadığından doğrulama testleri gerekemeyebilir. Ancak hastaların çoğunda doğrulama testleri yapılması gereklidir. Bunun için oral olarak alınan sodyum klorid ile idrar aldosteron konsantrasyonu ölçümü ve intravenöz sodyum klorid yüklemesi ile plazma aldosteron konsantrasyonu ölçümü kullanılan testlerdir.



### iii. Alt grup analizi (subtype classification):

PA tanısı konulduktan sonra; unilateral AÜA veya nadiren karsinom bilateral hiperplaziden (İHA) ayırt edilmelidir. Bunun tanı aşamasındaki en kritik aşamadır. Çünkü iki değişik etiyoloji için tedavi seçenekleri farklıdır. AÜA için cerrahi tedavi seçilebilirken, İHA için medikal tedavi uygulanması gereklidir.

Genellikle AÜA hastaları İHA olan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek aldosteron sekresyon oranlarına sahiptirler, daha ciddi hipertansiyonları bulunur ve daha ciddi hipokalemi vardır, daha yüksek plazma ve idrar aldosteron konsantrasyonları vardır ve genellikle 50 yaşından küçük hastalardır. AÜA olan hastalarda hastalığa sebep olan adenomun cerrahi olarak çıkarılması hipertansiyon ve diğer ilerleyici kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesini sağlayabilir. Bilateral adrenal hiperplazisi olan hastalar tüm primer aldosteronizmi olan hastaların %60'ını oluşturur ve daha düşük aldosteron sekresyonu ile birlikte daha az hipokalemi oluşumuyla birlikte. Bu hastalar AÜA'un aksine mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile medikal olarak tedavi edilmelidirler ve gereksiz cerrahi girişimlerden korunmalıdırlar.

**Adrenal BT:** Alt grup analizi (adenom – hiperplazi ayrımında) sırasında adrenal BT incelemesi mutlaka ilk basamak değerlendirme olmalıdır. BT incelemesi aynı zamanda adrenal karsinomun dışlanması için de önemlidir. Adrenal bezlerin görüntülenmesinde BT, MRG'ye göre daha yüksek uzaysal rezolüsyona sahiptir.

- PA olan hastada BT'de tek taraflı > 4cm adrenal kitle adrenal karsinom için şüphe uyandırmalıdır.
- Her iki bezde anormallik adrenal hiperplaziyi düşündürür ancak hiperplazisi olan hastalarda BT'de adrenaller bormla görünümde olabilirler.

- Genç bir hastada (<35 yaş) soliter hipodense unilateral makroadenom (>1cm) ve karşı adrenal normal görünümde olması durumunda kuvvetli olasılıkla primer aldosteronizm söz konusudur ve tek taraflı adenektomi mantıklı tedavi yaklaşımıdır. Bununla birlikte > 35 yaş üzerinde tek taraflı adrenal adenomun fonksiyonsuz bir adrenal adenom olması olasılığının artması ve hastayı gereksiz bir cerrahi girişimden korumak için hastanın cerrahi olarak küre olmak istemesi durumunda adrenal venöz örnekleme yapılmalıdır. Tabii ki bu işlemin yapılması için tecrübeli bir invaziv radyoloji uzmanının bulunduğu bir merkez seçilmelidir.

**Adrenal Venöz Örnekleme:** Adrenal venöz örneklerde aldosteron düzeyleri ölçülmesi unilateral adenom ve bilateral hiperplazinin ayrımının yapılmasında altın standart testtir. Çünkü yalnızca BT ile lokalizasyon belirlenmesi yaklaşık %50'ye varan oranlarda yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Adrenal venöz örneklemede aldosteron düzeyinin tek taraflı olarak dört kat fazla artması durumunda lateralizasyon ve tek taraflı adenom varlığı gösterilmiş olur. Buna karşılık her iki adrenal ven arasında küçük bir fark olması bilateral hiperplaziyi düşündürür ve cerrahi tedaviden uzaklaştırır.

### Feokromasitoma

Adrenal medullanın enterokromaffin hücrelerinden köken alan ve katekolamin sekrete eden tümörler feokromasitoma ve sempatik ganglionlardan köken alarak katekolamin sekrete eden tümörler ise paraganglioma (ekstra adrenal feokromasitoma) olarak adlandırılırlar. Tümörlerin benzer klinik görünümüne sahip olmaları ve tedavileri için benzer yaklaşımlar olması nedeniyle sıklıkla her iki durum için feokromasitoma olarak ortak terminolojik adlandırılması kullanılır.

Katekolamin sekrete eden neoplazmlar nadir tümörler olup hipertansiyonu olan hastaların < %2'sini oluştururlar. Feokromasitoma her yaşta görülebilmekle birlikte en sık olarak dört ve beşinci dekatlarda görülür ve kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Bu tümörlerin çoğu sporadiktir. Bununla birlikte yaklaşık hastaların %30'u ailevi bir hastalığın komponentidir ve bu hastalarda bilateral adrenal tümör sıklığı ve paraganglioma olasılığı sporadik vakalara göre belirgin derecede artmıştır. Ailevi feokromasitomalar aynı zamanda sporadik feokromasitomalara göre daha erken yaşta görülürler.

**Semptom ve bulgular:** Semptomlar hastaların yaklaşık %50'sinde görülür ve paroksizmaldir (ataklarla).

**Klasik triad:** Epizodik olarak başlayan baş ağrısı, terleme ve taşikardi feokromasitomanın klasik triatıdır. Feokromasitoma tanısı alan hastaların çoğunluğunda klasik triad görülmez ve primer (esansiyel) hipertansiyonu olan hastaların bazılarında feokromasitomayı taklit eder şekilde paroksizmal semptomlar görülebilir.

- Sürekli veya ataklar halinde tekrarlayan hipertansiyon feokromasitomanın en sık bulgularıdır, ancak hastaların %5-15'i normal kan basıncına sahiptirler. Normotansiyon adrenal insidentaloması olan hastalarda ve ailevi feokromasitoma açısından periyodik tarama yapılan hastalarda siktir.
- Baş ağrısı semptomatik hastaların %90'ından fazlasında görülür, hafif veya şiddetli olabilir ve süresi değişkendir.
- Terleme semptomatik hastaların %60-70'inde görülür, tüm vücuttadır. Diğer semptomlar: çarpıntı, tremor, pallor, dispne, yaygın güçsüzlük ve panik ataktır ve özellikle epinefrin üreten feokromasitomalarda görülür.

- Ortostatik hipotansiyon, kardiyomiyopati, kan basıncında paroksizmal yükselmelerde görülebilir.

**Asemptomatik hastalar:** Görüntüleme yöntemlerinin tüm dünyada daha sık olarak kullanılması ile giderek artan sayıda feokromasitoma adrenal insidentalomaların değerlendirilmesi sırasında karşımıza çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada feokromasitoma tanısı alan 41 hastanın 20'si ve diğer bir çalışmada 33 hastanın 19'unda adrenal insidentalomaların değerlendirilmeleri sırasında asemptomatik hastalarda feokromasitoma saptanmıştır.

## Tümör Özellikleri

**Lokalizasyon:** Katekolamin sekrete eden tümörlerin yaklaşık %95'i batında yerleşir. %85-90 olasılıkla da intraadrenaldir (feokromasitoma) ve %5-10'u ise bilateral ve ekstra adrenal olarak çoğuldur. Katekolamin sekrete eden tümörlerin %10-15'i ekstra adrenaldir ve katekolamin sekrete eden paraganglioma olarak adlandırılır (28,33).

**Malignite potansiyeli:** Katekolamin sekrete eden tümörlerin yaklaşık %10'u maligndir. Malign feokromasitomalar benign olanlar ile aynı histolojik ve biyokimyasal özelliklere sahiptirler. Malign feokromasitoma denilebilmesi için güvenilir tek kanıt çevre dokulara lokal invazyon (karaciğer, böbrek vb) veya uzak metastaz varlığıdır. Hastalar cerrahi olarak tedavi edildikten 20 yıl sonra dahi uzak metastaz görülebildiği için operasyon sonrasında feokromasitoma ve paragangliomalar benign olarak tanı alsalar da hastaların uzun dönem takip edilmeleri gereklidir.

**Tanı:** Feokromasitoma tanısı, biyokimyasal doğrulama ve bunu izleyerek tümörün görüntüleme yöntemleri ile tanımlanmasına dayanır. Bununla birlikte adrenal insidentaloması olan hastalarda biyokimyasal testler normal olabilir.

Bu gibi durumlarda görüntüleme ve değerlendirilmesi hastalığın takip ve tedavisine katkıda bulunur. Feokromasitoma semptomları, pek çok hastalıkla benzerlikler gösterdiğinden iyi bir anamnez ve değerlendirme önemlidir. Çünkü yapılan bir çalışmada feokromasitoma ön tanısıyla değerlendirilen 300 hastanın sadece bir tanesinde feokromasitoma saptanılmıştır.

## Feokromasitoma Tarama Endikasyonları

Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığında feokromasitomadan şüphelenilerek test edilmelidir:

- Klasik triad olan baş ağrısı, terleme ve taşikardisi olan hastalar hipertansiyon olsun yada olmasın
- Hiperadrenerjik atakları olanlar (kendi kendine sınırlanan eforsuz dispne atakları, terleme, başağrısı, tremor veya pallor). Bununla birlikte bu atakları olan hastaların çoğunda feokromasitoma saptanılmaz
- Genç hastalarda hipertansiyon başlangıcı (< 20 yaş), dirençli hipertansiyon, hipertansiyon ile birlikte yeni başlangıçlı atipik diyabet
- Katekolamin sekrete eden tümörlere eğilim oluşturan ailevi sendromlar (MEN2, nörofibromatozis tip 1 (NF1) veya von Hippel-Lindau (VHL))
- Feokromasitoma aile öyküsü
- Hipertansiyon olsun veya olmasın adrenal insidentaloma varlığı
- Anestezi, cerrahi veya anjiyografi sırasında hipertansiyon atağı
- İdiyopatik dilate kardiyomyopati
- Gastrik stromal tümör veya pulmoner kondrom (Carney triadı)

## Biyokimyasal Testler:

Feokromasitoma tanısı için klasik olarak idrar ve plazma fraksiyone metanefrin düzeyleri ölçülmelidir.

Eğer düşük şüphe derecesi varsa 24 saatlik idrarda fraksiyone katekolaminler ve metanefrinler; Yüksek şüphe varsa plazma fraksiyone metanefrinleri ölçülmesi önerilmektedir.

Normal Sonuçlar: Eğer sonuçlar normale ileri inceleme yapılması gerekmez. Ancak klasik ataklar ile başvuran ve incelenen hastalarda ataklar sırasında testlerin tekrarlanması önerilmektedir. Atak başladığında hastanın idrar biriktirmeye başlaması ve bir sonraki gün aynı saate kadar hastanın idrar biriktirmesi önerilmektedir. Sonuçlar normale feokromasitoma dışlanmalı ve diğer olası nedenler araştırılmalıdır.

Testlerin yorumlanırken aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığı feokromasitoma tanısı konulmasını sağlar:

24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin ve katekolaminler

- Normetanefrin > 900mcg/24 saat veya metanefrin >400mcg/24saat
- Norepinefrin >170 mcg/24s
- Epinefrin >35mcg/24saat
- Dopamin >700 mcg/24saat

Plazma fraksiyone metanefrinleri:

- Plazma metanefrin ve normetanefrinleri için referans aralıklar kan alırken kullanılan metoda göre değişiklik gösterir
- Bir gece açlığı takip edere sabah vasküler kanül takılmasının 20 dakika sonrasında metanefrin düzeylerinin < 0.3 nmol/L ve normetanefrin düzeylerinin <0.66 nmol/l olması feokromasitomayı dışlar
- Aç olmayan bir hastada, oturur durumda iken örnek alınması durumunda metanefrin düzeylerinin <0.5nmol/L olması ve normetanefrin düzeylerinin <0.9nmol/L saptanması feokromasitoma tanısını dışlar.

**Adrenal insidentaloma:** Adrenal insidental kitle saptanan her hastada 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin ve katekolamin düzey-

leri rutin olarak ölçülmelidir. Çünkü adrenal insidental kitlesi olan hastaların yaklaşık %3-10'unda feokromasitoma saptanmaktadır. Hastaların idrar metanefrin düzeyleri normal olsa da lezyonun vasküler bağlantısı olması veya diğer klinik özelliklerin feokromasitomayı düşündürmesi durumunda plazma fraksiyone metanefrin düzeyleri de ölçülmelidir. Plazma fraksiyone metanefrinler çok duyarlıdır (%97-100) ancak özgüllükleri düşüktür (%85-89).

**Görüntüleme:** Biyokimyasal doğrulama sonrasında radyolojik değerlendirme ile tümör lokalizasyonu yapılmalıdır. Tümörlerin yaklaşık %10'u ekstra adrenaldir, ancak %95'i batin ve pelvistedir. Paraganglionik doku içeren dokuların tümü hastalık kaynağı olabilmekle birlikte ekstra adrenal katekolamin salgılayan paragangliomalar en sık süperior ve inferior abdominal paraaortik bölgelere, baş, boyun ve pelviste (%5) yerleşim gösterirler.

## BT ve MRG

Sporadik feokromasitoma: Abdomen ve pelvis BT veya MRG ile değerlendirilmesi genellikle ilk olarak yapılır. Her iki yöntem de sporadik tümörlerin tamamına yakınının >3cm olması nedeniyle yüksek tanı duyarlılığı (%98-100) ile kullanılır. Ancak hem BT hem de MRG için adrenal insidentalomaların çok sık görülmesi nedeniyle özgüllükleri %70'lerde kalır.

- BT ile hasta bir miktar radyasyona maruz kalmakla birlikte günümüzde kullanılmakta olan kontrast radyografik ajanların hastaların alfa ve beta bloker tedavi almamaları durumunda dahi hipertansiyon atağının tetikleyen etkileri bulunmamaktadır.
- MRG ile hastalar radyasyon almazlar ve kontrast madde kullanılmaz. Ancak BT'ye göre daha pahalı bir yöntemdir. T2 ağırlıklı MRG incelemelerinde karaciğer ile karşılaştırıldığında feokromasitomalar hiperintens

görülürken adrenal tümörler izointens görülürler. Bununla birlikte MRG, BT'nin uzaysal çözünürlüğünden yoksundur.

- Ailevi feokromasitoması olan hastalarda, MEN2'de BT tümörlerin ¼'ünü atlar.
- Feokromasitoma / paraganglioma için görüntüleme özellikleri:
  - Kontrastsız BT'de artmış atenuasyon (>20 Hounsfield ünitesi)
  - Kitle vaskülaritesinde artma
  - Kontrast washout'unda gecikme (kontrast uygulaması sonrasındaki 10.dakikada washout'un %50'nin altında olması)
  - T2 ağırlıklı MRG incelemelerinde yüksek sinyal yoğunluğu
  - Kistik ve hemorajik değişiklikler
  - Değişken boyutlarda lezyonlar ve lezyonların bilateral olması

## Diğer Görüntüleme Yöntemleri

### MIBG

- Klinik ve biyokimyasal olarak kanıtlanan feokromasitoma tanısı bulunması durumunda abdominal ve pelvik BT veya MRG negatif ise tanının tekrar gözden geçirilmesi gereklidir. Eğer tanı yine feokromasitoma yönündeyse iyot 123 metaiodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi yapılabilir. MIBG bileşiği norepinefrine benzeyen ve adrenerjik doku tarafından alınan bir bileşik olup BT ve MRG ile saptanamayan tümörlerin veya BT – MRG ile saptanabilen ama çoğul olan tümörlerin tüm tutulum odaklarının gösterilmesinde yararlıdır.
- Sporadik soliter adrenal feokromasitoma saptanan BT/MRG varlığında MIBG sintigrafisi yapılması gereksizdir.
- >10cm adrenal feokromasitoma varlığında malignite riskinden dolayı veya paraganglioma varlığında (malignite ve multipl tutulum) MIBG sintigrafisi yapılmalıdır

- Sadece MIBG bulgularına bakılarak cerrahi kararı hiçbir zaman verilmemelidir; MIBG bulguları mutlaka BT/MRI ile birlikte yorumlanmalıdır. Normal adrenal bezlerde MIBG tutabilirler ve bu tutulum asimetrik olabileceğinden yanlış pozitif sonuç gibi yorumlanabilir.

**FDG-PET:** Metastatik hastalığın tespit edilmesinde flurodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) I<sup>123</sup>-MIBG ve BT/MRG'den daha duyarlıdır.

**Diğer Görüntüleme Yöntemleri:** In<sup>111</sup>-pentotrid sintigrafisi (Octreoscan) ve tüm vücut MRG kullanılabilecek yöntemlerdir. Bunun yanında radyoaktif olarak işaretli somatostatin analogları gallium-68, DOTA ile yüksek rezolüsyonlu PET/BT incelemeleri yararlı olabilir.

Selektif adrenal venöz örnekleme (AVS) uygunsuz adrenektomiye neden olabilir. Feokromasitoması olmayan 18 hastanın adrenal venöz örneklemeinde sağ adrenal vende epinefrin ve norepinefrin düzeyleri daha yüksek olarak ölçülmüştür. Bu da göstermektedir ki AVÖ yanlış adrenektomi nedeni olabilir ve bu nedenle AVÖ yapılarak lateralizasyon saptanması uygun değildir.

- Görüntüleme eşliğinde feokromasitoma veya paraganglioma biyopsisinden de ciddi hipertansiyon (%15), hematoma (%30), yanlış veya yetersiz biopsi (%25), ciddi ağrı (%25) ve cerrahi tedavide gecikme gibi komplikasyonlardan dolayı kaçınılmalıdır.

### Genetik Test:

Katekolamin sekrete eden tümörlerin çoğu sporadiktir. Bununla birlikte hastaların %40 kadarına ulaşan kısmı ailevi olabilir ve hastalarda bilateral adrenal tutulumu ve paraganglioma daha sık olarak görülür. Bu nedenle bu hastalarda VHL, MEN-2, NF-1; SDHB, SDHC, SDHD

mutasyonları açısından değerlendirme yapılmalıdır.

### Adrenokortikal Karsinom

**Epidemioloji:** Adrenokortikal karsinomlar (ACC) yaklaşık milyonda bir-iki insidansı olan nadir tümörlerdir. Ancak Brezilya'nın güneyinde çevresel ve genetik faktörlerin etkisi ile 10 kat daha fazla görülebilmektedir. Her yaşta görülebilmekle birlikte 5 yaş altında ve 4-5. dekalarda iki pik yapar. Ancak hastalığın erişkinlerde progresyonu çocuk yaşlarına göre oldukça hızlıdır. Kadınlarda ACC, erkeklere göre 1.5-2.5 kat daha fazla görülür.

### Patogenez:

AKK oluşumu çoğunlukla sporadiktir, ancak bazı vakalar sporadik olarak ortaya çıkabilir. Li-Fraumeni sendromu, Beckwith-Wiedemann Sendromu ve MEN-1 ile birliktelik gösterbilir.

### Klinik

AKK hastalarının yaklaşık %60'ı hormon aşırılığına bağlı klinik sendromlara neden olur (45,46). Hormon aşırı sekresyonu ile AKK olan hastaların:

- %45'inde Cushing sendromu
- %25'inde Cushing sendromu ve virilizasyon (glukokortikoid ve androjenlerin aşırı sekresyonu ile)
- < %10 sadece virilizasyon
- Feminizasyon ve hiperaldosteronizm gelişir.

Ancak unutulmaması gereken en önemli noktalardan birisi, adrenal adenomu olan bir hastada virilizasyon bulunması adenomdan çok AKK olasılığını güçlendirir.

Fonksiyonu olmayan veya subklinik steroid üretimi olan tümörlerin çoğunluğu tümör büyümesi ile ilişkili semptomlar ve bulgular ile birliktedir (abdominal ağrı vb, başka nedenler-

le yapılan abdominal görüntüleme de adrenal kitle saptanması v.b.) Nadiren tümör nekrozis faktör, kemokinlerin sekresyonuna bağlı olarak ateş, lökositöz görülebilir ve variikozel gelişebilir.

### Tanısal Değerlendirme:

Detaylı öykü, fizik muayene ile feokromasitoma, hiperaldosteronizm, hiperandrojenizm ve Cushing sendromu semptom ve bulguları dışlanmalıdır.

**Hormonal değerlendirme:** Asemptomatik hastaların değerlendirilmesinde Avrupa Adrenal Tümörler Çalışma Grubu Ağı (ENSAT) sekretuar aktivitenin belirlenmesinde aşağıdaki testlerin yapılmasını önermektedir:

- Açlık plazma glukozu
- Serum potasyum
- Kortizol, ACTH
- 24 saatlik idrarda serbest kortizol
- 1 mg düşük doz deksametazon testi ile kortizol değerlendirilmesi
- Adrenal androjenler (DHEAS, androstenodion, testosteron, 17 hidrokspirogesteron ve postmenapozal kadınlarda – erkeklerde östradiol ölçümü)

ENSAT aynı zamanda plazma metanefrin veya idrar metanefrin ve katekolamin düzeyleri bakılarak feokromasitomanın dışlanmasını ve hipertansiyonu (hipokalemi olsun veya olmasın) olan hastalarda ise plazma aldosteron – renin düzeyleri bakılarak aldosteronizmin dışlanmasını önermektedir.

### Radyografik Çalışmalar:

BT değerlendirmesi sıklıkla adenom ve AKK ayrımının yapılması için yeterli olur. MRG ise lokal invazyon ve vena kava inferior tutulumun değerlendirilmesinde BT'ye yardımcı olur.

FDG-PET değerlendirilmesi malignite açısından yüksek riskli unilateral adrenal tümörlerin tanımlanmasında kullanılabilir.

AKK'un en sık yayılımı olan bölgeler: karaciğer, akciğer, lenf nodları ve kemiklerdir.

Bu nedenle toraks ve karaciğer BT değerlendirmesi, kemik sintigrafisi ACC için evreleme çalışması yapılmasında kullanılabilir. AKK olan hastalarda PET-BT'nin evreleme için BT / MRG ve kemik sintigrafisi yerine tek başına kullanılıp kullanılmayacağı tartışılmaktadır (48)n.

**İnce İğne Aspirasyon Biopsisi:** İİAB ile yapılan sitolojik değerlendirme benign adrenal adenom ve karsinomu birbirinden ayırt edemektedir. Ancak adrenal tümör ve metastatik tümör ayırımında başarılıdır. Bu nedenle adrenal bez dışında kanser odağı şüphesinde veya bilinen kanser için evreleme çalışmasının yapılmasında yararlıdır. İİAB yapılması öncesinde feokromasitoma mutlaka biyokimyasal testler ile dışlanmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M Tsarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016; 175(2): G1-G34.
2. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(2): 637-644.
3. Reznik Y, Lefebvre H, Rohmer V, Charbonnel B, Tabarin A, Rodien P, Lecomte P, Bardet S, Coffin C, Mahoudeau J, group Rs. Aberrant adrenal sensitivity to multiple ligands in unilateral incidentaloma with subclinical autonomous cortisol hypersecretion: a prospective clinical study. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 61:311-319
4. Mazzuco TL, Durand J, Chapman A, Crespigio J, Bourdeau I. Genetic aspects of adrenocortical tumours and hyperplasias. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 77(1): 1-10.

5. Ronchi CL, Di Dalmazi G, Faillot S, Sbierra S, Assie G, Weigand I, Calebiro D, Schwarzmayr T, Appenzeller S, Rubin B, Waldmann J, Scaroni C, Bartsch DK, Mantero F, Mannelli M, Kastelan D, Chiodini I, Bertherat J, Reincke M, Strom TM, Fassnacht M, Beuschlein F, European Network for the Study of Adrenocortical T. Genetic Landscape of Sporadic Unilateral Adrenocortical Adenomas Without PRKACA p. Leu206Arg Mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(9): 3526-3538.
6. Nishimoto K, Nakagawa K, Li D, Kosaka T, Oya M, Mikami S, Shibata H, Itoh H, Mitani F, Yamazaki T, Ogishima T, Suematsu M, Mukai K. Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(5): 2296-2305.
7. Howlett TA, Rees LH, Besser GM. Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Metab.* 1985; 14(4): 911-945.
8. Katayama M, Nomura K, Ujihara M, Obara T, Demura H. Age-dependent decline in cortisol levels and clinical manifestations in patients with ACTH-independent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 49(3): 311-316.
9. Broder MS, Neary MP, Chang E, Cherepanov D, Ludlam WH. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients <65 years old in the United States. *Pituitary.* 2015; 18(3): 283-289.
10. Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994; 23(3): 539-546.
11. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(5): 1526-1540.
12. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12): 5593-5602.
13. Gold PW, Loriaux DL, Roy A, Kling MA, Calabrese JR, Kellner CH, Nieman LK, Post RM, Pickar D, Gallucci W, et al. Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications. *N Engl J Med.* 1986; 314(21): 1329-1335.
14. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF, Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(3): 1045-1050.
15. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371(9628): 1921-1926.
16. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF, Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(5): 1889-1916.
17. Bastl CP, Hayslett JP. The cellular action of aldosterone in target epithelia. *Kidney Int* 1992; 42(2): 250-264.
18. Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Textor SC, Gifford RW, Vidt DG. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med.* 1983; 74(4): 641-651.
19. Mattsson C, Young WF, Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2(4):198-208.
20. Yoshihara F, Nishikimi T, Yoshitomi Y, Nakasone I, Abe H, Matsuoka H, Omae T. Left ventricular structural and functional characteristics in patients with renovascular hypertension, primary aldosteronism and essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1996; 9(6): 523-528.
21. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(8): 1243-1248.
22. Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A, Riestler A, Reincke M, Allolio B, Lang K, Quack I, Rump LC, Willenberg HS, Beuschlein F, Quinkler M, Hannemann A, participants of the German Conn's R. Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173(5): 665-675.
23. Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P, Mimran A. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(5): 1320-1325.
24. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzone D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F, Investigators PS. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(11): 2293-2300.
25. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66(5): 607-618.

26. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*. 2004; 136(6): 1227-1235.
27. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002; 4(1): 62-72.
28. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int*. 1991; 40(3): 544-556.
29. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med*. 2001; 134(4): 315-329.
30. Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine (Baltimore)*. 1991; 70(1): 46-66.
31. Baguet JP, Hammer L, Mazzucco TL, Chabre O, Mallion JM, Sturm N, Chaffanjon P. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150(5): 681-686.
32. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahian AH. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 185(3): 684-688.
33. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 1992; 147(1): 1-10.
34. Goldstein RE, O'Neill JA, Jr., Holcomb GW, 3rd, Morgan WM, 3rd, Neblett WW, 3rd, Oates JA, Brown N, Nadeau J, Smith B, Page DL, Abumrad NN, Scott HW, Jr. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg*. 1999; 229(6): 755-764.
35. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF, Jr. 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(2): 553-558.
36. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemsen JJ, Friberg P, Jacobs MC, Kloppenborg PW, Thien T, Eisenhofer G. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med*. 1995; 123(2): 101-109.
37. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007; 356(6): 601-610.
38. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JK, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med*. 2003; 138(5): 424-429.
39. Baid SK, Lai EW, Wesley RA, Ling A, Timmers HJ, Adams KT, Kozupa A, Pacak K. Brief communication: radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Ann Intern Med*. 2009; 150(1): 27-32.
40. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev*. 1994; 15(3): 356-368.
41. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, King KS, Rao JU, Wesley RA, Adams KT, Pacak K. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(9): 700-708.
42. Lin JC, Palafox BA, Jackson HA, Cohen AJ, Gazzaniga AB. Cardiac pheochromocytoma: resection after diagnosis by 111-indium octreotide scan. *Ann Thorac Surg*. 1999; 67(2): 555-558.
43. Freel EM, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Richards ML, Young WF, Jr. Adrenal venous sampling for catecholamines: a normal value study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(3): 1328-1332.
44. Vanderveen KA, Thompson SM, Callstrom MR, Young WF, Jr., Grant CS, Farley DR, Richards ML, Thompson GB. Biopsy of pheochromocytomas and paragangliomas: potential for disaster. *Surgery*. 2009; 146(6): 1158-1166.
45. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol*. 2003; 169(1): 5-11.
46. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(6): 2027-2037.
47. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(12): 5367-5384.
48. Maurea S, Klain M, Mainolfi C, Ziviello M, Salvatore M. The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses. *J Nucl Med*. 2001; 42(6): 884-892.
49. Jhala NC, Jhala D, Eloubeidi MA, Chhieng DC, Crowe DR, Roberson J, Eltoum I. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the adrenal glands: analysis of 24 patients. *Cancer*. 2004; 102(5): 308-314.



# Adrenal Tümörleri: Adım Adım Adrenalektomi

# 3

Çağrı GÜNERİ, Serkan ALTINOVA

## Giriş

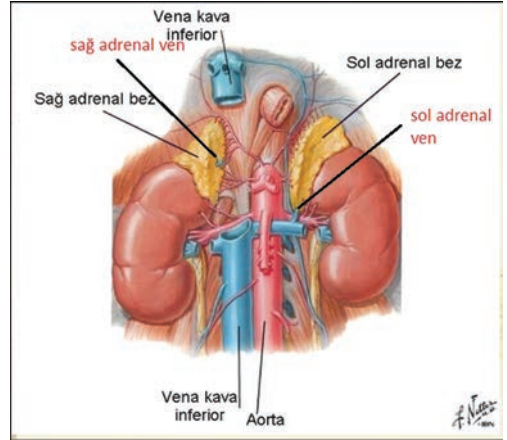
Sürrenal bez, endokrin sistemin bir parçası olarak üçgen şeklinde her iki böbreğin üst polüne oturmuş yapılardır. Sürrenal bezler metabolizma, immün sistem, sıvı-elektrolit dengesi ile ilgili hormonları sentezler. Strese yanıt hormonlarının salınımı buradan gerçekleşir.

Adrenalektomiye yaklaşımda hastanın operasyon öncesi tam bir endokrinolojik değerlendirilmeden geçmesi kritik önem taşımaktadır. Hastanın hazırlanmasında ve hastaya yapılacak cerrahi yaklaşımın belirlenmesinde adrenal lezyonun tipi ve fonksiyonu önemlidir. Adrenal kitlenin hormonal olarak aktif olup olmadığı, kitlenin malign-benign ayrımının yapılması gereklidir. Hastanın ön tanısı ortaya konularak gerekli endokrinolojik önlemlerin alınması esastır.

## Açık cerrahi:

Adrenal bezlere cerrahi yaklaşımda doğru insizyon seçimi ve bezin anatomik komşulukları ile birlikte damarsal yapılarını bilmek önemlidir.

**Şekil-1**'de adrenal bezlerin konumu ve damarsal anatomi gösterilmiştir. Hormonal olarak aktif olmayan tümörlerde 3 cm'den küçük kitleler genellikle takip edilmekte; 3 ile 5 cm arasındaki lezyonlar da homojen olması şartıyla takip edilebilmektedir. Bunun üzerindeki büyüklüklerde ya da kitlelerin hormonal olarak aktif olmaları durumunda cerrahi uygulanmalıdır. Hızlı büyüme gösteren kitleler, komşu organ ya da damarsal yapıların invazyonu, renal ven veya vena kava inferior trombüsleri gibi durumlarda boyut bakılmaksızın cerrahi yapılır.



**Şekil 1.** Adrenal bezlerin konumu ve damarsal anatomi



Şekil 2. Torakoabdominal insizyon

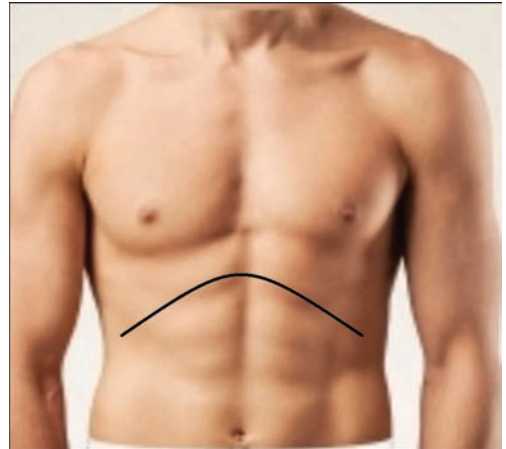
Açık cerrahi girişimler içerisinde lateral yaklaşım ile orta derecede büyüklükteki lokalize kitlelerde unilateral adrenalektomiye yetecek kadar cerrahi görüş sağlanabilmektedir. Bu yaklaşım yüksek flank insizyon ve gerekirse 11. kot çıkarılması ya da modifiye torakoabdominal insizyon ile gerçekleştirilir. Torakoabdominal insizyon abdominal eksplorasyon da gerektiren feokromositoma için uygun olmamakla birlikte, özellikle sağ taraflı büyük adrenal kitleler için uygun bir yöntemdir. **Şekil-2'**de bu insizyon gösterilmiştir. Her iki bezin aynı anda görülebilmesine olanak tanıyacak şekilde, özellikle obez hastalarda posterior yaklaşım da kullanılabilir. Prone pozisyonda yapılan bu keside respiratuvar sorunlar olabileceği hesaba katılmalıdır. Bilateral hiperplazili olgular için bu pozisyon iyi bir tercih olabilir.

Feokromositoma olgularının bilateral olabilme ve adrenal dışı tutulumları nedeniyle yüksek modifiye chevron insizyonu ile yapılan anterior transabdominal yaklaşım kullanılabilir (**Şekil-3**). Cushing hastalığında bilateral posterior yaklaşım ve 11. kot çıkarılması yapılabilir. Adenomun yol açtığı Cushing sendromunda ise solda 11. kot suprakostal torakoabdominal yaklaşım kullanılabilir. Sağdaki adenomlarda posterior 10. kot transtorasik ya da 11. kot suprakostal yaklaşım yapılabilir. Karsinomaların neden olduğu Cushing sendromunda ise torakoabdominal, 11. kot suprakostal veya transabdominal yaklaşımlar yapılabilir. Primer hiperaldosteronizmde lokalize adenom

varlığında posterior, sol 11. kot suprakostal ya da posterior transtorasik yaklaşım yapılabilir. Adrenal veni korumak gereklidir. Non-lokalize adenomlarda ise her iki adrenal ortaya konmalı ve daha genişlemiş olanı eksize edilmelidir.

Adrenal bezler çok iyi damarlanma yapısına sahip olduğundan dolayı dikkatli bir hemostaz yapılmalıdır. Bez üst polünden böbreğe entegre şekilde ortaya konmalıdır. Adrenal kapsül oldukça ince ve frajildir. Bezi etrafındaki bağ dokudan mobilize etmek gereklidir. Öncelikle süperior, anterior, posterior ve lateral yüzler serbestlenir. Sol tarafta periadrenal dokuya klemp konulur ve bu klemp ile adrenal doku aorttan uzağa doğru retrakte edilerek disseksiyon yapılır. Takiben adrenal vene klips konulur ve damar kesilir. Adrenalektominin parsiyel olarak yapılacağı durumlarda adrenal bez satinski klemp ile tutulur. Adenom rezekt edildikten sonra kanama kontrolü yapılarak bu alan bağlanabilir. Sağ taraf adenomlarında adrenal venin kısıklığı nedeniyle sorun yaşanabilir. Adrenal ven doğrudan vena kavaya bağlanmaktadır. Adrenal bezin çıkarılmasından sonra vena kava mutlaka kontrol edilmelidir.

Lateral yaklaşım ile yapılan sol adrenalektomilerde 11. kot suprakostal insizyonu, ince has-



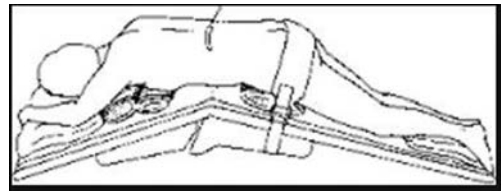
Şekil 3. Anterior transabdominal yaklaşım

talarda anterior subkostal insizyon ya da geniş tümörlerde torakoabdominal insizyonlar tercih edilebilir. İnsizyonu takiben kolon ve periton medialize edilir. Gerota fasyasının posteriorundan giriş yapılır. Splenorenal ligament bulunur ve kesilir. Bezin anteriorunu görebilme amaçlı olarak dalak ve pankreas mobilize edilir. Soluk periadrenal dokudan altın sarısı renkli adrenal doku disseksiyonu yapılır. Tüm küçük arterlere klip konulur. Anterior disseksiyonu takiben lateral ve posterior disseksiyon yapılır. Adrenal bez sadece böbreğe üst polünden yapışık şekilde çevreden disseke edilir. Sağ taraf yaklaşımlarında 11. Kot suprakostal insizyon kullanılır. Periton açılıp kolon medialize edildikten sonra karaciğer ve safra kesesi yukarı kaldırılarak adrenal bezin ön yüzü ortaya konur. Gerota fasyası açılarak böbrek aşağı doğru traksiyona alınır. Bir elle böbrek aşağı çekilirken diğer taraftan küçük arterler klipe tutulur. Lateral ve medial sınırlar serbestlenir. İnferior frenik ven kanamalarına dikkat edilmelidir. Süperior marjin disseke edilir. Sağ tarafta adrenal ven vena kavaya doğrudan giriş yaptığı için bu bölge daha posteriora kalmaktadır. Bu nedenle küçük arterler kliplenerek vena kavanın medial retraksiyonuna izin verilmelidir. Adrenal venin bulunup bağlanmasını takiben adrenalektomi tamamlanır.

Feokromositoma cerrahisinde modifiye chevron insizyon ile yapılan anterior yaklaşım tercih edilir. Geniş ve iyi lokalize edilen lezyonların varlığında torakoabdominal yaklaşım da kullanılabilir. Anterior yaklaşımda sol adrenal rezeksiyon için hastanın solunda durulur ve hasta supine pozisyonuna alınır. Lomber lordotik kavsi alttan desteklemek gereklidir. 10. kostal kartilajdan karşı taraf 10. Kostal kartilaja kadar chevron kesi yapılır. Lokalize tümörlerde kontrlateral taraf daha kısa insize edilebilir. Ancak preoperatif şüphe varlığında tam insizyon yapılır. Kolonun splenik fleksurası tutulur ve medialize edilir. Posterior periton vertikal olarak insize edilir. Sol böbreğin anteriorunu ve

renal veni görme amaçlı olarak Gerota fasyası vertikal olarak açılır. Böbrek aşağı doğru çekilerek adrenal bez görünür hale getirilir. Adrenal bezin kendisini klemple tutmamak gereklidir. Seçilebilen tüm damarlar kliplenmelidir. Süperior marjin ayrıldıktan sonra küçük frenik dallar bağlanmalıdır. Arter veya arterlerin aorta ile bağlantısı kliplerle kesilmelidir. Damarlar bağlandıktan sonra böbrek mediale çekilerek adrenal bezin psoas kasından serbestlenmesi yapılır. Daha sonrasında böbrek aşağı doğru çekilerek adrenal bezin üst polünün vasküler bağlantıları kesilir. Sağ taraf ekstrakapsüler adrenal tümörleri için tanımlanan kesi yapılır. Sonrasında vena kavaya açılan adrenal ven güvenli şekilde serbestlenir. Bu görüntüyü sağlayabilmek için hepatik venlerin bağlanması gerekebilir. Tümör feokromositoma ise ve böbreğe üst polünden yapışık ise üst pol görülene kadar perirenal yağ doku içerisinde disseksiyon ile gidilmeye çalışılmalıdır. Tutulum durumunda böbrek üst polünün de rezeksiyonu gerekebilir. Çekerek tümörü böbrekten ayırmaya çalışmak sakıncalı olabilir. Malignite şüphesi halinde sağ veya sol taraf için reyonel lenf nodu disseksiyonu yapılabilir. Para aortik alanda başka tümör varlığı araştırılmalıdır.

Küçük, iyi lokalize benign adrenal tümörlerde düşük morbiditesi nedeniyle posterior yaklaşım tercih edilebilir. Çocuklardaki feokromositoma, 6-8 cm'lik büyük tümörler ve malign tümörler için daha tercih edilebilir olan yöntem anterior yaklaşımdır. Posterior yaklaşım, aynı zamanda bilateral eksplorasyon ve bilateral adrenalektomi için de uygundur. **Şekil-4**de



**Şekil 4.** Posterior yaklaşım için prone pozisyon

prone pozisyon gösterilmiştir. Sol adrenalektomi için hasta pron pozisyona alınır. Masa 35 derece kadar eğilir. Orta hattın 3 parmak solundan 10. kot hizasından başlayan ve 11. kot hizasında devam eden kavisli bir insizyon yapılır. Lumbodorsal fasya ve latissimus dorsi kasının lifleri arasından geçilir. Erektor spina kası retraktörler ile medialize edilir ve 11 kot görülür. Koterin kesici akımı ile kot kaslardan disseke edilir ve sonrasında subperiosteal olarak rezekke edilir. Gerota fasyası görülür hale geldikten sonra subkostal venler bağlanır, 11. interkostal sinir mümkünse korunur. İntakt plevra ve diyafram 11 ve 12. kotlardan uzağa çekildikten sonra Gerota fasyasının altında adrenal bez görünür hale gelir. Gerota fasyası transvers olarak açılır ve böbreğin posterior yüzeyi görülür. Böbrek spanç yardımı ile aşağı doğru çekilir. Adrenal bez insizyon hattına kadar yukarıdan getirilir. Soluk periadrenal yağ dokudan adrenal doku disseksiyonu yapılarak adrenalektomi tamamlanır. Plevral kaçak olup olmadığı kontrol edilir ve diyafram kenarları kapatılır. İnterkostal sinire hasar vermemeye özen gösterilmelidir.

Sağ adrenal ven anterior ya da lateral yaklaşımlarda göreceli olarak daha erişilmesi zor konumdadır. Bu noktada transkostal transdiyafragmatik yaklaşım en güvenli görüntüyü sağlamaktadır. Sağ adrenalektomi için soldaki prosedürlerle aynı olacak şekilde 11. kot rezeksiyonu yapılır. Disseksiyona bezin birkaç milimetre lateralinden başlanarak adrenal dokuyu tutabilmek için alan oluşturulur. Nazikçe retrakte edilerek yukarı ve aşağı disseksiyonlar tamamlanır. Vena kava inferior eksplorasyonu önemlidir. Geniş adrenal neoplazmlarda vena kava invazyonu görülebilmektedir. Adrenal venin vena kavaya bağlandığı noktaya dikkatlice gelinmeli ve buralar dikkatlice bağlanmalıdır. İki adet klips kullanmak daha güvenli olabilir. Renal ven ya da vena kava yaralanmaları durumunda bu venler vasküler klemplerle tutularak 6/0 sütür ile örülmelidir. Adrenal fossaya emi-

lebilir gazlar konulabilir. Sonrasında diyafram kapatılır ve pelvral kaçak olup olmadığı kontrol edilir. Drenaj tüpü konulmaz. Dinlenme odasında akciğer grafisi çekilerek pnömotoraks kontrolü yapılır.

### Laparoskopik transabdominal adrenalektomi:

Adrenal bez için laparoskopik cerrahi ilk olarak 1992 yılında Gagner ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Zaman içerisinde giderek artan sayıda uygulamalarla bugün için laparoskopik adrenalektomi bir çok benign lezyonda uygulanır hale gelmiştir. Azalmış kan kaybı, daha düşük morbidite, kısa yatış süresi, hızlı iyileşme süresi ve olumlu maliyet-fayda sonuçları nedeniyle tüm dünyada yaygın olarak tercih edilen yöntem haline gelmiştir.

Sağ ve sol adrenal bezin cerrahilerinde başta venöz dönüşümlerinin farklı olması olacak şekilde anatomik farklılıklar bulunmaktadır. Genel olarak sağ adrenalektominin daha zor olacağı görüşü hakimse de, yapılan bir çalışmada komplikasyon ve açığa dönüş oranlarında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Laparoskopik adrenalektomi için endikasyonlar şüpheli ya da ispatlanmış adrenokortikal karsinom olguları dışında açık cerrahi ile aynıdır. Günümüzde bu yaklaşımı tartışmalı kılacak şekilde laparoskopik adrenalektominin adrenal karsinoma olgularında da uygulanabileceğini gösteren geniş serili merkezlerin çalışmaları yayınlanmaktadır. 2013 yılında yayınlanan bir rehberde Stefanidis ve ark. laparoskopik adrenalektominin etkinliği hakkında daha sağlam veriler elde edilene kadar açık cerrahi önermişlerdir.

Laparoskopik adrenalektomi için genel kabul gören endikasyonlar; aldosteronoma, feokromositoma, kortizol salan tümörler gibi hormonal olarak aktif tümörlerdir. Hızlı ve progresif şekilde büyüyen 4-6 cm arasındaki

nonfonksiyone tümörler ve 6 cm'den büyük tümörler diğer endikasyonlar arasındadır. Laparoskopik adrenalektomideki son endikasyon ise başka bir yerde metastaz olmadan tespit edilen soliter adrenal metastazlarıdır.

Kontrol edilemeyen koagülopati, ciddi kardiyopulmoner hastalıklar, lokal ileri tümör varlığı ve medikal olarak tedavi edilmemiş feokromositoma olgularında laparoskopik adrenalektomi kesin kontrendikedir.

Laparoskopik sağ adrenalektomi sırasında en korkulan komplikasyon adrenal ven ya da vena kavadan kaynaklanan hemorajilerdir. Böyle bir şüphe varlığında yapılan doğrudan tamponlama ile kanamaların çoğu durdurulabilse de, tamponlama sırasında laparoskopik ya da açık olarak kalıcı çözümün mutlaka planlanması gereklidir. Adrenal bez bir çok arteriyel dal ile besleniyor olmasına rağmen arteriyel dalların çok büyük kısmı elektrokoter cihazları ile kontrol edilebilmektedir. Her ne kadar adrenal bezin kendisi üzerinden olan kanamalar hemodinamik olarak anlamlı kabul edilmese de, fazlaca olan kanama görüntünün temizliğini bozmakta, cerrahi planların yerini bulmada zorluğa neden olmaktadır.

Standart bir laparoskopik prosedürde laparoskopik grasper ve makaslar, right-angle dissektörler, hook koter, laparoskopik aspiratör gereklidir. Cerrahin tercihine bağlı olarak karaciğer ekartörü, spesimen torbası ve elektrocerrahi enstrümanlar tercih edilebilir. Bu ekipmanlar Harmonic Scalpel™ (Ethicon Endo-Surgery, Inc, Cincinnati, OH) ya da LigaSure™ (Valleylab, Boulder, CO) olabilir. Bu enstrümanlara alternatif olarak Gyrus PKS Cutiing Forsep™ (Gyrus ACMI, Maple Grove, MN) ya da EnSeal Tissue Sealing and Hemostasis System™ (SurgRx, Redwood City, CA) kullanılabilir. Adrenal ven ligasyonu için çoğu zaman 10 mm klip kullanılır. Ancak bazı olgularda endoskopik stapler cihaz gerekliliği olabilir.

### **Hastanın hazırlanması:**

Laparoskopik adrenalektomi için genel anestezi gerekir. Ağrı tedavisi için ek olarak epidural veya subkutan lokal anestezi pompası kullanılabilir. Anestezist ile iletişim her an sağlanacak şekilde düzenek alınmalıdır. Hastada arteriyel monitörizasyon yapılmalıdır. Üriner kateter konulmalı ve hastaya antitrombotik çorap giydirilmelidir. Hormonal veya vazo-aktif tümörlerde endokrinoloji konsultasyonu operasyon öncesinde mutlaka yapılmalıdır. Feokromositomalı hastalarda operasyondan 7-10 gün önce kan basıncını 130 mm Hg'nın altında ve kalp hızını 80 atım/dk'nın altında tutacak şekilde 2-4-8-16 mg/gün oral doksazosin mesilat tedavisi verilmeli, taşikardinin halen devam etmesi halinde beta blokörler (oral metoprolol sukcinat 50-100-200 mg/gün) eklenmelidir. Alfa blokörlerin mutlaka beta blokörlerden 3 gün önce kullanılması gerektiği unutulmamalıdır. Tüm hastalarda olası vasküler kollapsı engellemek için operasyon öncesinde 2-3 litre izotonik sodyum klorür ile i.v replasman tedavisi yapılması gereklidir. Hiperkortizolizm tablosundaki hastalarda operasyon öncesi ve sonrası dönemde stres dozlarında steroid uygulaması yapılmalıdır. Bu amaçla operasyondan önceki gece ve operasyon sabahı 100-200 mg kortizon asetat intramusküler (i.m) olarak verilir. Operasyon sırasında 10 mg/saat dozunda i.v olarak suda çözünen kortizol devam edilir. Operasyondan hemen sonra 100 mg i.m verilir ve post operatif 1. ve 2. günlerde her 8 saatte bir 75 mg i.m verilir. Sonraki 3. ve 4. günlerde 12 saatte bir 75 mg kortizon asetat verilir. Daha sonraki idame doz ise 25 mg/gün olarak verilmelidir. Aldosteronizm olgularında ameliyat öncesinde hipokalemi tablosu düzeltilmelidir. Hipertansiyon kontrol altına alınmalıdır. Bu amaçla sıklıkla operasyondan 2 hafta önce günde 2 kez oral 12,5-50 mg (400 mg'a kadar doz arttırılabilir) spironolakton tedavisi verilir.

Pozisyon verme ve çevirme öncesinde üri- ner kateter konulmalı, orogastrik tüp takılma- lıdır. Profilaktik antibiyotik tedavisi (1 gr intrave- nöz sefazolin) verilmelidir.

Sağ adrenalektomi için hasta sol lateral dekubitus ya da semi-lateral dekubitus po- zisyonuna alınır. Bu açı 45-70° arasında deği- şebilir. Hastanın umblikusu masasını eklemi düzeyinde olmalıdır. Sırt destekleri ve yastıklar yerleştirildikten sonra hasta bu pozisyonda tes- pit edilir. Cerrahlar hastanın sol yanında bulu- nur. Monitor hastanın sağ yanında bulunur.

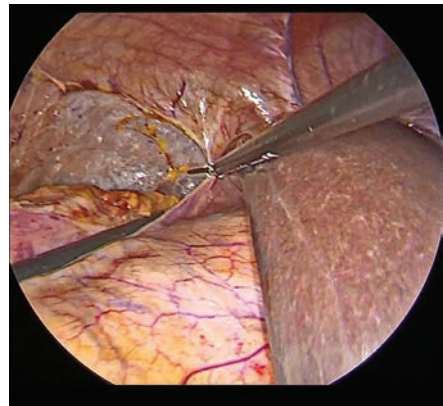
Cerrahi yaklaşımda üç yol tercih edilebilir. Transabdominal lateral flank yaklaşım, anterior transabdominal yaklaşım veya retroperitoneal yaklaşım seçeneklerinden biri tercih edilir. En sık tercih edilen yöntem transabdominal lateral flank yaklaşımdır.

Laparoskopik girişim kapalı ya da açık teknikle yapılabilir. Bu girişimi takiben mid- klaviküler hatta kostal marjinin 2 parmak altın- dan 5 mm'lik trokar yerleştirilir. Bu trokar daha sonra 11 mm'lik trokara yükseltilebilir. Açık teknikte yapıldığında gaz kaçı- şı olacağından dolayı 10-12 mm'lik trokar ya da balon trokar gereksinimi olur. Sağ subkostal alana 4 adet la- paroskopik port yerleştirilir.

Portların yerleşimi ve boyutları cerrahların tercihlerine göre değişebilir. Ancak en azından bir adet portun klip atıcı ya da endovasküler stapler kullanımı sağlayabilmesi nedeniyle 11- 12 mm'lik olması gerekmektedir. Anterior ak- siller hat alanındaki subkostal bölgedeki port kamera portu, mid-klaviküler hattın subkostal alanında cerrahın sağ elinin çalıştığı port, umb- likusun sağında subkostal alanda karaciğer retraksiyonu için port, posterior aksiller hattın subkostal alanında cerrahın sol elinin çalıştığı port şeklinde dizilim yapılır. **Resim-1**'de sağ transabdominal adrenalektomi için port yerleri gösterilmiştir. Port yerleşimini takiben kamera ile diagnostik laparoskopi yapılır ve patolojik ve anatomik anomaliler açısından inceleme yapılır. Ksifoid kemiğin lateralindeki porttan karaciğer ekartasyonu yapılır. Bu manevra için künt grasper, yelpaze retraktörler, yılan tipi re- traktörler ya da Nathanson karaciğer retraktörü kullanılabilir. Retroperitoneal ataşmanlar ve sonrasında triangüler ligament kesilerek karaciğer mobilize edilir. **Resim-2**'de laparoskopik olarak triangular ligamentin kesilmesi ve ka- raciğerin mobilizasyona hazırlanması gösteril- miştir. Karaciğerin yeteri kadar mobilize oldu- ğundan emin olunulmalıdır. Zira adrenal ven



**Resim 1.** Transabdominal laparoskopik adrenalektomi port yerleri



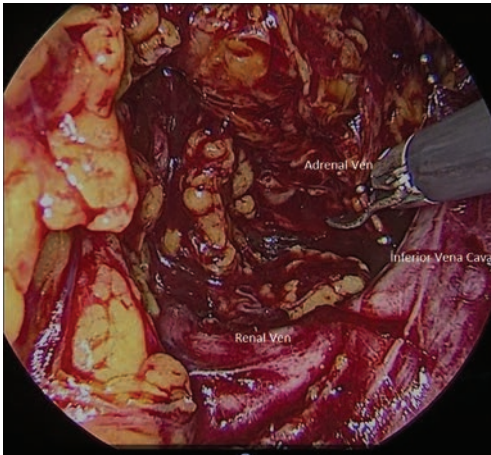
**Resim 2.** Triangular ligamentin kesilmesi ve karaciğer mobilizasyonu

daha sefalad konumda bulunabilir. Bu noktada görüşü bozuyorsa ya da yaralanma riski olabileceği düşünülüyorsa kolon hepatik fleksurası da kesilerek kolon inferior ve mediale çekilebilir. Bu aşamada adrenal ven izlenemiyorsa, inferior vena kava tarafından disseksiyona başlamak çoğu zaman yardımcı olur.

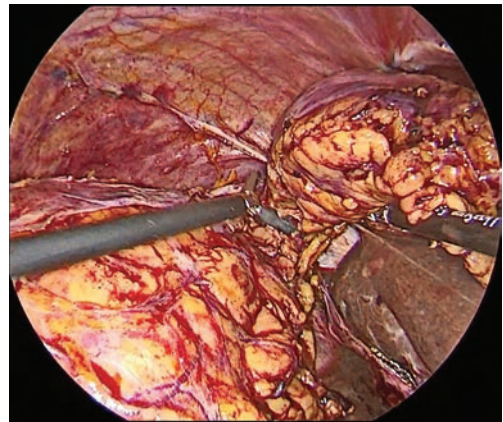
Vena kava inferior disseksiyonu renal hilusun hemen üzerindeki seviyeden başlar. Bu noktada laparoskopik makaslar veya hook koter ile keskin disseksiyonlar yapılır. Bu aşamada duodenumun yakın pozisyonda olduğu unutulmamalıdır ve mümkünse medialize edilmelidir. Adrenal ven halen görüntülenmediyse disseksiyonlar sefalad yöne doğru olmalıdır. Bu aşamada daha iyi bir karaciğer retraksiyonu gerekiyor olabilir. Sağ adrenal ven disseksiyonu sırasında çok dikkatli olunmalıdır. Kısa ve kalın yapısı ve anatomik pozisyonu itibarı ile bu noktadaki hemorajilerin kontrolü zor olmaktadır. Vena kava inferior ile çok yakın olan bu noktada right-angle dissektör kullanımı faydalı olabilir. Adrenal ven, inferior vena kava bileşkesi görüldükten sonra buraya 3 adet 10 mm'lik klip konulur ve 2 tanesi distalde olacak şekilde ven kesilebilir. **Resim-3**'te adrenal venin konulan klipler sonrası kesilmesi görülmektedir. Her ne

kadar araştırmaları sürüyor olsa da kimi yayınlarda klip kullanılmadan sadece LigaSure™ ile kanama kontrolü sağlandığı bildirilmektedir.

Adrenal bezin vasküler kontrolünün sağlanmasının ardından geri kalan dokuların kesilmesine sıra gelir. Bu aşamada özellikle feokromositoma veya malign neoplazm şüphesi varlığında adrenal kapsülün zarar görmemesine özen gösterilmelidir. Adrenal bez grasper ile doğrudan tutulmamalıdır. Bunun yerine periadrenal yağ veya üzerindeki periton yaprağından tutulmalıdır. Arteriyel damarların çoğu elektrokoter cihazları ile kapanabilmesine rağmen bu noktada eğer geniş bir damar göze çarparsa klip konulabilir. **Resim-4**'te adrenal bezin disseksiyonunun neredeyse tamamlanmış hali izlenmektedir. Tamamen disseke edilen adrenal bez spesimen torbasına konulur ve 10 mm'lik trokar yerinden dışarı alınır. Kitle büyük ise trokar deliği genişletilebilir. Eksizyonu takiben adrenal yatak hemostaz için gözlenir. Basınç 6-8 mm Hg'ya düşürülür. Adrenal venin klipleri kontrol edilir. Etraf dokularda hasarlanma olup olmadığı kontrol edilir. Sonrasında 10 mm'lik port yerleri laparoskopik olarak ya da sütür ile kapatılır. 5 mm'lik portlar kanama yönünden laparoskopik gözlem altında çıkarılır ve cilt kapatılır.



**Resim 3.** Adrenal venin kliplenmesi ve kesilmesi



**Resim 4.** Adrenal bez disseksiyonunun tamamlanması

Operasyon sonrası dönemde hastaların büyük kısmı doğrudan servise çıkarılır. Herhangi bir yoğun bakım ihtiyacı göstermezler. Serviste yakın hemodinamik ve kardiyopulmoner durum takibi yapılmalıdır. Uygun intravenöz hidrasyon ve analjezik tedavi sağlanır. İlk gün narkotik analjezi gereksinimi olabilir. Post-operatif 1. günde tam kan sayımı ve elektrolit monitörizasyonu yapılmalıdır. Genellikle 24-48. Saatler arasında hastalar taburcu edilir. Cushing sendromlu hastalarda ameliyat sonrası dönemde endokrinoloji konsültasyonu yapılır.

Laparoskopik adrenalektomiye bağlı görülebilecek en önemli komplikasyon, adrenal ven ya da vena kava inferiordan olan kanamalardır. Bu kanamalar açık prosedüre dönmeye neden olabilir. Doğrudan kanayan yere yapılan baskı ile tamponlama yapılabilir. Laparoskopik sütür ya da hemostatik ajanlar ile onarım düşünülebilir. Daha zor görünen kanamalarda açık onarım yapılmalıdır. Diğer intraoperatif komplikasyonlar ise kolon, ince barsak, duodenum, safra kesesi ve diyafram gibi komşu doku veya organ yaralanmalarıdır.

Diğer komplikasyonlar ise hormonal olarak aktif tümörlerin neden olduğu komplikasyonlardır. Feokromositomaya bağlı hipertansif kriz görülebilir. Yetersiz dozda verilen steroidler adrenal yetmezliğe yol açabilir. Yapılan bir çalışmada cerrahi tecrübe eksikliğinde, yaşlı hastalarda, yüksek beden-kitle indeksine sahip hastalarda, büyük tümörlerde ve feokromositoma tanısı olan hastalarda laparoskopik adrenalektomi ile ilgili komplikasyon görülme sıklığı artmış olarak bulunmuştur.

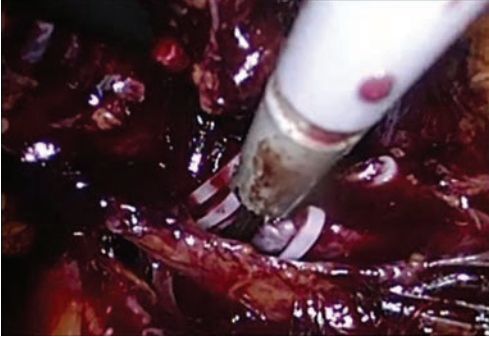
Laparoskopik sol adrenalektomi için hasta 60-90° sağ lateral dekübit (sol yan yukarıda) pozisyona alınır. Tüm basınç noktalarına uygun silikon yastıklar yerleştirilir. Hasta sağlam bir şekilde tespit edilir.

En çok tercih edilen laparoskopik prosedürler transperitoneal ve retroperitoneal yaklaşımlardır. Buna ek olarak robotik, laparoskopik tek

port, doğal orifis ve transtorasik yöntemler de bildirilmiştir.

Transperitoneal yaklaşımda genel anestezi ve hasta pozisyonu verildikten sonra 3 adet subkostal port kullanılır. Başlangıç olarak veress iğnesi ile ya da açık Hasson tekniği ile pnömoperiton oluşturulur. Onikinci kot inferiorunda mid-klaviküler hatta 2 adet port, ön aksiler hatta ise bir adet port yerleştirilir. Ön aksiler hattaki portun 12 mm'lik olması gereklidir. Diğer 5 mm'lik portlar da cerrahin tercihlerine göre büyütülebilir. Başlangıç trokarının yerleşiminden sonra laparoskopisi yapılır. Visseral hasarlanma, kanama ve adezyonlar yönünden karın içi incelenir. Dalak, splenik fleksura, pankreas kuyruğu, sol böbrek, mide fundusu gibi anatomik noktalar görülür. Daha sonra splenik fleksura ve inen kolon medialize edilir. Dalağın lateral ataşmanları kesilir. Splenokolik ve lienorenal ligamentlerin kesilmesini takiben, dalak mediale mobilize edilir ve adrenal bezin görünmesi sağlanır. Bunun bir faydası da pankreas kuyruğunun da dalak beraberinde medialize olması sayesinde pankreatik hasarlanma olasılığının azaltılmasıdır. Bu noktada böbreğe lateral disseksiyondan kaçınılmalıdır. Adrenal disseksiyonunda ilk basamak adrenal venin tanımlanmasıdır. Sol tarafta adrenal veni renal veni bulmak için renal ven tanımlanmalıdır. Böbreğin üst polünden Gerota fasyasına yapılacak insizyon renal vene doğru olan disseksiyona olanak tanır. Renal ven gözlendikten sonra sefalad yöne doğru olan dikkatli disseksiyon ile adrenal ven görülür ve kliplenir (**Resim-5**). Bunu takiben arteriyel yapılar enerji bazlı hemostatik cihazlar yardımı ile tüm bez çevresel olarak dönülür. Harmonic Scalpel (Ethicon Endosurgery) ve LigaSure (Tyco Valleylab) aynı etkinlikte kullanılabilir. Rezeksiyonun tamamlanmasını takiben spesimen torbaya alınır. Basınç düşürülerek kanama kontrolü yapılır ve dren yerleştirilmesi sonrası trokar yerleri kapatılır.





**Resim 5.** Sol adrenal venin kliplenmesi ve kesilmesi

İşlem sırasında ve sonrasında en sık gözlenen komplikasyon kanamadır. Strebel ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analizde toplam vasküler yaralanma oranı %0,7-5,4 arasında bulunmuştur. Ancak rapor edilen transfüzyon oranları ise daha yüksek olacak şekilde %10'dur.

Sol adrenalektomi sırasında dalak ve pankreas kuyruğu disseksiyon alanı içerisinde olmalarından dolayı yaralanma riskine sahiptir. Dalak disseksiyonu ve retraksiyonu sırasında nazik olunmalıdır. Adrenal bezlere spesifik olarak dalak yaralanma oranları bilinmese de, laparoskopik sol nefrektomi sırasında dalak yaralanma oranı yaklaşık %0,5-1,3 arasındadır. Rastlanılabilecek diğer komplikasyonlar ise ince barsak, kolon, diyafram, plevra ve karaciğer yaralanmalarıdır.

### **Lateral retroperitoneal yaklaşım:**

Retroperitoneal yaklaşımın en büyük avantajı karın içi organlarla temasin az olması ve adrenal beze doğrudan temastır. Transperitoneal girişimlerdeki operatif görüntü alanından çok farklı bir alan oluşur ve bu şekilde yapılan girişimler 7 cm'den büyük tümörler için uygun değildir. Buna ek olarak alan darlığına bağlı disseksiyon zorlukları da oluşabilir. Retroperitoneal yaklaşım için en sık endikasyon yapışıklıkla-

rın eşlik ettiği önceki intra-abdominal cerrahi öyküsüdür.

Hasta lateral dekubitus pozisyonuna alınır. Ameliyat masası 12. kot ile iliak kanat arasındaki mesafeyi arttırmak amacı ile fleks konuma alınır. Tüm ekstremiteler silikon yastıklarla desteklenir ve hasta masaya tespit edilir. Retroperitoneal giriş için çoğu kez Hasson tekniği kullanılır. 12. kotun 2 cm altından 2 cm'lik bir cilt insizyonu yapılır. Kas tabakaları künt şekilde ayrılır ve torakolumbar faysa açılarak retroperitonea düşülür. Dikkatli bir parmak disseksiyonu ile oluşturulan boşluktan sonra bu noktaya balon dilatatör yerleştirilir. Bu basamakta Gerota fasyasını hasarlandırmamak önemlidir. Balon yerleştirildikten sonra yaklaşık 800 ml hava ile balon şişirilir. 2 kez işlem yapıldıktan sonra balon çıkarılır. 10 mm'lik port yerleştirilir ve gaz insüflasyonu yapılır. 2 adet 5 mm'lik port yerleştirilir. Bir trokar anterior aksiler hatta kostal marjin ile iliak kanat arasına yerleştirilir. Üçüncü port ise 12. kot ile iliak kanat arasında sakrospinal kasın lateral sınırına yerleştirilir. Dördüncü port ise ilk portun daha sefalad yönünde anterior aksiler hat hizasına yerleştirilir ve böbrek retraksiyonu buradan yapılır.

Sol retroperitoneoskopik adrenalektomi için port girişini takiben yeteri kadar boşluk oluşturulduktan sonra Gerota fasyası insizyonu yapılır ve posteriordan böbrek üst polüne doğru disseksiyon yapılır. Bu disseksiyon genişletilerek böbreğin üst polü adrenalden ayrılır. Renal damarlar ortaya konulur ve renal vene dökülen adrenal ven vizüalize edilir. Klipler konularak adrenal ven bağlanır ve kesilir. Küçük inferior frenik damarlar Harmonic Scalpel ya da LigaSure ile kontrol edilebilir. Son olarak adrenal bezin infero medial kenarı disseke edilir. Bu noktaya kadar eğer adrenal ven vizüalize edilemediyse bu noktada genelde adrenal vene rastlanılır. Rezeksiyon tamamlanmasını takiben spesimen endoskopik poşete alınır.

Sağ adrenalektomi için de aynı port yerleşimleri kullanılır. Yeteri kadar boşluk oluşturulduktan sonra üst pol ve çevre diseksiyonları yapılarak üst taraftan vena kava inferiorun lateral kenarı görülür. Sağ adrenal vene bu seviyede rastlamak mümkündür. Bu damar yine kliplerle tutulur. Konumu gereği nadiren de olsa diseksiyon sırasında yelpaze retractor ile karaciğer ekstazyonu gerekebilir.

### Posterior retroperitoneal yaklaşım

Bir çok retroperitonoskopik yaklaşım lateral flank pozisyonunda yapılmataysa da, posterior retroperitoneal yaklaşım ile adrenal damarlara retroperitoneal boşluk oluşturma gereksinimi olmadan doğrudan erişim sağlanabilmektedir. Walz ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu yöntem henüz geniş olarak kullanılabilir düzeyde değildir.

### Transtorasik cerrahi yaklaşım

Özellikle geçmiş öyküsünde transabdominal ve retroperitoneal cerrahi girişimler olan seçilmiş hasta gruplarında uygulanabilen bir tekniktir. Literatürde birkaç olgu bildirilmiştir. İlk tanımı Gill ve arkadaşları tarafından torakoskopik transdiyafragmatik adrenalektomi olarak yapılmıştır.

### Kaynaklar

1. Moreira SG Jr, Pow-Sang JM. Evaluation and management of adrenal masses. *Cancer Control*. 2002;9(4): 326-334.
2. Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Schlinkert RT, Young WF Jr, Farley DR, et al. Laparoscopic versus open posterior adrenalectomy: a case-control study of 100 patients. *Surgery* 1997; 122(6): 1132-1136.
3. Prager G, Heinz-Peer G, Passler C, Kaczirek K, Schindl M, Scheuba C, et al. Surgical strategy in adrenal masses. *Eur J Radiol*. 2002;41(1): 70-77.
4. Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 1992; 327(14): 1033.
5. Schell SR, Talamini MA, Udelsman R. Laparoscopic adrenalectomy for nonmalignant disease: improved safety, morbidity, and cost-effectiveness. *Surg Endosc*. 1999; 13(1): 30-34.
6. Winfield HN, Hamilton BD, Bravo EL, Novick AC. Laparoscopic adrenalectomy: the preferred choice? A comparison to open adrenalectomy. *J Urol*. 1998;160(2):325-329.
7. Yoshimura K, Yoshioka T, Miyake O, Matsumiya K, Miki T, Okuyama A. Comparison of clinical outcomes of laparoscopic and conventional open adrenalectomy. *J Endourol*. 1998; 12(6):555-559.
8. Vargas HI, Kavoussi LR, Bartlett DL, Wagner JR, Venzon DJ, Fraker DL, et al. Laparoscopic adrenalectomy: a new standard of care. *Urology*. 1997; 49(5):673-678.
9. Bolli M, Oertli D, Staub JJ, Harder F. Laparoscopic adrenalectomy: the new standard?. *Swiss Med Wkly*. 2002 ; 132(1-2):12-16.
10. Hazzan D, Shiloni E, Goljanin D, Jurim O, Gross D, Reissman P. Laparoscopic vs open adrenalectomy for benign adrenal neoplasm. *Surg Endosc*. 2001 ; 15(11):1356-1358.
11. MacGillivray DC, Shichman SJ, Ferrer FA, Malchoff CD. A comparison of open vs laparoscopic adrenalectomy. *Surg Endosc*. 1996 ; 10(10):987-990.
12. Miccoli P, Raffaelli M, Berti P, Materazzi G, Massi M, Bernini G. Adrenal surgery before and after the introduction of laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg*. 2002; 89(6):779-782.
13. Ortega J, Sala C, Garcia S, Lledo S. Cost-effectiveness of laparoscopic vs open adrenalectomy: small savings in an expensive process. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2002; 12(1):1-5.
14. Lee J, El-Tamer M, Schiffnert T, Turrentine FE, Henderson WG, Khuri S. Open and laparoscopic adrenalectomy: analysis of the National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg*. 2008; 206(5):953-959; discussion 959-961.
15. Rieder JM, Nisbet AA, Wuerstle MC, Tran VQ, Kwon EO, Chien GW. Differences in left and right laparoscopic adrenalectomy. *JLS*. 2010 ; 14(3):369-373.
16. Palazzo FF, Sebag F, Sierra M, Ippolito G, Souteyrand P, Henry JF. Long-term outcome following laparoscopic adrenalectomy for large solid adrenal cortex tumors. *World J Surg*. 2006; 30(5):893-898.
17. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurovich C, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol*. 2010; 58(4):609-615.
18. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, Zaggia B, Bollito E, Volante M. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. *Eur Urol*. 2010; 57(5):873-878.

19. Stefanidis D, Goldfarb M, Kercher KW, Hope WW, Richardson W, Fanelli RD. SAGES guidelines for minimally invasive treatment of adrenal pathology. *Surg Endosc*. 2013; 27(11):3960-3980.
20. Belldegrun A, Hussain S, Seltzer SE, Loughlin KR, Gittes RF, Richie JP. Incidentally discovered mass of the adrenal gland. *Surg Gynecol Obstet*. 1986; 163(3):203-208.
21. Moreno P, de la Quintana Basarrate A, Musholt TJ, Paunovic I, Puccini M, Vidal O, et al. Adrenalectomy for solid tumor metastases: Results of a multicenter European study. *Surgery*. 2013; 154(6):1215-1223.
22. Wang DS, Terashi T. Laparoscopic adrenalectomy. *Urol Clin North Am*. 2008; 35(3):351-363, vii.
23. Surgit O. Clipless and sutureless laparoscopic adrenalectomy carried out with the LigaSure device in 32 patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2010; 20(2):109-113.
24. Henry JF, Defechereux T, Raffaelli M, Lubrano D, Gramatica L. Complications of laparoscopic adrenalectomy: results of 169 consecutive procedures. *World J Surg*. 2000; 24(11):1342-1346.
25. Bergamini C, Martellucci J, Tozzi F, Valeri A. Complications in laparoscopic adrenalectomy: the value of experience. *Surg Endosc*. 2011; 25(12):3845-3851.
26. Boris RS, Gupta G, Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G. Robot-assisted laparoscopic partial adrenalectomy: initial experience. *Urology*. 2011; 77(4):775-780.
27. Chung SD, Huang CY, Wang SM, Tai HC, Tsai YC, Chueh SC. Laparoendoscopic single-site (LESS) retroperitoneal adrenalectomy using a homemade single-access platform and standard laparoscopic instruments. *Surg Endosc*. 2011; 25(4):1251-1256.
28. Zhang X, Shi TP, Li HZ, Ma X, Wang BJ. Laparoendoscopic single site anatomical retroperitoneoscopic adrenalectomy using conventional instruments: initial experience and short-term outcome. *J Urol*. 2011; 185(2):401-406.
29. Cindolo L, Gidaro S, Neri F, Tamburro FR, Schips L. Assessing feasibility and safety of laparoendoscopic single-site surgery adrenalectomy: initial experience. *J Endourol*. 2010; 24(6):977-980.
30. Vidal O, Astudillo E, Valentini M, Ginestá C, Espert JJ, Gracia-Valdecasas JC, et al. Single-port laparoscopic left adrenalectomy (SILS): 3 years' experience of a single institution. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2014; 24 (5):440-443.
31. Perretta S, Allemann P, Asakuma M, Dallemagne B, Marescaux J. Adrenalectomy using natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): a transvaginal retroperitoneal approach. *Surg Endosc*. 2009; 23(6):1390.
32. Strebel RT, Müntener M, Sulser T. Intraoperative complications of laparoscopic adrenalectomy. *World J Urol*. 2008; 26(6):555-560.
33. Pareek G, Hedican SP, Gee JR, Bruskevitz RC, Nakada SY. Meta-analysis of the complications of laparoscopic renal surgery: comparison of procedures and techniques. *J Urol*. 2006; 175(4):1208-1213.
34. Sung GT, Hsu THS, Gill IS. Retroperitoneoscopic adrenalectomy: Lateral approach. *J Endourol*. 2001;15(5):505-511, discussion 511-512.
35. Walz MK, Peitgen K, Walz MV, Hoermann R, Saller B, Giegler RM, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: Lessons learned within five years. *World J Surg*. 2001;25(6): 728-734
36. Gill IS, Meraney AM, Thomas JC, Sung GT, Novick AC, Lieberman I. Thoracoscopic transdiaphragmatic adrenalectomy: The initial experience. *J Urol*; 165(6):1875-1881.



# Benign ve Malign Adrenal Tümörlerinde Parsiyel Adrenalektomi

# 4

Sinan ÇELEN, İsmet YAVAŞCAOĞLU

Adrenal bez cerrahileri özellikle son 20 yılda 3 kat artış göstermiştir. Bu durum bir çok faktör tarafından etkilenmektedir. Özellikle görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ve buna paralel olarak kitlelerin insidental olarak daha yüksek oranda saptanması sayesinde cerrahi oranları artmıştır.

Adrenal kitleler, genel olarak değerlendirildiğinde çoğu küçük ve non-fonksiyeldir. Yüzde 15'lik bir bölümü ise hormon aktiftir. Parsiyel sürrenalektomi cerrahisi öncesinde adrenal bezin anatomik yapısı değerlendirilmelidir.

## Adrenal bez anatomisi

Adrenal bezin arterleri her iki taraf için benzer özellikler göstermektedir. Frenik arter, aorta ve renal arterden köken alarak sırasıyla üst, orta ve alt adrenal arterleri oluşturur. Venöz drenaj her iki taraf için farklıdır. Sağ adrenal ven, vena kavadan köken alır ve kısa bir yapıya sahiptir. Sol adrenal ven ise daha uzundur ve renal vene boşalır.

İlk laparoskopik parsiyel adrenalektomi, 1996'da Martin Walz ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. Ardından farklı zamanlarda parsiyel adrenalektomi uygulamaları bildirilmiştir.

## ENDİKASYONLAR

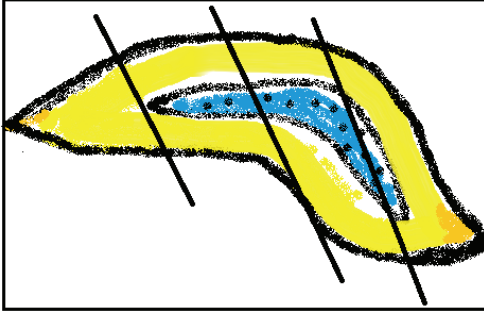
Endikasyonların değerlendirilmesi sırasında bu durumlar göz önüne alınarak en önemli soru neden adrenal koruyucu cerrahinin gerekli olduğudur. Buradaki temel amaç bilateral adrenalektomi uygulanması gereken hastalarda; adrenal kortikal fonksiyonu koruma, yaşam boyu steroid bağımlılığını önleme, steroid tedavisine bağlı komplikasyonların önüne geçme, adrenal yetmezlik bulguları ve Addison krizini engelleme olarak sıralanmaktadır.

Primer hiperaldosteronizme neden olan lezyonların cerrahisinde parsiyel adrenalektomi uygulanabilirliği değerlendirildiğinde bu lezyonların preoperatif görüntüleme ve fonksiyonel hormonal testler ile birbirinden ayırmının çok da mümkün olmadığı söylenebilir.

Parsiyel adrenalektomi endikasyonları kesin olarak belirlenmemiş olmakla birlikte;

1. Bilateral aldosteron üreten adenom varlığında
2. <3 cm adenomlarda uygulanabilirliği değerlendirilmelidir.

Hastanın BMI < 25 olması, İntraoperatif olarak USG (ultrason) uygulanabilirlik imkanı ve



**Resim 1.** Adrenal bezin optimum fonksiyonu için 1/3 oranında doku bırakılmalıdır.

yeterli cerrahi deneyim ise gerekli şartlar olarak sıralanabilir.

### Adrenal Koruyucu Cerrahi Teknikte Rezeksiyon Sınırları

Adrenal koruyucu cerrahide geriye bırakılacak rezidü doku miktarı önemli olup kalan rezidü dokunun fonksiyonu ve nüks riski arasındaki denge iyi sağlanmalıdır.

Burada en önemli nokta yeterli fonksiyon sağlayan ve nüks riskini en aza indiren optimum rezeksiyonu uygulamaktır (**Resim 1**).

### Parsiyel adrenalectomi tekniğinde adrenal ven korunmalı mı?

Periferik yerleşimli ve genellikle küçük olan aldosteron salgılayan adrenal tümörlerde (Conn Sendromu) korunabilir. Hereditör bilateral feokromasitomada ise adrenal veni korumak

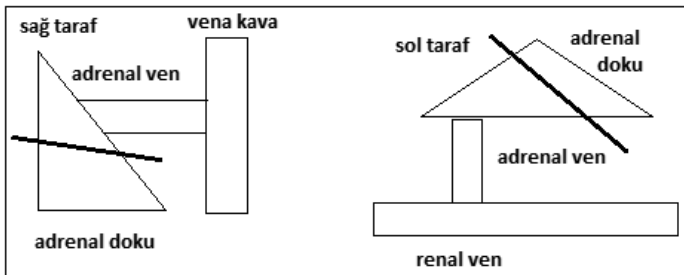
gerekli değildir. Feokromasitomadaki gibi boyut olarak büyük ve adrenal medulla kökenli tümörlerde adrenal venin kökeninin medulla olduğu bilinerek korunmaya çalışılmamalıdır.

Yapılan çalışmalarda; bilateral adrenal koruyucu cerrahi sırasında bilateral ven ligasyonu uygulanan hastalarda dahi adrenal fonksiyonların bozulmadığı bildirilmiştir. Buna neden olarak adrenal dokunun arteriyel ve venöz kolleteral yapılarının zenginliği gösterilmektedir.

Adrenal venin korunması adrenal bezde üretilen hormonların dolaşıma katılmasını sağlar. Roukounakis ve ark. damar koruma tekniği uygulamışlardır. Bu sayede adrenal veni koruyarak adrenal bez drenajının bozulmasını engellemişlerdir. Bu tekniğin sonucu olarak yeterli drenaj ve daha iyi bir hemostaz sağladıklarını bildirmişlerdir. Bu tekniğin bir diğer sonucu olarak ameliyatın zaman alıcı ve potansiyel olarak tehlikeli bir adımını atladıklarını bildirmişlerdir. Adrenal bezin mobilizasyonu daha kolay hale gelmesi bir diğer avantajdır. Bununla birlikte, bazı ötürler damarın kliplenmesini savunmaktadır. Bu teknikte, adrenal ven kliplenirken retroperitoneal alanda olan minör venöz pleksuslarının dikkatli korunmasını önermektedirler.

### Adrenal Koruyucu Cerrahide Nüks

Deborah Kaye ve arkadaşları 22 makale ve 417 parsiyel adrenalectomi vakasını içeren meta



**Resim 2.** Adrenal ven korunması amaçlanması durumunda rezeksiyon sınırları

analizinde rekürrens oranlarını %3 olarak bildirmişlerdir. Metaanalizde ortalama takip süresi 113 ay (36-324 ay) olup en sık sebep Conn Sendromu (%42), ikinci olarak ise feokromasitoma (%37) olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte parsiyel adrenalektomi sayısının yıllar içindeki artışını değerlendirmişler ve 1991-1995'e göre, 2001-2005 yılları arasında 10 kat fazla uygulandığını belirlemişlerdir. Uygulanan teknik açısından değerlendirildiklerinde hastaların %76'sı laparoskopik olarak opere edilmiştir.

Nagaraja ve ark. ise; 60 makaleyi içeren metaanalizde; rekürrens oranını %8 olarak bulmuşlardır. Steroid kullanım gereksinimi açısından değerlendirildiğinde ise, steroid gereksinimi olmayan hasta oranı %85 olarak bulunmuştur. Rekürrens oranları değerlendirildiğinde en az olduğu grup retroperitoneoskopik grup olup %1 orandadır ikinci sırada %2 oranla Conn sendromu gelmektedir. Rekürrensin en yüksek olduğu grup %15 oranla açık cerrahi grubudur. İkinci sırada ise feokromasitoma gelmektedir. Steroid gereksinimi açısından değerlendirildiğinde Conn sendromu %97 oranla en yüksek steroid bağımsız grup olup laparoskopik cerrahi grubunda ise %88 oranındadır.

Herediter feokromasitoma multifokal kaynaklı olması nedeni ile nüskü sık görülen bir hastalıktır. Rekürrens oranları %10-%20 arasında olmakla birlikte farklı yayınlarda %0-100 arası gibi oldukça geniş bir aralıkta bildirilmiştir. Yayınların farklı takip sürelerinin olmasının bu duruma yol açabileceği unutulmamalıdır. Herediter olgularda bir tarafa total diğer tarafa subtotal adrenalektomi uygulamanın rekürrens riskini azalttığı ile ilgili görüşler bildirilmiştir.

Feokromasitomalardaki bu durum göz önüne alındığında intraoperatif USG önerilmektedir.

**TABLO 1.** Komplikasyonlar oranları

Parametre	Açık cerrahi (%)	Laparoskopik cerrahi(%)
Kanama	1(1,7)	4(1,5)
Pnömoni	2(3,4)	1(0,4)
Pnömotoraks	0	3(1,2)
Yara yeri enfeksiyonu	3(5,1)	0
Geçici hiperestezi	0	2(0,8)
Sepsis	1(1,7)	0
İleus	1(1,7)	0
Omental herniasyon	0	1(0,4)
Hipertansiyon	0	1(0,4)
Renal ven yaralanması	0	1(0,4)
Toplam	8(13,6)	19(7,3)

## KOMPLİKASYONLAR

Kaye ve ark.'nın meta-analizinde 22 çalışma ile 417 hasta değerlendirmeye alınmış olup perioperatif değerlendirmede aşağıda **tablo 1'** de yer alan komplikasyonları bildirmişlerdir.

## PARSİYEL ADRENALEKTOMİDE TAKİP

Adrenal koruyucu cerrahi sonrası hastaların takibi zorunludur. Feokromositomalı hastalarda, katekolamin ve metanefrinin 24 saatlik idrarla atılımı hassas test olarak kabul edilir. Bu ölçümler 6 ayda bir tekrar edilmelidir. Bazı yazarlar, feokromositoma duyarlılığını artıracak bir tanı testi olarak plazma normetanefrinin ölçümünü desteklemektedir. Adrenal koruyucu cerrahi ile tedavi edilen kalıtsal feokromasitomların rekürrensi cerrahiden 6 yıl sonra bile ortaya çıktığı bildirilmiştir. Geç rekürrens ve bu hastaların cerrahi sırasındaki yaşına göre, gözlem adrenal koruyucu cerrahiden sonra düzenli olarak yapılmalıdır.

## AÇIK, LAPAROSKOPİK VE ROBOTİK PARSİYEL ADRENALEKTOMİ

Lateral transperitoneal yaklaşım şu anda tek taraflı adrenalektomide en çok kullanılan yaklaşımdır. Bu yaklaşım, iki taraflı cerrahi durumunda hastanın yeniden konumlandırılmasını gerektirirken anterior transperitoneal yaklaşım, bilateral tümörlerde bir adımla erişime izin verir. Bununla birlikte, yazarların çoğu lateral transperitoneal yaklaşımı tercih etmektedir. Çünkü bu yaklaşım bağırsak serbestlemesi veya manipülasyonuna ihtiyaç duymamaktadır. Parsiyel adrenalektomi için perioperatif sonuçlar, total adrenalektomide görülen sonuçlar kadar iyidir.

Robotik parsiyel adrenalektomi tekniği Kumar ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Port yerleşimi total adrenalektomi ile aynıdır. Adrenal ven sağ tarafta kliplenirken sol tarafta tümör yerleşimine göre diseke edilerek kapatılmadan tutulabilir. İntraoperatif ultrasonografi tümörü belirlemek için kullanılabilir. Feokromositoma varlığında, lezyonlar iyi ayırt edilmiş, homojen, hipoeoik lezyonlardır. Tümör psödokapsülü belirlenir ve tümör künt disseksiyon ile enükle edilir. Süperomedial disseksiyon sınırlanarak adrenalini korunması için özen gösterilir. Hemostaz klip veya koter ile sağlanır.

## CERRAHİDE ÖNERİLER

- Adrenal veni korumak mutlak gerekli değildir.
- Cerrahi olarak kitleyi çıkarma sırasında enerji bazlı (LigaSure, Ultracision) ya da suture edebilen aletlerin (Endostapler) kullanılması kanamayı azaltacaktır
- İntraoperatif USG uygulanmasında yarar vardır.
- Laparoskopik ve özellikle retroperitoneoskopik yaklaşım nükslerin az olması nedeni ile önerilmektedir.

- Cerrahi sonrası fonksiyon ve nüks açısından optimum olan 1/3 oranında rezidü doku bırakılmalıdır.
- Bilateral adrenal kitlelere yaklaşımda bir tarafa total diğer tarafa subtotal adrenalektomi uygulanmasının nüksü azalttığı bildirilmiştir.

## PARSİYEL ADRENALEKTOMİNİN DEZAVANTAJLARI

Parsiyel adrenalektominin dezavantajlarını gözden geçirdiğimizde;

1. Adrenal kalıntıda mikro yada makro düzeyde benign lezyonlar kalabilir.
2. Geriye bırakılan adrenal dokuda hiperplazi gelişebilir.
3. Bırakılan dokunun fonksiyonel açıdan yeterli olmama olasılığıdır. Yeterli düzeyde steroid üretimi oluşmayabilir ve bu da yapılan işlemi geçersiz kılabilir.
4. Hangi cerrahilerde intraoperatif USG kullanılacağı konusunda netlik olmayıp kullanılığında dahi lezyon ayrımı net yapılamayabilir.
5. Laparoskopide öğrenme eğrisinin uzun olmasına ve buna bağlı olarak çıkarılması gereken dokunun az veya çok çıkarılması ve gerekmesi halinde sekonder tamamlama cerrahisinin zorluğu göz önüne alınmalıdır.
6. Literatürde bildirilen çalışmalarda takipler çoğunlukla orta dönem takip olup 10 yıldan kısadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde uzun dönemde nüks gelişebileceği henüz netlik kazanmamıştır. Ayrıca tüm hastalarda adrenal venöz örnekleme yapılmadığı için aldosteron sekresyon bölgesi bilinmemektedir.
7. Total adrenalektomi spesimenlerinin %30 unda mikronodüller olması sonrasında rezidü dokuda salınımın olabileceği gösterilmiştir.
8. Total adrenalektomiye oranla parsiyel adrenalektomide kanama miktarının daha fazla olmasında bir diğer olumsuz durumdur.



**KAYNAKLAR**

1. Castillo OA, Vitagliano G, Cortes O, Kerkebe M, Pinto I, Arellano L. Bilateral laparoscopic adrenalectomy. *J Endourol.* 2007;21(9):1053-1058.
2. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM. A Survey on Adrenal Incidentaloma in Italy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2000;85:637.
3. Lim SK, Rha KH. *Surgery of the Adrenal Glands.* Campbell-Walsh Urology, 11<sup>th</sup> Edition, 2016; p1577-1595
4. Grabner P, Jensen M, Jervell J, Flatmark A. Long-term results of treatment of Cushing's disease by adrenalectomy. *Eur J Surg.* 1991; 157: 461-464
5. Walz MK, Peitgen K, Hoermann R, Giebler RM, Mann K, Eigler FW. Posterior retroperitoneoscopy as a new minimally invasive approach for adrenalectomy: results of 30 adrenalectomies in 27 patients. *World J Surg.* 1996 Sep;20(7):769-74.
6. Telenius-Berg M, Ponder MA, Berg B, Ponder BA, Werner S. Quality of life after bilateral adrenalectomy in MEN 2. *Henry Ford Hospital Medical Journal.* 1989;37:160
7. Kaye DR, Storey BB, Pacak K, Pinto PA, Linehan WM, Bratslavsky G. Partial adrenalectomy: underused first line therapy for small adrenal tumors. *J Urol.* 2010 Jul;184(1):18-25
8. Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells SA. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Ann Surg.* 1993;217:595
9. Omura M, Sasano H, Fujiwara T, Yamaguchi K, Nishikawa T. Unique cases of unilateral hyperaldosteronism due to multiple adrenocortical micronodules, which can only be detected by selected adrenal venous sampling. *Metabolism* 2002; 51: 350-355.
10. Weisbrod AB, Webb RC, Mathur A, Barak S, Abraham SB, Nilubol N. Adrenal histologic findings show no difference in clinical presentation and outcome in primary hyperaldosteronism. *Ann Surg Oncol.* 2013 Mar;20(3):753-8.
11. Brauckhoff M., Thanh P.N., Bär A., and Dralle H. Subtotal bilateral adrenalectomy preserving adrenocortical function. *Chirurg* 2003; 74: pp. 646-651
12. Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Minov C, Zill P, Ella R. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysregulation in patients with major depression is influenced by the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene. *Neurosci Lett.* 2002 Aug 16;328(3):299-303.
13. Roukounakis N, Dimas S, Kafetzis I, Bethanis S, Gatsulis N, Kostas H. Is preservation of the adrenal vein mandatory in laparoscopic adrenal-sparing surgery? *Jsls* 2007; 11: pp. 215-218
14. Liao CH, Chueh SC, Wu KD, Hsieh MH, Chen J. Laparoscopic partial adrenalectomy for aldosterone-producing adenomas with needlescopic instrument.. *Urology.* 2006;68:663
15. Nagaraja A. Recurrence and functional outcomes of partial adrenalectomy: A systematic review and meta-analysis, *International Journal of Surgery,* 2015. 16 pp 7-13,
16. Walz MK, Peitgen K, Dising D, Petersenn S, Janssen OE, Philipp T. Partial versus total adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach: early and long-term results of 325 consecutive procedures in primary adrenal neoplasias. *World J Surg.* 2004; 28: pp. 1323-1329
17. Kevin P. Asher, Gopal N. Robot-Assisted Laparoscopic Partial Adrenalectomy for Pheochromocytoma: The National Cancer Institute Technique. *Eur Urol.* 2011 Jul; 60(1): 118-124.
18. Manny TB, Pompeo AS, Hemal AK. Robotic partial adrenalectomy using indocyanine green dye with near-infrared imaging: the initial clinical experience. *Urology.* 2013 Sep;82(3):738-42.
19. Chen SF, Chueh SC, Wang SM, Wu VC, Pu YS, Wu KD. Clinical outcomes in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for unilateral aldosterone producing adenoma: partial versus total adrenalectomy. *J Endourol.* 2014 Sep;28(9):1103-6.
20. Zarnegar R, Young WF Jr, Lee J, Sweet MP, Kebebew E, Farley DR. The aldosteronoma resolution score: predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma. *Ann Surg.* 2008 Mar;247(3):511-8.
21. Daniela Colleselli, Günter Janetschek. Current trends in partial adrenalectomy. *Current Opinion in Urology* 25,2015, 89-94. 56.



# Adrenal Tümörleri - Postoperatif Komplikasyonlar ve Yönetimi

# 5

Bülent KATI, Ercan YENİ

Doksanlı yılların sonlarında adrenal cerrahide önemli bir değişim yaşanmış; klasik açık cerrahi teknik yerini laparoskopik ve robotik yaklaşıma bırakmıştır. Bu değişim adrenal cerrahi ile ilgili toplam komplikasyon sayısını azaltmış, ancak açık cerrahide gözlenmeyen yeni komplikasyonları gündemimize getirmiştir.

Adrenal tümör cerrahisinden sonra oluşabilecek komplikasyonların bilinmesi, hastanın postoperatif dönemde doğru bir şekilde takibi açısından zorunludur. Tanı aşamasında adrenal kitlenin aktif olup olmadığı önceden araştırılmakla birlikte takipte de bu durum dikkatlice değerlendirilmelidir. Postoperatif adrenal kitle cerrahisi sonrası oluşabilecek komplikasyonlar Tablo 1’de belirtilmiştir.

## Postoperatif erken dönemde takip

Laparoskopik/Robotik yaklaşımın açık adrenaletomiye göre olan avantajları, ameliyat sırasında olduğu gibi ameliyat sonrası dönemde de görülür. Operasyon sonrası böbrek fonksi-

yonlarının izlenmesi ve elektrolit takibi esastır. Hasta postoperatif 1. gün mobilize edilir ve üretral foley sondası ile varsa orogastrik tüpü alınır. Ameliyat sonrası birinci gün ağrı kontrolü paranteral narkotik analjeziklerle, diğer günler ise oral non-steroid antiinflamatuvar ve analjeziklerle sağlanır. Laparoskopik/Robot yardımcı cerrahi sonrasında oral alım postoperatif 1. gün başlatılabilir. Yakın tansiyon takibi (hiper/hipotansiyon açısından) yapılmalıdır. Ameliyat sırasında değerlendirme ve gerektiğinde ameliyat sonrası endokrinoloji konsültasyonları ile hasta takip edilmelidir. Açıklanamayan hipotansiyon, bulantı, kusma, letarji hali veya ateş Addison krizinin göstergesi olabilir. Bu durum en sık Cushing sendromu tanısı olan hastalarda diğer taraf adrenal bezin baskılanmasına bağlı olarak operasyonun hemen sonrasında görülebilir. Tedavisinde ise uzun dönem kortikosteroid ve mineralokortikoidler kullanılmalıdır.

Operasyon öncesinde kombine antihipertansif kullanan hastaların ilaçlarının kesilmesi gündeme gelebilir, mümkün ise endokrinoloji

**TABLO 1.** Adrenal cerrahi komplikasyonları

<b>Genel Komplikasyonlar:</b>
Kanama: İnfirior vena cava, Adrenal ven
Pnömotoraks
Pankreatit
Pnömoni
Hıçkırık
<b>Primer Aldosteronizm:</b>
Hipokalemi: Postoperatif dönemde aniden gelişen potasyum kaybına sekonder
Hiperkalemi: Kontraleateral adrenalın, aldosteron salgılanmasında yetersizliğe sekonder
<b>Cushing sendromu:</b>
Hipokortikoidizme neden olan uygunsuz steroid replasmanı
Osteoporozla sekonder fraktür
Hiperglisemi
Yara iyileşmesinde sorun
İnfeksiyon riskinde artış
<b>Feokromositoma:</b>
Tümörün çıkarılmasının ardından alfa adrenerjik blokaja sekonder hipotansiyon

ile birlikte takip edilmelidir. Tansiyon regülasyonu sağlanana kadar yatış süresi uzatılmalıdır.

### **İntraoperatif / Postoperatif Komplikasyonlar:**

Laparoskopik adrenalectomi ameliyatı sırasında karşılaşılabilecek en önemli komplikasyon kanama olup bu da adrenal bezin oldukça yoğun vasküler bir yapıya sahip olması ile ilişkilendirilmektedir. Kanamalar operasyon bölgesinde hâkimiyetin kaybedilmemesi için hemen kontrol altına alınmalıdır. Ayrıca adrenal bez oldukça hassas olduğundan özellikle retraksiyon sırasında tutulduğunda çok kolay kanayabilir ve ayrılabilir. Diğer komplikasyonlar laparoskopik cerrahideki komplikasyonlara benzerdir. Kolon, ince bağırsak, karaciğer, safra kesesi, da-

lak, pankreas ve diyafram yaralanabilir. Bu tür yaralanmalar fark edildiğinde hemen ilgili alan onarılmalı ve perioperatif genel cerrahi konsültasyonu ile durum değerlendirilmesi yapılmalıdır. Her hangi bir hasar ve onarım sonrası postoperatif dönemde ortaya çıkan komplikasyon durumuna göre de hasta yakından takip edilmeli gerekirse oral alımına geç başlanmalıdır. Diyafram veya plevra hasarında hasar onarımı yine gerekirse göğüs cerrahisi kontrolüyle gerçekleştirilmelidir. Ek müdahale sonrasında hasta solunum yönünden oksijen saturasyonu ve akciğer grafileri ile değerlendirilmelidir. Özellikle büyük adrenal kitlelerde sol adrenal bezin diseksiyonu sırasında pankreas kuyruğu ile yakın komşuluk yapabilir. Bazen anatomik olarak görünümüleri karıştırılabileceğinden pankreas diseksiyonu veya hasarı gelişebilir. Pankreas hasarı sonrası fistül gelişmemesi için dikkatlice hasar onarılmalı ve postoperatif dönemde olabilecek gastrik yakınma ve ağrılar, kan şekeri gibi biyokimyasal değerleri takip edilmelidir.

Primer hiperaldosteronizm olan hastaların potasyum düzeyleri, hipokalemik veya hiperkalemik olabileceklerinden dolayı yakından izlenmelidir. Sekonder olarak kontrateral adrenalde zona glomerulosa supresyonuna bağlı hiperkalemi, klasik hiperkalemi rejmi ile tedavi edilmelidir. Cerrahi sonrası ilk dönemde hipokalemi devam edebilir ve bu potasyum replasmanı ile düzeltilmelidir. Tek bir adrenal bezi olan hastalarda mineralokortikoid replasmanına fludrokortizonla başlanması esastır.

Postoperatif dönemde diyafram veya plevral hasar düşünülen hastalara rutin Akciğer grafileri ile solunum sıkıntısı yaşayan hastalarda spirometri yapılması önerilebilir. Çoğu tıbbi merkezde postoperatif rutin antikoagülasyon hastaneye özgü kılavuzlarda mevcuttur. Biz de kliniğimizde cerrahi sonrası kısa etkili heparin türevlerinden enoksaparin 0,6 mg 1x1 uygulayıp erken dönem mobilizasyon sağlıyoruz. Kan

sayımı ve elektrolit ölçümü hastalarda ameliyattan sonraki iki gün boyunca yapılmalıdır. Bütün hastalarda kan basıncı takibi önemlidir. Kanama ile ilgili her hangi bir şüphe söz konusu ise, uygun görüntüleme yapılmalı ve durum kontrol altına alınmalıdır.

## Feokromositoma

Adrenalde yerleşim gösterenler başlıca epinefrin, adrenal dışı olanlar ise daha çok norepinefrin salgılamaktadır. Katekolamin düzeylerindeki artışlar hastaların en sık hipertansiyon şikayeti ile başvurmasına neden olurken, tüm hipertansif popülasyonun %0,1 gibi küçük bir grubunu feokromositoma hastaları oluşturmaktadır. Feokromositoma tanısı olan hastalar, cerrahi girişim sonrasında yakından gözlenmeli ve yoğun bakım ünitesinde tutulmalıdır. Bu hastalarda postoperatif hipoglisemi, hipertansiyon ve hipotansiyon riski altındadır. Feokromositomalı hastalarda laparoskopik cerrahide pnömoperitoneum oluştururken dolaşımdaki katekolamin miktarı anlamlı miktarda artabilir. İnsüflasyon basıncının 10 mm-Hg altında olduğunda katekolamin miktarının azaldığı gösterilmiştir. Bu sayede adrenal bez manüple edildikten sonra ortaya çıkabilen kardiyovasküler komplikasyonlar engellenebilir. Feokromositomada preoperatif hazırlıkta altın standart; hastanın kan basıncı, kalp hızının kontrol altına alınması ve sıvı replasmanı sağlanmasıdır. Böylece anestezi indüksiyon, entübasyon ve cerrahi tümör rezeksiyonu sırasında istenmeyen olaylara yol açabilecek adrenerjik kriz engellenebilecektir. Operasyon esnasında manüplasyonlara bağlı olarak katekolaminlerin aşırı salınması görülebilmektedir. Adrenerjik blokaj için fentolamin, prazosin veya doksazosin kullanılır. Bunun yanında intraoperatif krizlerde  $\alpha$ -blokerlerin yanında  $\beta$ -blokerler,  $Ca^{++}$  kanal blokerleri, magnezyum gibi değişik medikal tedaviler başarı ile kullanılmıştır. Ayrıca hastaların biyokimyasal

tetikleri arasında, glukoz metabolizmasındaki bozukluğa sekonder hemen daima hiperglisemi saptanır. Bu nedenle tümör çıkarılması sonrasında rebound hiperinsülinemi gelişebilir ve hipoglisemi ortaya çıkabilir. Katekolamin seviyesinin ani düşmesi sonrasında hipotansiyon gelişebilir. Tedavide ameliyat öncesi dönemde alfa blokerlerle tansiyon kontrol altına alınmalı, taşikardi gelişirse beta-blokerler eklenmelidir. Önerilen ilaç fenoksibenzamin günde 2 veya 3 defa, 10mg şeklindedir. Alfa blokaj sağlanmadan beta-blokere başlanmamalıdır, aksi takdirde gelişecek vazokonstriksiyon hipertansiyonu kötüleştirebilir. Beta-bloker olarak da propranolol günde 2-3 defa, 20-40mg uygulanabilir. Preoperatif dönemde kullanılabilecek bir diğer ilaç alfa-blokerlerdir. Labil hipertansiyon olanlarda nifedipin+fenoksibenzamin veya tek başına nikardipin'in de etkili olduğu bildirilmiştir. Operasyon esnasında hastanın kateter yardımıyla monitörize edilmesi ve kan gazlarının takibi önemlidir. Oluşabilecek hipertansif krizler esnasında sodyumnitroprussid infüzyonu kullanılmalıdır. Volüm resüsitasyonu ve dikkatli şekilde katekolamin kullanımı postoperatif dönemde önemlidir.

## Hiperaldosteronizm

Aldosteron üreten adenom için adrenektomi yapılıyorsa, kan basıncı monitorizasyonu yapılmalı ve takibe uzun dönemde devam edilmelidir. Bu hastalar uzun dönemde hipertansiyon riski altındadır. Hipertansiyon ve hipokalemi hiperaldosteronizmin (primer) iki major klinik bulgusudur. Kan basıncındaki artış volüm genişlemesine bağlıdır. Kalıcı volüm artışı sistemik vasküler direncin artışına ve dolayısıyla hipertansiyonun devam etmesine neden olur. Hipervolemi renin salınımını suprese eder ve çok düşük plazma renin aktivitesine ve plazma renin konsantrasyonuna neden olur. Kan basıncı adrenektomiye takip eden birkaç hafta

içinde dikkatli olarak takip edilir. Hospitalizasyon sırasında hastalara günlük potasyum takibi yapılmalıdır çünkü potasyum seviyesi düşerse replasman gerekebilir. Her ne kadar nadir olsa da, bazı hastalarda kontralateral adrenal bez baskılanmasına bağlı olarak tuz kaybı ve hiperkalemi görülebilir. Bu hastalar postoperatif dönemde bu nedenle de takip edilmelidir. Spironolakton gibi potasyum tutan diüretiklerin kullanımı kesilmelidir.

### Cushing Sendromu

Cushing sendromu nedeniyle bilateral adrenalectomi yapılan hastalar uzun dönemde kortikosteroid replasman tedavisi gereksinimi duyar ve Nelson sendromu gelişmesi tehlikesi altındadır. Adrenalectomi sonrasında olguların yaklaşık %20'sinde Nelson Sendromu ortaya çıkar. Bu, hipofizden aşırı sekresyonu sonucudur. Yine bu hastalar tekrarlayan Addison krizi geçirebilirler. Addison krizi hem tek taraflı hem de parsiyel adrenalectomi sırasında bildirilmiştir. Bu yüzden çoğu hastada postoperatif dönemde kısa vadeli kortikosteroid ve mineralokortikoid replasmanı gerekir. Bazı hastalarda bu ihtiyaç uzun dönemde de devam eder. Akut adrenal yetmezlik, ateş, bulantı, kusma, letarji ve hipotansiyon ile ortaya çıkabilir. Adrenal cerrahi sırasında bu semptomları ortaya çıkan hastalar tanı ortaya konulana kadar deksametazon ve elektrolit tedavisi ile takip edilmelidir (Tablo 2).

Cushing sendromunun ağır semptomlarını gösteren hastalar enfeksiyon ve yara kapanması açısından yüksek risk altındadırlar ve yakından izlenmelidirler. Cushing sendromlu hastalar osteoporoza bağlı olarak kırık oluşma riski altındadır ve yakından izlenmelidir.

Diğer postoperatif komplikasyonlar arasında, pnömoni, idrar yolları enfeksiyonu, abse oluşumu ve sepsis gibi enfeksiyonlar vardır. Pankreatit, pankreasın manüplasyonu veya bariz bir hasar verilmesi sonrasında gelişebi-

**TABLO 2.** Akut Adrenal Yetmezliğin Bulguları ve Belirtileri

Semptomlar ve Belirtiler	(%)
	70
Bulantı / Kusma	64
Abdominal Ağrı	46
Hipotansiyon	36
Abdominal Distansiyon	32
Dikkat Bozukluğu ve Letarji	26
Hiponatremi	45
Hiperkalemi	25

li. Laparoskopik/robot yardımlı laparoskopik cerrahilerden sonra port yeri komplikasyonları arasında herniler ve hematoma mevcuttur. Hastalarda geç kanama, geç fark edilen bağırsak hasarı ve fark edilmeyen veya artan pnömotoraks olabilir. Hastalar, ayrı ayrı klinik durumlarına göre değerlendirilmelidirler. Geç kanama olursa tekrar ameliyat gerekebilir.

Adrenal kortikal adenoma için laparoskopik adrenalectomi yapılan hastalarda lokal rekürrens gelişebilir. Malign hastalık yüzünden laparoskopik adrenalectomi yapılan her hasta port yeri rekürrensi açısından risk altındadır ve gözlenmelidir. Yüksek lokal rekürrens oranları göz önüne alındığında, bariz bir şekilde malign olan kitleler için öncelikle laparoskopik yaklaşım önerilmez. Bazı otörler preoperatif görüntüleme ile malignite veya çevre dokulara invazyon bulgusu yoksa büyük kitlelerin laparoskopik eksplorasyonunu önermektedir. Cerrahi sonrası kontrollerde port yerlerinde gelişebilecek lokal rekürrens akılda tutulmalı gerekirse radyoloji uzmanına ön bilgi verilip dikkatli inceleme istenmeli ve hastaların fiziksel olarak da kontrol edilmesi gerekebilmektedir.

Altta yatan adrenal hastalık hakkında uzman bilgi birikimi, iyi açık veya laparoskopik

teknığe sahip olma, adrenal ve çevre visseral organların ve vasküler yapıların üç boyutlu ilişkilerinin iyi bilinmesi ile cerrahlar adrenal cerrahi sırasında pek çok adrenal komplikasyon önüne geçebilir.

Adrenal karsinom tanılı hastaların, tanısında %75'inde metastaz mevcuttur. Bu hastalarda 5 yıllık yaşam %16-34 olarak bildirilmektedir. En sık karaciğer ve çevre lenfatik dokulara metastaz rapor edilmektedir. Takiplerde, operasyon lojunda nüks, bölgesel ve uzak metastazlar açısından görüntüleme yöntemleri ile takip edilir. Bu tümörlerde en sık Cushing sendromu bulguları (%50) mevcuttur. Fonksiyonel tümörler kadınlarda, nonfonksiyonel tümörler ise erkeklerde daha fazladır. Operasyon sonrası kanda kortizol tayini gerekliliği olabilir.

Sonuçta, adrenalectomi sonrasında hasta takibi, patoloji sonucuna göre yapılmaktadır. Operasyon öncesi tansiyon yüksekliği ve aldosteronoma tanısı mevcut ise, hayat boyu tansiyon regülasyonu ve takibi gerekliliği olabilir. Feokromasitomada ise %10 bilateral olabileceğinden ve multiple endokrin neoplazi varyantları parçası olabileceğinden karşı adrenal takibi önemlidir. Adrenal karsinomların, operasyon sonrasında çevre dokulara lokal yayılım ve uzak organ metastazı değerlendirilmesi için takibi gereklidir. Hastaların önceki medikal tedavileri iyi bilinmeli ve operasyon sonrası bu tedavileri tekrar gözden geçirilip düzenlenmelidir. Endokrinoloji, radyoloji gibi bölümler ile multi-disipliner yaklaşım ve her hastayı ayrı ayrı tartışıp hastaya özel tedavi planlandırılması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Samir S. TANEJA (Çeviri Prof.Dr. Önder Yaman), Ürolojik Cerrahinin Komplikasyonları Önleme ve Yönetim, Ankara, Güneş Kitabevi; 2012. p. 451-462
- Campell-Walsh Üroloji (Çeviri editörü Önder Yaman), Ankara, Güneş Kitabevi 2014.p.1749-1751.
- Özen H. Türkeri L. Üroonkoloji Kitabı, Ankara, Ertem Basım Yayın, 2007.p.1280-1282.
- Vaughan ED. Complications of adrenal surgery. In: Taneja SS, Smith RB, Ehrlich RM, eds. Complications of urologic surgery: Prevention and management. Philadelphia, WB Saunders, 2001.p.368.
- Proye C, Thevenin D, Cecat P, Petillot P, Carnaille B, Verin P et al. Exclusive use of calcium channel blockers in preoperative control of pheochromocytomas:hemodynamics and free catecholamine assay in ten consecutive patients. Surgery, 1989; 106(6): 1149-1154.
- Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66(5): 607-618.
- Kim HH, Kim GH, Sung GT. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: comparison with conventional open adrenalectomy. J Endourol 2004; 18(3): 251-255.
- Kudva YC, Sawka AM, YoungW. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the mayo clinic experience. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(10): 4533-4539.
- Dn P, A N, M C, A V. Adrenalectomy for Cushing's syndrome: do's and don'ts. J Med Life. 2016; 9(4): 334-341.
- Lubikowski J, Kiedrowicz B, Szajko M, Andrysiak-Mamos E, Pynka S, Wójcicki M et al. Laparoscopic adrenalectomy for functioning and non-functioning adrenal tumours. Endokrynol Pol. 2011; 62(6): 512-516.
- Edwin B, Raeder I, Trondsen E, Kaaresen R, Buanes T. Outpatient laparoscopic adrenalectomy in patients with Conn's syndrome. Surg Endosc. 2001; 15(6): 589-591.
- Rayan SS, Hodin RA Short-stay laparoscopic adrenalectomy. Surg Endosc. 2000; 14(6): 568-572.
- Arslan M, Akin Y, Ates M, Degirmenci T, Kozacioglu Z, Ors B et al. Changing surgical approaches for laparoscopic adrenalectomy: single-surgeon data of a 6-year experience. Urol Int. 2013; 91(3): 304-309.
- Balci M, Tuncel A, Güzel Ö, Aslan Y, Ketten T, Köseoğlu E et al. Evaluation of the complications in transperitoneal laparoscopic renal and adrenal surgery with Clavien-Dindo classification. Turk J Urol. 2016; 42(2): 70-73.
- Creemers SG, Hofland LJ, Lamberts SW, Feelders RA. Cushing's syndrome: an update on current pharmacotherapy and future directions. Expert Opin Pharmacother. 2015; 16(12): 1829-1844.
- Brunt LM, Moley JF, Doherty GM, Lairmore TC, DeBenedetti MK, Quasebarth MA. Outcomes analysis in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for hormonally active adrenal tumors. Surgery. 2001; 130(4): 629-634.
- Gockel I, Heintz A, Polta M, Junginger T. Long-term results of endoscopic adrenalectomy for Conn's syndrome. Am Surg. 2007; 73(2): 174-180.

18. Sommerey S, Foroghi Y, Chiapponi C, Baumbach SF, Hallfeldt KK, Ladurner R, et al. Laparoscopic adrenalectomy-10-year experience at a teaching hospital. *Langenbecks Arch Surg.* 2015; 400(3): 341-347.
19. Walz MK, Peitgen K, Diesing D, Petersenn S, Janssen OE, Philipp T, et al. Partial versus total adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach: early and long-term results of 325 consecutive procedures in primary adrenal neoplasias. *World J Surg.* 2004; 28(12): 1323-1329.
20. Simforoosh N, Majidpour HS, Basiri A, Ziaee SA, Behjati S, Beigi FM et al. Laparoscopic adrenalectomy: 10-year experience, 67 procedures. *Urol J.* 2008; 5(1): 50-54.
21. Shaligram A, Unniravi J, Meyer A, Reynoso JF, Pallati P, Oleynikov D. Perioperative outcomes after adrenalectomy for malignant neoplasm in laparoscopic era: a multicenter retrospective study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012; 22(6): 523-525.
22. Yiğit Akin, Sürrenal cerrahileri sonrası takip ve değerlendirme sunum notları, 25. Ulusal Üroloji Kongresi. 6-9 Ekim 2016 Girne-KKTC.



# Böbrek Tümörleri: İnsidans, Etiyoloji ve Risk Faktörleri

## 6

Ferhat ATEŞ, Furkan DURSUN

Son yıllarda kanser görülme sıklığı giderek artmaktadır ancak ölüm hızları artmamaktadır. Veri toplanması ve değerlendirme süreçlerinin zaman almasından dolayı istatistik sonuçları en az iki yıl geriden gelebilmektedir. Uluslararası kanser araştırma ajansı istatistikleri (GLOBOCAN) en son 2012 yılı verileri yayınlanmıştır. Ülkemizde de hali hazırda 2012, 2013, 2014 verileri toplanmış olup, 2012 ve 2013 verileri yakın zamanda yayınlanmıştır. Eylül 2016'da 2014 yılı istatistikleri yayınlanması planlanmış ancak henüz yayınlanmamıştır.

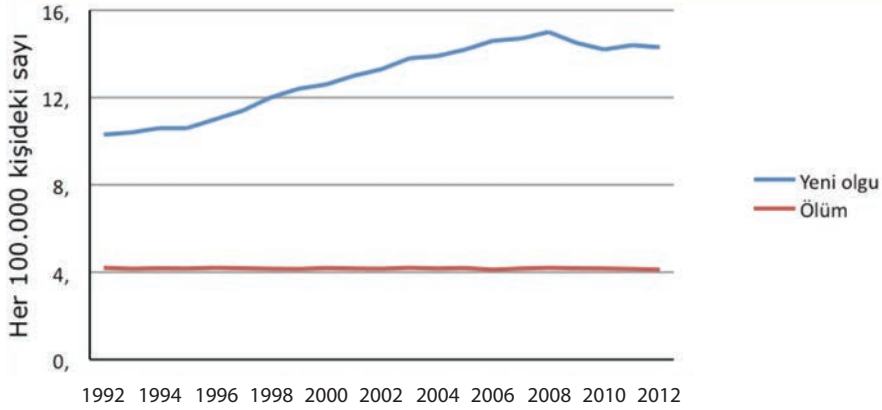
GLOBOCAN 2012 verilerine göre 2012 yılında Dünya'da toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm olmuştur. Dünya'da en çok tanı konulan kanserler akciğer (%13,0), meme (%11,9) ve kolon (%9,7) iken, kanserden ölümlerin ise en çok akciğer (%19,4), karaciğer (%9,1) ve mideden (%8,8) gerçekleştiği belirtilmiştir. Böbrek kanseri ilk beş sıra içinde yer almamaktadır ve daha nadir görülmektedir.

Böbrek kanserleri nispeten az görülen, ancak ölüm oranları yüksek olan önemli ürolojik tümörlerden biridir. Erişkin tümörlerin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Ürogenital kanserler

çinde üçüncü sıklıkla görülmektedir, ilk sırada prostat ikinci sırada da mesane kanseri yer alır. Erkek/kadın oranı yaklaşık 3/2'dir.

Böbrek kanseri, en sık batılı ülkelerde görülür. Genellikle, son 20 yılda hem Dünya'da hem de Avrupa'da yılda yaklaşık %2 artış göstermiştir. Avrupa Birliği'nde 2012 yılında yaklaşık 84000 yeni renal hücreli karsinom (RCC) olgusu ve 34700 böbrek kanseriyle ilişkili ölüm görülmüştür. Avrupa'da RCC nedeniyle genel ölüm oranı 1990'lı yılların başına kadar artarken, sonraki yıllarda sabitlenmiş veya azalmıştır. İskandinav ülkelerinde 1980'li yıllarda ve Fransa, Almanya, Avusturya, Hollanda ve İtalya'da 1990'lı yıllarda ölüm oranı azalmıştır. Ancak bazı Avrupa ülkelerinde (Hırvatistan, Estonya, Yunanistan, İrlanda, Slovakya) mortalite oranları hala artış göstermektedir.

Böbreğin en sık görülen solid tümörü RCC'dir ve tüm böbrek kanserlerinin %90'ını oluşturur. Özel histopatolojik ve genetik karakterleri olan farklı RCC alt tipleri mevcuttur. Erkek kadın oranı 1.5/1'dir, pik insidans 60-70 yaşlarında görülür. Etiyolojik faktörler; sigara içimi, obezite gibi yaşam tarzı değişikliklerini ve hipertansiyonu içerir. Birinci derece akraba-

**TABLO 1.** Her 100.000 kişide yeni olgu ve böbrek kanserinden ölüm oranlarının yıllara göre değişimi

larda böbrek kanseri olması ile RCC riski artar. RCC riski artışı veya azalması ile ilgili birçok diğer faktör öne sürülmüş ise de, doğrulanmış değildir. Bunlar özel beslenme alışkanlıkları, ve spesifik karsinojenlere çevresel maruziyeti içerir fakat literatür bu konuda tartışmalıdır. Orta derecede alkol alımının koruyucu etkisi olduğu bilgisi doğrulanmamıştır. En etkin profilaksi sigara içiminin bırakılması veya içmekten kaçınmak ve obezitenin azaltılmasıdır. Günümüzde RCC'lerin %50'den fazlası diğer tıbbi nedenlerle yapılan abdominal ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile insidental olarak saptanmaktadır. Görüntüleme tekniklerinin günümüzde kullanımının artmış olması en büyük çapı 4 cm ve daha küçük olan kontrast tutan küçük renal kitlelerin insidansında artışa yol açmıştır.

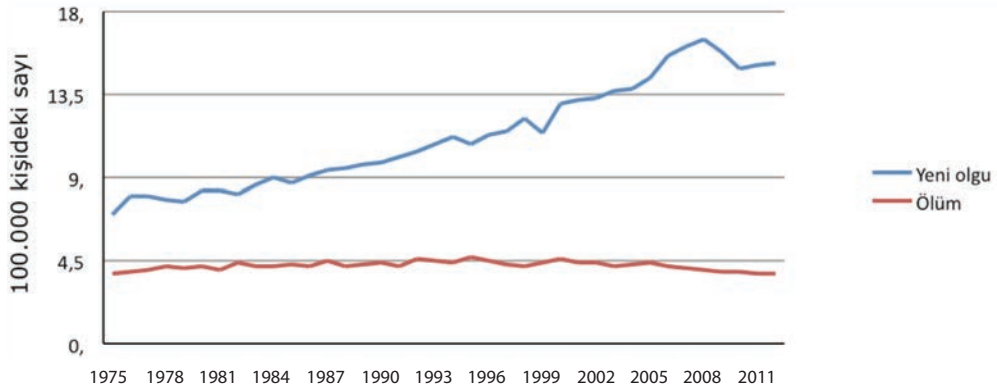
SEER veritabanı sonuçlarına göre, böbrek ve renal pelvis kanserleri için her yıl 100.000 kişide 15,6 yeni kanser olgusuna tanı konmaktadır. Bu kanserden ölüm oranı ise yılda 100.000'de 3,9'dur (**Tablo 1**). Bu oranlara 2008-2012 yıllarına ait verilerden ulaşılmıştır. Yaklaşık olarak erkek ve kadın tüm insanların yaşam boyu böbrek veya renal pelvis kanserine yakalanma riski %1,6 olarak hesaplanmıştır ve bu oranlar

da 2010-2012 verilerine dayanmaktadır (**Tablo 2**). ABD'de 2012 yılı içinde 375.925 kişinin böbrek ve renal pelvis kanseri ile yaşadığı tahmin edilmiştir. ABD'li zencilerde beyazlardan daha sık görülür ve prognoz daha kötüdür. Avrupa ülkeleri için yıllık yeni hasta sayısı 30.000 civarındadır. Özellikle Kuzey Amerika, Avustralya/ Yeni Zelanda, Avrupa'nın batı, doğu ve kuzey ülkelerinde sık görülmektedir. Afrika, Asya (Japonya hariç) ve Pasifik bölgelerinde insidans düşüktür.

Son on yılda istatistik modeller kullanılarak yapılan incelemelere göre yeni böbrek ve renal pelvis kanseri olgu sayısında her yıl %1,4'lük artış olduğu hesaplanmıştır. Ölüm oranları ise 2002-2012 yılları arasında önemli oranda değişmemiştir (**Tablo 3**). Beş yıllık sağkalım

**TABLO 2.** SEER veritabanı 2008-2012 yılları verilerine göre 2015 yılında öngörülen veriler

2015'te beklenen yeni olgu sayısı	61.560
Tüm yeni kanser olguları (%)	3.7
2015'te beklenen ölüm sayısı	14.080
Tüm kanserden ölümler arasında (%)	2.4
5 yıllık sağkalım oranı (2005-11, %)	73.2

**TABLO 3.** Yıllara göre yeni olgu ve böbrek kanseri nedeniyle ölüm oranları**TABLO 4.** SEER verileri, yıllara göre artan sağkalım oranları

Yıllar	1975	1980	1985	1990	1995	1999	2003	2007
5 yıllık göreceli sağkalım (%)	52.1	54.3	55.2	59.8	61.4	62.4	68.9	74.9

oranları ise 1975'te %52,1 iken 2007'de %74,9'a çıkmış ve sürekli artmaktadır (**Tablo 4**). SEER veritabanı bilgilerine göre 2005-2011 yılları arasında ortalama 5 yıllık sağkalım %73,2 olarak hesaplanmıştır. Böbrek ve renal pelvis kanserlerinin %64,5'ine lokal evrede tanı konmaktadır ve lokalize böbrek kanserinin 5 yıllık sağ kalımı %92,1 ve metastatik olanlarda ise %11,8'dir.

### Türkiye'de kanser istatistikleri:

Türkiye'de kanser görülme sıklığı, Dünya'nın gelişmekte olan ülkeleriyle benzerlik göstermektedir. Erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer ve prostat iken, tütünle ilişkili diğer kanserler de önemini korumaktadır. En son verilerimize göre ülkemizde bir yıl içinde yaklaşık 175 bin kişiye kanser teşhisi konulmaktadır. Yeni tanı konulan kanser vakalarının 2/3'ü erkeklerde, 1/3'ü kadınlarda görülmektedir. Verilerimize göre 2008 yılında her yüzbin erkeğin 280'ine kanser teşhisi konulurken 2012 yılında bu rakam 277 olarak bulunmuştur. Kadınlarda

ise 2008 yılında 172 olan bu rakam 2012 yılında 188'dir. Erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları incelendiğinde prostat kanseri 2., mesane kanseri 4. ve böbrek kanseri 8. sırada yer almaktadır. Kadınlarda ise ilk 10 sırada üriner sistem kanserleri yer almamıştır.

Dünya kanser istatistiklerinde Türkiye'nin durumu (**Tablo 5**):

**TABLO 5.** Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2012 verilerine göre Türkiye'nin durumu (deri dışında kalan kanserlerin yaşa göre standardize edilmiş hızları)

	Erkek*	Kadın*
Dünya	205,4	165,3
IARC'a üye 24 ülke	236,4	192,5
AB (28 ülke)	314,9	243,2
ABD	347	297,4
Türkiye**	241,7	169,3

\*Yaşa göre standardize edilmiş hız 100.000 kişide \*\* Türkiye birleşik veri tabanı 2013

**TABLO 6.** 2008-2013 yılları arasında böbrek kanseri insidansında yıllara ve cinsiyete göre değişimler.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Erkek	5,8	6,3	5,5	6,9	7	7
Kadın	3,0	3,5	3,0	3,5	3,6	3,4

Türkiye’de 2012 ve 2013 yılı verilerine göre yaşa göre standardize edilmiş hızlara bakıldığında erkeklerde %7 ve %7, kadınlarda %3,6 ve %3,4 böbrek kanseri insidansı saptanmıştır (**Tablo 6**). Bu verilere göre 2012 yılında erkeklerde 8. sırada iken 2013 yılında 7. sırada yer almış, kadınlarda ise ilk 10’da yer almamaktadır. 2012 yılı verilerine göre tüm yaş gruplarında Türkiye’de en sık görülen kanserler arasında böbrek kanseri %2,5 ile erkeklerde 8. sırada yer alırken, kadınlarda ilk 10 sırada bulunmamaktadır. 2013 yılında erkeklerde %2,7 ile 7. sırada yer almakta, kadınlarda ise yine ilk 10 içinde yer almamaktadır. Çocuk yaş gurubunda ise erkeklerde %3,1 ile 7. sırada, kızlarda ise %5,6 ile 5. sırada yer almaktadır. Erkeklerde 2013 yılında %2,6 ile 8. sırada, kızlarda ise %3,4 ile 9. sırada yer almaktadır.

### Risk Faktörleri

Diğer pek çok kanser türünde olduğu gibi böbrek kanserinin nedeni de henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Böbrek kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda bazı faktörlerin risk oluşturabileceği gösterilmiştir. Yüksek tansiyon (hipertansiyon), aşırı kilolu olmak, uzun süre diyaliz tedavisi görüyor olmak gibi faktörlerin böbrek kanserli hastalarda görülebildiği bildirilmiştir. Böbrek kanseri riski sigara içenlerde içmeyenlere göre iki kat fazladır. Sigara bırakılması ile risk zamanla azalır. Ayrıca ailede böbrek kanserli bir akrabanın olması böbrek kanserine yakalanma riskini artırmaktadır. Mesleki risk faktörü olarak; çelik endüstrisi, kurşun endüstrisi, petrol ve gemi sanayi (asbest) çalışanların-

da böbrek kanseri riski artmaktadır. Son olarak yüksek yağ ve kalorili diyet riski artırmaktadır.

### Sigara

Sigara kullanımının böbrek kanseriyle yakın ilişkisi olduğu bilinmektedir. Yapılan nispeten eski bir metaanalizde sigara kullanımının böbrek kanserinde etiyolojik bir faktör olarak rol aldığı gösterilmiştir. Sigara içilen ortamda bulunmanın yani pasif içiciliğin de riski arttırdığı bilinmektedir. Günde içilen sigara miktarı ile kanser riski artışı ilişkilidir. Sigaranın böbrek ve mesane kanseri ile ilişkisini ve sigarayı bırakmanın riski azaltıcı etkisini inceleyen, 2015 yılında yayınlanmış, Ağustos 2013 tarihli meta-analizde ise, tütün kullanımının RCC gelişiminde ve ilerlemesinde rolü olduğu, sigarayı bırakmanın RCC gelişmesi riskini ve ölüm riskini azalttığı belirlenmiştir. RCC insidansındaki görece risk herhangi bir zamanda sigara içmiş veya içmekte olanlarda 1,27, aktif içicilerde 1,29 ve bırakmış olanlarda 1,14 kat, hastalıktan ölme riski ise sırayla 1,20, 1,32 ve 1,01 kat olarak belirlenmiştir. Sigara bırakıldığında böbrek kanseri olma riski ancak 10 yılın üzerindeki sürelerde zamana bağlı olarak azalma gösterir.

### Obezite

Avrupa Birliği’nde toplumun yarısının enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizliğe bağlı olarak aşırı kilolu veya obez olduğu tahmin edilmektedir. Aşırı vücut yağı ile dokuz kanser türü arasında %4-38 arasında değişen oranlarda ilişki saptanmıştır, bunlardan birisi de

böbrek kanseridir. Aynı zamanda kilo vermenin kanser insidansını azalttığı da gösterilmiştir.

Özellikle kadınlarda daha belirgin olmak üzere böbrek kanseri ile obezite arasındaki ilişki gösterilmiştir. Obezitenin ciddiyeti ile kanser riski de orantılıdır. Obeziteyle beraber D vitamini düzeyinde azalma olmasının böbrek kanseri gelişiminde rolü olabileceği iddia edilmiştir.

### **Fiziksel aktivite:**

Böbrek kanseri etiyojisinde fiziksel aktivitenin az olmasının yer aldığı düşünülmektedir. Riski azaltmak için fiziksel aktiviteyi arttırmanın yararı da gösterilmiştir. Obezitenin önlenmesi yoluyla riski azaltması olasıdır.

Fiziksel aktivite ve kanser ilişkisini inceleyen Avrupa çok merkezli çalışmasında düşük düzeyli aktivite ile meme ve kolon kanseri riskinin arttığı, fiziksel aktiviteyi arttırarak riskin azaltılabileceği gösterilmiş ancak akciğer, pankreas, over, prostat, böbrek ve mide kanseri için risk belirlenmemiştir. Bu ilişkinin altında yatan potansiyel etiyojik yolağın insülin direnci, büyüme faktörleri, adipositokinler, steroid hormonlar ve bağışıklık sistemi olduğu düşünülmektedir ancak kesin olarak tanımlanmış değildir.

### **Hipertansiyon:**

Hipertansiyon ve böbrek kanseri gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğu bilinmektedir. Hipertansiyonla birlikte böbrek kanserine bağlı mortalite de artmaktadır. Hipertansiyon ile böbrek kanseri ilişkisinin hipertansiyonun kendisine mi yoksa kullanılan ilaçlara mı bağlı olduğu konusu ise tartışmalıdır.

### **Radyasyon ve Kemoterapi:**

Çocukluk çağı kanserleri nedeniyle yapılan kemoterapi ve radyoterapinin sonraki yıllarda ikincil kanser gelişimi açısından risk oluşturdu-

ğu, ortalama 27 yıllık takip sonrası 4350 hasta üzerinde Fransa ve İngiltere’de yapılan bir araştırmada incelenmiş ve ilk kanser tanısından 40 yıl sonra böbrek kanseri insidansı %0,62 olarak belirlenmiş, normal popülasyona göre 13,3 kat yüksek olduğu saptanmıştır. Süre arttıkça insidansın da arttığı belirlenmiş, genel topluma göre böbrek kanseri insidansı 5,7 kat yüksek olarak belirlenmiştir. İkincil kanser gelişimi ile radyasyon dozu arasında da ilişki belirlenmiştir. Böbreğe verilen doz 10-19 Gy arasında ise risk 66,3 kat arttığı, daha yüksek dozlarda ise 14,5 kat arttığı belirlenmiştir. Kemoterapinin de riski 5,5 kat arttırdığı gösterilmiş ancak hangi ilaçla ilişkili olduğu belirlenmemiştir.

Ankilozan spondilit ve serviks kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda ikincil kanser olarak böbrek kanseri gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Kemik tüberkülozu ve ankilozan spondilit nedeniyle radyum 224 tedavisi alanlarda da böbrek kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir.

### **Mesleki faktörler:**

Çelik endüstrisi, petrol, kadmiyum, kurşun endüstrisi çalışanları ve asbestoza maruz kalanlarda böbrek kanseri riski artmaktadır. Kadınlardaki rolü net olarak bilinmezken, erkeklerde mesleki nedenlerle asbest, polisiklik hidrokarbonlar (asfalt ve yangın söndürücü sektöründe çalışma), organik çözücüler (benzidin, benzen, herbisitler ve vinil klorid) ve petrol ürünlerine maruziyetin böbrek kanseri risk artışı ile ilişkisi gösterilmiştir.

ABD’de böbrek kanserinden ölüm ile trikloretilene (TCE) maruziyet arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmada, 2005-2010 yılları arasında böbrek kanseri nedeniyle ölenler ile kontrol grubu arasında lineer regresyon modeli ile inceleme yapılarak, çevresel TCE maruziyeti ile böbrek kanserinden ölüm arasında ilişki belirlenmiştir. Kadınlarda da doza bağımlı ilişki

saptanmıştır. Sigara içimi, eğitim seviyesi, gelir seviyesi, hipertansiyon ve obezite de insidans ve mortalite için anlamlı belirleyiciler olarak saptanmıştır.

### **Organ nakli:**

Özellikle böbrek nakli yapılanlarda muhtemelen kullanılan immün baskılayıcı tedavilerle de ilişkili olarak böbrek kanserine yakalanma riski olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle böbrek nakli yapılan hastaların mutlaka yakın izlemi önerilir.

Böbrek transplantasyonu sonrası kullanılan sirolimus ile böbrek kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen meta-analizde 39.000 üzerinde hastanın sonuçlarına göre sirolimus kullanımının prostat kanserine yakalanma riskini arttırırken (görece risk 1,85) böbrek kanserine yakalanma insidansını azalttığı (görece risk 0,40) gösterilmiştir.

### **İlaçlar**

Sigara ve ağrı kesici ilaçların uygunsuz kullanımını böbrek hücreli kanser riskini etkileyebilir. RCC için risk faktörleri sigara içmek, ağrı kesici kötüye kullanımı yani uzun süreli ve önerilen dozun üzerinde kullanmak, genetik yatkınlık, örneğin von Hippel-Lindau hastalığı veya herediter papiller renal hücreli kansere sahip olmak şeklinde sıralanabilir.

Böbrek kanseri gelişiminde değişik ilaçların rolü olabilir. Analjeziklerin böbrek kanseriyle ilişkisi tartışmalıdır. Fenasetin içeren ilaçların renal pelviste ürotelyal kansere neden olabileceği bilinmektedir ancak renal parankimal tümörlerle ilişkileri zayıftır. Diüretik kullanan kadınlarda böbrek kanseri riski 5 kat artmaktadır. Deneysel çalışmalarda hidroklorotiyazid ve furosemidin adenokansere neden olduğu gösterilmiştir. Östrojenlerin böbrek kanserine neden olduğuna dair laboratuvar çalışmaları olmasına rağmen epidemiyolojik çalışmalar bu bilgiyi desteklememektedir.

Oral kontraseptif kullanımı ile böbrek kanseri ilişkisini inceleyen 2014 yılına ait meta-analizde 12 çalışma, 4206 kanser ve 638677 kişi incelenmiş, oral kontraseptif kullananlarda daha az RCC görüldüğü bulunmuştur, (görece risk 0,89) Uzun süreli oral kontraseptif kullanımında riskin daha da azaldığı (görece risk 0,80) tespit edilmiştir. Dozla ilişkili incelemede ise oral kontraseptif kullanılan her yıl RCC riskinin %2 azaldığı görülmüştür.

### **Beslenme ve böbrek kanseri ilişkisi**

Böbrek kanseri görülme sıklığı, farklı beslenme alışkanlıkları olan toplumlarda ve coğrafyalarda farklılıklar göstermektedir. Et ve süt ürünlerini fazla tüketilmesi böbrek kanseri riskini arttırmaktadır. Hamburger, sosis gibi gıdalarla sığır, domuz ve kuzu etini fazla tüketenlerde risk 1,5 kat artmaktadır. Deneysel çalışmalar kırmızı etin kanserle ilişkisi olan heterosiklik aminlerin artışına yol açtığını göstermektedir. Ayrıca bu gıdaların fazla tüketilmesi yüksek protein ve yağ alımına neden olarak; böbrek kanseri için bir risk olan kronik böbrek hastalıklarına yatkınlığı arttırmaktadır. Meyve ve sebze tüketiminin fazla olması böbrek kanseri riskini azaltmaktadır. Özellikle C ve E vitaminleriyle kalsiyum ve demir preparatlarının koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda farklı sonuçlar olmasına rağmen; kahve, çay, alkol ve diğer içeceklerin fazla tüketilmesiyle böbrek kanseri arasında kesin bir ilişki bulunmamıştır. Diyetle alınan akrilamid ile kanser ilişkisini inceleyen meta-analizde birçok kanser türü ile arasında ilişki saptanamazken sadece böbrek kanseri ile arasında zayıf bir ilişki belirlenmiştir, görece risk 1,20 bulunmuştur ve sınırdadır anlamlıdır.

### **Genetik faktörler**

Böbrek kanserlerinde ailesel ve sporadik formlar bulunmaktadır. Ailesinde böbrek kanseri

**TABLO 7.** Etiyoloji ve risk faktörleri

Sigara	Mesleki faktörler (asbest, polisiklik aromatik hidrokarbonlar vb)
Obezite	Radyasyon
Düşük Fiziksel aktivite	Böbrek hastalıkları (diyaliz, böbrek kistleri, enfeksiyonlar)
Hipertansiyon	Organ nakilleri (immünsupresif ilaç kullanımı)
İlaçlar	Genetik faktörler (VHL, tuberoskleroz, polimorfizm, 3p kromozom anormallikleri)
Beslenme	

öyküsü olanlarda dört kata kadar RCC gelişme riski artmaktadır. Genetik faktörlerle ilişkili ailesel formlarda her iki böbrekte ve birden çok odakta görülebilir. VonHippel Lindau (VHL) ve tuberoskleroz gibi gen mutasyonları olan hastalıklarda böbrek kanseri gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. VHL sendromu böbrek, beyin, spinal kord, göz sürrenal bez, pankreas, iç kulak ve epididimde multiple tümörlerle seyreden bir hastalıktır. Özellikle genç yaşlarda berrak hücreli RCC görülmektedir. Hastaların %40'ında böbreklerde iki taraflı kist ya da tümör görülür. VHL sendromundan sorumlu tümör baskılayıcı gen 3. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunur. Tuberoskleroz ise cilt lezyonları, nöbetler, mental retardasyon, böbrek karaciğer ve pankreasta kistlerle karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda RCC riski yüksektir.

RCC'nin diğer genetik formu herediter papiller RCC'dir. Burada 7. kromozomun MET protoonkogeninde germinal mutasyon söz konusudur. Sporadik papiller RCC'nin bazılarında bu genin somatik mutasyonu bildirilmiştir.

Böbrek kanserinin gelişiminde genetik polimorfizmin de rolü vardır. Değişik kimyasal maddelere maruz kalındığında sitokrom p450 gibi oksidatif enzimler aktifleşir. Kodon 119'da bulunan T/T ve G/T ile kodon 432'deki G/G ve C/G böbrek kanserli hastalarda normal bireylerden yüksektir. Ayrıca DNA onarıcı genlerden XRCC1 399Gln polimorfizminin böbrek kanseri için bir risk taşıdığı da bildirilmektedir.

Normal böbrek ile RCC dokularındaki mikroRNA ekspresyonunu inceleyen çalışmaların metaanalizinden çıkarılan sonuca göre, miRNA'nın RCC için prognostik bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır. RCC'li dokularda miR-21 ve miR-210'da artış; miR-141, miR-200c ve miR-429'da azalma gösterilmiştir. Yapılacak daha ileri çalışmalarla miRNA'ların prognostik ve tanısal araç olarak kullanılabilmesi mümkündür.

Etiyoloji ve risk faktörleri **tablo 7**'de özetlenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/1672-2012-2013-2014-kanser-istatistikleri.html#sthash.WNs3QGzZ.dpuf>
2. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/860-yeni-dunya-kanser-istatistikleri-yayinlandi.html>
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin. 2006; 56: 106-30.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Lobal cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005; 55: 74-108.
5. J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013; 49: 1374-403.
6. F. Levi, J. Ferlay, C. Galeone, Lucchini F, Negri E, Boyle P, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. BJU Int. 2008; 101: 949-58.
7. G. Kovacs, M. Akhtar, B.J. Beckwith, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol. 1997; 183: 131-3.

8. T. Pischon, P.H. Lahmann, H. Boeing, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2006; 118: 728-38.
9. C.R. Daniel, A.J. Cross, B.I. Graubard, Park Y, Ward MH, Rothman N, et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95: 155-62.
10. R. Bellocchio, E. Pasquali, M. Rota, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2012; 23: 2235-44.
11. Gill IS, Aron M, Gervais DA, Jewett MA. Clinical practice. Small renal mass. *N Engl J Med*. 2010; 362: 624-34.
12. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015; 67: 913-24.
13. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
14. [http://www.kanser.gov.tr/Dosya/ca\\_istatistik/ANA\\_rapor\\_2013v01\\_2.pdf](http://www.kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2013v01_2.pdf)
15. <http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-turleri/42-böbrek-kanseri.html>
16. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.042>
17. Anderson AS, Key TJ, Norat T, Scoccianti C, Cechini M, Berrino F, et al. European code against cancer 4th edition: Obesity, body fatness and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015 Dec;39 Suppl 1:s34-45.
18. Leitzmann M, Powers H, Anderson AS, Scoccianti C, Berrino F, Boutron-Ruault MC, et al. European code against cancer 4th edition: Obesity, body fatness and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015 Dec;39 Suppl 1:s46-55.
19. Boz M. Editör Özen H, Türkeri L. Renal hücreli karzinom epidemiyolojisi, etiyolojisi ve risk faktörleri. *Uroonkoloji kitabı Cilt 2*, 909-12.
20. De Vathaire F, Scwhartz B, El-fayech C, Allodji RS, Escudier B, Hawkins M, et al. Risk of second kidney carcinoma following childhood cancer: role of chemotherapy and radiation dose to kidneys. *J urol* 2015;194(5):1390-5.
21. Alanee S, Clemons J, Zahnd W, Sadowski D, Dynda D. Trichloroethylene Is Associated with Kidney Cancer Mortality: A Population-based Analysis. *Anticancer Res*. 2015 ; 35: 4009-13.
22. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation : a meta-analysis. *Cancer Med*. 2015;4(9):1448-59.
23. [http://www.cancer.gov/types/kidney/patient/kidney-treatment-pdq#link/stoc\\_h2\\_0](http://www.cancer.gov/types/kidney/patient/kidney-treatment-pdq#link/stoc_h2_0)
24. Liu H, Wang XC, Hu GH, Huang TB, Xu YF. Oral contraceptive use and kidney cancer risk among women: evidence from a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7: 3954-63.
25. Hu J, Mao Y, White K, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 705-14.
26. Pelucchi C, Bosetti C, Galeone C, La Vecchia C. Dietary acrylamide and cancer risk: an updated meta-analysis. *Int J Cancer*. 2015; 136: 2912-22.
27. Kirkali Z, Öbek C. Clinical aspects of renal cell carcinoma. *EAU update series* 2003; 89: 1221-7.
28. Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ, Linehan WM, Walther MM. Histopathology and molecular genetics of renal tumors. Towards unification of a classification system. *J Urol* 1999; 162: 1246-58.
29. Sasaki M, Tanaka Y, Okino ST, Nomoto M, Yonezawa S, Nakagawa M, et al. Polymorphisms of the CYP1B1 gene as risk factors for human renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2015-19.
30. Hirata H, Hinoda Y, Matsuyama H, Tanaka Y, Okayama N, Suehiro Y, et al. Polymorphisms of DNA repair genes are associated with renal cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 342: 1058-62.
31. Tang K, Xu H. Prognostic value of meta-signature miRNAs in renal cell carcinoma: an integrated miRNA expression profiling analysis. *Sci Rep*. 2015 May 14; 5: 10272.



# Böbrek Tümörleri Klinik Görünüm, Tanı ve Evreleme

## 7

Uğur BALCI

Renal hücreli kanserler (RHK) tüm yetişkin maligniteleri içerisinde %2-3'lük bir kısmı oluşturmakla birlikte, ürolojik kanserler içerisinde prostat ve mesane kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır. Tüm ürolojik kanserler içinde %40 ölüm oranı ile mortalitede ilk sırada bulunur. Kemoterapi ve radyoterapiye dirençli olması, prostat ve testis kanserlerinde olduğu gibi, hastalığın tanısı, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve tedavi sonrası izlemede yardımcı olacak ideal belirteçlerin bulunmayışı, bu hastalıkta erken tanının önemini bir kat daha artırmaktadır. Böbrek kitlelerinin yarıdan fazlası başka nedenlerle yapılan görüntülemeler esnasında fark edilmektedir. Tarihsel süreç içerisinde bu hastalık, özellikle hastalığın son dönem semptomları yüzünden gidilen iç hastalıkları uzmanları tarafından tanı konan vakalar nedeniyle "dahiliyeciler tümörü" veya ultrasonografik olarak rastlantısal kitleler şeklinde tespit edildikleri için "radyolog tümörü" gibi değişik isimler almıştır.

### **Klinik Görünüm ve Semptomlar**

Böbrek tümürlü hastaların büyük çoğunluğunda hastalık ilerleyen dönemlere kadar

semptom vermeden gitmektedir. Hastaların %50'den fazlasında başka nedenlerle yapılan görüntülemeler sayesinde böbrek kitleleri tesadüfi olarak tespit edilmektedir. Böbreklerin retroperitondaki anatomik pozisyonu, kitlenin büyük boyutlara ulaşmadan bulgu vermesine neden olmaktadır. Hastalığın klasik triadı olan ağrı, hematüri ve ele gelen kitle günümüzde hastaların çok az bir bölümünde izlenir ki; tespit edildiğinde daha ileri evre ve daha agresif histopatolojiye işaret eder. Hematüri hastaların yaklaşık %40'ında izlenirken, tümörün toplayıcı sisteme açıldığına iyi bir göstergesidir. İnce uzun pıhtılar, makroskopik olarak ya da hematüri nedeniyle sistoskopi yapılan hastalarda endoskopik olarak görülebilir **Resim-1**'de sistoskopi esnasında sağ orifisten doğan pıhtı formasyonu izlenmektedir.

RHK olgularının %20-25 kadarı sistemik hastalık bulguları veya paraneoplastik sendromlar nedeniyle doktora başvurmaktadır. Tümörden salgılanan bazı maddelerin etkisiyle gelişen ya da vücudun tümöre verdiği yanıt olarak ortaya çıkan semptomlar topluluğu paraneoplastik sendromlar olarak adlandırılır. Bu bulgular daha hastalık tanısı konmadan hayatı tehdit edici boyutta olabilirler. Kemik ağrıları, inatçı



**Resim 1.** Sistoskopide sağ üreter orifisinden doğan, ince uzun yapıda koagulum

öksürük gibi atipik semptomlar bunlar arasında sayılabilir. Anemi, kronik hastalık anemisi şeklinde olup, olguların en az üçte birinde görülür ve genellikle ileri evre hastalığı gösterir. Hiperkalsemi, RHK hastalarının yaklaşık %13'ünde tespit edilmiş bir durumdur ve paraneoplastik olaya ya da ostolitik kemik metastazlarına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Stauffer sendromu, non-metastatik hepatik disfonksiyon olarak bilinir ve bazı sitokinlerin salınımına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen, kötü prognoz göstergesi olan bir tablodur. Bu sendromda nefrektomi sonrası bulgular çoğunlukla ortadan kaybolurken, sebat etmesi veya tekrarlaması geride canlı tümör kaldığının göstergesi olabilir. Hipertansiyon, ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri, artmış eritrosit sedimentasyon hızı da RHK ile birlikte izlenen paraneoplastik sendromlar arasında sayılabilir. Polisiteminin tümör dokusu tarafından salgılanan renin veya hipoksiye bir cevap olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir. **Tablo-1**'de RHK ile birlikte görülen bu sendromlar gösterilmiştir.

### Fizik Muayene

Hasta polikliniğe ilk girdiğinde yüzü ve cilt rengi anemi, polisitemi, karaciğer ve/veya böbrek

**TABLO 1.** RHK ile ilişkili Sistemik Sendromlar

1. Eritrosit sedimentasyon hızında artış
2. Hipertansiyon
3. Anemi
4. Kaşeksi, kilo kaybı
5. Ateş
6. Anormal karaciğer fonksiyonları
7. Hiperkalsemi
8. Polisitemi
9. Nöromiyopati
10. Amiloidoz

fonksiyonlarının bozukluklarına bağlı olarak dikkat çekici olabilir. Daha önce de bahsedildiği gibi, böbreklerin retroperitondaki anatomik pozisyonu RHK olgularında fizik muayenenin rolünü oldukça kısıtlı hale getirmektedir. Böbrek kaynaklı bir kitle, ancak çok zayıf hastalarda ya da kitlenin oldukça büyük boyutlara ulaştığı durumlarda palpe edilebilir. Bunun dışında servikal lenfadenopatiler, vena kavanın tutulumuna bağlı alt ekstremitelerde ödem, kitlenin gonodal veni tıkanmasına bağlı olarak ortaya çıkan varikozel tespit edilebilir. İzole sağ varikozeli olan olgulara bu anlamda şüphe ile yaklaşılmalı ve böbrek gözden geçirilmelidir. Tüm bu sayılanlar ileri evre hastalığa işaret edebileceğinden zaman kaybetmeden görüntüleme yöntemleri ile hastalar incelenmelidir.

### Laboratuvar Testleri

Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon testleri, serum kreatinini ve glomerüler filtrasyon hızı, alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz, serum kalsiyum seviyesi ölçümü ve tam idrar analizi RHK olgularında yapılması önerilen testlerdir. Toplayıcı sistemle ilişkisi olduğu düşünülen ve hematürisi olan hastalarda idrar sitolojisi bakılması faydalı olabilir. Sınırdaki böbrek fonksiyonu olan hastalar, sağlam böbreğinde potansiyel hastalığı bulunanlar (taş, hipoplazi, atrofi, kist vb.) gelecekte böbrek yetmezliği riski taşıyor-

lar. Böbreklerin sintigrafik olarak incelenmesi tedavi planının çizilmesinde ve takipte hekime yol gösterici olacağından bu grup hastalarda faydalıdır.

## Radyolojik İncelemeler

Bu kitlelerin değerlendirilmesinde radyolojik tetkikler hem tanı, hem de evreleme amacıyla kullanılmaktadır. Tarihsel süreç içerisinde direk üriner sistem grafisi ve intravenöz ürografiler hastalığın teşhisinde bazı bilgiler sağlamış olsalar da, günümüzde bu amaçla ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır.

USG ucuz, non-invaziv, hasta başında bile kolayca yapılabilen ve lezyonun kistik-solid ayrımını yapmada oldukça faydalı bir tetkik olduğu için ilk adım görüntüleme olarak kullanılmaktadır. Kitlenin boyutlarını belirlemede ve özellikle kistik lezyonlarda duvar yapısı ve kalınlığı, kalsifikasyon, septa varlığı ve kist içeriği hakkında değerli bilgiler vermektedir. Basit kistlerde %100'e yakın tanı koydurucudur. Artmış ekojenitelerinden dolayı anjiomyolipom gibi yağdan zengin kitlelerin tanısında da yardımcıdır. Ancak bir böbrek kistinin tamamen basit kist olduğundan USG ile emin olunamıyorsa mutlaka BT çekilmelidir **Resim-2'**de sağ böbrek orta kesimde bulunan basit kiste ait USG görüntüsü verilmiştir. Doppler USG ile kitlenin kanlanması hakkında bilgi edinilse de, esas kullanım alanı renal vende ve/veya inferior vena kavaya uzanan trombüsün invazyonunun değerlendirilmesidir. Ayrıca USG'de kontrast kullanımı ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir. Yakın zamanda yayınlanmış bir meta-analizde; komplike renal kistlerin tanısında kontrastlı USG'nin, kontrastlı BT ile benzer sonuçlar verdiği belirtilmektedir. Yazarlar bu yöntemin güvenli, basit ve tekrar edilebilir olduğunu söylerken, kontrastlı BT ile kombinasyonunun yanlış tanı oranlarını daha da düşüreceğini ileri sürmektedirler.



**Resim 2.** Sağ böbrekte 23x18 mm boyutunda basit kist.

BT renal kitlelerin yapısı hakkında çok değerli bilgiler vermekte olup, altın standart görüntüleme yöntemidir. Böbrekteki küçük kitlelerin tanısında doğruluk oranı son derece yüksek olan BT'de teknolojik gelişmelerle birlikte, çok daha ince kesitler, çok daha hızlı bir şekilde elde edilir hale gelmiştir. Radyasyon maruziyeti ve kullanılan iyotlu kontrast maddelere karşı gelişebilen alerjik reaksiyonlar eksileri gibi görünmekle beraber, tanı ve evrelemede son derece kıymetli bir tetkiktir. Tüm bunlara rağmen renal kitlelerin %10-20 kadarına BT ile tanı konamaz ve bu lezyonların tanısı için MRG veya cerrahi eksizyon sonrası patolojik değerlendirme gerekebilir.

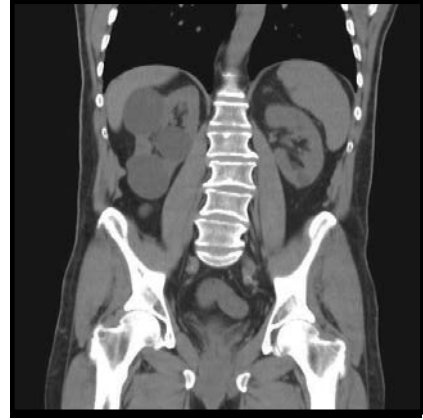
Çekim sırasında kontrastsız ve kontrastlı kesitler alınmalıdır. Kontrast tutulumu böbrekteki bir kitlenin vasküler yapıda olduğunu gösterir ve bu da malignite açısından çok değerli bir bulgudur. Bu nedenle kontrast verilmeden önce alınmış olan görüntüler, kitlenin kontrastlanma derecesi için bir baz oluşturmaktadır. Bir kitlenin yoğunluğunda eğer kontrast verdikten sonra, kontrast öncesi değerlere göre Hounsfield ünitesi (HU) cinsinden 15 değer veya üzeri artış oluyorsa malignite yönünden anlamlı kabul edilmektedir. BT ayrıca kitlenin



**Resim 3.** Sol böbrek alt polde, iç yapısı heterojen, anlamlı kontrast tutulumu izlenen, 45x39x35 mm boyutlarında kitleye ait aksiyel ve koronal kesitler

boyutları, komşulukları, lenf nodu metastazları, böbrek fonksiyonları, damar tutulumu ve batin içi diğer organların durumu hakkında değerli bilgiler vermektedir (**Resim-3**). Retroperitoneal alanın ve tümörün çevre yapılarla ilişkisinin değerlendirilmesi yapılacak operasyonun planlanmasında cerraha yol göstericidir.

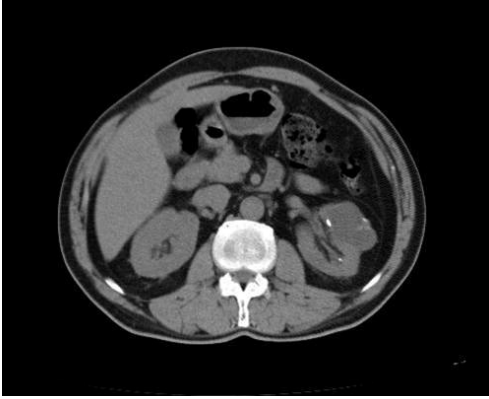
BT incelemeleri böbrek kistlerinin yapısal özelliklerinin belirlenmesinde de çok değerli bilgiler vermektedir. BT görüntülerine göre renal kistler tüm Dünya'da kabul görmüş olan Bosniak sınıflamasına göre değerlendirilirler. Bu sınıflama son derece kullanışlı olup, ilk kez 1986 yılında 4 kategori olarak belirlenmiş, 1990 yılında bu 4 kategoriye, kategori IIF de eklenmiştir.



**Resim 4.** BT koronal kesitte en büyüğü 40x60 mm boyutlarında bilateral Bosniak Kategori I kistler izlenmektedir.

**TABLO 2.** Kistik renal kitlelerin değerlendirilmesinde Bosniak sınıflaması

Kategori I	İnce duvarlı, basit kistlerdir. Septa, kalsifikasyon veya solid bileşen içermezler. Su ile aynı dansitede olup, kontrast tutmazlar	Benign
Kategori II	İnce, saç teli kalınlığında septa içerirler ve septa veya duvarında ince kalsifikasyon olabilir. Düzgün kenarlı, kontrast tutmayan 3 cm'den küçük kistlerdir	Benign
Kategori IIF	Daha fazla sayıda septa içerirler. Duvar veya septalarda minimal kalınlaşma izlenebilir, kontrast tutmaksızın nodüler ve kalın kalsifikasyon içerebilir. Genellikle düzgün kenarlı, 3 cm'den büyük kistlerdir	%5-10 malignite potansiyeli İzlem gerekir (F=Follow-up)
Kategori III	Tam ayırt edilemeyen, kontrast tutan, kalın ve düzensiz duvar ve septa içeren kompleks lezyonlardır	%50'si malign Cerrahi veya aktif izlem gerekir
Kategori IV	Yumuşak doku komponenti içeren kistik malign lezyonlardır	Çok büyük bir kısmı malign Cerrahi gerekir



**Resim 5.** BT'de Sol böbrekte 35x47 mm boyutlu, ince septa ve medial duvarında nodüler kalsifikasyon içeren Bosniak kategori IIF kist.

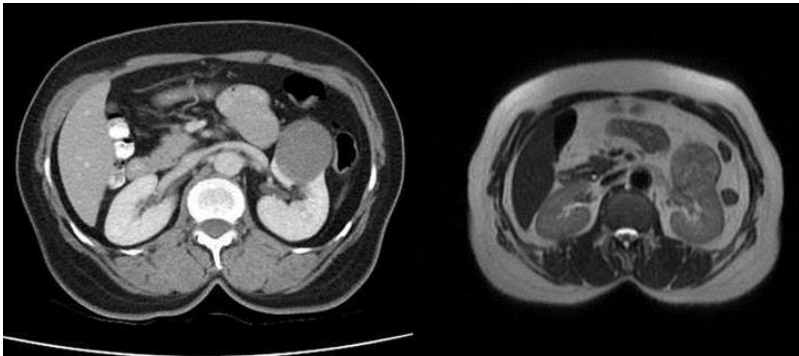
MRG renal kitlelerin yapısının değerlendirilmesinde son derece önemli bir yere sahiptir. BT'nin daha kolay ulaşılabilir, hızlı ve daha ucuz bir görüntüleme yöntemi olması MRG için dezavantaj gibi görünmekle birlikte, MRG'nin de kendine has avantajları mevcuttur. Kontrast madde alerjisi olanlarda, kronik böbrek yetmezliği hastalarında, tek böbrekli olup sınırda böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda ve radyasyon içermediği için gebelerde kullanılabilir. MRG ayrıca vasküler anatomiyi belirlemede, aberan damarların gösterilmesin-

de, vena cava ve renal vendeki trombüslerin tespitinde BT'ye oranla daha değerli ve ayrıntılı bilgiler sunmaktadır. Adrenal bez başta olmak üzere komşu organların değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir (**Resim-6**).

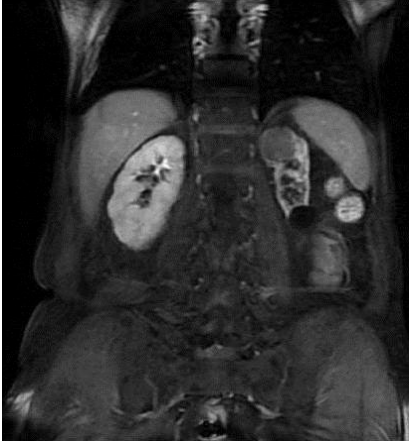
Böbrek kitlelerinin değerlendirilmesinde tıpkı BT'de olduğu gibi MRG'de de amaç lezyonun kontrast tutup tutmadığının gösterilmesidir (**Resim-7**). Ancak burada iyotlu kontrast maddeler yerine gadolinyum kullanılmaktadır. İşlem sırasında kullanılan gadolinyum dozu nefrotoksik olmamakla birlikte, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda nadir olarak ortaya çıkan, çıktığında ise önemli bir sorun yaratan nefrojenik sistemik fibrozis tablosu bu madde ile ilgili akılda bulundurulması gereken bir durumdur.

MRG kistik lezyonların içeriğinin, duvar yapısının, kiste ait septaların değerlendirilmesinde ve bu yapıların kontrastlanmasının gösterilmesinde BT'ye göre daha hassastır. Bir çalışmada MRG ile Bosniak kategorizasyonu yapıldığında kistlerin BT'ye oranla bir üst kategoride sınıflandığı gösterilmiştir.

Günümüzde BT ve MRG'nin yaygın kullanılır hale gelmesi, teknolojik gelişmelerin ve bilgisayar yazılımlarının baş döndürücü bir hızla artması sonucu, daha önce böbrek tümörleri-



**Resim 6.** Sol böbrek tümörünün aynı hastaya ait BT ve MRG görüntüleri. Kitlenin iç yapısının T2 aksiyel MRG'de daha ayrıntılı izlendiği dikkat çekmektedir.



**Resim 7.** MRG'de koronal aksda sol atrofik böbreğin üst polünde heterojen yapıda, yoğun kontrast tutan solid kitle ve alt polde Bosniak Kategori 1 kist izlenmektedir.

nin tanısında kullanılmış olan bazı radyolojik incelemelerden uzaklaşmıştır. Bunlar arasında vena kavografi, lenfanjiografi ve renal anjiyografi sayılabilir. Bu invaziv görüntüleme yöntemlerinden alınacak sonuçlar bu gün MRG ve BT ile non-invaziv bir şekilde elde edilebilmektedir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) günümüzde pek çok kanserin tanısında ve özellikle nüks ve rezidüel kitlelerin tespitinde, aynı zamanda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli yere sahip bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ancak böbrek tümörlerinin ilk tanısında yanlış sonuçlar verebildiği için önerilmemektedir. İleri evre olduğu düşünülen hastalıkta metastaz araştırması ve nefrektomi sonrası nükslerin değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, tümör dokusunun normal böbrek dokusundan daha fazla 18F-florodeoksiglukoz tuttuğu ve bunun daha yüksek dereceli tümör ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak sınırlı sayıda hasta ile yapılan bu çalışmalara göre kesin bir şey söylemek doğru değildir.

RHK hastalarında görülen kemik ve beyin metastazları genellikle semptomatik olduğu için asemptomatik olgularda kemik sintigrafisi ve beyne yönelik BT veya MRG rutinde önerilmemektedir. Kemik ağrıları olan ve laboratuvar incelemelerinde alkalen fosfataz değerleri normalin üstünde olan hastalarda kemik sintigrafisi önerilmektedir.

Akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde akciğer grafisi ve torakal BT'den yararlanılmaktadır. Akciğer grafisinde tespit edilen ve özellikle 1 cm'den büyük lezyonların değerlendirilmesi mutlaka toraks BT ile yapılmalıdır.

### Böbrek Kitle Biyopsileri

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin gelişmesine paralel olarak çok sayıdaki böbrek lezyonları tanımlanabilmekte ve bu yöntemlerle kitlelerin maligniteleri açısından yorumlar yapılabilmektedir. Klasik söylemlerle, aksi ispat edilene kadar böbrekteki kitleler malign böbrek tümörü olarak kabul edilirler. RHK'de asıl tedavi, yöntem hastaya göre seçilmekle birlikte cerrahidir. Gerek tanı koymada yetersizlikler, gerekse tedavi yönteminde büyük bir değişikliğe neden olmayacağından dolayı, böbrekteki kitlelerden biyopsi alınması fikri çok popüler olamamıştır. Böbrekteki malign olmayan pa-

**TABLO 3.** Böbrek Kitlelerinde Biyopsi Endikasyonları

1. Cerrahi açıdan yüksek risk taşıyan hastalarda farmakolojik tedavi öncesi doku tanısı amacıyla
2. Ablatif tedavi planlanan hastalarda histolojiyi belirlemek için
3. Aktif izlem planlanan küçük renal kitlelerde doku tanısı için
4. Böbrekteki multipl kitlelerin primer mi? metastatik mi? olduğunu anlamak için
5. Radyolojik olarak abse, hematolojik malignitelerin infiltrasyonu gibi tedavi yöntemini değiştirecek nedenlerin net olarak ayrılmadığı olgularda

rankimal hastalıkların tanısında uzun yıllardır kullanılmakta olan perkütan böbrek biyopsileri, renal kitlelerde aşağıdaki endikasyonlarla yapılabilmektedir.

Böbrek biyopsileri, lokal anestezi altında USG veya BT eşliğinde uygulanabilir. Komplikasyon oranları genel olarak %1'in altında bildirilmiş olup, kanama, arteriovenöz fistül, komşu organ yaralanması, enfeksiyon, pnömotoraks ve tümör ekimi bunlar arasında sayılabilir. Kanama diyatezi ve böbrekte aktif enfeksiyon bulunması biyopsi için kontrendikasyon oluşturur. İğne traktına tümör ekimi literatürde olgu sunumları şeklinde rastlanan ve oldukça nadir görülen bir komplikasyondur.

Böbrek kitle biyopsileri kor iğne biyopsisi (KİB) veya ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) şeklinde alınabilir. Solid kitleler için KİB önerilirken, kistik kitlelere her ikisinin kombine edilerek yapılması önerilmektedir. Koaksiyel kanül tekniği uygulamasının tümör ekim olasılığını azaltacağı düşünüldüğünden, biyopsilerin bu teknikte alınması önerilmektedir. Avupa Üroloji Birliği 2016 kılavuzunda 57 çalışmadaki 5228 hastanın sonuçlarını değerlendiren meta-analize atıfta bulunularak, her iki yöntemin de tanı değeri yüksek ve güvenli yöntemler olduğu, ancak KİB'nin daha iyi sonuçlar verdiği belirtilmektedir. Biyopsi alırken merkezindeki nekrotik alanlardan uzak kalmak koşulu ile, iki adet parçanın yeterli olacağı ifade edilmektedir.

## Evreleme

RHK'lerin evrelemede tarihsel süreç içerisinde çeşitli sınıflamalar kullanılmış olmakla birlikte, günümüzde Tümör-lenf nodu-Metastaz (TNM) sınıflaması kullanılmaktadır. Tarihi süreçte birkaç kez modifikasyona uğramış olan bu sınıflama, 2009 yılında son halini alarak kullanıma sunulmuştur. **Tablo-4**'de bu sınıflama verilmiştir.

**TABLO 4.** Böbrek tümörlerinin tümör-lenf nodu-metastaz sınıflaması

T - Primer tümör
TX Primer tümör değerlendirilemez
T0 Primer tümör kanıtı yoktur
T1 Tümör ≤ 7 cm, böbreğe sınırlı
T1a Tümör ≤4 cm, böbreğe sınırlı
T1b Tümör >4 cm, fakat ≤7 cm
T2 Tümör >7 cm, böbreğe sınırlı
T2a Tümör >7 cm, fakat ≤10 cm
T2b Tümör >10 cm, böbreğe sınırlı
T3 Tümör majör venlere veya perinefrik dokulara yayılmış fakat aynı taraf adrenalde yayılmamış, Gerota'yı aşmamış
T3a Tümör gros olarak renal vene veya segmental dallarına, veya perirenal ve/veya renal sinüs yağ dokusuna yayılmış, Gerotayı aşmamış
T3b Tümör gros olarak diyafragma altında v.cava'ya yayılmış
T3c Tümör gros olarak diyafragma üstünde v.cava'ya yayılmış veya v.cava duvarını tutmuş
T4 Tümör Gerota'yı aşmış, aynı taraf adrenal tutmuş
N - Rejyonel lenf nodları
NX Rejyonel lenf nodları değerlendirilemez
N0 Rejyonel lenf nodu metastaz yok
N1 Rejyonel lenf nodu metastazı var
M – Uzak metastaz
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var
TNM Evre Gruplamaları
Evre I T1 N0 M0
Evre II T2 N0 M0
Evre III T3 N0 M0
Evre IV T1, T2, T3 N1 M0
T4 Herhangi N, M0
Herhangi T, Herhangi N, M1

## KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359-386.
2. Campbell SC, Lane BR. Malignant Renal Tumors. Philadelphia Campbell-Walsh Urology, 11 th. Edition, 2016, Part X: Neoplasms of Upper Urinary Tract, p1320.

3. Silverman SG, Israel GM, Herts BR, Richie JP. Management of the incidental renal mass. *Radiology* 2008; 249:16–31.
4. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol.* 2002;7(4):135-140.
5. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol.* 2004;4(4): 163-170.
6. Gold PJ, Fefer A, Thonpson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol.* 1996;14(4):216-222.
7. Klatte T, Said JW, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Differential diagnosis of hypercalcemia in renal malignancy. *Urology* 2007;70(1): 179.e7-8.
8. Giannakos G, Papanicolaou X, Trafalis D, Michaelidis I, Margaritis G, Christofilakis C. Stauffer's syndrome variant associated with renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2005;12(8):757-759.
9. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2016.
10. Campbell SC, Lane BR. Malignant Renal Tumors. Philadelphia Campbell-Walsh Urology, 11 th. Edition, 2016, Part X: Neoplasms of Upper Urinary Tract, p1316.
11. Lan D, Qu HC, Li N, Zhu XW, Liu YL, Liu CL. The Value of Contrast-Enhanced Ultrasonography and Contrast-Enhanced CT in the Diagnosis of Malignant Renal Cystic Lesions: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016 May 20;11(5):e0155857.
12. Kartal MGD, Bakır B, Türkay R. Böbrek tümörlerinde görüntüleme. İstanbul: Böbrek Kanseri Güncelleme; 2016. s.67-77.
13. Ardiçoğlu A. Böbrek hücreli kanserlerde radyolojik görüntüleme. İzmir: Üroonkoloji 2. Baskı; 2013. s. 599-603.
14. Heidenreich A, Ravery V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol.* 2004;22(5):307-315.
15. Kang SK, Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. *Urol Clin North Am.* 2012;39:161–170.
16. Hartman DS, Choyke PL, Hartman MS. From the RSNA refresher courses: a practical approach to the cystic renal mass. *Radiographics* 2004;24 Suppl 1:101-115.
17. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002;168:1315–1325.
18. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986; 158:1–10.
19. Hindman NM, Bosniak MA, Rosenkrantz AB, Lee-Felker S, Melamed J. Multilocular cystic renal cell carcinoma: comparison of imaging and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(1):20-26
20. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int.* 2005; 95(7):939-942.
21. Choyke PL. Detection and staging of renal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 1997;5(1):29-47.
22. Putra LG, Minor TX, Bolton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology* 2009;74(3):535-539.
23. Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. *Radiology* 2004;231(2):365-371.
24. Rogosnitzky M, Branch S. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *Biometals* 2016;29(3):365-376.
25. Ide M. Cancer screening with FDG-PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 50(1): 23-27.
26. Takahashi M, Kume H, Koyama K, Nakagawa T, Fujimura T, Morikawa T, et al. Preoperative evaluation of renal cell carcinoma by using 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2015;40(12):936-940.
27. Sahni VA, Silverman SG. Biopsy of renal masses: when and why. *Cancer Imaging.* 2009;6(9):44-55.
28. Volpe A, Kachura JR, Geddie WR, Evans AJ, Ghara-jeh A, Saravanan A, et al. Techniques, safety and accuracy of sampling of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsy. *J Urol.* 2007;178(2):379-386.
29. Viswanathan A, Ingimarsson JP, Seigne JD, Schned AR. A single-centre experience with tumour tract seeding associated with needle manipulation of renal cell carcinomas. *Can Urol Assoc J.* 2015;9(11-12):E890-893.
30. Barwari K, Kummerlin IP, ten Kate FJ, Algaba F, Trias I, Wijkstra H, et al. What is the added value of combined core biopsy and fine needle aspiration in the diagnostic process of renal tumours? *World J Urol.* 2013;31(4):823-827.
31. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol.* 2016;69(4):660-673.
32. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol.* 2010;58(4):588-95.



# Adım Adım Radikal Nefrektomi

## 8

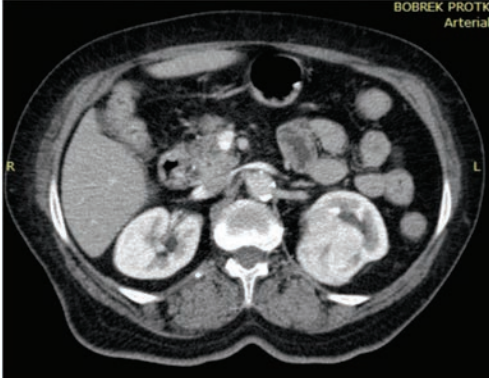
Uğur BOYLU, Ahmet BİNDAYI

Günümüzde ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılmasıyla insidental olarak tanı konan böbrek tümörlerinde artış saptanmıştır. Bu tümörler genelde daha küçük boyutta ve erken evrededirler; bu tümörlerin bir kısmına nefron koruyucu cerrahi (NKC) uygulanabilmektedir. NKC yapılamayacak lokalize böbrek tümörlerinde, radikal nefrektomi (RN) hastaya kür şansı tanımaktadır. Bazı durumlarda ise metastatik veya lokal-ileri hastalıkta tümör yükünü azaltmak (sitoreduktif) amacıyla RN uygulanmaktadır.

Tarihsel açıdan bakılacak olursa ilk planlı nefrektomi 147 yıl önce, 1869 yılında üreterovajinal fistül tedavisi amacıyla Gustav Simon tarafından yapılmıştır. Simon insan üzerinde nefrektomi yapmadan önce 30 köpek üzerinde nefrektomi yapmış ve hayvanların sağlıklı olarak yaşamlarına devam ettiğini gözlemlemiştir. Ardından 1869 yılında, gözlemcilerin önünde lumbar insizyonla, 40 dakika süren operasyonla nefrektomiyi başarılı şekilde tamamlamıştır. 1903 yılında Greogoire, böbrek tümörü olan vakada çevre yağlı doku ve lenf nodlarıyla birlikte böbreği en blok çıkararak günümüzdeki modern radikal (perifasyal) nef-

rektomiyi tanımlamıştır. Robson 1963 yılında yayınladığı 62 vaka serisiyle modern radikal nefrektominin gelişmesine katkı sağlamıştır. İlk laparoskopik RN ise 1991 yılında Ralph Clayman ve ekibi tarafından St. Louis'te yapılmıştır. Operasyon 7 saat sürmüş, sağ böbrek ve 3 cm boyuttaki tümör başarılı şekilde vücuttan çıkartılmıştır.

Klasik böbrek tümörü triadı olan yan ağrısı, hematüri ve palpabl abdominal kitle günümüzde nadiren görülmektedir. Böbrek tümörleri sıklıkla insidental olarak tanı almaktadır. Kontrast alerjisi olmayan hastalarda yapılan BT'de 15 Hounsfield üniteden fazla kontrastlanma gösteren kitleler aksi ispat edilinceye kadar renal hücreli kanser (RHK) olarak düşünülmelidir (**Şekil 1**). RN operasyonundan önce tümörün boyutu, yayılımı, vasküler yapılar ve toplayıcı sistem ile ilişkisi ayrıca lenf nodları uygun görüntüleme yöntemiyle (BT veya manyetik rezonans görüntüleme) incelenmelidir. Renal arteriografinin renal vaküler hastalıklar dışında tanı koymada limitli rolü vardır. Son 10 yıl içerisinde operasyon kompleksitesini, peri ve postoperatif morbiditeyi belirlemek amacıyla renal tümör kompleksitesi skorlama sistemleri (RENAL, PADUA, c-index, ABC) kullanılmaya başlamıştır. Bu



**Şekil 1.** Bilgisayarlı Tomografi’de kontrast tutan sol renal kitle (Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Arşivinden)

sistemler özellikle NKC’de cerrahın preopertif kompleksiteyi anlamasına yardımcı olsa da RN planlanan hastalarda da kullanılmaktadır.

## RADİKAL NEFREKTOMİ ÖNCESİ PERKÜTAN BİYOPSİNİN YERİ

Potansiyel metastatik hastalığı düşündürülecek başka bir malignensi bulunması, infiltratif görünüm sergileyen ve lenfoma düşündürülen vakalar, perkütan müdahalelerle (radyofrekans ablyasyon veya kriyoterapi) tedavi edilecek hastalarda, sistemik tedavi alacak inoperatif hastalarda ve bilateral renal tümörü olan hastalarda perkütan biyopsi düşünülebilir. Perkütan biyopsi USG veya BT görüntülemesi altında, potansiyel bir tümör yayılımını önlemek için ko-aksiyel teknikle yapılmalıdır.

Perkütan biyopsi endikasyonları

- Metastatik tümör şüphesi
- Lenfoma düşündürülen radyolojik görünüm
- Sistemik tedavi alacak inop hastalar
- Bilateral tümör varlığı
- Ablatif yöntemler uygulanacak küçük renal kitleler

## RADİKAL NEFREKTOMİYE PREOPERATİF HAZIRLIK

Tüm renal cerrahilerde olduğu gibi hastanın renal fonksiyonlarının operasyon öncesi değerlendirilmesi gereklidir. Rutin olarak idrar analizi, idrar kültürü ve serum kreatininine (Kr) bakılmalıdır. Hastaların renal fonksiyonları glomerüler filtrasyon hızıyla (GFH) belirlenmelidir. Bu amaçla “Modification of Diet in Renal Disease Study” (MDRDS) denklemi kullanılabilir.

$$GFH \text{ (mL/dk/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Serum Kreatinin})^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203} \times (0.742 \text{ eğer kadınsa})$$

GFH, 60 mL/dk’nın altında olan hastalar postoperatif hemo/periton diyalizi alabilmesi açısından risk altındadır. Lokal ileri veya metastatik hastalık düşünülüyorsa (Stauffer Sendromu’nu dışlamak amacıyla) karaciğer fonksiyon ve koagülasyon testleri ile hasta değerlendirilmelidir.

Preoperatif antibiyotik profilaksisi radikal nefrektomi operasyonu öncesi yara yeri enfeksiyonu ve kateter ilişkili enfeksiyonu korumak amacıyla 2. veya 3. kuşak sefalosporinlerle tek doz olarak uygulanmalıdır.

Açık veya laparoskopik RN öncesi mekanik barsak temizliği yapılması önerilmemektedir. Fakat cerrahın kişisel tecrübesine bağlı olarak ileri derece lokal invaziv tümörü bulunanlarda uygulanabilir. Laparoskopik RN öncesi yapılan mekanik barsak temizliğinin operasyon süresi, hastanede kalış süresi ve komplikasyonları azaltıcı etkisi bulunmamaktadır.

## İPSİLATERAL ADRENALEKTOMİ VE LENF NODU DİSEKSİYONU

İpsilateral adrenalectomi endikasyonları; tümörün diffüz olarak adrenal invaze etmesi, büyük boyuttaki tümörler (>10 cm), tümör trombüsü, lenfadenopati, bölgesel metastaz veya preoperatif görüntülemelerde adrenal kitlenin olmasıdır. Bu durumlar dışında rutin adrenalectominin

sağ kalıma katkısı gösterilmemiştir. Tümör boyutunun adrenal invazyonu için prediktif bir faktör olduğu, fakat üst pol tümörlerinin olmadığı gösterilmiştir.

Rejyonel lenf nodu diseksiyonu (LND) endikasyonları; görüntülemelerde büyümüş lenf nodlarının görülmesi, metastatik hastalık için yapılan sitoredüktif cerrahi, 10 cm'den büyük tümörler, nefrektomi öncesi biyopsi alınıp ve Fuhrman derecesi >3 ve sarkomatoid histoloji gözlenmesi, görüntülemelerde tümör nekrozu olması, ekstrarenal tümöral yayılım, tümör trombüsü ve komşu organlara yayılımdır. Klinik N0 olan hastalarda lenf nodu yayılım oranı yaklaşık %4'tür.

## OPERATİF TEKNİK

### Anterior Subkostal / Bilateral Anterior Subkostal Yaklaşım (Chevron İnsizyonu)

Hasta supin pozisyona alınır ve hastanın altına lumbur bölgesini eleve edip hiperlordozu sağlamak amacıyla sarılmış cerrahi örtü yerleştirilir (**Şekil 2**). Fakat aşırı hiperlordoz vasküler yapıları komprese edebileceğinden kaçınılmalıdır. İpsilateral kol 90 derece abduksiyona alınarak havaya asılır. Ulnar sinir hasarından hastayı ko-

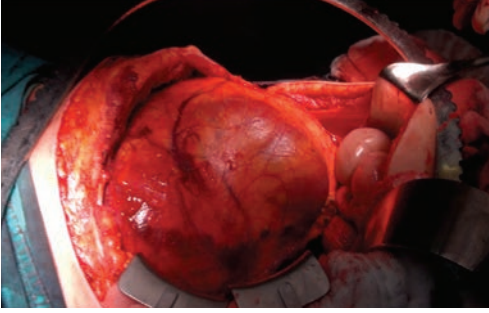
rumak için el bilekleri çok fazla traksiyona alınmamalıdır. Baskı noktaları (oksipit, sırtın dorsali, sakrum ve ayakların dorsali) silikon ped veya cerrahi örtü yardımıyla korunmalıdır.

İpsilateral 10. kostaanın altından yapılan 12-15 cm insizyonla cilt, cilt altı ve kaslar insize edilir ve periton açılarak batına girilir. Çok büyük veya vasküler trombüs olan tümörlerde bu insizyon bilateral olarak (Chevron insizyonu) yapılabilir. Bookwalter veya Balfour ekartör yardımıyla sağda karaciğer ve çıkan kolon solda ise inen kolon ekarte edilir. Eğer çalışılacak cerrahi alanı genişletmek istenirse avasküler sağ trianguler ligaman kesilebilir. Toldt hattından posterior parietal periton, common iliak arterden (pelvis) sağda hepatik solda ise splenik fleksuraya kadar insize edilir. Anterior renal fasya ve kolonun mezenterinin arası diseke edilerek anterior pararenal boşluk oluşturulur. İntraabdominal tümör yayılımını engellemek ve cerrahi kürü sağlayabilmek adına renal fasyanın bütünlüğü bozulmamalıdır (**Şekil 3**).

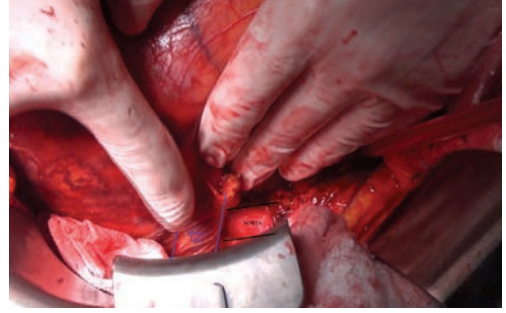
Sağda hepatik fleksura mobilize edildikten sonra duodenum Kocher manevrası (duodenumun künt veya keskin diseksiyonla medialize edilmesi) ile mobilize edilir. Özellikle medial lokalizasyonu olan tümörlerde bu diseksiyon çok dikkatli uygulanmalıdır. Duodenumun



**Şekil 2.** Sol anterior subkostal yaklaşım (Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Arşivinden)



**Şekil 3.** Sol renal kitle (renal fasyanın bütünlüğü korunmuş) (Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Arşivinden)



**Şekil 4.** Aorta ve sol renal ven ilişkisi (Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Arşivinden)

mobilizasyonunda sonra vena kava inferior (VKİ) gözlenir. VKİ anterioru nazikçe diseke edilerek sağ renal ven ve gonadal ven gözlenir. Hiler diseksiyonun zor olduğu durumlarda sağ renal arter interaortokaval alan diseke edilerek aortadan çıktığı yerde de bulunabilir. Solda ise pankreas kuyruğuna hasar vermeye özen gösterilerek renokolik ligaman kesilir. Aortanın anterior yüzü kılavuz olarak renal ven bulunur (**Şekil 4**). Solda renal arter genellikle renal venin posterior ve kranialinde bulunur.

Böbreğin alt polü mobilize edildikten sonra üreter ve gonadal ven bulunur. Sol gonadal ven takip edilerek sol renal vene de ulaşılabilir. Tümörün boyutu ve yerine göre cerrah gonadal veni intakt bırakabilir veya transekte edebilir. Renal ven palpe edilerek trombüs varlığı araştırılmalıdır. Üreter kesilerek 2/0 ipek ile iki kez bağlanır ve böbreğin alt polü tamamen serbestleştirilir. Renal arter 0/0 ve 2/0 ipek suturele veya cerrahi kliple ligate edilir ve diseksiyon makasıyla kesilir. Renal arter kontrol edildikten sonra böbreğin boyutu küçülecek ve renal hilum ile üst pol diseksiyonu kolaylaşacaktır. Sağ renal ven 0/0 ve 2/0 ipek ile iki kez bağlandıktan sonra kesilir. Renal ven kesilirken özellikle lumbar venlere dikkat edilmelidir. Eğer lumbar venler avülsiyeli olmuş ise right-angle klem

yardımıyla tutulur ve suture veya cerrahi klip kullanılarak kontrol edilebilir.

Belirgin hiler lenfadenopati olduğu durumlarda renal arter ve ven separe olarak kontrol edilemeyebilir. Bu durumda renal hilum en bloc olarak bağlanabilir. Vasküler pedikül künt olarak diseke edildikten sonra Satinsky klem gibi açılı vasükler klem veya renal pedikül klempleriyle tutulur. İlk klem vasküler pedikülün el ile kontrolünden sonra pedikülün en distaline yerleştirilir. İkinci klem biraz daha proksimale, üçüncü klem ise renal parankime en yakın seviyeye yerleştirilir. Pedikül ikinci ve üçüncü klempler arasından kesilir. İlk klempin altından 0 numara ipek yardımıyla pedikül bağlanır. Ardından aynı işlem bir kez daha tekrarlanır ve pedikülün açık kısmı iğneli 0/0 veya 2/0 ipek suture edilir.

Renal vasküler pedikülün kontrolünün kaybolması durumunda dikkatli ve sakın olunmalıdır. Anestezi uzmanı bilgilendirilmeli, hastaya verilen sıvı arttırılmalı ve kan transfüzyonuna hazırlanmalıdır. Spanç veya parmak ucu ile kompresyon yapılmalıdır. Eğer yeterli hemostaz sağlanamaz ise aortaya veya VKİ'ya da baskı uygulanabilir. Ardından cerrahi alan iki adet aspiratör ile temizlenerek vasküler pedikül bulunarak klemplenir. Avülsiyeli veya lasere olmuş renal ven, gonadal ven veya lumbar venin

sebepler olduğu VKİ yaralanmalarında parmak ucuyla baskı yapılır ve klemp ile yaralanan segment tutulur. Onarım için poliprolen (Prolen) sütün kullanılmalıdır. VKİ için 3/0 veya 4/0, aorta için ise 4/0 veya 5/0 sütürler kullanılabilir.

### Flank Yaklaşım

Flank yaklaşım 3 farklı insizyon ile yapılabilir: on birinci kosta, on ikinci kosta ve subkostal. Subkostal yaklaşım nadiren uygulanmaktadır çünkü renal hiluma ve üst retroperitona optimal kontrolü sağlamak zordur. Flank yaklaşımın olumlu yönleri; insizyonun küçük olmasından dolayı morbiditenin azalması, ve renal pediküle hem anteriordan (anterior pararenal boşluk) hem de posteriordan (posterior pararenal boşluk) yaklaşılabilmesidir. Çoğu zaman kosta kesilmesine gerek kalmaz. Eksternal, internal interkostal kaslar, subkostal kas, serratus posterior kası ve kostotransvers ligaman gibi interkostal yapılar transekte edilerek kostanın kesilmemesi sağlanabilir.

Hasta lateral dekübit pozisyona alınarak operasyon masası hastanın flank bölgesi gergin olacak şekilde fleksiyona getirilir. İnsizyon 12. kostanın uç sınırının 3-4 cm uzağından başlanarak yaklaşık 10 cm anteromediale doğru uzatılır. Plevra ve interkostal sinirleri koruyarak interkostal kaslar transekte edilir. Eğer gerekirse 11. veya 12. kostanın uç kısmı kesilebilir. Pararenal alan el yardımıyla künt olarak serbestlendikten sonra Bookwalter, Finochietto veya Omni-Tract gibi otomatik ekartörler kullanılabilir. Anterior pararenal boşluğu oluştururken periton ıslak spanç ile nazikçe mediale itilmelidir. Anterior renal fasya superiora doğru diseke edilerek renal ven bulunur. Right-angle klemp kullanılarak renal vene damar loop'u yerleştirilir. Renal ven elle tümör trombusunu araştırmak için palpe edilir. Özellikle solda renal vene dökülen lumbar gonadal ve adrenal venler bulunarak, hemorajiye sebep olmaması amacıyla 3-0 ipek

ile ligate edilebilir. Renal arter bulunarak 0/0 veya 2/0 ipek ile iki kez bağlanarak kesilir. Renal arter kesildikten sonra renal ven dekomprese olacaktır. Eğer olmaz ise aksesuar renal arter araştırması yapılmalıdır. Ardından renal ven 0/0 veya 2/0 ipek ile iki kez bağlandıktan sonra kesilir. Böbrek renal fasyanın dışından tamamen mobilize edildikten sonra üreter bulunarak kesilir. Böbreğin üst polu havalandırılarak adrenal lateralden mediale doğru böbreğin üzerinden diseke edilir. Eğer adrenektomi endikasyonu varsa adrenal arter bulunarak kesilir ve adrenal bağlantılarından kliplenerek veya bağlanarak diseke edilir.

### Renal Kitlelerde Lenfadenektomi

Sağ renal kitleler parakaval, prekaval, retrokaval ve interaortokaval lenf nodlarına drene olur. Diseksiyon için right-angle klemp ve elektrokoter kullanılmalıdır. Diyaframın altından başlanarak VKİ bifurkasyonuna kadar lenfatik doku çıkarılmalıdır. Sağ gonadal veni avülsiyeye olmaktan korumak amacıyla 2/0 ipek kullanılarak bağlanır. Lenfatik dokunun diseksiyonu VKİ lateral sınırından (parakaval) başlanır. Lumbar dalları belirlemek amacıyla VKİ nazikçe kaldırılabilir. Lumbar venler 3/0 ipek ile ligate edilir. Lenfatik kanallar renal venin altında kliplenerek ligate edilir. Lenfatik ve şilöz akım sisterna şili ve torasik kanallar vasıtasıyla taşındığı için özellikle sağda lenfatik kanallar ligate edilirken dikkat edilmelidir. Düzenli kontrol edilmezse şilöz asit ile sonuçlanacaktır. Ardından VKİ tampon monte yardımıyla mediale doğru ekarte edilerek retrokaval bölgenin diseksiyonu yapılır. Aortanın ön yüzündeki nodal doku ayrılarak sol renal venin üst sınırına kadar diseke edilir. VKİ medial sınırına kadar diseksiyon devam edilerek aortokaval alan ortak iliak damarlara kadar temizlenir.

Sol renal kitlelerde aortanın anteromedialedeki lenf dokusu kliplenerek kesilir ve lateralize edilir. Ardından diseksiyon aorta üzerinden

kranialde süperior mezenterik artere kadar, kaudalde ise aort bifurkasyonuna kadar devam edilir. Aortanın anterior ve lateral yüzleri temizlendikten sonra asistan aortayı eleve eder ve lumbal arterler 3/0 ipek ile bağlanarak kesilir. Ardından aorta medialize edilerek anterior longitudinal vertebral ligaman ve aorta arasındaki lenf nodları (retroaortik) rezeke edilir. Preoperatif görüntüleme tanımlanmış veya operasyon esnasında palpabl lenf nodu varsa intraaortokaval nodlar da diseke edilebilir.

## KAYNAKLAR

- Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int.* 2002; 90(4): 358-363.
- Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol.* 2004; 172(3): 863-866.
- Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Beldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol.* 2000; 163(2): 426-430.
- Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011; 59(4): 543-552.
- Herr HW. Surgical management of renal tumors: a historical perspective. *Urol Clin North Am.* 2008; 35(4): 543-549
- Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1963; 89: 37-42.
- Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Metrek S, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol.* 199; 146(2): 278-282.
- Bradley AJ, Lim YY, Singh FM. Imaging features, follow-up, and management of incidentally detected renal lesions. *Clin Radiol.* 2011; 66(12): 1129-1139.
- Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol.* 2009; 182(3): 844-853.
- Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol.* 2010; 183(5): 1708-1713.
- Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2009; 56(5): 786-793.
- Spaliviero M, Poon BY, Karlo CA, Guglielmetti GB, Di Paolo PL, Beluco Corradi R, et al. An Arterial Based Complexity (ABC) Scoring System to Assess the Morbidity Profile of Partial Nephrectomy. *Eur Urol.* 2016; 69(1): 72-79.
- Veltri A, Garetto I, Tosetti I, Busso M, Volpe A, Paccioni D, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol.* 2011; 21(2): 393-401.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Int Med.* 1999; 130(6): 461-470.
- Steiner T, Traue C, Schubert J. Perioperative antibiotic prophylaxis in transperitoneal tumor nephrectomy: does it lower the rate of clinically significant postoperative infections?. *Urologe A.* 2003; 42(1): 34-37.
- Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Fujimura T, Nishimatsu H, Ohe K, et al. Does mechanical bowel preparation improve quality of laparoscopic nephrectomy? Propensity score-matched analysis in Japanese series. *Urology.* 2013; 81(1): 74-79.
- Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol.* 2009; 181(6): 2430-2436
- Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol.* 2009; 55(1): 28-34.

# Adım Adım Parsiyel Nefrektomi

# 9

Muhammed Ersagun ARSLAN, Ali Fuat ATMACA

## 1. Giriş

Parsiyel nefrektomi (PN) planlanmış bir şekilde ilk kez 1870 yılında Gustav Simon tarafından yapılmıştır. Bir renal tümör (anjiosarkom) için PN ise ilk kez 1887 yılında Vincenz Czerny tarafından uygulanmıştır. Bu dönemde birçok hasta peroperatif ve postoperatif kan kaybı, enfeksiyon, üremi gibi nedenler ile kaybedilmiş ve operasyonun mortalitesinin yüksek olması sebebi ile popülerliğini zamanla kaybetmiştir. Sonraki yıllarda antisepsi ve antibiyotiklerin kullanımı, cerrahi tekniğin ilerlemesi neticesinde cerrahi sonrası %50'leri bulan ölüm oranları azalmıştır. Sağlam karşı böbreği olan hastalara uygulanan total nefrektomi sonrası birçok hastanın tek böbrekle yaşamakta sıkıntı çekmediği görülmüş ve böbrek kitlelerinde cerrahi tedavi olarak total nefrektomi yaygınlaşmıştır. Ancak 1950'lerde Vermooten, böbrek ile ilgili yapılan patolojik çalışmaları ve otopsi serilerini incelediğinde özellikle küçük kitlelerin kapsülü aşmadığını, invaziv olmadığını ve çok azının metastaz yaptığını farketmiş ve kitlenin bir miktar sağlam parankim ile beraber çıkarılmasının renal malign tümörlerin tedavisinde uygulanabileceğini iddia etmiştir. Ancak genel

anlamda üroloji camiasında bu fikir çok kabul görmemiştir. Bir yüzyıldan uzun süre renal kitlerin temel cerrahi tedavisi radikal nefrektomi (RN) olmuştur.

Cerrahi teknik ve teknolojik gelişmeler nefron koruyucu cerrahiye (NKC) olan ilgiyi artırmıştır. Önceleri PN endikasyonları, RN sonrasında hastanın anefrik kalması (soliter böbrekte kitle, bilateral böbrek kitlesi gibi) ya da kalan böbrekte hastayı diyalize bağımlı hale getirebilecek hastalıkların bulunması gibi durumlar ile kısıtlıydı (**Tablo 1.1**). Günümüzde sağlam karşı böbrekli hastalarda dahi T1a klinik evredeki (< 4 cm) renal hücreli kanserlerin altın standart tedavisi PN'dir. Hatta lokalize tü-

**TABLO 1.** PN'nin Geleneksel Endikasyonları

*Bilateral RHK saptanması*

*Soliter böbrekte RHK veya karşı böbreğin atrofik olması*

*Unilateral RHK ve karşı böbrekte:*

- Renal arter stenozu
- Hidronefroz
- Kr. Piyelonefrit
- Veziko-üreteral reflü
- Taş hastalığı
- DM
- Nefroskleroz

mör olması şartı ile T1b-T2 kitlelerde de şartlar uygunsa PN'nin öncelikli olarak uygulanması önerilmektedir. Renal hücreli karsinom (RHK) ile ilgili güncel Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu, tümör lokalize olduğu sürece, eğer hasta ve tümörün nitelikleri müsaade ediyorsa RN yerine PN'nin tercih edilmesini önermektedir.

Artık günümüzde lokalize böbrek tümörlerinin tedavisinde NKC uygulanmasına engel bir durum yoksa önerilen tedavi seçeneğidir.

NKC kontrendikasyonları;

- Lokal olarak ilerlemiş tümörler, metastaz ve damarlarda tümör trombusü olması
- Parsiyel rezeksiyon sonrası böbreğin %20'sinden daha azının kalması (son dönem böbrek yetmezliğine engel olabilecek miktardan az)
- Tümörün konumunun (hiler yerleşimli tümör gibi) parsiyel rezeksiyonu engellemesidir.

Bu durumlar mevcut değilse öncelikle NKC düşünülmelidir.

## 2. PN ve RN karşılaştırma

Lokalize böbrek tümörlerin tedavisinde PN ve RN onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar açısından karşılaştırıldığında PN en azından benzer sonuçlar vermektedir. Hatta bazı sonuçlar açısından daha üstün bulunmuştur. Zorunlu endikasyonlarla yapılan PN'lerde lokal rekürrens oranı %3-5 arasında iken, T1a RHK'lerde elektif yapılan PN'de lokal rekürrens oranı %1-2 civarında ve kansersiz sağkalım oranı %90'ın üzerinde bulunmuştur. Lokal nükslerin birçoğunun tümör yatağından uzak olduğu, çoğunlukla tespit edilememiş mikroskobik multifokal RHK'e bağlı olduğu saptanmıştır. Parsiyel nefrektomi sonrası %1-2 ihtimalle karşı böbrekte RHK ortaya çıkabilir. Bu sebeple PN yapılmış olması aslında bu hasta grubunun avantajı olur.

Huang ve arkadaşlarının 2009'daki çalışmasında T1-2 evre, <5 cm böbrek kitlesi saptanan ve karşı böbreğin normal olduğu hastalarda ortalama 9,3 yıllık takipte RN ve PN sonrası kanser spesifik sağkalım (KSS) oranları sırasıyla %98,5 ve %97 olarak bulunmuştur. Yine Van Popel ve arkadaşlarının 2011 tarihli prospektif ve randomize faz 3 çalışmasında <5cm RHK'lerde RN ve PN karşılaştırılmış ve genel sağkalım açısından fark bulunmamıştır. KSS sağkalım bakımından 4-7 cm çaplı tümörlerde de RN ve PN arasında fark bulunmamıştır. Laparoskopik cerrahi için yapılmış çalışmalarda da laparoskopik RN ve laparoskopik PN arasında genel sağkalım, KSS ve nüksüz sağkalım açısından fark bulunmamıştır. Yani açık ya da minimal invaziv olmasına bakılmadan PN, RN ile benzer ve oldukça iyi onkolojik sonuçlar sağlamaktadır. Onkolojik sonuçlarda denk olmalarına rağmen böbrek fonksiyonlarının korunması adına PN'nin çok açık ve anlaşılabilir olarak daha üstün fonksiyonel sonuçlar sunduğu ortadadır. 4-7 cm çaplı RHK'lerde açık PN ve laparoskopik RN'yi karşılaştıran bir çalışmada cerrahiden 3 ay sonra serum kreatinin seviyelerindeki artış PN'de anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Diğer perioperatif sonuçlara bakıldığında, PN ile RN arasında hastanede kalış süresi, kan transfüzyonları ve ortalama kan kaybı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur. Operasyon süresini açık PN için RN'ye göre daha uzun bulan çalışmalar olsa da benzer bulunan çalışmalar da mevcuttur.

## 3. PN Tekniklerinin Karşılaştırılması

PN teknikleri karşılaştırıldığında birinin diğerine bariz olarak üstün olduğunu gösteren bir bulgu yoktur. Tecrübeli merkezlerde laparoskopik ve açık PN operasyonlarını karşılaştıran çalışmalarda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından fark bulunmamıştır. Ortalama kan kaybı laparoskopik PN'de daha



düşük, postoperatif mortalite, derin ven trombozu ve pulmoner emboli ihtimali ise iki teknik açısından benzerdir. Operasyon süresi ve sıcak iske mi süresi açık operasyonda daha kısa bulunmuştur. Her ne kadar kalan parankimin selameti açısından kısa iske mi süresi önemli olsa da literatürdeki çalışmalarda PN sonrası böbrek fonksiyonlarının korunmasında en önemli faktörün korunan nefron miktarı olduğu görülmüştür. Sıcak iske mi süresi 25 dakikanın altında olduğu sürece böbrek fonksiyonlarını muhafaza etmek açısından nefron miktarının daha önemli olduğu söylenebilir. Bu sebeple cerrahi teknikten bağımsız olarak sıcak iske mi süresi minimal düzeyde tutulmalı, işlemin uzama ihtimali varsa hipotermi uygulanmalıdır. Özellikle zor, uğraştırıcı, zaman alacak vakalarda, soliter böbrek varsa veya halihazırda kronik böbrek hastalığı bulunuyorsa, azami sayıda nefronu koruyabilmek adına hipotermi uygulanması önerilir. Eğer yeterli miktarda nefron korunmazsa (özellikle de soliter böbrekli hastalarda) kalan böbrek dokusunun uzun dönemde glomerüler hiperfiltrasyon hasarı sebebiyle zarar görme ihtimali mevcuttur. Hiperfiltrasyon sebebiyle önce proteinüri sonra fokal segmental glomerüloskleroz ve nihayet son dönem kronik böbrek yetmezliği gelişebilir.

Muramaki ve arkadaşlarının 2013'teki çalışmasında cerrahi tekniğin postoperatif kronik böbrek hastalığı açısından bağımsız bir belirleyici faktör olmadığı sonucu çıkmıştır. Laparoskopik yöntemin retroperitoneal yahut transperitoneal olmasının da perioperatif sonuçlar açısından bir üstünlüğü yoktur. Robotik ve laparoskopik PN vakalarını karşılaştıran prospektif non-randomize bir çalışmada, robotik yöntemin laparoskopik yöntemle göre iske mi süresi, açık veya radikal cerrahiye dönüş, glomerül filtrasyon hızı (GFR)'de azalma ve hastanede kalış süresi açısından daha üstün olduğu görülmüştür. Komplikasyonlar, postoperatif serum kreatinin düzeyi, operasyon süresi, tahmini kan

kayı ve cerrahi sınır pozitifliği açısından ise sonuçlar benzerdir.

#### 4. Açık Parsiyel Nefrektomi

Yakın zamana kadar açık cerrahi yöntem NKC için altın standart tedavi olarak görülmekteydi. Ancak yeni teknolojilerin ve cerrahi tekniğin gelişimi ile minimal invaziv yöntemlerin sonuçları da karşılaştırılabilir düzeye gelmiş laparoskopik yöntemler oldukça rağbet görmeye başlamıştır. Buna rağmen hâlâ açık cerrahi lokalize böbrek tümörlerinin tedavisinde çok büyük öneme sahiptir.

Açık PN için ameliyat öncesi standart hasta hazırlığı ve anestezi işlemleri uygulanır. Hastaya birkaç şekilde yaklaşılabilir. Flank pozisyonunda ve flank kesi ile veya supin pozisyonunda anterior subkostal insizyonla böbrek açığa çıkarılabilir (**Resim 1**).

Böbrek ekspoze hale geldikten sonra Gerota fasyası sadece tümör üzerinde bırakılacak şekilde böbrekten ayrılır. Bu sırada özellikle alt polü açığa çıkarırken üretere zarar vermekten kaçınılmalı, dikkatli diseksiyon yapılmalıdır. Bu aşamada tümörün haricindeki böbrek yüzeyi de incelenmeli ve görüntüleme yöntemlerinde atlanılmış olabilecek başka tümörler açısından dikkatle gözden geçirilmelidir (**Resim 2**).

Subkortikal bir tümör olduğu yönünde bir şüphe yahut radyolojik bulgu varsa ve tümörün yeri saptanamıyorsa peroperatif ultrasonografi de yapılabilir. Kitlenin etrafındaki rezeksiyonun yapılacağı sınırdaki parankim kitleye 5-10 mm mesafede, koter ile çepeçevre ve aralıklı olarak işaretlenir (**Resim 3**). Renal pedikül serbestlenerek renal arter ve ven ortaya çıkarılır. Renal arter ve ven nylon tape ile asılarak klemplemeye hazır hale getirilir (**Resim 4**). Küçük boyutlu tümörlerde arter klemplenmeden, böbreğe başparmak ve işaret parmakları arasında tutarak uygulanan manuel bası ya da bir Satinsky klemp yardımıyla uygulanan bası

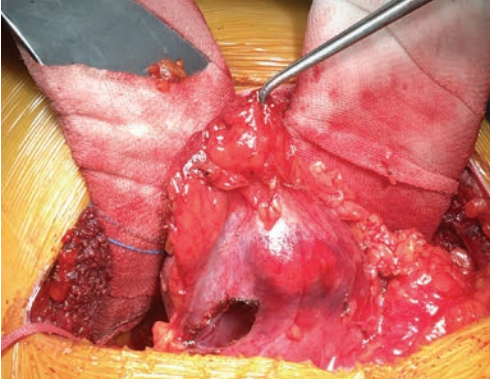


**Resim 1.** Flank pozisyon verilmesi

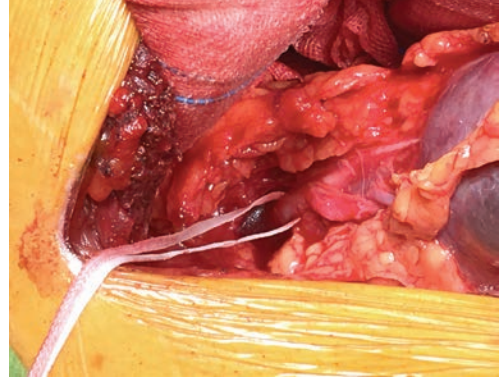
ile lokal iskemi sağlanabilir. Tümör daha büyükse veya daha zorlu bir vakaysa artere ve vene "bulldog" klemp veya pediküle satinsky klemp yerleştirilebilir. Tümörün olduğu alana yönelen arter dalının selektif olarak klemplenmesi de son dönemde popülerliği artmış bir uygulamadır.

Bu şekilde böbrekte global bir iskemiden ziyade kitlenin olduğu alan iskemik kaldığı için sağlam parankimin korunması sağlanabilmek-

tedir. İskemi süresini uzatacak durumlarda veya soliter böbrek gibi parankimin maksimum korunması gerekecek vakalarda tercihen soğuk uygulama yapılması da düşünülebilir. Sıcak iskemi süresi 20 dk'nın, soğuk iskemi süresi ise 35 dk'nın altında olmalıdır. Soğuk iskemi için böbrek plastik bir torbanın içine yerleştirilerek damarların klemplenmesinin ardından üzerine buz parçaları konur ve 15 dk boyunca beklenerek yaklaşık 20 °C ye kadar soğutulur. Sıcak



**Resim 2.** Sağ böbrek üst polde ekspe edilen kitle ve kitleye komşu çeperi ekspe edilen kist

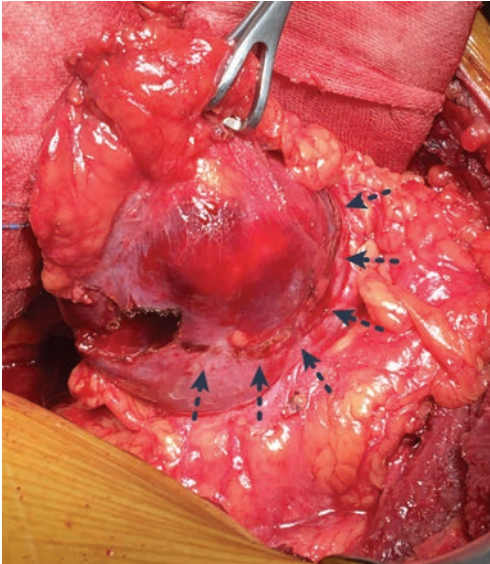


**Resim 4.** Renal arterin klempleme için hazırlanması ve nylon tape ile asılması

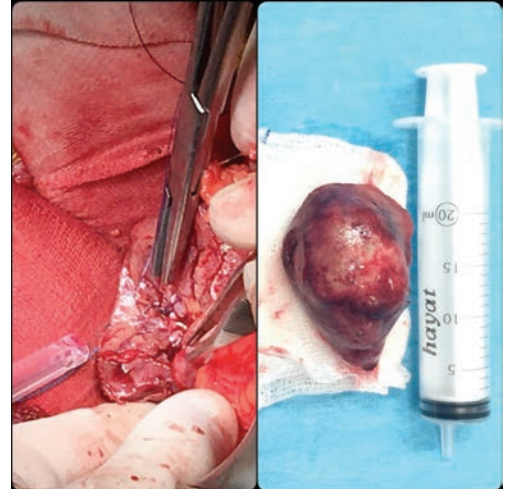
veya soğuk iske mi uygulanmadan yaklaşık 15 dk önce IV furosemid ve mannitol verilmesi postoperatif akut böbrek yetmezliği riskini azaltacaktır. Daha sonra koter ile işaretlenen alan Metzenbaum makas ile küt ve keskin olarak diseke edilerek kitle bir miktar sağlam parankim ile birlikte ekspe edilir. Kitle çıkarıldıktan sonra insize edilerek kapsülün sağlam

olup olmadığı, makroskopik olarak incelenebilir (**Resim 5**).

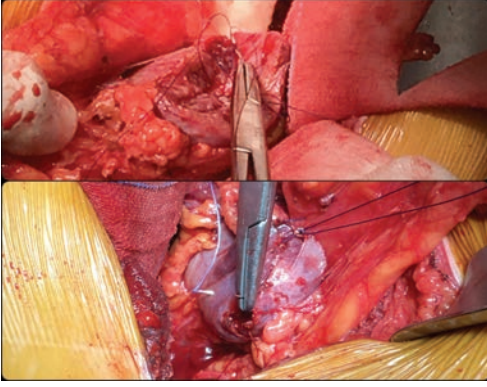
Bu aşamada tümör tabanından da frozen inceleme için ayrıca örnek gönderilebilir. Rezeksiyon alanında 4-0 absorbable küt iğneli sütün kullanılarak kanama kontrolü sağlanır ve damarlar bağlanır. Eğer toplayıcı sistemde saptanan bir açıklık varsa aynı sütünle direk onarılabilir; ancak defekt büyükse buradan pelvis ve üretere yönlendirilen bir kılavuz tel üzerinden



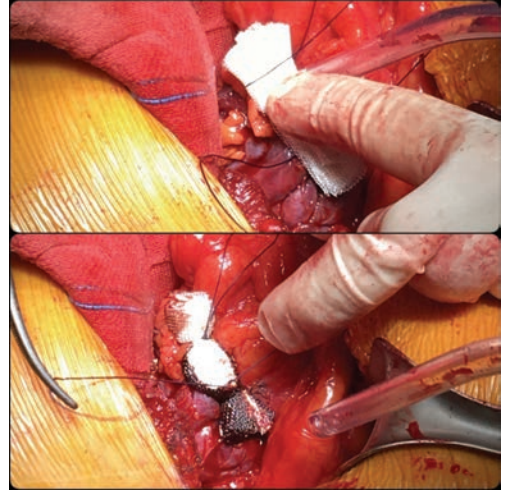
**Resim 3.** Tümör çevresi koter ile aralıklı işaretlenir.



**Resim 5.** Tümör tabanında sağlam parankim dokusu ve çıkarılan tümör.



**Resim 6.** Üst: Renorafiy uygulanması, Alt: Böbrek kapsülünün kapatılması



**Resim 7.** Böbrek kapsülü üzerine emilebilir hemostat rulosunun yerleştirilmesi ve sütürlere sabitlenmesi.

6 Fr DJ stent yerleştirilip daha sonra devamlı sütürlere açıklık kapatılabilir. Eğer kitle çok büyükse ve bir polün tamamını kaplıyorsa heminefektomi de uygulanabilir. Bu durumda izlenecek aşamalar benzerdir; yalnız toplayıcı sistemin açılması muhtemeldir ve defekt dikkatle kapatılıp daha önce bahsedildiği gibi bir DJ stent yerleştirilmesi gerekir. Peroperatif yerleştirilen bu DJ stentler 4-6 hafta geçmeden alınmamalıdır. Kalan böbrek dokusunun %20'nin altında olmaması uzun dönemde hiperfiltrasyon hasarını önlemek açısından önemlidir. Kitle çıkarılıp kanama kontrolü ve toplayıcı sistemin onarımı sağlandıktan sonra ortaya çıkan açıklık kapatılır. Bu alanı kapatırken rulo haline getirilmiş emilebilir hemostatlar (Surgicell®, Ethicon®) parankimal defektin içine ve defektin iki yanında kapsülün üzerinde uzunlamasına karşılıklı olarak konularak sütürlere destek olarak kullanılır ve hemostazı sağlarlar. Kapsül 2-0 künt iğneli absorbable özellikli matris sütürlere kapatılır (**Resim 6-7**).

Kapsül kapatılmadan önce şüphe varsa arteriyel klemp açılarak kanama olup olmadığı kontrol edilebilir; gerekirse tekrar kanama kontrolü için damarlar sütüre edilebilir. Kapsülün kapatılmasının ardından perirenal yağ doku tekrar böbrek üzerine örtülerek kapatılır.

Pararenal alana dren yerleştirilir ve işlem sonlandırılır.

Postoperatif dönemde oluşabilecek komplikasyonlar üriner fistül, kanama ve böbrek yetmezliğidir. Üriner fistül genelde 1. hafta civarında ortaya çıkar. Bu sebeple derin rezeksiyonlarda batın drenini en az 1 hafta tutmakta fayda vardır. Transüretal sonda hasta mobilize olduğunda çekilebilir. Eğer sonda çekildiğinde drenenden gelen gelen mayi miktarı artarsa bu mayide kreatinin miktarına bakılır. Serum kreatinin seviyesinden yüksek saptanırsa üriner kaçak olduğu anlaşılır. Üriner fistül teşhis edildiğinde dren çekilmişse ve görüntüleme ile retroperitoneal bir ürinom saptanırsa önce bir dren yerleştirilmeli ardından gerekirse retrograd piyelografi de çekerek, endoskopik olarak DJ stent uygulanmalı ve üriner sistemde basıncı azaltmak amaçlı transüretal bir foley sonda yerleştirilmelidir. Çoğu zaman bu şekilde bir müdahale ile düzelse de açık cerrahi ile onarım yapmak da gerekebilir. Kanama durumunda hemodinami stabil tutulmalı, kan transfüzyonu, iv mayi replasmanı yapılmalıdır. Buna rağmen düzelme olmuyorsa anjiyografik selektif



**Resim 8.** Modifiye flank pozisyon.

arter embolizasyonu yapılabilir. Hala stabilize olmadıysa açık eksplorasyon gerekebilir.

Soliter böbreğe uygulanan PN sonrası, kitleninin büyük olması, az miktarda parankim bırakılması ve uzamış iskemi süresine bağlı olarak akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişebilir. Bunun dışında daha nadir olarak toplayıcı sistemin tıkanması, ilaç toksisitesi, tromboz, vasküler bası ve torsiyona bağlı olarak da ABY gelişebilir. ABY çoğu zaman ılımlıdır ve destek tedavi ile kendiliğinden düzeler ancak hemodiyaliz ihtiyacı olabilir. Kalan parankimin az olması durumunda oluşacak hiperfiltrasyon hasarı da uzun dönemde böbreğe hasar verip zamanla proteinüri ve nihayet böbrek yetmezliği gelişimine sebep olabilir.

## 5. Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi (LPN)

NKC için çeşitli laparoskopik yöntemler kullanılabilir. Transperitoneal, hand-assisted, retroperitoneal, laparo-endoskopik single-site surgery (LESS) ve robotik cerrahi gibi yöntemler kullanılmaktadır. İşlem genel anestezi al-

tında yapılır. Hastanın kardiyak ve pulmoner fonksiyonlarının yeterli olması gerekir; çünkü pnömo-peritoneum venöz dönüşü ve ventilasyonu etkileyebilir ve oluşabilecek hiperkarbi sebebiyle sıkıntılar yaşanabilir. Bu tarz hastalarda düşük basınçta çalışmak gerekir.

### 5.1 Transperitoneal LPN

En yaygın olarak kullanılan yöntem transperitoneal yaklaşımdır; bu yöntemde anatomiye olan göz aşinalığı ve geniş çaplı çalışma alanı işleri kolaylaştırır. Operasyon flank pozisyonunda opere edilecek tarafa 30-45 derece eğim verilerek yapılır (**Resim 8**). Bu eğim opere edilecek böbrekten barsakların uzaklaşmasını sağlayacaktır.

Derin ven trombozu profilaksisi için kompresyon sağlayan diz üstü anti-emboli çoraplarının giydirilmesi önerilir.

#### 5.1.1 Pnömo-peritoneum ve trokarların yerleştirilmesi:

İhtiyaca göre 3-5 arası port kullanılabilir. Önce operasyonun yapılacağı tarafta spina ilaca an-

terior superior'un (SIAS) 4 cm medial ve iki parmak 4 cm süperior kesiminden yahut aynı taraf midklaviküler hattın alt kadrana ulaştığı yerden Veress iğnesi ile giriş yapılır. Veress iğnesi peritonu geçip batın içine ulaştığında (iki kez klik sesi duyulur) önce enjektör ile aspire edilir; kan ya da barsak içeriği gelmediyse enjektörle 2-3 cc SF yollanır. Rahat zerk edilebiliyorsa işleme devam edilir ve Veress'in üzerinden damlatılan SF'in negatif basınçla rahatça ilerlediği ve verilen sıvıların geri gelmediği görülür. Daha sonra Veress iğnesine CO<sub>2</sub> gazı bağlanarak 15-18 mm Hg'da pnömo-peritoneum oluşturulur. Abdominal cerrahi öyküsü olan hastalarda veya tercihen Hasson tekniği ile açık giriş de yapılabilir ve trokar yerleştirildikten sonra CO<sub>2</sub> gazı bağlanarak pnömoperitoneum sağlanır. Pnömo-peritoneum sağlandıktan sonra buradan 10-12 mm trokar yerleştirilir ve trokardan 30° optik ile girilerek inspeksiyon yapılır. Veress ile giriş yapılmışsa iğne giriş alanı olası yaralanmalar açısından dikkatle incelenmelidir. Bundan sonraki trokarlar direk görüş altında girilir. 10-12 mm bir trokar rektus kasının lateraline 12. kot hizasından, 10-12 mm bir trokar umblikusa ve rektusun kostal ark ile birleştiği noktaya da 5-10 mm trokar yerleştirilir. Sağda karaciğer ekartasyonu için ayrıca 5 mm bir trokar daha orta hatta ksifoidin 2 cm altına yerleştirilir. Trokar konfigürasyonları kişisel ergonomi ve tecrübeye bağlı değişiklik gösterebilir.

### 5.1.2 Kolonun medialize edilmesi

Sağ tarafta kolonu medialize etmek için önce Toldt hattı sağ common iliak arterin üzerinden başlayarak 5 mm monopolar koter bağlanmış laparoskopik makas veya damar mühürleme, ultrasonik enerji cihazları gibi aletler kullanılarak hepatik fleksuraya dek insize edilir. Daha sonra bir miktar mediale doğru transvers kolonun üzerinden insizyon uzatılır. Bu noktada duodenuma ve safra kesesine mekanik ve termal

hasar verilebileceğinden dikkatli olunmalıdır. Kolon mediale çekilerek böbrek açığa çıkarılır.

Sol tarafta ise Toldt hattında yine common iliak arterden başlayarak bu kez splenik fleksuraya dek insizyon yapılır ve insizyon phrenicokolik ve splenorenal ligamanlara dek mediale uzatılır. Kolon medialize edilir. Bu aşamada diyafram yaralanması açısından dikkatli olunmalıdır.

### 5.1.3 Renal hilusun hazırlanması ve üreter diseksiyonu

Üreterin renal arter ve venle beraber klempe edilme riskini ortadan kaldırmak için önce üreter bulup serbestlenmelidir. Üreter psoas üzerinde tanımlanarak alt pole dek takip edilir. Bu sırada gonadal damarlarla da karşılaşılması çok muhtemeldir. Gonadal damarlar solda laterale sağda ise mediale çekilir. Renal hilusun diseksiyonu operasyonun en tehlikeli aşamalarından biridir. Damarların zarar görmesinin önlemek için diseksiyon çok nazik ve ihtiyatlı yapılmalıdır. Bu aşamada aspiratör ile künt diseksiyon yapılabilir. Solda gonadal ven, renal vene dökülmekte olup diseksiyonu engelleyecekse gonadal ven bağlanıp kesilmelidir.

### 5.1.4 Tümörün tanımlanması ve eksize edilmesi

Gerota tümörün üstünde bırakılıp diğer tüm alanlarda mümkün olduğunca böbrekten ayrılır. Endofitik kitlelerin tespiti için ya da tümörün derin olduğu şüphesi varsa ultrason kullanılabilir. Lezyonun etrafında kapsül çepeçevre koterle çizilerek eksizyon hattı belli edilir. Bu noktada ya enbloc olarak Satinsky klemp yardımı ile ya da arter ve ven ayrı ayrı Bulldog klemp vasıtasıyla klemplenerek iskemi sağlanır. Küçük ve egzofitik tümörlerin damarlar klemplenmeden de eksize edilebilmektedir; ancak iskemi uygulanması kanamayı azaltırken operasyon süresi

ve cerrahi performansı arttırdığı bildirilmiştir. LPN'de genelde sıcak iske mi tercih edilir ancak operasyonun uzun süreceği hallerde hipotermi uygulanabilir. Böbrek etrafına buz uygulaması, soğuk salinin renal arterden infüzyonu veya retrograd üreteral kateterle infüzyonu gibi yöntemler eşit şekilde soğuk iske mi uygulaması sağlar. Kapsüldeki çizgiler üzerinden soğuk makas ile kesilir ve bir miktar sağlam parankimle beraber çıkarılır. Aspiratör kitleyi ters tarafa çekip eksizyonu kolaylaştırmak ve kanı aspire etmek için asistansta kullanılmalıdır. Kitle eksize edildikten sonra spesimen torbasına alınır; ancak bu işlem vakit kaybetmek istenilmiyorsa iske mi sonlandırıldıktan sonra da yapılabilir.

### 5.1.5 Hemostaz ve toplayıcı sistemin onarılması

3/0 veya 4/0 yuvarlak iğneli vicryl suturele toplayıcı sistemdeki açıklıklar onarılır ve aynı suturelerle kesilmiş olan damarlarda suture edilerek kanama kontrolü sağlanmış olur. Pelvikaliksiyel sistemdeki açıklıkları tespit etmek için retrograd olarak ureter kateteri ile renal pelvise dilüe indigo karmin enjeksiyonu yapılabilir. Hemostaz için çeşitli materyaller kullanılabilir (Emilebilir hemostatlar, doku yapıştırıcıları, hemostatik matriksler vb.). Bu işlemin ardından parankim kapatılır. Önceden hazırlanmış rulo haline getirilmiş hemostat tamponlar üzerinden geçilen 1-0 yuvarlak vicryl suturelerle parankim kapatılır. Bu aşamada sutureler parankim yüzeyinden geçerken Hem-o-Lok® klip ya da Lapro-Clip™ ile fikse edilebilir; bu uygulama işlemi hızlandırır. Renal hilustaki klemp açılır (arter ven ayrı ayrı klemplice ise önce ven sonra arter açılır); basınç bir miktar düşürülerek kanama kontrolü yapılır. Hemostaz sağlanmışsa dren yerleştirilir; laparoskop, cerrahi aletler ve trokarlar çıkarılır. Spesimen torbası 12 mm'lik port insizyonundan gerekirse insizyon genişletilerek çıkarılır. Ciltteki insizyonlar usulünce kapatılır.

## 5.2 Retroperitoneal LPN

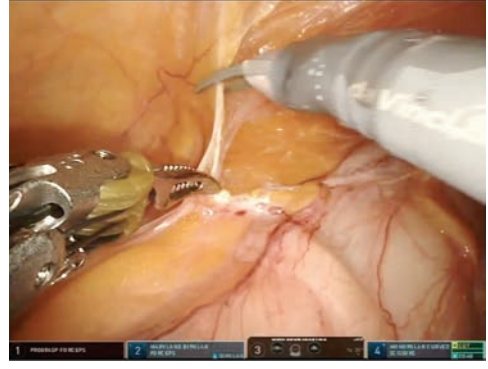
Retroperitoneal yaklaşım transperitoneal yaklaşıma kadar sık tercih edilmese de kendine has avantajları bulunur. Özellikle üst polün posteriorunda kalan apikal tümörlere yaklaşımda avantaj sağlar. Transperitoneal ve retroperitoneal yaklaşımı karşılaştıran çalışmalarda birbirlerine bariz üstünlük barındıran bir sonuç bulunmamıştır. Cerrahın tecrübesi, geçirilmiş cerrahi, tümör lokalizasyonu gibi konular hangi yaklaşımın uygulanacağı konusunda yardımcı olabilir. Bu yaklaşımda retroperitoneuma ulaşım için 12. kotun ucunun hemen altından açık giriş yapılır. Buradan gönderilen balon dilatör 800 cc şişirilir. Buraya bir balon trokar yerleştirilir ve 15 mm Hg basınç sağlanır. Bundan sonra trokarlar direk görüş altında girilebilir. 2. trokar paraspinöz kasların lateralinde kosto-vertebral açığı ile kesiştiği noktaya yerleştirilir. Periton mediale itilir ve 3. trokar ise anterior aksiller hat üzerinde önceki iki trokarla aynı çizgi üzerinde olacak şekilde yerleştirilir. Eğer ekartasyon gibi bir durum gerekli olursa 4. bir 5 mm trokar son yerleştirilen trokardan biraz daha anteriora yerleştirilebilir. Trokarlar yerleştirildikten sonra önce böbrek psoas kasından ayrılır ve posteriorunda hilus diseke edilir. Damarların klemplenmesinin ardından transperitoneal LPN kısmında ayrıntılı bir şekilde anlatıldığı gibi kitle lokalize edilir, eksize edilir, hemostaz uygulanır ve ardından gerekirse pelvikaliksiyel sistem onarımı uygulanır.

## 6. Robotik Parsiyel Nefrektomi (RPN)

Deneyimli cerrahlar için laparoskopik parsiyel nefrektomi daha önce de belirtildiği gibi açık cerrahi ile benzer sonuçlar sağlayabilmektedir. Robotik cerrahi laparoskopisi deneyiminin fazla olmadığı durumlarda minimal invaziv cerrahi uygulayabilme şansı verir. Böylece laparoskopisi konusunda uzmanlaşmamış cerrahlar da minimal invaziv cerrahinin avantajlarını hasta-



**Resim 9.** Transperitoneal RPN trokar pozisyonları (da Vinci Xi® için (Intuitive Surgical®, Sunnyvale, California))



**Resim 10.** Toldt hattının insizyonu ve kolonun medialize edilmesi

larına sunabilmektedir. Bunun yanında yetkin laparoskopik cerrahlar da özellikle renal arter dallarının selektif klemplenmesini kolaylaştırmak adına robotik cerrahi kullanabilmektedir. Laparoskopik cerrahide en önemli sorunlardan biri sütür atılmasıdır. Bu da kısıtlı bir sürede hemostaz sağlanması ve gerekli hallerde toplayıcı sistemin onarılması işlemlerini zorlaştırmaktadır. Robotun gelişmiş görüntü teknolojisi ve intrakorporeal yüksek hareket kabiliyeti bu dezavantajları ortadan kaldırmaktadır. RPN işlem basamakları açısından laparoskopik cerrahi ile benzerdir. Hasta pozisyonu benzer şekildedir ancak trokar pozisyonları farklılık arz eder (**Resim 9**). RPN transperitoneal ve retroperitoneal yaklaşımla yapılabilir.

## 6.1 Transperitoneal RPN

Hastaya opere edilecek taraf üstte kalacak şekilde 45° operasyon olacak tarafa doğru eğim verilir, bel ve sırttan destek konular ve hasta masaya sabitlenir (45° modifiye flank pozisyonu). Hastanın dizüstü emboli çoraplarını giymiş olması emboli profilaksisi açısından önerilir. Cerrahi saha temizliği ve örtünme uygun şekilde yapılır. Basınç 15-18 mm Hg olarak ayarlanır. 30° robotik lens ile batına girilerek eksplorasyon yapılır. Veress iğnesi kullanıldıysa giriş böl-

gesi olası yaralanmalar açısından incelenmelidir.

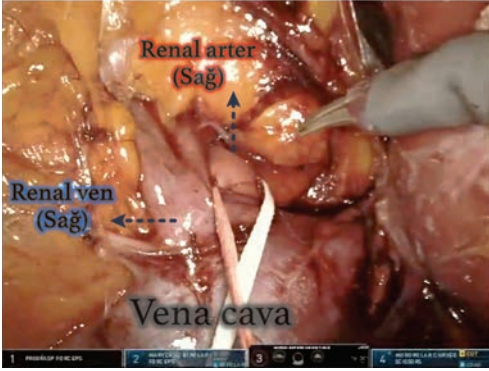
### 6.1.1 Pnömomperitoneum, trokarların yerleştirilmesi ve docking

Umblikus hizasında rektus kasının lateralinden Veress iğnesi ile girip pnömomperitoneum sağlanır ve 8 mm trokar yerleştirilir veya açık giriş (Hasson) tekniği ile 8 mm trokar yerleştirilerek pnömomperitoneum sağlanır. Ardından direk görüş altında diğer trokarlar yerleştirilir. Bir adet 8 mm trokar umblikusun 4 cm inferioruna (batın alt kadrana doğru) ve 2 adet 8 mm port da kamera trokarının superioruna (batın üst kadrana doğru) 4 cm arayla olmak üzere toplam 4 adet 8 mm port yerleştirilmiş olur. En son bir adet 12 mm port da kamera trokarı ile alt kadrana tarafındaki trokarın ortasında ancak kolların arasına sıkışmamak için bir miktar mediale kayarak yerleştirilir. Robot hastaya yanıştırılarak kollar trokarlara bağlanır (docking). Robotik enstrümanlar yerleştirilir. Enstrüman olarak Maryland bipolar forseps, monopolar makas, prograsp forseps ve sütür için robotik portegü kullanılır.

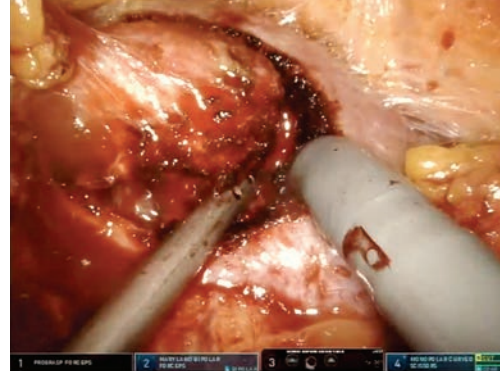
### 6.1.2 Kolonun medialize edilmesi

Enstrümanların yerleştirilmesinin ardından işleme başlanır ve daha önce transperitoneal LPN





**Resim 11.** Skeletize edilmiş renal arter ve ven, vasküler teyp ile arterin asılması



**Resim 12.** Kitlenin koter ile işaretlenen alan takip edilerek eksizyonu

anlatıldığı gibi kolon medialize edilerek böbrek açığa çıkarılır ve instestinal yapılar uzaklaştırılır (**Resim 10**).

### 6.1.3 Renal hilusun hazırlanması ve üreter diseksiyonu

Psoas kası anteriorunda üreter bulunur, serbestlenir ve renal pediküle dek takip edilir. Bu esnada gonadal ven diseksiyona mani oluyorsa kliplenerek ya da koagüle edilerek kesilebilir. Renal arter ve ven bulunarak serbestlenir, yalınlaştırılır. Renal arter vasküler teyp ile asılır (**Resim 11**).

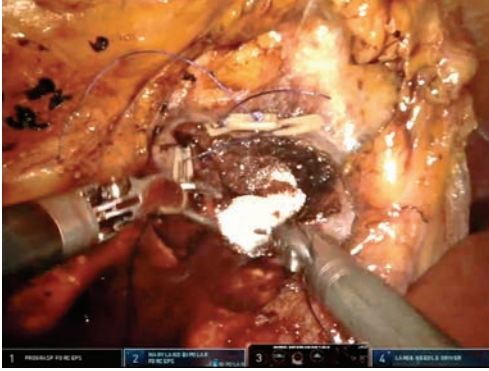
### 6.1.4 Tümörün tanımlanması ve eksize edilmesi

Pedikülün hazırlanmasının ardından Gerota fasyası açılır ve tümör bulunur. Gerota yalnızca kitlenin üzerinde kalacak şekilde böbrekten ayrılır. Tüm böbrek yüzeyleri olası bir başka tümör açısından gözden geçirilmelidir. Tümörün tespit edilmesi ve fark edilmemiş başka tümörleri tanımlayabilmek için intraoperatif olarak laparoskopik prob ile ultrason yapılabilir. Tümörün etrafı 0,5 cm sağlam parankim bırakılacak şekilde monopolar makas ile kesintili olarak işaretlenir. Bu şekilde eksizyonun uygulanacağı

hattı takip etmek kolaylaşır. Renal pediküle Satinsky klemp veya renal arter ve vene ayrı ayrı Bulldog klempler yerleştirilebilir. Vasküler yapıların klemplenmesinden önce intravenöz mannitol uygulaması yapılması önerilir. Soğuk veya sıcak iskemi uygulanabilir. Ancak iskemi süresi çoğunlukla 20 dk'yı geçmediği için soğuk uygulaması genelde tercih edilmez. Renal arter dalları da diseke edilerek selektif klempleme uygulanabilir; böylece sadece lokal iskemi uygulanarak böbrek total iskemiden korunmuş olur. İskemi sağlandıktan sonra artık soğuk makas kullanarak kitle işaretlenen alan takip edilerek eksize edilir. Hasta başı asistanı aspiratör ile kanı uzaklaştırarak ve kitleyi ekarte ederek iyi bir görüş sağlanması açısından katkı sağlar. Kitle çıkarıldıktan sonra spesimen torbasına yerleştirilir (**Resim 12**).

### 6.1.5 Hemostaz ve toplayıcı sistemin onarılması

Kitle çıkarıldıktan sonra eksizyon alanında hemostaz sağlanır. Hemostaz için sütür atılabilir, kanama durdurucu materyaller ve doku yapıştırıcıları kullanılabilir. Kanama kontrolünün sağlanmasının ardından pelvikaliksiyel sistem emilebilir materyalle devamlı ya da kesintili sütür atılarak onarılabilir. Pelvikaliksiyel sistemin açıl-



**Resim 13.** Renorafiy sonrası parankimal defektin hemostat rulosu yerleştirilerek kapatılması

diği düşünülüyorsa kaçığın kontrolü açısından retrograd üreteral veya intravenöz yolla indigo-karmin boyası verilerek kontrol edilebilir. Daha sonra damarlardaki klempler açılır, basınç 5-7 mm Hg düzeyine getirilerek kanama kontrolü yapılır. Renorafiy ve pelvikaliksiyel sistemin onarımı bittikten sonra defektin içerisine rulo haline getirilmiş hemostat tampon koyularak parankimal defekt emilebilir sütürlerle kapatılır (**Resim 13**). Loja dren yerleştirilir. Spesimen torbası kamera portu genişletilerek çıkarılır.

## 6.2 Retroperitoneal RPN

Retroperitoneal yaklaşım RPN'de oldukça nadirdir. Bu iki yaklaşımı birbirine üstün kılabilecek yeterli bilgi literatürde bulunmamaktadır. Retroperitoneal yaklaşımda trokar yerleşimi lateral karın duvarı ve flank bölgededir. 8 mm kamera portu mid-aksiller hatta iliak krest ile kostal marjinin tam orta noktasına yerleştirilerek retroperiton görüntülenir. Ardından balon dilatatörle çalışma alanı genişletilerek direk görüş altında diğer trokarlar yerleştirilir. 2 adet 8 mm port daha kamera portu hizasında anterior ve posterior aksiller çizgi üzerine yerleştirilir. Ardından periton karın duvarından sıyrılarak paramedian bölgeye uzaklaştırılır. Anterior aksiller çizgi üzerindeki porttan 8 cm medial ve 2

cm inferiora 4. kol yerleştirilir. Anterior aksiller çizgi ile kamera portunun ortasında 3-4 cm inferiora 12 mm asistan portu yerleştirilir. Böbrek psoas kasından ayrılarak havalandırılır böylece renal arter ortaya çıkar. Renal hilus diseksiyonu bu planda yapılarak damarlar klemplenir. Tümörün bulunması ve eksizeyonu, hemostaz ve pelvikaliksiyel sistem onarımı gibi aşamalar daha önce ayrıntılı tariflenen transperitoneal yaklaşımla benzerdir.

## KAYNAKLAR

1. Herr HW. A history of partial nephrectomy for renal tumors. *J Urol*. 2005 Mar;173(3):705-8.
2. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001;166:6-18.
3. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009;182:1271-9.
4. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015 May;67(5):913-24.
5. Russo P, Huang W. The medical and oncological rationale for partial nephrectomy for the treatment of T1 renal cortical tumors. *Urol Clin North Am* 2008;35:635-43.
6. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 2008;179:468-73.
7. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009;181:55-62.
8. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A et al. A prospective, randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2011. 59: 543.
9. Nguyen CT, Campbell SC, Novick AC. Choice of operation for clinically localized renal tumor. *Urol Clin North Am* 2008;35:645-55.
10. Patard JJ, Bensalah KC, Pantuck AJ, Klatt T, Coppel M, Verhoest G et al. Radical nephrectomy is not superior to nephron sparing surgery in PT1B-PT2N0M0 renal tumours: A matched comparison

- analysis in 546 cases. *Eur Urol Suppl* 2008, 2008: 194.
11. Thompson RH, Kaag M, Vickers A, Kundu S, Bernstein M, Lowrance W et al. Contemporary use of partial nephrectomy at a tertiary care center in the United States. *J Urol*, 2009. 181: 993.
  12. Dash A, Vickers AJ, Schachter LR, Bach AM, Snyder ME, Russo P. Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int*, 2006. 97: 939.
  13. Antonelli A, Ficarra V, Bertini R, Carini M, Carmignani G, Corti S et al. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. *BJU Int*, 2012. 109: 1013.
  14. Badalato GM, Kates M, Wisnivesky JP, Choudhury AR, McKiernan JM. Survival after partial and radical nephrectomy for the treatment of stage T1bN0M0 renal cell carcinoma (RCC) in the USA: a propensity scoring approach. *BJU Int*, 2012. 109: 1457.
  15. Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors > 4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology*, 2009. 73: 1077.
  16. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR Jr et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*, 2007. 178: 41.
  17. Gong EM1, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD, Shalhav AL. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol*, 2008. 22: 953.
  18. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol*, 2009. 55: 1171.
  19. Muramaki M, Miyake H, Sakai I, Fujisawa M. Prognostic Factors Influencing Postoperative Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Small Renal Tumors who Underwent Partial Nephrectomy. *Curr Urol*, 2013. 6: 129.
  20. Van Poppel H1, Joniau S, Goethuys H. Open partial nephrectomy for complex tumours and >4 cm: Is it still the gold standard technique in the minimally invasive era? *Arch Esp Urol*. 2013 Jan-Feb;66(1):129-38.
  21. Campbell SC. A nonischemic approach to partial nephrectomy is optimal. No. *J Urol* 2012;187:388-90.
  22. Tugcu, V., et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. *Arch Ital Urol Androl*, 2011. 83: 175.
  23. Masson-Lecomte A, Bensalah K, Seringe E, Vaessen C, de la Taille A, Doumerc N. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urol Oncol*, 2013. 31: 924.
  24. Guillonnet B, Bermúdez H, Gholami S, El Fetouh H, Gupta R, Adorno Rosa J et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: single center experience comparing clamping and no clamping techniques of the renal vasculature. *J Urol* 2003;169: 483-6.
  25. Gill IS, Delworth MG, Munch LC. Laparoscopic retroperitoneal partial nephrectomy. *J Urol* 1994; 152:1539-42.
  26. Collins S, Lehman DS, McDougall EM, Clayman RV, Landman J. *AUA BLUS Handbook of Laparoscopic and Robotic Fundamentals*. Linthicum: American Urological Association. 2015
  27. Wright JL, Porter JR. Laparoscopic partial nephrectomy: comparison of transperitoneal and retroperitoneal approaches. *J Urol* 2005;174:841-5.
  28. Rogers CG, Singh A, Blatt AM, Linehan WM, Pinto PA. Robotic partial nephrectomy for complex renal tumors: surgical technique. *Eur Urol* 2008;53:514-21.
  29. Kaul S, Laungani R, Sarle R, Stricker H, Peabody J, Littleton R, Menon M. da Vinci-assisted robotic partial nephrectomy: technique and results at a mean of 15 months of follow-up. *Eur Urol* 2007;51:186-91.
  30. Zorn KC, Gong EM, Orvieto MA, Gofrit ON, Mikhail AA, Shalhav AL. Impact of collecting-system repair during laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol* 2007;21:315-20.
  31. Feliciano J, Stifelman M. Robotic Retroperitoneal Partial Nephrectomy: A Four-Arm Approach. *JLS*. 2012 Apr-Jun; 16(2): 208-211.



# Böbrek Tümörleri: Metastatik Hastalıkta Yönetim

# 10

Volkan SELMİ, Hasan BAKIRTAŞ

Renal Hücreli Kanser (RHK); böbrekte gelişen değişik histolojik, biyolojik ve klinik kanserleri kapsayan bir terim olarak kullanılmaktadır. İlk tanı esnasında hastaların üçte biri metastatik hastalıkla tanı almakta, lokal hastalığa sahip hastaların ise %20-40'ı daha sonradan metastatik hale gelmektedir. Böbrek kanserlerinin etiolojisinde yer alan bazı moleküler ve genetik değişikliklerinin rolünün anlaşılması sonucunda, renal onkogeneizde etkili yolların modüle edilmesi veya terse çevrilmesini sağlayan yeni ajanlar geliştirilmiştir. Hedefe yönelik tedaviler, metastatik hastalıkta diğer tedavi yöntemlerinin yerini almaya başlamakla birlikte cerrahi, radyoterapi ve sitokin tedavisi de dikkatle seçilmiş hastalar için halen uygun tedaviler arasında yer almaktadır.

## **Metastatik Hastalıkta Bölgesel Tedavi**

### **Sitoredüktif Nefrektomi**

Cerrahi sadece bütün tümöral alanlar çıkartılırsa küratiftir. Bu durum primer tümör ve çıkarılabilir tek ya da oligometastataza sahip hastalar

için geçerlidir. Metastatik hastalığa sahip çoğu hasta için sitoredüktif nefrektomi (SN) palyatif ve sonrasında sistemik tedavi gerekmektedir. Sitoredüktif nefrektomi ile birlikte verilen immunoterapiyi sadece immunoterapi ile karşılaştıran bir meta-analizde cerrahi geçiren grupta uzun dönem sağ kalımın anlamlı olarak arttığı rapor edilmiştir. Sitoredüktif nefrektomi ile sunitinib ve sorafenib gibi hedefe yönelik tedavilerin kombinasyonuna ait prospektif randomize çalışma bulunmamaktadır. Bu anlamda eldeki verilerin çoğu retrospektif ve karşılaştırmaz çalışmalara aittir. Güncel kılavuzlarda SN, sadece düşük metastaz yükü olan büyük primer tümöre sahip ve performans skoru iyi olan metastatik hastalara önerilmektedir. Eğer hasta cerrahi için uygun değil veya non-rezektabl tümörü varsa, bu durumda embolizasyon yardımıyla flank ağrı ve hematüri gibi semptomlar kontrol altına alınabilir.

### **Metastazların Bölgesel Tedavisi**

Kemik ve beyin metastazları bir kenara bırakılırsa diğer alanlardaki çoğu metastazlar için cerrahi rezeksiyon halen tek tedavi seçeneği ola-

rak görülmektedir. Retrospektif karşılaştırmalı çalışmalar, tam metastazektominin yararını ortaya koyarak, genel sağkalım ve kansere özgü sağkalımı artırdığını ve sistemik tedaviye geçişi geciktirdiğini göstermiştir. Kemik metastazları için stereotaktik radyoterapi, beyin metastazları içinse stereotaktik radyocerrahi bölgesel semptomları gidermek ya da azaltmak amaçlı önerilebilir. Metastazektomi kararı verirken metastazların bulunduğu bölge, hastanın performans durumu, risk profilleri ve hastanın isteği gözönünde bulundurulmalı ve stereotaktik radyoterapi gibi lokal kontrol sağlayabilen alternatif teknikler de akılda tutulmalıdır.

## Metastatik Hastalıkta Sistemik Tedavi

### Kemoterapi

Kemoterapi, sadece 5-Flourouracil (5-FU) immunoterapötik ajanlarla kombine edildiğinde orta derecede etkinliğe sahiptir. Ancak bir çalışmada interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ), IFN- $\alpha$  + interlökin-2 (IL-2) + 5-FU ile aynı etkinlikte rapor edilmiştir. Berrak hücreli RHK'li hastalara kemoterapi önerilmemelidir.

### İmmunoterapi

IFN- $\alpha$ 'nın, bir çok çalışmada kemoterapi ile benzer sağkalım avantajı sağladığı gözlenmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında IFN- $\alpha$  tedavisine %6-15 oranında yanıt, tümör progresyonunda %25 azalma ve sağkalıma orta derecede fayda sağladığı belirlenmiştir. Ancak orta risk grubundaki hastalar da bu fayda gözlenememiştir. İnterferon alfa tedavisi, sadece Motzer kriterlerine göre düşük risk grubu ve akciğer metastazı olan hasta grubunda etkili olabilir (**Tablo 1**). Hedefe yönelik ajanların IFN- $\alpha$  monoterapisiyle karşılaştırıldığı bütün çalışmalarda sunitinib, bevacuzimab + IFN- $\alpha$ , ve temsirolimus tedavilerinin üstün olduğu belirtilmiştir. Hedefe yö-

**TABLO 1.** Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) kriterleri

Risk Faktörü	Cut-off Değer
Karnofsky Performans Skoru	< 80
Tanıdan Tedaviye Kadar Geçen Süre	< 12 Ay
Hemoglobin	< Normal Laboratuvar limitleri
LDH	> Normalin 1.5 katı
Düzeltilmiş Serum Ca	>10.0 mg/dL (2.4 mmol/L)

\*Düşük risk, risk faktörü yok; orta risk, bir ya da iki risk faktörü; yüksek risk, üç ya da daha fazla risk faktörü

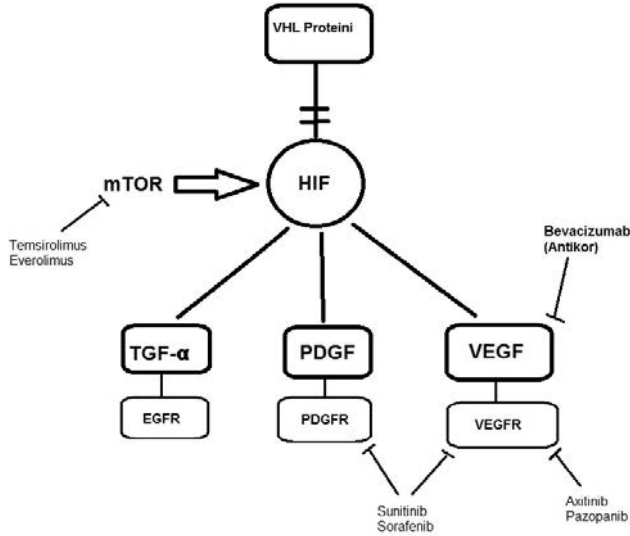
nelik tedavi, berrak hücreli metastatik RHK'de IFN- $\alpha$  tedavisinin yerini almıştır.

IL-2 ise metastatik hastalık tedavisinde 1985'den beri kullanılmaktadır. Tam yanıt yüksek doz bolus IL-2 tedavisiyle alınmaktadır ve toksisitesi IFN- $\alpha$ 'dan daha fazladır. Diğer yandan halen Faz III çalışması devam eden aşı çalışmaları mevcut olup metastatik hastalarda kabul edilebilir toksisite ve etkinliğe sahip olduğu bildirilmektedir.

### Hedefe Yönelik Tedaviler

Sporadik berrak hücreli RHK'de Von Hippel Lindau (VHL) gen inaktivasyonuna bağlı gelişen "Hypoxia Inducible Factor" (HIF) akümüasyonu sonucunda "Vascular Endothelial Growth Factor" (VEGF) ve "Platelet Derived Growth Factor" (PDGF) over ekspresyonu olmakta ve böylece neo-angiogenez uyarılmaktadır (**Figür 1**). Bu süreç RHK oluşum ve progresyonuna katkıda bulunmaktadır. Metastatik RHK'de hem ABD'de hem de Avrupa'da onay almış hedefe yönelik çok sayıda ajan mevcuttur:

- sorafenib (Nexavar®);
- sunitinib (Sutent®);
- bevacuzimab (Avastin®) IFN- $\alpha$  ile kombine;



**Figür 1.** VonHippellindau Yolağı (EGFR: Epidermal Growth Factor Reseptör; PDGFR: Platelet Derived Growth Factor Reseptör; VEGFR: Vasculer Endothelial Growth Factor Reseptör.)

- pazopanib (Votrient®);
- temsirolimus (Torisel®);
- everolimus (Afinitor®);
- axitinib (Inlyta®).

Yayınlanmış çoğu çalışma berrak hücreli alt tipi seçilerek yapılmış çalışmalar olduğu için berrak hücreli dışı RHK'de kanıtı dayalı bir öneride bulunmak güçtür.

Hedefe yönelik ajanlarla ilgili yapılan büyük çalışmalarda hasta seçimleri ve gruplamaları MSKCC risk modeli baz alınarak yapılmıştır. MSKCC risk modeli (Motzer kriterleri) sitokin tedavisinin yaygın olarak kullanıldığı dönemde geliştirilmiş olup, hedefe yönelik tedavilerin araştırıldığı dönemde ise bu modeldeki LDH kriteri yerine trombositoz ve nötrofili kriterlerinin alınmasıyla International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) risk modeli geliştirilip valide edilmiştir. Nitekim hedefe yönelik ajanlar üzerine yapılan güncel çalışmalarda, IMDC risk modeli daha çok tercih edilen model haline gelmiştir.

### Tirozin Kinaz İnhibitörleri

**Sorafenib:** Oral kullanılan VEGFR-2 ve PDGFR-β üzerine etkiyen reseptör kinaz inhibitörüdür. Sistemik immunoterapi için uygun olmayan veya sistemik immunoterapinin başarısız olduğu hastalarda plaseboyla karşılaştırılan bir çalışmada sorafenibin progresyonsuz sağkalımı artırdığı (5.5 aya karşılık 2.8 ay) görülmüştür. Ancak aynı çalışmanın güncellenen sağ kalım verilerine göre iki grup arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Daha önce tedavi edilmemiş metastatik hastalarda sorafenibin IFN-α'ya üstünlüğü yoktur. Birçok çalışmada sorafenib, sunitinib refrakter hastalıkta diğer hedefe yönelik tedavilere kontrol grubu olarak kullanılmış fakat bu çalışmalarda araştırılan ajanların hiçbirinin sorafenibe üstünlüğü gösterilememiştir. Sorafenib; hipertansiyon, halsizlik, döküntü, el-ayak sendromu ve ishal gibi yan etkilere neden olmaktadır.

**Sunitinib:** VEGFR-2 ve PDGFR-β üzerinden etkiyen, anti-tümör ve anti-anjiyogenik aktivitesi

olan oral bir tirozinkinaz inhibitörüdür. Sitokin tedavisi sonrası ikinci basamak tedavi olarak metastatik hastalarda kullanılan sunitinibe kısmi yanıt %30-40'tır. Üç aydan fazla stabil seyreden hastalarda ise bu yanıt %27-29 olarak hesaplanmıştır. IFN- $\alpha$  ile kıyaslandığında birinci basamak sunitinib tedavisinde progresyonsuz sağ kalım anlamlı olarak uzamıştır. Diyare, döküntü, el-ayak sendromu, halsizlik, asteni ve hipertansiyon sunitinib ile ilişkili en sık gözlenen yan etkilerdir. Ayrıca kemik iliği supresyonu ve hipotiroidizm de gözlenebilecek diğer yan etkiler arasındadır.

EFFECT çalışmasında metastatik berrak hücreli RHK olan hastalarda aralıksız 37,5mg/gün sunitinib tedavisi ile 4 hafta 50mg/gün sunitinib sonrasında 2 hafta ara verilen protokol karşılaştırılmış ve progresyona kadar geçen süre 2 hafta ara verilen sunitinib 50mg/gün tedavisinde daha fazla bulunmuştur (9,9 aya karşılık 7,1 ay). Genel sağ kalım üzerinde herhangi bir fark gözlenmemiştir. İki grup için de toksisite benzer bulunmuştur. Progresyona kadar geçen sürenin daha uzun olması nedeniyle otörler 4 hafta 50mg/gün sunitinib sonrasında 2 hafta ara verilen protokolü önermektedirler.

**Pazopanib:** Oral olarak kullanılan bir anjiogenez inhibitörüdür. VEGFR üzerinde potent bir inhibitör olmasına rağmen PDGFR üzerindeki aktiviteyi inhibe etmez. Pazopanib, sitokin tedavisi almış ve tedavi almamış metastatik hastalarda plasebo ile karşılaştırılmış ve her iki hasta grubunda da progresyonsuz sağkalım ve tümör yanıtında anlamlı iyileşme yapmıştır. Ancak genel sağ kalım yönünden plaseboya üstünlüğü olmadığı belirtilmiştir. Pazopanib ile sunitinibi karşılaştıran COMPARZ çalışması pazopanibi yeni bir ilk basamak tedavisi olarak tariflemiştir. Bu çalışmada sunitinib ile karşılaştırıldığında pazopanibin progresyonsuz sağkalım ya da genel sağkalım bakımından daha

kötü olmadığı belirtilmiştir. Üstelik her ne kadar iki ajanın da farklı toksisite profilleri olsa da, hayat kalitesi pazopanibe daha iyi bulunmuştur. Bu verilere bakıldığında, berrak hücreli RHK hastalarında, birinci basamak tedavide pazopanib makul bir seçenek olarak görünmektedir. Diğer yandan sunitinibe göre hastaların çoğu tarafından daha iyi tolere edilmiş olsa da, hepatotoksisite potansiyeli olduğundan karaciğer yetmezliği riski olanlarda pazopanib dikkatli kullanılmalıdır.

**Axitinib:** VEGFR-1, 2 ve 3'ün ikinci jenerasyon selektif inhibitörüdür. İlk olarak ikinci basamak tedavisi olarak araştırılmıştır. AXIS çalışmasında daha önce sitokin ya da hedefe yönelik tedavisi başarısız olmuş hastalarda sorafenib ile karşılaştırılmıştır. Axitinib kolundaki hastalara tedaviyi (2x5mg/gün) tolere etmeleri halinde daha yüksek doz tedavi (2x10mg/gün) verilmiş ancak doz titrasyonu sorafenib kolunda (2x400mg/gün) uygulanmamıştır. Ortalama progresyonsuz sağkalım axitinib grubunda sorafenibe göre daha fazla (sırayla; 6.7 aya karşılık 4.7 ay) saptanmıştır. Bu fark sitokin tedavisi başarısız olan hastalarda daha fazladır. Sunitinib tedavisi başarısız olan hasta grubunda da axitinib sorafenibe göre daha fazla progresyonsuz sağkalım sağlamaktadır (4,8 aya karşılık 3,4 ay). Axitinib tedavisinde %11 hastada diare, %16 hipertansiyon, %11 halsizlik, %32 bulantı, %24 kusma ve %21 asteni gözlenmiştir. Nihai analizde axitinib ile sorafenib arasında genel sağkalım açısından bir fark saptanmamıştır.

**Cabozantinib:** Oral kullanılan tirozin kinaz inhibitörüdür. VEGF ve mTOR inhibitörlerine dirençli hasta grubunda yanıt ve hastalık kontrolü açısından faz I çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları ışığında ise bir ya da daha fazla VEGFR bazlı hedefe yönelik tedavide başarısız olunan berrak hücreli RHK hastalarında ca-



bozantinib ve everolimus karşılaştırması yapılmıştır. VEGF hedefine yönelik tedaviye refrakter hastalarda everolimusla karşılaştırıldığında cabozantinibin progresyonsuz sağkalımı %42 oranında artırdığı rapor edilmiştir.

### **VEGF Monoklonal Antikorları**

**Bevacizumab:** İnsan monoklonal antikorudur. AVOREN çalışmasında metastatik RHK hastalarında bevacizumab + IFN- $\alpha$  tedavisiyle IFN- $\alpha$  monoterapisi karşılaştırılmış ve kombine tedavinin genel yanıt düzeyinin daha yüksek olduğu (%31'e karşılık %13) saptanmıştır. Median progresyonsuz sağkalım kombine tedavide 5.4 aydan 10.2 aya yükselirken, MSKCC'ye göre kötü risk grubunda yer alan hastalarda ise herhangi iyileşme görülmemiştir. Diğer yandan kombine tedavi grubunda hipertansiyon, anoreksi, halsizlik ve proteinüri gibi toksisite belirtileri anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bevacizumab metastatik berrak hücreli RHK tedavisinde başlangıç tedavisinde yaygın olarak kullanılmamıştır ancak birinci basamak VEGFR antagonistlerinin başarısız olduğu durumlarda yeri olabilir.

### **Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) İnhibitörleri**

Mammalian target of rapamycin (mTOR), bir çok sinyal kaskadının bir komponenti olan ve bazı büyüme faktörlerini regüle eden hücre içi proteindir. HIF-1 $\alpha$  translyasyonu ve stabilizasyonunda rolü vardır. Bu nedenle mTOR inhibitörlerinin neden olduğu büyüme inhibisyonu ile HIF-1 $\alpha$  translyasyonunun blokajı koreledir.

**Temsirolimus:** mTOR'a spesifik bir inhibitördür. Yapılan bir çalışmada daha önce tedavi almamış yüksek riskli metastatik hastalarda, birinci basamak tedavi olarak temsirolimus, IFN- $\alpha$  monoterapisi ve kombinasyon tedavisi karşılaştırılmıştır.

Progresyonsuz sağ kalım temsirolimus içeren iki kolda da yalnız interferon tedavisi verilen kola göre daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde temsirolimus monoterapisi ile interferon monoterapisi karşılaştırıldığında hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım temsirolimus grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. INTORSECT çalışmasında ise sunitinib tedavisi başarısız olan hastalarda temsirolimus ile sorafenib karşılaştırılmış; her iki grup arasında progresyonsuz sağkalımda bir fark gözlenmezken, sorafenib grubunda genel sağ kalım anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu veriler ışığında temsirolimus VEGF/TKI hedeflerine yönelik tedavilere refrakter hastalara önerilmemektedir.

Temsirolimus genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte en çok gözlenen yan etkiler mukozit, halsizlik, döküntü, hiperglisemi, hipofosfatemi, hiperkolesterolemi ve pulmoner komplikasyonlardır.

**Everolimus:** VEGF inhibitörlerine refrakter hastaların tedavisinde kullanılan oral mTOR inhibitörüdür. RECORD-1 çalışmasında iyi bir destekleyici bakımla birlikte verilen everolimus ve plasebo kombinasyonları karşılaştırılmış ve progresyonsuz sağkalım everolimus grubunda daha yüksek bulunmuştur. Everolimus metastatik RHK'de ikinci basamak tedavisi olarak kullanılmaktadır. Ancak genel sağkalımda nivolumab'a, progresyonsuz sağkalımda ise cabozantinib'e göre daha az etkili bulunduğu için, sadece bu tedavileri alamayacak hastalarda düşünülmelidir. Everolimus'un diare, bulantı, kusma, yorgunluk, asteni ve anoreksi gibi yan etkileri vardır.

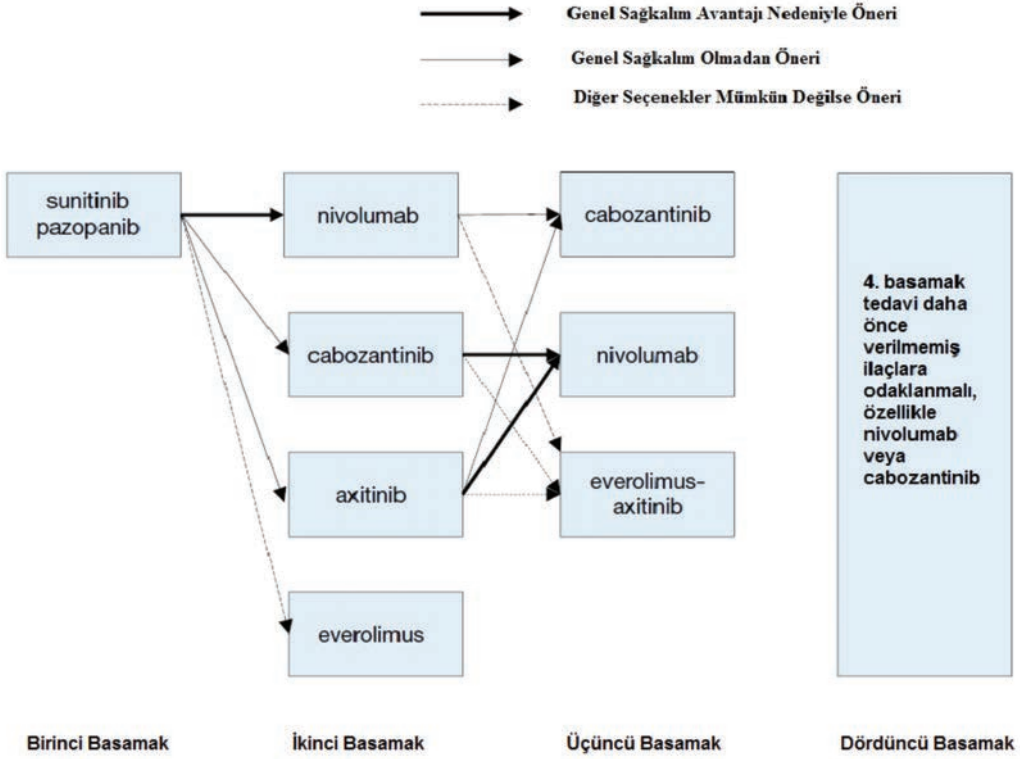
### **Terapotik Stratejiler ve Öneriler**

Daha önce tedavi edilmemiş metastatik berrak hücreli RHK olan düşük-orta risk hastalarda sunitinib ve bevacizumab + IFN- $\alpha$  birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.

TABLO 1. Metastatik RHK'li hastalarda sistemik terapi için kanıtı dayalı öneriler

RHK Tipi	MSKCC risk grubu	Birinci Basamak	Kanıt Düzeyi	VEGF Tedavisi Sonrası İkinci Basamak	Kanıt Düzeyi	Üçüncü Basamak	Kanıt Düzeyi	Sonrakı Basamaklar	Kanıt Düzeyi
Berrak Hücreli	Düşük,	Sunitinib	1b	<u>GS baz</u>		<b>VEGF Tedavisi sonrası:</b>		Herhangi	
	Orta ve kötü	Pazopanib	1b	<del>almirsa</del> ;nivolumab	2a	Nivolumab	2a	hedefe yönelik ajan	4
		Bevacuzimab	1b	<b>PFS baz almırsa:</b>		Cabozantinib	2a		
		+ IFN-α (sadece düşük-orta risk)		Cabozantinib	2a	Everolimus	2a		
Berrak Hücreli	Kötü	Temsitrolimus	1b	Sorafenib	2a	<b>VEGF ve mTOR tedavisi sonrası:</b>			
				everolimus	2a	Sorafenib	1b		
						<b>VEGF ve Nivolumab sonrası:</b>			
				Cabozantinib	4				
				Axitinib	4				
				Everolimus	4				
Berrak Hücreli	Kötü	Temsitrolimus	1b	Herhangi hedefe yönelik ajan	4				
Berrak Hücreli	Hepsi	Everolimus	2a	Herhangi hedefe yönelik ajan	4				
Dış		Temsitrolimus	2b						

**TABLO 3.** Bir ya da daha fazla basamak VEGF hedefine yönelik tedavi başarısızlığı olan hastalar için EAU-2017 kılavuz önerileri



mak tedavisi olarak önerilmektedir. COMPARZ çalışması da pazopanib ve sunitinibin benzer etkinliğe sahip olduğunu ve pazopanibin de birinci basamak tedavide kullanılabileceğini belirtmektedir.

### **Kombine ve sıralı hedefe yönelik tedavi**

İki ya da daha fazla molekülün kombine kullanılmasının VHL yolağının değişik komponentlerini aynı anda inhibe edeceği ve potansiyel direnç mekanizmalarını elimine ederek etkinliği artıracağı düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalar bu yaklaşımın en büyük kısıtlama, artan

toksositeye bağlı olarak ilaçlarda doz azaltılması gereksinimidir. İki ajanın kombine verilmesi toksisiteyi artırarak hasta toleransını azaltmaktadır. Bu amaçla kombine tedavide en yaygın kullanılan ajan bevacizumab'dır. Ancak yapılan çalışmalarda bevacizumab ile mTOR inhibitörü kombinasyonunun standart tedavi yöntemlerine göre ek bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir.

Sıralı hedefe yönelik tedavi ilk olarak, birinci basamak tedavide IL-2 ya da IFN- $\alpha$  tedavisi sonrası progresyon gösteren hastalar üzerinde yeni ajanlarla yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ortaya konmuştur. VEGF/VEGFR yollarını inhibe eden ajanların birinci basamak tedavi olarak benimsenmesinden sonra ise bu

tedavilere rağmen progrese olan hastalarda diğer VEGFR ya da mTOR hedefli ajanlar araştırılmıştır. Nitekim RECORD-1 çalışması bir ya da daha fazla VEGF hedefine yönelik tedavi sonrası progrese olan hastalarda everolimusun bir tedavi seçeneği olabileceğini ortaya koymuştur. Benzer dizayn edilmiş bir başka çalışmada ise nivolumab ve cabozantinib'in everolimus'a üstünlüğü gösterilerek, bir ya da daha fazla VEGF hedefine yönelik tedavisi başarısızlığında, tüm risk gruplarında bu ajanların yeni bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Sunitinib refrakter berrak hücreli RHK'de progresyonsuz sağkalım göz önüne alındığında axitinib, sorafenibe göre daha üstündür. İkinci basamak tedavide nivolumab ya da cabozantinib axitinib ile direk karşılaştırılmamıştır. Ancak nivolumabın genel sağkalım avantajı ve daha iyi tolere edilmesi onu bir adım öne çıkarmaktadır. Yine cabozantinibin progresyonsuz sağkalım üzerine olan olumlu etkisi özellikle sunitinib tedavisi başarısız olan hastalarda axitinibe alternatif bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır.

Sadece etkinlik baz alınarak öneri yapılması doğru bir yaklaşım olmaz. Bu açıdan bakıldığında, VEGF refrakter hastalarda daha üstün tedavi seçenekleri varken everolimus ve sorafenib standart tedavi olarak görülmemelidir.

Genel sağkalım baz alındığında, günümüzde sıralı hedefe yönelik tedavi en iyi yaklaşım olarak görülmektedir. Nivolumab ve cabozantinib'i araştırılan büyük çalışmalar VEGF hedefine yönelik tedavisiye refrakter RHK'de tedavi modelini değiştirmiştir. Böyle bir durumda, bu iki molekülün ikinci ve üçüncü basamak tedavide sıralı kullanılmasının sağlam gerekçeleri bulunmaktadır. Nivolumab ABD'de 2015 yılında bu amaçla onay almıştır. Mevcut veriler standart risk grubundaki hastalarda klinik pratikte kullanılan standart sıralı tedavinin

ilk olarak mTOR inhibitörü kullanılması halinde daha iyi sonuçları olduğunu göstermektedir. mTOR inhibitörleriyle tedavi sonrası progrese olan hastalığın tedavisi konusunda sınırlı çalışma bulunmakla beraber, VEGF-hedefine yönelik tedaviye geçiş yönünde uzman görüşleri bulunmaktadır. Daha önce sitokin tedavisi alıp da progresyon gösteren hastalarda, sorafenib, axitinib ve pazopanib gibi terapötik seçenekleri araştırılan çalışmalara bakıldığında axitinib 12.1 ay ortalama progresyonsuz sağkalım ile sorafenib (5.5 ay) ve pazopanibe (7.4 ay) üstündür.

RECORD-1 çalışmasında birden fazla hedefe yönelik tedavi alan hastalarda progresyon geliştiğinde everolimus tedavisinin yeri araştırılmıştır. Bu grup hastaların %26'sında önemli faydalar saptanmıştır. Ancak nivolumab ve cabozantinib çalışmalarının ortaya koyduğu sonuçlar bu moleküllerin bu hastalık grubunda üçüncü basamak tedavisi olarak seçilebileceğini belirtmektedir.

VEGFR ve mTOR inhibisyonu sonrası progrese olan hastalarda dovitinib ile sorafenib'i karşılaştıran GOLD çalışmasının sonuçları sorafenib tedavisinin üçüncü basamak tedavisi olarak etkin ve güvenilir olduğunu desteklemektedir.

Yine mevcut çalışmalar ışığında hedefe yönelik ajanların herhangi bir kombinasyonu bugün için önerilmemektedir.

### **Neo-Adjuvan Hedefe Yönelik Tedavi Sonrası Nefrektomi**

Neo-adjuvan tedavi, birçok malignitenin tedavisinde primer tümöral kitlenin küçültülmesi ve definitif cerrahinin başarısını artırmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Hedefe yönelik ajanların ileri evre böbrek kanserlerindeki etkinliğinin gösterilmesiyle birlikte metastatik RHK'nın neo-adjuvan tedavisindeki etkileri üzerine yeni bir ilgi oluşturmuştur. Thomas ve arkadaşları lokal ileri veya metastatik olması nedeniyle

cerrahi müdahaleye uygun bulunmayan 19 RHK hastasını; tümör operasyona uygun boyuta gelene kadar, hastalık progrese olana kadar veya tolere edilemez derecede toksisite gelişene kadar sunitinib tedavisiyle prospektif olarak takip etmiştir. Altı aylık takip sonucunda hiçbir hastanın sunitinib tedavisine tam cevap vermediği görülmüş ancak 8 hastada (%42) tümör boyutunda ortalama %24 oranında küçülme saptanmıştır. Rini ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada uzak metastazı olan ve cerrahi olarak çıkarılması mümkün olmayan 30 RHK hastasını 3 siklus sunitinib tedavisi sonrası değerlendirmiş ve hastaların 13'ünde (%45) primer tümörün ortalama %22 oranında küçüldüğünü ve cerrahiye uygun hale geldiklerini gözlemlemişlerdir. Yapılan diğer çalışmalar değişik ajanlarla uygulanan neo-adjuvan hedefe yönelik tedavi ile mRHK hastalarında primer tümör çapının %9-28,3 oranında küçüldüğünü ancak herhangi bir ajanın diğerine etkinlik temelinde bir üstünlüğünün saptanmadığını belirtmektedirler. Sonuç olarak cerrahiye uygun görülmeyen lokal ileri veya metastatik RHK hastalarında uygulanacak hedefe yönelik neo-adjuvan tedavi sitoredüktif cerrahide önemli bir role sahip olabilir.

### **Berrak Hücreli Dışı Renal Hücreli Kanser**

Berrak hücreli kanser dışı RHK hastalarında yapılmış bir faz III çalışma bulunmamaktadır. RHK çalışmalarından elde edilen veriler bu hastalık grubunun hedefe yönelik tedaviden yeterince fayda görmediğini ortaya koymuştur. Sadece bazı faz II çalışmalara göre papiller RHK'li hastalarda evorelimusun orta derecede etkinliği gösterilmiştir.

Özetlemek gerekirse; yeni tanı alacak RHK'li her üç hastadan birinin metastatik hastalıkla karışımıza geleceği ya da tanı anında metastatik olmasa bile hastaların %20-40'ının takiplerinde

metastatik hale geçeceği bilinmektedir. Prognozu oldukça kötü ve ölümcül bir hastalık olan metastatik RHK'de 10 yıllık sağkalım sadece %5'tir. Hastalığın kötü prognoza sahip olması nedeniyle hem progresyonu önlemek hem de genel sağ kalımı artırmak adına birçok çalışma yapılmış, moleküler ve teknolojik gelişmeler eşliğinde hedefe yönelik yeni ajanlar geliştirilmiş ve bu ajanların genel sağ kalım ve progresyon üzerine olumlu sonuçları gösterilmiştir. Tersine bu ajanların kombine kullanımlarının ek bir yarar sağlamadığı da gözlenmiştir. Tümör boyutu ve metastaz yükü nedeniyle cerrahiye uygun olmayan hastalarda neo-adjuvan hedefe yönelik tedavinin primer tümör yükünü dikkatle seçilmiş hastalarda azaltabileceği ve nefrektomiye olanak sağlayabileceği ancak bu anlamda hiçbir ajanın bir diğerine göre daha etkin olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Geline nokta her ne kadar umut verici olsa da arzu edilen başarı oranlarına henüz ulaşılabilmemiş değildir. Bu nedenle gerek cerrahi öncesi ya da sonrası gerekse tek başına medikal tedavide yeni ajanlara ve yeni sıralı tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç olduğu açıktır.

### **KAYNAKLAR**

1. Linehan WM, Pinto PA, Srinivasan R, Merino M, Choyke P, Choyke L, et al. Identification of the genes for kidney cancer: opportunity for disease-specific targeted therapeutics. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2 Pt 2):671s-9s.
2. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol.* 2010;7(5):277-85.
3. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer.* 1971;28(5):1165-77.
4. Rabinovitch RA, Zelefsky MJ, Gaynor JJ, Fuks Z. Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: implications for adjuvant local and systemic therapy. *J Clin Oncol.* 1994;12(1):206-12.
5. Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer.* 1997;80(7):1198-220.

6. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004;171(3):1071-6.
7. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology; 2016. p. 27-38.
8. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. *Urology.* 2004;64(5):909-13.
9. Hallscheidt P, Besharati S, Noeldge G, Haferkamp A, Lopez R, Kauffmann GW. [Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients]. *Refo.* 2006;178(4):391-9.
10. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweney P, Brady AP. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol.* 2007;80(950):96-102.
11. Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol.* 2003;170(4 Pt 1):1141-5.
12. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9715):641-8.
13. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet.* 1999;353(9146):14-7.
14. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):289-96.
15. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):CD001425.
16. Negrier S, Perol D, Ravaud A, Chevreau C, Bay JO, Delva R, et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer.* 2007;110(11):2468-77.
17. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370(9605):2103-11.
18. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2271-81.
19. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-24.
20. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang AE, Schwartzentruber DJ, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(8):622-32.
21. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(16):3127-32.
22. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2455-65.
23. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2006;49(4):633-43.
24. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2006;12(24):7215-20.
25. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(5):427-34.
26. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):125-34.
27. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3312-8.
28. Bellmunt J, Negrier S, Escudier B, Awada A, Aapro M, Taskforce S. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;69(1):64-72.
29. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):16-24.
30. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and

- updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584-90.
31. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, Hudes GR, Burke JM, Edenfield WJ, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(12):1371-7.
  32. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061-8.
  33. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1287-96.
  34. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722-31.
  35. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931-9.
  36. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1814-23.
  37. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2137-43.
  38. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5422-8.
  39. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):760-7.
  40. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9637):449-56.
  41. Albiges L, Choueiri T, Escudier B, Galsky M, George D, Hofmann F, et al. A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer. *Eur Urol.* 2015;67(1):100-10.
  42. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803-13.
  43. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):552-62.
  44. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczylik C, Zolnierok J, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):286-96.
  45. Thomas AA, Rini BI, Lane BR, Garcia J, Dreicer R, Klein EA, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol.* 2009;181(2):518-23; discussion 23.
  46. Rini BI, Garcia J, Elson P, Wood L, Shah S, Stephenson A, et al. The effect of sunitinib on primary renal cell carcinoma and facilitation of subsequent surgery. *J Urol.* 2012;187(5):1548-54.
  47. Shinder BM, Rhee K, Farrell D, Farber NJ, Stein MN, Jang TL, et al. Surgical Management of Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Multidisciplinary Approach. *Front Oncol.* 2017;7:107.
  48. Koh Y, Lim HY, Ahn JH, Lee JL, Rha SY, Kim YJ, et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2013;24(4):1026-31.
  49. Escudier B, Molinie V, Bracarda S, Maroto P, Szczylik C, Nathan P, et al. Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. *Eur J Cancer.* 2016;69:226-35.





# Böbrek Tümörlerinde İmmünoterapi

# 11

Mehmet AKTAŞ, Yaşar BOZKURT

Renal hücreli kanser (RCC) erişkin çağda görülen tümörlerin yaklaşık olarak %2- 3'ünden sorumludur ve son yıllarda insidansında artış olduğu görülmektedir. Yeni tanı alan olguların %60'ı rastlantısal olarak tespit edilmekte, fakat hastaların %25-30'u tanı anında metastatik hastalık evresindedir. Lokalize evrede tanı alıp tedavi edilen hastaların da yaklaşık olarak %30'unda rekürrens ve metastaz gelişmektedir. Lokalize RCC'lerin standart tedavisi radikal veya parsiyel nefrektomidir. Maalesef metastaz yapmış RCC tedavisinde standart bir tedavi rejimi henüz mevcut değildir. RCC çoklu ilaç direnci proteini (p-glikoprotein) eksprese etmesi nedeniyle klasik sitotoksik kemoterapiye ve radyoterapiye dirençli tümör olması, metastatik RCC tedavisini zorlaştırmaktadır. Tedavisinde kullanılan interferon-alfa ve interlökin-2 bazlı sitokin tedavisi ile yetersiz cevap alınmakta ve bu ilaçlara bağlı yan etki görülmektedir, dolayısıyla yeni tedavi arayışı gündeme gelmiştir. Metastatik hastalığın tedavisi geçtiğimiz yıllara kadar oldukça kötüydü. İmmünoterapi ve hedefe yönelik tedaviyi oluşturan yeni moleküllerin kullanılmaya başlanması, sitoredüktif nefrek-

tominin yapılmaya başlanmasıyla prognozda ilerlemeler kaydedilmiştir. Nivolumab yüksek doz IL-2 alsın ya da almasın vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri ile tedavi edilmiş hastalarda önemli bir rolü olduğunu kanıtlamıştır. İleri evre RCC veya metastatik RCC (mRCC) hastaların prognozu; klinik, patolojik, laboratuvar ve hastaların radyolojik bulgularına bağlı olarak birkaç aydan birkaç yıla kadar değişkenlik gösterebilir. Bu yazımızda ileri evre böbrek hücreli kanserde immünolojik tedaviyi inceleyeceğiz.

## A- İnterlökin-2 (IL-2)

İyi Karnofsky skoru olan (KPS>80) ve intakt organ fonksiyonu olan hastalarda, hedefe yönelik tedaviden ziyade, yüksek doz IL-2 önerilir. IL-2 yaklaşık %10 hastada uzun ömürlü remisyon sağlayabilir ve cevap tipik olarak şeffaf hücreli kanserlerde görülür.

Prospektif SELECT çalışmasında 120 hasta yüksek doz IL-2 ile tedavi edilmiş şeffaf hücreli histolojiye sahip 155 hastanın 34'ünde cevap görülürken, şeffaf hücreli olmayan 5 hastada

hiç cevap alınamamıştır. Sonuç olarak çoğu onkolog şeffaf hücreli histolojisine sahip olmayan hastalarda IL-2 tedavisini kullanmamaktadır. Retrospektif çalışmalar serumda yüksek miktar karbonik anhidraz 9'un daha iyi prognozlu ve immünoterapiye verdiği cevabın daha olumlu olduğunu göstermiştir. Yüksek doz IL-2'nin kullanımı küçük bir hasta grubunda yüksek kaliteli, uzun süreli bir remisyon sağlamıştır. Yedi faz-2 çalışmada rekombinant IL-2 (600000-720000 IU/kg) birbirini takip eden 5 gün boyunca 15 dakikada bir infüzyon şeklinde her 8 saatte bir verilmiş. Tedavinin seyri 1 ve 15. günlerde başlamak üzere 2 siklusa değerlendirilmiş. İki yüz 59 hastanın 30'unda (%12) kısmi ve 23'ünde (%9) tam cevap görülmüştür. Tam cevap alınan hastaların %83'ünde takiplerinde de hiç relaps görülmemiştir. Relaps gelişen 4 hastada ise ilk dört yılda gelişmiş. İki yüz 12 hastayla yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde cevap oranı %20 ve tam cevap oranı %8 olarak rapor edilmiştir.

Yüksek doz IL 2'ye verilen yanıtlar genellikle uzun süreli ve yüksek kalitededir. Fakat bu tedavi; maliyet, sınırlı erişim ve toksisite ile dengelenmelidir. Yüksek tümör yüklü veya hastalığın hızlı progrese olduğu tümörlerde cevap daha seyrek ve kısa süreli olmaktadır. Yine tedavisindeki bazı olumsuz klinik faktörler şunlardır; birden fazla metastatik hastalığın bulunması, progression free intervalın 1 yıldan kısa olması, karaciğer veya mediastinal lenf nodu tutulumunun olması. Bu özelliklerin hepsine sahip hastalarda hızlı progresyon olasılığı

%70' ten fazla olup yapılan bir seride bu hastaların ortalama yaşam süresi 6 ay olarak bulunmuştur.

IL-2 tedavisi alan hastalarda nefrektomi öncesi ve nefrektomiden sonra relapsa kadar geçen süre sağ kalımın uzamasında önemli faktörlerdir. Bir çalışmada nefrektomi sonrası en azından 6 ay sonra başlanan immünoterapi

ile hastalar 3 yıllık sağkalım oranı %46 olarak bulunmuştur. Diğer bazı olumlu prognostik faktörler; iyi performans skoru, kemik metastazının olmaması ve ilk tedaviden sonraki klinik veya laboratuvar gözlemlerle prognoz düzeldiğini gösteren bazı durumlardır (örneğin; trombositopeni, tiroid disfonksiyonu, rebound lenfositoz, dolaşımdaki düşük monosit ve granülosit seviyeleri, tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin1 (IL-1) yükselmesi).

## IL-2 Toksisitesi

IL-2 tedavisi multipl organ sistemini etkileyerek toksisiteye yol açabilir. Bunlar: hipotansiyon, kardiyak aritmiler, metabolik asidoz, ateş, bulantı-kusma, dispne, ödem, oligüri-böbrek yetmezliği, nörotoksisite ve dermatolojik komplikasyonlardır. IL-2 toksisitesi altında yatan asıl mekanizma halen tam olarak anlaşılmamıştır fakat toksisiteye yol açtığı düşünülen bazı mekanizmalar şunlardır.

1. IL-2 proinflatuar sitokinlerin (IL1, tümör nekroz faktör alfa [TNF $\alpha$ ], interferon gamma [IFN $\gamma$ ]) ve nitrik oksidin güçlü bir uyarıcısı olup muhtemel tedaviye bağlı toksisite ile ilişkilidir.
2. IL-2 'nin bir protein fragmanı artmış vazopermeabiliteden sorumlu tutulmaktadır.
3. Serumda yükselmiş anjiopoetin-2 düzeyi, vasküler sızıntı sendromuna yol açabilmektedir.

## B- İnterferon-alfa (IFN $\alpha$ )

İnterferonun birkaç değişik sınıfı vardır ve değişik amaçlar doğrultusunda kullanılır. IFN $\alpha$  alt tipi, böbrek kanserinde tedavi amacıyla kullanılmıştır. Metastatik RCC' de IFN  $\alpha$  ile monoterapinin etkinliği birkaç büyük çalışmada değerlendirilmiştir. İnterferonlar, IL- 2'den farklı çalışırlar. Tümör hücrelerinin yüzeylerindeki

antijeni etkileyerek immün sistem saldırısına açık hale getirirler. Eğer immün sistem bu antijenleri anormal olarak tanırsa hücreye yapışıp yok edebilir. İnterferonlar büyüyen kanser hücresi üzerinde ılımlı bir etkiye sahiptir. Ayrıca NK hücreleri gibi bazı immün sistem hücrelerini de stimüle edebilirler.

1980'li yılların ortalarından itibaren IFN $\alpha$ , faz 2 çalışmalarda denenmiştir. İlk denemeler IFN $\alpha$  ile tedaviye cevabın %16 ila %26 arasında olduğu rapor edilmiş, fakat sonraki denemelerde bu ajanın aktivitesinin %10 ila %15 arasında olduğu gösterilmiştir. Ne yazık ki uzun dönemli araştırmalar bu ajanla tam ve uzun süreli remisyona %2'nin altında olduğunu göstermiştir. IFN $\alpha$  doz şemasında en uygun rejim bulunana değin birçok kez denenmiştir fakat hiçbir uygulamanın diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir. Benzer şekilde, kemoterapi veya diğer sitokinlerin de tedaviye eklenmesi olumlu etki sağlamamıştır. IFN $\alpha$ 'nın medroksiprogesteron ile karşılaştırıldığı 335 hastalı randomize faz 3 çalışmada, IFN $\alpha$ 'nın genel sağ kalımda daha üstün olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada da metastatik RCC'li 160 hastanın yaklaşık yarısına vinblastin diğer yarısına hem vinblastin hem de IFN $\alpha$  verilmiştir. IFN $\alpha$ 'nın verilmesiyle genel sağ kalımda ilerleme görülmüştür. Göreceli olarak düşük aktivite göstermesine rağmen IL-2'ye göre kullanımının kolay ve yan etkilerinin az olmasından dolayı IFN $\alpha$ , metastatik RCC'de VEGF yolak antagonistlerinin keşfine kadar birincil tedavi seçeneklerindendi. Ancak günümüzde IFN $\alpha$  kullanımının yerini, büyük oranda hedefe yönelik moleküler ajanlar ve yüksek doz IL2 veya nivolumab almıştır.

### C- Nivolumab ve Checkpoint İnhibitörleri

İnsan bağışıklık sistemi, her zaman kanser hücrelerini zararlı olarak tanımayabilir. Bu tanınma

ma sorunu da kanser büyümesi ve yayılması yollarından biridir. Araştırmalarda, bağışıklık sisteminin kanser büyümesini kontrol etme yeteneği için kritik olarak programsız hücre ölümü 1 (PD 1) yolu belirlenmiştir. PD-1 ve onun bir ligandı olan PD-L1 arasındaki etkileşim bir immün kontrol noktası oluşturur ve bununla tümörler, T-hücre toleransı oluşturarak immün sistem yıkımından kaçarlar. Monoklonal antikorlar PD-1/PD-L1 etkileşimini engeller ve immün kontrol noktası inhibitörü olarak hizmet ederler. Monoklonal antikorlarla hem monoterapi hem de diğer ajanlarla kombinasyonda olumlu sonuçlar alınmıştır. Bu ilaçlar, checkpoint inhibitörleri olarak ifade edilir ve başlıca checkpoint inhibitörleri nivolumab, ipilimumab ve pembrolizumab'dır.

Nivolumab ileri evre melanom ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde düzenleyici ilaç olarak onay almış PD-1 inhibitörüdür. Nivolumab, PD-1 ve bunun ligandını selektif olarak bloke eden bir antikordur. Nivolumabla yapılmış ilk klinik çalışmalarda ileri evre RCC'li hastalarda önemli bir klinik aktivite görülmüştür ve faz 3 çalışmaları için gerekçe kazanmıştır.

Yapılan bir faz 3 çalışmada, 821 hastaya bire bir oranında gelişigüzel nivolumab (iv 3mg/kg) veya everolimus (po 10 mg/gün) verilmiş. Ortalama sağ kalım nivolumab kolunda everolimusa göre 5,4 ay daha uzun bulunmuş. Tedaviye bağlı yan etkiler, nivolumab alanlarda %79 ve everolimus alanlarda %88 olarak rapor edilmiş. Toksikite nedeni ile nivolumab kolunda hastaların %8'i ve diğer kolda ise hastaların %13'ü tedaviye devam edememişlerdir. Yine everolimus kolunda 2 ölüm raporlanırken, nivolumaba bağlı herhangi bir ölüm raporlanmamıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre genel sağ kalımda nivolumabın everolimusa üstünlüğü kanıtlanmıştır. Nivolumab, renal hücreli karsinom tedavisi için Kasım 2015'te FDA tarafından onay almıştır.

İpilimumab, bir CTLA-4 kontrol noktası inhibitörüdür ve melanomda iyileştirilmiş genel sağkalım ve mRCC'de antitümör aktivite göstermiştir. Pembrolizumab, ileri evre melanom için onay almış bir diğer PD-1 antikordur. Pembrolizumab, 2 randomize faz 2 çalışmada ileri evre RCC'li hastaların tedavisinde rolü olup olmadığı konusunda araştırılmaktadır.

Atezolizumab, PD-1 ligandını hedef alan bir monoklonal antikordur. İleri evre RCC' de aktivite göstermiş ve üzerinde çalışılmaktadır.

## D- Aşılama

Tümör aşıları, tümör hücrelerini immunojenik yapmak ve defans mekanizmalarının üstesinden gelmek için geliştirilmiş ve değerlendirilmiştir. Ototog selüler immünoterapi ile tümörün tanınmasını düzenlemeye yönelik yeni yaklaşımlar ileri evre RCC'li hastalarda aktif çalışılmaktadır. Bir faz 2 çalışmasında; orta ve yüksek riskli metastatik RCC' li 21 hastada otolog dentritik hücre kullanımı ve RNA izolasyonu amacıyla nefrektomi örneğinden taze tümör kullanılmış ve debulking nefrektomi yapılan hastalar sunitib ve bir seri AGS-003 intradermal injeksiyonu (dentritik hücrelerden amplifiye edilmiş tümör RNA ve sentetik CD40L RNA ile birlikte elektroporasyona tabi tutulmuş bir otolog dentritik hücre immünoterapisi) ile tedavi edilmiş, tedavi hastalık progresyonuna kadar devam edilmiş ve ortalama progresyonsuz sağkalım 11 ay ve ortalama genel sağ kalım 30 ay bulunmuştur.

Elde edilen olumlu sonuçlara dayanarak bir faz II çalışmasında 339 hasta, sunitinib veya sunitinib artı bir multipeptid kanser aşısına randomize edilmiş ancak genel sağ kalım göz önünde bulundurulduğunda, aşının ek bir katkısı görülmemiştir.

## SONUÇ

- İlerlemiş berrak hücreli RCC' de; Karnofsky performans skoru iyi ( $\geq 80$ ) ve organ fonksiyonu normal olan hastalarda, yüksek doz IL-2 veya PD-1 immünoterapisi önerilebilir.
- İL-2 tedavisinden en çok fayda görecektir olan hastalar, berrak hücreli RCC hastalarıdır.
- İL-2' nin yan etkisi IFN $\alpha$ ' dan daha fazladır.
- Metastatik hastalığı olup, immünoterapiye aday hastalarda tedaviden önce debulking nefrektomi önerilir.
- Toksikitesinin azlığı nedeniyle, diğer checkpoint inhibitörlerinden ziyade nivolumab önerilir.
- Tümör antijeni ile aşılama tedavisinin sağ kalım avantajı sağladığı gösterilememiştir.
- IFN $\alpha$  monoterapisinin etkinliği, metastatik RCC' de hedefe yönelik tedaviden daha düşüktür.
- IFN $\alpha$  veya yüksek doz İL-2 tedavisi, metastatik RCC' de rutinde ilk tedavi seçeneği olarak önerilmez.

## KAYNAKLAR

1. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S, et al. Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. *European urology*. 2016;69(1):4-6.
2. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *European urology*. 2012;61(5):972-93.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7-30.
4. Upton MP, Parker RA, Youmans A, McDermott DF, Atkins MB. Histologic predictors of renal cell carcinoma response to interleukin-2-based therapy. *Journal of immunotherapy*. 2005;28(5):488-95.
5. McDermott DF, Cheng SC, Signoretti S, Margolin KA, Clark JI, Sosman JA, et al. The high-dose aldesleukin "select" trial: a trial to prospectively validate predictive models of response to treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(3):561-8.

6. Atkins M, Regan M, McDermott D, Mier J, Stanbridge E, Youmans A, et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005;11(10):3714-21.
7. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(3):688-96.
8. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma : a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer*. 2008;113(2):293-301.
9. Belldegrun AS, Klatter T, Shuch B, LaRochelle JC, Miller DC, Said JW, et al. Cancer-specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of kidney cancer (1989-2005): a benchmark for emerging targeted cancer therapies. *Cancer*. 2008;113(9):2457-63.
10. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. The New England journal of medicine*. 1998;338(18):1272-8.
11. Figlin R, Gitlitz B, Franklin J, Dorey F, Moldawer N, Rausch J, et al. Interleukin-2-based immunotherapy for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: an analysis of 203 consecutively treated patients. *The cancer journal from Scientific American*. 1997;3 Suppl 1:592-7.
12. Atkins MB, Sparano J, Fisher RI, Weiss GR, Margolin KA, Fink KI, et al. Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2b in advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(4):661-70.
13. Royal RE, Steinberg SM, Krouse RS, Heywood G, White DE, Hwu P, et al. Correlates of response to IL-2 therapy in patients treated for metastatic renal cancer and melanoma. *The cancer journal from Scientific American*. 1996;2(2):91-8.
14. West WH, Tauer KW, Yannelli JR, Marshall GD, Orr DW, Thurman GB, et al. Constant-infusion recombinant interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer. *The New England journal of medicine*. 1987;316(15):898-905.
15. Blay JY, Negrier S, Combaret V, Merrouche Y, Mercatello A, Moskovtchenko JF, et al. [Analysis of changes in serum levels of TNF, IL-1 and IL-6 during administration of IL-2. Correlation with clinical response to treatment]. *Bulletin du cancer*. 1992;79(1):55-65.
16. Schwartz RN, Stover L, Dutcher J. Managing toxicities of high-dose interleukin-2. *Oncology*. 2002;16(11 Suppl 13):11-20.
17. Lotze MT, Matory YL, Ettinghausen SE, Rayner AA, Sharrow SO, Seipp CA, et al. In vivo administration of purified human interleukin 2. II. Half life, immunologic effects, and expansion of peripheral lymphoid cells in vivo with recombinant IL 2. *Journal of immunology*. 1985;135(4):2865-75.
18. Hibbs JB, Jr., Westenfelder C, Taintor R, Vavrin Z, Kahlitz C, Baranowski RL, et al. Evidence for cytokine-inducible nitric oxide synthesis from L-arginine in patients receiving interleukin-2 therapy. *The Journal of clinical investigation*. 1992;89(3):867-77.
19. Epstein AL, Mizokami MM, Li J, Hu P, Khawli LA. Identification of a protein fragment of interleukin 2 responsible for vasopermeability. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(10):741-9.
20. Gallagher DC, Bhatt RS, Parikh SM, Patel P, Seery V, McDermott DF, et al. Angiotensin 2 is a potential mediator of high-dose interleukin 2-induced vascular leak. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(7):2115-20.
21. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet*. 1999;353(9146):14-7.
22. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(1):289-96.
23. Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, Mazumdar M, Vlaminck V, Krown SE. Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(7):1368-75.
24. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(9):2859-67.
25. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With

- Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(18):2013-20.
26. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(13):1430-7.
  27. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2015;373(19):1803-13.
  28. Amin A, Dudek AZ, Logan TF, Lance RS, Holzbeierlein JM, Knox JJ, et al. Survival with AGS-003, an autologous dendritic cell-based immunotherapy, in combination with sunitinib in unfavorable risk patients with advanced renal cell carcinoma (RCC): Phase 2 study results. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2015;3:14.
  29. Rini BI, Stenzl A, Zdrojowy R, Kogan M, Shkolnik M, Oudard S, et al. IMA901, a multi-peptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1599-611.

# Böbrek Tümörlerinde Moleküler Hedefe Yönelik Tedaviler

# 12

Mustafa YILDIRIM

## Giriş

Hedefe yönelik tedaviler kanser hücrelerini sağlıklı hücreden genetik farklılıkların tespiti ve bu farklılıkların yol açtığı hücre içi yollardaki değişikliklerin bir hedef olarak belirlenmesi ile gelişen ilaç araştırmaların sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Bu tedaviler sinyal ileti yollarını değiştiren, bu yolları uyararak molekülleri engelleyen ve yeni damar gelişmesini önleyen olmak üzere üç farklı etki mekanizma ile etkili olabilmektedir.

Renal hücreli karsinomlar böbrek renal korteksten köken alırlar ve primer böbrek tümörlerinin %80-85'ini oluşturur. Ürotelyal renal pelvis tümörleri primer böbrek tümörlerinin %8'ini oluştururken, onkositoma, toplayıcı kanal tümörleri, renal sarkom gibi diğer parankimal tümörler nadiren görülmektedir.

Böbrek tümörlerinin çoğunluğunu oluşturan renal hücreli kanser (RCC) biyolojisinin daha iyi anlaşılması bu tümörlere yönelik yeni tedavi hedeflerinin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Örneğin yeni damar oluşumu ile karakterize tümör angiogenezinin böbrek tümörlerinin gelişiminde rolünün anlaşılması ile anti-angiogenetik tedaviler gündeme gelmiştir.

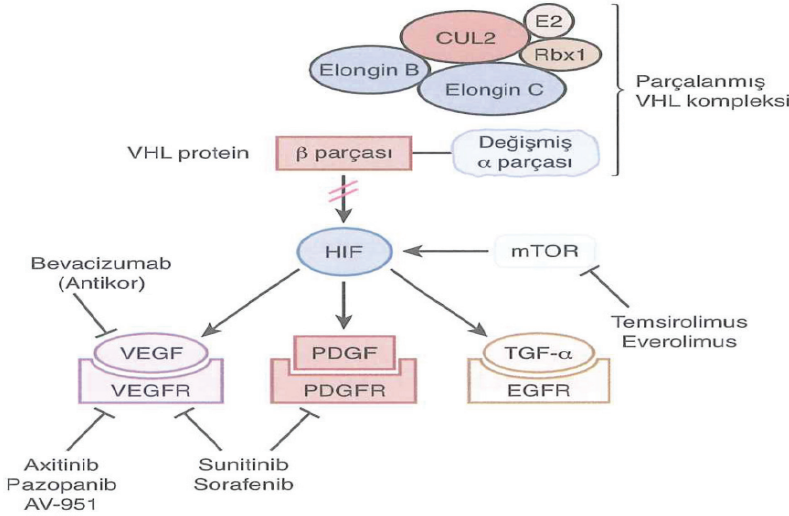
mörlerinin gelişiminde rolünün anlaşılması ile anti-angiogenetik tedaviler gündeme gelmiştir.

## Hedefe Yönelik Tedaviler

Moleküler düzeyde RCC patogenezinin anlaşılması ile VEGF yolağı ve mTOR yolağı iki önemli tedavi hedefi haline gelmiştir.

## VEGF Yolağı

VEGF yolağı angiogenezde rol oynamaktadır. Bu nedenle bu yolağı hedefleyen tedaviler anti-angiogenik tedaviler olarak adlandırılmaktadır (Resim 1). VEGF reseptörünün yapısına baktığımızda ligandın bağlandığı bir ekstraselüler bölge, transmembran bölge ve tirozin kinaz aktivitesine sahip intraselüler bölgeden oluşmaktadır. VEGF yolağını hedefleyen tedaviler temel olarak iki etki mekanizmasına sahiptir. Birincisi dolaşımdaki VEGF'e bağlanarak VEGF'nin reseptöre bağlanmasını engelleyen monoklonal antikorlar, diğer grup ise intraselüler bölgedeki tirozin kinaz aktivitesini bloke eden tirozin kinaz inhibitörleridir (TKIs).



**Resim 1.** HIF ve VEGF yollarının şematik görünümü

## Anti-VEGF antikorlar

Bevasizumab bu grubun ilk kullanılan üyesidir. Humanize monoklonal immünglobulin G1 antikorudur. VEGF'nin reseptörüne bağlanmasını engelleyerek angiogenezi inhibe eder. Bevasizumab ilk olarak metastatik kolon kanserinin tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Daha sonra non-skumöz küçük hücre dışı akciğer kanseri, RCC, over kanseri, glioblastome multiforme, ileri evre serviks kanseri ve over kanserinde de kullanılmaya başlanmıştır. Diğer bir VEGF reseptörüne hedefleyen tedavi ramusirumabdır. Ramusirumab VEGF reseptör-1 ve VEGF reseptör-2'yi hedefleyen bir monoklonal antikorudur.

## Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Tirozin Kinaz İnhibitörleri VEGF reseptörünün intraselüler bölgesini hedefleyen küçük moleküler yapıli tedavilerdir. İlk reseptör tirozin kinaz inhibitörü 1996 yılında tanımlanmıştır. Bu tarihten sonra bir çok farklı tirozin kinaz inhibitörü geliştirilmiştir. Sunitinib, pazopanib,

kabozantinib, aksitinib, sorafenib bu grubun üyeleridir.

## mTOR yolağı

Mechanistic target of rapamycin (mTOR) hücre içi sinyal yollarının önemli kesişim noktasında yer alan önemli bir serin/treonin protein kinazdır. Yani proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. Fosforilasyona uğrayan proteinler yapılarına göre aktif hale geçebildikleri gibi, fosforilasyon bazı proteinlerin inaktif hale gelmelerinde neden olabilir. mTOR Kanserde önemli olduğu saptanan üç büyük sinyalizasyon yolu arasında (PI3K)/AKT kinaz, protein kinaz C ailesi (PKC) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK)/Ras sinyal yollarında rol oynamaktadır. mTOR yolağının aktivasyonu hücre çoğalmasını uyarır.

Günümüzde PI3K/AKT/mTOR yolağını hedefleyen iki tedavi ajanı kullanılmaktadır. Temsirolimus, mTOR yolağında görevli TORC-1'i inhibe ederek etki gösterir. Temsirolimus intravenöz yoldan haftalık infüzyon şeklinde kullanılmaktadır. Diğer kullanımda olan mTOR



**TABLO 1.** RCC hastalarında kullanılan hedefe yönelik tedavilerin yan etkileri

Tedavi	Yan Etkileri
VEGF ligand antikorumları: Bevasizumab	Hipertansiyon, Proteiüri, Yara iyileşmesinde geçikme, Gastrointestinal perforasyon
Tirozin Kinaz İnhibitörleri: Pazopanib, Sunitinib, Aksitinib, kabozantinib, Lenvatinib, Sorafenib	Yorgunluk, Hipertansiyon, Gastrointestinal Yan etkiler (mukozit, bulantı, stomatit, diyare), Cilt problemleri (raş, el-ayak cilt değişiklikleri), saç kaybı ve saç renginde değişme, kilo kaybı, sitopeniler, hipotiroidi, karaciğer enzimlerinde yükselme
mTOR inhibitörleri: everolimus, temsirolimus	Yorgunluk, raş, pulmoner yan etkiler (öksürük, dispne, pnömonitis), diyare, enfeksiyonlar, periferik ödem, anemi, hiperlipidemi, hiperglisemi

inhibitörü everolimusdur. Everolimus oral yoldan kullanılmaktadır.

RCC tedavisinde kullanılan bu tedavilerin önemli yan etkileri görülebilmektedir. **Tablo 1**'de bu tedavilerin yan etkileri gösterilmektedir.

## Renal Hücrel Kanserde Hedefe Yönelik Tedavi

RCC lokalize hastalık (evre 1A, 1B, 2, 3) ve ileri evre (T4, M1 ve evre 4) hastalık olarak sınıflandırılabilir. Moleküler hedefe yönelik tedaviler RCC'de hem cerrahi sonrası adjuvan tedavide hem de metastatik hastalık tedavisinde kullanılmaktadır.

### 1. Adjuvan Hedefe Yönelik Tedavi

Vasküler Endotelyal Growt Faktör (VEGF), tümör angiogenezinde kritik role sahip bir sitokindir. Adjuvan tedavide VEGF yolağını hedefleyen tedavilerin genel sağkalıma katkısı gösterilememiştir. Oysa bu ajanların metastatik hastalıkta genel sağkalımı uzattıkları gösterilmiştir.

İki büyük randomize çalışmada Anti-VEGF tedavinin adjuvan tedavide kullanımı araştırılmıştır.

ASSURE çalışmasında 1943 hasta alınmıştır. Hastalar orta riskli, yüksek riskli ve çok yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. Hastalar bir yıl boyunca sunitinib sorafenib ve plasebo kullananlar olmak üzere 3 tedavi koluna ayrılmıştır. Bu çalışmada primer sonlanım noktası olarak hastalısız sağkalım belirlenmiştir.

Çalışma sonunda her 3 tedavi kolunda da hastalısız sağkalım farkı saptanamamıştır. Tedavi kollarında sunitinib için medyan sağkalım 5.8 yıl, sorafenib için 6.1 yıl ve plasebo için 6.6 yıl olarak saptanmıştır. Her üç tedavi kolu genel sağkalım açısından da fark gösterilememiştir.

Sunitinib ve sorafenib kullanan hastalarda grade 3 ve 4 yan etki plasebodan daha yüksek oranda saptanmıştır. Sunitinib, sorafenib ve plasebo olmak üzere sırasıyla hipertansiyon %17-16-4, el ayak sendromu %15-33-1, raş %2-15-<1, yorgunluk %18-7-3 oranlarında saptanmıştır.

Bu çalışmada metastatik evrede hastalısız sağkalım ve genel sağkalım avantajı gösterilen sunitinib ve sorafenibin adjuvan tedavide aynı avantajı gösterememiştir. Aslında başka bir anti-VEGF tedavi olan bevasizumab kolon kanserinde de benzer sonuçlar göstermiştir. NSABP C-08 çalışmasında bevasizumab hastalısız sağkalım ve genel sağkalım farkı sağladığı gibi hastanın sonuçlarının daha da kötüleş-

mesine neden olmuştur. ASSURE çalışmasında her ne kadar istatistiksel anlamlı olmasa da medyan genel sağkalımın plasebo kolunda daha iyi olduğu görülmektedir.

Diğer bir adjuvan çalışması, 615 hastanın sunitibe karşı plasebonun randomize edildiği STRAC çalışmasıdır. Bu çalışmada hastalara uygulana sunitinib 50 mg/gün 4 hafta devamlı 2 hafta aradan oluşan 6 haftalık sikluslar halinde verilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların medyan takip süresi 5.4 yıl kadardır. Bu çalışmada da primer sonlanım noktası olarak hastaliksiz sağkalım olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada sunitinib kullanan hastalarda hastaliksiz sağkalım avantajı gösterilmiştir (medyan hastaliksiz sağkalım 6.8 yıla karşı 5.6 yıl, 5 yıllık hastaliksiz sağkalım %59.3 karşı %51.3 ve HR 0.76, 95%CI 0.590.95). Çalışmanın değerlendirildiği tarihte genel sağkalım verisinin henüz olgunlaşmadığı, bununla birlikte her iki tedavi kolunda ölümlerin eşit olduğu bildirilmiştir.

Beklendiği gibi grade 3 ve 4 yan etkiler sunitinib kolunda daha fazla tespit edilmiştir. Bildirilen en sık yan etkilerde palmar plantar eritrodistezi ve hipertansiyondur.

Diğer bir çalışmada karbonik anhidraz IX'u (CAIX) hedefleyen monoklonal kimerik bir antikor olan girentuksimabla yapılmıştır. CAIX bir transmembran proteindir ve tümör ilişkili karbonik anhidraz izoenzimidir. VHL mutasyonunun olduğu berrak hücreli RCC hastalarında ve hipoksik solid tümörlerde overekspresyonu gösterilmiştir. RCC adjuvan tedavisinde girentuksimabın kullanıldığı bu çalışmada da hem hastaliksiz sağkalım hemde genel sağkalım avantajı gösterilememiştir.

İki farklı VEGF reseptör inhibitörü olan pazopanibi aksitinib ve bir mTOR inhibitörü olan rapamisininin adjuvan kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

## 2. Metastatik Hastalıkta Hedefe Yönelik Tedaviler

### Anti-VEGF antikorlar

#### Bevasizumab

Metastatik RCC hastalarında Interferon alfa 2a (IFN $\alpha$ ) ile kombine bevasizumab kullanımının tek başına IFN- $\alpha$  kullanımına göre hastaliksiz sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte tek başına bevasizumab kullanımını, IFN- $\alpha$  + bevasizumab kullanımı ile karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır.

AVOREN çalışmasında daha önce tedavi almamış 649 metastatik RCC hastası IFN- $\alpha$  bevasizumab kombinasyonuna karşı IFN- $\alpha$  ve plasebo tedavi kollarına ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda bevasizumabın IFN- $\alpha$  ile kombinasyonunun anlamlı hastaliksiz sağkalım farkı ortaya çıkardığı gösterilmiştir (medyan, 10.2 karşı 5.5 ay, hazard ratio (HR) 0.63, 95%CI 0.45-0.72). Çalışmanın genel sağkalım verileri 2010 yılında yayınlanmıştır. Genel sağkalımda bevasizumablı kol lehine sağkalım eğilimi oluştursa da istatistiksel anlamlı fark gösterilemedi (medyan sağkalım, 23.3 aya karşı 21.3 ay, HR 0.86, 95%CI 0.72-1.04).

CALGB 90206 çalışmasında daha önce tedavi almamış 742 metastatik RCC hastası AVOREN çalışmasında olduğu gibi IFN- $\alpha$  bevasizumab kombinasyonuna karşı IFN- $\alpha$  plasebo tedavi kollarına ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda bevasizumabın IFN- $\alpha$  ile kombinasyonunun hastaliksiz sağkalım avantajı göstermiştir (medyan, 8.5 aya karşı 5.2 ay; HR 0.71, 0.61-0.83). Çalışmanın genel sağkalım verileri 2010 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada da genel sağkalımda bevasizumablı kol lehine sağkalım eğilimi oluştursa da istatistiksel anlamlı fark gösterilemedi (medyan sağkalım 18.3 aya karşı 17.4 ay, HR 0.86, p = 0.07).

#### Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Metastatik RCC'de tedavisinde bir çok VEGF TKİ kullanılmaktadır. Bu ajanların bazı farklılıkları

olmasına rağmen benzer toksisiteyi bulmaktadır.

### Pazopanib

Pazopanib VEGF, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve Kit reseptörünü hedefleyen oral olarak kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Pazopanibin etkinliği, Sternberg ve ark.'nın yaptıkları faz 3 çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışmada 435 hasta, pazopanibe karşı plaseboya randomize edilmiştir. Bu çalışmaya alınan hastaların yaklaşık yarısı daha önce tedavi almamış hastalardan oluşurken diğer yarısı en az bir basamak TKI kullanmış hastalardan oluşmuştur.

Pazopanib plaseboya göre hastaliksız sağkalım avantajı göstermiştir (medyan 9 aya karşı 4 ay, rekürrens için HR;0.46, 95%CI 0.34-0.62). Bununla birlikte genel sağkalım avantajı gösterilememiştir (medyan, 23 aya karşı 21 ay, HR;0.91, 95%CI 0.71-1.16). Bu çalışma dizaynında tedavi kolları arasında geçişe izin verilmesinin pazopanibin genel sağkalım avantajı göstermemesinin bir nedeni olabileceği öne sürülmüştür. Diğer bir neden de plasebo kolunda progresyon sonrası diğer tedavilerin yapılması olabilir.

### Sunitinib

Sunitinib VEGF, PDGF ve c-kit reseptörünü hedefleyen oral olarak kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Sunitinibin etkinliği ilk olarak Motzer ve ark. tarafından daha önce tedavi edilmemiş metastatik RCC tanılı 750 hastanın sunitinibe karşı IFN- $\alpha$  randomize edildiği bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmaya alınan hastaların çoğunluğunu iyi ve orta prognozlu hastalar oluşturmuştur.

Sunitinibin plaseboya karşı yanıt oranının daha iyi olduğu gösterilmiştir (%47 vs %12). Hastaliksız sağkalım (medyan 11 ay vs 5 ay, HR 0.54) ve genel sağkalım (medyan, 26.4 ay vs

21.8 ay, HR 0.82, 95%CI 0.67-1.00) açısından da istatistiksel anlamlı sunitinib lehine fark saptanmıştır.

Sunitinibin bir çok uygulama şekli değişik çalışmalarda değerlendirilmiştir. İlk çalışmalarda 4 hafta günlük 50 mg sunitinib 2 hafta ara verilmesinden toplam 6 haftalık bir kullanım biçimi önerilmiştir. Bazı randomize olmayan faz 2 ve randomize küçük faz 2 çalışmalarda 2 hafta 50 mg sunitinib kullanıp 1 hafta aradan oluşan toplam 3 haftalık kullanım biçiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardaki kullanım şekli ile daha az yan etki ve benzer etkinlik gösterilmiştir. Retrospektif çalışmalarda 6 haftalık siklusdan 3 haftalık siklusa geçenlerde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kendi kinik pratiğimizde de yan etkilerin daha az görülmesi nedeni ile daha çok 3 haftalık tedavi şeklini kullanıyoruz.

Motzer ve ark., 292 metastatik RCC hastasının 6 haftalık kullanıma karşı 37.5 mg devamlı kullanıma randomize edildiği bir çalışmada devamlı tedaviyi aralıklı tedaviyle karşılaştırmışlar ve 6 haftalık tedavi ile daha iyi sonuçlar elde edildiğini göstermişlerdir.

Veriler sınırlı olmakla birlikte sunitinibe yanıt yaşla ilgisizdir. Retrospektif bir çalışmada daha önce tedavi almamış 1000 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalar <70 ve  $\geq$  70 olarak kategorize edildiğinde hastaliksız sağkalım (medyan 11 aya karşı 10 ay) ve genel sağkalım (26 aya karşı 24 ay) farkı gösterilmemiştir. Benzer sonuçlar daha önce sitokin tedavisi almış hastalarda da gösterilmiştir. Her ne kadar etkinlik aynı da olsa >70 yaş hastalarda daha fazla tedavi toksisitesi görülmektedir. Yaşlı hastalarda sunitinib kullanılırken tedavi ile ilişkili riskler, tedavi hedefleri ve hastanın tercihleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Pazopanib ve sunitinibin hastaliksız sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Prospektif veriler benzer sağkalım etkinliklerinin olduğunu gösterse-

de pazopanibin yan etkileri daha azdır. Pazopanib ve sunitinib iki çalışmada karşılaştırılmıştır.

Motzer ve ark. 1110 metastatik RCC hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında Sunitinibi pazopanible karşılaştırıldığında, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım farkı göstermemiştir. Objektif yanıt oranı ise sunitinibde daha fazladır (%31'e karşı %25). İlaç toksisitesi nedeni ile tedaviyi bırakma oranlarını da benzer bulmuşlardır. Bu çalışmada pazopanibin hepatik toksisitesinin sunitinibe göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (%60 vs %43). Buna karşın Sunitinib kolunda ise daha fazla yorgunluk (%65'e karşı %43), el ayak sendromu (%50'ye karşı %29) ve trombositopeni (%78'e karşı %41) gözlenmiştir.

PISCES çalışmasında 169 hasta 10 hafta pazopanib veya sunitinib almışlar. Daha sonra 2 hafta bir arınma dönemi sonrası 10 haftalık alternatif ilacı kullanmışlar ve sonrasında hangi ajanla tedaviye devam edecekleri hastanın tercihine bırakılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda hastaların çoğu pazopanibi tercih etmiştir (%70'e karşı %22). Klinisyenlerin çoğunluğu da pazopanibi tercih etmiştir (%61'e karşı %22). Sunitinib oluşturduğu yan etkiler yaşam kalitesini daha çok etkilediğinden hastalar da pazopanibi tercih etmektedirler.

### **Kabozantinib**

Kabozantinib VEGF ve C-met tirozin kinaz inhibitörüdür. CABOSUN çalışmasında daha önce tedavi almamış orta ve yüksek riskli 167 metastatik RCC hastası sunitinib ve kabozantinibe randomize edilmişlerdir. Bu çalışmada kabozantinib belirgin hastalısız sağkalım avantajı göstermiştir (medyan 8.2 aya karşı 5.6 ay, HR 0.65, 95%CI 0.48-0.99). Objektif yanıt oranı kabozantinib kolunda daha yüksek bulunmuştur (%42 karşı %18).

Genel sağkalım açısından bakıldığında kabozantinib kolunun daha iyi olduğu görülmek-

tedir (30.3 aya karşı 21.8 ay). Fakat bu istatistiksel anlamlı fark oluşturmamıştır (HR 0.80, 95%CI 0.50-1.26). Günümüzde kabozantinib sadece daha önce anti-anjiyojenik tedavi almış hastalarda onaylanmıştır.

### **Aksitinib**

Aksitinib oral olarak kullanılabilen VEGF reseptör 1,2 ve 3 inhibitörüdür. Aksitinib ile sorafenibin karşılaştırıldığı çalışmalarda daha yüksek yanıt oranı ve daha yüksek oranda yan etki tespit edilmiştir. Aksitinib, birinci basamakta pazopanib veya sunitinible ve ikinci basamakta kabozantinible karşılaştırma çalışmaları bulunmamaktadır.

Aksitinibin yapılan bir faz 2 çalışmasında 213 metastatik RCC hastası değerlendirilmiştir. Hastalara başlangıçta günde 2 defa 5 mg aksitinib verilmiştir. Dört haftalık tedavi sonunda hastalarda doz titrasyonu günde 2 defa 5, 7, 10 mg olacak şekilde yapılmıştır. Aksitinib günde 2 defa 5 mg altında alanlar çalışmada ayrı bir kol olarak değerlendirilmiştir.

Bütün hastalar beraber değerlendirildiğinde, hastalısız sağkalım 14.5 ay ve objektif yanıt oranı %48 olarak tespit edilmiştir. Aksitinib dozu ile yanıt arasında doğru orantı olduğu, doz arttıkça yanıt oranında arttığı görülmüştür. Aksitinibin en önemli yan etkisi hipertansiyondur. Hipertansiyon görülen hastalarda yanıt oranı görülmeyenlere göre daha yüksektir.

### **Lenvatinib**

Lenvatinib çoklu hedefli bir TKI'dir. İlk olarak diferansiye tiroid kanserlerinde standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılmıştır. Bir faz 2 çalışmada 153 metastatik RCC tanılı hastada lenvatinib everolimus kombinasyonu tek başına lenvatinib ve tek başın everolimusa karşı değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların tümü daha önce anti-anjiyojenik tedavi almış hastalardan oluşmuştur.

Kombinasyon kolu everolimusa göre hastaliksız sağkalım avantajı göstermiştir (medyan 14.6 aya karşı 5.5 ay, HR 0.40, 95%CI 0.24-0.68). Tek başına lenvatinibe göre de hastaliksız sağkalım açısından daha iyi sonuç vermiş, fakat istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (medyan 7.4 ay, HR 0.66, 95%CI 0.39-1.10). Kombinasyon kolunda everolimusa karşı istatistiksel anlamlı farkı olmayan bir üstünlük gösterilmiştir (medyan 25.5 aya karşı 15.4 ay, HR 0.55, 95%CI 0.30-1.01). Tek başına lenvatinib kolunda ise medyan sağkalım 18.4 ay olarak saptanmıştır.

### Sorafenib

Sorafenib, VEGF, FLT3, PDGF reseptör ve fibroblast büyüme faktörü reseptörü-1 (FGFR1)'i inhibe eden çoklu hedefli bir TKI'dır. Sorafenib çoğunlukla metastatik RCC hastalarında ikinci basamak tedavi çalışmalarında kullanılmıştır.

Daha önce tedavi almış metastatik RCC hastalarını içeren bir faz 2 çalışmada IFN- $\alpha$  ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tümör boyutlarında azalmaya neden olmasına ve yaşam kalitesinde artışa rağmen hastaliksız sağkalım farkı saptanmamıştır.

TARGET çalışması daha önce sitokin tedavisi almış 903 metastatik RCC hastasını içeren sorafenibin plasebo ile kıyaslandığı bir çalışmadır. Bu çalışmada sorafenib 400 mg günde 2 defa ile plasebo karşılaştırılmıştır ve Sorafenib kolunda plaseboya göre hastaliksız sağkalım avantajı gösterilmiştir (5.5 aya karşı 2.8 ay, HR 0.44, 95%CI 0.35-0.55). Genel sağkalım sorafenib kolunda daha iyi olmasına karşın istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (medyan, 17.8 aya karşı 15.2 ay, HR 0.88, 95%CI 0.74-1.04). Hastaların alt grupları incelendiğinde <70 hastalarda hastaliksız sağkalımın belirgin farklı olduğu saptanmıştır (26 haftaya karşı 14 hafta).

Aksitinibe karşı sorafenib kıyaslandığında aksitinib daha çok tercih edilmektedir. Bunun nedeni iki çalışmaya dayanmaktadır.

Çok merkezli daha önce tedavi almamış 288 metastatik RCC hastasının değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada aksitinibe (5 mg günde 2 defa) karşı sorafenib (400 mg günde 2 defa) karşılaştırılmıştır. Aksitinib kolunda istatistiksel anlamlı olmasa da hastaliksız sağkalımın (10 aya karşı 6.5 ay, HR 0.77, 95%CI 0.56-1.05) ve objektif yanıt oranının daha iyi olduğu saptanmıştır (%32'ye karşı %15). Bununla birlikte tedavi ilişkili toksiteler aksitinib kolunda daha fazla saptanmıştır.

AXIS çalışması daha önce tedavi almış 723 metastatik RCC hastasını kapsayan bir çalışmadır. Bu çalışmada hastalar aksitinibe karşı sorafenib koluna randomize edilmişlerdir. Aksitinib kolunda hastaliksız sağkalım avantajı gösterilmiştir (medyan, 8 aya karşı 6 ay, HR 0.66, 95%CI 0.55-0.78). Daha önce sitokin alanlar ve sunitinib alanlarda bu farkın belirgin olduğu saptanmıştır. Objektif yanıt oranı aksitinib kolunda daha iyi olduğu (%23 karşı %12) gösterilirken genel sağkalım farkı saptanmamıştır (medyan, 20 aya karşı 19 ay, HR 0.96, 95%CI 0.80-1.17).

Aksitinib kolunda grade 3/4 yan etki olarak hipertansiyon (%17), diyare (%11), ve yorgunluk (%10) tespit edilirken sorafenib kolunda el ayak sendromu (%17), hipertansiyon (%12), ve diyare (%8) tespit edilmiştir.

### mTOR Yolağı İnhibitörleri

Temsirolimusun metastatik RCC tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Hudes ve ark. yaptıkları çalışmada 626 daha önce tedavi almamış RCC hastası temsirolimusa karşı temsirolimus ile birlikte IFN- $\alpha$  kombinasyonu ve tek başına IFN- $\alpha$  kullanımına randomize edilmiştir. Bu çalışmada tek başına temsirolimus, tek başına IFN- $\alpha$  kullanıma göre genel sağkalım avantajı göstermiştir (10.9 aya karşı 7.3 ay, HR 0.73, 95%CI 0.58-0.92). Temsirolimus IFN- $\alpha$  kombinasyonunun ek yararı gösterilememiştir.

INTORSECT çalışmasında temsirolimusun sunitinib alıp progrese olan hastalarda sorafenibe göre dezavantajlı olduğu gösterilmiştir. Genel sağkalım bu hastalarda daha kısadır (medyan, 12.3 aya karşı 16.6ay, HR 1.31, 95%CI 1.05-1.63).

BEST çalışmasında, 361 daha önce hedefe yönelik tedavi almamış hasta tek başına bevasizumab, bevasizumab ile temsirolimus kombinasyonu, bevasizumab ile sorafenib kombinasyonu veya sorafenib ile temsirolimus kombinasyonuna randomize edilmişlerdir. Kombinasyonların hiç biri bevasizumabın tek başına kullanıma karşı hastaliksız sağkalım farkını gösterememiştir. Temsirolimuslu kombinasyonlar tek başına bevasizumabın kullanımına göre dezavantajlı olduğu gösterilmiştir.

## Everolimus

Everolimus oral olarak kullanılabilen bir mTOR inhibitörüdür. Bir faz 2 çalışması olan RECORD-3 çalışmasında daha önce hiç tedavi almamış 473 metastatik RCC hastası everolimusa karşı sunitinibe randomize edilmiştir. Everolimusun hastaliksız sağkalım dezavantajı gösterilmiştir (7.9 aya karşı 10.7 ay, HR 1.4, 95%CI 1.2-1.8). Sunitinib sonrası everolimusa kullanımına karşı everolimus sonrası sunitinib kullanımının hastaliksız sağkalım avantajı gösterdiği saptanmışlardır (21.1 aya karşı 25.8 ay).

İki büyük randomize çalışmada everolimus sonuçlarının kabozantinib veya nivolumabdan daha az etkili olduğu gösterilmiştir.

Yan etkiler açısından mTOR yolağı değerlendirildiğinde temsirolimus ile yaşamı tehdit eden hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Temsirolimus ve everolimus kullanan hastaların %0.5-5'inde pnömonitis tablosu gelişebilmektedir. mTOR inhibitörü başlanacak hastalarda tedavi öncesi akciğer grafisi veya toraks tomografisi çekilmesi önerilmektedir. Diğer sık görülen toksisiteler asteni, raş, anemi, anoreksi ve hiperglisemidir.

## KAYNAKLAR

1. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(5):391-400.
2. Lin Z, Zhang Q, Luo W. Angiogenesis inhibitors as therapeutic agents incancer: Challenges and future directions. *Eur J Pharmacol.* 2016 Dec 15;793:76-81.
3. Grabowski J, Glode A. Ramucirumab: A vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor with activity in several malignancies. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(13):957-68.
4. Strawn LM, McMahan G, App H, Schreck R, Kuchler WR, Longhi MP, Hui TH, Tang C, Levitzki A, Gazit A, Chen I, Keri G, Orfi L, Risau W, Flamme I, Ullrich A, Hirth KP, Shawver LK. Flk-1 as a target for tumor growth inhibition. *Cancer Res.* 1996;56(15):3540-5.
5. Covarrubias AJ, Aksoylar HI, Horng T. Control of macrophage metabolism and activation by mTOR and Akt signaling. *Semin Immunol.* 2015;27(4):286-96.
6. Sabatini DM. mTOR and cancer: insights into a complex relationship. *Nat Rev Cancer* 2006;6:729-34.
7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for 26. McDermott D, Pins MMJ, Flaherty K, advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* ;356(22):2271-81
8. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010 Sep 15;116(18):4256-65.
9. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10032):2008-16.
10. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Lopa SH, et al Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):359-64.
11. Struss WJ, Black PC. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *Urology.* 2017 Jan 12. pii: S0090-4295(17)30025-0.
12. Chamie K, Donin NM, Klöpfer P, Bevan P, Fall B, Wilhelm O, et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2016 Oct 27.

13. van Kuijk SJ, Yaromina A, Houben R, Niemans R, Lambin P, Dubois LJ. Prognostic Significance of Carbonic Anhydrase IX Expression in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2016 Mar 29;6:69.
14. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370:2103.
15. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28:2144.
16. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26:5422.
17. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28:2137.
18. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1061.
19. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115.
20. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3584.
21. Najjar YG, Mittal K, Elson P, et al. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2014; 50:1084.
22. Lee JL, Kim MK, Park I, et al. Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type Renal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol* 2015; 26:2300.
23. Bracarda S, Iacovelli R, Boni L, et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol* 2015; 26:2107.
24. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:1371.
25. Hutson TE, Bukowski RM, Rini BI, et al. Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2014; 110:1125.
26. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014; 370:1769.
27. Choueiri TK, Halabi S, Sanford B, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2016.
28. Rini BI, Melichar B, Ueda T, et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1233.
29. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:1473.
30. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:1280.
31. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1287.
32. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:552.
33. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271.
34. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:760.
35. Flaherty KT, Manola JB, Pins M, et al. BEST: A Randomized Phase II Study of Vascular Endothelial Growth Factor, RAF Kinase, and Mammalian Target of Rapamycin Combination Targeted Therapy With Bevacizumab, Sorafenib, and Temsirolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma—A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2804). *J Clin Oncol* 2015; 33:2384.

36. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4504).
37. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist* 2008; 13:1084.
38. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(4):354-366.



# Böbrek Tümörleri: Prognoz ve Hasta Takibi

# 13

İlke Onur KAZAZ, Ahmet Serdar TEOMAN

Böbrek hücreli kanserler tüm erişkin malign tümörlerinin %2-3 lük kısmını oluşturmanın yanı sıra ürolojik kanserler içinde en ölümcül seyredenidir. Genel olarak hastaların %30-40'ı bu nedenle ölmektedir. Dolayısıyla böbrek kanserli hastaların takibi ve prognozunun bilinmesi, hastalık nedenli ölümleri azaltmada etkili olacaktır.

Böbrek kanserlerinde anatomik, klinik, histolojik ve moleküler düzeyde bir dizi önemli prognostik faktörler, kansere özgü sağkalımda belirleyici rol üstlenmektedir. Patolojik evre, tümörün boyutu, tümör hücresindeki çekirdek derecesi ve histolojik alt tipler bağımsız prognostik faktörler olarak ele alınmış ve saptanmıştır. Ancak bunların tümünün toplu olarak değerlendirilmesinin, yapılan çalışmalarda ve analizlerde, güçlü veriler elde etmekte daha yararlı olacağı kanısına varılmıştır. Hasta ilişkili faktörlerden yaş, kronik böbrek hastalığı ve ek hastalıkların varlığı da sağkalımda önemli bir yere sahip olup böbrek kanserlerinde tedaviye yaklaşımı belirlemede göz önünde bulundurulmalıdır.

Localize olduğu düşünülen böbrek hücreli kanser olgularında bazı klinik bulgular kötü

prognoz için yol gösterici olarak bulunmuştur. Bunlar; vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı, klinik olarak semptomatik olmak, kötü performans durumu (ECOG PS) (**Tablo 1**). olarak sıralanabilir. Anemi, trombositoz, hiperkalsemi, albüminüri, yükselmiş serum alkalen fosfataz düzeyi, artmış C- reaktif protein düzeyi, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, laktat dehidrogenaz düzeyleri veya diğer paraneoplastik işaretler de kötü prognoza ve sonuçlara işaret eden diğer bulgular olarak saptanmıştır.

**TABLO 1.** ECOG Performans Durumu

Skor	Hastanın Performans Durumu
0	Tamamen aktif, hastalık öncesi performansında kısıtlama yok
1	Yorucu fizik aktivitesinde kısıtlanma var ancak hareketli ; hafif ev ve ofis işleri yapabilir
2	Kendisine bakabilir ancak aktivite yapamaz, zamanının yarısından çoğunda ayakta
3	Kendisine bakabilme kabiliyeti kısıtlı, zamanının yarısından çoğunda yatağa bağımlı
4	Kendisine bakamaz, tamamen yatağa bağımlı
5	Ölü

Bunlardan hiperkalsemi, anemi ve artmış sedimentasyon hızı gibi bazı bulgular bağımsız haberciler olarak lokalize böbrek kanserlerini işaret edebilmektedir.

Böbrek hücreli tümörlerde tek başına en önemli prognostik faktör patolojik evredir. (Tablo 2).

Yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağkalımların organa sınırlı hastalık için %70-90 arasında olduğu, perinefrik yağ doku veya böbrek sinüsü invazyonu (T3a) olduğunda ise sağ kalımın %10-20 oranında düştüğü gösterilmiştir. Perinefrik yağ dokusu invazyonu olan hastaların, 2009 TNM sınıflama sistemine göre T3a olarak kabul edilen venöz yayılımı olan hastalara göre metastaz riski ise daha yüksek bulunmuştur.

Birçok çalışmada doğrudan ya da hematogen yolla aynı taraf adrenal beze metastaz olması, sistemik hastalığa ilerlemenin bir işareti olarak görülmektedir. Bu nedenle 2009 TNM sınıflamasında T4/M1 olarak değerlendirilmektedir. Venöz yayılımın varlığı ise önceleri çok kötü prognoz olarak değerlendirilse de son yıllarda venöz trombüsü olan hastaların agresif cerrahi yaklaşımlarla kurtarılabildiği ve böbreğe sınırlı olması koşuluyla venöz trombüsü olan böbrek kanserli hastaların 5 yıllık sağ kalımlarının %45-69 arasında değişmekte olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Lenf nodu yayılımı veya sistemik metastaz ile venöz kanser trombüsü varlığında sağkalım süreleri kısalmakta; perinefrik yağ dokuya invazyonun da varlığında sağkalım beklentisi orta düzeylere gerilemektedir.

Tümör trombüsünün sefalik uzanımı olmasının prognostik önemi açısından tartışmalar hali hazırda mevcuttur. Bazı hastalarda hepatik venler ve ötesine uzanımın sağkalım açısından olumsuz olarak görülmesinin yanı sıra kanser böbrekte sınırlı olduğu halde sefalik kanser trombüsü uzanımının varlığının kötü prognoz göstergesi olamayacağı da savunulmaktadır. Damar duvarına invazyonun (T3c) damar trom-

**TABLO 2.** TNM 2010 Evrelendirme Sistemi

<b>T: Primer tümör</b>	
Tx	Tümör değerlendirilemiyor
T0	Tümör yok
T1a	Tümör ≤4cm ve böbrek içine sınırlı
T1b	Tümör >4 cm ve ≤7cm ve böbrek içine sınırlı
T2a	Tümör >7 cm ve ≤10cm ve böbrek içine sınırlı
T2b	Tümör>10 cm ve böbrek içine sınırlı
T3a	Tümör renal ven veya segmenter dalları içine yayılmış veya perirenal ve/veya renal sinüs yağ doku invazyonu gösteriyor ancak Gerota fasyasını aşmamış
T3b	Tümör diyafram altı vena kava içine yayılmış
T3c	Tümör diyafram üstü vena kava içine yayılmış veya vena kava duvarını tutmuş
T4	Tümör Gerota fasyasını aşmış(surrenal beze uzanım ve yayılım dahil)
<b>N: Bölgesel lenf düğümleri</b>	
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1	Bölgesel lenf düğüm/lerine metastaz mevcut
<b>M: Uzak Metastaz</b>	
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
<b>Evre Grupları</b>	
Evre I	T1N0M0
Evre II	T2N0M0
Evre III	T1/T2N1M0 T3NXM0
Evre IV	T4NXM0 TX NX M1

büsünün seviyesinden çok daha önemli bir prognostik faktör olduğu düşünülmektedir.

Sağkalımdaki düşüğe etki eden en önemli prognostik faktörlerinden ikisi lenf nodu metastazı ve sistemik metastazlardır. AJCC(American

**TABLO 3.** UCLA Integrated Staging System(UISS)' a göre 5 yıllık sağkalım süreleri

Risk Grupları	Lokalize böbrek hücreli tümörler	Metastatik böbrek hücreli tümörler
Düşük risk grubu	%97	%41
Orta risk grubu	%81	%18
Yüksek risk grubu	%62	%8

Joint Committee on Cancer)'nin TNM sınıflaması üzerinden 2001'den 2014'e kadar Ulusal Kanser Veritabanı'na girmiş metastatik böbrek hücreli tümör hastalarına göre belirlediği 5 yıllık sağkalım süreleri sırasıyla Evre I için %81, Evre II %74, Evre III %53 ve Evre IV tümörler için %8 olarak belirlenmiştir. UCLA Integrated Staging System için 1989-2005 arası tedavi edilen metastatik böbrek hücreli tümürlü hastalar üzerinden belirlenen hastalığa özgü sağkalım süreleri lokalize ve sistemik metastazlı böbrek hücreli tümörler için belirlenmiştir (**Tablo 3**). Hedefe yönelik tedavilerle günümüzde bu oranlar bir miktar daha yüksek saptanmaktadır.

Sistemik metastazları olan hastalarda diğer kötü prognostik belirteçler; performans durumu, metastaz sayısı ve yeri, anemi, hiperkalsemi, yükselmiş alkalin fosfataz veya laktat dehidrogenaz düzeyleri ve sarkomatoid histoloji olarak sıralanabilir. Kemik, beyin ve/veya karaciğer metastazları ve birden fazla metastaz sayısı daha kötü prognozla ilişkilidir. Bu faktörler metastatik hastalarda düşük, orta ve yüksek risk gruplarının belirlenmesi için etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Bu sayede hastaların sitoreduktif cerrahiden fayda görüp görmeyeceği konusunda bir fikir sahibi olunabilmektedir.

Hem organa sınırlı hem de metastatik böbrek hücreli tümörlerde en önemli prognostik faktörlerden birisi de kanser boyutudur. Giuliani ve arkadaşlarının 1990 da yaptığı bir çalışmada kitle çapının 5cm altında olduğu hastalarda

%84, kitle çapının 5-10 cm olduğu hastalarda %50, kitle çapının 10cm den büyük olduğu hastalarda %0 sağkalım oranları 5 yıllık süre için verilmiştir. Patard ve arkadaşlarının(2004) yaptığı bir diğer çalışmada ise; organa sınırlı olduğu bilinen böbrek hücreli pT1a(<4cm), pT1b(4-7cm) ve pT2(>7cm) kanserler için sırasıyla %90-%95, %80-%85 ve %75 oranlarında 10 yıllık sağkalım bildirilmiştir. Cleveland ve Mayo Klinikte de yapılan çalışmalar sonucunda nefron koruyucu veya radikal nefrektomi ile sonuçlanan pT1a kanserler için 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları %95'in üzerinde rapor edilmiştir.

Böbrek kanserleri için bir diğer prognostik faktör; kanser hücresindeki çekirdek farklılaşmasının derecesinin belirlenmesidir. Bunun için pek çok derecelendirme sistemi var olsa da patologlar tarafından yorumlama farkları nedeniyle özneliğin önüne geçilememektedir. Ancak prognoz açısından bilgi verdiklerinden bu derecelendirmeler önemli bir yere sahiptir. Böbrek kanserleri için genel kabul gören çekirdek farklılaşma derecesinin sınıflandırma sistemi; Fuhrman sınıflama sistemidir (**Tablo 4**). Fuhrman ve arkadaşlarının 1984'de yaptığı çalışmada derece 1'den 4'e dek çekirdek farklılaşmaları sınıflandırılmış ve sırasıyla 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; %64, %34, %31 ve %10 olarak bildirilmiştir. Bu seride organa sınırlı hastalık için en önemli prognostik faktörün çekirdek farklılaşma derecesi olduğu saptanmıştır. Derece 1 ve 2 düşük dereceli, derece 3 ve 4 ise yüksek dereceli olarak tiplendirilmiştir.

Histolojik alt tiplerden sarkomatoid farklılaşmanın olması, toplayıcı kanal kanserleri, böbrek medüller kanseri veya sınıflandırılmayan alt tipler kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Berrak hücreli karsinomun kromofob hücreli veya papiller tiplere oranla daha ölümcül olduğu bilinmekte olup papiller ve kromofob hücreli tümörlerin az farklılaşma gösteren tiplerinin daha ölümcül seyrettiği gözlenmiştir.

TABLO 4. Fuhrman Çekirdek Derecelendirme Sistemi

Derece	Çekirdek Boyutu	Çekirdek Şekli	Çekirdekçik
1	<10 mm	Yuvarlak, düzenli	Belirsiz
2	15mm	Düzensiz	Küçük
3	20mm	Düzensiz	Belirgin
4	>20mm	Pleomorfik	Belirgin, tek/çok

Multiloküle kistik, müsinöz ve içsi hücreli tipler ise daha yavaş seyirli olarak ortaya çıkmaktadır.

Böbrek kanserleri için birçok moleküler belirteç tanımlanmıştır ve bazılarının önemli prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. VHL geni tarafından düzenlenen ve pek çok berrak hücreli böbrek tümörlerinde aşırı ekspresyone edilen karbonik anhidraz-IX bunlardan biridir. Azalmış KA-IX ekspresyonunun doğrudan kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur ve bağımsız bir faktör olarak değerlendirilmiştir. B7-H1; T hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde görevli, immunglobulin benzeri bir immun supresif molekül olup, böbrek hücreli kanserlerin ilerlemesinde öngörücü olarak değeri saptanmıştır. Ki-67 ile belirlenen artmış proliferasyon indeksi de kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Diğer moleküller ve belirteçler arasında p53, VEGF ve reseptörleri ile survivin de sayılabilir.

Birçok araştırmacı bu faktörleri kullanarak birtakım nomogramlar belirlemiş ve prognoz tahmin edilebilmesinde katkı sağlamışlardır. Bu nomogramların tümü kullanılarak yapılan çok değişkenli analiz sonucunda hastalığı öngörmeye en etkili olan üç adet bağımsız prognostik faktör tespit edilmiştir. Bunlar; TNM evresi, performans durumu ve kanser farklılaşma derecesidir. Berrak hücreli böbrek kanserlerinde radikal nefrektomi sonrasında tekrarlamaya olasılığı ve sağ kalım oranlarını öngörmeye kullanılan bir başka skorlama sistemi de SSIGN skorlama sistemidir. Bu sistem; 1997 TNM evre-

si, kanser boyutu, Fuhrman derecelendirme sistemi ve kanserde nekrozun varlığını kapsayan bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sistemine göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk grubuna ayrılmaktadır. Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi (MSKCC)'nin yapmış olduğu postoperatif 5 yıllık sağkalımı belirten nomogramda ise tümör boyutu, 1997 TNM evrelemesi, tümör histolojisi ve semptomlar kullanılarak 5 yıllık sağ kalım oranları bildirilmiştir.

Günümüzde bu skorlama sistemleri ve nomogramlar literatürde destek bulmaktadır. Bu prognostik araçların geliştirilmesi ve yaygınlaşması ile böbrek hücreli kanser hastalarının takibi ve hastaların prognozunun öngörülmesinde fayda sağlayacaktır.

## HASTA TAKİBİ

Böbrek kanseri tedavisi sonrasında hasta takibinde bir ürolog postoperatif komplikasyonları, renal fonksiyonu, lokal rekürrensi, diğer böbrekteki rekürrensi ve metastaz gelişimini değerlendirmeli, takip etmeli ve varsa tanımlamalıdır. Bu nedenle hastanın bireysel riski hesaplanarak, küratif amaçlı cerrahi uygulamalar sonrası izlem için hangi tanısal yöntemin ne kadar sıklıkla kullanılacağı daha objektif olarak belirlenebilir.

Klinisyenler arasında herhangi bir takip konsensusu olmasa da hasta takibi belirli yöntemler ve tetkikler ile yapılmalıdır. Tüm hastalar için yoğun radyolojik tetkiklere gerek yoktur. Gerektiğinden fazla sık kontroller hem hasta ve

**TABLO 5.** Böbrek hücreli kanser tedavisinden sonra önerilen EAU takip takvimi

Risk Profili	Tedavi	Takip						
		6ay	1yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl	>5 yıl
Düşük	Sadece RN/PN	US	BT	US	BT	US	BT	Takipten çıkar
Orta	RN/PN/kriyo/RFA	BT	BT	BT	US	BT	BT	BT 2yılıda1
Yüksek	RN/PN/kriyo/RFA	BT	BT	BT	BT	BT	BT	BT 2yılıda1

Kriyo= kriyoterapi; BT= toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografisi; PN= parsiyel nefrektomi; RFA= radyofrekans ablasyon; RN= radikal nefrektomi; US= abdomen, böbrek ve renak yatağın ultrasonografisi

yakınlarının endişelenmesine hem de gereksiz maliyete yol açacaktır.

Rekürrens ve metastazlar çoğunlukla izlem amaçlı kullanılan laboratuvar ve radyolojik yöntemlerle saptanmaktadır. Genel izlem protokollerinde; öykü, fizik muayene, kan testleri, akciğer grafisi, abdominal USG gibi yöntemlerin yanı sıra BT ve MR yer almaktadır. EAU kılavuzuna göre akciğer röntgeni ve ultrasonografinin küçük metastazlar için duyarlılığı düşüktür. Bu tetkiklerle takip yapılacaksa bu kısıtlamaların bilinmesi elzemdir. Düşük riskli tümör hastalarında takip aralıkları hastanın radyasyon maruziyetine göre ayarlanabilir. Bu hastalarda radyasyon maruziyetini azaltmada manyetik rezonans görüntüleme (MR) kullanılabilir. Tekrarlama olasılığı orta veya yüksek olan grupta ise toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmalı, tekrarlayan radyasyon alımına sekonder belgin morbidite varsa göz önünde bulundurulmalıdır. Sınırlı özgüllüğü ve duyarlılığı nedeniyle böbrek hücreli kanserlerin takibinde ; pozitron emisyon tomografisi (PET), PET-BT, kemik sintigrafisi kendisine pek yer bulamamıştır. Takipte renal fonksiyonlar ve kardiyovasküler risk faktörlerinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında yer alan, önerilen hasta takibi ve kılavuzu şeması hastanın risk profiline göre değerlendirilmiştir. Düşük risk profiline sahip hastalar 5 yıl sonunda takipten çıkarılmış olup orta ve yük-

sek risk profiline sahip olan hasta grubuna ise 5 yıl sonunda 2 yılda bir BT önerisi getirilmiştir (**Tablo 5**).

EAU kılavuzlarında öneri düzeyi C olarak belirtilen önerilere göre böbrek hücreli kanserli hasta takibi, tekrarlama olasılığı temel alınarak düzenlenmelidir. Düşük riskli hasta grubunda BT/MR sıklıkla kullanılması gerekmektedir. Orta riskli hastalarda risk baz alınarak nomogramlarla BT/MR içeren yoğun takipler düzenli aralıklarla yapılmalıdır. Yüksek riskli hasta grubunda rutin olarak BT/MR görüntülemesi alınmalıdır. Nefron koruyucu cerrahiler >7cm tümörlere uygulanmış veya cerrahi sınır pozitifliğinde takip sıklaştırılmalıdır. Riskin belirlenmesi için var olan sınıflama sistemleri ve nomogramlar (SSIGN, UISS, MSKCC vb.) kullanılmalıdır.

Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ise hastaları aktif izlem, renal ablasyon ve nefrektomi (parsiyel/radikal) yapılan hasta gruplarına ayırmış ve risk ölçütlerine göre takip ve testler önermiştir. AUA 2013 kılavuzuna göre aktif izlem, radyofrekans(RF) ablasyon ve parsiyel/radikal nefrektomi yapılmış olan hastalarda öykü ve fizik muayene, lokal rekürrens veya metastatik hastalığı işaret eden semptom ve bulgulara göre yönlendirilmez. Laboratuvar testleri olarak kan üre azotu (BUN)/kreatinin ürik asit ve eGFR istenmeli, klinisyenin takdirine bağlı tam kan sayımı, laktat dehidrogenaz, karaciğer fonksiyon testleri, alkalin fosfataz ve kan kalsiyum

düzeyleri istenebilir. İlerleyici böbrek yetmezliği varlığı halinde nefroloji konsultasyonu istenmelidir. Hastada akut nörolojik bulgular varsa acil olarak kafa ve omurga bazlı BT/MR ile gözden geçirilmelidir. Yükselmiş alkalen fosfataz düzeyleri, kemik ağrısı gibi klinik semptomlar ve/veya radyolojik olarak kemik neoplazmını düşündüren bulguların varlığında kemik görüntülemesi yapılmalı; belirtilen durumlar haricinde kemik görüntülemesi yapılmamalıdır. Aktif izlemde önce, öncelikli olarak perkutan biyopsi göz önünde bulundurulabilir. RF ablasyon için hastalar tedavi öncesinde tanısal biyopsiye gitmelidir. RF ablasyon yapılmış olan hastalarda görüntüleme yeni tutulum, tedavi edilen alanın etrafında kontrast tutulumu, ablasyon yapılan alanın giderek büyümesi, lezyonun tedavi edildiği halde regrese olmaması, satelit lezyon varlığında tekrarlayan biyopsi yapılmalıdır. Bu durumda gözlem, yeniden RF tedavi veya cerrahi seçenekleri gözden geçirilmelidir.

Yine AUA kılavuzlarında aktif izleme kabul edilmiş olan hastalar için ilk 6 ay içerisinde abdomen BT/MR yaptırılmalı ve tümörün boyutunun ilerleyişine yönelik takip için en az yılda bir BT/MR görüntülemenin tekrarı önerilmektedir. Perkutan biyopsi ile kanıtlanmış renal hücreli kanser veya aktif izlemede progresyon izlenen tümör varlığında akciğer metastazlarını saptayabilmek amaçlı torax CT çekirilmelidir. RF ablasyon yapılmış olan hastalarda 3-6 ay içerisinde kontrastsız ve kontrastlı abdomen BT/MR çekirilmeli ve yılda bir kez toplam 5 yıl hasta takibi yapılmalıdır. 5 yıldan sonra hastanın takipten çıkarılması veya takip edilmesi klinisyenin kararıdır. RF ablasyona gidecek olan hastalarda düşük risk grubu renal hücreli kanser, onkositom, onkositik değişiklikler içeren tümör veya tanısal olmayan tümör varlığında hastalar 5 yıl boyunca akciğer metastazları için akciğer grafisi ile takip edilmelidir. 5 yılın sonunda toraks görüntülemesinin devamı hastanın bireysel risk

faktörleri ve tedavi başarısına göre şekillenebilir. Benign saptanan tümörler içinse akciğer görüntülemesi gerekmemektedir.

Radikal veya parsiyel nefrektomi yapılan düşük risk grubu hastalarda abdominal görüntülemenin operasyon sonrası 3-12 ay içerisinde BT veya MR ile yapılması AUA kılavuzlarında önerilmektedir. BT/MR temizse parsiyel nefrektomili hastalarda 3 yıl boyunca yılda bir kez abdomen USG/BT/MR görüntüleme yapılmalıdır. Radikal nefrektomide ise klinisyenin takdirine göre takip 12 aydan sonra devam ettirilebilir. Orta ve yüksek risk grubunda ise parsiyel ve radikal nefrektomili tüm hastalara BT/MR operasyonu takiben ilk 3-6 ay içerisinde gerçekleştirilmeli ve bundan sonra 3 yıl boyunca 6 ayda 1, sonrasında 5. yıla kadar yılda bir olarak devam ettirilmelidir. 5 yıldan sonra takip ise klinisyenin takdirine göre devam ettirilebilir. Nefrektomili hastalarda toraks görüntülemesi için düşük risk gruplu hastalarda ilk üç yıl akciğer grafisi ile yıllık izlem önerilmektedir. Orta ve yüksek risk gruplu nefrektomili hastalar için toraks BT ise abdominal görüntüleme ile benzer uygulanmalıdır.

Sonuç olarak kılavuzlar renal hücreli kanser takibinde hastanın ve hastalığın prognostik ve risk faktörlerine göre bireyselleştirilmiş takip önermektedir. Takip aşamasında belirli laboratuvar ve radyolojik testler ile nomogramların kullanılması kabul gören bir uygulamadır.

## KAYNAKLAR

1. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun A: Biology of renal cell carcinoma: changing concepts in classification and staging. *Semin Urol Oncol* 2001; 19:72-79.
2. Lane BR, Kattan MW: Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 35:613-625.
3. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al: A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166:63-67.
4. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al: A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005; 173:48-51.

5. Parker AS, Leibovich BC, Lohse CM, et al: Development and evaluation of BioScore: a biomarker panel to enhance prognostic algorithms for clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115(10):2092-2103.
6. Hollingsworth JM, Miller DC, Dunn RL, et al: Cost trends for oncological renal surgery; support for a laparoscopic standard of care. *J Urol* 2006; 176(3):1097-1101.
7. Berger A, Kamoi K, Gill IS, Aron M: Cryoablation for renal tumors: current status. *Curr Opin Urol* 2009; 19:138-142.
8. Srigley JR, Hutter RV, Gelb AB, et al: Current prognostic factors—renal cell carcinoma: workgroup no. 4. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997; 80:994-996.
9. Magera Jr JS, Frank I, Lohse CM, et al: Analysis of repeat nephron-sparing surgery as a treatment option in patients with a solid mass in a renal remnant. *J Urol* 2008; 179:853-856.
10. Thrasher JB, Paulson DF: Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 20:247-262.
11. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, et al: Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma—can the 2002 primary tumor classification be improved?. *J Urol* 2005; 173(3):716-719.
12. Kontak JA, Campbell SC: Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003; 30:467-480.
13. Uzzo RG, Cherullo EE, Myles J, et al: Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: implications for staging. *J Urol* 2002; 167:2392-2396.
14. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, et al: Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a?. *J Urol* 2005; 173:918-921.
15. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, et al: Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma—can the 2002 primary tumor classification be improved?. *J Urol* 2005; 173(3):716-719.
16. Wotkowicz C, Wszolek MF, Libertino JA: Resection of renal tumors invading the vena cava. *Urol Clin North Am* 2008; 35:657-671.viii
17. Libertino JA, Zinman L, Watkins E: Long term results of resection of renal cell cancer with extension into inferior vena cava. *J Urol* 1987; 137:21-24.
18. Zini L, Destrieux-Garnier L, Leroy X, et al: Renal vein ostium wall invasion of renal cell carcinoma with an inferior vena cava tumor thrombus; prediction by renal and vena caval vein diameters and prognostic significance. *J Urol* 2008; 179:450-454.
19. Negrier S, Escudier B, Gomez F, et al: Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Ann Oncol* 2002; 13:1460-1468.
20. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al: Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:454-463.
21. Patard JJ, Dorey FJ, Cindolo L, et al: Symptoms as well as tumor size provide prognostic information on patients with localized renal tumors. *J Urol* 2004; 172:2167-2171.
22. Crispen PL, Boorjian SA, Lohse CM, et al: Outcomes following partial nephrectomy by tumor size. *J Urol* 2008; 180:1912-1917.
23. Mian BM, Bhadkamkar N, Slaton JW, et al: Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol* 2002; 167:65-70.
24. Polascik TJ, Bostwick DG, Cairns P: Molecular genetics and histopathologic features of adult distal nephron tumors. *Urology* 2002; 60:941-946.
25. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al: Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23:2763-2771.
26. Bui MH, Seligson D, Han K, et al: Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9:802-811.
27. Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, et al: Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res* 2006; 7:3381-3385.
28. Bui MH, Visapaa H, Seligson D, et al: Prognostic value of carbonic anhydrase IX and Ki67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol* 2004; 171:2461-2466.
29. Zisman A, Pantuck J, Dorey F, et al: Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19:1649-1657.
30. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al: An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: The sign score. *J Urol* 2002; 168:2395-2400.
31. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P: A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001 Jul;166(1):63-7.





# Mesane Kanserleri: İnsidans, Etiyoloji ve Risk Faktörleri

# 14

Özgür Haki YÜKSEL, Ayhan VERİT

## Epidemiyoloji:

Bir kanserin insidans oranı bir yılda 100,000 kişide yeni tanı konulan kanser sayısı ile belirlenir. Prevalans oranı ise bir yılda 100,000 kişide, sadece yeni olgular değil, toplam kanser sayısıdır. Ürotelyal kanser çevre ve yaşa bağlı bir kanser olduğundan insidans ve prevalans oranları yaşla birlikte artarak yaşamın 8. on yılında en üst seviyesine ulaşmaktadır ve çevresel toksinler ile ürotelyal kanser oluşumu arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Amerikan Kanser Derneğinin en son istatistiklerine göre 2007 yılında, tüm kanserlerin %7'sini oluşturmaktadır ve tüm kanser ölümlerinin %3'ünden sorumludur. Önemlisi, 1990 ile 2004 yılları arasında hastalığın insidansındaki devamlı artışa rağmen, mesane kanseri mortalitesi %5 azalmıştır. Tüm kanserler dikkate alındığında bu süre içerisinde görülen kanser ölüm oranlarında kesin azalmaya mesane kanserlerinin %0.7 katkısı olmuştur. Mesane kanserine bağlı mortalite oranı önemli ölçüde azalmış olup, 1990 ile 2004 yılları arasında, erkek ve kadın her ikisinde kaydedilen mortalite oranında %18.4 düşüş saptanmıştır. Mesane kanseri Dünya genelinde 9. sırada görülen kan-

serdir ve 2002 yılında 357,000 olgu kaydedilmiştir. Ölüm nedenleri arasında ise 13. sırada bulunmaktadır ve Dünya genelinde 145,000 ölümden sorumludur. Daha yeni bir çalışmada ise; Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği'nde her yıl 180.000 yeni mesane tümörü tanısı konulduğu ve bu hastaların 50.000'inin kaybedildiği bildirilmiştir. Türkiye'de ise mesane kanseri erkeklerde tüm yaş grupları içerisinde 3. sırada, kadınlarda ise; erkeklere göre daha nadir görülmekte ve ilk 10 kanser türü arasında yer almamaktadır.

Mesane kanseri insidans oranlarında Dünya'da coğrafik bir farklılık vardır; Afrika'nın Güneyi ve Doğu Avrupa, Orta Doğu ve Kuzey Amerika'da en yüksek, Asya ve Afrika'nın gelişmemiş bölgelerinde en düşük oranda görülmektedir. Tüm mesane kanseri olgularının %63'ü gelişmiş ülkelerde, %55'i Kuzey Amerika ve Avrupa'da görülmektedir.

**Cinsiyet, ırk ve yaş farklılıkları:** Mesane kanseri tanısında erkek ve kadın için medyan yaş 70 yıl olup insidans ve hastalığa özgü mortalite yaş ile birlikte artmaktadır. Erkeklerde mesa-

ne kanseri gelişimi, kadınlardan 3- 4 kat daha fazladır. Tüm kanserler için Afrikan-Amerikan erkekler beyaz erkeklerden %19 daha yüksek insidans oranına ve %37 daha yüksek ölüm oranına sahip olmalarına rağmen ürotelyal kanser için beyaz erkeklerde insidans ve mortalite oranları Afrikan-Amerikalılara göre daha yüksektir. Afrikan-Amerikan kadınlarda ise tüm kanserler dikkate alındığında beyaz kadınlara göre insidans %6 daha düşükken, ölüm oranı %17 daha yüksek olmasına rağmen mesane kanseri beyaz kadınlarda, Afrikan-Amerikan kadınlara göre, kabaca 1.5 kat fazladır. Beyaz bir erkek yaşamı boyunca %3.7 oranında mesane kanseri gelişme riskine sahiptir; bu beyaz kadınlar veya Afrikan-Amerikan erkekler göre kabaca 3 kat ve Afrikan-Amerikan kadınlara göre 4.5 kat fazla olasılıktır. İnvaziv mesane kanseri gelişme riski yaşa bağlıdır. İnvaziv mesane kanseri insidans oranı erkekler için doğumdan 39 yaşına kadar %0.02 olup bu oran yaşla artarak 70 yaş ve üzeri %3.5'e yükselir. Kadınlarda mesane kanseri insidansı doğumdan 39 yaşına kadar %0.1; 70 yaş ve üzeri %0.99 oranındadır. Genelde adölesan ve genç erişkinler (40 yaşından küçükler) invazivden çok iyi diferansiye non-invaziv mesane kanseri geliştirmek eğilimindedir. Daha genç hastaların daha agresif hastalık geliştirme eğiliminde olduğu diğer pek çok kanserlerin aksine, mesane kanserinde karşıtı doğru gözükmektedir. Çünkü sıklıkla non-invaziv düşük grade tümörler ile karşılaşılmaktadır. Bununla birlikte mesane tümöründen evreye göre ölüm oranı tüm yaş gruplarında aynıdır.

**Mortalite:** Mısır'da mesane kanserine bağlı mortalite oranı, yüksek oranda görülen squamöz hücreli karsinomun agresif yapısı nedeniyle, Avrupa'dan 3, Kuzey Amerika'dan 8 kat daha yüksektir. Mesane kanseri mortalitesi özellikle 80 yaş üzerindekielerde en yüksektir ve 80 yaş üzerindeki erkeklerde kanser ölümlerinin

üçüncü en olağan nedenini oluşturmaktadır. Mortalite oranındaki bu artışın tümör biyolojisi veya hekim uygulamalarının yaşlılarda mesane kanseri ölümleri ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar tüm mesane kanseri ölümlerinin %31'inin, invaziv hastalıktan çok daha yaygın olarak noninvaziv hastalıkta, kaçınılabılır olduğunu hesaplamışlardır. Kemoterapi metastatik mesane kanserli hastalarda sağ kalım oranını artırmıştır. Lee ve arkadaşları mesane kanseri tanısı ile sistektomi yapılması arasında 12 haftadan fazla gecikmenin toplam ve kansere özgü sağ kalım oranlarını azalttığını rapor etmişlerdir. Bununla birlikte non-invaziv mesane kanserli hastalar için daha yoğun tedavi (intravezikal kemoterapi ve sistoskopi) daha iyi sağ kalım ve daha az invaziv tedavi gereksinimi ile bağlantılı bulunmamıştır.

### Etiyoloji ve Risk Faktörleri:

**Genetik:** Thelen ve Schaeuble ilk defa 1957 yılında ikizlerde ürotelyal papillom tespit ederek ailesel ürotelyal karsinomu rapor etmişlerdir. Bu bulgu, bugüne kadar zor olduğu kanıtlanan, ürotelyal kanserin kalıtsal formunu araştıran daha başka çalışmalara öncülük etmiştir. Mesane kanserli hastaların birinci derece akrabaları iki kat yüksek ürotelyal kanser gelişme riskine sahiptir, ancak ürotelyal kanser açısından yüksek riskli aileler relatif olarak nadirdir. Kalıtsal risk kadınlar ve sigara içmeyenler için daha yüksek gözükmektedir, fakat bu pasif içici aileler ile bağlantılı değildir.

Büyük bir olasılıkla, bir kişiyi karsinogenik etkiye daha duyarlı kılmak için kalıtsal olabilen ve bu şekilde mesane kanseri oluşum riskini artıran düşük genetik geçişli çeşitli genler vardır. Bunlar içerisinde en çok yorumlananlar; 9q32-q33 loküsünde bulunan ve özellikle KİOMK'leri ile ilişkilendirilen gen, kromozom 17'de bulunan p53 geni, kromozom 13'de bulunan retinoblastoma geni, kromozom 8'de

bulunan NAT-1 ve NAT-2 genleri ve ayrıca kromozom 11 ve 20'deki gen anomalileridir.

**Mesleki karsinojenler:** Cilt, akciğerler ve mesane mesleki karsinojenlerden etkilenen ana organlardır. Primer suçlu DNA'ya bağlanan aromatik aminlerdir. Tüm mesane kanserlerinin %20- 27'sinde bazı endüstriyel karsinojenlere maruziyet tespit edilmiştir. Boya ve kauçuk sanayinde çalışanlarında mesane kanseri oluşumuna katkıda bulunan kimyasal ajanlar arasında benzidin ve 2-naftilamin bulunmaktadır. Bu aminlerin aktivasyonu, popülasyonda selektif olarak salgılanan enzimler ile oluşur ve yukarıda NAT-2 ve GSTM1 polimorfizmlerinde belirtildiği gibi, bazı kişileri kanser oluşumunda daha duyarlı kılar. Mesane kanseri oluşumu ile ilgili 11 spesifik aromatik amin vardır. Mesane kanseri oluşumu ile ilgili diğer endüstriyel ajanlar polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), dizel egzoz ve boya maddeleridir. Çevresel karsinojenler inhalasyon veya ciltten absorpsiyon yolu ile sisteme girebilir ve mesane kanserine yol açabilir. Genelde endüstriyel maruz kalma ile mesane kanseri oluşumu arasında 10-20 yıl gibi uzun bir latent periyod vardır ve bunun için nedensel ilişkilerin kanıtlanması zordur. Endüstriyel çalışanlarda mesane kanseri oluşumunda toplam risk artışı %30'dur; tarım işçileri mesane kanseri oluşumunda en düşük, kauçuk işçileri en yüksek riske sahiptirler

**Sigara İçmek:** Tütün ürotelyal kanser oluşumunun bilinen ana nedenidir, özellikle sigara içmek erkekler ve kadınlardaki tüm ürotelyal kanserlerin sırası ile %60 ve %30'undan sorumludur. Sigara içmeye bağlı ürotelyal kanser gelişmesindeki relatif risk erkek ve kadında sırası ile 2.8 ve 2.73'dür. Sigara içmenin ürotelyal kanser gelişmesinde toplam 2-6 kat daha yüksek riski vardır ve sigara içmenin yoğunluğu ve süresi risk artışı ile doğrusal ilişkilidir, net plato seviye-

si yoktur. Bir kişinin günde 1-9 sigara içmesiyle 21'den fazla sigara içmesinin mesane kanserindeki relatif riskleri sırası ile 1.5 ve 5.4'dür. Ayrıca 1-10 yıl sigara içilmesiyle 40 yıldan daha uzun sigara içilmesinin mesane kanseri gelişmesindeki relatif riskleri ise sırası ile 1.2 ve 3.0'dür. Bir kişi 60 yıldan daha uzun sigara içtiğinde, hiç sigara içmeyen birine göre, 6 kat daha yüksek ürotelyal kanser gelişme riskine sahiptir. İçilen tütünün tipi, tütün içerisinde farklı karsinojenlerin olması nedeniyle, mesane kanseri oluşumu ile ilişkili gözükmemektedir. Siyah tütün daha fazla aromatik amin içerdiğinden sarı tütünden daha tehlikeli görünmektedir. Pasif sigara içicilerde mesane kanseri oluşum riski düşüktür ve sigara içmeyenlerden istatistiksel olarak farklı değildir. Önemlisi, sigaranın bırakılması ürotelyal kanser oluşumunda bir fark yaratmaz. Sigarayı 1-3 yıl önce bırakanlarda relatif risk 2.6'dır; 15 yıldan daha uzun süre önce bırakanlar ise mesane kanseri oluşumunda 1.1 relatif riske sahiptir. Sigara içmek erkeklerde mesane kanserinden tüm ölümlerin %30'undan sorumludur ve gelir düzeyi yüksek ülkelerdeki tüm mesane kanseri ölümlerinin %46'sını, düşük-orta gelir düzeyinde ülkelerdeki %28'inin nedenini oluşturmaktadır. Kadınlarda sigara içmek mesane kanseri ölümlerinin %13'ünden sorumludur, gelir düzeyi yüksek ülkelerde bu oran %29 olmasına karşın düşük-orta gelir düzeyli ülkelerde sadece %3 kadardır.

**Beslenme Faktörleri:** Pek çok metabolit idrar ile atılırlar ve özellikle mesanede ürotelyum ile uzun süre temas ederler; bu nedenle beslenme ürotelyal kanser oluşumunda rol oynar. Genelde Akdeniz diyeti en düşük ürotelyal kanser riskine sahiptir. Bir vaka-kontrol çalışmasında Akdeniz diyeti verilen grupta, muhtemelen artmış meyve ve sebze tüketimi nedeniyle, standart batı diyeti verilenlere göre daha az ürotelyal kanser görülmüştür. Meyve ve sebzelerin her

ikisi de detoksifikasyonda önemli birkaç aktif bileşeni içerirler. Bu bileşimler nitröz aminlerin detoksifikasyonunu modüle eden polifenoller, antioksidanlar ve enzimleri kapsar ve oksidatif hasarı önleyebilirler. Ürotelyal kanser oluşumunda önleyici etkiye sahip mikro besinler esas olarak vitamin A, C ve E'yi kapsayan antioksidanlar, selenyum ve çinkodur. Balık, pirinç ve tahıl ürotelyal kanser oluşumu üzerinde koruyucu veya zararlı etkilere sahip gözükmemektedir. Ürotelyal kanser oluşumuna yol açmak veya desteklemekle ilişkili bulunan beslenme faktörleri; tuzlanmış ve ızgara et, domuz eti, yüksek yağ içeriği, salamura sebzeler, soya ve baharatlardır. Kahve ve çay içenlerde ürotelyal kanser oluşumu orta derecede yüksektir, fakat bu kahve ve çay içenlerde aynı zamanda görülebilecek sigara içmek veya diğer diyet faktörleri ile ilişkili olabilir. Sigara içilmesinin aksine, kahve ve çay tüketiminin bariz yoğunluk veya süre ile direkt ilişkisi yoktur. Kahve ve çay hayvanlarda herhangi bir karsinojenik etkiye sahip gözükmemektedir, bununla birlikte bir çalışma batı NewYork'ta aşırı kahve tüketen, ancak sigara içmeyen kişilerde ürotelyal kanser oluşum riskinin iki kat arttığını göstermiştir. Diğer taraftan kahve ve çay tüketimi ile bağlantılı sigara içmeyenlere ait 10 çalışmanın birleştirilmiş analizi, kahve ve çay içenlerde kanser oluşum riskinde artış göstermemiştir. Sonuç olarak, kısmen kahve tüketimi ve sigara içilmesini, sigara ilişkisi olmadan meyve ve sebze tüketimini ve epidemiyolojik faktörleri içeren karıştırıcı etkiler ve ilişkiler nedeniyle, ürotelyal kanser oluşumu ile ilişkili beslenme faktörlerine ait tutarsızlıklar vardır. Bununla birlikte, doğrudan nedensel olmasa bile, sağlıklı bir diyet ile azalmış kanser riski arasında çok açık bir ilişki vardır.

**Sıvı Alımı:** Ürogenesis teorisi azalmış sıvı alımının daha az idrar üretimine ve idrar içerisindeki potansiyel karsinojenlerin daha yüksek yoğun-

lukta bulunmasına ve bunun sonucu mesane kanseri gelişme riskinde artışa yol açtığını belirtir. Bir meta-analiz sıvı alımı ve mesane kanseri riski üzerindeki çalışmaların yaklaşık %50'sinin ilişkinin varlığını, diğer %50'sinin ise ilişki saptamadığını ortaya koymuştur. Tartışmaya ek olarak, Vena ve arkadaşları kadınlarda artmış sıvı alımı ile mesane kanseri riskinde düşüş, erkeklerde ise tersini, bildirmişlerdir. Sonuç olarak, artmış sıvı alımının potansiyel karsinojenlerin mesane içerisinde yoğunluğunu ve kanser riskini azaltacağı akla uygun görünse bile, bu teoriyi destekleyen bilimsel veriler yetersizdir.

**Alkol:** Alkol tüketimi tüm kanserlerin %3.6'sını oluşturan; oral kavite, özefagus, karaciğer, laring ve memeyi tutan bazı kanserler ile ilişkilidir. Bununla birlikte son 20 yıldaki mevcut literatürün meta-analizinde alkol tüketimi ile mesane kanseri arasında bir ilişki görülmemiştir, toplam relatif risk 1.2 -erkeklerde 1.3 ve kadınlarda 1.0- bulunmuştur.

**Yapay Tatlandırıcılar:** Bazı hayvan çalışmalarında sakkarin ve siklamatin yüksek dozlarının mesane kanseri gelişmesini etkileyebileceğini göstermiştir. Bu çalışmaların sonuçları, hayvanlara verilen yüksek sakkarin ve siklamatin dozlarının ve bu bileşiklerin değişmiş yapılarının hayvan çalışmalarında görülen karsinojenik aktiviteyi etkileyebilecek olması nedeniyle tartışmalıdır. İnsanlardaki epidemiyolojik çalışmalarda yapay tatlandırıcı kullananlarda mesane kanseri riskinde artışa ait kanıt bulunmamıştır.

**Analjezik Suistimali:** Asetaminofen yaygın olarak kullanılan bir antipiretik ve analjezik olan fenasetinin aktif metabolitidir. Aşırı miktarlarda asetaminofen veya fenasetin kullanımları (15 yıllık süre içerisinde 5-15 kg) böbrek ve muhtemelen mesane kanseri risklerinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte bu çalışmalar analjezik kullanımının gerçek değerlendirme-

sinden ziyade ilaca maruz kalmayı araştıran görüşmelere ve anketlere dayanmaktadır. Kaye ve arkadaşları bir nested match vaka- kontrol çalışması yapmışlardır ve asetaminofen veya diğer nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç kullanımı ile mesane kanseri arasında ilişki bulmuşlardır

**İnflamasyon/İnfeksiyon:** İnfeksiyon kronik olarak *Schistosoma hematobium* ile enfekte hastalarda squamöz hücreli karsinom oluşumuna net olarak katkı sağlar. Human papillomavirüs (HPV) ile ürotelyal kanser oluşumu arasında olası bir bağ vardır. HPV iki onkoproteini, E6 ve E7'i kodlar. E6 mesane kanseri progresyonu ve oluşumunda role sahip TP53 ile etkileşir. Bir meta-analiz, HPV enfeksiyonu ile mesane kanseri arasındaki olası bir ilişkiyi, 1.3-4.1 güven aralığında 2.3 relatif risk bildirerek, desteklemektedir. Bununla birlikte HPV ve mesane kanseri arasındaki ilişki önemli olarak analiz yöntemine, verilerin istatistiksel incelemesine, enfeksiyonun kanıtlanmasına ve kişiler tarafından hatırlanan eğilimlere dayanır. BK polyoma virüsü yenidoğan hamsterlerde onkogeniktir ve memeli hücrelerini in vitro ölümsüzleştirir. BK virüsü kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda şiddetli hemorajik sistite yol açabilir; bununla birlikte BK virüsü enfeksiyonu ile ürotelyal karsinom arasında tutarlı bağ yoktur.

Bir kaç araştırmacı kronik bakteriyel enfeksiyonların mesane kanseri oluşumunda rol oynayabileceklerini öne sürmüştür. Klinik olarak kronik kateter kullanımı, taşlar ve enfeksiyonlar mesane karsinomu ile ilişkilidir, fakat neoplastik oluşumun mekanizması çok iyi anlaşılmamıştır. Etki mekanizması kronik üriner sistem enfeksiyonlarında üretilebilen nitrozaminler benzeri karsinojenler ile ilişkili olabilir. Bir hayvan modelinde üriner sistem enfeksiyonlu ratların 24 haftalık süre boyunca idrarlarında N1V-dietil-nitrozamin seviyelerinin yüksek ol-

duğu görülmüştür ve bu ürotelyal hiperplazi ve ürotelyumda erken neoplastik değişiklikler ile ilişkili bulunmuştur. Potansiyel karsinojenler, öncelikle *Escherichia coli* ve *Pseudomonas*'ın etkeni olduğu enfeksiyonlarda üretilmiştir. Yayınlanmış literatürün retrospektif gözden geçirilmesi, kronik üriner sistem enfeksiyonlarının herhangi bir üriner sistem enfeksiyonu olanlarda olmayanlara göre mesane kanseri gelişmesinde 14-16 kat relatif risk bildirerek, mesane kanseri ile ilişkili olduğunu telkin etmektedir. Bununla birlikte üriner sistem enfeksiyonları ile mesane riski arasındaki ilişkiyi araştıran prospektif çalışma bulunmamaktadır. Son olarak, Birleşik Devletlerden Ulusal Mesane Kanseri Çalışma Grubuna ait verilere dayalı geniş bir vaka kontrol çalışmasında üç veya daha fazla üriner enfeksiyonu geçirenlerde, geçirmeyenlere göre, mesane kanseri oluşumunda 4.8 kat relatif risk (CI, 1.9- 11.5) bildirilmiştir.

Geçirilmiş gonore enfeksiyonları ürotelyal kanser oluşumu ile ilişkili bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, sigara ve diğer olumsuz faktörlerin düzeltildiği bir vaka-kontrollü çalışmada ürotelyal kanser oluşumu için relatif risk 2.1-2.4 olarak bildirilmiştir. Prospektif bir çalışmada gonore öyküsü olan erkeklerde mesane kanseri oluşumu için 1.92 kat relatif risk (CI, 1.0-3.3) bulunmuştur. Geçirilmiş gonore enfeksiyonu, non-invazivden çok invaziv kanserler ile ilişkili görülmüştür.

**Radyasyon:** Ürotelyal kanser oluşumunda relatif riskler, erkekler için 1.63 ve kadınlar için 1.74'dür. Radyasyon sonrası ürotelyal kanser oluşumu yaşa bağlı değildir, fakat latent süre 15-30 yıldır. Radyasyonun mesane kanserine yol açabileceğinin bir başka kanıtı radyoterapi uygulanan prostat veya serviks kanserli hastalarda ürotelyal kanser riskinin artmasıdır. Hatta bir yılda altıdan fazla CT scan ile alınan radyasyon ikincil malignansiler ile birlikte.

Bununla birlikte radyasyon tedavisinin düşük dozları veya endüstriyel karsinojenlere maruz kalınması ile mesane kanseri oluşumu arasında ilişki yoktur. Üroloji teknisyenleri veya nükleer radyasyon çalışanlarında ürotelyal kanser riski yüksek değildir.

**Kemoterapi:** Mesane kanserine neden olduğu kanıtlanan tek kemoterapötik ajan siklofosfamittir. Mesane kanseri oluşum riski siklofosfamit tedavisinin süresi ve yoğunluğu ile doğrusal olarak ilişkilidir. Fosforamit mustard, siklofosfamit verilen hastalarda mesane kanserine yol açan pirimer mutajenik metabolittir.

## KAYNAKLAR

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58(2): 71-96.
- Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008 Sep; (218): 12-20.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007; 18(3): 581-592.
- Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013 Feb; 63(2): 234-41.
- Türkiye kanser İstatistikleri, Ocak 2014. <http://kanser.gov.tr>
- Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. *Oncologist.* 2007; 12(1): 20-37.
- Linn JF, Sesterhenn I, Mostofi FK, Schoenberg M. The molecular characteristics of bladder cancer in young patients. *J Urol* 1998; 159(5): 1493-1496.
- Wan J, Grossman HB. Bladder carcinoma in patients age 40 years or younger. *Cancer.* 1989; 64(1): 178-181.
- Parekh DJ, Jung C, O'Conner J, Dutta S, Smith ER Jr. Leiomyosarcoma in urinary bladder after cyclophosphamide therapy for retinoblastoma and review of bladder sarcomas. *Urology.* 2002; 60(1): 164.
- Morris DS, Weizer AZ, Ye Z. Understanding bladder cancer death: tumor biology versus physician practice. *Cancer.* 2009; 115(5): 1011-1020.
- Lee CT, Madii R, Daignault S. Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decreased disease specific and overall survival. *J Urol.* 2006; 175(4): 1262-1267.
- Hollenbeck BK, Ye Z, Dunn RL, Montie JE, Birkmeyer JD. Provider treatment intensity and outcomes for patient swith early-stage bladder cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(8): 571-580.
- Thelen A, Schaeuble J. Simultaneous occurrence of bladder papilloma in uniovular twins. *Z Urol.* 1957; 50(4): 188-195.
- Kiemeney LA. Hereditary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008 Sep; (218):110-115.
- Pollard C, Smith SC, Theodorescu D. Molecular genesis of non muscle invasive urothelial carcinoma. *Expert Rev Mol Med.* 2010; 25(12): 10
- Lopez-Beltran A, AlvarezKindelan J, Luque R. DBC1 locus in primary non invasive papillary urothelial neoplasm of low malignant potential and low grade urothelial carcinoma of the bladder and their associated normal urothelium. *J Pathol.* 2008; 215: 263-272
- Habuchi T. Structure and methylation-based silencing of a gene DBCCR1 within a candidate bladder cancer tumor suppressor region at 9q32-q33. *Genomics.* 1998; 48: 277-288
- Fletcher O, Easton D, Anderson K, Gilham C, Jay M, Peto J. Life time risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(5): 357-363.
- Guo Z, Linn JF, Wu G, Anzick SL, Eisenberger CF, Halachmi S, et al. CDC91L1 (PIG-U) is a newly discovered oncogene in human bladder cancer. *Nat Med.* 2004; 10(4): 374-381.
- Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet.* 2005; 366(9486): 649-659.
- Delclos GL, Lerner SP. Occupational risk factors. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008; (218): 58-63.
- Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Brinkman M, Zeegers MP. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008; (218): 64-78.
- Case RA, Hosker ME. Tumour of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales. *Br J Prev Soc Med.* 1954; 8(2): 39-50.
- Zeegers MP, Swaen GM, Kant I, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. *Occup Environ Med.* 2001; 58(9): 590-596.

25. Dryson E, Mannetje A, Walls C, McLean D, McKenzie F, Maule M, et al. Case-control study of high risk occupations for bladder cancer in New Zealand. *Int J Cancer*. 2008; 122(6): 1340-1346.
26. Boffetta P: Tobacco smoking and risk of bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008; (218): 45-54.
27. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008; 122(1): 155-164.
28. IARC working group. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2004; 83: 1-1438
29. Weir JM, Dunn JE Jr. Smoking and mortality: a prospective study. *Cancer*. 1970; 25(1): 105-112.
30. Burns PB, Swanson GM. Risk of urinary bladder cancer among blacks and whites: the role of cigarette use and occupation. *Cancer Causes Control*. 1991; 2(6): 371-379.
31. Burch JD, Rohan TE, Howe GR, Risch HA, Hill GB, Steele R, et al. Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure: a case-control study. *Int J Cancer*. 1989; 44(4): 622-628.
32. Brinkman M, Zeegers MP. Nutrition, total fluid and bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; (218):25-36
33. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL. Mediterranean dietary pattern in a randomized trial: prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Arch Intern Med*. 1998; 158(11): 1181-1187.
34. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M. Dietary patterns and risk of bladder cancer: a factor analysis in Uruguay. *Cancer Causes Control*. 2008; 19(10): 1243-1249.
35. Radosavljevic V, Jankovic S, Marinkovic J, Dokic M. Diet and bladder cancer: a case-control study. *Int Uro Nephrol*ç. 2005; 37(2): 283-289.
36. Balbi JC, Larrinaga MT, De Stefani E, Mendilaharsu M, Ronco AL, Boffetta P, et al. Foods and risk of bladder cancer: a case-control study in Uruguay. *Eur J Cancer Prev*. 2001; 10(5): 453-458.
37. Pelucchi C, Tavani A, La Vecchia C. Coffee and alcohol consumption and bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008; (218): 37-44.
38. Vena JE, Freudenheim J, Graham S, Marshall J, Ziellezny M, Swanson M, et al. Coffee, cigarette smoking and bladder cancer in western New York. *Ann Epidemiol*. 1993; 3(6): 586-591.
39. Sala M, Cordier S, Chang-Claude J. Coffee consumption and bladder cancer in non smokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries. *Cancer Causes Control*. 2000; 11(10): 925-931.
40. Braver DJ, Modan M, Chetrit A, Lusky A, Braf Z. Drinking, micturition habits, and urine concentration as potential risk factors in urinary bladder cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1987; 78(3): 437-440.
41. Vena JE, Graham S, Freudenheim J, Marshall J, Ziellezny M, Swanson M, et al. Drinking water, fluid intake and bladder cancer in western New York. *Arch Environ Health*. 1993; 48(3): 191-198.
42. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2006; 7(2): 149-156.
43. Sontag JM. Experimental identification of genitourinary carcinogens. *Urol Clin North Am*. 1980; 7(3): 803-814.
44. Cohen SM, Cano M, St John MK, Garland EM, Khachab M, Ellwein LB. Effect of sodium saccharin on the neonatal rat bladder. *Scanning Microsc*. 1995; 9(1): 137-147.
45. Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med*. 1985; 313(5): 292-295.
46. Kaye JA, Myers MW, Jick H. Acetaminophen and the risk of renal and bladder cancer in the general practice research database. *Epidemiology*. 2001; 12(6): 690-694.
47. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; (218): 79-84.





# Mesane Kanserleri: Klinik Görünüm, Tanı ve Evreleme Aşaması

# 15

Ali ÇİFT, Mehmet Özgür YÜCEL

## Bulgu ve Semptomlar

### *Hematüri*

En sık başvuru nedeni hematüridir. Üst ve alt idrar yollarının tümüyle değerlendirilmesi gerekir. Hematüri aralıklı olabileceği için, yapılan idrar analizinde eritrosit bulunmaması ürotelyal kanser olasılığını ortadan kaldırmaz. Makroskopik hematürisi olanlarda mesane kanseri saptanma oranı %13 – 34.5 arasında değişir. Mikroskopik hematüri saptanan hastaların %5-10'unda mesane kanserine rastlanır.

Özellikle, yüksek-riskli hastalarda (40 yaş üzeri, sigara kullanan/kullanmış, mesleki ortamda kimyasallarla temas eden, özgeçmişinde ürolojik hastalık veya tekrarlayan üriner enfeksiyonu olan, depolama işeme yakınmaları bulunan) tek bir idrar analizinde dahi mikrohematüri (>3 eritrosit/hpf) saptanması durumunda ayrıntılı ileri incelemelerin yapılması gereklidir.

### *Depolama semptomları*

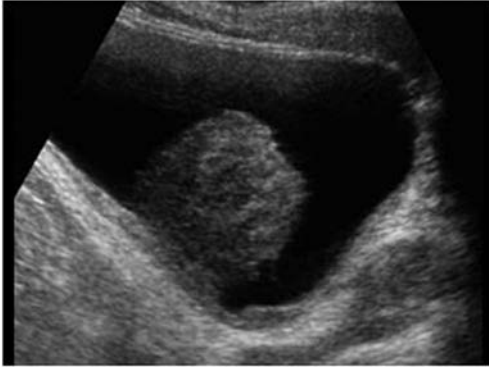
Sık idrar ihtiyacı, ani sıkışıklık hissi ve benzeri “Depolama” alt üriner sistem semptomları olan

hastalarda Karsinoma insitu (CIS)'dan şüphelenebilir.

“Depolama” alt üriner sistem semptomları olan hastalarda eğer aktif enfeksiyon veya diğer bir ürolojik tanı bulunmadığı durumlarda mutlaka mesane kanseri olasılığı düşünülmelidir.

### **Fizik muayene**

Kas invazyonu göstermeyen mesane kanserinde (KİOMK), tipik olarak fiziksel muayene bulgusu olmaz. Nadir olgularda, abdominal, pelvik, rektal veya bimanuel muayenede kitle palpe edilebilir. Böyle bir durumda bimanuel muayene bulguları hastalık evrelendirilmesinde bir veri olabilir. Ayrıca kadınlarda anterior vajinal duvar ve erkeklerde prostat muayenesi lokal invazyon konusunda bilgi verebilir. Ancak bimanuel muayene bulguları ile sistektomi sonrası Pt evresi arasında izlenen uyumsuzluk (%11 klinik yukarı evreleme ve %31 klinik aşağı-evreleme) göz önünde bulundurularak bimanuel muayenenin dikkatle yorumlanması önerilmektedir.



**Resim 1.** Mesane tümörünün ultrasonografik görünümü

## Görüntüleme Yöntemleri

### Ultrason (US)

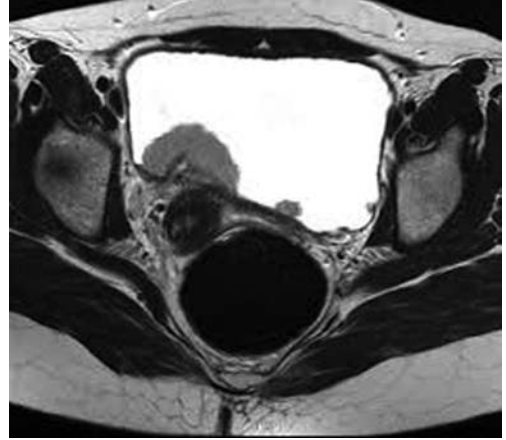
Transabdominal ultrasonografi (US) böbrek kitlelerinin tanımlanmasına, hidronefrozun saptanmasına ve mesanedeki intraluminal kitelerin görüntülenmesine izin verir (**Resim 1.**).

### Bilgisayarlı tomografi ürografisi ve intravenöz ürografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve ürografi, üriner sistemdeki papiller tümörleri saptamak için kullanılır ve dolun defektlerini veya hidronefrozu gösterebilir. İntravenöz ürografi (IVÜ), BT mevcut değilse alternatif olabilir. BT ürografi, kasa invaziv mesane kanserleri ve üst üriner



**Resim 2.** Mesane tümörünün CT görünümü



**Resim 3.** Mesane tümörünün MR görünümü

sistem ürotelyal kanserlerinde lenf nodu tutulumu ve komşu organların durumu hakkında IVÜ'dan daha fazla bilgi vermektedir (**Resim 2**).

Mesane tümörü tespit edildikten sonra bazal BT ürografisi veya IVÜ yapılması gerekliliği, elde edilen önemli bulguların görülme sıklığının düşük olması nedeniyle yine de standart yaklaşım haline gelmemiştir.

### Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Radyasyon veya iyotlu kontrast maddenin kontrendike olduğu durumlarda BT ürografi uygulanamayan hastalarda endikedir. MRG'nin duyarlılığı, <2 cm tümörler için %75'tir. Gadolinium esaslı kontrast madde ile MRG'nin kullanımı, nefrojenik sistemde fibrozis riski nedeniyle ciddi böbrek yetmezliği (<30 mL / dk kreatinin klirensi) olan hastalarda tercih edilmemelidir (**Resim 3**).

### İdrar sitolojisi

Mesane lümenine dökülen kanser hücreleri için işeme idrarı veya mesane yıkama örneklerinin incelenmesi, yüksek dereceli tümörlerde

**TABLO 1.** Tümör belirteçlerin özeti (BTA=Bladder tumour antigen, Mesane tümörü antijeni, LE: Kanıt Düzeyi)

Belirleyiciler	Duyarlılık (%) (Genel)	Özgüllük (%) (Genel)	Duyarlılık (%) (High grade)	LE
UroVysion (FISH)	30-86	63-95	66-70	2b
Microsatellite analysis	58-92	73-100	90-92	1b
Immunocyt/uCyt+	52-100	63-79	62-92	2a
Nuclear matrix Protein 22 (NMP22)	47-100	55-98	75-92	2a
BTA stat	29-83	56-86	62-91	3
BTA TRAK	53-91	28-83	74-77	3
Cytokeratins	12-88	73-95	33-100	3

yüksek duyarlılığa (%84) sahip olmakla birlikte, G1 ve düşük dereceli tümörlerde düşük duyarlılıktadır (%16). Buna karşın CIS algılamadaki duyarlılık %28-100'tür. Sitoloji, özellikle G3 / CIS malignite varsa, sistoskopi için bir yardımcı olarak yararlıdır. Pozitif idrar sitolojisi üriner sistemin herhangi bir yerinde ürotelyal bir tümörü işaret edebilir; ancak, negatif sitoloji bir tümörün varlığını dışlamaz.

### Tümör belirteçleri

İdrar sitolojisinin düşük sensitivitesinden dolayı çok sayıda tümör belirteci geliştirilmiştir. Bu belirteçlerin hiçbiri tanı veya takip için rutin uygulama veya klinik kılavuzlarda kabul edilmiştir. Birkaç laboratuvar / merkezde ve yeterli

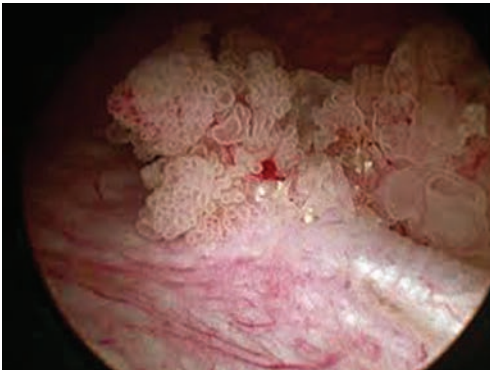
sayıda hasta ile değerlendirilen bazı tümör belirteci testleri **Tablo 1'de** listelenmiştir.

### Sistoskopi

Mesane kanseri tanısı, mesanenin sistoskopik muayenesi ve rezeke edilen dokunun histolojik değerlendirmesine bağlıdır. CIS tanısı ise sistoskopi, idrar sitolojisi ve birden fazla mesane biyopsisinin histolojik değerlendirmesinin kombinasyonu ile konulur (**Resim 4**).

### Özet olarak KİOMK'nin birincil değerlendirmesi için öneriler;

- Hasta öyküsü alınmalıdır
- Böbrek ve mesane US, hematüri hastalarında ilk inceleme sırasında kullanılmalıdır
- KİOMK'nin başlangıç tanısı konduğunda, seçilmiş vakalarda BT ürografisi (veya IVÜ) yapılmalıdır (örn., Trigonda, birden fazla veya yüksek riskli grupta bulunan tümörler).
- Sistoskopi mesane kanseri düşünülen, semptomatik tüm hastalara önerilir. Sitoloji veya başka herhangi bir non-invaziv test ile değiştirilemez.
- Sistoskopi tümörün tüm makroskopik özelliklerini (yer, boyut, sayı ve görünüm) ve mukozal anormallikleri tanımlamalıdır. Bir mesane diyagramı önerilir
- İşeme idrar sitolojisi, yüksek dereceli tümörü saptamak için sistoskopiye bir yardımcı olarak önerilmektedir.

**Resim 4.** Mesane tümörünün sistoskopik görünümü

- *Sitoloji yeterli miktarda fiksasyonla taze idrarla yapılmalıdır. Sabah idrarı, sitolizin sık varlığı nedeniyle uygun değildir.*

### **TURM ve / veya Biyopsi Aşamaları**

TURM sistematik olarak bireysel adımlarla gerçekleştirilmelidir

- *Anestezi altında bimanuel palpasyon*
- *Tüm üretranın muayenesi ile görsel kontrol altında rezektoskopun yerleştirilmesi*
- *Mesanenin tüm ürotelyal kısmın muayenesi*
- *Prostatik üretradan biyopsi (eğer endikasyon var ise)*
- *Soğuk (cold-cup) mesane biyopsileri (eğer endikasyon var ise)*
- *Tümör rezeksiyonu*
- *Cerrahi rapor formülü*
- *Patoloji değerlendirmesi için numunenin kesin tanımlanması.*

### **Yeni tümör görüntüleme yöntemleri**

#### **Fotodinamik teşhis (floresan sistoskopi)**

Fotodinamik tanı, 5-aminolaevulinik asit (ALA) veya hexaminolaevulinik asitin (HAL) intravezikal instilasyonundan sonra mor renkli ışık kullanılarak gerçekleştirilir. Floresan kılavuzlu biyopsi ve rezeksiyonun malign tümörlerin, özellikle de CIS saptanması için geleneksel prosedürlerden daha duyarlı olduğu onaylanmıştır. Sistematik bir derleme ve meta-analizde, Fotodinamik tanının, hem hasta düzeyinde (%92 vs %71) hem de biyopsi seviyesinde (%93 vs %65) yapılan analizlerde beyaz ışıklı endoskopiden daha yüksek sensitiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.

#### **Dar band görüntüleme**

Dar bant görüntüleme (NBI), normal ürotelyum ve hiper-vasküler kanser dokusu arasındaki kontrast artımından yararlanılarak kullanılan

bir yöntemdir. Floresan sistoskopi ile kıyaslandığında öncesinde mesane instilasyonu gerektirmemesi avantaj olarak sayılabilir. Tanı aşamasında kullanımına ek olarak TURM esnasında da kullanımına ait veriler vardır. Öncül çalışmalarda; NBI rehberli biyopsi ve rezeksiyon ile daha yüksek oranda tümör saptanma şansı yakalanmasına rağmen nüks oranının azaltılması konusunda net verilere bulunmamaktadır.

### **İkinci rezeksiyon**

Ta, T1 lezyonlarda ilk TURM'den sonra rezidüel tümör riski ortaya konmuştur. T1 tümörü rezeksiyonundan sonra %33-55 ve TaG3 tümörü rezeksiyonundan sonra %41.4 rezidü tümör bulunabileceği rapor edilmiştir. Dahası, tümör genellikle başlangıçtaki rezeksiyonda düşük evrededir. Başlangıçta T1 tümörün ikinci rezeksiyonu ile kas invaziv hastalığın saptanma olasılığı %4-25 arasında değişir ve ilk rezeksiyonda kas yoksa %45'e yükselir. Ta, T1 yüksek dereceli tümör ve T2 tümörü tedavisi tamamen farklıdır. Bu nedenle doğru evreleme önemlidir. İkinci bir TURM'nin nüksüz sağkalımı artırabileceği ve prognostik bilgi sağlayabileceği gösterilmiştir. Bu argümanlara dayanarak, seçilmiş vakalarda ikinci bir TURM önerilmektedir. Bu olgular ;

- İnkomplet başlangıç TURM sonrasında
- Yüksek riskli hastalarda ilk rezeksiyonda kas örneklenememiş olgularda
- Tüm T1 tümörler
- Primer CIS hariç tüm G3 tümörlerinde.

Zamanlama olarak ise; ilk rezeksiyon sonrası 2-6 hafta içinde ikinci bir TURM uygulanmalıdır.

### **KİOMK Histolojik Derecelendirmesi**

2004'te Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP), ürotelyal karsinomların yeni bir histolojik sınıflandırmasını yayınladı; bu da, daha eski 1973 DSÖ sı-

**TABLO 2.** Mesane Kanseri 2009 TNM Sınıflandırması**DERECELEME VE SINIFLAMA SİSTEMLERİ****Tümör, Nod, Metastaz Sınıflaması (TNM)****T - Primer Tümör**

TX Primer tümör tespit edilemeyen

T0 Primer tümör yok

Ta Non invaziv papiller karsinom

T1 Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş

T2 Tümör kası invaze etmiş

• T2a Tümör süperfişyal kası invaze etmiş

• T2b Tümör derin kası invaze etmiş

T3 Tümör perivezikal dokuyu invaze etmiş

• T3a Mikroskopik olarak

• T3b Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle mevcut)

T4 Tümör bunlardan herhangi birine invaze: Prostatik stroma, seminal vezikül, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar.

• T4a Tümör prostatik stroma, seminal vezikül, uterus veya vajinayı invaze etmiş.

• T4b Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı invaze etmiş

**N - Lenf düğümleri**

NX Bölgesel lenf düğümleri tespit edilemiyor

N0 Bölgesel lenf düğümleri invazyonu yok

N1 Gerçek pelviste 1 adet lenf düğümü metastazi (hipogastrik, obturator, eksternal iliyak veya presakral)

N2 Gerçek pelviste birden çok lenf düğümü metastazi (hipogastrik, obturator, eksternal iliyak veya presakral)

N3 Ana iliyak lenf düğümü veya düğümlerine metastaz

**M - Uzak metastaz**

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

**TABLO 3.** 1973 DSÖ derecelendirmesi

Ürotelyal papilloma

Grade 1: İyi diferansiye edilmiş

Grade 2: Orta derecede farklılaşmış

Grade 3: Zayıf derecede farklılaşmış

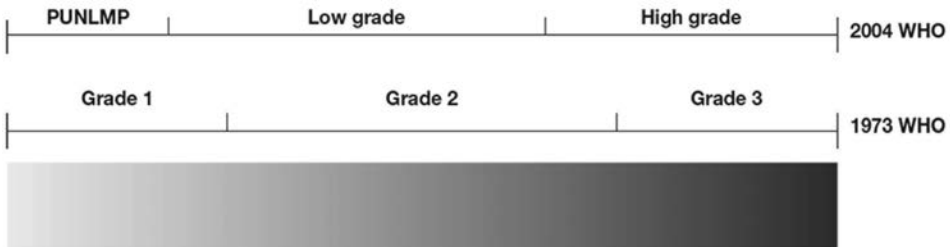
**TABLO 4.** 2004 DSÖ derecelendirme sistemi [papiller lezyonlar]

- Ürotelyal papilloma (tamamen benign lezyon)
- Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (PUNLMP)
- Düşük dereceli (LG) papiller ürotelyal karsinom
- Yüksek dereceli (HG) papiller ürotelyal karsinom

nıflamasına göre bireysel kategoriler arasında farklı bir hasta sınıflandırması sağladı (**Tablo 3, 4, Şekil 1**). Yakın zamanda, DSÖ derecelendirmesi sınıflandırmasının bir güncellemesi yayımlandı ancak aşağıdaki talimatlar hala 2004 WHO sınıflamasına dayanmaktadır.

**Karsinoma in situ ve sınıflandırması**

CIS düz, yüksek dereceli, invaziv olmayan bir ürotelyal karsinomdur. Sistoskopide gözden kaçabilir veya biyopsi yapılmaz ise inflamatuvar bir lezyon olarak düşünülebilir. CIS genellikle multifokaldır ve mesanede, aynı zamanda üst üriner sistem, prostatik kanallar ve prostatik üretra da ortaya çıkabilir.

**Şekil 1.** WHO 1973 ve 2004 sınıflandırmalarının karşılaştırılması

## CIS'in klinik türüne göre sınıflandırılması:

- **Primer:** Daha önce veya eşzamanlı papiller tümör bulunmayan ve daha önce CIS olmayan izole CIS
- **Sekonder:** Daha önce CIS olmayan bir tümörü olan hastaların takip sırasında saptanan CIS
- **Eşzamanlı:** Mesanedeki başka ürotelyal tümör varlığında CIS.

## Düz lezyonlar için DSÖ 2004 histolojik sınıflandırması

- Belirsiz malign potansiyelin ürotelyal proliferasyonu (atipik veya papiller olmayan düz lezyon)
- Reaktif atipi (atipili düz lezyon)
- Bilinmeyen önemi olan atipi
- Ürotelyal displazi
- Ürotelyal CIS daima yüksek derecelidir

## Ek patoloji parametreleri

Retrospektif çalışmaların bir meta-analizine göre, TURM örneklerinde lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığı patolojik üst evreleme riski ile bağlantılı bulunmuştur. Lenfovasküler invazyonun T1 tümörlerinde olumsuz bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Ürotelyal karsinomanın bazı varyantlarının (mikro papiller, plasmositoid, iç içe geçmiş, sarkomatoid, mikrokistik, skuamöz ve ürotelyal karsinomanın adeno varyantları vs.) kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Moleküler belirteçler, özellikle de FGFR3 mutasyon durumu umut verici olmakla birlikte, daha fazla geçerliliğe ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K Microscopic haematuria: urological investigation using a standard protocol. Br J Urol. 1996; 78(5):691-698.

2. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powel PH, Neal DE A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. J Urol. 2000; 163(2):524-527.
3. Edwards TJ, Dickinson AJ, Gosling J, McInerneyPD, Natale S, McGrath JS. Patient-specific risk of undetected malignant disease after investigation for haematuria, based on a 4-year follow-up. BJU Int. 2010; 107(2):247-252.
4. Mishriki SF, Nabi G, Cohen NP. Diagnosis of Urologic Malignancies in Patients with Asymptomatic Dipstick Hematuria: Prospective Study with 13 Years' Follow-up. Urology 2008; 71(1):13-16.
5. Davis R, Jones SJ, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microscopic hematuria in adults:AUA Guideline J Urol. 2012; 188(6):2473-2481.
6. Ploeg, M, Kiemeney LA, Smits GA, Vergunst H, Viddeleer AC, Geboers AD et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. Urol Oncol. 2012; 30(3):247-251.
7. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multistage CT urography techniques: Many roads lead to Rome. Eur Radiol. 2006; 16(12):2670-2686.
8. Goessl, C, Knispel HH, Miller K, Klan R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? J Urol. 1997; 157(2):480-481.
9. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huquet J, Segerra J, Ribal MJ, Alcazar A et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. J Urol. 2005; 174(3):859-861.
10. Holmäng, S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Johansson SL. Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. J Urol. 1998; 160(1):45-48.
11. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, King BF, Leibovich BC, Stanley DW et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. J Urol. 2010; 183(4):1330-1365.
12. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. Urol Oncol. 2015; 33(2):66 e25-31.
13. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. Mod Pathol. 2009; 22(2):53-59.
14. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. Urology 2005; 66(6):35-63.

15. Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol.* 2003; 169(6):1975-1982.
16. Agarwal PK, Black PC, Kamat AM. Considerations on the use of diagnostic markers in management of patients with bladder cancer. *World J Urol.* 2008; 26(1):39-44.
17. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, Akdas A, Jakse G, Herr HW et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol.* 1995; 2 Suppl 2:8-22.
18. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, Haeberle L, Engenhäuser 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):E76-79.
19. Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int.* 2008; 102(9):1242-1246.
20. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA et al. 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(5):523-531.
21. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. 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(5):843-849.
22. Mariappan P, Finney SM, Head E, Somani BK, Zachou A, Smith G et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int.* 2012; 109(11):1661-1673.
23. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol.* 2012; 62(1):118-125.
24. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2005; 48(5):760-763.
25. Huguet J, Crego M, Sabaté S, Salvador J, Palou J, Vilavicencio H. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol.* 2005; 48(1):53-59.
26. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011; 27(1):3-10.
27. Cauberg EC, Kloen S, Visser M, de la Rosette JJ, Babjuk M, Soukup V et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology* 2010; 76(3):658-663.
28. Brausi M<sup>1</sup>, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA et al. 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(5):523-531.
29. Zheng C, Lu Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2012; 110(11):E680-687.
30. Grimm MO<sup>1</sup>, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol.* 2003; 170(2):433-437.
31. 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(5):1641-1644.
32. Sfakianos JP, Kim PH, Hakimi AA, Herr HW. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 2014; 191(2):341-345.
33. Bishr M, Lattouf JB, Latour M, Saad F. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J.* 2014; 8(5-6):E306-310.
34. Sobin LH, et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th Edn. Wiley-Blackwell. 2009. 262
35. 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(12):1435-1448.

36. Sauter G., et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. IARCC Press: Lyon. 2004.
37. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th edn. 2016, Lyon, France.
38. MacLennan, GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol.* 2007; 51(4):889-898.
39. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology.* 2005; 66(6):90-107.
40. Cho KS, Seo HK, Joung JY, Park WS, Ro JY, Han KS et al. Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol.* 2009;182(6):2625-2631.



# TUR-M Teknik Detaylar

# 16

Ömer Onur ÇAKIR, Atilla SEMERCİÖZ

## Mesane Tümörünün Endoskopik Tedavisi

Bu yazıda güncel kitabi bilgiler ve Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu 2017 güncellemeleri derlenmiştir.

Mesane tümörünün transüretal rezeksiyon (TUR-M) tekniği, endoskopik yolla mesane içerisindeki tümörün rezeksiyonu olarak tanımlanır. Mesane kanserinin başlangıç tedavisinde halen "Altın Standart" yöntem olarak kabul edilmektedir.

Bölgesel ve genel anestezi altında uygulanabilen bu teknik; görünen tümör odaklarının endoskopik yolla rezeksiyonuna ve tümörün patolojik değerlendirilmesine olanak sağladığı için hem tedavi hem de tanı amacı ile kullanılmaktadır.

## Operasyon Öncesi Hazırlık

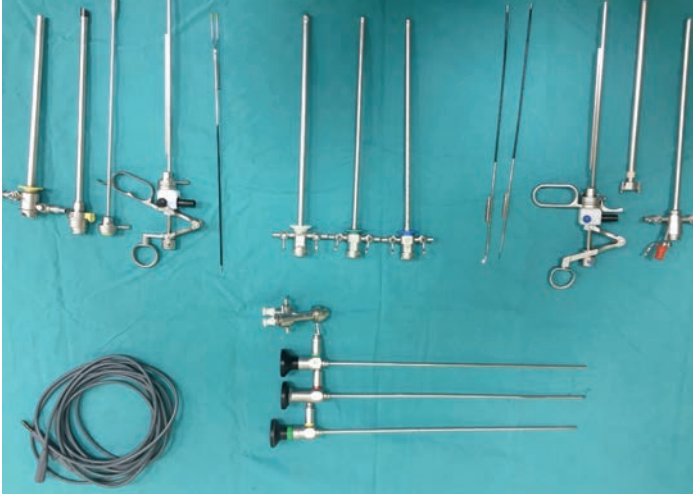
TUR-M'ye başlamadan önce yüksek dereceli hastalık ihtimalini belirlemek için başlangıçta üriner sitoloji incelenmesi için örnek alınmalıdır.

Operasyon öncesi ve rezeksiyon sonrasında mesanenin bimanuel muayenesi unutulmaması gereken önemli bir detaydır. Bu amaçla çok

küçük tümörü olan hastalar dışındaki vakalarda, hastanın boyanıp steril saha sağlanması için örtünmesinden hemen önce, anestezi altında dominant elin işaret parmağı rektal yolla yerleştirilirken eş zamanlı olarak diğer el ile mesane suprapubik bölgeden palpe edilir (**Resim 1**). Me-



**Resim 1.** Anestezi ile Bimanuel Muayene.



**Resim 2.** Rijit Sistoskop, Monopolar Rezektoskop Seti.

sanenin fiksasyonu veya rezeksiyon sonrasında hala palpe edilebilen bir kitlenin olması ileri evre hastalığı aklı getirir. Modern görüntüleme tekniklerinin gelişip yaygınlaştığı günümüzde bimanuel muayeneye gerekli önemin verilmediği ve hatta çoğu zaman unutulduğu da bir gerçektir.

### Gerekli Ekipman

İşleme başlamadan önce her endoskopik girişim öncesinde olduğu gibi titiz bir masa hazırlığı şarttır. Masada steril olarak;

- Endokamera-video görüntüleme sistemi
- Flexibl sistoskop / Rijit sistoskopi seti
- Sete uyumlu değişik derecelerde optik lensler (0°, 12°, 30°, 70° ve 120°)
- Monopolar koter sistemine uygun daimi akımlı rezektoskop seti, kesici ve koagülasyon lupları (**Resim 2**)
- Monopolar koter seti, Steril distile su veya %1.5 Glisin solüsyonu veya %5 Mannitol solüsyonu (**Resim 3**)
- Bipolar / Plazmakinetik koter sistemine uy-



**Resim 3.** Monopolar Koter ve İrrigasyon Solüsyonu (%5 Mannitol)



**Resim 4.** Rijit Sistoskop, Plazmakinetik Rezektoskop Seti



**Resim 5.** Plazmakinetik Koter ve İrrigasyon Solüsyonu (Serum Fizyolojik)

gun daimi akımlı rezektoskop seti, kesici ve koagülasyon uçları (**Resim 4**)

- Bipolar / Plazmakinetik koter seti, Serum fizyolojik 3000 ml (**Resim 5**)
- Üretrotomi interna seti ve kılavuz tel (üret-ral darlıkta kullanmak için)

### TUR-M için Teknik Detaylar

Hastanın anestezisini ve bimanuel muayenesini takiben dorsal litotomi pozisyonu verilerek uygun saha temizliği ve steril örtü uygulanır. TUR-M operasyonuna başlarken sistoskopi sı-

rasında tüm üretranın, mesane boynunun ve mesanenin her anatomik bölgesini (trigon, orifisler, kubbe, arka ve yan duvarları) gözlemek çok önemlidir. Tümör odaklarının yeri, boyutu, sayısı, yapısı belirlenerek mesane diagramına kaydedilir. Bu amaçla farklı görüntüleme açısındaki optik lensler kullanılabilir gibi eğer varsa fleksibil sistoskoptan da yararlanılır. Özellikle işleme başlarken 0° lens ile üretra, 30° ve 70° lens ile mesane boynunun ve mesanenin gözlenmesi zor olan lüme- ne bakan yüzünün de değerlendirilmesi çok

önemlidir. Rezeksiyon sırasında genellikle 30° lens kullanılır ve bu sayede işlem sırasında rezektoskop lupunun lokalizasyonu en iyi şekilde kontrol altında tutulabilmektedir.

TUR-M işlemi sırasında devamlı irrigasyon altında çalışılması cerrahın işlemi en rahat şekilde gerçekleştirmesine imkan tanıyacaktır. Devamlı irrigasyon sırasında mesane düşük basınçlı olacak şekilde çalışmalıdır. Mesane aşırı distandü olursa perforasyon riski artarken gereğinden daha düşük basınçlı irrigasyon da anatomik referans noktalarının ve hatta küçük tümörlerin gözden kaçmasına sebep olabilir.

Video TUR kullanılmayan merkez sayısı gün geçtikçe azalmaktadır. Video TUR' un kamera kullanılmadan çıplak gözle yapılan TUR ile kıyaslandığında cerrahın ergonomisini çok artırması, ekran görüntüsünün büyük olması, asistan eğitimine olan katkısı ve cerrahın enfekte vücut sıvıları ile daha az temas etmesi gibi avantajları mevcuttur.

Rezeksiyona küçük çaplı tümörlerden ve posterordaki tümörlerden başlanmalıdır. Çapı 1 cm' den büyük tümörler genellikle tümör sapına gelene kadar parça parça çıkarılmalı ve en sonunda da tümör sapı rezeke edilmelidir. Küçük çaplı ve düşük evreli olduğu düşünülen tümörler ise elektrokoterin tümör hücrelerine vereceği zarar nedeniyle patolojik değerlendirmeyi zorlaştırabileceğinden (veya koter artefaktından kaçınmak amaçlı) elektrik enerjisi kullanılmadan "cold cup" biyopsi forsepsi ile rezeke edilebilir. Özellikle mesane duvarı incelmış ileri yaştaki kadın hastalarda bu yöntem perforasyonu engelleme açısından elektrorezeksiyona göre çok daha emniyetli bir teknik olarak kabul edilmektedir. Biyopsi alındıktan sonra oluşabilecek muhtemel kanama odaklarının koterize edilmesinde topuz uçlu nokta (Bugbee) elektrod kullanılması önerilmektedir. Bu işlem düşük basınç altında yapılmalıdır. Enerjii kesmeden elektrodu dokudan uzaklaştırmak, dokuyu koparmasını önler.

Yüksek evreli olduğundan şüphelenilen ya da büyük çaplı tümörlerde ise elektrokoter kullanılarak rezeksiyon yapılması gerekmektedir. Büyük tümörlerin rezeksiyonu sırasında kesim öncesinde tümörün kenarlarının lup ile mesane duvarından uzaklaştırılması ve sonra rezeke edilmesi, muhtemel bir perforasyon tehlikesini en aza indirecektir. Tümörün rezeksiyon sırasında uzun süre fulgurasyona tabi tutulması patoloğun dokuyu doğru değerlendirmesini, tümörün evresi ve invazyon durumunu net olarak saptayabilmesini güçleştirebilmektedir.

Görünen tüm tümör odakları temizlendikten sonra kas invazyonunu en doğru şekilde saptayabilmek için tümör tabanının kas dokusunu da içerecek şekilde rezeke edilmesi ve kesinlikle ayrı bir patoloji kabı içerisinde patoloji laboratuvarına gönderilmesi önem arz etmektedir. Parçalar genellikle evakuatör yardımı ile vücut dışına alınır. Tüm parçalar ve en sonunda da taban dokusu dışarı alındıktan sonra rezektoskop ile son kez mesaneye girilmesi, mesanenin genel olarak gözlemlenmesi, kanama odaklarında hemostaz sağlanması ve geride doku parçası kaldı ise dışarı alınması en doğru yaklaşım şekli olacaktır.

Geleneksel olarak monopolar koterle yapılan TUR, izotonik solüsyonun elektriği iletmesi nedeniyle steril su ile yapılmaktaydı. Günümüzde steril su yerine pahalı olmasına rağmen Glycine ya da Mannitol solüsyonları kullanılır.

Bipolar elektro rezeksiyon teknolojisinin TUR-M tekniğinde de kullanılmaya başlanmasından sonra irrigasyon sıvısı olarak izotonik salin solüsyonu kullanılması obturator refleksi riskini en aza indirmiştir.

Obturator refleksi, perforasyon riskini artırması nedeni ile cerrahın en çok dikkat etmesi gereken peroperatif olaylardan biridir. Genel anestezi, kasi paralize eden ajanların kullanımına imkan sağladığı için şiddetli obturator refleksi olan hastalarda tercih edilmesi gereken anestezi yöntemidir. Ayrıca obturator kanal ve

sinire direkt olarak 20-30 ml lidocaine enjekte edilmesi yolu ile sinir blokajının sağlanması da obturator refleksini önlenmesinde etkinliği kanıtlanmış bir yöntemdir. Ek olarak elektroko-terin enerjisini düşürmek ve irrigasyon sıvısının basıncını azaltmak, obturator reflekse bağlı perforasyon riskini en aza indirmek için kullanılabilir basit yöntemler olarak akılda tutulmalıdır.

Divertikül içinde yerleşim gösteren tümörlerin rezeksiyonu cerrah için oldukça zor bir deneyimdir. Çoğu zaman divertikül ağzı dardır. Divertikülün dışında bir detrusör kası tabakasının olmaması işlem sırasında perforasyon riskini artırırken patoloğun tümörü evreleme sürecini de zorlaştırmaktadır. Divertiküler lamina proprianın dışına doğru invaze olan bir tümör direkt olarak perivezikal yağlı dokuya ulaşır (T3a). Bu nedenlerden dolayı divertikül içerisindeki tümörün tam rezeksiyonu neredeyse tam bir perforasyona neden olmaktadır. Komplikasyonları engellemek için düşük dereceli olduğu düşünülen divertikül içi tümörlerin yüzeyi rezek edilirken tabanı fulgure edilmelidir. Patoloji sonucu yüksek dereceli olarak gelen divertiküler tümörlerde ise ardışık olarak yapılan rezeksiyonlar ile tümörün temizlenmesi yoluna gidilmesi en mantıklı seçenek olacaktır. Tekrarlanan rezeksiyonlar ile temizlenen yüksek dereceli tümörlerde son seansta perforasyon riski göze alınarak divertikül tabanı ve dolayısı ile perivezikal yağ dokusu içeren doku örneği patoloji laboratuvarına gönderilmelidir. Bu durumda yüksek kalibrasyonlu bir üretral kateter yerleştirilmesi birkaç gün içerisinde divertikül tabanının iyileşmesine yardımcı olacaktır. Yüksek dereceli ve büyük boyutlu divertikül içinde tümörlerde ise parsiyel veya radikal sistektomi planlanması doğru tercih olacaktır.

Mesane kapasitesi geniş olan hastaların mesane anterior duvarı ve kubbe yerleşimli tümörlerine rezektoskop ile ulaşmak kimi zaman oldukça güç olabilmektedir. Bu nedenle mesa-

neyi tam doldurmadan yapılan düşük basınçlı irrigasyon esnasında cerrahın ya da asistanın suprapubik bölgeye elle kompresyon uygulaması sureti ile tümörü rezektoskopa yaklaştırmak mümkün olabilmektedir.

Obez hastalarda rezektoskop uzunluğu yeterli olmazsa geçici bir perineal üretrastomi yapılarak mesaneye bu yolla girilir ve rezeksiyon gerçekleştirilir. Üretral kateterizasyondan 1-2 gün sonra üretrastomi kendiliğinden kapanır. Ayrıca rektumdan yada vajenden yapılan digital manipulasyonla tümörün rezeksiyonu kolaylaştırılabilir.

Üretral orifise yakın yerleşimli tümörlerin rezeksiyonu, fulgurasyona bağlı oluşan skarlaşmanın obstrüksiyona neden olabileceği gerekçesi ile azami dikkat ve titizlik gerektirmektedir. Bu sebeple orifis üzerinde veya yakınında yerleşen tümör odaklarının koagülasyon kullanılmadan kesme modunda hızlıca rezek edilmesi skar dokusu oluşumuna engel olarak obstrüksiyon ihtimalini oldukça azaltır. İntramural üreterin agresif rezeksiyonu idrarın ve malign hücrelerin üretral reflüsüne neden olabilir.

## Tekrar TUR-M

Yüksek tümör volümü, anatomik zorluklar, hemoraji, perforasyon riski ve anesteziye bağlı komplikasyonlar gibi nedenlerle tümörün komplet rezeksiyonu bazen mümkün olmayabilmektedir. Bu durumlardan hiçbiri olmasa bile rekürrens açısından yüksek risk grubuna giren hastalarda birkaç hafta içerisinde ikinci bir TUR-M operasyonu yapılması %40 oranında görülebilen rezidü tümörlerin de çıkarılmasını sağlar. T1 tümörlerin %25 kadarında tekrarlanan TUR-M ile daha kötü prognostik bulgular çıkabilir. Tekrar TUR-M'nin en sık endikasyonu ilk TUR-M'den alınan doku örneklerinin incelenmesi esnasında patoloğun kas dokusu ile karşılaşmamasıdır. Bu durumda da önemli oranda düşük evreleme riski bulunmaktadır.

Yüksek dereceli tümörü olan yüksek risk grubundaki hastalarda ilk operasyondan 2-6 hafta sonra yapılacak ikinci bir TUR-M girişiminin gerekliliği konusunda genel bir fikir birliği vardır ve intravezikal Bacille Calmete-Guerin (BCG) tedavisinin progresyonu önleme üzerine olan etkisini artıracığını rapor eden çalışmalar da mevcuttur.

### Rastgele ve Ek Biyopsiler

Mesane tümörünün tam değerlendirilmesi için, karsinoma insitu (CIS) normal görünümü- lü epitelde de olabileceğinden, şüphelenilen alanlardan biyopsi alınması önemlidir. Rastgele alınan biyopsilerin hangi hastalar için gerekli olduğu tartışma konusudur. Düşük risk grubundaki hastalarda endikasyonunun olmadığı ileri sürülse de sitolojisi pozitif bulunan, yüksek dereceli tümörü olan ve yüksek riskli gruba giren hastalarda yapılması gerekliliği konusunda çoğu bilim adamı hemfikirdir. Biyopsiler tümörün etrafından, mesane tabanı, kubbe, anterior,

posterior ve yan duvarlardan alınmalı ve ayrı ayrı etiketlenmiş kablara içerisinde patoloji laboratuvarına gönderilmelidir.

Özellikle "neobladder" planlanan yüksek riskli hastalarda, prostatik üretra biyopsisi alınması gerekliliği vardır. Bu durumda biyopsinin elektrokoter kullanılarak kesme lupu yardımı ile yapılması en uygun yaklaşım olacaktır.

Transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) operasyonu ile TUR-M' nin aynı seansta yapı- lıp yapılamayacağı halen tartışmalıdır. Genel görüş; düşük dereceli tümörü olan düşük risk- li hastalarda her iki operasyonun aynı seansta yapılmasında bir sakınca olmadığı, yüksek de- receli tümör varlığında ise prostatik loja tümör ekimini önlemek amacı ile TUR-P'nin ertelen- mesi şeklindedir.

### TUR-M ve Avrupa Üroloji Kılavuzları

TUR-M'nin teknik detaylarını Avrupa Üroloji Derneği kılavuzuna göre özetlemek yerinde olacaktır.

Transüretal Mesane Rezeksiyonu (TUR-M), biyopsiler ve patoloji raporları için öneriler	ÖD
Mesane tümörü olduğundan şüphelenilen olgularda şüpheli lezyonlarda hem tanı hem de A tedavi amaçlı TUR-M yapılması ve patolojik değerlendirme önerilmektedir.	
TUR-M belli basamaklarda sistematik olarak yapılmalıdır: <ul style="list-style-type: none"> <li>Anestezi altında bimanuel muayene;</li> <li>Vizüel kontrol altında sistoskop ile girilerek tüm üretra görülmelidir</li> <li>Mesanenin tüm ürotelyal yüzeyi incelenmelidir;</li> <li>Prostatik üretra biyopsisi alınmalı (gerekli durumlarda);</li> <li>Soğuk bıçakla mesane biyopsileri alınmalı (gerekli durumlarda);</li> <li>Tümör rezeke edilmeli;</li> <li>Cerrahi sırasındaki bulgular kayıt altına alınmalı;</li> <li>Patolojik değerlendirme için alınan parçanın tam olarak tanımı yapılmalı.</li> </ul>	C

ÖD=Öneri Düzeyi, TUR-M = Mesane tümörünün transüretal rezeksiyon

**TUR-M basamakları ÖD**

Rezeksiyon, altta bulunan mesane duvarını da içerecek şekilde tek parça halinde veya parçalar halinde (tümörün egzofitik kısmı, kas dokusu içeren tabanı ve rezeksiyon alanının sınırları) olmalıdır. Patoloji spesmenlerinde, TaG1 / LG tümörler haricinde tüm vakalarda detrusör kas varlığı gereklidir.	B
TUR-M sırasında doku bozulmasını önlemek için koterizasyondan kaçınılmalıdır.	C
Anormal görünen mukozal alanlardan biyopsi alınmalıdır. Sitoloji pozitifliğinde veya yüksek dereceli egzofitik tümör (papiller olmayan görünüm) şüphesinde normal dokulardan da (trigon, kubbe, sağ, sol, anterior ve posterior duvar) biyopsi önerilmektedir. Eğer yeterli donanım varsa PDD eşliğinde biyopsi önerilmektedir.	B
Mesane boynunda tümör varlığında, mesanede CIS şüphesi veya varlığında, mesanede tümör izlenmeden sitoloji pozitifliği olduğu durumlarda veya prostatik üretrada anormal görünümlü alan varlığında; prostatik üretra biyopsisi alınmalıdır.	B
Prostatik üretradaki anormal görülen yerlerden ve saat 5 ve 7 hizasındaki prekolliküler alandan rezektoskop lupu ile biyopsi alınmalıdır. Primer kasa invaze olmamış tümörlerde stromal invazyondan kuşkulanılmıyorsa soğuk bıçakla biyopsi de alınabilir.	C
Farklı yerlerden alınan rezeksiyon ve biyopsi örnekleri ayrı kaplarda ve ayrı etiketlerle patoloğa ulaştırılmalıdır.	C
TUR-M raporunda rezeksiyonun boyutu ve komplet rezeksiyon olup olmadığının yanı sıra tümörün görünümü de belirtilerek işlemin tüm basamakları tanımlanmalıdır.	C
Sitolojinin pozitif olduğu ancak sistoskopide tümörün görülmediği durumlarda CIS (random biyopsiler veya PDD eşliğinde biyopsiler ile), üst üriner sistem tümörleri ve prostatik üretra tümörleri (prostatik üretra biyopsisi ile) dışlanmalıdır.	C
Aşağıdaki durumlarda ikinci TUR-M yapılmalıdır: <ul style="list-style-type: none"> <li>• İnkomplet ilk TUR-M varlığı veya şüphesi;</li> <li>• İlk rezeksiyonda primer CIS ve ya TaG1 dışındaki patolojilerde piyeste kas tabakası izlenmemesi;</li> <li>• Tüm T1 tümörlerde;</li> <li>• Tüm HG/G3 tümörler, (primer CIS harici)</li> </ul>	A
İkinci bir TUR-M yapılması gerekiyorsa, rezeksiyon ilk 2-6 hafta içerisinde yapılmalıdır. Rezeksiyon primer tümör rezeksiyon alanını da içermelidir.	C
İlk rezeksiyonun özelliklerini kapsayacak şekilde ikinci TUR-M sonuçları kaydedilmelidir.	A
Patolog önceki tedaviler hakkında bilgilendirilmelidir (intravezikal tedavi, radyoterapi, vs.).	A

CIS = Karsinoma in situ; PDD = Fotodinamik Tanı; TUR-M = Mesane tümörünün transüretral rezeksiyon; UTUC=üst idrar yolları ürotelyal karsinomu; ÖD=Öneri Düzeyi

**TUR-M ve Lazer teknolojisi**

Lazer koagülasyon, çapı 2.5 cm'e kadar olan tümörlerin minimal invazif ablasyonunu sağlar. Bunun için birbirinden farklı lazer kaynakları bulunmakla birlikte mesane tümörünün tedavisinde en sık tercih edilen lazer, neodimium-yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) lazerdir. 60 Watt'a kadar enerji üreten düz ya da 90 derece

non-kontakt probun kullanıldığı Nd:YAG lazer ile lezyonlar koagüle edilebilmektedir. Ancak Nd:YAG lazerin doku penetrasyon gücü nedeni ile mesane duvarını perforate ederek barsaklar başta olmak üzere komşu organ yaralanmasına kadar gidebilen komplikasyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır. Enerjinin 35 Watt'a düşürülmesi ve mesane içi basıncın azaltılması gibi yöntemler ile lazerin perforasyon etkisi

azaltılabilir. Kanamanın çok düşük olması ve obturator refleksi riskinin olmaması lazer teknolojisinin en önemli avantajlarıdır. Doku rezeksiyonu yapılmadığından patolojik inceleme için doku alınamaması ve yüksek maliyeti bu tekniğin en büyük dezavantajları arasında sayılabilir. Bu nedenle sadece histopatolojisi önceden bilinen, rekürren, düşük dereceli tümörü olan hastalarda endikasyonu vardır. Çok gerekli durumlarda "cold cup" biyopsi yöntemi ile patoloji için doku alınabilir.

### TUR-M Komplikasyonları

İrritatif semptomlar ve hafif hematüri erken postoperatif dönemde en sık görülen yan etkiler olarak sayılabilir. Şiddetli hematüri ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlarla %5'den düşük oranda karşılaşılmaktadır. İşlem esnasında mesane içi basıncını düşürerek aşırı distansiyondan kaçınmak ve elektrokoter kaynağının enerjisini azaltarak obturator refleks yanıtını önlemek gibi teknik detayların yardımı ile perforasyon riski en düşük seviyeye indirilebilmektedir. Çok geniş çaplı ve büyük tümörleri iki seansta rezeke etmek hasta için daha güvenli bir yaklaşım olacaktır.

TUR-M'ye bağlı mesane perforasyonlarının büyük bir bölümü ekstrapitonealdir. Ekstrapitoneal perforasyon durumunda 5-7 gün süreyle yüksek kalibrasyonlu bir üretral kateter yerleştirilmesi yeterli bir tedavi şeklidir. Bunun dışında, özellikle kubbe yerleşimli tümörlerin rezeksiyonu sırasında intraperitoneal perforasyonlar görülebilir. Bu durumda mesaneden barsak anısı görülmesi, verilen irrigasyon sıvısının hepsinin geri gelmemesi dikkat çekebilir. Rezeksiyon sonrası abdominal şişkinlik veya dolgunluk intraperitoneal perforasyonu akla getirir. Perforasyona bağlı intraperitoneal tümör ekimi riski her şeye rağmen oldukça düşük olarak rapor edilmiştir. İntraperitoneal perforasyon açık ya da lapa-

roskopik tamir gerektiren bir komplikasyondur.

Sıvı emilimine bağlı gelişen TUR sendromuna bipolar/plazmakinetik enerji kaynakları ile izotonik salin kullanıldığı için son yıllarda oldukça nadir olarak rastlanır, tedavisi TUR-P'de karşılaşılan TUR sendromunun tedavisinden farklı değildir.

Üreteral orifis üzerinde veya çok yakınında yerleşmiş tümörlerde sadece kesme akımı kullanılarak yapılan hızlı ve dikkatli bir rezeksiyon, komplikasyon ihtimalini çok aza indirilebilmektedir. Ancak bu bölgede uzun süreli ve yüksek enerjili koagülasyon yapıldığı durumda skarlaşmaya bağlı orifis obstrüksiyonu meydana gelebileceği akılda tutulmalıdır. Böyle bir durumla karşılaşıldığı taktirde intravenöz yolla "indigo carmine" veya "metilen mavisi" uygulanmasının ardından orifisten boyalı idrarın jet akımının gözlenmesi, gözlemlenmediği durumda ise jet akım görülüne kadar bölgenin lup ile kesilmesi veya balon dilatasyon yapılması en uygun yaklaşım olacaktır. Peroperatif olarak retrograt üreterografi yapılması da obstrüksiyonun varlığını tespitite kullanılacak bir diğer yöntemdir. TUR-M sırasında orifisin rezeke edildiği veya yakınında koagülasyon işlemi yapıldığı durumlarda postoperatif dönemde renal ultrasonografi ile üreterohidronefroz olup olmadığı veya asemptomatik bir obstrüksiyonun varlığı mutlaka araştırılmalıdır. Tüm minimal invazif yöntemlere rağmen obstrüksiyonun açılmadığı durumlarda üreterin reimplantasyonuna başvurulabilir.

### KAYNAKLAR

1. Jones JS. Non muscle invazive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). Chapter 93; p.2208-12 Campbell Walsh Urology-Eleventh edition. Editor-in-chief: Wein AJ. Eds: Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Philadelphia. W.B. Saunders. 2016
2. <http://www.uroweb.org>. EAU kılavuzu 2017 güncellemesi (ISBN 978-90-79754-98-4) (Son erişim 14.Ağustos.2017)



3. Ploeg M, Kiemeny LA, Smits GA, Vergunst H, Viddeleer AC, Geboers AD et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. *Urol Oncol*. 2012; 30 (3): 247-251.
4. Manoharan M, Soloway MS. Optimal management of the T1G3 bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 2005 ; 32 (2): 133-145.
5. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffoux C, Sylvester RJ; 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.; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. *Eur Urol*. 2002 ; 41 (5): 523-531.
6. Holzbeierlein JM, Smith JA Jr. Surgical management of noninvasive bladder cancer (stages Ta/T1/CIS). *Urol Clin North Am*. 2000; 27(1): 15-24.
7. Hall MC1, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, Wolf JS Jr, Schellhammer PF. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol*. 2007 Dec;178(6):2314-2330.
8. Shiozawa H, Aizawa T, Ito T, Miki M. A new transurethral resection system: operating in saline environment precludes obturator nerve reflexes. *J Urol*. 2002;168(6):2665-2667.
9. Miki M, Shiozawa H, Matsumoto T, Aizawa T. Transurethral resection in saline (TURis): a newly developed TUR system preventing obturator nerve reflex.. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2003;94(7):671-677.
10. Khorrani MH, Javid A, Saryazdi H, Javid M. Transvesical blockade of the obturator nerve to prevent adductor contraction in transurethral bladder surgery. *J Endourol*. 2010;24(10):1651-1654.
11. Palou J, Fariña LA, Villavicencio H, Vicente J. Upper tract urothelial tumor after transurethral resection for bladder tumor. *Eur Urol*. 1992;21(2):110-114.
12. Dutta SC, Smith JA Jr, Shappell SB, Coffey CS, Chang SS, Cookson MS. Clinical under staging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *J Urol*. 2001;166(2):490-493.
13. Sfakianos JP, Kim PH, Hakimi AA, Herr HW. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol*. 2014;191(2):341-345.
14. Soloway MS, Murphy W, Rao MK, Cox C. Serial multiple-site biopsies in patients with bladder cancer. *J Urol*. 1978 ;120(1):57-59.
15. Fujimoto N, Harada S, Terado M, Sato H, Matsumoto T. Multiple biopsies of normal-looking urothelium in patients with superficial bladder cancer: Are they necessary? *Int J Urol*. 2003; 10(12):631-635.
16. Tsivian A, Shtricker A, Sidi AA. Simultaneous transurethral resection of bladder tumor and benign prostatic hyperplasia: hazardous or a safe timesaver? *J Urol*. 2003;170(6 Pt 1):2241-2243.
17. Hofstetter A. Applications for lasers in carcinoma of the urinary bladder. *Urologe A*. 1994 Jul;33(4):288-90.
18. Beer M, Jocham D, Beer A, Staehler G. Adjuvant laser treatment of bladder cancer: 8 years' experience with the Nd-YAG laser 1064 nm. *Br J Urol*. 1989;63(5):476-478.
19. Collado A, Chéchile GE, Salvador J, Vicente J. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol*. 2000;164(5):1529-1532.
20. Balbay MD, Cimentepe E, Unsal A, Bayrak O, Koç A, Akbulut Z. The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. *J Urol*. 2005;174(6):2260-2263.
21. Skolarikos A, Chrisofos M, Ferakis N, Papatsoris A, Dellis A, Deliveliotis C. Does the management of bladder perforation during transurethral resection of superficial bladder tumors predispose to extravesical tumor recurrence? *J Urol*. 2005;173(6):1908-1911.



# Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserleri: Tedavi, Takip ve Nüks Durumunda Geliştirilecek Stratejiler

# 17

Sakıp ERTURHAN

## Giriş

Mesane kanserlerinin ilk tanı anında yaklaşık %75'i Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri (KİOMK) şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu hasta grubu için önceleri "yüzeysel veya superficial mesane kanserleri" tanımı kullanılmışsa da, bu ifade fazlasıyla benign bir patolojiyi çağrıştırdığı için 2004'de değiştirilmiştir. Bu tanım içerisinde, tümörün mukoza (Ta veya kar-

sinoma insitu (CIS)) veya submukozaya (T1) invaze olması ve spesimende kas (muscularis propria) tutulumu olmayan olgular girmektedir. Bu ayrımı yapabilmek için transüretal tümör rezeksiyonu (TURM) esnasında tümör yatağından kas dokusunu da içerecek şekilde derin rezeksiyon yapılması gerekliliği açıktır. Mesane duvarı içerisinde lenfatik akım lamina propriadan başladığı için T1 tümörlerde teorik bile olsa lenfatik tutulum riski mevcuttur.

**TABLO 1.** EAU kılavuzuna göre KİOMK'lerinde risk grublandırılması (DMPEN:Düşük Malign Potansiyelli Epiteyal Neoplazm, CIS: karsinoma insitu)

Düşük Risk Grubu	Orta Risk Grubu	Yüksek Risk Grubu
<i>Hepsi bir arada bulunmak şartı ile;</i> Primer, tek, Ta G1 (DMPEN veya Low grade), < 3 cm, CIS (-)	Düşük veya yüksek riskli olmayan diğer tüm olgular	<i>Herhangi birinin olması şartı ile;</i> - T1 tümör - High grade - CIS (+) <i>Hepsi bir arada bulunmak şartı ile;</i> - Multipl, rekürren, > 3 cm, Ta, G1G2

Bu nedenle karşınızdaki tümörün gerçekten KİOMK olduğunu ortaya koymak için abdominopelvik tomografi veya MRI ile lenf nodu pozitifliğinin de araştırılması şarttır.

KİOMK'lerinde intravezikal tedavilerle; yeniden rekürrens oluşması ve hastalığın progresyonu engellenmeye çalışılmaktadır. İntravezikal tedavi ajanı belirlemede hastalığın rekürrens ve progresyon açısından düşük-orta veya yüksek risk gruplarından hangisinde olduğunun belirlenmesi önemlidir. Avrupa Üroloji Kılavuzunda tümör karakteristiklerine göre 3 risk grubu belirlenmiştir (**Tablo 1**). Bunun yanı sıra patoloji spesmeninde negatif prognostik faktörler olan; lenfovasküler invazyon, histolojik varyant (mikropapiller..vb) ve derin lamina propria tutulumunun da ortaya konması da önemlidir.

## Adjuvan Tedaviler

### Erken Tek Doz Kemoterapi (ETDK)

Mesane tümör rezeksiyonu esnasında lümen içerisine saçılan hücreleri elimine etmek ve tümör yatağında rezidü kalabilecek hücrelere kemorezeksiyon uygulamak amaçlı, TURM sonrası ETDK'nin intravezikal uygulanması gerekmektedir. Amerikan Üroloji Kılavuzu (AUA) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzunda özellikle düşük volümlü ve grade'li tümörlerin bu tedaviden fayda göreceği bildirilmekle birlikte TURM aşamasında henüz patolojik detaylar bilinemeyeceği için tüm hastalarda rezeksiyon sonrası uygulanması akılcı yoldur. Uygulamanın ilk 24 saatte yapılabileceği önerilmekle birlikte ilk 6 saatte etkinliğinin daha yüksek olduğu ve hatta yapılabiliyorsa rezektoskop mesaneden çıkarılır çıkarılmaz veya ilk 1 saatte uygulanması daha iyi sonuçlar verebilecektir. Uygulama 40mg Mitomycin veya 50mg Epirubicin 50ml serum fizyolojik içerisinde hazırlanıp mesanede 1 saat kalacak şekilde yapılır.

Bu konuda 2015'de yapılan ve 13 çalışmaya ait verilerin derlemesinde ETDK'nin rekürrens riskini %35 oranında azalttığı, buna karşın progresyon ve kansere bağlı ölüm riskini değiştirmedeği gösterilmiştir. Aynı çalışmada, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) rekürrens skoru  $\geq 5$  olan ve yılda bir kezden fazla nüks gösteren olguların bu uygulamadan anlamlı fayda göremeyeceği sonucu çıkmıştır. Yanı sıra TURM esnasında perforasyon şüphesi olan, pıhtılı hematurisi devam eden, inkomplet TURM yapılanlarda veya sistoskopik görünümü invaziv tümörü düşündüren olgularda ETDK'nin yapılmaması gerektiği ifade edilebilir.

### İndüksiyon ve İdame Adjuvan Kemoterapi

TURM sonrası 6 hafta haftada 1 kez intravezikal uygulama indüksiyon, daha sonra aylık şemada uygulanan ise idame adjuvan kemoterapi olarak adlandırılmaktadır. Bu uygulamalar da yukarıda belirtilen dozlarda (30-60 mg mitomycin veya 40-80mg epirubicin) yapılmaktadır. Uygulama öncesi son 6 saate sıvı kısıtlanması ve idrar alkalileştirilmesinin (uygulama öncesi ve uygulama günü potasyum sitrat 20 mEq 3x1, hayvansal gıdalardan uzak durup bol sebze ve meyve tüketmek) etkinliği artırdığı gösterilmiştir.

İndüksiyon + idame mitomycin alan hastaları tek başına TURM yapılan hastalarla karşılaştıran metaanaliz sonuçlarında, adjuvan kemoterapinin 1 yıl içerisinde rekürrens riskini %38 oranında azalttığı gösterilmiştir. Buna karşın BCG ile karşılaştırmalı çalışmada rekürrens riskini yine azaltmakla birlikte progresyon üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

### İntravezikal BCG

KİOMK'nin tedavisinde ilk kez Morales tarafından intravezikal olarak kullanılmıştır. Etki me-

kanizması, mesane duvarındaki fibronektine antijen 85 kompleksi ile bağlanmak suretiyle yardımcı T hücreleri (TH)'ni uyarıp IL-2 ve IFN $\gamma$  aracılı yoğun inflamatuvar reaksiyon oluşturmak ve CD4 ve CD8 hücre aracılı direk sitotoksikite oluşturmak şeklindedir. Orta-yüksek riskli hastalarda meta-analiz sonuçlarına göre tek başına TURM veya TURM+mitomycine göre üstün olduğu ve idame BCG alan grupta rekürrens riskinde azalmaya ek olarak %13 oranında progresyonu da engelleyebildiği gösterilmiştir.

BCG uygulaması standart TURM'den en az 2 hafta sonra başlanmalıdır. Uygulama öncesinde idrar analizinde hematüri ve piyürinin olmadığı mutlak teyiti gerekir. Aksi halde intravezikal verilen BCG, millier tbc'e yol açabilir. Benzer şekilde ilk uygulamadan önce üriner enfeksiyonun da mutlak eradikasyonu gerekir. Ancak takip eden uygulamalarda idrar analizinde lökosit saptanması enfeksiyon lehine değerlendirilmemelidir, bu durumun BCG'nin zaten hedeflenen etki mekanizmasının sonucu olduğu akla getirilmelidir. Bu durumda klinik de üriner enfeksiyonu destekliyorsa hastalardan idrar kültürü istenmelidir.

Morales'in ilk uygulama tavsiyesi 6 haftalık indüksiyon tedavisine ek olarak 6 ay ayda 1 kez idame uygulaması şeklinde idi. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda 1 yıla kadar uzatılan idame tedavileri ile daha iyi sonuç alındığı ortaya konmuştur. EORTC'nin çalışmasında, yüksek risk grubunda 3 yıllık idame tedavinin rekürrensleri engellemek açısından daha etkili olduğu, buna karşın orta risk grubunda 1 yıllık idamenin yeterli olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada 3 yıl idame hedeflenen hastaların %36'sının şemayı tamamlayamadığını da belirtmek gerekir.

Buna göre BCG idame şekli; 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda hastanın gelip, birbirini takip eden 3 hafta BCG instilasyonu yapılması şeklindedir.

Orta risk grubunda 1 yıl idame yeterli iken  
Yüksek risk grubunda 3 yıl idame gerekir.

BCG tedavisi sürecinde lokal ya da sistemik toksisite açısından dikkatli olunmalıdır. Lokal toksisite bakımından; sistit, hematüri, prostatit veya epididimorşit tablosu ortaya çıkabilir. İrritatif semptomlar hastaların büyük kısmında ilk tedavi aşamasında ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple tedaviyi hemen kesmemek ve anti-muskarinik ve NSAİİ'lar ile 3-4 gün gözlemlemek akılcı olacaktır. Ancak semptomları geçmeyen hastalarda idrar kültürü ve üreme varsa antibiyograma uygun tedavi başlanır ve intravezikal tedaviye ara verilir. Semptomları halen devam eden ve/veya hematüri eşlik eden hastalarda ise sistoskopik muayene ve gerektiğinde biyopsi sonrası yine gerekiyorsa anti-tbc tedavi başlanması gerekir.

Semptomatik prostatit veya epididimorşit varlığında üriner kültür antibiyograma uygun tedavi veya ampririk kinolon grubu antibiyoterapi başlamak ve intravezikal tedaviyi kesmek gerekir. Semptomlar persistan ise anti-tbc tedavi (300 mg/gün izoniazid ve 600 mg/gün rifampisin) başlamak gerekir.

Sistemik yan etkiler <5% hastada ortaya çıkabilmektedir. Persistan >38.5°C ateş ile birlikte artralji ve/veya artritis tablosu ile kendini göstermektedir. Bu durumda enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu alınması ve ikili veya üçlü anti-tbc tedavi başlanması ve intravezikal BCG karından kalıcı olarak vazgeçilmesi gerekmektedir.

## Hangi Hastaya Hangi Tedavi

Tablo 1'deki risk gruplarına göre 1. Basamakta ve takip eden nükslerde uygulanan tedaviler **tablo 2**'de özetlenmiştir. Buna göre 1. basamakta, bir başka deyişle pirimer intravezikal

**TABLO 2.** KİOMK'lerinde tedavi algoritması (Mtm: mitomycin, ETDK: erken tek doz kemoterapi, RS:radikal sistektomi).

	1. Basamak	1. Nüks	2. Nüks
<b>Düşük Riskli Hastalık</b>	ETDK	Mtm/Epirubicin	BCG
<b>Orta Riskli Hastalık</b>	Mtm/Epirubicin veya BCG	BCG	RS
<b>Yüksek Riskli Hastalık</b>	BCG	2.kür BCG/ Cihaz yardımcı kmt	RS

tedavi olarak düşük riskli hastalıkta ETDK'nin yeterli olduğu konusunda EAU, AUA ve NCCN kılavuzunda ortak görüş vardır. Benzer şekilde yüksek riskli hastalıkta da BCG indüksiyon ve idame tedavisi gerektiği konusunda uzlaşmıştır. İdame tedavinin süresi, hasta tolere edebiliyorsa 3 yıla kadar olmalıdır. Buna karşın orta riskli grubta değişken öneriler bulunmaktadır. NCCN kılavuzunda orta riskli hastalara indüksiyon + 3 yıl idame BCG önerilirken AUA ve EAU kılavuzlarında intravezikal kemoterapi veya BCG seçeneği sunulmakta, BCG verilecekse 1 yıllık idamenin yeterli olduğu belirtilmektedir.

Tablo 2'de yer almayan ve belki de çok yüksek riskli hastalık olarak ifade edebileceğimiz; multipl veya geniş tabanlı T1GIII tümör, kötü prognostik patolojik özellikler (mikropapiller varyant, lenfovasküler invazyon) taşıyan tümörler, mesane veya prostatik üretrada karsinoma insitu olan olgularda intravezikal tedavi başlanmadan derhal sistektomi de önerilebilecek bir seçenektir.

Tablo 2'de de görülebileceği üzere düşük riskli hastalarda nüks durumunda ne yapılacağı konusunda yerleşmiş kalıplar bulunmaktadır. Orta riskli hastada ise, başlangıçta intravezikal kemoterapi ile başlanmış nüks durumunda BCG'e geçilmesi konusunda şüphe yoktur. Ancak BCG ile başlanmışsa aşağıda detaylı anlatılacağı üzere BCG yetersiz olgu grubuna girmekte olup o kategoride değerlendirilmelidir. Hangi risk grubunda olursa olsun başlangıçta-

kinden daha düşük evre ve derecede nükslerde ise ne yapılacağı konusunda kesin sınırlar çizmek çok olası değildir. Örneğin orta riskteki bir hastada intravezikal mitomycin sonrası düşük riskli nüks gelişmesi veya yüksek riskli bir hastada BCG sonrası Ta GII nüks gelişmesi gibi.. Bu durumlarda genel eğilim, rezeksiyon ve uygulanmamış intravezikal tedavi seçenekleri ile sistektomiye son seçenek olarak ilerlemek şeklinde olmaktadır.

### BCG Yetersiz Olgu

Genel olarak BCG yetersizliği %30-50 arasında görülmekte olup progresyon için ciddi riskli grubu oluşturmaktadır. Bu konudaki terminoloji zaman zaman değişmekle birlikte 2016'da FDA, Uluslar arası Mesane Kanseri Grubu (IBC) ve American Klinik Onkoloji Derneği'nin ortak konsensusuna göre BCG yetersizliği 4 kategoriye ayrılmıştır.

**BCG refrakter olgu:** Uygun BCG indüksiyon ve idame tedavisine rağmen ilk 6 ayda persistan yüksek grade'li hastalık veya ilk 3 ayda başlangıca göre progresif hastalık oluşması.

**BCG relaps olgu:** Uygun BCG indüksiyon ve idame tedavisinden en az 6 ay sonra ortaya çıkan rekkürens. Erken relaps <12 ay, orta derece relaps 6-12. Aylar arası, geç relaps>12. Aydan sonra ortaya çıkan rekürrensler için kullanılmaktadır.

**BCG cevapsız olgu:** BCG refrakter ve BCG relaps gösteren olgu. Bir başka deyişle, son BCG uygulanmasından sonraki 6 ay içerisinde agresiv BCG relaps gösteren olgu. Bu grup rekürrens ve progresyon açısından en riskli grup olarak gösterilmektedir. Bu grup hastalarda BCG veya diğer intravezikal tedavilerden fayda görmeyeceği için şiddetle RS önermek en mantıklı yoldur.

**BCG intolerant:** BCG toksisitesi nedeniyle BCG verilememiş hastaları ifade eder.

BCG yetersiz olgularda mutlaka;  
Üst üriner sistem değerlendirmesi ve  
Prostatik üretral biyopsi gerekir

BCG tedavisinden sonra daha düşük evre veya derecede tümör rekürrensi durumu, BCG yetersizliği olarak değerlendirilmemeli ve hasta bazında karar vermek gereklidir. Mitomycin öneri düzeyi çok kuvvetli olmamakla birlikte verilebileceği gibi 2. kez BCG de verilebilir. 2. BCG'e %35'lerde bir cevap alma şansı vardır. Ancak 3. kez BCG verilmesi durumunda başarı şansı <%15 olup 3. BCG konusunda ısrarcı olmamak gerekir.

Buna karşın BCG refrakter veya cevapsız olgularda hasta RS için fit ve istekli ise RS yapmak en akılcı yoldur. Ters durumlarında alternatif intravezikal tedaviler (termokemoterapi, doca-

taxel, gemcitabin veya BCG + IFN) uygulanabilir (**Tablo 3**). Ancak bu noktada bu tedavilerin hiçbirinin RS'e üstün olmadığına akılda tutulması gerekmektedir. Bu tür hastalarda RS'nin elbette yadsınamaz morbidite ve yaşam kalitesini bozucu etkileri olmakla birlikte RS'i haklı çıkaran en önemli argüman, yüksek sağkalım oranlarıdır. Kas invaziv hastalarda RS ile genel çerçevede 5 ve 10 yıllık kanser spesifik sağkalım oranları sırasıyla %69-70 ve %51-61 iken BCG yetersizliğinden sonra yapılan erken RS'de aynı oranlar sırasıyla; %80-90 ve %76-78 olmaktadır.

## Takip

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin takibinde sistoskopi halen altın standart yöntem olma özelliğindedir. Yanısıra üriner sitoloji, tümör belirleyicileri (nmp-22, BTA, UroVysion® FISH ve ImmunoCyt™) ve üst üriner sistem (ÜÜS) değerlendirilmesi amaçlı kontrastlı tomografi, MR ürografi veya intravenöz pyelografi de kullanılan diğer takip araçlarıdır. Ancak baştan belirtmek gerekirse, üriner belirleyicilerin hiçbirisi sistoskopinin alternatifi olabilecek duyarlılık veya özgüllükte değildir. Bunların sadece BCG'e verilecek cevabın ölçümünde kullanılabileceği ifade edilebilir. Sitoloji konusunda da problem, bu konuda deneyimli bir patolog gerektirmesinin yanı sıra düşük evre ve derecede tümörlerde duyarlılığının düşüyor

**TABLO 3.** BCG yetersiz hastalarda uygulanabilecek alternatif intravezikal tedavi rejimleri.

Kullanılan Ajan/ Yöntem	Uygulanma Şekli ve Doz
Termokemoterapi (Synergo®)	Mitomycin 50mg 6 hafta indüksiyon + 6 ay idame
IFN (IFN $\alpha$ -2B, 50milyon ü)	½ doz BCG ile birlikte, 6 hafta indüksiyon + 3,9 ve 15. aylarda tekrar eden 3 hafta idame
Gemcitabine	2000mg/50mL SF, haftada 2 kez 6 hafta indüksiyon + 3,6 ve 12. Aylarda ardışık 3 hafta idame
Docataxel	75 mg/ 50 mL SF, 6 hafta indüksiyon + 9 ay aylık idame
Valrubicin	800mg/ 50 ml SF, 6 veya 9 hafta, haftada bir kez

olmasıdır. Risk gruplarına göre takip şeması şu şekildedir.

**Düşük risk:** 3. Ay sistoskopi, normale 12. aya atla, o da normale yıllık sistoskopi ...

**Orta risk:** 3. Ayda sistoskopi ve sitoloji, sonrasında 2. yıla kadar 4-6 ayda bir (hasta bazında karar verilebilir..) sistoskopi ve sitoloji, takibinde 5. yıla kadar 6 ayda bir, sonrasında da yıllık sistoskopi ve sitolojik değerlendirme yapılır. 1. yılda ve sonrasında 2 yılda bir ÜÜS değerlendirmesi önerilir.

**Yüksek risk:** İlk 2 yıl 3 ayda bir sistoskopi ve sitoloji, takip eden 3 yıl 6 ayda bir sonrasında yıllık sistoskopi ve sitoloji, yıllık ÜÜS değerlendirilmesi.

Takip sistoskopilerinden ilk 3. Ay değerlendirmesi hastanın devamındaki rekürrens ve progresyon öngörüsü açısından son derece önemli olduğu için mutlaka anestezi altında yapılmalıdır. Sonraki sistoskopik değerlendirmelerin kılavuzlarda ofis sistoskopisi şeklinde yapılabileceği belirtiliyorsa da daha sağlıklı anestezi altında değerlendirmedir.

Sistoskopik değerlendirmenin duyarlılığını artırmaya yönelik pek çok uygulama mevcuttur. Fotodinamik tanı (FDD) veya blue light sistoskopi, bunlardan en eskisi olup beyaz ışık sistoskopisi ile karşılaştırıldığında duyarlılığının daha yüksek (%92 vs %71) olduğu metaanalizde gösterilmiştir. Buna karşın spesifitesinin düşük, bir başka deyişle yalancı pozitiflik oranının da yüksek olduğu bilinmektedir (%63 vs %81). Yalancı pozitifliğe neden olabilecek faktörler ise; enfeksiyon-inflamasyon, yeni geçirilmiş TURM veya BCG instilasyonu gösterilebilir. Narrow band imaging (NBI) bir diğer yöntem olup klasik sistoskopiye kıyasla daha yüksek oranda tümör

saptayabildiği (%94 vs %84) metaanaliz çalışmasında gösterilmiştir.

Sistoskopi (-), sitoloji (+) ise; ÜÜS değerlendirmesi ve random biyopsi gerekir.

Düşük riskli hastalıkta 5. Yıla geldiğinde hasta halen tümör rekürrenssiz devam ediyorsa takipten çıkarılabilir. Ancak aynı durumdaki orta ve yüksek riskli hastalarda ömür boyu yıllık sistoskopi kontrollerine devam gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Burger, M., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 2013. 63: 234.
2. EAU Guidelines 2017, Non-muscle invazive bladder cancer. <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
3. Willis DL, Fernandez MI, Dickstein RJ, et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *J Urol* 2015; 193: 1129–34.
4. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*. 2016 ;69(2):231-44.
5. 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.
6. Malmström PU, 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 non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009 ;56(2):247-56.
7. Prescott S, James K, Hargreave TB, et al. Intravesical Evans strain of BCG therapy. Quantitative immunohistochemical analysis of the immunoresponse within the bladder wall. *J Urol* 1992; 147: 1636-1641.
8. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63(4):682-6;



9. Oddens J, Brausi M, Sylvester R et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013; 63: 462.
10. Decaestecker K, Oosterlinck W. Managing the adverse events of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *Res Rep Urol* 2015; 7: 157-163.
11. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15 215 patients. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 643-50.
12. Kamat AM, Sylvester RJ, Böhle A et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2016, 1;34(16):1935-44.
13. Yates DR, Brausi MA, Catto JW, et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2012 Dec;62(6):1088-96.
14. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166:1296-9.
15. Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, et al. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *Eur Urol* 2008;53:146-52.
16. Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*. 2009; 182(4):1313-7.
17. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA et al. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol*. 2006;24(4):344-8.
18. Mohanty NK, Nayak RL, Vasudeva P, Arora RP. Intravesical gemcitabine in management of BCG refractory superficial TCC of urinary bladder-our experience. *Urol Oncol*, 2008; 26: 616.
19. Barlow L, McKiernan J, Sawczuk I, Benson M. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacille Calmette- Guerin therapy. *BJU Int*, 2009. 104: 1098.
20. 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(8):1635-42.
21. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011;27(1):3-10.
22. Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2012;110(11 Pt B):E680-7.



# Kas İnvazif Mesane Kanserleri: Neoadjuvan-Adjuvan Kemoterapi ve Mesane Koruyucu Yöntemler

# 18

Evren SÜER, Kadir TÜRKÖLMEZ

## **NEOAJUVAN ve ADJUVAN KEMOTERAPİ**

Ürotelyal kanser kemosenitif bir kanser olup birçok sitotoksik ajana iyi yanıt vermektedir. Hastalarda yanıt yaklaşık olarak %70'leri bulmaktadır. Neodjuvan ve adjuvan kemoterapi birçok kanserde kullanılmakta ve mesane kanserlerinde de yerini almış bulunmaktadır. Mevcut datayı bu bölümde değerlendireceğiz. Ancak bilmemiz gereken ürotelyal kanser hastalarında kemoterapi rejimleri ile ilgili bilgi daha çok metastatik çalışmalar üzerinden yürülmektedir. Birçok kemoterapi rejimi neoadjuvan ve adjuvan olarak denenmiş olsa da rejimler arasında de novo metastatik hastalardaki gibi karşılaştırmalar yapılmamıştır.

## **NEOAJUVAN KEMOTERAPİ**

Neoadjuvan kemoterapinin iki ana rolü bulunmaktadır;

1. Cerrahi öncesi mikrometastazların tedavisi
2. Primer tümörün küçültülerek mesane koruyucu yaklaşım için uygun hale getirilmesi

Neoadjuvan hastalarda akıllara gelen ana handikap ise özellikle cevap vermeyen hastalarda ana tedavinin ertelenmesi ve buna bağlı progresyon gelişme ihtimalidir. Bu görüşe diğer açıdan bakarsak aslında gereksiz yere radikal tedavi alacak olan agresif kanserli hastaların belirlenmesi açısından faydalı olabileceği de düşünülebilir.

Neoadjuvan kemoterapi için yapılmış iki ana çalışma mevcuttur. SWOG çalışmasında cerrahi ve cerrahi öncesi 3 kür Metotreksat, Vinblastin, Doxorubisin ve Sisplatin (MVAC) kemoterapisi alan hastalar karşılaştırılmış ve median sağ kalımda ciddi oranda olumlu etkiler bulunmuştur (6,2 yıl vs 3,8 yıl,  $p=0,027$ ). Patolojik komplet yanıt da benzer şekilde kemoterapi grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%38 vs %15). UK MRC/EORTC çalışmasında ise 10 yıllık sağ kalımı, bu sefer farklı bir rejim olarak 3 kür Sisplatin, Metotreksat ve Vinblastin (CMV) nin, belirgin bir şekilde arttırdığı gösterilmiştir (%36 vs %30) Bu çalışmanın SWOG çalışmasından bir farkı da hastaların yaklaşık yarısının sistektomi yerine radyoterapi almış olmasıdır. Bu konuda yapılan meta-analizlerde de bu yönde bilgiler doğrulanmıştır. Tüm bu yüksek düzey kanıt rağmen neoadjuvan kemoterapinin kullanımı oldukça kısıtlı kalmıştır. Bunun nedeni gerçek bir hasta popülasyonunun, yapılan çalışmalardaki gruplara göre daha yaşlı ve daha morbid olması olabileceği gibi progresyon ihtimali ve hastanın sosyokültürel düzeyi de olabilir.

Neoadjuvan kemoterapi rejimlerini karşılaştıran prospektif bir çalışma şu an için mevcut değildir. Yapılan retrospektif çalışmalar ise bu konuda çok aydınlatıcı gözükmemektedir. Geniş çok merkezli bir retrospektif çalışmada MVAC, Gemstabin, Sisplatin (GC) ve diğer rejimlerin patolojik komplet yanıt oranı açısından fark göstermediği bildirilmiştir.

Şu an için güncel pratiğimizde GC rejimi en çok tercih edilen rejim olarak gözükmemektedir. Bunun nedeni özellikle diğer rejimlere nazaran daha düşük toksisite göstermesi ve hayat kalitesini daha az etkilemesidir. Ancak bu yaklaşımı destekleyecek verilerin lokal ileri ve metastatik hastalarda gösterilmiş olması, bunu hekimlerin neoadjuvan aşamaya uyarlamasının bir sorun teşkil edebileceğini hatırlamamızda tutmak gerekmektedir. Şu an GC için neoadjuvan kullanım

aşamasında Faz 3 bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak faz 2 çalışmalarda MVAC'e benzer patolojik komplet yanıtlar elde edilebilmiştir.

Sıkça karşılaşılan durumlardan bir tanesi de neoadjuvan kemoterapi alacak hastalarda glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) düşüklüktür. Bu hastalarda öncelikle böbreklerde obstrüksiyon olup olmadığı tetkik edilmeli, obstrüksiyon olan hastalarda double J kateter veya perkütan nefrostomi yerleştirilerek hastaların sisplatin bazlı kemoterapi için uygun hale getirilmesi sağlanmalıdır. Eğer GFR artışı sağlanamıyorsa bu hastalara Karboplatin verilebilir. Ancak mevcut veriler karboplatinin sisplatine nazaran daha düşük etkinliğe sahip olduğunu bize göstermektedir.

## ADJUVAN KEMOTERAPİ

Neoadjuvan kemoterapinin kullanımı için yeterli data olsa da özellikle hangi hastanın bundan tam fayda göreceği bilinemediği için kullanımı sınırlı kalmış görünmektedir. Cerrahi yapıp definitif patoloji ile hastaların belirlenmesi birçok ürolog tarafından tercih edilmiş, kemoterapinin cerrahi sonrası verilebileceği düşünülmüştür. Ancak bilinmesi gereken hastaların yaklaşık %30'unun cerrahi sonrası kemoterapi alamadığıdır.

Adjuvan kemoterapi alacak hastaların kemoterapi için uygun aday olabilmesi belli şartlara bağlıdır. Bu kriterler;

- ECOG Performans durumu < 2
- Kreatinin klirensi > 60 ml/dk
- İştih kaybının olmaması
- Periferik nöropati ≤ grade 1
- Konjestif kalp yetmezliği bulunmaması

Eğer kemoterapi uygulanacaksa tercih mutlaka sisplatin bazlı kemoterapiler olmalıdır. Adjuvan kemoterapi ile ilgili birçok çalışma mevcut olsa da eldeki çalışmaların düşük kaliteli olması kesin yorum yapmamızı güç kılmaktadır.

Bu konuda yapılan birçok meta-analiz mevcut olup en güncel olanı 2014 yılında yayınlanmıştır. Bu meta-analizde toplam 9 randomize çalışmada ve 940 hasta bulunmaktadır. Bu çalışmada sisplatin bazlı kemoterapi ile genel sağ kalım artışı göstermiş (HR=0,77) ve özellikle lenf nodu pozitif hastalar olmak üzere hastalısız sağ kalımda düzelme tespit edilmiştir (HR=0,66). Bu sonuçlar adjuvan kemoterapiyi destekliyor gözükse de bu meta-analizin birçok eksikliği bulunmaktadır. Bunlardan ilki hastaların kişisel datasının ulaşılamamış olmasıdır. Diğer handikaplardan bir tanesi de çalışmaya dahil edilen randomize çalışmaların çoğunlukla < 100 hasta içerip erken sonlanmış olmasıdır. İki tane yayınlanmamış çalışmada bu değerlendirilmesinde bulunmuyor olması sonuçların daha sorgulanabilir hale gelmesine yol açmaktadır.

Sternberg ve ark. 2015 yılında bu konuda yayınlanmış en büyük randomize prospektif çalışmayı yayınlamışlardır. Bu çalışmaya toplam 660 hasta alınması planlanmış ancak 284 hasta alınabilmiştir. Hastalar cerrahi sonrası 4 kür veya relaps zamanı 6 kür olacak şekilde kemoterapi için randomize edilmiştir. Çoğunlukla GC rejimi kullanılmıştır. Bu çalışmanın eleştirilen yanlarından biri erken sonlandırılmış olması ve olağan bir hasta grubuna göre daha riskli hastaların bulunmasıdır (hastaların yaklaşık %60'nın lenf nodu pozitif). Çalışmanın sonucuna göre 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım adjuvan grupta, geç kemoterapi verilen gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur (%47 vs %31). 5 yıllık genel sağ kalımda artış olsa da bu anlamlı bir farka ulaşmamıştır (%53 vs %47). Yapılan alt grup analizlerinde ise lenf nodu negatif olan hastalarda sağ kalım artışı daha belirgin olarak tespit edilmiştir.

## Sonuç

Sonuç olarak elde edilen veriler neoadjuvan kemoterapinin kullanımı lehinde görünmektedir.

Neoadjuvan kemoterapi alamayan hastalarda sistektomi sonrası adjuvan kemoterapinin kullanımı için kesin bir hasta grubu bulunmasa da riskli hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir. Kemoterapi için kullanılacak kesin bir rejim bulunmasa da sisplatin bazlı rejimler daha çok tercih edilmelidir.

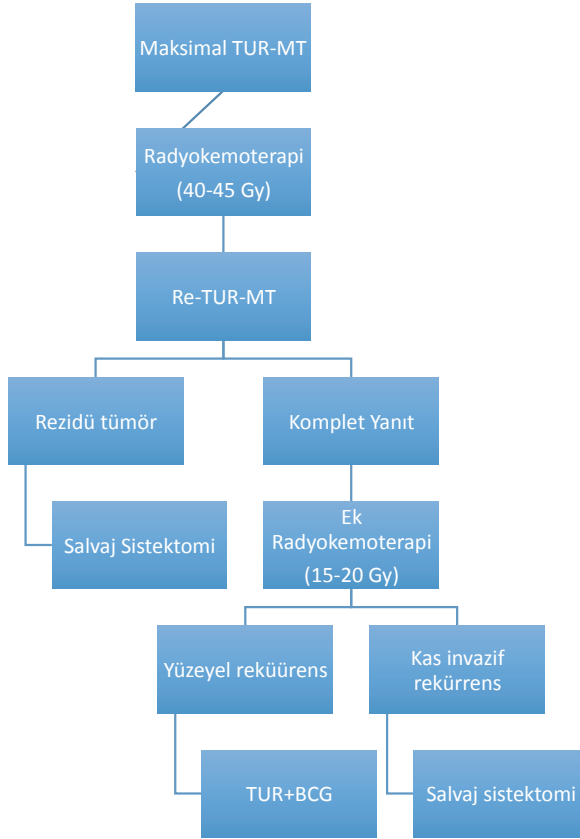
## MESANE KORUYUCU YÖNTEMLER

Kas invazif mesane kanserinin standart tedavisi radikal sistektomidir. Transüretral rezeksiyon – mesane tümörü (TUR-MT), radyoterapi ve kemoterapi tek başına bir alternatif olma yolunda gidememektedir. Ancak birçok hasta radikal sistektomiyi kaldıramayacak durumda olup bazı hastalar ise organ kaybını göz önüne alamamaktadır. Bu durumda multimodal tedavi (MMT) uygun hastalarda geçerli bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde radikal sistektomi ve MMT'yi karşılaştıran bir çalışma bulunmasa da, MMT için uygun hastalar belli kriterlere sahip olmalıdır.

- cT2-3a hastalar
- Normal renal fonksiyon
- CIS olmaması
- Hidronefroz olmaması
- Komplet TUR-MT uygulanmış olması
- Non-ürotelyal Ca olmaması
- İyi mesane kapasitesi

MMT'nin güncel olarak yerleşmesini sağlayan çalışmalar ağırlıklı olarak ABD Harvard Üniversitesi, Almanya Erlangen Üniversitesi ve Fransa Paris Üniversitesinden çıkmıştır. Harvard ve Erlangen üniversitesi kendilerine ait protokoller geliştirmiş olup bu protokoller bazı farklar göstermektedir (**Şekil 1,2**).

Her iki merkezden yayınlanan çalışmalar 5 yılda %50-60 sağ kalım göstermiş ve %75 hasta mesanesini korumuştur. RTOG tarafından düzenlenen 6 MMT çalışması 2014 yılında kombine edilmiş ve toplam 468 hasta değerlendirime



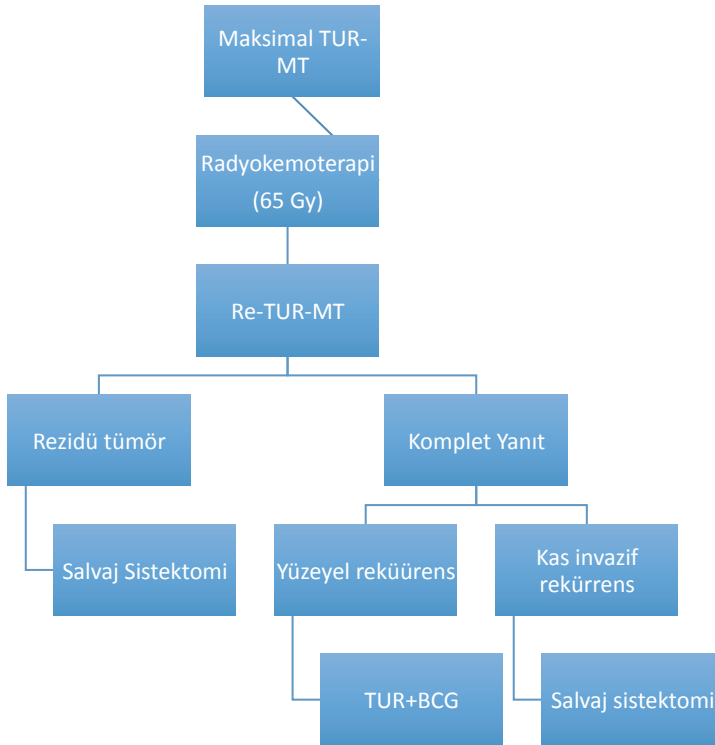
Şekil 1. Massachussets Protokolü

alınmıştır. Bu çalışmada median 4,3 yıllık takip ile sonuçlar bildirilmiştir. Toplam %69 hastada komplet yanıt elde edilmiştir. 5 ve 10 yıllık hastaliksız sağ kalım %71 ve %65, 5 ve 10 yıllık kas invazif rekürrens %13 ve %14, 5 ve 10 yıllık kas invazif olmayan rekürrens %31 ve %36,5 ve 10 yıllık genel sağ kalım ise %57 ve %36 olarak bulunmuştur. Hastaların %80'inde mesane korunmuştur.

Kemoterapinin radyoterapi ile kombinasyonu lokal rekürrens ve genel sağ kalım açısından belirgin etki sağlamaktadır. Hangi kemoterapi rejiminin daha iyi olduğu tartışmalıdır. Sisplatin bazlı kemoterapiler genel olarak tercih edilse de 5-Flourourasil ve Mitomisin C de RTOG proto-

kollerine girmiştir. Neoadjuvan ve adjuvan kemoterapinin etkinliği ise tartışma konusudur. Eş zamanlı kemoradyoterapinin öncesinde 3 kür CMV verilen RTOG-89-03 çalışmasında genel sağkalım ve metastazsız sağkalım üzerine olumlu etki göstermemiştir. Benzer sonuçlar BA06 30894 ve BC2001 çalışmaları ile izlenmiştir.

Hastaların önemli bir kısmı tedaviye yanıt verse de ciddi oranda rekürrens de izlenmektedir. Bu rekürrenslere uygulanacak tedavi hastanın genel durumu, rekürrens zamanı, rekürrens sıklığı, tümör boyutu, evre ve grade' e bağımlıdır. Genel yaklaşım aşağıda özetlenmiştir.



**Şekil 2.** Erlangen protokolü

- MMT ile komplet yanıt elde edilemeyen hastalara salvaj sistektomi önerilmektedir.
- Komplet yanıt sağlanıp sonrasında kas invazif olmayan rekürrensler için TUR-MT uygun bir yaklaşım olup, bu hastalar ile hastalısız sağkalım izlenen hastalar benzer sağkalım düzeyleri göstermiştir.
- Düşük grade nükslerde TUR-MT ve BCG uygundur
- HG, CIS hastalarda tercih sistektomi ve TUR-MT ile BCG kombinasyonu şeklinde olabilir.
- Salvaj sistektomi daha kompleks bir yaklaşım olarak bilinse de bu konuda net veriler bulunmamaktadır.
- Standart bir sistektomiye nazaran sağkalım beklentisi daha düşüktür.

## Sonuç

MMT ile maksimal TUR-MT mutlaka yapılmalı ve sonrasında kemoradyoterapi uygulanmaktadır. Hasta seçim kriterleri oldukça önemli olup tedavi başarısı ve sonrasında gelişecek komplikasyonlar bu kriterlere uyuma bağlıdır. Neoadjuvan ve adjuvan kemoterapinin rolü bu grupta net değildir.

## KAYNAKLAR

1. Sternberg CN, Bellmunt J, Sonpavde G, Siefker-Radtke AO, Stadler WM, Bajorin DF, et al. ICUD- EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: chemotherapy for urothelial carcinoma- neoadjuvant and adjuvant settings. Eur Urol. 2013;63(1):58-66
2. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystec-

- tomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(9):859–866. Epub 2003/08/29
3. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(16): 2171-2177.
  4. Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2012; 62(3): 523-533
  5. Bochner BH. Chemotherapy: Standardizing the care of invasive bladder cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011; 8(8): 454-455
  6. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2015; 67(2): 241-249.
  7. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, 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(21): 4602–4608.
  8. Herchenhorn D, Dienstmann R, Peixoto FA, de Campos FS, Santos VO, Moreira DM, et al. Phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and cisplatin in patients with resectable bladder carcinoma. *Int Braz J Urol.* 2007; 33(5): 630–638.
  9. Trump DL, Elson P, Madajewicz S, Dickman SH, Hahn RG, Harris JE, et al. Randomized phase II evaluation of carboplatin and CHIP in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *The Eastern Cooperative Oncology Group. J Urol.* 1990; 144(5): 1119-1122.
  10. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, Cronin AM, Bochner BH, Dalbagni G, Herr HW, Milowsky MI. *Eur Urol.* 2009;55(1):177-85.
  11. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, Dreicer R, Vogelzang N, Sternberg C, Bajorin DF, Bellmunt J. *Lancet Oncol.* 2011 Mar;12(3):211-4
  12. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, Choueiri TK, Chang SL, Bellmunt J. *Eur Urol.* 2014 Sep;66(3):529-4
  13. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM et al. 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 Jan;16(1):76-86
  14. 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.
  15. Krause FS, Walter B, Ott OJ, et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res.* 2011;31:985–90
  16. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA et al. 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 Dec 1;32(34):3801-9
  17. James ND, Hussain SA, Hall E et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr 19;366(16):1477-88
  18. Griffiths G, Hall R, Sylvester 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(16):2171-7
  19. Eswara JR, Efstathiou JA, Heney NM et al. Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2012 Feb;187(2):463-8.
  20. Ramani VA, Maddineni SB, Grey BR Clarke NW. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. *Eur Urol.* 2010 Jun;57(6):1058-63.



# Erkeklerde Radikal Sistoprostatektomi ve Lenfadenektomi

# 19

Sakıp ERTURHAN

## Giriş

Radikal sistoprostatektomi (RS) ve lokal lenf nodu diseksiyonu (LND) ürolojinin en kapsamlı operasyonudur. Genel natür olarak fonksiyonel bir cerrahi olup uygulanacak diversiyonun şekline göre üriner akışın yeniden sağlanmasını da içerdiği için yeterli cerrahi deneyim gerektirmektedir. Kasa invaze mesane kanserleri (Patolojik evre  $\geq$  pT2) 'nin standart tedavisi RS'dir. Kasa invaze olmayan tümörlerde (KİOMT) ise diğer kitap bölümlerinde de anlatıldığı üzere, BCG refrakter olgularda veya pirimer-geniş tabanlı-karsinoma insitu eşlik eden ve/veya unrezektabl olgularda da RS endikasyonu bulunmaktadır.

## Ameliyat öncesi hasta hazırlığı

Ameliyattan önce barsak hazırlığı açısından farklı uygulamalar mevcuttur. Mekanik barsak hazırlığı olarak bilinen, hastaya 1 gün önce nazogastrik sonda takılıp 9-12 lt izotonik solüsyonla barsak temizliği yapılması artık neredeyse bırakılmış bir yöntemdir. Bu yöntemin, uygulama zorluğu dışında konjestif kalp yet-

mezlikli, sınırdaki renal fonksiyonu veya bozuk karaciğer fonksiyon testleri olanlarda ek metabolik problemlere yol açabileceği açıktır. Mekanik barsak temizliği, belki de sadece zaman kısıtlılığı olan ve kronik konstipasyon öyküsü olan veya aşağıda belirtilen uygulama ile sonuç alınamayan hastalarda uygulanabilir bir yöntemdir. Bu gibi olgular dışında; fleet fosfo soda 45 ml 2x2, ameliyattan 1 gün önce saat 10:00 ve 22:00'da içirilerek de temizlik sağlanabilir. Ameliyat öncesi 2 gün oral streptomycin veya neomycin ampül 3x1 ve pirantel pamoat (barsak parazitleri için...) 250mg 3x1 veren klinikler bulunmakla birlikte faydası tartışmalıdır.

Derin ven trombozu profilaksisi amaçlı hastaya ameliyat sabahı tüm alt ekstremiteleri kavrayacak varis çorabı, bu yoksa elastik bandaj ile sarma işlemi uygulanır. Eğer hastada DVT açısından risk oluşturabilecek bir patoloji veya DVT öyküsü mevcutsa, operasyon gecesi başlanıp hasta mobilize olana kadar sürecek düşük molekül ağırlıklı heparin 0.6 cc 2x 1 başlamak gerekir. Operasyondan azami 1 saat önce de 3. kuşak sefalosporin 1 gr i.v profilaksi uygulanır.

Bazı ötürler buna 500 mg ornidazol i.v de eklemektedir.

Hastaya genel anestezi uygulandıktan sonra, rektal tüp ve santral venöz kateter yerleştirilir.

### Ameliyat basamakları

Ameliyat genel çerçevede 3 basamaktan oluşmaktadır: radikal sistoprostektomi aşaması, lenf nodu diseksiyonu ve üriner diversiyon.

### Sistoprostektomi aşaması

Rezeksiyon sınırı içerisinde; mesane, prostat ve seminal veziküller ile birlikte mesaneyi örten periton örtüsü ile birlikte perivezikal yağ dokusu bulunur. Üreter alt uçlarında cerrahi sınır (-) bölgeye kadar üreter diseksiyonunu proksimale kadar uzatmak, ancak bu arada elde edilebilecek en uzun üreter segmentini sağlamak esastır. Hastaya ileal neobladder yapılmayacaksa, membranöz üretranın da mümkün olduğunca çıkarılması gerekir. Eğer prostatik üretral tutulum söz konusu ise total üreterektomide yapılmalıdır.

Hasta ameliyat masasında supin ve hafif Trandelenburg pozisyonunda yatar. Obez hastalarda dizin altına silikon yastıklardan konması abdominal gerginliği azaltacağı için önerilebilir. Hastaya batın kaslarını relakse edecek genel anestezi uygulandıktan sonra cerrahi saha sterilize edilir ve 18 fr üretral sonda yerleştirilerek mesane boşaltılır. İnsizyon, göbek altı orta hatttan başlayıp umblikusu soldan dönecek şekilde uygulanır. Hastada tümörün yaygınlığı ve kilo durumuna göre insizyon göbek üstü orta hatta da uzatılabilir. Cilt-cilt altı doku ve rektus fasyası keskin diseksiyonla geçilip rektus kası künt diseksiyonla arandıktan sonra periton, insizyonun üst kısmından açılır ve cilt diseksiyonu boyunca ilerletilir. Mesane üst kısmına gelindiğinde, periton insizyonu her iki tarafta femoral bölgeye doğru uzatılarak tepesi mesane üstünde olacak şekilde bir üçgen periton örtüsü elde

edilir. Bu aşamada balfour ekartör yerleştirilerek cerrahi alana hakimiyet sağlanır. Bu üçgenin tepesinden allis klemp ile tutularak mesane aşağıya doğru çekilir. Asistan gaz kompres ile intestinal yapıları yukarı doğru retrakte edilip mesane posteriorunda üreter diseksiyonunun yapılacağı alana hakimiyet sağlanır. Posterior periton insize edilerek üreter bulunup askıya alınır. Bu işlem esnasında dilate bir üreteri bulmak kolay olurken, zorlanılan olgularda internal iliak damar palpe edilip üreterin onu çaprazladığı alandan üreter rahatlıkla bulunabilir. Takibinde üreter, mesaneye doğru künt diseksiyonla serbestleştirilir. Bu işlem esnasında, üreterin beslenmesini bozmamak için mümkün olduğunca üretere traksiyon uygulamamak ve monoplar koter kullanımından kaçınmak gerekir. Distal sınırdaki üreter bağlanıp kesildikten sonra distal ucuna belirleyici bir suture konulup 1-2 mm olacak şekilde distal uç kesilip frozen inceleme için patolojiye gönderilir. Takibinde de üretere 6-8 fr beslenme tüpü yerleştirilip tespit edilir. Üreter çapı çok dar ise tespit işlemi esnasında alt ucu tamamen boğacak şekilde bir tespit yapıp anastomoz aşamasına kadar üreterde artifisyonel dilatasyon geliştirilebilir. Frozen uygulamasından pozitif sonuç gelirse üreter cerrahi sınır (-) gelene kadar rezeksiyon sınırını proksimale uzatmak gerekir.

Üreterle ilgili işlemler bittikten sonra, mesane posteriorundaki periton örtüsü üzerine transvers insizyon yapıldıktan sonra parmakla mesane posteriorundan Denonviller's fasyasına kadar künt diseksiyonla ilerlenir. Bu işlem, hem posteriordaki diseksiyon sınırını genişletip rektum ile mesane arasındaki planı ortaya çıkarırken hem de mesaneye ait lateral pediküllerin açığa çıkmasını sağlayacaktır.

Takibinde endopelvik faysa, prostatın her iki yanında insize edilerek puboprostatik ligaman ile birlikte derin dorsal ven kompleksi keskin-künt diseksiyonla açığa çıkarılır. Cerrah, foley sondayı ileri geri oynatarak prostat apeksi

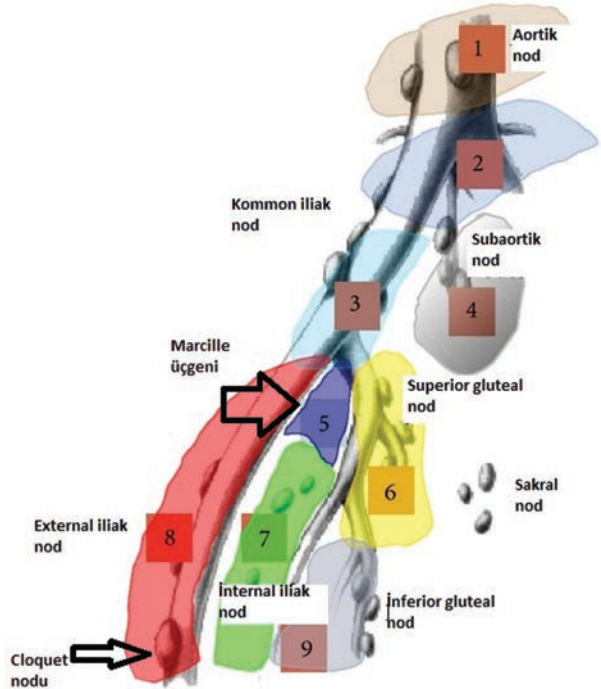
ve üretra arasındaki sınırı parmağı ile palpe ettikten sonra venöz pleksusu allis klemp ile tutar ve üretranın hemen üzerinden geçecek şekilde 0/0 vikril ile 2 kez bağlar. Tercihan, uzun uçlu, ince bir right angle klemp ile de allis klempin altından geçilip kement tarzı bağlama da gerçekleştirilebilir. Bu işlem efektif olarak yapıldıysa kesme işlemi sonrası üretra açığa çıkar. Bu esnada üretranın her iki yanından oluşabilecek kanamalar bipolar koter yardımı ile kontrol altına alınır. Eğer dorsal ven kompleksinden kanamalar varsa 2/0 vikril ile sagittal ekseninde (transvers değil...) sütüre edilebilir. Takiben cerrah parmağı ile üretranın altına doğru künt diseksiyon yaparak üretrayı posteriordan askıya alır ve üretrayı insize ederek foley sondayı açığa çıkarır. Balonu indirmeksizin sonda klempe edilip distal ucu kesilir ve sondanın güdüğü ile nazik bir askı hareketi yapılarak diseksiyona yardımcı olması sağlanır. Bu noktada, ilk aşamada mesane posterior plan diseke edildiği için geriye kalan, mesane ve prostat lateral pedikülleri ile seminal veziküllerdir.

Prostatik apikal dokudan başlayarak lateral pediküller 0/0 veya 2/0 vikriller ile bağlanıp kesilerek veya XL weck klip yardımı ile kontrol edilir. Prostatik pedikül kontrolü sağlandıktan sonra prostat posterior planında Denonviller's fasyası transvers olarak insize edilerek seminal veziküller açığa çıkarılır ve diseke edilir. Seminal veziküllerin uç kısmında beslenmesini sağlayan minik arteriyel yapıların bağlanması önemli olup kaçırıldığında bulunması zor can sıkıcı kanamalara yol açabilir. Bu noktada artık distal uçta foleyin güdüğünden, proksimalde de mesane kubbesinden allis klemp ile tutup diseksiyon planı iyice açığa çıkarılır. Lateral mesane pedikülü serbest vikrillerle bağlanarak veya Harmonik

scalpel ile kontrol edilerek sistoprostektomi tamamlanır. Harmonik veya benzeri enerji kaynaklarını sadece küçük çaplı damarları kontrol etmede kullanmalı, lateral pedikülün tamamını sıyırmada kullanmamalıdır. Aksi takdirde rezeksiyon sonrası sızma tarzı multipl kanamalara ve rektum perforasyonu gibi ciddi komplikasyonlara yol açılabileceği bilinmelidir.

### Lenfadenektomi

İlk başlanacak alan, eksternal iliak venin posterioru olup, common iliak ve eksternal iliak arterler mediale çekilerek Marcille's üçgenine girilir (**Figür 1**). Buradaki lenfatikler, üst ucu kliplenip kesildikten sonra posterosuperiora doğru fin dık tampon veya künt uçlu bir right angle ile diseke edilir. Lenf nodları temizlenince aşağı planda obturator sinir açığa çıkar. Distal planda ise Obturator sinir boyunca Cloquet nodu



**Figür 1.** Lenf nodu diseksiyon alanının şematik görünümü.

çıkarılana kadar ilerlenmelidir. Bu aşamalarda monopolar koter kullanımından kesinlikle kaçınılmalı ve minimal kanamalar bağlanarak veya bipolar koter ile kontrol altına alınmalıdır. Bu aynı zamanda postop lenfösel oluşumunu engellemek için de gereklidir. Takiben common iliak ve eksternal iliak damarlarının alt kısmındaki fibrofasyal kılıf açılarak mediale doğru uzanan nodlar açığa çıkarılarak rezeke edilir.

## Üriner Diversiyon

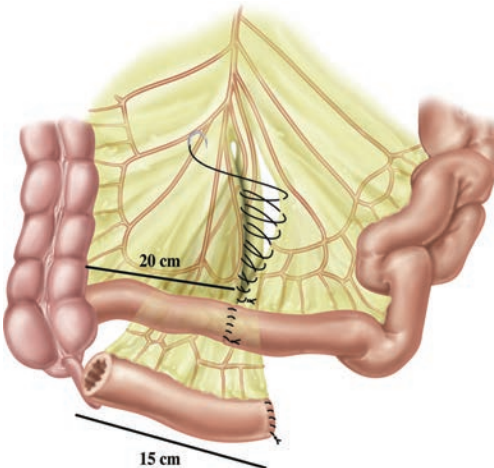
### İleal conduit

İleal loop ya da Bricker's yöntemi olarak da bilinen bu diversiyonda terminal ileum kullanılır. İlioçekal valvden yaklaşık 25-30cm distalden başlayarak, mezonun korunması esas alınarak yine 25-30cm'lik ileum segmenti hazırlanır (**Figür 2**). Ancak buradaki belirleyici faktör, kullanılacak ileum segmentinin yeterli beslenmesini sağlayacak damar desteğinin sağlanmasıdır. Kullanılacak ileum segmentinin proksimal ve distal uçlarından birer adet 4/0 monopril ile askı süturları geçtikten sonra ameliyat masasının ışıkları mezo damarları üzerine translüminasyon yapacak şekilde ayarlanır. Damarsal yapıları 3/0 veya 2/0 vikrille bağlanıp kesilir, diğer kısımlar

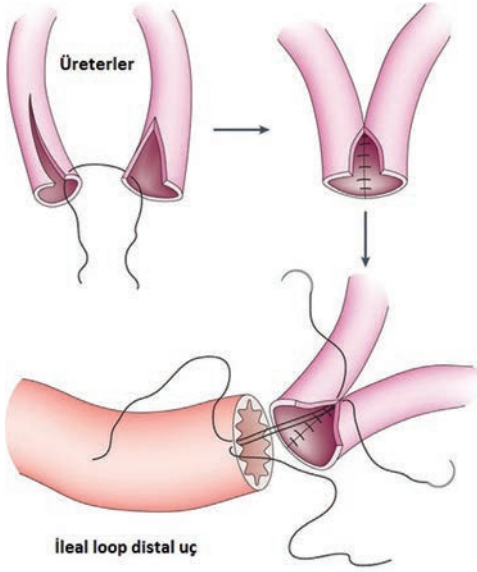
Harmonik enerji kaynağı ile de geçilebilir. Kullanılacak ileum segmentinin mezosu proksimal ve distalde serbestleştirildikten sonra kesilir ve kullanılacak segment yukarı alınarak ileo-ileal anastomozda geçilir. Bu işlemde pirimer uç uca anastomoz da yapılacağı gibi stapler yardımı ile işlem daha da kısaltılabilir. İleum segmentlerinin mezenterik ve anti mezenterik köşelerinden birer 4/0 monopril ile askı süturları geçildikten sonra 80mm stapler anti mezenterik kenardan tutturulur. Ateşlemeden önce 8-10 sn beklenmesi önerilmektedir. Daha sonra anastomoz hattından mezoya ait yağ dokuları dikkatli bir diseksiyonla uzaklaştırılarak anastomoz hattının düzgün olması sağlanır. Askı süturları ile yukarı doğru elevasyon yapıp yine 80 mm stapler ile her iki yanda eşit oranda barsak kısmı kalacak şekilde tutturulur ve ateşleme yapılarak anastomoz tamamlanır. Anastomoz alanına dışarıdan destek olacak şekilde 4/0 vikril ile destek süturları atılabileceği gibi bu hareketin staplerin zımbalarını açtığı yönünde karşıt tez de vardır. Bu nedenle eğer destek süturları atılacaksa bunun gömme tarzında atılmaması gerekmektedir. Rutin uygulamada destek süturu anastomozun tam tersi alandaki antimezenterik bölgeye atılması yeterli olmaktadır.

Bu işlemler sonrası anastomozun sağlıklı olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlı bir süre gözlenmesi gerekir. Renk değişikliğinin olmaması ve peristaltizmin gözlenmesi, anastomozun sorunsuz olduğunun göstergesi olarak sayılabilir. Minimal renk değişiklikleri anastomoz esnasındaki traksiyona bağlı oluşabileceği için bu gibi durumlarda sıcak kompres ile ameliyatın diğer aşamaları tamamlanana kadar beklemekte yarar vardır. Takibinde mezo açıklığının 4/0 vikril ile kapatılması gerekir ki bu yapılmadığı durumda internal herniasyonlar oluşabilir.

Bir sonraki aşamada, kullanacağımız ileum segmenti çam uçlu enjektörler yardımı ile bol serum fizyolojik ile yıkanır. Distal ucu yukarıda

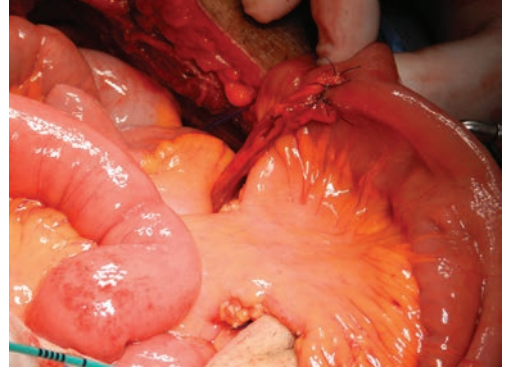


**Figür 2.** Barsak segmentinin hazırlanması



**Figür 3.** Üretero-intestinal anastomozda Wallace tekniği

anlatıldığı gibi 60mm stapler yardımı ile kapatılır. Daha sonra üreterler proksimale doğru dikkatli bir şekilde diseke edilerek anastomoz hazırlanır. Loop göbeğin sağına yerleştirilecekse sağ üreter sigmoid kolonun altından karşı tarafa transfer edilir. Üreterointestinal anastomoz için Wallace tekniği (ki bu kullanılacaksa lopun distal ucu kapatılmaz...) (Figür 3) veya Brickel metodu (Resim 1) kullanılabilir. Wallace tekniğinde; her iki üreter barsak alt ucunu kapatacak kadar karşılıklı spatüle edilir, önce uç uca ya da yan yana üreteroüreteral, sonra da üreterointestinal anastomoz uygulanır. Brickel metodunda ise üreterler uç kısmından lopun sağ ve sol tarafına ayrı ayrı yapılan minimal insizyonlarla gömdürme süturları ile birlikte anastomoz edilir. Her iki teknikte de, üreterlerde gerginlik ve torsiyon oluşmamasına özen göstermek gerekir. Anastomoz esnasında 6 fr double J stent kullanılabileceği gibi, open end üreter kateteri veya single J kateterler de kullanılabilir. Üreter kateteri, erken post op dönemde idrar kaçağı

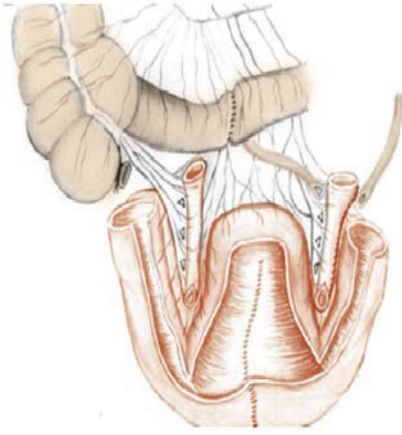


**Resim 1.** Üretero-intestinal anastomozda Brickel tekniği

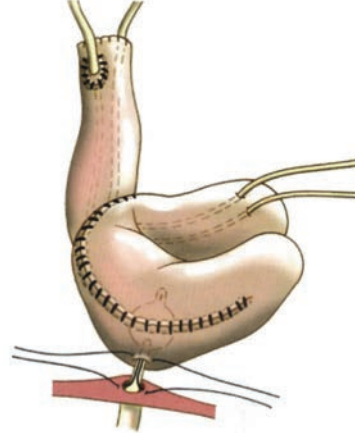
veya anastomozda problem gelişmesi durumunda retrograd pyelo-üreterografi çekme şansı olduğu için tercih sebebidir.

Daha sonra operasyonun son aşaması olan stoma oluşturulması aşamasına gelinir. Göbek ile spina iliaca anterior-superior arasındaki mesafenin 1/3 superioruna, orta hattan yeter uzaklıkta olacak şekilde yaklaşık 2 cm çember sel insizyonla cil-cilt atı doku açılır, rektus fasyasına + şeklinde insizyon yapılır ve alttaki kas yaprakları ve periton yaprağı koter yardımı ile açıldıktan sonra parmak ile açıklık genişletilir. Bu açıklık genellikle cerrahın iki parmağının geçeceği genişlikte olmalı, dar olursa mezenterik kan akımının bozulabileceği, çok geniş de olursa parastomal herniye yol açabileceği unutulmamalıdır. Bu açıklıktan lopun üst ucu mezozu torsiyone olmayacak veya sıkışmayacak şekilde geçirilir. İlk önce üst uçtan yaklaşık 5-6 cm aşağısından fasyaya 2/0 vikril ile çevresel 4 adet sütür konur. Takibinde de nipple yapacak şekilde stoma cilde 4/0 vikril ile anastomoz edilir.

Loja son kez kanama kontrolü açısından eksplorasyon yapıldıktan sonra 1 adet iyi drene edebilecek lastik dren yerleştirilir. Hastanın nazogastrik sondasının yeri mide palpe edilerek kontrol edildikten sonra katlar usulüne uygun kapatılır ve hasta masada iken ürostomi adaptörü ve torbası takılır.



**Figür 4.** M poş uygulamasının şematik görünümü



**Figür 5.** Studer poş uygulamasının şematik görünümü

### *İleal neobladder*

Hastaya neobladder uygulanacaksa prostat apikal diseksiyon ve üretra daha itinalı bir şekilde diseke edilerek yeter uzunlukta üretral güdük bırakmak gerekir. Ayrıca üretranın kesilmesi aşamasında da daha sonra kontrakte olabileceği için saat 12, 3, 9 ve 6 seviyelerinden 3/0 vikril anastomoz süturlarının geçirilmesi gerekir. Kullanılacak barsak segmenti yine ileum olup ileal loopda anlatılan teknikleri kullanılarak 60-70cm segment alınır. Bu segment, antimezenterik kenarından insize edildikten sonra M şekline getirilir. M harfinin orta çıkıntısı üretraya gelecek olan kısımdır ve her iki yanda bulunan üst kısımlarına da üreterler anastomoz edilir. Takiben de sferik hale gelecek şekilde mukoz ve seroza ayrı ayrı 2 kat olacak şekilde (sırasıyla 4/0 monopril ve 4/0 vikril) sütürasyon uygulanır. Üretraya gelecek kısım minimal insize edildikten sonra 22 fr 3 yollu foley sonda geçirilir ve üretral geçirilen anastomoz süturları ile düğümler dışarıda kalacak şekilde iç-dış anastomoz sağlanır (**Figür 4**).

\*\* Yukarıda anlatılan teknik, Mansoura veya M poş olarak bilinmektedir ve kliniğimizde yapılan ileal neobladderlerin yaklaşık %90'ında bu teknik uygulanmıştır. Alternatif pek çok

yöntem olmakla birlikte diğer deneyimlerimiz Studer poş uygulamalarıdır.

Studer poş uygulamasında da yine benzer uzunlukta ileum segmenti serbestleştirildikten sonra proksimal 20cm'lik kısmı detubularize edilmeden bırakılır, geri kalan segment antimezenterik kenardan insize edilir. İnsize edilen kısmın ortası, üretraya gelecek şekilde ayarladıktan sonra içerde ve dışarıda kalacak segmentleri kendi üzerine sferik hale gelecek şekilde çift kat sütüre edilir. Detubularize edilmeyen barsak segmentine ise her iki üreter uç-yan anastomoz edildikten sonra proksimal barsak segmenti 60mm stapler yardımı ile ya da pirimer çift kat kapatılır (**Figür 5**).

### **KAYNAKLAR**

1. Alan J.Wein. Campbel-Walsh Üroloji. Berglund RK, Herr H. (Çeviri:Yavaşcaoğlu İ, Kordan Y.) Mesane Kanseri Cerrahisi, 2010, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2375-2386
2. Hautmann RE, Abol-Enein H, Lee CT, Mansson W, Mills RD, Penson DF et al. Urinary diversion: how experts divert. Urology. 2015 Jan;85(1):233-8
3. 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 Jan;113(1):11-23

# Kadın Sistektomisinde Adım Adım Cerrahi Teknik

# 20

Barış ESEN, Evren SÜER

ABD'de 2016 yılında 76.960 yeni mesane tümörü vakası olması ve bu rakamın yaklaşık 18.000'i kadınlarda görülmesi beklenmektedir. Her ne kadar kadınlarda mesane tümörü daha nadir gözüksede; kadınlarda mesane tümörünün, daha kötü kanser spesifik sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu durum kadın sistektomisinin doğru endikasyon ve doğru bir teknikle, yeterli rezeksiyon sağlayacak şekilde yapılmasının önemini daha da arttırmaktadır.

Tarihsel olarak kadın sistektomisi; mesane, üretra, anterior vajen, uterus ve serviksın tamamen çıkarıldığı total anterior pelvik ekzentasyon şeklinde tanımlanmıştır. Özellikle anterior vajen duvar tutulumu açısından şüpheli(cT4a) olgularda bu işlem yeterli rezeksiyon sağlamaktadır. Ancak daha düşük evreli tümör (cT1 ve cT2) olduğu düşünülen, seksüel aktif kadınlarda, ortotopik mesane yapılması planlanan hastalarda vajen ve üretranın korunduğu cerrahi teknikler de tanımlanmıştır.

## **Cerrahi Endikasyonları**

Kadınlarda radikal sistektomi endikasyonları erkeklerle aynı olup aşağıda listelenmiştir;

1. Kasa İnvaze Mesane Tümörü
2. Kasa invaze olmayan çok yüksek risk grubundaki hastalarda hasta ile avantaj ve dezavantajları görüşülerek;
  - a. T1G3 +/- Mesanede eş zamanlı Cis
  - b. Çok sayıda ve/veya büyük(>3 cm) ve/veya rekürren T1G3 tümör varlığı
  - c. Eş zamalı kötü prognostik etkisi olan histolojik varyantların varlığı(mikropapiller varyant gibi..)
  - d. Lenfovasküler invazyon varlığı
3. BCG başarısızlıkları;
  - a. Takipte kas invazif hastalık görülmesi
  - b. 3. ay kontrolde high grade hastalık
  - c. BCG idame tedavisi sonlandıktan sonra high grade rekürrens varlığı

## **Preoperatif Hazırlık**

Operasyon öncesi nutrisyonel, kardiyak ve pulmoner optimizasyon gereklidir. Solunum egzersizleri, sigara bırakma, anlamlı kilo kaybı olan hastalarda protein ve kalorik tedavilerle destek sağlanmalıdır. Her ne kadar bazı otörler tarafınca diversiyon için bağırsak hazırlığı terk edilmiş olsa da genel görüş sistektomi öncesi barsak hazırlığının yapılmasıdır. Kliniğimizde

de hastalara 24 saat öncesinden başlanmak üzere tanesiz sıvı gıda ve sodyum fosfat uygulamaları ile bağırsak hazırlığı rutin olarak uygulanmaktadır. Kliğimizde cerrahi öncesi en az 2 gün önceden hastalar yatar ve oturur pozisyonlarda stoma yerleşimi belirlenip işaretlenir. İşlem öncesi hastaların stoma lokalizasyonuna bağlı rahatsızlıklarının önüne geçmek amaçlı, en az 1 gün süre ile stoma yapıştırılarak stoma yeri deneme süresi verilir ve şikayet halinde stoma lokalizasyonu değiştirilir. Ameliyathane başlamak üzere hastanın mobilizasyonu sağlanıncaya kadar anti-emboli kompresyon çorapları giydirilir. Perioperatif antibiyotik profilaksisi rutin olarak önerilmektedir ancak iv profilaksinin 24 saat geçmemesi önerilir.

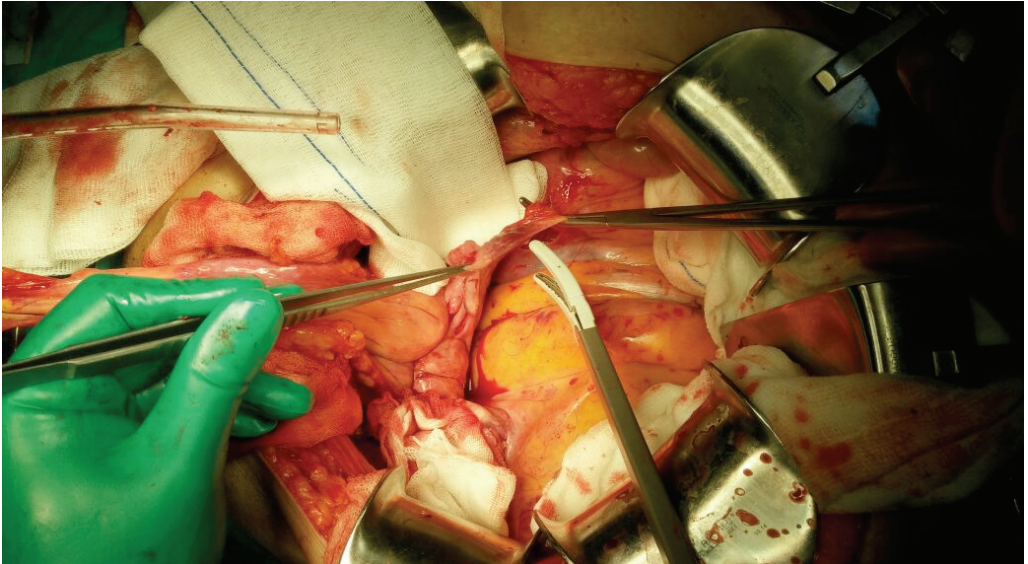
### Cerrahi Teknik

**Pozisyon ve steril hazırlık:** Modifiye litotomi pozisyonu verilir. Olası perineal kompresyon ve baskı noktalarını önlemek için dikkatli şekilde uygun yerlere pedler- yastıklar yerleştirilmiştir. Pelvik bölgenin daha kolay ekspozurunu

sağlamak amaçlı masanın fleksiyonu yardımıyla hiperekstansiyon pozisyon verilir. Abdomen, perine ve vajenin betadinli solüsyonlar ile iyice temizlenmesinin ardından steril bir şekilde örtülür.

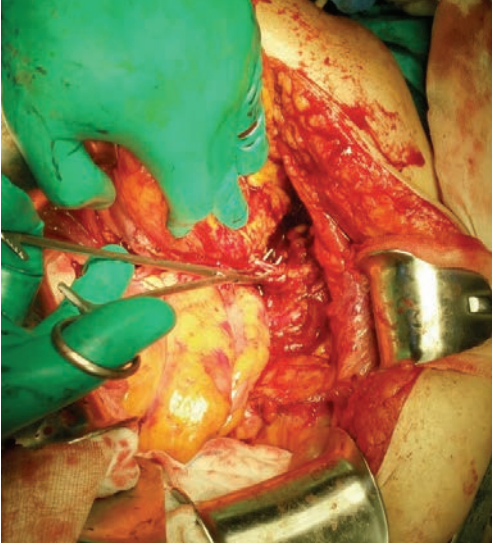
**İnsizyon:** Simfizis pubisten periumbilikal alana kadar orta hat vertikal insizyon yapılır. Anterior rektus fasyası ve transvers fasya sırası ile insize edilir. Periton abdominal insizyon hattının hizasında insize edilir. Urachus bulunup bağlanır. Urachusa koher klemp konulması cerrahinin ileri aşamalarında traksiyon açısından yararlıdır. Uterus Vicryl sütür yardımı ile asılır. Bookwalter ekartör ile cerrahi saha açılır.

Periton lateral yaprakları Round ligaman hizasına kadar koter yardımı ile düşülür. Round ligament bağlanır ve kesilir, ardından infundibulopelvik ligament ve içindeki ovaryan damarlar tanımlanır, bağlanır veya bipolar enerji yardımı ile kesilir (**Resim 1**). Üreterler çevre adventisyası ile birlikte serbestleştirilir ve mesaneye girişlerinin hemen proksimalinden bağlanır ve kesilir.



**Resim 1.** Ligamentum suspensorium ovarii tanımlanır, bağlanır ve kesilir,

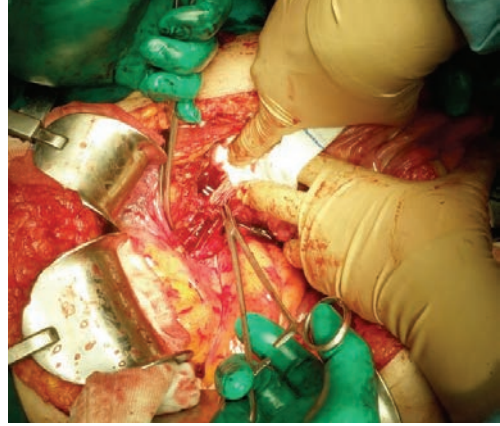




**Resim 2A.** Superior vezikal arter izole edilerek ligasyon yapılır.

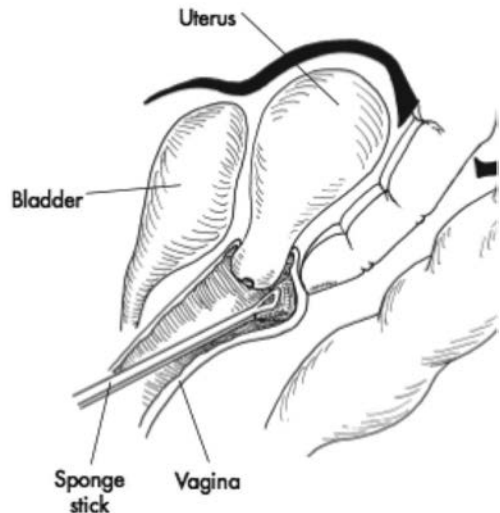
Mesaneye medial traksiyon uygulanarak endopelvik fasya ve perirektal yağ yastığı ulaşılır. Superior vezikal arterin medialinde künt bir plan oluşturulur (**Resim 2A**). Superior vezikal arter izole edilerek ligasyon yapılır. Küçük arter ve venler klips ya da bipolar enerji yardımıyla kontrol edilerek lateral pedikül dikkatli bir şekilde ayrılır. Künt disseksiyonlar ile pediküllerin üstü ve altı serbestleştirilir (**Resim 2B**).

Anterior pelvik yapıların serbestlenebilmesi için posterior peritonda rektovajinal poşa (cul de sac ya da Douglas poşu) kadar insizyon yapılır. Bu aşamada Betadine batırılmış stick spanç vajene yerleştirilip öne ve yukarı doğru itilmelidir. Bu manevra hem posterior vajinal duvarın mobilizasyonunu kolaylaştırır hem de serviksin palpasyonunu-tanınmasını kolaylaştırır. Parmak yardımı ile künt diseksiyonlar ile uterus ile rektum arasındaki plan ayrılır (**Figür 1**). Künt diseksiyon foley kataterin balonunun palpe edilebildiği noktaya kadar ilerletilir. Vajenin rektumdan serbestlenmesinin ardından spancin palpe edilebildiği noktadan vajinal in-

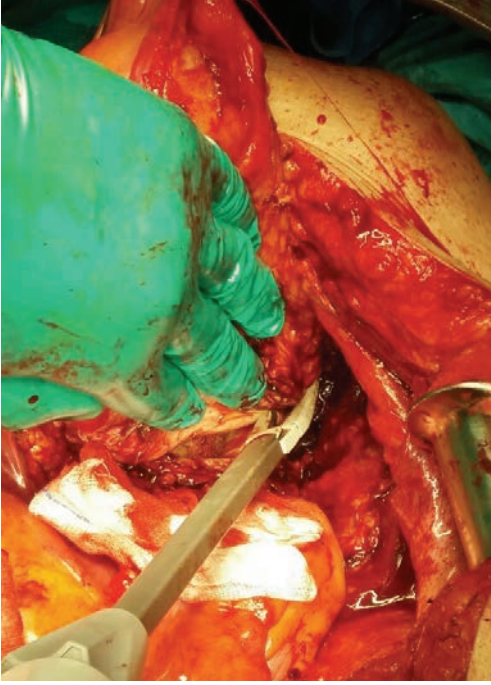


**Resim 2B.** Lateral pediküller üstü ve altında serbestlenmesinin ardından kesilir.

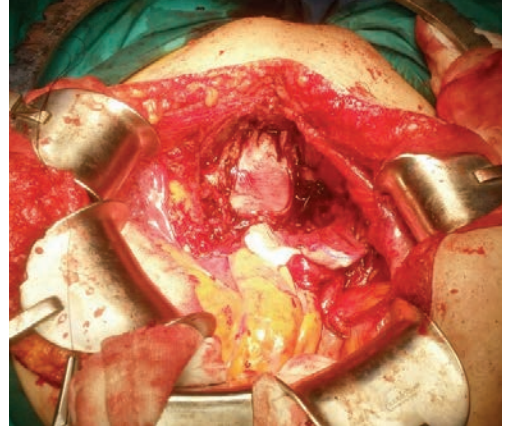
sizyon yapılır ve vajen proksimaline girilir (**Resim 3A-B**). Bu insizyon iki taraflı anterior vajinal duvarın distaline kadar devam ettirilir. Vajen ve çevre dokulardan kaynaklanan venöz kanamalar 2-0 vikril sütür ile bağlanır. Bu aşamada vajenin açılması esnasında bipolar enerji kullanımı kanamayı azaltabilir.



**Figür 1.** Uterus ve rektum arasındaki plan künt diseksiyonlar ile ayrılır (3).



**Resim 3A.** Spancın palpe edilebildiği noktadan vajinal insizyon açılır.

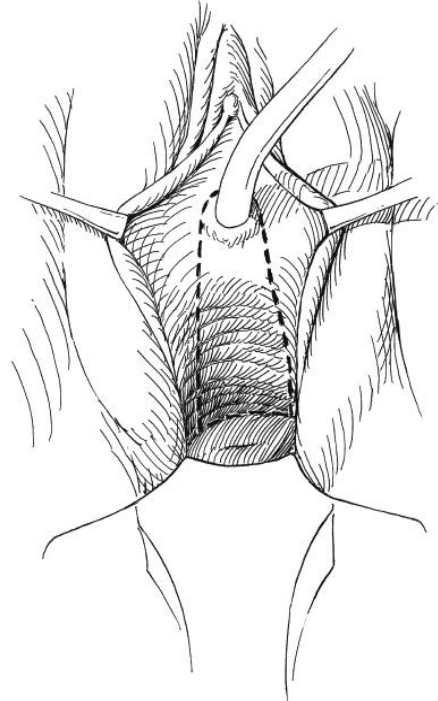


**Resim 3B.** Spesmenin çıkarılmasının ardından posterior vajen duvarının görünümü.

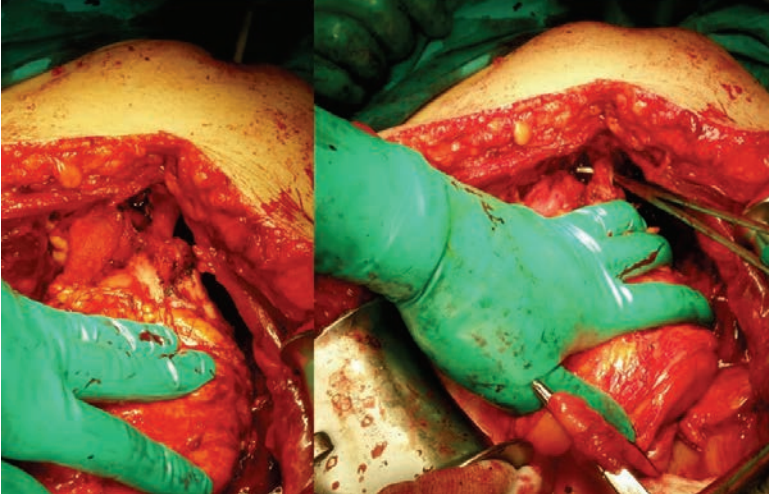
Eğer ürektomi yapılacaksa puboüretal suspansuar ligamentler tanımlanır ve kesilir. Dorsal venöz kompleks bağlanır ve üretra diseksiyon edilir (**Resim 4A-B**). Üretral meatus pelvisden antegrad olarak ya da perineden retrograd olarak insize edilir ve spesmen dışarı alınır (Figür 2). Vajen duvarına invazyon riski düşük olan ve küçük tümörü olan hastalarda, lateral kesimde lokalize olan otonomik sinirlerin korunması amaçlı çıkarılacak vajen dokusu sınırlı tutulabilir.

Hastada oluşan vajinal defekt posterior vajen duvarının apeksi anteriora çevrilererek veya longitudinal olarak 2/0 vicryl yardımı ile rekonstrükte edilir (**Resim 5**).

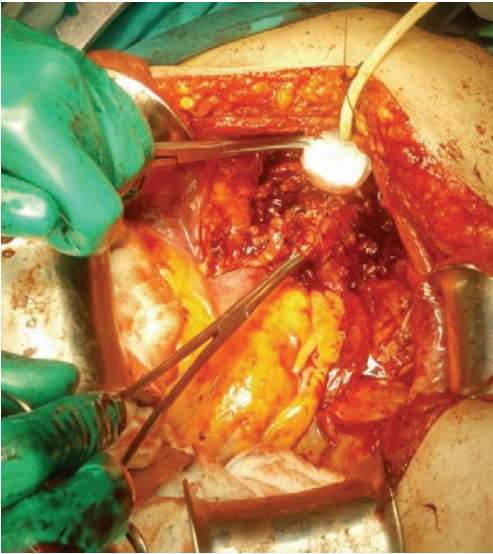
Bu aşamadan sonra lenfadenektomi yapılır. Bağırsak segmentinden diversiyon yapılması ardından işleme son verilir.



**Figür 2.** Üretranın perineal diseksiyonu (4).



**Resim 4.** Ortotopik üreter diverسیون düşünülmeyen hastalarda üretra eksizyonu öncesi üretra tamami ile serbestlenir.



**Resim 5.** Vajinal onarım sonrası görünüm.

### Ortotopik Üreter Diverسیون:

Eğer kontinan ortotopik diverسیون düşünülüyorsa mesane boynu ve üretranın ilk 1 cmlik kısmı çıkarılır. Bu hastalarda üretra kenarından çepçevre bir doku kesilerek "frozen" incelemeye yönlendirilir ve eğer sonuç pozitif gelirse ürektomi yapılır- ortotopik mesane yapılmaz.

Ortotopik mesane yapılacak olan hastalarda eksternal sfinkterin korunması için endopelvik fasyanın bütünlüğü korunur. Mesane vajenden ayrılıp tamamen mobilize edilmesinin ardından dorsal venöz kompleks tanımlanır ve ince sütürler ile bağlanır. Üretra proksimalinden keskin olarak ayrılır, bu aşamada üretranın distal mobilizasyonundan kaçınılır. Üretra hiper-mobilitesinden kaçınmak için rutin anterior fiksasyon yapılmasına gerek yoktur. Ancak ameliyat öncesi üretral hiper-mobilitesi olan hastalarda anterior fiksasyon sütürlerinin konulması önerilir.

### Vajen Koruyucu Yaklaşım

Tümörü mesane boynu veya trigondan uzakta, seksüel aktif, ortotopik üreter diverسیون planlanan hastalarda vajen koruyucu yaklaşım uygun olmaktadır. Bu hastalarda olası riskler hasta tarafından tam olarak anlaşılması önemlidir. Bu hastalarda daha önce anlatılan yöntemden farklı olarak pediküllerin kontrollünde stapler kullanılmamalıdır. Mesane arka yüzü ile vajen ön duvarı arasındaki alan belirlenir. Olası bir fistülden kaçınmak amaçlı bu hastalarda vajene girilmez ve vajen ön duvar korunarak spesmen çıkarılır.

### Onkolojik ve Fonksiyonel Sonuçlar

Kadın kas invazif mesane tümör insidansının düşüklüğü nedeniyle kadın radikal sistektomi sonrası onkolojik ve fonksiyonel sonuçları gösteren veriler kısıtlıdır. Çeşitli yayınlarda kas invazif mesane kanseri sağkalımının kadınlarda daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bu durum kadının mesane duvar kalınlığının daha ince olması ya da metabolik-hormonal faktörler ile açıklanmıştır.

102 ortotopik mesane yapılmış kadın hastanın sonuçlarını gösteren bir çalışmada 5 yıllık kanser spesifik sağkalım oranı %74, 5 yıllık hastaliksiz sağkalım ise %63 bulunmuştur. 57 radikal sistektomi+ortotopik mesane yapılan kadın hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise 5 yıllık kanser spesifik sağkalım %57 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların %57'si tamamen kontinan bulunmuştur. İdrar kaçırması olan hastaların ise %66'sı 1 ya da 2 ped kullanımına ihtiyaç duyduğunu belirtmiştir. Bu sonuçlar uygun hasta seçimi ile kadınlarda ortotopik

mesanenin de güvenle uygulanabileceğini göstermiştir.

### KAYNAKLAR

1. Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A.: Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 66: 7, 2016
2. Kluth, L. A., Fajkovic, H., Xylinas, E. et al.: Female gender is associated with higher risk of disease recurrence in patients with primary T1 high-grade urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol*, 31: 1029, 2013
3. Yu, G. W., Miller, H. C.: Radical Cystectomy in the Female. In: *Critical operative maneuvers in urologic surgery*. St. Louis: Mosby, pp. 95, 104 p., 1996
4. Chang, S. S.: Radical Cystectomy. In: *Hinman's Atlas of urologic surgery*, 3rd ed. Edited by J. A. Smith, S. S. Howards, G. M. Preminger et al. Philadelphia: Elsevier/Saunders, pp. 1 online resource (501, 512 pages), 2012
5. Schilling, D., Horstmann, M., Nagele, U. et al.: Cystectomy in women. *BJU Int*, 102: 1289, 2008
6. Stenzl, A., Jarolim, L., Coloby, P. et al.: Urethra-sparing cystectomy and orthotopic urinary diversion in women with malignant pelvic tumors. *Cancer*, 92: 1864, 2001
7. Yang, G., Whitson, J. M., Breyer, B. N. et al.: Oncological and functional outcomes of radical cystectomy and orthotopic bladder replacement in women. *Urology*, 77: 878, 2011

# Hangi Hastaya Hangi Diversiyon Modeli?

# 21

Mesut TEK, Murat BOZLU, Erdem AKBAY

## Giriş

Alt üriner sistem kanserleri veya mesanede ciddi fonksiyon bozuklukları varlığında idrar akımının devamlılığını sağlamak adına, seçilmiş hastalarda üriner diversiyon kullanımı gerekebilmektedir. Üriner diversiyon idrar yolu ile cildin doğrudan ağızlaştırılabilmesi şeklinde yapılabileceği gibi, sıklıkla idrar yollarını farklı barsak segmentlerine ağızlaştırma yoluyla yapılmaktadır. Bilinen ilk üriner diversiyon 1852 yılında mesane ekstrofisi olan bir hastada ureterlerin rektuma ağızlaştırılması şeklinde yapılmıştır. 1950'ler öncesi tercih edilen diversiyon şekli ureterosigmoidostomidir. Üriner rezervuar ya da konduitler oluşturmak amacıyla gastrointestinal sistemin hemen her bölümü kullanılmıştır. Bricker'in 1950'de ileum segmentini konduit olarak esas alan yöntemi tanımlaması ile birlikte yakın zamana kadar konduit diversiyonlar altın standart olarak görülmekte ve pek çok merkezde sistektomi sonrası en sık kullanılan diversiyon yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ancak torba takıyor olmanın verdiği negatif

beden imajı, böbrek fonksiyonlarında bozulma riskinin olması daha güvenilir diversiyon arayışının sürmesine neden olmuştur. Diversiyonların gelişim süreci kontinan yöntemlerin gelişmesi, üretradan idrar yapmayı sağlayan kontinan ortotopik yeni mesanelerin yapılabilmesine karşın halen devam etmektedir.

Üroonkoloji pratiğinde karşılaşılabilecek en önemli sorunlardan bir tanesi invaziv mesane tümörü tedavisi için radikal sistektomi ameliyatı yapılan bir hastaya hangi diversiyonun uygun olabileceği kararını vermektir. Bunun nedeni tüm hastalar veya klinik durumlar için ideal bir diversiyon yönteminin bulunmamasıdır. Verilecek karar hastanın primer tümör durumuna, böbrek fonksiyonlarına, kişinin anatomik yapısına ve kişisel tercihe bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Tedavi planlanırken akıldan çıkarılmaması gereken durum; mesane kanser cerrahisinin temel amacının kanser eradikasyonun sağlanması ile beraberinde böbrek fonksiyonlarının korunması ve optimal yaşam kalitesinin sağlanmasıdır.

## Preoperatif Hazırlık ve Bilgilendirme

Üriner diversiyon planlanan her hastada bütün yöntemlerin olumlu ya da olumsuz yönleri ayrıntılı bir şekilde tartışılmalı, olası komplikasyonlar hakkında adaylar bilgilendirilmeli, dolayısıyla dikkatli bir preoperatif danışma ve hazırlık evresi gerçekleştirilmelidir. Yapılacak işlemin psikolojik etkileri, beden görüntüsüne, yaşam kalitesine ve cinsel fonksiyonlara olan etkileri ayrıntılı bir biçimde hasta ve hekim tarafından karşılıklı olarak tartışılmalıdır. Hastanın tedavi seçeneğini onaylaması ve postoperatif dönemde kabullenmesinde eğitilmiş stoma terapisti ve hemşirelerin de önemi göz ardı edilmemelidir.

Üriner diversiyon seçiminde rol oynayan pek çok faktör yer almaktadır; hastanın yaşı, vücut yapısı, fiziksel ve mental durumu, el becerisi, böbrek fonksiyonları, primer hastalığın prognozu, daha önceden alınan kemoterapi ya da radyoterapi, mevcut barsak patolojisi, hastanın beklentisi, doktorun eğitimi ve becerisi bu faktörler arasında sayılabilmektedir. İnvaziv mesane kanseri tedavisinde amaç palyatif ya da küratif tedavi olabilmektedir. Bu nedenle palyatif bir tedavi planlanıyorsa ya da yaşam beklentisi sınırlı ise seçilen diversiyon da basit ve kısa sürede uygulanabilir olmalıdır. Tersine eğer küratif bir tedavi planlanıyorsa ve yaşam beklentisi uzunsa, üriner rekonstrüksiyon da göz önünde bulundurularak ayrıntılı bir preoperatif değerlendirme yapılmalıdır. Beden imajı konusunda gerekirse psikolojik danışma alınması yarar sağlayabilir.

Üriner diversiyon öncesi mekanik olarak barsak hazırlığı ve profilaktik antibiyotik kullanımı genel olarak kabul gören yaklaşımlar olmakla birlikte mekanik temizliği ve antibiyotik profilaksisinin gerekliliğini ortaya koyan oldukça sınırlı yayın bulunmaktadır. Bu nedenle izlenecek prosedürü ve önerileri tam olarak ortaya koymak oldukça zordur. European As-

sociation of Urology (EAU) kılavuzunda da mekanik barsak temizliği ve antibiyotik profilaksisinin zorunlu olmadığı bildirilmektedir. Eğer antibiyotik profilaksisi kullanılacaksa 2. kuşak sefalosporinler ile metronidazol kombinasyonu önerilmektedir. Günlük pratikte hastalar operasyondan 2 gün öncesinde hastaneye yatırılmakta ve operasyondan önceki günde sadece sıvı diyet önerilmekte ve gece yarısından itibaren oral alım durdurulmaktadır.

Ameliyattan önce stoma yeri seçilerek hasta yatarken, otururken ve ayakta iken stoma yeri değerlendirilmelidir. Stoma yerleştirilirken en sık kullanılan lokalizasyon spina iliyaka anterior superior ile göbek arasında çizilen hattın rektus kasının dış kenarı ile kesiştiği bölgedir. Postoperatif dönemde idrar toplayan sistemin düzgün çalışması ve stoma komplikasyonlarından kaçınmak adına stomanın uygun bir yerde oluşturulması büyük önem taşımaktadır.

Diversiyon yapılırken dikkat edilmesi gereken bir konu da, preoperatif olarak ortotopik yeni mesane yapılması planlanan hastalara bile %100 ortotopik mesane yapılacağı izleniminin verilmemesidir. Cerrahi sırasında hastaya, tümöre ve cerraha bağlı koşullar aksini zorunlu kılabilen ortotopik diversiyon için ideal olan hastalar bile diğer diversiyonlar konusunda bilgilendirilmeli ve onamları alınmalıdır.

## I. İNKONTİNAN DİVERSİYONLAR

### A. Üreterokutaneostomi

Üreterlerin herhangi bir barsak segmentine gereksinim duyulmadan doğrudan abdominal duvarda cilde ağızlaştırıldığı tek diversiyon yöntemidir. Özellikle intestinal diversiyon komplikasyonlarını kaldıramayacak yaşlı ve düşük hastalarda güvenli bir prosedür olarak görülmektedir. En önemli komplikasyonu üreterin dar çaplı olması nedeniyle stoma stenozunun gelişmesi ya da stoma nekrozu ve retraksi-

yonudur. Bu nedenle yukarıdaki özel durumlar dışında radikal sistektomi sonrası üreterokutaneostomi geçerli bir diversiyon yöntemi olarak görülmemelidir.

Üreterokutaneostomi oluşturulurken tek stomalı ve tek torbanın bağlanacağı diversiyonlar tercih edilmelidir. Tek stoma ince olan üreterin diğer üretere uç yan anastomozu ve geniş olan diğer üreterin cilde ağızlaştırılması şeklinde yapılabileceği gibi, üreter uçlarının medyal kısmının birleştirilerek karın ön duvarından çıkarılması suretiyle çift uç görünümü tek stoma şeklinde de uygulanabilir. Farklı tekniklerin bilinmesi diversiyonu yapacak cerraha esneklik sağlayacaktır.

Sistektomi sonrası herhangi bir nedenle üreterokutaneostomi yapılmış hastalarda yaygın görüş; böbrek fonksiyonları uygun ve yaşam beklentisi yeterince uzun ise uygun koşullar sağlandığında bir barsak segmenti kullanılarak konduit diversiyonlara dönüşüm yapılması yönündedir. Diğer yandan son yıllarda yapılan bir retrospektif çalışmada 16 aylık median takip neticesinde üreterokutaneostominin, ileal veya kolon konduetine göre daha düşük komplikasyon oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir.

## B. Konduitler

Konduit üreterlerle gelen idrarın karın duvarını geçerek dışarı boşalmasını sağlamak için köprü görevi gören barsak segmenti olup, en temel ve oluşturulması en kolay kalıcı üriner diversiyon modelidir. İdrar akımını sağlayacak bir stoma ve bu stomadan boşalan idrarı toplayan bir torba düzeneği gerektirir. Konduitlerin depolama fonksiyonları yoktur.

Üreterointestinal anastomozda dikkat edilmesi gereken durum üreter ve barsak peristaltizminin çakışmadığı izoperistaltik sistem oluşturulmasıdır. Buna dikkat edilmez ise erken dönemde anastomoz ayrılması ve idrar kaçağı,

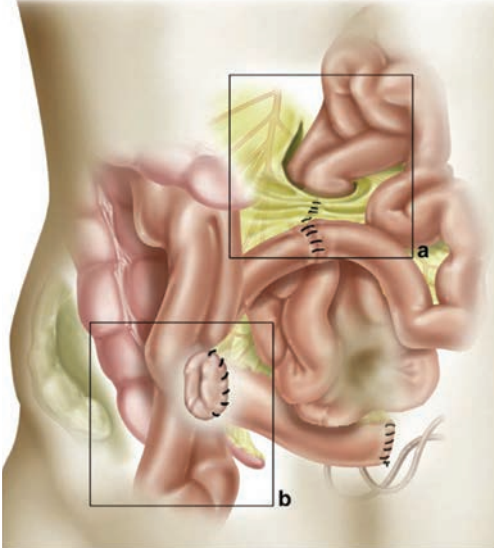
geç dönemde ise üretere reflü ve üst üriner sistemde dilatasyon kaçınılmaz olacaktır.

Konduitler barsak kullanılan diversiyonlar arasında barsak yüzeyi en küçük olan ve bağırsağın idrarla temas süresi en az olan diversiyonlardır. İdrarla temas süresinin kısa olmasına bağlı olarak da metabolik sorunlarla karşılaşma olasılığı da daha azdır. Radikal sistektomi ve üriner diversiyon yapılan pek çok merkezde böbrek fonksiyonları bozuk olan (kreatinin 2 mg/dl veya GFR<60 ml/dk), mental ve fiziksel yönden self kateterizasyon yapmakta yetersizliği olan ya da komorbiditeleri nedeniyle anestezi süresinin kısa olması zorunlu olan hastalarda en uygun diversiyon yöntemi olarak konduitler tercih edilmektedir

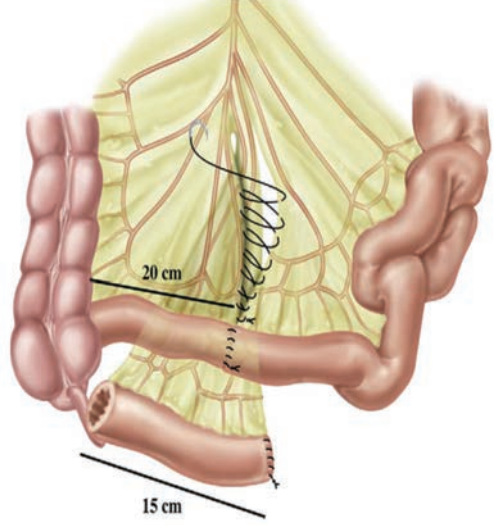
Konduit için barsak segmenti seçilirken hastanın radyoterapi alıp almadığı, gastrointestinal cerrahi geçirip geçirmediği sorgulanmalı ve radyoterapiden etkilenen segment varsa; striktür, fistül ve stoma nekrozu riski artacağından kullanılmamalıdır. Bu nedenle üriner diversiyon uygulanan merkezlerde ön yargılı olunmama, gerektiğinde ileum, kolon, hatta jejunum konduiti oluşturacak cerrahi deneyime sahip olunmalıdır. Radikal sistektomide konduit oluşturmaya engel mutlak bir kontrendikasyon bulunmamakla birlikte pelvik radyoterapi almış olgularda ileumun radyoterapiden aşırı etkilediği görülürse radyasyon maruziyeti olmayan transvers kolon ya da başka bir segment tercih edilmelidir.

### 1. İleal Konduit

Eğer diversiyon için ileal konduit planlanmış ise sistektomiden sonra ileoçekal valvin yaklaşık 20 cm proksimalinden 15-20 cm'lik bir ileum segmenti kanlanması korunarak her iki uçtan mezenteri ile serbestleştirilir. Tercihen güvenlik için stappler kullanılarak ileo-ileal anastomoz yapılarak barsak bütünlüğü sağlanır ve mezenter açıklığı kapatılır. Hazırlanan ileum segmen-



**Şekil 1.** İleal konduitin şematik olarak hazırlanışı.

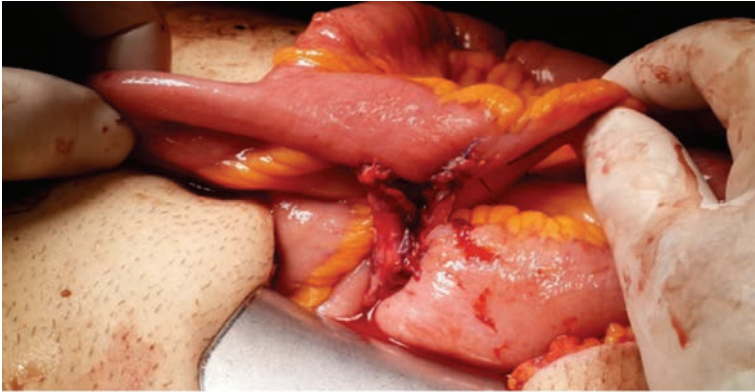


tinin ileo-ileal anastomozun posteriorunda kalmasına özen gösterilmelidir. Konduitin tabanı kapatılır (**Şekil 1**). Sol üreter sigmoid kolonun arkasından ve inferior mezenterik arterin altından sağ tarafa geçirilir ve üreterler 4/0 emilebilir sütürlü tabana yakın olarak ileal segmente implante edilir (**Resim 1**). Anastomozu korumak amacıyla stent konulması cerrahın tercihi kalmıştır. Ancak üreteral stentler anastomozun idrarla temasını kısıtlaması ve kingleşmeyi engellemesi nedeniyle fayda sağlamaktadır.

Hazırlanmış barsak segmentinin konduite

dönüştürülürken dikkat edilmesi gereken bazı prensipler vardır;

- Üreterointestinal anastomoz geniş ve rahat olmalıdır.
- Üreter ve barsak izoperistaltik olmalıdır.
- Konduitin alt proksimal ucu karın içinde promontoryum, psoas kası veya karın ön duvarına uygun bir şekilde tespit edilmelidir.
- Stoma geniş ağızlı olarak cilt seviyesinin 2-3 cm üzerine çıkacak (nipple şeklinde) şekilde sağ alt kadrana yapılmalıdır



**Resim 1.** İleal konduit ve üreteral anastomozlar.



Önceden stoma yeri saptanır ve küçük dairesel bir deri ve deri altı parçası kesilerek fasya görünür hale getirilir. Fasya haç işareti ya da Mercedes amblemi şeklinde kesilerek konduit bu aralıktan dışarı alınır. Konduit geri kaçmaması için fasya kenarlarına tespit edilir. Stomanın ciltten yüksekte oluşturulması hem cildin idrarla temasını kısıtlar hem de darlık gelişmesini engeller. Konduit karın duvarından geçirilirken mezenterin torsiyone olmamasına dikkat edilmelidir.

## 2. Jejunal Konduit

İleal konduit gibi daha iyi seçenekler var olduğundan jejunal konduitler genellikle ilk seçenek olarak tercih edilmemektedir. Bunun yanında enflamatuvar barsak hastalıklarının varlığında ya da daha önceden uygulanan radyasyona bağlı olarak ileum ve kolonda ciddi rahatsızlık söz konusu ise jejunal konduitler bir seçenek olarak kullanılmaktadır. Jejunal konduitlerde elektrolit bozukluklarının daha sık görülmesi bu konduitin diğer bir dezavantajıdır.

## 3. Transvers Kolon Konduiti

Üriner diversiyon için konduit oluşturulmasında kalın barsak kullanımının birçok avantajı vardır. Bu avantajlardan birisi reflüyü önleyen üreterointestinal anastomozların kolayca uygulanabiliyor olmasıdır. Bir diğer avantajı ise transvers kolonun, pelvis dışı yerleşimli olması nedeniyle pelvik radyasyon uygulamalarından etkilenmemesidir.

Transvers kolon konduiti hazırlanırken omentum kolon bağlantısından disseke edilerek uzaklaştırılır ve transvers mezokolon translüminasyonu ile orta kolik arter ve dalları ortaya konarak beslenmesi korunmuş 15-20 cm'lik bir segment seçilir. Konduitin proksimal ucu kapatılıp arka duvara tespit edildikten sonra, üreterler konduitle anastomoz yapılmak üzere posterior peritondaki küçük insizyonlardan

ince barsak mezenteri içerisinden ventrale getirilir. Üreteral stentler üzerinden 4/0 emilebilen sütürler yardımıyla oluşturulan konduitin tabanına end-to-side anastomoz yapılır.

Sigmoid kolon konduite de benzer şekilde oluşturulur. Seçilen segmentin kanlanmasının iyi olmasına özen gösterilerek konduit yeniden ağızlaştırılmış sigmoid kolonun dış yanına yerleştirilir. Daha sonra üreter anastomozları gerçekleştirilir. Üreterler reflüyü önleyecek şekilde barsak mukozasından yaklaşık 2-3 cm uzunluğunda içinden distal üreterin geçtiği bir tünel oluşturulmak suretiyle anastomoz edilebilir. Bunun için sıklıkla kalın barsak tenyasında 3-4 cm'lik bir insizyon yapılarak, insizyon barsak duvarının kas lifleri kalınlığına derinleştirilir ancak mukoza korunur. Tenyanın kas katmanı yeniden üreter üzerine kapatılarak bir tünel oluşturulur.

Transvers kolon konduitlerinde stoma karın ön duvarında hemen her yere yerleştirilebilir. İzoperistaltik transvers kolon konduiti için en doğal stoma yeri sol üst kadrandır. Stoma ileal konduittekine benzer şekilde oluşturulmalıdır.

## Konduit Komplikasyonları

Konduit diversiyona bağlı cerrahi komplikasyonlar oldukça sık görülmektedir. Bunlar genellikle yaşlı, beslenme durumları bozuk ve eşlik eden komorbid hastalıkları olanlarda gözlenmektedir. Erken komplikasyonlar ameliyattan sonraki ilk 30-60 günde ortaya çıkmaktadır. Yapılan derlemelerde erken komplikasyon oranları %18 ile %36 arasında değişirken, geç komplikasyon oranları ise %12, tekrar operasyon ihtiyacı ise %10 olarak bildirilmiştir. Diversiyona bağlı görülen en sık cerrahi komplikasyonlar; anastomoz darlıkları, idrar kaçağı, stoma darlığı, parastomal herni, parsiyel barsak obstrüksiyonu ve uzamış ileus olarak sayılabilir.

Barsak kullanılan her diversiyon, metabolik komplikasyonlar için risklidir. Metabolik komp-

likasyonların şiddeti, kullanılan barsak segmentinin büyüklüğüne ve idrarın barsak yüzeyi ile temas süresine bağlıdır. Diversiyonda ileum ya da kolon kullanılan hastaların %70'inde hiperkloremik metabolik asidoz görülmektedir. Bununla birlikte ileal konduit yapılan hastalarda tedavi gerektiren asidoz oranları yalnızca %10 civarındadır. İleum ve kolon kullanılan diversiyonlarda görülen diğer metabolik bozukluklar arasında hipokalemi, dehidratasyon, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hiperamonemi de sayılabilir. Bunun yanında distal ileum rezeksiyonu yapılan hastalarda vitamin B12 eksikliği gelişme riski de bulunmaktadır.

Barsak segmenti kullanılan diversiyonlarda görülen diğer komplikasyonlar ise taş oluşumu, kemik hastalıkları (osteoporoz ve osteomalazi) ve ilaç metabolizmasında değişim olarak sayılabilir. İleal konduitli hastalarda görülme olasılığı olan bir diğer sorun da üretere idrar reflüsüne bağlı olarak nefropati gelişme riskidir. Bu oran değişik serilerde izlem süresine bağlı olarak %13 ile %41 arasında bildirilmektedir.

## II. KONTINAN DİVERSİYONLAR

### A. Kontinan Kutanöz Rezervuarlar

Kontinan kutanöz diversiyonlarda temel amaç kontinansın sağlanması ve üst üriner sisteme reflünün önlenmesidir. Bunun için, ince barsak ya da kolondan büyük kapasiteli ve düşük basınçlı depolama yapabilen bir poş oluşturmak gerekmektedir. Gastrik, ileoçekal, sigmoid ve en sık olarak da detubularize ileal rezervuar düşük basınç avantajı nedeniyle kontinan kutanöz diversiyon olarak kullanılabilir.

Tüm kontinan diversiyonlarda alt üriner sistem, yeterli kapasite ve komplansta bir rezervuar, bu rezervuarı dışarı açıldığı bir pasaj (konduit) ve bir kontinans mekanizması içermektedir. Bu amaçla Laplace yasasına uygun olarak barsak segmenti detübularize edilerek en düşük basınçta en yüksek kapasiteyi sağla-

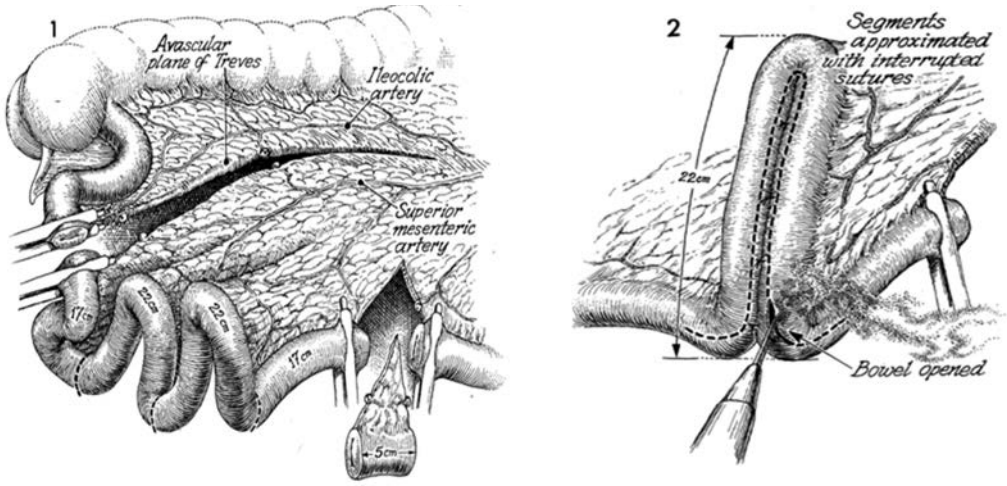
yabilecek küresel bir şekil verilmek üzere katlanır. Yine barsaktan değişik valv ve kontinans mekanizmaları içeren boşaltıcı bir kol oluşturulur ve hastanın rahatlıkla kateterize edebileceği umblükus ya da sağ alt kadrana stoma şeklinde yerleştirilir.

Kontinan kutanöz diversiyonlarda gece boyu kontinan kalma oranları %93'lere ulaşmaktadır. Tüm kontinan kutanöz diversiyonların günde en az 4 kez olmak üzere kateterize edilerek boşaltılması önerilmektedir. Sürekli kateterizasyona bağlı olarak bakteriyel bir kolonizasyon mevcuttur. Ancak ileal konduitte olduğu gibi kontinan rezervuarlarda da asemptomatik bakteriyüriyi tedavi etmek ve profilaktik antibiyotik kullanımı gerekmemektedir.

Kontinan kutanöz diversiyonlarda rezervuarı oluşturan dokunun idrarla temas süresinin uzun olması ve önemli miktarda absorpsiyon olması nedeniyle böbrekler üzerine artan bir yük binmektedir. Bu nedenle kontinan diversiyon planlanırken serum kreatinin seviyesinin 2 mg/dl' den düşük olmasına özen gösterilmelidir. Kontinan diversiyonlar uzun dönemde metabolik etkiler, reflü, tekrarlayan üriner enfeksiyonlar gibi nedenlerle renal hasara yol açabilirler. Günümüzde 40' tan fazla kontinan diversiyon tekniği tanımlanmıştır.

### 1. Kock Poşu (Kontinan İleal Rezervuar)

İlk olarak 1982 yılında tanımlanan bu teknikte ortalama 70-80 cm'lik ince barsak segmenti seçilerek, bağırsağın orta kısmı katlanarak U şekli verilmektedir. U' nun her iki bacağı yaklaşık 22 cm olup, bacaklar medial kesimde serozal yüzeyden birbirine suture edilir. Daha sonra barsak antimezenterik kısımdan açılarak her iki uçtan 10'ar cm'lik ileum kısmı intussusepsiyon yapılarak "nipple valvler" meydana getirilir ve arka duvarlar kapatılarak poş oluşturulur (**Şekil 2**). Proksimal uç üreteroileal anastomoz için



Şekil 2. Kock poşun şematik olarak hazırlanışı.

kullanılırken distal uç ise önceden seçilen gü-  
dük bölgesine getirilerek ciltten çıkartılır.

Bu rezervuar ortalama 3-6 ayda yaklaşık  
500 ml kapasiteye ulaşmaktadır. En sık görülen  
komplikasyonlar; taş oluşumu ve valv mekaniz-  
masının bozulmasıdır. En iyi uygulanan mer-  
kezlerde bile valvlerin bozulma oranları %15'le-  
rin üzerindedir.

## 2. İndiana Poş (Terminal ileumla sağ kolon poşu)

Aralıklı kateterizasyon için dayanıklı, güvenilir  
bir kontinans mekanizması olarak desteklen-  
miş ileoçekal valv ilk olarak Indiana Üniver-  
sitesinden Rowland ve Mitchell tarafından  
önerilmiştir. ABD'de en sık kullanılan kontinan  
kutanöz diversiyon yöntemlerinden biridir.

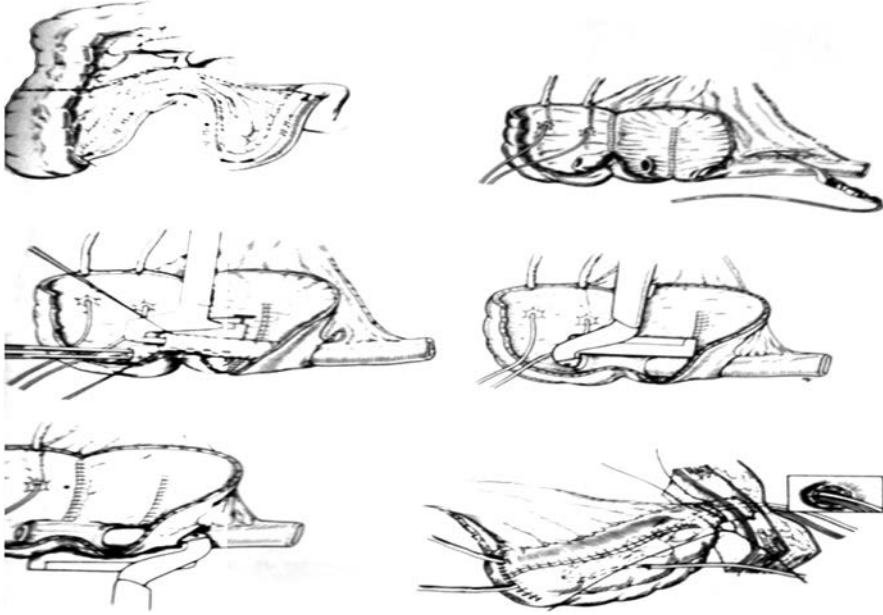
Indiana poşu oluşturmak için ileum ileoçe-  
kal bileşkeye 10 cm uzaklıktan kesilir. Transvers  
kolon, sağ ve orta kolik arter izole edildikten  
sonra orta kolik arterin proksimalinden kesilir  
ve barsak anastomozu ile intestinal bütünlük  
sağlanır. Hazırlanan intestinal segmentin kolon  
kısımları ileoçekal valve dokunulmadan antime-  
zenterik kısmından açılarak detübularize edilir,

appendix kesilir ve çıkartılır. Üreterler rezerve-  
ara kolon mukozasının altından oluşturulan  
submukozal tünelden (antireflü mekanizma)  
geçirilerek anastomoz edilir. 12 F kateter termi-  
nal ileumdan ileoçekal valve doğru ilerletilerek  
kateter üzerinden terminal ileum stappler yar-  
dımı ile inceltirilir. İleoçekal valv desteklenmesi  
için kalıcı Lambert sütürlerle sabitlenir. Böyle-  
ce hastanın poşu kateterize ederek boşaltabi-  
leceği kontinans mekanizması oluşturulmuş  
olur. Kolondan oluşturulan poş kendi üzerine  
katlanarak kapatılırken, ileal neoüretra rektus  
kaslarının arasından stomaya doğru genişletilir  
ve fazla ileum kesilir. Kontinans mekanizması  
desteklenmiş boşaltıcı kol göbük ya da uygun  
stoma yerinden cilde ağızlaştırılır.

Indiana poşta ortalama kapasite 400-500  
ml' ye ulaşmaktadır. Bu teknikte kontinans  
oranları da %93 olarak bildirilmektedir. En sık  
görülen komplikasyonlar ise üreteral obstrüksiyonlar  
ve hiperkloremi olarak bildirilmektedir.

## 3. Mainz Poşu

Kateterizasyon yapılabilen Mainz poşu için 10-  
15 cm uzunluğundaki çekum ve asendan kolon



**Şekil 3.** Mainz poşun şematik olarak hazırlanışı.

parçası ile aynı boyda iki parçalı ileum kısmı ve ve devamında uzanan 20 cm'lik ileum olmak üzere toplamda 40-50 cm'lik ileum segmenti seçilir. İleoçekal valv korunacak şekilde her üç barsak segmenti kesilerek W şeklinde katlanır ve sütüre edilir (**Şekil 3**).

Sağlam olan proksimal ileum segmenti mezenterinden 6-8 cm serbestleştirilerek intussusception uygulanır ve sağlam ileoçekal valvin içine yerleştirilerek stapler ile sabitlenir. Poşun apeksinde üreterokolonik anastomozlar yapılır. Poş kapatılarak yukarıya doğru döndürülmek suretiyle ileal uç göbük çukuru yerleştirilir. Postoperatif bakım ve komplikasyon açısından diğer kontinan diversiyonlarla benzerlik göstermektedir.

Başlangıçtaki kapasite kock poşa oranla daha yüksektir. Tek başına ileum kullanıldığında kadar düşük olmamakla birlikte oluşan kontraksiyonların şiddeti bu yöntemde de düşük gibi görünmektedir. Gündüz ve gece kontinansı ise %96 olarak rapor edilmektedir.

#### 4. Sağ kolon poşu

Kolondan hazırlanan bu poş hazırlanan ve kesilen intestinal segment bakımından Indiana poşa benzerlik göstermekle birlikte bu kez terminal ileumun proksimal ucu kapatılmakta ve üreterler bu segmente anastomoz edilmektedir. Terminal ileum idrar getirici kol işlevini üstlenirken, ileoçekal valv antireflü görevini üstlenir (Indiana poşun tam tersi). Appendix boşatıcı kol olarak kullanılmakta ve ek kontinans için kolon serozası içerisinde oluşturulan tünele yerleştirilerek tek yönlü valv işlevi sağlamaktadır. Eğer appendix yok ya da kullanılmayacak durumda ise kısa bir ileum segmenti Montie'nin tanımladığı şekilde bu amaçla kullanılabilir.

#### Kontinan üriner diversiyon komplikasyonları

Genel olarak cerrahi ve metabolik komplikasyonları konduit komplikasyonları ile benzerlik

göstermekle birlikte kontinan diversiyona özgü bazı ek komplikasyonlar da gözlenebilmektedir. Üreterler ve poş arasındaki anastomozlarda stenoz ya da antireflü mekanizmalarda bozulma görülebilmektedir. Poştan idrar kaçacağı, gecikmiş poş rüptürü, kateterizasyonda güçlük, kutanöz stomada darlık diğer akılda tutulması gereken komplikasyonlar olarak sıralanabilir. Boşaltıcı kol kontinans mekanizmalarının yetersiz olmasına bağlı ciltten sürekli idrar kaçığı olmasına neden olabilir. Farklı serilerde bu oran %3,2 ile %7,4 arasında rapor edilmektedir.

### **Kontinan üriner diversiyon kontrendikasyonları**

Hastaların poş içerisinde biriken idrarı boşaltmak için temiz aralıklı kateterizasyon yapmaları gerekmekte olup bu durum ihmal edildiğinde poş rüptürü, akut böbrek yetmezliği ve ya da ürosepsis gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlara zemin hazırlanmış olur. Bu nedenle mental açıdan kateterizasyonun mantığını ve önemini kavrayamayacak ya da fiziksel olarak bu işlemi yerine getiremeyecek hastalarda kontinan kutanöz rezervuar planlanmamalıdır.

Konduit ile kıyaslandığında bu tip diversiyonlarda hem barsak yüzeyi daha geniş hem de barsak mukozasının idrarla temas süresi daha uzun olduğundan absorpsiyona bağlı metabolik komplikasyon riski daha fazladır. Bu nedenle kronik böbrek hastalığı (glomerüler filtrasyon hızı [GFR] <60 ml/dk veya serum kreatinin değeri >2 mg/dl) olan hiçbir hastaya kontinan kutanöz diversiyon yapılmamalıdır.

### **B. Ortotopik Yeni Mesane**

Ortotopik yeni mesane yapılan üriner diversiyonlarda, ileum ya da kolondan büyük kapasiteli, düşük basınçlı bir rezervuar hazırlanarak bu rezervuar üretraya anstomoz edilmektedir. Kontinan kutanöz diversiyonlarda olduğu gibi temel amaç Laplace yasasına uygun olarak ba-

ğırsağın detübülarize edilmek suretiyle küre şekline en yakın şekilde katlanarak büyük kapasite ve düşük basınçlı rezervuar oluşturulmasıdır.

Günümüzde hala sorunlar olsa da uygun hastalarda ideale en yakın diversiyon yöntemi ortotopik mesane diversiyonları olarak görülmektedir. Ortotopik mesane hem yerleşim yeri hem de fonksiyon yönünden orijinal mesaneye çok benzer ve sistektomi için uygun olan her hasta prostat distalinde üretral tutulum gibi bir kontrendikasyon yok ise ortotopik üriner diversiyon için adaydır. Ortotopik rekonstrüksiyon geçirmiş hastaların büyük kısmı doğal mekanizmaları kullandıklarından, kontinandırlar ve genellikle aralıklı kateterizasyona ihtiyaç duymazlar.

Ortotopik üriner diversiyonda kontinansı sağlayan hastanın kendi üretra/sfinkter kompleksidir. Postoperatif kontinans için kadınlarda proksimal üretranın, erkeklerde ise prostat apeksinin dikkatli bir şekilde diseksiyonu çok önemlidir. Ortotopik diversiyon sonrası gündüz kontinansı %75 ile %93 arasında bildirilirken gece kontinansı %65 ile %84 arasında rapor edilmektedir.

Ortotopik diversiyon sonrası hastalar, çizgili sfinkter ve pelvik taban kaslarını gevşetmek ve valsalva manevrası ile karın içi basıncı artırmak suretiyle miksiyon gerçekleştirirler. Hastaların büyük kısmında miksiyon sonrası rezidü önemsiz sayılabilecek düzeydedir. Erkek hastaların %1-4'ünde, kadın hastaların ise yaklaşık %11'inde aralıklı kateterizasyona gerek duyulacak derecede rezidü idrar kalabilmektedir.

İleal conduit ve kontinan kutanöz diversiyonlara oranla ortotopik mesanelerde asemptomatik bakteriüri daha az görülmektedir (%12-34). Semptomatik enfeksiyonlar dışında asemptomatik bakteriüri tedavi gerektirmez.

Son yıllarda ortotopik diversiyonların, psikososyal açıdan daha tercih edilebilir olmaları nedeniyle sayıları giderek artmaktadır. Bunun

yanında operasyon öncesi ortotopik üriner diversiyon planlansa dahi hastaya nihai kararın operasyon sırasında "frozen section" sonucuna göre verileceği anlatılmalı, distal cerrahi sınırda tümör tutulumu durumunda ortotopik diversiyonlar tercih edilmemelidir. Günümüzde pek çok yöntemle ortotopik mesane oluşturulabilmektedir. Bu yöntemlerin arasında; Studer poş, T poş, ortotopik hemi-Kock poş, Vezica ileal Padovana (VIP) poş, S mesane, ortotopik Mainz poş, sigmoid poş, ileokolonik (Le Bag) poş, sağ kolon poşu gibi pek çok teknik sayılabilir. Burada en sık kullanılan birkaç yöntem paylaşılacaktır.

### 1. Ortotopik Hemi-Kock poş

Ghoneim ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu teknikte; 60 cm'lik ileum segmentinin izole edildikten sonra distal 43 cm'lik kısım antimezenterik kenardan açıldıktan sonra proksimalde kalan 17 cm'lik kısım invajine edilmek suretiyle antireflü bir valv mekanizması elde edilmiş olur. Daha sonra rezervuar emilebilir sütürlü "U" şeklinde üretraya anastomoz için bir açıklık bırakılmak suretiyle kapatılır.

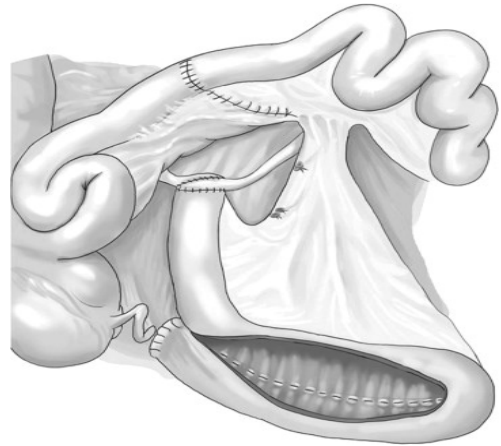
Postoperatif 11. Ayda ortalama kapasitenin 750 ml'ye ulaşabildiği bildirilmektedir. Hastaların uzun dönem takiplerinde gündüz ve gece kontinans oranları ise %88 olarak rapor edilmiştir. Bu yöntemin önemli bir dezavantajı, hastaların neredeyse yarıya yakınında antireflü mekanizmayı sağlayan valvi düzeltmek için yeniden operasyona gereksinim duyulmasıdır. Yine bu teknikte yapılan rezervuara özel olan bir komplikasyon da invajine ileal segmenti oluştururken stapler kullanılan olgularda taş oluşumudur.

### 2. Studer Poş

Studer ve arkadaşları Hemi-Kock tekniğine benzer ancak reflüyü engellemek amacıyla valv

mekanizması gerektirmeyen bir teknik geliştirmişlerdir.

Radikal sistektomi sonrası ortotopik mesane yapılması planlanıyorsa cerrahi sınırdaki malignensiyi ekarte etmek amacıyla üretral marjinden frozen kesit gönderilir. Malignite olmadığı teyit edildikten sonra ileoçekal bileşkenin 15-20 cm proksimalinden yaklaşık 60 cm uzunluğunda bir ileal segment mezenterik kanlanması korunacak şekilde mezenteri üzerinden 90° döndürülerek proksimal kısmının retroperitonun sağ tarafına gelmesi sağlanır. Daha sonra barsak her iki uç anastomoz yapılarak barsak devamlılığı sağlanır ve mezenter açıklığı kapatılır. Hazırlanan ileal segmentin proksimal ucu kapatıldıktan sonra distal 40 cm'lik kısım antimezenterik kenardan açılarak önce transvers sonra vertikal yönde katlanmak suretiyle "U" konfigürasyonu oluşturulur ve posteriordan emilebilir sütür materyali ile dikilir. Proksimalde kalan izoperistaltik 20 cm'lik ileal segment idrar getirci kol görevi görmekte olup üreterler buraya anastomoz edilir (**Şekil 4**).



**Şekil 4.** Studer poş cerrahi tekniğinin şematik olarak gösterilmesi.



**Resim 2.** Studer tekniği ile oluşturulmuş ortotopik ileal mesane.

Üreteral anastomozlar ileal konduittekine benzer şekilde yapılır ve genel olarak üreteral stentler kullanılması önerilmektedir (**Resim 2**). Getirici kolun izoperistaltik olarak oluşturulması antireflü mekanizma gibi hareket eder ancak antireflü işlev açısından zayıftır. Üretero intestinal anastomoz tamamlandıktan sonra ise hazırlanmış olan rezervuar bir foley kateter üzerinden üretraya anastomoz edilir

Studer ve arkadaşları tarafından rezervuar kapasitesi postoperatif 6. ayda 450 ml ve bu kapasitede mesane içi basıncı da 20-35 cm H<sub>2</sub>O olarak bildirmişlerdir. Bu diversiyon tipinde gündüz kontinansın tam olduğu ancak %50'yi yakınında enürezis nokturna şikayetinin bulunduğu da bildirilmektedir.

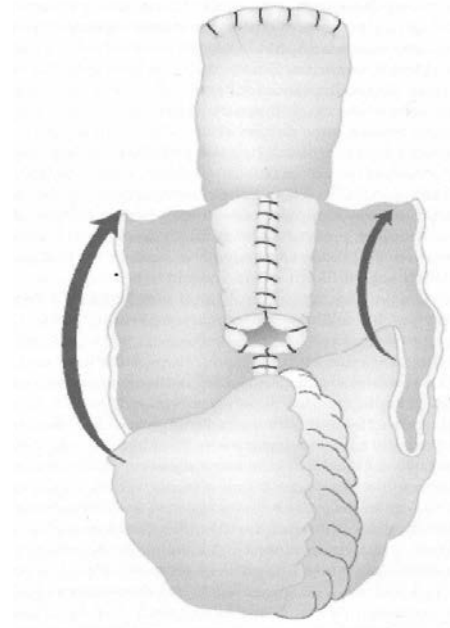
### 3. T-poş

Üreterointestinal anastomozda T-kol olarak adlandırılan, daha güvenli bir antireflü mekanizmaya sahip bir diğer ileal yeni mesane tekniğidir.

Hazırlanan ileal segmentin ilk 15 cm'lik kısmının kullanımındaki fark, Studer poşa benzetmekle birlikte bu yöntemde proksimal 15 cm'lik getirici kol distaldeki 45 cm'lik segmentten kesilip ayrılır ve detübularize edilerek "U" şeklinde

katlanan ana bloğun arkasına doğru yatırılır (**Şekil 5**).

Bu getirici kol mezenterden geçirilen sütürlerle sabitlenir ve lümeni 30 F kateter sıgacak şekilde inceltilir. Getirici kol katlanmadan rezervuarın içinde kalacak şekilde yerleştirildik-



**Şekil 5.** T poş şeklindeki ortotopik mesanenin şematik görünümü

ten sonra poş kapatılır. Bu şekilde arkası serozal destekli tünele yatırılan getirici kol antireflü işlevini üstlenir. Üreterler getirici kolun proksimaline, içerisine üreteral stentler konulmak suretiyle, poşun kendisi ise üretraya anastomoz edilerek işlem sonlandırılır.

#### 4. Ortotopik Mainz Poş

Bu yöntemde hem çekum hem de ileum kullanılarak geniş bir intestinal plak elde edilerek küresel bir şekil oluşturulmakta ve çekumun üretraya yakınlığı nedeniyle çekoüretal anastomoz rahatlıkla yapılabilmektedir. Bu yöntemde 10-15 cm'lik çekum, 20-30 cm'lik ileum segmenti izole edilerek, ileoçekal valv bütünlüğü bozulacak şekilde antimezenterik kenardan detübularize edilir. Daha sonra bu segmentler bir kolu eksik "W" şeklini alacak şekilde medial kesimden emilebilir sütürle dikilir. Üreteral anastomoz için uygun olan çekal kısmın üst kısmına tünel oluşturulmak suretiyle reflüyü önleyecek biçimde üreterokolonik anastomozlar yapılır. Çekal kısmın taban bölümü ise düğme deliği insiyon yapılarak üretraya anastomoz edilir. Uygun durumlarda apendiksin kendisi anastomoz için tercih edilebilir.

Kalın ve ince barsağın birlikte detübularize edilerek kullanılıyor olması hem geniş hacimli hem de düşük basınçlı bir rezervuar oluşumunu sağlamaktadır. Tekniğin bir başka avantajı da üreteral implantasyonların kalın bağırsağa daha kolay yapılabilmesi olmasıdır. Ortalama poş kapasitesi 510 ml ve mesane içi basınçları %50 kapasitede 33 cm H<sub>2</sub>O, %100 kapasitede 41 cm H<sub>2</sub>O olarak bildirilmektedir. Aynı zamanda %93 oranında gündüz ve 2-3 kez uyanmak koşuluyla %75 gece kontinansı rapor edilmektedir.

#### Ortotopik mesanenin kontrendikasyonları

Kontinan kutanöz rezervuarlarda olduğu gibi, ortotopik yeni mesanelerde de barsak yüzeyi

geniş ve idrarla barsak mukozasının temas süresi uzun olması nedeniyle metabolik sorunlar ortaya çıkma riski artmıştır. Bu yüzden böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda (kreatinin seviyesi >2 mg/dl veya GFR< 60 ml/dk.) ortotopik yeni mesane tercih edilmemelidir.

Ortotopik yeni mesanenin mutlak kontrendike olduğu durum ise sistektomi sırasında üretral marjinden alınan frozen örneklemelede tümör saptanmasıdır. Böyle bu durumda hastaya kontinan kutanöz rezervuar alternatif olarak düşünülmelidir.

İnsidansı düşük olmakla birlikte ortotopik yeni mesane yapılan hastalarda önemli miktarda rezidüel idrar kalabilmekte hatta bazı hastalarda retansiyon gelişebilmektedir. Böyle bir durumda hastanın kendi kendine aralıklı kateterizasyon ile yeni mesaneyi boşaltması gerekmektedir. Aksi takdirde yaşamı tehdit edecek komplikasyonların gelişmesi kaçınılmaz olacaktır. Bu nedenle preoperatif mental ve fiziksel değerlendirilmede bu işlemi yapamayacağına kanaat getirilen hastalarda da ortotopik mesane yöntemi kontrendike olup diğer alternatif diversiyon yöntemleri tercih edilmelidir.

#### Ortotopik mesanenin komplikasyonları

Birçok yayında kontinan diversiyonlar ile kontiditler arasında metabolik, cerrahi komplikasyonlar benzerlik göstermekte ve önemli bir fark bulunmadığı bildirilmektedir. Ortotopik yeni mesaneye spesifik olan komplikasyonlar ise; üretral anastomoz darlığı, poş rüptürü, idrar kaçırma, eğer yapılmışsa üreteral antireflü sistemin etkin olmaması sayılabilir.

Genel olarak kontinans oranları gündüz %75-93 arasında değişirken, gece %65-84 olarak bildirilmektedir. Erkek hastalarda sistektomi sırasında sinir koruyucu prosedür uygulanması cinsel fonksiyonlara olduğu kadar kontinansa da olumlu etki göstermektedir. Sinir korunan-



larda standart sistektomi yapılanlara oranla gece kontinans sağlanması anlamlı derecede farklılık göstermektedir. Üretral kateter çekildikten sonra, oluşturulan poş kapasitesi ilerleyici bir şekilde aratarak maksimum kapasitesine 24 aylık sürede ulaşmaktadır. Bununla paralel olarak hastaların gece kontinansı da maksimum seviyeye bu süre sonunda ulaşmaktadır.

Üriner retansiyon veya işeme sonrası önemli miktarda rezidü idrar kalmasına bağlı olarak aralıklı kateterizasyon gereksinim oranları kadınlarda %11'leri bulurken, erkeklerde bu oran %1-4 arasında bildirilmektedir.

Sonuç olarak; invaziv mesane tümörlü hastalarda mesanenin çıkarılması sonucu hastanın idrar drenajının sağlanması için kontinan ya da kontinan olmayan pek çok diversiyon alternatifi bulunmaktadır. Günümüzde tüm koşullar için uygun ideal bir diversiyon yöntemi bulunmamaktadır. Bu alternatif yöntemler seçilirken hastaya ait faktörler (yaş, mental ve fiziksel durum, böbrek fonksiyonları), hastalığa ait faktörler (progresyon, survey, üretral invazyon vb.) ve işlemi yapacak merkezin deneyimi gibi pek çok faktör birlikte değerlendirilmeli ve ideal diversiyon yöntemine hasta ile karşılıklı tartışarak ve hasta bilgilendirilerek birlikte karar verilmelidir.

Ayrıca hastaya operasyon öncesi bir diversiyon yöntemi önerilmiş ve hasta tarafından onaylanmış olsa dahi operasyon sırasında karşılaşılabilecek sorunlara bağlı olarak (hastalığın durumu, üretral tutulum gibi) diversiyon yönteminin değişebileceği açıklanmalı, operasyon öncesi diğer diversiyon yöntemleri de anlatılmalı ve bunlar için de hastanın onayı alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Gong EM, Steinberg GD. Urinary diversions and reconstructions and ortotopic bladder substitution. *Comprehensive Text-book of Genitourinary Oncology*. Philadelphia. 2006 Lippincot Williams & Wilkins. 507-25.
- Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am*. 1950;30: 1511-21.
- Kock NG, Nilson AE, Norlen LS, et al. Urinary diversion via a continent ileal reservoir: clinical results in 12 patients. *J Urol*. 1982;128: 469-75.
- Uygun C. Üriner Diversiyonlar. Ankara: Üroonkoloji Kitabı, 2007. P.357-74.
- Hautmann RE, Egghart G, Frohneberg D, et al. The ileal neobladder. *J Urol*. 1988;139: 39-42.
- Gerharz EW, Mansson A, Hunt S, et al. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. *J Urol*. 2005;174: 1729-36.
- Cookson M, Dutta SC, Chang SS, et al. Health related quality of life in patients treated with radical cystectomy and urinary diversion for urethelial carcinoma of the bladder: development and validation of a new disease specific questionnaire. *J Urol*. 2005;173: 1318-22.
- Ferguson KH, McNeil JJ, Morey AF, et al. Mechanical and antibiotic bowel preparation for urinary diversion surgery. *J Urol*. 2002;167: 2352-6.
- Türkölmez K, Tokgöz H. Ogmentasyon, Substitusyon, diversiyon ve Andiversiyon. Ankara: 2011. p. 971-1016
- Cukier JM. Ureteral diversion. IN Glen JF (ed): *Urologic Surgery* 4th ed. Philadelphia, JB Lippincot, 1991, p995
- Pycha A, Comploj E, Martini T, et al. Comparison of complications in three incontinent urinary diversions. *Eur Urol* 2008;54: 834-42.
- Cruz DN, Huot SJ. Metabolic complications of urinary diversions: an overview. *Am J Med*. 1997; 102: 477-84
- Schmidt JD, Hawtrey CE and Buchsbaum HJ. Transverse colon conduit: a preferred method of urinary diversion for radiation treated pelvic malignancies. *J Urol*. 1975;113: 308.
- Hautmann RE. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. *J Urol*. 2003;169: 834-42.
- Studer UE, Zing EJ. Ileal orthotopic bladder substitutes. What we have learned from 12 years' experience with 200 patients. *Urol Clin North Am*. 1997;24: 781-93
- Novak TE, Schoenberg M. A new look at the ileal conduit. *AUA Update Series*. 2006; Lesson 8, 68-73.
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol*. 2001;19: 666-75.
- Mills RD, Studer UE. Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol*. 199; 161: 1057-66
- Cruz DN, Huot SJ. Metabolic complications of urinary diversions.: an overview. *Am J Med*. 1997;102: 477-84.

20. Austin PF, Lochart JL. Continence mechanism in urinary reconstruction. AUA Update Series. 1992 Volume 17; Lessons 29, 225-31.
21. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary reservoir. Urol Clin North Am. 1999;26: 125-47.
22. Rowland RG, Mitchell ME, Bihle R et al. Indiana continent urinary reservoir. J Urol. 1987;137: 1136-9.
23. Rowland RG, Kropp BP. Evolution of the Indiana continent urinary reservoir. J Urol. 1994;152:2247-51.
24. Stein JP, Daneshmand S, Dunn M et al. Continent right colon reservoir using a cutaneous appendicostomy. Urology. 2004;63: 577-80.
25. Öhrström M, Davidsson T, Mansson W, et al. Working capacity and well-being after radical cystectomy and continent cutaneous diversion. Eur Urol. 2006;49: 691-7.
26. Strasser H, Bartsch G. Anatomy and innervation of the rhabdo-sphincter of the male urethra. Semin urol Oncol. 2000;18: 2-18.
27. Stein JP, Quek MI, Skinner DG. Contemporary surgical techniques for continent urinary diversion: continence and potency preservation. Urol Clin North Am. 2001;9:147-73.
28. Abol-enein H, Ghoneim MA. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. J Urol. 2001;165: 1427-32.
29. Hautman RE, De Petriconi R, Gottfried H-W, et al. the ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. J Urol. 1999;161:422-8.
30. Studer UE, Danuser H, Merz VW, et al. Experience in 100 patients with an ileal low pressure bladder substitute combined with an afferent tubular isoperistaltic segment. J Urol. 1995;154: 49-56.
31. Stein JP, Lieskovsky G, Ginsberg DA, et al. The T Pouch : an orthotopic ileal neobladder incorporating a serosal lined ileal antireflux technique. J Urol. 1998;159: 1836-42.
32. Uygur MC, Tan MÖ, Altuğ U, et al. Clinical urodynamic and endoscopic characteristics of Stanford pouch ileal neobladder constructed by automatic surgical stapplers loaded with absorbable staples. Int J urol. 2000;7: 440-6.

# Sistektomi Sonrası Komplikasyonlarla Başa Çıkma

# 22

Bülent AKDUMAN

Radikal sistektomi ve üriner diversiyon, %87'ye ulaşan hastalısız sağ kalım oranı ile invazif mesane tümörü vakalarında en etkili tedavi yöntemini oluşturmaktadır. Bu radikal cerrahi, başarısına rağmen beraberinde pek çok sorun getirmektedir. Bu sorunların bir kısmı sistektomiye bir kısmı da üriner diversiyona bağlıdır. Ancak komplikasyonların çoğunun cerrahinin en zor ayağı olan diversiyona bağlı olduğu rahatlıkla söylenebilir. Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ve perioperatif bakım koşullarındaki iyileşmelere rağmen, sistektomi ve diversiyon cerrahisinin komplikasyonları ve fonksiyonel sonuçları halen problem olmaya devam etmektedir. Üriner diversiyon uygulanırken ister kontinan, ister kontinan olmayan yöntem kullanılsın, aynı barsak segmentleri kullanıldığından dolayı benzer komplikasyonlar görülebilmektedir. Ancak tercih edilen diversiyon şekline göre görülme sıklıkları farklılıklar gösterebilmektedir.

## A – PERİOPERATİF KOMPLİKASYONLAR

### 1. Kan kaybı ve kan tranfüzyonu

Radikal sistektomi ve üriner diversiyon operasyonlarında kan kaybı beklenebilir. Chang ve

arkadaşlarının yaptığı 70 vakalılık bir çalışmada mesane diseksiyonu esnasında geleneksel bağlama yöntemleri yerine stapler kullanımının kan kaybını anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir. Bununla beraber cerrahin dokulara titiz davranması ve anatomik olarak cerrahi alana hakim olması, kan kaybını azaltmaya yönelik alınabilecek tedbirlerdir. Kan kaybını azaltmak için Ligasure ve benzeri damar mühürleyici sistemler de kullanılabilir. Kendi tecrübelerimize göre bu sistemlerin kullanılması ile kan kaybının azaltılması yanında operasyon süresinin de kısaldığını gözlemledik.

### 2. Üriner ekstravazasyon/rezarvuvar kaçağı

Üriner diversiyon cerrahisinde üriner ekstravazasyon insidansı %2-8 olarak görülmektedir. Cerrahi tecrübe, hastanın nütrisyonel durumu ve olası diğer komplikasyonlar ekstravazasyon riskini belirleyen faktörlerdir. Anastomoz bütünlüğünün oluştuğundan emin olunca kadar kateterlerin yerinde kaldığından emin olunması, temiz aralıklı kateterizasyondan (TAK) ve agresif kateterizasyondan sakınılması

başlıca dikkat edilmesi gerekli hususlardır. İster ortotopik mesane olsun ister kutanöz poş olsun kullanılan kateterlerin mukus tıkaçlarından arındırılması önemlidir. Yara yerinden idrar gelmesi, hastanın idrar miktarında azalma ve drenajdan idrar vasfında gelen olması bize üriner kaçak varlığını düşündürmelidir. İlk olarak gelen sıvıdan kreatinin miktarının ölçülmesi ve üriner kaçağın teyid edilmesi önerilmektedir. Hasta klinik olarak rahat ve nutrisyonel durumu uygun ise konservatif takip yeterli olmaktadır. Bunun için daha önce konulmamış ise kondüite bir kateter konması genellikle yeterli gelmektedir. Hastanın genel durumu bozulur, ağrı veya ileus gelişirse, böbrek fonksiyonlarında artış olursa görüntüleme yöntemleri ile ekstrevasiyon ve ürinomun teyid edilmesi ardından mümkün ise ürinomun perkütan drenajı, değil ise böbreklere perkütan nefrostomi konması gerekebilir. Ekstrevasiyonun kontrol altına alınmadığı durumlarda yara yerinin açılarak müdahale edilmesi düşünülmelidir.

### 3. Sepsis, idrar yolu enfeksiyonu ve pnömoni

Radikal sistektomi sonrası erken postoperatif komplikasyonlar içerisinde en yaygın görülenlerden biri de enfektif olanlardır. Gerek gastrointestinal sistemin açılması, gerek perioperatif dönemde immun sistemde oluşan zaafiyet, organ doğal savunma sistemlerinde bozulma, hastaları çeşitli enfektif süreçlere duyarlı kılmaktadır. Perioperatif antimikrobial profilaksi, radikal sistektomi sonrası yıllardır uygulanmaktadır. Diversiyon öncesi hangi ajanın ne süre ile önerileceği konusunda net bir veri bulunmamaktadır.

Operasyon sonrası nazogastrik (NG) tüpün erken alınması hem atelektazi gelişimini önlemesi hem de barsak hareketlerinin daha çabuk normalize olması için önerilmektedir. Hastaların erken mobilize edilmesi, pulmoner

fizyoterapi ve etkili ağrı kontrolü ile pnömoni gibi olası akciğer komplikasyonlarının önüne geçilmeye çalışılmalıdır.

### 4. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) perioperatif dönemde oluşan mortalitenin en önemli engellenebilir sebeplerindedir. Cerrahi uygulanacak hastalar DVT ve PE gelişim ihtimali açısından komorbidite durumlarına ve uygulanacak cerrahi işleme göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmıştır. Bu sınıflamaya göre %20-40 DVT oluşma ihtimali ile yüksek risk grubuna giren radikal sistektomi gibi büyük bir cerrahi öncesi kompresyon çorapları ile kombine düşük molekül ağırlıklı heparin profilaktik tedavi başlanması önerilmektedir. Kompresyon çorapları ile beraber düşük molekül ağırlıklı heparin başlanması DVT riskini %20 azaltmaktadır.

### 5. Paralitik ileus

Paralitik ileusun net bir tanımlaması bulunmakla beraber Shabsigh ve arkadaşları operasyon sonrası 5. güne kadar hastanın katı gıdaları tolere edememesi, nazogastrik tüp takma ihtiyacı ya da oral beslenmeyi toplama ihtiyacı olması olarak tanımlamaktadırlar. Üriner diversiyonun yapıldığı radikal sistektomi gibi majör bir cerrahi sonrası gelişecek paralitik ileus, hastanın hastanede geçireceği süreyi belirleyecek önemli bir komplikasyondur.

Cerrahi öncesi yapılan barsak hazırlığı, açlık süresi, ağrı kontrolünün etkinliği, nazogastrik tüp kullanımı, hastanın volüm yükü, verilen mayi miktarıyla postoperatif dönemde hastanın açlık süresi paralitik ileus gelişimi için risk faktörleridir.

Her hastaya nazogastrik tüp takılması önerilmeyeceği gibi, parenteral beslenmenin etkinliği de gösterilememiştir. Hastalara mümkün

ise erken oral sıvı alımı ve tolere edilebiliyorsa erken oral gıdalara geçiş önerilmektedir.

## 6. İntestinal anastomoz kaçağı ve fistül oluşumu

Radikal sistektomi sonrası komplikasyonlar içinde gastrointestinal olanlar en sık görülenlerdir. Elde yeterli veri olmamakla beraber hastaların %3'ünde intestinal anastomoz kaçağı görüldüğü bildirilmiştir. Komorbid durumlar ve cerrahi teknik anastomoz kaçağına neden olan risk faktörleridir. Cerrahi sonrası 3-5 gün içinde ateş, karın ağrısı, lökositoz, subileus veya diyare, yara yerinden pürülan akıntı ve kardiopulmoner yakınma varlığında anastomoz kaçağından şüphe edilmelidir. Hastanın kliniği asemptomatik kaçaktan, abse formasyonu ve yaygın peritonite kadar değişebilmektedir. Asemptomatik vakalarda ve küçük abse formasyonlarında parenteral antibiyotik ve dikkatli izlem yeterli olabilirken, büyük abse formasyonlarında mümkün ise perkütan drenaj yaygın peritonit vakalarında ise açık drenaj önerilmektedir. Anastomoz tekniği ne olursa olsun bu komplikasyondan kaçınılabilecek kesin bir öneri mevcut değildir. Sekonder veya öncesinde radyoterapi görmüş hastalarda anastomoz alanına omental desteğin konmasının faydalı olduğuna yönelik göstergeler mevcuttur.

## 7. Yara yeri açılması

Cerrahi sonrası yara yeri açılması için başlıca risk faktörleri ileri yaş, yara yeri enfeksiyonu, pulmoner hastalık varlığı, hemodinamik dengesizlik ve yara yeri civarında bulunan ostomiler olmakla beraber fasya yüzeylerinin gözetilerek yara dudaklarının onarılması, suture yüzey geriliminin dengeli tutulması yine kesin veriler olmamakla beraber etkili görülmektedir. 23 randomize çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde aralıklı (interrupted) dikiş tekniği ile devamlı (continuous) dikiş teknikleri

karşılaştırılmış ve aralıklı suture tekniğinde yara açılması anlamlı derecede daha az bulunmuştur.

## 8. Lenfösel

Lenfadenektomi, mesane kanser tedavi ve evrelemesindeki önemi nedeniyle radikal sistektominin ayrılmaz bir parçasıdır. Ancak günümüzde "lenfadenektomi genişliği ne olmalıdır?" sorusu üzerinde yoğunlaşan dikkatler genişletilmiş lenf nodu diseksiyon (GLND) tekniğini geliştirmiştir. Yapılan çalışmalar GLND tekniğinin operasyon süresini yaklaşık bir saat artırmasına rağmen anlamlı morbidite artışına neden olmadığı gösterilmiştir. Ancak lenfösel gelişimi lenfadenektomide halen önemini korumaktadır. Cerrahi olarak lenfatik diseksiyon esnasında dikkatli davranılması, lenfatik damarların cerrahi klips veya ligasure ile mühürlenmesi lenfösel insidansını azaltmak için önerilmektedir.

Küçük lenfösel çoğunlukla kendiliğinden rezorbe olabilirken, büyük ve semptomatik olanlar ise nadiren perkütan veya açık cerrahi drenaj ihtiyacı gösterirler.

## B- GEÇ POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR

### 1. Üreterointestinal ve üretrointestinal darlık

İster anti-reflü mekanizması kullanılsın ister kullanılsın, darlık gelişimi anastomoz cerrahisinin istenmeyen bir komplikasyonudur. Çalışmalar anti-reflü mekanizmanın kullanıldığı anastomozlarda darlık gelişim riskinin anlamlı derecede arttığını göstermiştir. Amaç reflü gelişimini engellemek ve renal hasarı önlemek ise, düşük basınçlı bir rezervuar ile anti-reflü mekanizma olmadan yapılan bir anastomozun yeterli olacağı bildirilmiştir. Uç yan anastomozun kullanılması, geniş bir rezervuarın kullanılması, eksternal sfinkterin korunması ve en önemlisi

kullanılacak yöntem ile hasta uyumunun doğru belirlenmesi üst üriner sistemi korumaya yönelik bildirilmiş cerraha düşen parametrelerdir. Genel olarak üreterin aşırı diseke edilmesi, kullanılacak üreterin kısa bırakılması, üreter kalibrasyonunun yeterli olmaması, anastomozun gergin ve drenajının yeterli olamaması darlık gelişimi için başlıca risk faktörleridir.

Geniş vakalı bir seride üretral anastomoz darlığı insidansı %3.7 olarak bildirilmiştir. Ortotopik mesane uygulanmış radikal sistektomili hastalarda retansiyon gelişmesi durumunda üretral anastomoz darlığı akla getirilmelidir. Mukus tıkaçı, proksimal üretra denervasyonu ve ileal mukoza protrüzyonu akılda tutulması gerekli diğer nedenlerdir.

Erken dönemde gelişen darlıkların düzeltilmesinde endoskopik yöntemlerden yararlanılması önerilmektedir. Stent konması, balon dilatasyon ya da endoskopik insizyon seçilebilecek yöntemlerdir. 6 ay sonra gelişen geç darlıklarda ya da başarısız endoskopik yöntemlerde açık cerrahi düzeltme önerilmektedir.

## 2. Üreteral reflü ve renal fonksiyonlarda bozulma

15 yıllık takipte hastaların yarısında üst üriner sistemde bozulma beklenirken, yalnızca %12 hastada renal fonksiyonlarda bozulma 5 yıllık takipte izlenir. Kronik retansiyon, idrar yolu enfeksiyonu, rezervuar kompliansının az olması, rezervuar basıncının yüksek olması, hastaların yetersiz kateterizasyon uygulaması zaman içinde renal fonksiyonlarda bozulmaya sebep olabilecek faktörlerdir. Aslında renal fonksiyonlarda bozulmanın birçok sebebi olmasına rağmen temel rol oynayan sürecin üretero-intestinal darlık olduğunu iddia eden çalışmalar vardır. Bu sebeplerdir ki üst üriner sistemin ultrasonografi (USG) ile takibi önerilmektedir.

Üst üriner sistemi korumaya yönelik olarak teknik olarak üreterosigmoistomi veya orto-

topik mesane gibi kontinan üriner diversiyon uygulanan vakalarda anti-reflü tekniğın eklenmesi önerilirken, ileal konduit gibi günümüzde en sık tercih edilen diversiyon tekniğında ise gelecekte reflünün önemsiz olduğu vurgulanmaktadır. Böyle bir durumda reflü ancak klinik olarak semptomatik hale gelecek olur ise düzeltilmesi önerilmektedir. Erken dönemde ise sık görülen piyelonefrit tablosunun uygun antitibiyoiteapi ile tedavisi gerekmektedir.

## 3. Kronik/rekürrent piyelonefrit

Üriner savunma mekanizmalarını bozması, kontinan ve ortotopik poşlarda kateter kullanma ihtiyacı olmasından dolayı üriner diversiyon uygulanmış hastalarda asemptomatik bakteriyüri, sıkça görülen bir bulgudur. Semptomatik idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ise ancak hastaların %25'inde rastlanmaktadır. Pozitif idrar kültürü, hastada klinik bulgular varlığında tedavi edilmelidir. Rekürrent semptomatik İYE varlığında hasta, USG ve floroskopi ile obstruktif ve reflüksif patolojiler açısından değerlendirilmelidir. Profilaktik tedavi ancak rekürrent semptomatik İYE varlığında planlanmalıdır.

## 4. Taş formasyonu

Radikal sistektomi sonrası üst üriner sistemde ve poş içinde taş oluşumunda artış izlenmektedir. Bu artış yapılan diversiyon tipine göre değişmektedir. Taş oluşum insidansı kolon konduitli hastalarda %3 ile %4, ileal konduitli hastalarda %10-12 ve kontinan çekal rezervuarı olanlarda yaklaşık %20 dir. Barsak rezeksiyonuna bağlı gelişen metabolik bozulma, rezervuarda bekleyen idradaki solüt emilimi, üreaz üreten bakteriler ile kronik enfeksiyonlar, mukus sekresyonu, yabancı cisimler bu artışı açıklamaktadır. Metabolik tablonun düzeltilmesi, kontinan rezervuarlarda idrarın düzenli boşaltılması, mukus birikintilerinin temizlenmesi, enfeksiyon kontrolünün sıkı yapılması, diversiyon uygula-

malarında daha az stapler kullanılması taş oluşumu ile başa çıkmaya yönelik manevralardır.

Oluşmuş kalkülleri ekstrakte etmek için endoskopik veya açık yöntemler ile ekstra korporeal şok dalga (ESWL) tedavilerinden uygun olan seçeneklerden yararlanılabilir. Kontinan diversiyonlarda uygulanacak girişim, mesane boynu ve anti-inkontinans mekanizmasının bozulmaması için büyük özenle yapılmalıdır.

## 5. Metabolik bozulma

Üriner diversiyonda kullanılan barsak segmentinin üriner sisteme katılması ve barsak sisteminden ayrılmasına bağlı birtakım metabolik sonuçlar meydana gelir. Bu sonuçlar kullanılacak barsak bölümüne, uzunluğuna ve idrar ile temas süresine göre değişiklik gösterebilmektedir. Oluşacak metabolik değişikliklerin en az izlendiği barsak segmenti terminal ileum segmentidir.

### a. Barsak Emilim Bozuklukları

Diversiyon yapılan hastaların çoğunda diyare gelişebilmektedir. Karaciğerden salınan safra tuzları yağ sindirimindeki rolünü tamamladıktan sonra büyük oranda terminal ileumdan tekrar hepatobilier sisteme katılır. Bu bakımdan terminal ileumun rezeke edilmesi, hem safra tuzlarının kolona artmış geçişi, kolonik irritasyon ve hem de ileoçekal valv mekanizmasının bozulmasına bağlı ileal bakteriyel kolonizasyon nedeniyle kronik diyare ve yağ sindiriminin bozulması nedeniyle de steatore ile sonuçlanacaktır. Ciddi steatore varlığında diyetle yağ kısıtlamasına gidilmesi önerilmektedir. Kolon rezeksiyonu sonrası kısalan segment ileumdan gelen alkali içeriği karşılamayacağı için diyareye ve asidoza zemin hazırlar. Kolestiramin, lopermid ve artmış lifli gıdalar diyare tedavisinde önerilmektedir. Sekretuar diyarede başlangıç tedavisinde kolestiramin gibi kolon içeriğinin ve serbest safra tuzlarının atılımını azaltan ajan-

lar verilebilir. Osmotik diyarede ise lopermid gibi barsak motilitesini azaltan ajanlar kullanılabilir. Mide ve terminal ileumun kullanıldığı hastalarda vitamin B12'nin emilimi bozulabilmektedir. Klinik olarak megaloblastik anemi ve parestezilerin oluşması, vücut depoları boşalınca kadar yıllar alabilmektedir. Beşinci yılın sonunda yılda veya iki yılda bir vitamin B12 düzeyi bakılması tavsiye edilmektedir. Eğer eksiklik tespit edilirse aylık enjeksiyon yapılmalıdır.

### b. Elektrolit ve Asid-Baz Değişimi

Her barsak segmentine özgü, farklı metabolik değişiklikler gelişebilir. Üriner diversiyon uygulanan hastalarda en sık izlenen metabolik tablo, kompanse edilen hafif derecede respiratuvar –kompanse edilmiş metabolik asidozudur. Bu aşamada bazal renal ve hepatik rezervi hastanın metabolik tabloya adaptasyonu açısından önemlidir. Üriner diversiyon amacıyla, mide kullanıldığında hipokloremik metabolik alkaloz, jejunum kullanıldığında hiponatremi, hiperkalemi, metabolik asidoz, ileum ya da kolon kullanıldığında hiperkloremik metabolik asidoz oluşur. Tanımlanan diğer elektrolit bozuklukları; hipokalemi, hipomagnesemi, hipokalsemi, hiperamonyemi ve kan üre nitrojen ile kreatinin seviyelerinin artmasıdır. Kullanılan gastrointestinal segmente göre metabolik ve klinik bulgular **tablo 1**'de özetlenmiştir.

Metabolik asidoz özellikle hepatorenal sistemin normal olduğu olgularda asemptomatik olabilir. Bu bakımdan, hastanın biyokimyasal anormalliyi fark edilmez ise klinik görünür hale gelir. En sık iştahsızlık, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, uyuşukluk şeklinde karşımıza çıkar. Klinik olarak metabolik asidoz ile karşılaşıldığında durum düzeline kadar her gün olguların vücut ağırlığı, elektrolit ve asit-baz düzeyi ölçülmelidir. Hasta hidrate edilmeli ve aldığı tuz miktarı artırılmalıdır. Klor transport blokörleri ile beraber veya tek başına alkileyici ajanlar kullanılabilir. Al-

TABLO 1. Barsak segmentlerine göre metabolik komplikasyonlar

Barsak segmenti	Metabolik değişiklikler	Klinik semptomlar
Mide	Metabolik alkaloz (↓K ve Cl, hipergastrinemi)	Hematüri-Dizüri sendrom Dehidratasyon, letarji, nöbet, solunum sıkıntısı
Jejunum	Metabolik asidoz (↓Na ve Cl, ↑K, azotemi)	Dehidratasyon, bulantı/kusma, zayıflık, letarji, nöbet
İleum veya ileokolik rezervuarlar	Metabolik asidoz (↑Cl, ↓Bikarbonat, azotemi)	Yorgunluk, anoreksi, kilo kaybı, diyare, polidipsi B12 ve yağda eriyen vitamin eksikliği Diyare, ürolityazis, kolelityazis
Kolon (Üreterosigmoidostomi)	Metabolik asidoz (↑Cl, ↓Bikarbonat, azotemi)	Yorgunluk, anoreksi, kilo kaybı, diyare, polidipsi Piyelonefrit, anastomoz hattında adenokanser
Transvers kolon	Metabolik asidoz (↑Cl, ↓Bikarbonat, azotemi)	Yorgunluk, anoreksi, kilo kaybı, diyare, polidipsi Piyelonefrit, anastomoz hattında adenokanser

K: Potasyum, Cl: Klor, Na: Sodyum.

ternatif olarak tedaviye oral sodyum bikarbonat veya sodyum sitrat ile başlanabilir. Bu esnada sıvı retansiyonu ve pulmoner ödeme yol açma riskleri mevcut olduğu için dikkatli olunmalıdır. Aşırı sodyum tutulumunda klorpromazin ve nikotinik asit kullanılabilir. Hipokalemi varlığında potasyum sitrat kullanılabilir. Özellikle kontinan diversiyon için kolon kullanıldığında düzenli olarak kullanılması önerilmektedir. Erken dönemde hastalara hidrojen antagonisti veya proton pompa inhibitörleri gibi ajanlar verilmelidir. Medikal tedaviye direnç durumunda hasta obstüksiyon, enfeksiyon veya üriner staz mevcutuyorsa değerlendirilmelidir.

### c. Böbrek Fonksiyon Değişikliği

Yapılmış çalışmalarda radikal sistektomi ve üriner diversiyon uygulanmış hastalarda başlangıç renal fonksiyonları normal ise 5 yıllık takipte renal fonksiyonlarda bozulma ihtimali %16'dır. Üreterointestinal stenoz, litiazis ve enfeksiyon yanında artan yaşla beraber bozulan glomerül filtrasyon kapasitesi renal bozulmadan sorumlu tutulmaktadır. Renal fonksiyonların takibinde tek başına kreatinin takibi yeterli olmayıp, yıllık üriner ultrasonografi ile görüntülemeye yararlanması gerektiği belirtilmektedir.

### d. Karaciğer Fonksiyon Değişikliği

Üriner diversiyon uygulanmış hastalarda rezervuarda biriken idrardan emilen amonyum hepatik fonksiyonları normal hastada detoksifiye olurken, üre üreten mikroorganizmalar ile oluşan enfeksiyon varlığında hiperamonyemiden, ensefalopati ve hepatik komaya kadar ciddi klinik oluşturabilmektedir. Rezervuar drenajının sağlanması, uygun antibiyoterapi ile enfeksiyon kontrolü, oral laktüloz desteği ve proteinden kısıtlı diyet önerilmektedir. Bu bakımdan diversiyon öncesinde karaciğer fonksiyonları sınırdan veya bozuk olan hastaların yakın takip altında tutulması yerinde olacaktır.

### e. Kemik Metabolizma Bozukluğu

Üriner diversiyona bağlı gelişen metabolik asidoz, kemik demineralizasyonu ile tamponlanmaktadır. Etiyolojisi kesin bilinmemekle beraber, bu hastalarda vitamin D direncine bağlı kemik erimesine rastlanabilmektedir. Ayrıca artmış renal sülfat ekskresyonu hem kalsiyum hem de magnezyum reabsorpsiyonunu inhibe ederek de kalsiyum kaybına destek olmaktadır. Bu faktörlerin her biri farklı oranlarda hastaları etkileyebilmektedir. Oral bikarbonat ve vitamin C desteği ile metabolik asidozun düzeltilmesi



hafif olgularda kemik demineralizasyonunu önleyebilmektedir. Ağır vakalarda vitamin D desteği ile kalsiyum replasmanı gerekmektedir.

## 6. Stomal Komplikasyonlar

### a. Parastomal Herni

Etiyolojisinde obesite, malnutrisyon, kronik öksürük ve steroid kullanımı suçlanmaktadır. Cerrahi olarak onarıldığında rekürrens ihtimali olması ve yüksek komplikasyon riski taşıması sebebi ile daha başlangıçta cerrahi hassasiyetlere dikkat edilmesi, obesiteden sakınılması ve diğer risk faktörlerinden korunulması önerilmektedir.

### b. Stomal Prolapsus

Görünümü stomal mukozanın dışa eversiyonu şeklindedir. En sık loop kolostomilerden sonra izlenmektedir. Cerrahi olarak düzeltilebileceği gibi, korse kullanımı ile cerrahi dışı manevralar ile başa çıkılmaya çalışılmalıdır.

### c. Stoma Stenozu

Stomal cilt veya fasya daralması nedeni ile oluşabilmektedir. Etiyolojik faktör olarak cerrahi diseksiyona bağlı iskemi, kronik lokal inflamasyon ve hiperkeratoz suçlanmaktadır. Darlık dilate edilebileceği gibi, stenotik segment eksize edilebilir, stenotik fasia insize edilebilir veya yeniden yerleştirilebilir.

### c. Stoma Retraksiyonu

Stomal yüzeyin abdomen duvarının gerisinde kalması olarak tanımlanabilir. Diversiyon esnasında mezenterin kısa tutulması, barsak mobilizasyonundaki yetersizlik ve stomanın açılacağı abdomenin kalın olması Etiyolojide rol oynamaktadır. Tedavisi konservatif olup hasta eğitimi ve uygun apareylerin kullanımı şeklindedir.

### d. Kontakt Dermatit

Mukus ve idrar teması ile kullanılan apareye bağlı gelişebilir. Uygun stomal yerleşimin sağlanması, hasta eğitimi ve uyumu, uygun boşaltım sistemlerinin kullanımı ile büyük ölçüde engellenebilmektedir. Gelişmiş kontakt dermatit, ortamın nemden korunması ve lokal topikal ajanlar ile tedavi edilebilir.

### e. Psödoerrüköz Lezyonlar

İdrar ile kronik temas sonucu ciltte oluşan papül veya nodüllerdir. Ürostomi adaptörünün stomaya uygun çapa getirilmesi ve lezyonlar gerileyinceye kadar ürostomi torbalarının değiştirilme sıklığının artırılması önerilmektedir.

### f. Alkali Enkrüasyon

Ürostomilere özgü bir komplikasyondur. Peristomal ciltte kristal depozitlerin varlığı ile karakterize bir lezyondur. Bu depozitlerin kaldırılmaya çalışılması kanamaya neden olabilir. Psödoerrüköz lezyonlar, idrar yolu enfeksiyonu, üriner taş hastalığı ve konsantre alkali idrar teması ile ilişkilendirilmiştir. Tedavisinde hidrasyonun arttırılması, idrarın asidifiye edilmesi ve ürostomi adaptörü değişimi esnasında peristomal cildin %33 ila%50 ıslatılmış pedler ile muamele edilmesi önerilmektedir.

## 7. Ortotopik mesane retansiyonu ve darlık

Ortotopik mesanede retansiyon gelişmesi çok sık karşılaşılan bir komplikasyon olmamakla beraber erkeklere göre bayanlarda daha sık görülmektedir. En sık nedeni üretra darlığı olmakla beraber %3.7 olarak bildirilmiştir. Diğer nedenler artmış mukus üretimi, proksimal üretra denervasyonuna bağlı azalmış tonus, ileal mukozanın mesane çıkımına protrüde olmasıdır. Nedene göre endoskopik yöntemler veya dilatasyon ile tedavi edilebilir.

## 8. İnkontinans

Radikal sistektomi ardından uygulanacak diversiyon şeklinin kontinan olması hastaların yaşam kalitesini artıracaktır. Bu bakımdan uygun hastalara kontinan diversiyon yöntemi tercih edilmelidir. Vücut bütünlüğü korunduğundan dolayı ortotopik diversiyon uygulaması tüm Dünya'da ilk tercih edilen yöntemdir. Ortotopik mesaneli hastaların %80-97'sinin gündüz, %30- 86'sının gece kontinan oldukları bildirilmektedir. İlerlemiş hasta yaşının inkontinans ihtimalini artırdığı gösterilmiştir. Yapılacak cerrahi öncesi hastaların bilgilendirilmesi ve bu konuda eğitim verilmesi gerekmektedir. Hastalarda inkontinans gelişmesi durumunda, rezervuar kapasitesi ya da rezervuar çıkım direnci değerlendirilmelidir. Oluşturulan rezervuarın kompliyansı ürodinamik olarak değerlendirilmeli ve kompliyansı yetersiz olgularda gerekirse ek uygulamalar yapılmalıdır. Üretral çıkım direncinin yetersizliğine bağlı inkontinans gelişmesi durumunda hastalara mesane hissiyatını arttırmaya ve sfinkter mekanizmasını güçlendirmeye yönelik davranışsal tedaviler önerilir. İnkontinans şiddetine göre endoskopik dolgu madde enjeksiyonu, üretral askı veya artifisiel sfinkter takılması gibi alternatifler cerrahi uygulanabilir.

## KAYNAKLAR

- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666-75.
- Taub DA, Dunn RL, Miller DC, Wei JT, Hollenbeck BK, et al. Discharge practice patterns following cystectomy for bladder cancer: evidence for the shifting of the burden care. *J Urol* 2006; 176: 2612-7.
- Chang SS, Smith Jr JA, Cookson MS. Decreasing blood loss in patients treated with radical cystectomy: a prospective randomizes trial using a new stapling device. *J Urol* 2003;169:951-954.
- Bostrom PJ, Kössi J, Laato M, Nurmi M. Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. *BJU Int* 2009;103:191-6.
- Stolzenburg J-U, Schwalenberg T, Horn L-C, Neuhaus J, Constantinides C, Liatsikos EN. Anatomical landmarks of radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;51:629-39.
- Ankem MK, Han KR, Hartanto V, Perrotti M, Decarvalho VS, Cummings KB and Weiss RE: Routine pouchograms are not necessary after continent urinary diversion. *Urology* 63(3); 435-7, 2004.
- Stein RG. Continent urinary diversion and the ileal cecal pouch with appendostomy: a review with nursing care. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 1995;22:51-7.
- Şanlı Ö, Esen T, Çeltik M, Gökçe Ö, Özcan F, Tunç M. Radikal sistektomi sonrası erken üriner kaçağa yaklaşım. *Türk Üroloji Dergisi* 2005; 31 (1): 31-35.
- Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55;164-76.
- Amin M. Antibacterial prophylaxis in urology: a review. *Am J Med* 1992;92:1145-75.
- Hara N, Kitamura Y, Saito T, Komatsubara S, Nishiyama T, Takahashi K. Perioperative antibiotics in radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion: efficacy and risk of antimicrobial prophylaxis on the operation day alone. *Int J Urol* 2008;15:511-5.
- Maffezzini M, Campodonico F, Canepa G, Gerbi G, Parodi D. Current perioperative management of radical cystectomy is unnecessary. *Can Urol Assoc J* 2007;1:103-5.
- Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126 (3):401-428, 2004.
- Sertkaya Z, Öztürk M. Ürolojik Cerrahilerde Venöz Tromboembolizm. *Endoüroloji Bülteni* 2014;7:135-138
- Kibel AS, Loughlin KR. Pathogenesis and prophylaxis of postoperative thromboembolic disease in urological pelvic surgery. *J Urol* 1995;153:1763-74.
- Hunt BJ. The prevention of hospital-acquired venous thromboembolism in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2009;144: 642-52.
- Hansberry KL, Thompson Jr IM, Bauman J, Deppe S, Rodriguez FR. A prospective comparison of thromboembolic stockings, external sequential pneumatic compression stockings and heparin sodium/dihydroergotamine mesylate for the prevention of thromboembolic complications in urological surgery. *J Urol* 1991;145:1205-8.
- Koch MO, Seckin B, Smith Jr JA. Impact of a collaborative care approach to radical cystectomy and urinary reconstruction. *J Urol* 1995;154:996-1001.

19. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55:164–76.
20. Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Complications of radical cystectomy and urinary diversion: a retrospective review of 675 cases in 2 decades. *J Urol* 1992;148:1401–5.
21. Maffezzini M, Campodonico F, Canepa G, Gerbi G, Parodi D. Current perioperative management of radical cystectomy with intestinal urinary reconstruction for muscle-invasive bladder cancer and reduction of the incidence of postoperative ileus. *Surg Oncol* 2008;17:41–8.
22. Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, Skinner EC, Thangathurai D, Mikhail MS, et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer* 1998;83:141–7.
23. Maffezzini M, Gerbi G, Campodonico F, Parodi D. A multimodal perioperative plan for radical cystectomy and urinary intestinal diversion: effects, limits and complications of early artificial nutrition. *J Urol* 2006;176:945–8, discussion 948–9.
24. Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R, Forman DF, Weston PMT, Harrison SCW. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *Eur Urol* 2003;43:246–57.
25. Soeters P.B, de Zoete JPJGM, Dejong CHC, Williams NS, Baeten CGMI. *Digestive Surgery* 2002, 19:150–154.
26. Enestvedt CK, Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: healing in gastrointestinal anastomoses, part II. *Microsurgery* 2006;26:137–43.
27. Eke N, Jebbin NJ. Abdominal wound dehiscence: a review. *Int Surg* 2006;91:276–87.
28. Riou JP, Cohen JR, Johnson Jr H. Factors influencing wound dehiscence. *Am J Surg* 1992;163:324–30.
29. Gupta H, Srivastava A, Menon GR, Agrawal CS, Chumber S, Kumar S. Comparison of interrupted versus continuous closure in abdominal wound repair: a meta-analysis of 23 trials. *Asian J Surg* 2008;31:104–14.
30. Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int.* 2000;85(7):817–823
31. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2781–2789
32. Brössner C, Pycha A, Toth A, Mian C, Kuber W. Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? *BJU Int.* 2004;93(1):64–66.
33. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thüroff JW, Franzaring L, Fisch M et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004;171(1):139–144.
34. Perimenis P, Burkhard FC, Kessler TM, Gramann T, Studer UE. Ileal orthotopic bladder substitute combined with an afferent tubular segment: long-term upper urinary tract changes and voiding pattern. *Eur Urol* 2004; 46: 604–9.
35. Hautmann RE. 15 years experience with bladder replacement following cystectomy. What have we learned? *Urologie A* 2001; 40: 360–7.
36. Perimenis P, Burkhard FC, Kessler TM, Gramann T, Studer UE. Ileal orthotopic bladder substitute combined with an afferent tubular segment: long-term upper urinary tract changes and voiding pattern. *Eur Urol.* 2004 Nov;46(5):604–9.
37. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, Kessler TM, Thoeny H, Fleischmann A, et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute – lessons to be learned. *J Urol* 2006; 176: 1616
38. Varol C, Studer UE. Management patients after an ileal orthotopic bladder substitution. *BJU Int* 2004; 93: 266–70.
39. Kouba E, Sands M, Lentz A, Wallen E, Pruthi RS. A comparison of the Bricker versus Wallace ureteroileal anastomosis in patients undergoing urinary diversion for bladder cancer. *J Urol* 2007;178: 945–8, discussion 948–9.
40. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, Thoeny HC, Burkhard F, Hochreiter W, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003;169:985–90.
41. Lawrentschuk N, Colombo R, Hankenberg OW, Lerner SP, Mannson W, Sagalowsky A, Wirth MP. Prevention and Management of Complications Following Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *Eur Urol* 2010; 57: 983–1001.
42. Suriano F, Gallucci M, Flammia GP, Musco S, Alcini A, Imbalzano G, et al. Bacteriuria in patients with an orthotopic ileal neobladder: urinary tract infection or asymptomatic bacteriuria? *BJU Int* 2008;101;1576–9.
43. Wood Jr DP, Bianco Jr FJ, Pontes JE, Health MA, Dajusta D. Incidence and significance of positive urine cultures in patients with an orthotopic neobladder. *J Urol* 2003;169;2196–9.
44. Ordorica RC, Masel J, Seigne J, Persky I, Lockhardt JJ. Evaluation and management of mechanical dysfunction in continent colonic urinary reservoirs. *J Urol* 2000;163;1679–84.

45. McDougal WS, Koch MO. Impaired growth and development and urinary intestinal interposition, The American Association of Genitourinary Surgeons. 1991;105:3.
46. Dhar NB, Hernandez AV, Reinhardt K, Giannarini G, Zehnder P, Müller RM, et al. Prevalence of nephrolithiasis in patients with ileal bladder substitutes. *Urology* 2008;71:128-30.
47. Assimos DG. Nephrolithiasis in patients with urinary diversion. *J Urol* 1996 Jan;155:69-70.
48. McDougal WS, Kock MO. Effect of sulfate on calcium and magnesium homeostasis following urinary diversion. *Kidney Int* 1989;35:105-115.
49. Woodhouse CRJ, Robertson WG. Urolithiasis in enterocystoplasties. *World J Urol* 2004;22:215-221.
50. Van der Aa F, De Ridder D, Van Poppel H. When the bowels becomes the bladder: Changes in metabolism after urinary diversion. *Practical Gastroenterology* 2012;107:15-28.
51. Joniau S, Benijts J, Van Kampen M, De Waele M, Ooms J, Van Cleynenbreugel B, et al. Clinical experience with the N-shape ileal neobladder: assessment of complications, voiding patterns, and quality of life in our series of 58 patients. *Eur Urol* 2005;47:666-672.
52. Van der Aa F, Joniau S, Van Den Branden M, Van Poppel H. Metabolic changes after urinary diversion. *Adv Urol* 2011;764325:1-5.
53. Arık AI, Uygur C. Yeni mesane yapılan hastalarda yeni mesanenin yarattığı sorunlar ve bunlara yaklaşım. *ÜROONKOLOJİ BÜLTENİ* 2010; 1:49-56.
54. 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.
55. Gilbert SM, Lai J, Saigal CS, Gore JL. Urologic Diseases in America Project. Downstream Complications Following Urinary Diversion. *J Urol* 2013;190:916-922.
56. Kristjansson A, Wallin L, Mansson W. Renal function up to 16 years after conduit (refluxing or anti-reflux anastomosis) or continent urinary diversion. Glomerular filtration rate and patency of ureterointestinal anastomosis. *Br J Urol* 1995;76:539-545.
57. Van der Aa F, Joniau S, Van Den Branden M, Van Poppel H. Metabolic changes after urinary diversion. *Adv Urol* 2011;764325:1-5.
58. Davidsson T, Akerlund S, White T, Olaisson G, Månsson W. Mucosal permeability of ileal and colonic reservoirs for urine. *Br J Urol* 1996;78:64-68.
59. Farnham SB, Cookson MS. Surgical complications of urinary diversion. *World J Urol*. 2004;22(3):157-167
60. Rubin MS, Schoetz DJ Jr, Matthews JB. Parastomal hernia. Is stoma relocation superior to fascial repair? *Arch Surg*. 1994;129(4):413-418; discussion 418-419.
61. Cheung MT. Complications of an abdominal stoma: an analysis of 322 stomas. *Aust N Z J Surg*. 1995;65(11):808-811.
62. Colwell JC, Goldberg M, Carmel J. The state of the standard diversion. *J WOCN*. 2001;28(1):6-17.
63. Arumugam PJ, Bevan L, Macdonald L, et al. A prospective audit of stomas — analysis of risk factors and complications and their management. *Colorectal Dis*. 2003;5(1):49-52.
64. Rolstad BS, Erwin-Toth PL. Peristomal skin complications: prevention and management. *Ostomy Wound Manage*. 2004;50(9):68-77.
65. Hautmann RE, Abol-Enein H, Davidsson T, Gudjonsson S, Hautmann SH, Holm HV, et al. International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion. *Eur Urol* 2013;63:67-80.
66. Santucci RA, Park CH, Mayo ME, Lange PH; Continence and urodynamic parameters of continent urinary reservoirs: comparison of gastric, ileal, ileocolic, right colon, and sigmoid segments. *Urology* 1999;54:252-7.
67. Studer UE, Stenzl A, Mansson W, Mills R. Bladder replacement and urinary diversion. *Eur Urol* 2000; 38/6 1-11.

# Kas İnvaziv Mesane Kanserleri: Postoperatif Hasta Yönetimi ve Takip

## 23

Zafer DEMİRER, Şeref BAŞAL

Kas invaziv mesane kanserlerinde küratif tedavi seçeneği olarak radikal sistektomi, gelişen kemoterapi ve radyoterapi tedavilerine rağmen günümüzde altın standart tedavi olma özelliğini devam ettirmektedir. Radikal sistektomiye takiben üriner sistemin rekonstrüksiyonu amacıyla bir üriner diversiyon (ÜD) tekniğine karar verilmesi gerekir. Radikal sistektomi ve ÜD'de mortalite ve morbiditede geçmişe göre belirgin azalma sağlanmasına rağmen halen ürolojinin en korkulan ameliyatlarından olmayı sürdürmektedir.

Hasta için en doğru ÜD tipinin belirlenmesi ve ideal ÜD'den beklentilerin belirlenmesi postoperatif hasta yönetimi ve takip açısından çok büyük önem taşımaktadır. Postoperatif dönemde görülen çoğu komplikasyon uygulanan ÜD tekniğine bağlı komplikasyonlardır.

### İdeal Üriner Diversiyonun Özellikleri

1. Tam kontinans sağlanması
2. İşemenin kontrollü yapılabilmesi
3. 500 mL civarında idrar depolama kabiliyetinin olması

4. Depolama fazında düşük basınçlı olması
5. Rezervuar duvarlarından üriner metabolitlerin absorbe edilmemesi

İdeal ÜD için sıklıkla tercih edilen organlar kolon ve ileum olurken, daha az sıklıkta sigmoid kolon mide ve jejunum gibi organlardan faydalanılmıştır. Günümüzde en sık kullanılan ÜD tekniklerinden olan ileal kondüit kontinan diversiyonun kontrendike olduğu hastalarda altın standart haline gelmiştir. Abdominal duvara en kolay uygulanabilen ÜD olan ureterokutaneostomi, ileri yaş ve supravazikal diversiyon gereken hastalarda uygulanmaktadır. Diğer taraftan eksternal stoma gerektirmemesi ve vücut imajını koruması nedeniyle ortotopik neobladder uygun hastalarda tercih edilebilen popüler bir yöntemdir.

Tercih edilen ÜD tipi ve gastrointestinal segmente göre çeşitli metabolik bozukluklar ve klinik semptomlar ortaya çıkmaktadır. ÜD sonrası komplikasyonlar genel olarak uygulanan cerrahi tekniğe bağlı olup, hastanın yaşına, genel durumuna, altta yatan hastalığa ve takip

süresine bağlı değişebilmektedir. Erken dönem komplikasyonlar yaklaşık %10 oranında meydana gelmekte olup, bunlar arasında postoperatif kanama, intestinal obstrüksiyon, üriner kaçak, idrar reflüsü ve buna bağlı enfeksiyon bulunmaktadır. Geç dönem komplikasyonlar ise hastaların yaklaşık %10-20'sinde görülmekte olup ve bunlar arasında metabolik bozukluklar, stomal daralma, piyelonefrit ve taş oluşumu sayılabilir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda; ÜD sonrası kısa dönemde (postoperatif ≤30 gün) morbidite oranları %20-56 arasındayken uzun dönemde (postoperatif >30 gün) morbidite oranları %28-94'e ulaştığı bildirilmiştir. İleal kondüitlerin kolay ve hızlı uygulanabilmesi postoperatif erken komplikasyonları azaltır. Üreterokutaneostomi diversiyonda, 16 aylık takipte kondüitlerle karşılaştırıldığında daha az komplikasyon bildirilmiştir. Fakat bu hastalarda üreter darlığı ve asendan üriner sistem enfeksiyonu kondüitlere göre daha sık gözlenen komplikasyonlardır.

## Postoperatif Hasta Takibinde Genel Prensipler

Gerek radikal sistektomi gerekse üriner diversiyon majör bir cerrahi olması nedeniyle mümkünse ilk 24 saat yoğun bakım şartlarında takip edilmelidirler. Sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, kardiak ve solunum sisteminin monitorizasyonu, hemotokrit takibi, dren ve mevcut kateterlerin takibi gibi genel hasta takip kuralları bu hastalar için de geçerlidir. Bunların dışında özellikle aşağıda belirtilen hususlar majör cerrahi sonrası hasta yönetiminde ve takibinde çok daha büyük önem arz etmektedir.

### 1. Solunum sistemi:

Bu hastalarda erken dönem solunum jimnastiğine başlanmalı ve akciğer fonksiyonları yakın takip edilmediler. Günlük akciğer oskültasyonu

nu yapılmalı, postural drenaj sağlanmalı ve gerekirse hastaya mukolitik ilaçlar verilmelidir. Oluşabilecek bir akciğer embolisi yönünden uyanık olunmalı, derin ven trombozu profilaksisi postoperatif erken dönemde başlanmalı ve hastalar erken mobilize edilmelidir. Bu hastalarda yine aşırı sıvı yüklemesine bağlı akciğer stazı oluşabilir. Hastalarda mevcut jugüler kateteri kullanılarak santral venöz basınç takibi ve günlük aldığı çıkardığı sıvı takibi yapılarak bu durum önlenbilir. Gerek görüldüğünde hastalar akciğer grafisiyle değerlendirilmelidir.

### 2. Gastrointestinal sistem:

Radikal sistektomi ameliyatlarında mortalite %3, ilk 30 gün morbidite oranları %30 düzeyindedir. İleri yaş hastalarda bu oranlar daha yüksektir. Radikal sistektomi sonrası oluşan en önemli komplikasyon ileustur. Batının ileri derecede distandü olması akciğer problemlerinde zemin hazırlamakta, hastada beslenme problemlerine neden olmaktadır. Ayrıca hastanın hastanede kalış süresini belirgin uzatmaktadır.

Operasyon sırasında ve sonrasında ağrı kontrolü ileus gelişiminde çok önemlidir. Hastaya epidural kateter takılarak perioperatif ve postoperative analjezi sağlanabilir. Yapılan bazı çalışmalarda intraoperatif epidural anestezi nin protein yıkımını yavaşlattığı ve operasyon sonrası parenteral alimantasyona yanıtı hızlandırdığı ve dolayısıyla morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. İyi bir analjezi kontrolü ile ağrının yok edilmesi postoperatif ileus riskini azaltmakta ve hastanın anabolik durumda kalmasını sağlamaktadır. İleus riskini arttırmaları nedeniyle mümkün olduğunca opioid analjezik kullanımından kaçınılmalıdır. Nonsteroidal antiinflamatuvarlar analjezi amaçlı kullanılabilir.

Paralitik ileus olguları genellikle nazogastrik tüp uygulaması, intravenöz sıvı replasmanı ve potasyum replasmanı gibi konservatif teda-

vilerle düzelir. Bu hastalar mümkün olduğunca erken mobilize edilmelidir. Gerekli görüldüğünde tabloyu mekanik ileustan ayırmak ve eşlik eden başka bir patoloji olup olmadığını (ürinom, anastomoz kaçağı vs.) ortaya koymak için oral-intravenöz opaklı abdominal tomografi çekilebilir.

Mekanik obstrüksiyonlar sıklıkla cerrahi gerektirir. Hastalarda batin içerisinde kompartman sendromu oluşmadan müdahale etmek gerekir. Cerrahi öncesi nazogastrik tüp, aşırı bağırsak içeriği ve havayı ortadan kaldırmak için uygulanabilir. Kusma, oral alım azlığı ve absorpsiyondaki azalmadan dolayı intravenöz sıvı replasmanı yapılmalıdır. Hasta monitörize edilmeli, idrar takibi yapılmalı ve enfeksiyon riski açısından geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır.

Hasta ileus tablosu gelişirse gastrik dekompresyon amacıyla nazogastrik tüp kullanılabilir. Nazogastrik tüp, epiglottis tam kapanmadığı için öksürme refleksi inhibe etmekte, bu durumda sekresyonlarda birikme, diyafragma irritasyonu, ateletazi ve enfeksiyona yol açan bir dizi komplikasyona neden olabilmektedir. Bu yüzden gereğinden uzun tutulmamalıdır.

### 3. Beslenme:

Bu hastalarda erken dönemde anastomoz güvenliği ve bağırsak hareketlerinin tam dönmemesi nedeniyle total parenteral nutrisyon (TPN) uygulanmaktadır. Enteral besin alınmadığından dolayı enteral uyarı olmamakta, bu da tükrük ve sekresyonlar azalma, gastrointestinal sistem motilitesi ve splanknik dolaşım bozulma, patojen mikroorganizmalarda artış, mukozal permeabilite artışı ve hücre bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır. Enterositler direk olarak besinlere temas ederek beslenirler. TPN uygulamasında bu mümkün değildir. Bu hastalarda TPN yerine genellikle enteral beslenme tercih edilmesi önerilmektedir. Bu nedenle hastalarda TPN kısa tutulmalı ve müm-

kün olan en kısa zamanda enteral beslenmeye geçilmelidir. Gastrik kateterden enteral beslenme postoperatif 1. günden itibaren 21ml/saat, 2. gün 42ml/saat ve 3. gün 63 ml/saat şeklinde uygulanarak verilmesi önerilmektedir. Nutrisyonel durumu iyi olan hastalarda TPN başlamadan 3-5 gün beklenebileceği yolunda görüşler de vardır. Hastalarda serum albumin seviyesi takibi yapılmalı ve gerektiğinde albumin replasmanı yapılmalıdır.

## Kullanılan Barsak Segmentiyle İlgili Komplikasyonlar

### 1. Metabolik Değişiklikler

Diversiyon sonrası temel metabolik değişiklik hafif metabolik asidoz tablosudur. Başlangıç böbrek fonksiyon değerleri kompanseasyon açısından önemlidir. Kullanılan barsak segmentinin tipine göre metabolik komplikasyonlarının derecesi değişiklik gösterir. **Tablo 1'** de kullanılan barsak segmentinin tipine göre metabolik komplikasyonlar özetlenmiştir.

Diversiyon için mide kullanılırsa hipokloremik metabolik alkaloz oluşabilir. Jejunum kullanılırsa hiponatremi, hiperkalemi ve metabolik asidoz, ileum ya da kolon kullanılırsa, hiperkloremik metabolik asidoz oluşur. Mide kullanıldığında oluşan hipokloremik hipokalemi metabolik alkaloz hastada bikarbonat atılma bozukluğu olan böbrek yetmezliği yoksa genelde önemli problem oluşturmaz. Tedavide serumun asidifikasyonu ve proton pompa inhibitörleri kullanılabilir. Kas güçsüzlüğü şeklinde bulgu veren potasyum kaybına bağlı olan metabolik asidozda potasyum yerine konulmalıdır. Jejunum kullanılmışsa, olguların %25-40'ında hiponatremik, hipokloremik, hiperkalemi metabolik asidoz görülür. İleum segmenti kullanıldığında olguların yaklaşık %70'inde hiperkloremik metabolik asidoz gelişir ve bunların %10'unda tedavi gerekir. Kolon diversiyon olguların yaklaşık %10-15'inde

asidoz görülmele birlikte bunun insidansı kontinan ÜD'lerde artmaktadır. Üreterosigmoidostomi yapılan hastalarda bu oran %80'lere ulaşırken ileum veya kolon kullanılan diğer kontinan diversiyonlarda %10–65 arası oranlar bildirilmiştir. Ortotopik neobladder hastaların %1'inde müdahale gerektiren ciddi metabolik asidoz geliştiği bildirilmiştir.

Elektrolit anormallikleri letarji, bulantı, kusma, dehidratasyon, kas zayıflığı ve ısı artışı yapabilir. Diversiyonda jejunum kullanılması ve hiperalimentasyon solüsyonları bu durumun şiddetlenmesine neden olmaktadır. Kullanılan segment proksimal jejenuma ne kadar yakınsa ve kullanılan segment ne kadar uzunsa bu durumun riski o kadar artacaktır. Sodyum klorid ile rehidratasyon ve sodyum bikarbonat ile asidozun düzeltilmesi bu durumun tedavisinde yeterlidir. Hiperkaleminin uzun süreli kontrolünde tiyazid diüretik kullanılabilir.

## 2. Barsak Absorbsiyon Değişiklikleri

ÜD yapılan hastaların çoğunda diyare ortaya çıkmaktadır. İleoçekal valf veya terminal ile-

umun kullanılması, safra tuzlarının emilimini bozar. Normalde preterminal ileumdan emilmesi gereken safra tuzlarının normalden fazla kolona ulaşması mukozal irritasyon ve ishale neden olur. Terminal ileumda artmış bakteri kolonizasyonu kronik ishale sebep olur. ÜD'de kolonun kullanılması kolonun kısılması sonucu alkali içeriğin yeterli emilmemesi sonrası diyare, dehidratasyon ve asidozla sonuçlanır. Diyarenin tedavisinde safra tuzlarını bağlayan kolestiramin, artmış lifli gıdalar ve loperamid kullanılabilir. Midenin kullanıldığı ÜD'larda vitamin B12 emiliminde önemli olan intrinsek faktör eksikliğine bağlı vitamin B12 eksikliğine neden olabilir. Yine ileum ve kolon segmentlerinin rezeksiyonu bu hastalarda B12 vitamininin yetersiz emilimine sebep olmaktadır.

## 3. Böbrek ve Karaciğer Değişiklikleri

ÜD için kullanılan barsak segmentindeki idrardan artmış amonyum emilimi, karaciğer üzerindeki yükü artırır. Üriner obstrüksiyon ortaya çıkarsa bu durum, hiperamonemiye bağlı,

**TABLO 1.** Gastrointestinal segmentlere göre metabolik komplikasyonlar

Barsak segmenti	Metabolik değişiklikler	Klinik semptomlar
Mide	Metabolik alkaloz (↓K ve Cl, hipergastrinemi)	Hematüri-Dizüri sendrom Dehidratasyon, letarji, nöbet, solunum sıkıntısı
Jejenum	Metabolik asidoz (↓Na ve Cl, ↑K, azotemi)	Dehidratasyon, bulantı/kusma, zayıflık, letarji, nöbet
İleum veya ileokolik rezervuarlar	Metabolik asidoz (↑Cl, ↓Bikarbonat, azotemi)	Yorgunluk, anoreksi, kilo kaybı, diyare, polidipsi B12 ve yağda eriyen vitamin eksikliği Diyare, ürolityazis, kolelityazis
Kolon (Üreterosigmoidostomi)	Metabolik asidoz (↑Cl, ↓Bikarbonat, azotemi)	Yorgunluk, anoreksi, kilo kaybı, diyare, polidipsi Piyelonefrit, anastomoz hattında adenokanser
Transvers kolon	Metabolik asidoz (↑Cl, ↓Bikarbonat, azotemi)	Yorgunluk, anoreksi, kilo kaybı, diyare, polidipsi Piyelonefrit, anastomoz hattında adenokanser

K: Potasyum, Cl: Klor, Na: Sodyum



ensefalopati ve hepatik komaya neden olabilir. ÜD'nin drenajı, antibiyotik kullanılması, protein alımının kısıtlanması, emilemeyen disakkaritlerin kullanılması ve oral neomisin tedavide kullanılabilir.

Böbrek fonksiyonları, üreterointestinal anastomoz darlığı, ürolitiazis ve enfeksiyona bağlı etkilenebilir. Preoperatif normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda ÜD sonrası böbrek yetmezliği gelişme riski beş yılda yaklaşık %16'dır.

#### 4. Kemik Metabolizması Değişiklikleri

ÜD sonrası gelişen asidoz kemikteki minerallerden kalsiyum, karbonat ve sodyum ile tamponize edildiğinden kemiklerde demineralizasyon ortaya çıkar. Demineralizasyonunun sebepleri; anormal solüt nedeniyle böbreklerden aşırı kalsiyum kaybı, böbreğin ilave asit yükü ekskrete edebilme kabiliyetinde azalma ve vitamin D metabolizması defektidir. Bunun sonucunda erişkinlerde osteomalazi, çocuklarda raşitizm ortaya çıkabilir. Ağrının sıklıkla eşlik ettiği bu durumda, normal veya azalmış serum kalsiyum ve serum fosfat seviyesi ile yüksek alkalin fosfataz görülür. Osteomalazi, daha sık üreterosigmoidostomilerde olmak üzere kolosistoplasti ileal üreterler, kolon ve ileal kondüitlerde rapor edilmiştir. Uzun süreli ÜD'li hastalarda kırıklar ve ortopedik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Tedavide asidozu düzeltmek için bikarbonat, kemik remineralizasyonu için vitamin D ve kalsiyum preparatları verilmelidir.

#### 5. Üriner taş oluşumu

ÜD'li hastalarda taş oluşma riski artar. Kolon konduitleli hastalarda taş oluşma insidansı %3-4, kontinan çekal rezervuarı olanlarda %20, ileal konduitlilerde %10-12 olmakla birlikte 20 yıl süreyle takip edilen ileal konduitlilerde %20

'sinde taş oluşumu görülmüştür. Taşlar sıklıkla kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat, struvit ve ürik asit taşlarıdır. Üreaz üreten bakteri enfeksiyonları, üriner staz, yabancı cisimler, mukus sekresyonu, metabolik asidoz, hipositratüri ve hiperkalsiüri taş oluşumunda etkilidir. Rezervuarın tam boşaltılması ve anastomoz esnasında staplerden sakınılması taş oluşum riskini azaltılmasında önemlidir. Diversiyon taşları tedavi alternatifleri trans-stomal yada transüretal litotripsi, basket ile taş alınması, perkütan sistolitotripsi, açık sistolitotripsi ve vücut dışı şok dalga tedavisidir.

#### 6. Kanser Oluşumu

Üreterosigmoidostomili hastalarda kanser gelişme insidansı %6-29 (ortalama: %11) arasında değişir. Tümörler adenokarsinom, adenomatöz polip, sarkomlar ve tranzisyonel hücreli karsinomlardır. Hastaların %40'ında polipoid lezyonlar oluşabilir. Kanseri %85'i adenokarsinom, %10'u tranzisyonel hücreli karsinomdur. Lokalizasyon sıklıkla anastomoz hattı yani tranzisyonel epitelin kolonik epitele temas ettiği bölgedir. Mutajen olarak bilinen nitrozaminlerin üreterosigmoidostomi yapılan ratlarda üretildiği gösterilmiştir. ÜD'li hastalarda sık periyotlarla rutin kolonoskopi yapılmalıdır.

#### 7. Enfeksiyon Oluşumu

ÜD'li hastalarda lokal ve sistemik enfeksiyon riski artar. Barsak üriner sistemle anastomoz edildiğinden ve diversiyonlar dış ortama açık bir sistem olduklarından lokal bakteri üremesi riski artar ve sistemik enfeksiyon için rezervuar rolü oynar. Konduit veya ortotopik neobladder diversiyonlu hastaların %78'inde asemptomatik bakteriüri, %39'unda semptomatik üriner enfeksiyon bildirilmiştir. İleal konduitleli hastalarda yaklaşık %12, antireflü konduitlilerde %9 ve kontinan diversiyonlarda %5 insidanda akut pyelo-

nefrit saptanmaktadır. Piyelonefrit erken ve geç postoperatif dönemde görülebilmektedir.

## 8. İlaç Metabolizması

ÜD'lerde böbreklerden atılan ilaçlar yeniden emilerek sistemik dolaşıma katılarak ve anormal serum seviyelerine erişebilirler. Buna bağlı olarak ilaçların tanısız ve tedavi edici etkileri değişmektedir. Bazı antibiyotikler, fenitoin, lityum ve metotreksat ile ilgili intoksikasyonlar bildirilmiştir. Bu durumu önlemek için bu ilaçları alan hastalar ve özellikle kemoterapi hastalarında ilacın verildiği süreçte ilacın barsak mukozası ile temas süresini azaltmak için kateterle ÜD'nin drenajı sağlanmalıdır.

## A. Anastomoza Bağlı Komplikasyonlar

### 1. Barsak Fistülleri

Postoperatif ilk haftalarda kendini gösteren bu durumun insidansı yaklaşık %4'tür. Peritonit ve sepsise neden olabilen bu durumun tedavisinde reanastomoz gerekir. Bu durumu önlemek için diversiyonda kullanılacak barsak segmenti mezenteriyile birlikte ayrıldıktan sonra önce barsak segmentinin devamlılığı sağlanmalı ve anastomozun beslenmesinin iyi olup olmadığı kontrol edilmelidir.

### 2. Barsak obstruksiyonu

Diversiyon tipine göre görülme sıklığı %5-10 arasında değişmektedir. Genelde adezyonlar bu duruma sebep olurken olguların yaklaşık yarısında erken postoperatif dönemde bulgu verir. Konservatif veya cerrahi tedavi seçenekleri arasındadır.

### 3. Anastomoz Darlığı

Ödem, iskemi, kötü cerrahi teknik ve geçirilmiş radyoterapi anastomoz bölgesinde darlığa

neden olabilir. Kontinan kutanöz ÜD'de üreteroenterik anastomoz darlığı %7 oranında bildirilmiştir. Kanlanması iyi olan bir bölgede anastomozun sağlanması ve cerrahi teknikte özen bu komplikasyonu azaltabilir.

## 4. Üriner Fistüller

ÜD sonrası gelişen en sık komplikasyonlardan birisi olan üriner fistüller postoperatif 7-10. günde gelişebilir ve %2-8 prevelansa sahiptir. Fistüller periüreteral fibroze ve skara neden olmakta ve üreteral striktürle sonuçlanabilmektedir. Operasyon sonrası hemorajik olmayan dren miktarı arttığında, yara hattından idrar geldiğinde veya hastanın idrar çıkışı azaldığında üreteral anastomoz kaçağından düşünülmalıdır. Bu amaçla gelen sıvıdan kreatinin bakılması ve serum kreatinin değeri ile karşılaştırılması gelen sıvının idrar olup olmadığı konusunda bize net bilgi verir. Hastanın genel durumu iyi ve septik bir durumu yoksa ilk seçenek konduite yerleştirilecek bir foley kateter ile hastanın takip edilmesi olabilir. Şayet kaçak devam ederse hasta böbrek fonksiyonları bozuk değilse opaklı tomografiyle değerlendirilmelidir. Bu tetkik sayesinde kaçağın yeri ve mevcut bir ürinom olup olmadığı tesbit edilebilir. Üreterlere stent konulması üriner kaçağın tedavisinde önemlidir. Ürinom mevcudiyetinde perkütan drenaj yapılmalıdır. Müdahale konusunda dinamik davranılmalı, peritoneal irritasyon bulguları gelişmeden gerekli idrar drenajı sağlanmalıdır. Kaçağın devam etmesi durumunda hastaya bilateral nefrostomi takılmalıdır. Dreninden gelenin kesilmesinden yapılacak olan antegrad görüntüleme sonrası nefrostomiler çekilmelidir. Şayet nefrostomilerle idrar drenajını sağlamada yetersiz kalırsa, üreter veya loopta nekroz şüphesi var ise açık cerrahi onarım gereklidir. Ancak hastaların büyük bir kısmı konservatif yaklaşıma cevap vermektedir.

## 5. Striktür

Anastomoz hattında gelişen striktürün; sık sütür atılması, üreterle rezarvuarın birleşimine dışarıdan tespit sütürü konulması, preoperatif dönemde geçirilmiş radyoterapi ve üreter adventisyasının idrara maruz kalması sonucu gelişen inflamasyon gibi sebeplere bağlı olduğu düşünülmektedir. Nitekim antireflü tekniklerin kullanıldığı vakalarda daha yüksek oranda (%9-23) görülmektedir. Postoperatif erken dönemlerde üst üriner sistemde gelişen dilatasyonlardan bir kısmının postoperatif 6. aydan itibaren azaldığı ve kaybolduğu bildirilmiştir. Anastomoz hattı dışında da üreteral sitriktür gelişebilmekte ve sıklıkla sol üreterde ortaya çıkmaktadır. Üreterin mobilizasyonu sırasında adventisya tabakasının beslenmesinin bozulması ve üreterin angulasyonunun buna sebep olduğu düşünülmektedir. Tedavide striktürün insizyonu, balonla dilatasyon ve reimplantasyon tercih edilebilir. Tedavi başarı oranı endürolojik girişilerle %70, açık cerrahi ile %90 dır.

## B. Kondite Özgü Komplikasyonlar

Konduitin kendi etrafında dönmesi (volvulus), kondüit barsak traktı arasında fistül, kondüitin gereğinden fazla uzun olması, stomanın stenozu, kondutin iskemi ve nekrozu, parastomal herni, angulasyon ve kingleşme kondüite özgü komplikasyonlardır. Apendiks stomalı hastaların %23,5'inde, ileal stomalı hastaların %15'inde stomal stenoz geliştiği gösterilmiştir. Konduite özgü en sık komplikasyon olan stoma stenozu cerrahi revizyon veya dilatasyonlarla tedavi edilebilir.

## Clavien-Dindo Sınıflaması

ÜD'nin komplikasyonlarının sınıflandırmasında homojenliği sağlamak için son zamanlarda Clavian-Dindo sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre ortotopik neobladder komplikasyonları ve tedavisi **Tablo 2'** de özetlenmiştir.

**Sınıf 1:** Cerrahi, endoskopik, farmakolojik ve radyolojik olarak müdahaleye gereksinim olmadan normal postoperatif gidişten herhangi bir sapma durumu.

**Sınıf 2:** Sınıf 1 komplikasyonlar için izin verilenler dışındaki ilaçlarla farmakolojik tedavi gerekmesi

**Sınıf 3:** Cerrahi, endoskopik veya radyolojik olarak müdahale gerekmesi

**Sınıf 3a:** Genel anestezi gerektirmeyen müdahale

**Sınıf 3b:** Genel anestezi altında müdahale

**Sınıf 4:** Yaşamı tehdit eden komplikasyonlar

**Sınıf 4a:** Tek bir organ işlevsizliği

**Sınıf 4b:** Birden fazla organ işlev bozukluğu

**Sınıf 5:** Hastanın ölmesi

## Sonuç

Üriner diversiyon tipi hastanın hayat kalitesi ve operasyonun morbiditesi açısından çok önemlidir. Cerrahi sınırı negatif ve fonksiyonel üretrası olan hastalarda ortotopik neobladder tercih edilebilirken, komorbiditesi olan ve ileri yaştaki hastalarda ileal kondüit en sık tercih edilen diversiyon tipidir. Morbidite açısından iyi tolere edilen bu yöntemlere rağmen postoperatif kısa ve uzun dönemde hayati önem taşıyan komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bundan dolayı diversiyonlu hastalarda da diğer cerrahi hastalıklarda olduğu gibi postoperatif hasta yönetimi ve takip çok önem arz etmektedir.

**TABLO 2.** Clavien sınıflamasına göre ortotopik neobladder komplikasyonları ve tedavi

	Erken komplikasyonlar	Tedavi
<b>Sınıf 1</b>	Postoperatif ileus	Nazogastrik, sakız çiğneme, sıvı kısıtlaması
	Postoperatif bulantı/kusma	Antiemetik ajanlar, nazogastrik
	Üriner enfeksiyon	Antibiyotik, drenleri kontrol et (Üreterler ve neobladder)
	Üreteral kateter obstrüksiyonu	5 cc serum fizyolojik ile irrigasyon ve sıvı infüzyonunda artış
	İntraabdominal idrar kaçağı	Drenleri kontrol et ve izlem
	İyi tolere edilen anemi	Demir eksikliği tedavisi
<b>Geç komplikasyonlar</b>		
<b>Sınıf 2</b>	Kompresif olmayan lenfösel	İzlem
	Mukus tıkaç	Öksürme, kateter ile obstrüksiyonun açılması
	İnkontinans	İdrar analizi (ÜSE), post-voiding rezidüel idrar tayini, fizyoterapi
	Üriner retansiyon	Drenaj ve TAK eğitimi
<b>Sınıf 3</b>	Kötü tolere edilen anemi ya da miyokardiyal kardiyomyopati öyküsü	Transfüzyon
	Pulmoner emboli	Heparin tedavisi
	Piyelonefrit	Antibiyotik ve böbrek drenaj kontrolü
<b>Sınıf 3a</b>	Konfüzyon veya nörolojik bozukluk	Nöroleptikler ve opioid kısıtlaması
	Üretral kateterin çıkması	Kalıcı kateterizasyon
	Anastomoz darlığı (%7)	Üreteral kateter ya da nefrostomi ile renal drenaj
<b>Sınıf 3b</b>	Üreteral reflü	Aseptomatik ise tedavi gerekmez
	Kompresif lenfösel	Transkutanöz drenaj
<b>Sınıf 4</b>	İleal anastomoz kaçağı	En kısa zamanda ileostomi
	Evisserasyon	Acil cerrahi müdahale
	Kompresif lenfösel	Cerrahi
<b>Sınıf 4a</b>	Rektum nekrozu	Kolostomi
	Neobladder rüptürü	Nefrostomi ve kateterizasyon neobladder cerrahi onarımı
	Ciddi sepsis	Antibiyotik ve üriner drenajların kontrolü ve acil tomografi görüntülemesi
<b>Sınıf 4b</b>	Non-obstrüktif böbrek yetmezliği	Bikarbonat/etiyojoloji tedavisi
	Obstrüktif piyelonefrit ve septisemi	Nefrostomi ve antibiyotik
<b>Sınıf 5</b>	Ölüm	

ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu, TAK: Temiz aralıklı kateterizasyon

## KAYNAKLAR

1. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, et al. Guidelines on Muscle invasive and metastatic bladder cancer. European Association of Urology 2015.
2. Douglas MD, McDougal WS, Use of intestinal segments in urinary diversion in Campbell's Urology 10th edition. Kavoussi LR, Partin AW, Nowick AC, Peters CA, Philadelphia: WB Saunders; 2012;2441-2447.
2. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol* 2010;184:990-994.
3. Van der Aa F, De Ridder D, Van Poppel H. When the bowels becomes the bladder: Changes in metabolism after urinary diversion. *Practical Gastroenterology* 2012;107:15-28.
4. Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer options, patient selection and outcomes. *BJU Int* 2014;113:11-23.
5. Lieskovsky G, Boyd SD, Skinner DG: Management of late complications of the Kock pouch form of urinary diversion. *J Urol* 1987; 137: 1146- 1150.
6. Maffezzini M, Gerbi G, Campodonico F, Parodi D. Multimodal Perioperative Plan for Radical Cystectomy and Intestinal Urinary Diversion. I. Effect on Recovery of Intestinal Function and Occurrence of Complications. *Urology* 2007; 69: 1107-1111
7. Maffezzini M, Gerbib G, Campodonico F, Parodib D et al: Peri-operative management of ablative andre-constructive surgery for invasive bladder cancer in the elderly. *Surgical Oncology* 2004;13: 197-200.
8. Lattermann R, Schrickler T, Wachter U, et al. Intraoperative epidural blockade prevents the increase in protein breakdown after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2001;45:1140-6.
9. Schrickler T, Wykes L, Eberhart L, et al. The anabolic effect of epidural blockade requires energy and substrate supply. *Anesthesiology* 2002;97: 83-6.
10. Buscarini M, Stein JP, Lawrence M, Lieskovsky G, Skinner DG. Tube gastrostomy after radical cystectomy and urinary diversion: surgical technique and experience in 709 patients. *Urology* 2000; 56: 150-152.
11. Maffezzini M, Campodonico F, Canepaa G, et al. Current perioperative management of radical cystectomy with intestinal urinary reconstruction for muscle-invasive bladder cancer and reduction of the incidence of postoperative ileus. *Surgical Oncology* 2008;17:41-48
12. Ankem MK, Han KR, Hartanto V, Perrotti M, Decarvalho VS, Cummings KB and Weiss RE: Routine pouchograms are not necessary after continent urinary diversion. *Urology* 2004 63; 435-7.
13. Williams RE, Davenport T, Burkinshaw J, Hughes LD. Changes in whole body potassium associated with uretero-intestinal anastomosis. *Br J Urol* 1967;39:676- 680.
14. Klein EA, Montie JE, Montague DK, Kay R, Straffon RA. Jejunal conduit urinary diversion. *J Urol*. 1986;135:244-6.
15. Castro JE, Ram MD. Electrolyte imbalance following ileal urinary diversion. *Br J Urol*. 1970;42:29-32.
16. Van der Aa F, Joniau S, Van Den Branden M, Van Poppel H. Metabolic changes after urinary diversion. *Adv Urol* 2011;764325:1-5.
17. Gilbert SM, Lai J, Saigal CS, Gore JL. Urologic Diseases in America Project. Downstream Complications Following Urinary Diversion. *J Urol* 2013;190:916-922.
18. Stein R, Fisch M, Andreas J, et al. Whole-body potassium and bone mineral density up to 30 years after urinary diversion. *Br J Urol* 1998;82:798-803.
19. Turk TMT, Koleski FC, Albala DM. Incidence of urolithiasis in cystectomy patients after intestinal conduit or continent urinary diversion. *World J Urol* 1999;17:305-307.
20. Alhasso A, Bryden AA, Neilson D. Lithium toxicity after urinary diversion with ileal conduit. *BMJ* 2000;320:1037.



# Prostat Kanseri: Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Risk Faktörleri

# 24

Aliseydi BOZKURT, Erkan HİRİK

Prostat kanseri Dünya çapında önemi artan bir hastalıktır. Prostat kanseri tüm Dünya'da beşinci sırada, erkeklerde ise en yaygın olarak teşhis edilen ikinci kanser olmuştur. Avrupa'da ise 70 yaş üzeri popülasyonunda en sık, erkek popülasyonunda ise akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen kanserdir. Zorlu ve arkadaşlarının Temmuz 2008 – Haziran 2009 tarihleri arasında prostat kanseri tanısı olan 4.150 hasta üzerinde yapmış oldukları insidans çalışmalarında, yaşa göre düzeltilmiş prostat kanseri insidans hızı Türkiye'de 100.000'de 35 olduğunu bildirmişlerdir. Türkiye'de ise erkeklerde görülen en sık ürogenital sistem kanseridir. Genel sıralamada akciğer kanserinden sonra ikinci sıraya yerleşmiş bulunmaktadır. Pervaiz ve arkadaşlarının Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyetinde yaptıkları son çalışmalarda erkeklerde cilt kanserinden sonra en sık görülen kanserin prostat kanseri olduğu tespit edilmiştir. 2012 yılında Dünya çapında tahmini 1,1 milyon yeni teşhis vakası bildirilmiş olup, bu sayı tüm kanser tanısının %15'ini oluşturmaktadır. Bu oran gelişmiş ülkelerde %19'a kadar çıkmakta, gelişmekte olan ülkelerde ise %5.3'e kadar düşmektedir. Yaşam boyu prostat kanseri görülme riski

%16.7'dir. Otopsi ile tespit edilen prostat kanseri sıklığı Dünya çapında aynıdır. Otopsi çalışmalarının birinde, 30 yaşın altındaki çok düşük oranında prostat kanseri prevalansını gösterirken ve her on yılda bir 1.7 (1.6-1.8) oranında risk artmakta, bu risk yaş arttıkça %59'luk bir orana ulaşmaktadır. 79 yaşın üzerinde ise %48-71 oranında tespit edilmektedir.

Prostat kanseri insidansı, büyük oranda prostat spesifik antijen (PSA) testi ve yaşlanan nüfus nedeniyle artmış durumdadır. PSA'nın kullanıma girmesinde ve gelişen tedaviler sayesinde hastalığın insidansında, tanı anındaki evresinde ve mortalite oranlarında anlamlı değişiklikler olmuştur. İnsidansı en yüksek Kuzey Amerika ve İskandinavya, özellikle siyah Afro-Amerikalılar'da görülmektedir. Çin'de en düşük insidans oranları var. Avrupa ülkeleri arasında Avusturya'da görülme sıklığı, ülke içinde geniş çeşitlilik olduğundan dikkat çekici olarak insidans yüksektir. Yaşa göre düzeltilmiş prostat kanseri insidans Avustralya / Yeni Zelanda 100.000 nüfusta 111.6, Kuzey Amerika'da 97.2 (en yüksek olmak üzere) ve Batı 94.9 ve Kuzey Avrupa'da 85 olmak üzere tespit edilmiştir. Doğu ve Güney-Orta Asya'da insidans düşük

(10.5 ve 4.5) tespit edilmiş iken, Doğu ve Güney Avrupa'da düşük olan oranlar istikrarlı bir artış göstermiştir. Özellikle 65 yaş altında, beyaz Amerikalılar (45.5./100.000) ile siyah Amerikalılar (81.5/100.000) arasında prostat kanserine rastlama insidansı çok farklıdır. Japonya'da prostat kanseri insidansı hızla artıyor olsa da, hala Batı toplumlarından çok daha düşüktür. Bununla birlikte, Birleşik Devletler'e ve Brezilya'ya göç eden Japon göçmenlerin insidansı artmış ve otopsi incelemelerde Asya ülkeleri ile Birleşik Devletler arasında gizli veya klinik olarak önemsiz prostat kanseri görülme sıklığı benzerdir. Prostat kanseri insidansındaki ve mortalitesindeki oranların coğrafik bölgelere göre büyük farklılıklar göstermesi, kanser gelişiminde çevresel faktörlerin, diyet, yaşam tarzı ve genetik yapı gibi multifaktöryel parametrelere bağlanmıştır. Bu parametrelerin hastalığı nasıl tetiklediği veya hastalığın progresyonunda nasıl rol aldığı konusundaki veriler sınırlıdır.

Prostat kanseri genç erkeklerde (50 yaş altı) nadiren teşhis edilir ve tüm vakaların sadece %2'sini oluşturur. Tanıda ortalama yaş 68'dir ve %85'i 65 yaşından sonra tanı alır. 85 yaş üzeri kümülatif risk %0.5-20 arasında değişir. İrk ve coğrafi yerleşim bölgesinin otopsi prevalansı üzerinde fazla etkisi yoktur. Ancak histolojik prostat kanserinin aksine, klinik prostat kanseri ırk ve coğrafi bölgeden anlamlı olarak etkilenmektedir. Nijerya ve ABD'de yaşayan zenci erkeklerde insidental prostat kanseri oranları benzerlik gösterirken, klinik prostat kanseri Amerikan zencilerinde 6 kat daha sık görülmektedir. Benzer şekilde, histolojik prostat kanseri oranları birbirine yakın olmasına rağmen, Amerika'da yaşayan Japonlarda klinik prostat kanseri oranı, Japonya'dakilerden 20 kat daha fazladır. Bir Amerikalı zencinin, Amerikalı beyaz yaşıtından prostat kanseri tanısı alma ihtimali %85, prostat kanserinde ölme ihtimali %114

daha fazladır. Otopsi serilerinde dördüncü dekatta %30, altıncı dekatta %50, 85 yaş üzerinde %75 oranında mikroskopik hastalık görülmüştür.

Benign prostat hiperplazisi sonucu ortaya çıktığı düşünülen alt üriner sistem semptomları (AÜSS) nedeniyle opere edilen hastalarda, %10-20 oranında rastlantısal prostat kanseri tespit edilmektedir. Jophy Varghese ve arkadaşlarının Hindistan'da bir çalışmada klinik olarak tanı konan BPH nedeniyle TURP geçiren hastalarda insidental prostat kanseri görülme sıklığı, sadece %5.2 olduğu bulunmuş ve bu oran başka yerde yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında çok düşük olarak değerlendirilmiştir. Rezeke edilen materyalin ağırlığı insidental prostat kanseri insidansı ile korele edildiğinde, rezeke edilen bezin toplam ağırlığı <20 g olduğunda insidansın en yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle gizli bir prostat kanseri insidansı, rezeke edilen bezin ağırlığı ile ters orantılı olduğu gözlenmiştir.

Artan yaş prostat kanseri gelişimi için en önemli risk faktörüdür. 80'li yaşlarda başka bir nedenle hayatını kaybetmiş kişilere yapılan otopside %67 oranında, yine aynı yaş grubunda AÜSS nedeni ile TURP yapılan hastalarda %37 oranında prostat kanseri görülmüştür. Artmış prostat kanseri insidansı için high-grade PIN de yaşlı erkeklerde daha sık görülür. Prostat kanserinde mortalite oranı geçmiş yıllara göre azalmasına rağmen hala siyah Amerikalılarda beyaz yaşıtlarına göre daha yüksektir. Mortalite de, ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. ABD'de bu oran 100.000 de 23.3 tür. Kanser kayıt merkezlerinin, yaşa standardize 5 yıllık sağ kalım oranları verilerine bakıldığında ABD'de %92, Avustralya ve Kanada'da %80'e, Danimarka, Polonya ve Cezayir'de ise %40'a kadar düşmektedir.

Prostat kanseri insidansı ve mortalitesinde ilk kez 1979'da ortaya konan PSA'nın 1980'ler-



den itibaren klinik kullanıma girmesi ile ciddi değişimler olmuştur. Özellikle lokalize hastalık insidansı artarken, metastatik hastalık insidansı azalmıştır. Prostat kanserine bağlı yaşam süresi uzamıştır.

Amerika ve Avrupa'da PSA'nın prostat kanserinde mortalite üzerine etkisi ile ilgili randomize çalışmaların sonuçlarına göre, semptomuz ilerleyen, düşük oranda mortalitesi olan bir hastalık olduğu gözlenmiştir. Bu nedenlerden dolayı taranan hastalara verilecek tedavinin morbiditesinin çok iyi değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

## ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Prostat kanseri etiyojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkması ve gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerdir. Birçok kanserde olduğu gibi hastalıktan sorumlu tek bir faktör tanımlanamamıştır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, prostat kanserinin bazı risk faktörlerinin ortaya çıkarılmasını sağlamış ve doğasını daha anlaşılır hale getirmiştir.

### Ailesel ve genetik faktörler

Prostat kanserine kalıtsal yatkınlığın %5-10 arasında olduğu ve erken yaş prostat kanserlerinin %40'ının 55 yaş öncesi tanı konulan kalıtsal bir bozukluğa sahip olan bireylerden olduğu bildirilmiştir. Bir erkekte prostat kanseri gelişme riski kanserin ortaya çıkış yaşına ve birinci derece akrabalarında hastalığa yakalanan kişilerin sayısına göre artmaktadır. Birinci derece akrabalarından birinde prostat kanseri olan bir kişide prostat kanseri gelişme riski, aile öyküsü olmayan bir kişiye göre 2 kat artarken, akraba sayısı 2 ya da 3'e çıktığında bu risk 5 ya da 11 kat artmaktadır.

Kompleks bir problem olan prostat kanseri ile ilişkili olduğu bildirilen bazı genler vardır. Bu

genler dışında da birçok kromozomda mutasyonlar olduğu bilinmektedir. Bu genler RNA-SEL/HPC1, ELAC/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG1, MLC1, TLR4'dür. Tanımlanan bu genler arasında en karakterize olan 1. kromozomun uzun kolunda bulunan HPC1 genidir. Prostat kanserinin X'e bağlı kalıtım gösterdiği iddia edilen bazı çalışmalarda ise; HPCX geninde hassas bir bölge tanımlanmıştır. HPCX geninin ailesel kanserlerin yaklaşık %16'sından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bunlar dışında beyin kanseri ile ilişkili olduğu bilinen CAPB geninin prostat kanseri ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır.

Prostat kanseri insidansı yüksek 47 Fransız ve Alman ailenin incelenmesiyle bu ailelerin %50'sinin PCAP gen bölgesinde bir mutasyon olduğu bulunmuştur. Androjen metabolizmasından sorumlu pek çok gen polimorfizmi de prostat kanseri ile ilişkilidir. 5-alfa redüktaz enzimi membran üzerinde bulunur ve testosteronu dihidrotestosterona geri dönüşümsüz metabolize eder. Oluşan DHT, androjen reseptörlerine bağlanarak reseptör hormon kompleksini oluşturur. Böylece prostat dokusunun kendini yenilemesi ile ilgili süreç başlar. DHT seviyesinin anormal artışına neden olabilecek faktörler prostat kanserine neden olabilir. Yani androjen metabolizmasında etkili genler, prostat kanseri için aday genlerdir. Kalıtsal prostat kanserine neden olan birden fazla genin varlığı, sporadik olgu sayısının fazlalığı, hastalığın fenotip ve ilerleyişinin aile içinde bile büyük farklılıklar göstermesi prostat kanseri ile ilişkili hassas genlerin tanımlanmasını güçleştirmektedir.

### Yaş

Prostat kanseri riski artan yaşla birlikte artmaktadır. 39 yaşın altındaki bir bireyde prostat kanseri riski %0.01 iken, 60-70 yaş arasında bu oran 1/8'e çıkmaktadır. 80 yaşını geçmiş erkeklerin

%70'inde klinik olarak bulgu vermeyen histolojik prostat kanseri bulunmaktadır.

## Irk

Belirgin coğrafi ve etnik varyasyonlar gösterir. Zencilerde, benzer eğitim seviyesi ve sosyoekonomik durumdaki beyazlara göre hastalığın görülme insidansı daha yüksektir. En yüksek oranlar Amerika Birleşik Devletleri'nde özellikle siyah populasyon grupları arasında, Kanada, İsveçre ve Avusturya'da görülmektedir. En düşük oranların İtalya ve İspanya'daki çeşitli populasyonlar ve Kore, Çin ve Hindistan'da bulunduğu görülmektedir.

## Diyet

Özellikle aynı ırksal kökene sahip ama farklı coğrafi bölgelerde yetişen erkeklerde farklı insidansların olması, diyetteki farklılığın önemini ortaya koymaktadır. Göçebeler üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar da prostat kanseri gelişiminde diyetin önemini vurgulamaktadır. Bu nedenle makro besinlerin alımı ile prostat kanseri arasındaki ilişki birçok araştırmacının odak noktası olmuştur. Ancak özellikle yakın dönemde yapılan çalışmaların bulguları tutarlılık arz etmemektedir.

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek miktarda alınan yağ miktarının in vivo, in vitro ve hayvan deneylerinde prostat kanser hücre proliferasyonunu uyardığı gözlemlenmiştir. Diyet ile yüksek oranda yağ alımının prostat kanseri insidansını artırdığını savunan bazı çalışmalarda bu riskin alternatif bazı mekanizmalar aracılığı ile gerçekleştirildiği savunulmaktadır. Örneğin, bazı çalışmalarda daha az yağ tüketen hastalarda, testosteron düzeyinin daha az olduğu gözlemlenirken diğer çalışmalarda yağın serbest radikal kaynağı olabileceği ya da yağ asidi metabolitlerinin karsinojenik olabileceği gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmaların bir kıs-

mında, prostat kanseri ile yağ tüketimi arasında bir ilişki bulunsa da bu ilişki üzerinde henüz bir görüş birliği sağlanamamıştır. Etnik olarak farklı populasyonlarda bulunan bireyler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara göre, yağ ve et tüketiminin prostat kanseri riskini önemli ölçüde etkilediğine dair bir kanıt bulunamamıştır.

Genel olarak kanser riskini azalttığı ifade edilen omega-3 yağ asitlerinin besin takviyesi olarak kullanımının, prostat kanseri riskinin azalmasıyla herhangi bir ilişkisi bulunamamıştır. Bir oleik asit kaynağı olan zeytinyağının ise prostat kanseri riskini azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Bu durum Güney İtalya'nın pek çok bölgesinde gözlemlenen düşük kanser insidansı ile tutarlılık arz etmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda ise obezitenin prostat kanseri ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Obezitenin prostat kanseri insidansı üzerindeki etkisi hala tartışmalıdır; fakat etkinin adipoz dokuda üretilen leptin, tümör nekrosis faktör-alfa, adiponektin gibi sitokinler aracılığı ile olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda bel çevresi 102 cm den büyük olan ve tek komponenti hipertansiyon olan metabolik sendromlu hastalarda artmış prostat kanser riski gösterilmişken, 3 den fazla komponent içeren metabolik sendromlu hastalarda bu risk azalmıştır.

Kalsiyum ve prostat kanseri ilişkisi üzerine yapılan bazı çalışmalarda yüksek kalsiyum tüketiminin prostat kanseri riskinde artışla ilişkili olduğu bulunmuştur. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte yüksek kalsiyumun, D vitamini üretimini azaltabileceği ve hücre proliferasyonunu uyarabileceği düşünülmektedir. Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH-AARP) kalsiyum ve süt ürünleri üzerine yaptığı çalışmada kalsiyum ve süt ürünlerinin prostat kanseri riskini artırdığına dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır.

Kuvvetli bir antioksidan olduğu bilinen ve domateste bol miktarda bulunan likopen alımıyla bazı kanser türleri arasında ters yönlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), domates tüketimiyle prostat, over, mide ve pankreas kanserleri arasında ters yönlü bir ilişki olduğu görüşünü desteklemektedir.

Vitamin-E (alfa tokoferol) hücre zarını serbest radikallerin etkilerinden koruyan bir antioksidandır. Kanser gelişimini önleme etkisini direkt olarak apoptozis indüksiyonu ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir.

Tüm kanser türleri ile %80 ilişkisi olduğu bilinen sigaranın prostat kanseri ile ilişkisine dair net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Sigara kullanan hastalarda saptanan prostat kanseri evresinin ve hastalık progresyonunun kullanmayanlara oranla daha yüksek olduğunu ve bu hastalarda prostat kanserine bağlı ölüm oranlarının anlamlı arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda <20 paket yılı sigara kullanımı olan, 10 yıldan uzun süredir sigarayı bırakmış olan hastalarda prostat kanseri tanısında riskin ortadan kalktığı gözlenmiş olup; >20 paket yılı sigara öyküsü olan, 10 yıldan daha az süredir sigarayı bırakmış hastalar ile halen sigara kullanımı olan hastaların ise tanısında eşit oranda risk altında olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak prostat kanseri tanısı almayan ya da almayan hastaların en kısa sürede sigarayı bırakmaları gerekmekte olup, prostat kanseri tanısı alan ve sigara kullanan hastaların yüksek progresyon riski altında olduğu bilinmelidir. Alkol kullanımıyla ise testosteron düzeyinde bir artış olduğu bilinmektedir. Testosteron seviyesindeki azalmanın prostat kanseri riskini azaltabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bununla birlikte prostat kanseri ve alkol tüketimi arasında ilişkinin ortaya konmadığı çalışmalar da mevcuttur.

## Fiziksel Özellikler

Bazı çalışmalarda uzun boylu erkeklerin prostat kanserine daha yatkın olduğu belirtilse de bu konuda net bir görüş birliği sağlanamamıştır. Uzun boylu erkeklerin prostat kanseri yatkınlığının araştırılma nedeni insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) düzeyi ile boy arasında bir korelasyon olduğunun bilinmesidir. Yakın dönemde yapılan bazı çalışmalarda ise IGF-I'in normal ve transforme prostat epiteli üzerinde hem mutajenik hem de apoptotik etkiye sahip olduğu iddia edilse de prostat kanseri ile aralarında net bir ilişki ortaya konulamamıştır. Fakat IGF bağlayıcı protein-3'le (IGFBP-3) prostat kanseri arasında anlamlı bir sonuç ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmalarda yüksek IGFBP-3 seviyesinin prostat kanseri ile ilişkili olduğu bulunurken, IGF-I'in yüksek seviyesi için benzer sonuçlar elde edilememiştir.

## Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite ve egzersizlerin; enerji metabolizması, inflamasyon, oksidatif stres ve androjen reseptör sinyal yolları üzerinden prostat kanseri progresyonunu engellediği bilinmektedir.

## Seksüel Aktivite

Seksüel aktivitenin bireyleri enfeksiyöz ajanlara maruz bıraktığı için prostat kanserine neden olduğu düşünülse de enfeksiyöz ajanların kanser etiolojisindeki rolü konusunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar erken cinsel ilişki ve cinsel partner sayısının fazlalığı da prostat kanseri riskini artıran etmenler arasında olduğunu göstermektedir. Ejekülasyon sıklığının prostat kanser sıklığını 4-7 kez azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Sünnet olmanın da prostat kanserinden koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir.

## Hormonlar

Androjenler prostatın gelişimini ve olgunlaşmasını etkilemektedirler, bunu prostat epitel hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasını sağlayarak yapmaktadırlar. 5 alfa redüktaz enzimi tarafından, irreversibil katalize edilip, oluşan dihidrotestosteron (DHT) prostatın primer androjenidir. Bazı çalışmalarda, prostat kanseri insidansının yüksek olmasının, dolaşımdaki androjen seviyesi ile ilişkilendirilmesine rağmen, yapılan başka çalışmalarda testosteron seviyesindeki artış ile prostat kanseri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Prostat kanser çalışma grubu tarafından 2008 yılında yapılan, endojen seks hormonları ile prostat kanser arası ilişkiyi araştıran, çok merkezli prospektif çalışmada ilişki olmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak erişkin çağda bir kez bakılan serum androjen düzeyinin, prostat kanserini saptamada uygun bir ölçüt olmadığıdır. Testosteron replasmanı verilen, hipogonadal erkeklerde artmış bir prostat kanser riski olmadığı gösterilmiştir.

Östrojenler klasik bir bilgi olarak; testosteronun aromatisasyonu sonucu üretilerek, prostat kanserinde koruyucu bir faktör olarak kabul edilirdi. Ancak yapılmış hayvan deneylerinde yüksek östrojen düzeyinin, prostatta karsinojenler gibi davranarak, karsinogenezi tetiklediği gösterilmiştir. Östrojen reseptörü (ER) ekspresyonu ile prostat kanseri arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Dirençli metastatik hastalıkta, ER ortaya çıkmasının, kastrasyona dirençli hastalıkta progresyona neden olabileceğini düşündürmektedir.

## Vazektomi

Vazektomi ve prostat kanser arasındaki ilişki 1993 yılında yapılan bir kohort çalışmasında belirtilmiş ve artmış risk, vazektomi sonrası her 10 yıl için %10 olarak belirtilmiştir. Ancak 2017 yılında yapılan EPIC çalışmasında artmış pros-

tat kanser riski bulunmamış ve her iki durumun birbirinden bağımsız olduğu, bu hastaların düzenli takibe geldiğinden dolayı kanser saptama riskinin yüksek olabileceği düşünülmüştür.

## Enfeksiyon ve İnflamasyon

Enfeksiyonların tüm kanserlerin %2'sine neden olduğu tahmin edilmektedir. Enflamatuvar sürecin diğer bazı tümörlerde olduğu gibi, prostatik karsinogeneze de önemli bir yeri olduğunu düşündüren bilimsel veriler mevcuttur. Buna göre enfeksiyona bir cevap olarak dokuda reaktif oksijen ve nitrojen türleri oluşmakta ve bunlar hücrelerde DNA hasarına yol açmaktadırlar. Hücrelerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değiştiren mutasyonlar ile sonuçlanan bu hasara bağlı olarak karsinogenezin başlangıç süreci ortaya çıkabilmektedir. Sonuçta, enflamatuvar süreci tetikleyen-idame ettiren koşullar prostatik karsinogeneze açısından çok önemli olabilirler.

Cinsel yolla bulaşan hastalıkların prostat kanser riskini arttırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve prostat kanseri arasında anlamlı bir bağlantı gösterilmiştir. Gonore ve HPV ile prostat kanseri arasında anlamlı bir ilişki saptanmışken, sifilizde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

## KEMOPREVENSİYON

"Chemoprevention", tumor induksiyonunu önlemeyi, kanserin inhibisyonunu sağlamayı ya da kanser progresyonunu geciktirmeyi amaçlayan ilaçların ya da diğer ajanların (doğal ya da sentetik) uygulanmasına dayanır. Kanser ortaya çıkmadan önce; genetik, çevresel ve moleküler yolaklar sürecinde önleme fikri ile kemoprevensiyon kavramı doğmuştur. Prostat karsinogenezi; apoptozis, hücre proliferasyonu ve farklılaşma arasındaki denge ile birlikte çok

adımlı moleküler bir süreçte ortaya çıkmaktadır. Karsinogenezisin yavaş seyirli olduğu göz önüne alındığında, kanser oluşumunu önleyen ajanlarla birlikte yaşam tarzı değişiklikleriyle kemoprevensiyon sağlanabilmektedir. Kemoprevensiyon çalışmaları için uygun popülasyon, kanser gelişimi bakımından yüksek riskli hasta grubudur.

Kemoprevensiyon amacıyla kullanılan bazı ajanlar; finasterid, selenyum, D ve E vitaminleri, likopen, isoflavinoitler, NSAİ ler, yeşil çay, diflorometilornitin (DFMO) dur.

Prostat kanseri riskini azaltmak ve korunmak adına, hastalara sunulabilecek başlıca öneriler şunlardır.

1. Günlük fiziksel aktiviteler uygulanması ve haftada en az 3 saat kuvvetli egzersiz yapılması önerilmektedir.
2. Sigaranın kesinlikle bırakılması önerilmektedir.
3. BMI <30 kg/m<sup>2</sup> olacak şekilde fazla kilo-ların verilmesi önerilmektedir.

4. Kırmızı et tüketiminin haftalık <500 mg olacak şekilde kısıtlanması ve özellikle işlenmiş kırmızı et tüketiminin azaltılması önerilmektedir.
5. Sağlıklı besin maddelerinin (domates, lahana-brokoli, soya, yeşil çay, nar suyu) tüketiminin artırılması önerilmektedir.
6. Yüksek yağlı (özellikle doymuş yağ asidi ve linoleik asit içeriği fazla) besin maddelerinin ve yağlı süt ürünlerinin diyet ile alımının azaltılması önerilmektedir.
7. Taze sebze ve meyve tüketiminin artırılması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Robert Abouassaly, Ian M. Thompson, Jr., Elizabeth A. Platz, Eric A. Klein, Prostat Cancer, Campbell-Walsh Urology, 10th Edition, 2704-2726.
2. Guidelines on Prostat cancer, Epidemiology, Aetiology and Patology. EAU Guidelines 2016



# Prostat Kanseri: Klinik Görünüm, Tanı ve Evreleme Aşamaları

# 25

Caner Buğra AKDENİZ, Oktay ÜÇER

## KLINİK GÖRÜNÜM

### Klinik Yakınmalar ve Bulgular

Prostat kanserlerinin %70'i periferel zondan geliştiği için erken dönemde işeme ile ilgili yakınmalar ortaya çıkmaz bu yüzden erken evre prostat kanserli hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptomların varlığı sıklıkla lokal ileri veya metastatik hastalığı gösterir. Tümörün mesane boynuna ve üretraya lokal büyümesinin veya mesane trigonuna doğrudan yayılımı sonucu obstrüktif ve iritativ işeme yakınmaları ortaya çıkabilir.

Hastaların %15'inden azında tümörün prostatik üretra ve trigona invazyonu sonucu hematurü görülebilir. Hemospermi nadir görülür. İleri evre prostat kanseri olgularında Denonvillier's fasyası invazyonuna bağlı konstipasyon, abdominal ağrı, diare gibi yakınmalar gelişebilir. Tümörün trigon ve daha yukarı yayılımı sonucu oligüri, anüri, üremi, ödem, sıvı retansiyonu ve elektrolit dengesizliği gibi durumlara bağlı böbrek yetmezliği yakınmaları gelişebilir.

Kemik metastazları %74 lumbal ve torakal vertebralarda, %70 kostalarda, %60 kemik pelviste, %40 femur ve omuzda görülür. Kemik metastazlarının %80'i osteoblastik, %4'ü osteolitik, %16'sı ise mikst tiptedir. Kemik metastazı durumunda kemik ağrıları görülebilir. Vertebral kolona metastaz durumunda spinal kord basısı meydana gelebileceğinden alt ekstremitelerde parestezi, güçsüzlük, üriner ve fekal inkontinans ortaya çıkabilir. Kemik metastazı olan hastaların %30'dan fazlasında kemik ağrıları olmayabilir. Kemik ağrılarının fazla olması prognozun kötü olduğunu gösterir. Kemik metastazı ile beraber kemik iliği tutulumu olan hastalarda anemiye bağlı yakınmalar da başlangıçta görülebilmektedir. Vertebral kolon metastazı olan hastalarda pelvik pleksus tutulumu sonucu erektil disfonksiyon yakınmaları gelişebilir.

Rejyonel lenf nodlarına metastaz sık görülse de alt ekstremitelerde venöz ve lenfatik dönüş bozukluğu oluşturacak kadar büyük hacimlere erişmez. Bu yüzden skrotal ve alt

ekstremitelerde ödem hastalığının çok ileri döneminde olduğunun göstergesidir. Nadir olgularda korpus kavernozum invazyonuna bağlı priapizm gelişebilir.

Uzak organ metastazları sonucu hemoptizi, sarılık ve çeşitli cilt lezyonları görülebilir. Dissemine intravasküler koagülopatiyeye bağlı kanamalar gelişebilir. Tümöral hücrelerin perireteral lenfatikler yoluyla yayılımına bağlı retroperitoneal fibrozis gelişebilir.

### Laboratuvar Bulguları

Prostat kanseri tanısında kullanılan prostat spesifik antijen (PSA), 19. Kromozomun kısa kolunda lokalize (19q13,4) insan doku kallikrein ailesinin bir üyesidir. PSA normalde semen sıvısında yüksek konsantrasyonda bulunup semen lifekaksiyonunda görev alır. Yaş ilerledikçe PSA düzeyinde artma olmaktadır. Benign prostat hiperplazisi (BPH) olmayanlarda yıllık artış 0,04 ng/ml iken, BPH olanlarda bu değer 0,07-0,27 ng/ml arasında değişir. Prostatit, prostat kanseri, BPH, akut üriner retansiyon, prostat biyopsisi, prostat masajı ve prostata transüretal girişimler gibi durumlarda PSA değeri yükselebilmektedir. Akut prostatitten 6-8 hafta, biyopsiden 4-6 hafta sonra PSA değerlerinin normale dönmesi beklenir. Bilateral orşiektomi, LHRH agonistleri, radyoterapi ve prostat cerrahisi olanlarda PSA değerinde düşme görülebilmektedir. 6 ay ve daha uzun süreyle 5 alfa redüktaz inhibitörleri (finasterid, dutasterid) kullananlarda PSA değeri düşeceğinden takiplerde PSA değeri 2 ile çarpılarak hesaplanmalıdır.

Prostat kanser antijeni (PCA3) belirteci prostat masajı sonrası idrar örneğinden tayin edilmektedir. Prostatit ve prostat hacminden etkilenmeyen PCA3 belirteci, PSA ile karşılaştırıldığında daha yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahiptir.

Prostat spesifik antijene ek olarak PSA hızı, PSA dansitesi, yaşa göre düzeltilmiş PSA refe-

rans aralığı ve diğer PSA formları da kullanılmaktadır. PSA hızı, serum PSA değerinde yıllık artışı tanımlamaktadır (ng/ml/yıl). PSA hız ve katlanma zamanı prostat kanserinde prognostik öneme sahip olmasına rağmen tanısız anlamda sınırlı kullanıma sahiptir. Prostat dokusunda PSA değeri gram başına 0,12 ng/ml yükselmektedir.

Trigona doğrudan yayılım veya retroperitoneal adenopati nedeniyle bilateral üreteral obstrüksiyon gelişmesi durumunda azotemi görülebilir. Kemik metastazlarına bağlı alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği görülebilir. %70 vaka artmış ALP değerleri kemik metastazının olduğunu göstermektedir. Metastatik hastalıkta ayrıca özellikle kemik iliği tutulumuna bağlı anemi de görülebilir. Prostat sınırları dışına yayılan hastalıkta serum asit fosfataz yüksekliği de izlenebilecek bir diğer laboratuvar anomaliliğidir.

### Görüntüleme Yöntemleri ve Görüntüleme Bulguları

#### Transrektal Ultrason (TRUS)

Transrektal ultrason, prostat biyopsilerinin uygulanmasında ve kanser tespit edilirse lokal evrelendirme bilgilerinin sağlanmasında kullanılmaktadır. TRUS' da prostat kanseri periferik zonda hipoekoik lezyon olarak görülebilir. Tümörlerin ancak %60'ı TRUS'da görülebilmekle beraber %40'ı izoekojenite nedeniyle saptanamamaktadır. TRUS'un organ sınırlı hastalığı öngörmede parmakla rektal muayeneden (PRM) daha duyarlı olduğu gösterilememiştir. TRUS'un periferik zon kanserlerini gösteremedeki doğruluğu ise %60-70 civarındadır. Kanserin periprostatik yayılımı gösteremedeki doğruluğu ise %60 civarındadır. TRUS veziküloseminalis invazyonunu göstermede ise yetersizdir. Üç boyutlu TRUS doppler ve kontrast maddelerin kullanılımasının da yardımıyla 2 boyutlu TRUS'a göre prostat kanseri evrelemede daha isa-



betli sonuçlar sağlamaktadır. TRUS kullanıcı bağımlı bir yöntem olduğundan T2 ve T3 tümörlerin ayrımının yapılmasında yetersiz kalmakta olup rutin evrelemede kullanılması önerilmemektedir.

### Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografinin (BT) lokal invazyonu göstermede özgüllük ve duyarlılığı zayıf olmakla beraber 1 cm üzeri lenf nodlarını göstermek amacıyla kullanılabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teşhisten ziyade evreleme için kullanılmaktadır. Endorektal helezonlu MRG özellikle de spektroskopik ile beraber kullanıldığında prostatın en ayrıntılı görüntülerini sağlayan yöntemdir. Bu yöntemle 5 mm den büyük kanser alanlarını teşhis etme şansı %60-70 oranındadır. Seminal vezikül invazyonun göstermekte etkili olup transizyonel zon kanserlerini göstermede çok etkili değildir. Lenfadenopati ve bölge anatomisini değerlendirmede oldukça başarılı bir yöntemdir. MR spektroskopik görüntüleme prostat kanseri olan alanlardaki sitrat, kolin, keratin ve poliamin metabolizmasını gösterecek tümör lokalizasyonu ve kapsül dışı tutulum bulgularını ortaya koymaktadır. MRG, kemik sintigrafisindeki şüpheli metastatik alanlarda ise metastaz teşhisi için kullanabilecek en sensitif ve spesifik yöntemdir.

MR ile prostat kanserinin lokal evrelemesinde T2 ağırlıklı görüntüler en yararlı verileri oluşturmaktadır. 1,5 Tesla ile çalışan MR cihazlarından elde edilen veriler kanserin ekstraprostatik yayılımını (%22-82) ve seminal vezikül invazyonunu (%0-71) saptamada düşük duyarlılığa sahip olsa da, özgüllüğü daha yüksektir (%61-100 ve %62-100). Yapılan değerlendirmelerde T1/T2 evrelerinin T3 evresinden ayrılmasında MR tekniği %50-85 oranında tutarlı olmaktadır. Bu yüzdelerin düşük olmasının nedeni MR tetkiği-

**TABLO 1.** Multi parametrik magnetik rezonans görüntüleme ile tümör hacmi ve Gleason skoruna göre prostat kanseri tespit oranları

Gleason Skoru	Tümör hacmi (mL)		
	<0,5	0,5-2	>2
Gleason 6	%21-29	%43-54	%67-75
Gleason 7	%63	%82-88	%97
Gleason >7	%80	%93	%100

nin mikroskopik ekstra prostatik uzanımı saptayamamasından kaynaklanmaktadır. Dinamik kontrastlı görüntülemelerle kombine edilmiş T2 ağırlıklı imajların lokal evrelemeyi geliştirdiği gösterilmiştir.

Multiparametrik MR görüntüleme (mpMRG), T2 ağırlıklı sekanslar, difüzyon ağırlıklı sekanslar, dinamik kontrastlı MRG ve MR spektroskopik gibi çeşitli MR sekanslarını içermektedir. Yüksek görüntüleme verileri nedeniyle görüntü analizleri ve evreleme sonuçlarını geliştirmek adına PI-RADS (Prostate imaging and data reporting system) skorlaması kullanılmaktadır. mpMRG Gleason skoru 7 ve üzeri durumlarda yüksek duyarlılığa sahip bir yöntemdir. mpMRG eşliğinde yapılan tekrar biyopsilerde örneklerin %41'inde tümör saptanmakta olup saptanan kanserlerin %87'si klinik olarak değerlidir. Tablo 1'de mpMRG ile tümör hacmi ve gleason skoruna göre prostat kanseri tespit edilme oranları verilmiştir.

### Kemik Sintigrafisi

Radyonüklid kemik sintigrafisi metilen difosfonat ile işaretlenmiş Tc (teknesyum) kullanılarak yapılmaktadır. Kemik sintigrafisi, PSA değeri 10-20 ng/ml olanlarda kemik metastazı riski %2 olduğu için PSA değeri 20 ng/ml altında olan, asemptomatik ve iyi-orta derece differansiye prostat kanseri olan hastalarda uygulanmaktadır. PSA değeri 8 ng/ml altında olanlarda

ise kemik metastazı hemen hemen hiç görülmemektedir.

Kemik sintigrafisinde <6 odakta metastazı olan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. Kemik görüntülemesi PSA değeri, Gleason skoru veya klinik evreden bağımsız olarak semptomatik olan hastalarda uygulanmalıdır.

### **Radyoaktif Madde ile İşaretlenmiş Monoklonal Antikorlar**

Prostat spesifik membran antijenine karşı oluşturulmuş monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan bu yöntem, özgüllük ve duyarlılığı kısıtlı olması nedeniyle pratikte çok kullanılmamaktadır.

### **Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi**

Pozitron emisyon tomografisi/Bilgisayarlı tomografi (PET/BT) lenf nodu metastazlarının saptanmasında yüksek özgüllüğe sahip olsa da duyarlılığı düşüktür (%10-73).

Prostat spesifik membran antijen PET/BT (psma PET/CT) yönteminin prostat kanseri görüntülemesindeki yaygınlığı ise giderek artmaktadır.

### **TANI**

0-90 yaşları arası bir erkeğin prostat kanserinden ölme riski %3 ve hayatı boyunca prostat kanseri tespit olasılığı %17 olarak belirtilmektedir. Yapılan çalışmaların sonucunda hastaların ancak %5'inde ilk tanıda metastatik hastalık tespit edilmektedir. On beş yıl önce bu oran %30'larda saptanmaktaydı. Postmortem incelemelerde erkeklerin %30'unda prostat kanserinin histolojik görüntüleri mevcuttur.

### **Parmakla Rektal Muayene**

Prostat spesifik antijenin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından önce prostat kanseri

tanısında en önemli muayene olarak Parmakla Rektal Muayene (PRM) kullanılmakla birlikte o dönemde PRM ile kanserlerin önemli bir bölümü gözden kaçmaktaydı. Tespit edilen kanserlerse genellikle ileri evre olarak saptanmaktaydı.

Elli yaş üzeri erkeklerin prostat kanseri tanısında yılda bir kez PRM yapılması önerilmektedir. Kitlesi 0,3-1,3 ml olan kanserlerin PRM ile palpe edilebileceği belirtilmektedir. Vakaların yaklaşık %18'inde PSA değerine bakılmaksızın sadece şüpheli PRM ile prostat kanseri saptanabilmektedir. PRM'de prostat sınırlarının düzensizliği, asimetri, fiksasyon, lateral sulkuların durumuna dikkat edilmesi gerekmektedir. Anormal PRM bulguları, PSA'dan bağımsız biyopsi yapma endikasyonu oluşturur ve yüksek Gleason skoru riskiyle ilişkili bulunmuştur.

Parmakla rektal muayenenin duyarlılığı yaş, ırk ve PSA düzeyine göre değişmektedir. PSA seviyesinin artması ile duyarlılık artarken, genç yaş ve beyaz ırktan olanlarda duyarlılık azalmaktadır. PSA seviyesi 1-2,9 ng/ml ölçülen hastaların PRM'nin pozitif prediktif değeri %4-11 iken, PSA değeri 3-9,9 ng/ml olanlarda bu değer %33-83 olarak belirtilmektedir. PRM'de anormal bulgu saptanması halinde PSA değerine bakılmaksızın prostat biyopsisi önerilmektedir. Çünkü prostat kanserli hastaların %25'i 4 ng/ml'den daha düşük PSA değerlerine sahiptirler. PRM'de prostat normal olan ancak PSA değeri 4-10 ng/ml arası olanlarda %25 oranında kanser tespit edilmektedir. Prostat asimetrisi olanlarda %13, endurasyon olanlarda %24,6, belirgin endurasyon ve nodül olanlarda %52 oranında kanser tespit edilmektedir.

### **Prostat Spesifik Antijen**

Serum belirteci olarak PSA değerinin prostat kanseri tanısında kullanılması bir devrime yol açmıştır. PSA organ spesifik olup kanser spesifik değildir. BPH, prostatit ve malignite ilişkili

olmayan durumlarda da artış gösterebilmektedir. Prostata sınırlı prostat kanseri olgularının %20-25'inde PSA 4 ng/ml'nin altında seyredir. PSA değeri BPH olan hastaların %25'inde 4 ng/ml'nin üzerindedir. PRM'si normal olan PSA değeri 2,5-4 ng/ml arasında olan hastaların %18-22'lik kısmında prostat kanseri görülebilmektedir. PSA değeri 4-10 ng/ml olanlarda kanser oranı %25 olarak saptanmaktadır.

Serbest/total PSA oranı BPH ve prostat kanseri ayrımında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda 4-10 ng/ml arası PSA değeri olanlarda serbest/total PSA oranı %10'un altında ise biyopside kanser yakalama ihtimali %56 iken bu oran %25 üzerinde ise kanser yakalama oranının %8'den az olduğu gösterilmiştir.

Prostat kanseri tespitinde PSA'yı geliştiren birçok yöntem gösterilmiştir. Bu çalışmaların amacı yalancı pozitif test sonuçlarını azaltmaktır. Bu yöntemlerden biri olan PSA yükselme hızı serum PSA değerindeki zamanla değişim hızını göstermektedir. Aynı laboratuvar tarafından en az 18 aylık zaman içinde yapılan birkaç PSA ölçümünden sonra yükselmiş PSA hızı anlamlı olarak değerlendirilmektedir. Yapılan retrospektif bir çalışma, prostat kanseri olanlarda prostat kanseri olmayanlara göre tanı konmadan önceki yıllar içinde serum PSA değerlerinde daha hızlı bir yükselme olduğunu ortaya koymuştur. Serum PSA artışı 0,75 ng/ml/yıl olan hastaların daha yüksek kanser riski taşıdığı da gösterilmiştir. PSA değerinin 10 ng/ml altında olduğu durumlarda yılda 0.75 ng/ml üzerindeki artışlar %72 duyarlılık, %95 özgüllük ile prostat kanseri varlığını öngörmektedir.

Bir diğer yöntem olan PSA dansitesi, prostat dokusunun gram başına PSA düzeyini göstermektedir. BPH dokusunda gram başına PSA yaklaşık 0,12 ng/ml yükselmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda prostat kanseri için PSA sınır değeri 4 ng/ml den büyük kabul edildiğinde, PSA düzeyiyle karşılaştırıldığında PSA dansite-

**TABLO 2.** Yaşa göre düzeltilmiş prostat spesifik antijen referans aralıkları

Yaş(yıl)	PSA normal aralığı (ng/ml)
40-49	0-2,5
50-59	0-3,5
60-69	0-4,5
70-79	0-6,5

sinin pozitif prediktif değeri %30-40 olarak bulunmuştur.

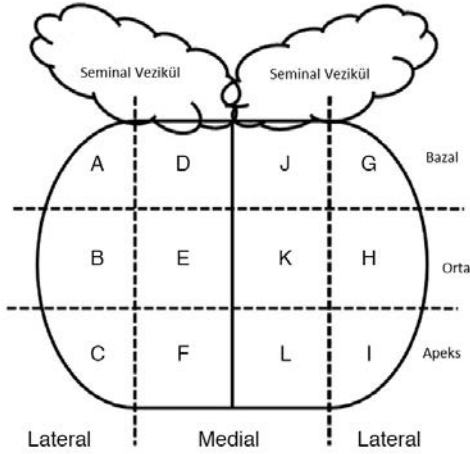
PSA'nın yaşa göre düzeltilmiş referans aralıkları bir diğer prostat kanseri için özgüllüğünü artırma yöntemidir (Tablo 2). Yaşa göre düzeltilmiş PSA genç hastalarda duyarlılığı ve yaşlı hastalarda özgüllüğü artırmaktadır.

### Prostat Hayat İndeksi Testi

Prostat hayat indeksi (PHI) testi, PSA ölçülen erkeklerde gereksiz biyopsileri azaltmak için kullanılmaya başlanmış olan serbest PSA, total PSA ve (-2) pro-PSA izoformunu kombine eden tanısal bir kan testidir. Yapılan birtakım çok merkezli çalışma PHI testinin PSA değeri 4-10 ng/ml ve 2-4 ng/ml olan erkeklerde klinik olarak önemli prostat kanseri tanısında artmış öngörü ihtimaliyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. PHI testi aynı zamanda aktif gözlem altında olan hastaların takibinde de kullanılmaktadır.

### Prostat Biyopsisi

Prostat biyopsisinde ultrason eşliğinde biyopsi alınması standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Bazı ürologlar perineal yaklaşımı tercih etse de çoğunlukla transrektal yaklaşım uygulanmaktadır. Biyopsi periprostatik lokal anestezi enjeksiyonu sonrası genellikle 10 veya 12 kadrandan alınır. Lokal anestezi sağlamak amacıyla işlemde en az 15 dakika kadar önce intrarektal %10'luk 5 ml lidokain, %15'lik lidokain lokal sprey, lidokain ve prilokain gibi



**Şekil 1.** On iki kadran transrektal prostat biyopsisi örneklem alanları.

ajanlarla periprostatik sinir blokajı veya bu yöntemlerin kombine edildiği uygulamalar kullanılmaktadır. Biyopsiler genellikle TRUS eşliğinde prostatın her iki tarafından orta sagittal hatta prostatın lateral sınır ve orta hattı arasından apeks, orta kesit ve bazalden birer örnek olmak üzere 12 kadrandan alınmaktadır.

Akut prostatit, çok büyük prostat, hemoroid ve proktitte TRUS'u hastanın tolere etmesi zor olabilir. Bu gibi durumlarda nadir de olsa hastaya prostat biyopsisi genel anestezi altında uygulanmaktadır. Biyopsiden önce oral veya intravenöz antibiyoterapi mutlaka uygulanması gereken bir işlemdir. Kinolon grubu ilaçlar tercih edilmesi gerekmekte olup siprofloksasinin ofloksasine üstün olduğu gösterilmiştir. Flo-rokinolon grubundan siprofloksasinin işlemin yapılmasından önce 12 saat arayla 2 doz 500 mg olarak alınması sonraki 5 gün boyunca da 12 saat arayla dozun tekrarlanması en yaygın kullanılan profilaktik tedavi rejimidir. Biyopsi öncesi lavman uygulanmasının da enfeksiyöz komplikasyonları önlediği bilinmekte olup barsak temizliği amacıyla işlemin 1 saat öncesinde salin veya gliserin ile lavman uygulanabilir.

**TABLO 3.** Prostat biyopsisinde profilaktik antibiyotik tedavi rejimleri

- İşlemden 1 saat önce gliserin veya salin ile lavman uygulanması
- Biyopsi öncesi 12 saat arayla 2 doz 500 mg siprofloksasin ve sonraki 5 gün boyunca 12 saat arayla günde 2 doz uygulanması
- Biyopsiden 30-60 dakika önce 750 mg siprofloksasin ve biyopsi sonrası 5 gün boyunca 12 saat arayla günde 2 doz uygulanması
- Biyopsiden önce 12 saat arayla 2 doz Trimetoprim sulfametaksazol 160/800 mg ve 3 gün boyunca 12 saat arayla günde 2 doz uygulanması
- Biyopsiden hemen sonra Gentamisin 80 mg IM tek doz uygulanması

Daha önceden uygulanan 6 kadran biyopsiye göre 12 kadran biyopsi kanser tespit oranını %29 oranında artırmıştır. 10-12 kadran biyopsilerde lateral alanlardan da biyopsi alınmaktadır. Bu lateral biyopsiler periferel zonun daha iyi örneklenmesini sağlar. En fazla kansere rastlanan biyopsi yerleri lateral orta ve lateral taban kısımlardır. Düşük pozitiflik yüzdeleri nedeniyle transizyonel zon biyopsileri ilk biyopside alınmaz. Kanser olan kişide ilk iki biyopsi kanser tanısını %92 olasılıkla üçüncü biyopsi %97 olasılıkla koyabilmektedir.

Önceki negatif biyopsilerden sonra; PSA değerinde artış, şüpheli PRM, önceki biyopside atipik küçük asiner proliferasyon, yaygın yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPN), HGPN'e eşlik eden atipik gland yapı-

**TABLO 4.** Yeniden prostat biyopsisi yapma endikasyonları

- Negatif biyopsiler sonrası PSA değerinde artış
- Negatif biyopsiler sonrası şüpheli parmakla rektal muayene bulguları
- Önceki biyopside atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) bulunması
- Önceki biyopside yaygın yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPN) bulunması
- Önceki biyopside HGPN'e eşlik eden atipik gland yapılarının olması

larının olduğu durumlar yeniden biyopsi yapma endikasyonlarını oluşturmaktadır. Bir veya iki biyopsi alanında HGPN olduğu durumlar tekrar biyopsi yapma endikasyonu taşımamaktadır.

Saturasyon biyopsisi prostat dokusundan 20'den fazla örnek alınmasıyla gerçekleştirilen ve %30-43 oranlarında prostat kanseri tanısının konulabildiği bir yöntemdir. Satürasyon biyopsisi transperineal teknikle de uygulanabildiği gibi %38 ek prostat kanseri saptama imkanı tanımaktadır. Transrektal prostat rezeksiyonunun ise prostat kanseri tanısında kullanılması önerilmemektedir.

## EVRELEME

Gleason derecelendirme sistemi mikroskop altında glandüler yapının görünümüne dayanan bir sistemdir. Tümörün patolojik derecelendirilmesinde örnekte en sık gözlenen kanser kalıbına birincil dereceyi ve ikinci en sık gözlenen kalıba ikincil derece verilir. Dereceler 1-5 arasında olmaktadır. Örnek sadece bir kalıp içeriyorsa birincil ve ikincil dereceler aynı olarak bildirilir. Gleason skoru birincil ve ikincil derecelerin toplanmasıyla elde edilir. Gleason toplam skorları iyi farklılaşmış tümörlerde 2-6, orta derece farklılaşmış tümörlerde 7, hiç farklılaşmamış tümörlerde 8-10 arasındadır. Gleason skoru 7 olan hastalardan birincil Gleason derecesi 4 olanlar (4+3), birincil Gleason derecesi 3 olanlara (3+4) göre daha kötü prognoza sahiptirler.

Prostat adenokarsinomu tanısı histolojik olarak doğrulandıktan sonra hastalığın evresi ya da yaygınlığı ile ilgili değerlendirmeler yapılmalıdır. Prostat kanseri evrelemede 2 amaç vardır. Bunlar prognozu belirlemek ve uygun tedaviyi seçmektir. Günümüzde American Joint Comimittee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC)'ın oluşturduğu TNM evreleme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 5).

**TABLO 5.** Prostat kanserinin TNM evrelendirmesi

<b>T-Primer Tümör</b>
Tx Tümör varlığı değerlendirilmemiştir
T0 Tümör yok
T1 Klinik olarak saptanamayan, palpasyon ve görüntü ile tespit edilemeyen tümör
T1a Rastlantısal olarak bulunmuş ve örneklerin %5'inden azında saptanmış tümör
T1b Rastlantısal olarak bulunmuş ve örneklerin %5'inden fazlasında saptanmış tümör
T1c İğne biopsisinde tespit edilmiş tümör (yüksek PSA seviyeleri nedeniyle yapılan)
T2 Tümör prostat içinde sınırlı
T2a Prostatın bir lobunun yarısında veya daha azında tümör var
T2b Prostatın bir lobunun yarısından fazlasında tümör var
T2c İki lobda da tümör invazyonu var
T3 Tümör prostat kapsülünü aşmış
T3a Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı) mesane boynu tutulumu hariç
T3b Tümör seminal vezikülü(leri) tutmuş
T4 Tümör seminal vezikül dışındaki diğer komşu organları da tutmuş: external sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar
<b>N-Bölgesel Lenf Düğümleri</b>
NX Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemedi
N0 Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1 Bölgesel lenf düğümü metastazı
<b>M- Uzak Metastaz</b>
MX Uzak metastaz değerlendirilemedi
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz
M1a Bölgesel olmayan lenf nodu veya nodları
M1b Kemik metastazı
M1c Diğer alanlar

Parmakla rektal muayene, PSA değeri ve biyopsi sonuçları lokal tümör evrelemede ilk aşamada kullanılan verileri sağlar. PRM %50' den az vakanın tümör evrelemede pozitif korelasyona sahip olabilmektedir. PSA değeri tümör evresi ile beraber artış gösterse bile patolojik evreyi tahmin etmekte yetersiz kalmaktadır. PSA benign ve malign prostat dokularından kaynaklandığı için serum PSA ve klini-

kopatolojik tümör evresi arasında doğrudan bir bağlantı yoktur. Prostat biyopsisinde kanserli doku oranı pozitif cerrahi sınır, seminal vezikül invazyonu ve organ sınırlı olmayan kanser açısından önemli bir göstergedir. Serum PSA, Gleason skoru ve T evrelemesi birlikte değerlendirildiklerinde patolojik evreyi öngörmeye bize daha çok yardımcı olmaktadır. Seminal vezikül invazyonu lokal relapsın ve uzak metastazın öngörülmesini sağlamaktadır ancak ilk değerlendirmede seminal vezikül biyopsisi önerilmemektedir. Prostat biyopsisinde prostatın bazalinde tümör saptanan hastalarda seminal vezikül biyopsi sonucunun pozitif çıkma ihtimali daha yüksektir.

Yüksek PSA değerleri, T2b-T3 evreleri, yaygın tümör farklılaşması ve perinöral invazyon yüksek lenf nodu metastazı riskini oluşturan durumlardır. Herhangi bir korda predominant olarak Gleason 4 paterni izleniyorsa veya 3 korun üzerinde herhangi bir Gleason 4 paterni mevcutsa lenf nodu metastazı riski %20-45 olarak gösterilmiştir. Lenf nodu metastazını göstermede BT ve MRG tetkikleriyle lenf nodu çapı ölçümü üzerinden değerlendirme yapılmaktadır. Bu tetkiklerin duyarlılığı düşük olup mikroskopik invazyon saptanamamaktadır. 4,264 hastayla yapılan bir çalışmada 654 hastada lenfadenektomi sonrası metastaz saptanmış olup bu hastaların sadece 105'inde pozitif BT sonuçlarına rastlanmıştır. BT ve MR tetkikleriyle lenf nodu metastazı araştırması yüksek risk kanseri olan hastalarda tercih edilmelidir. Lenf nodu evrelemesinde altın standart yöntem, açık veya laparoskopik lenfadenektomidir. Obturator fossa sınırlı pelvik lenf nodu diseksiyonu metastazların yaklaşık %50'lik oranının kaçırılmaktadır. Bu nedenle pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılacaksa genişletilmiş lenfadenektomi düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Emil A. Tanagho, Jack W. McAninch. Smith's General Urology. United States of America: McGraw-Hill Companies; 2004. p. 367-386
2. Kadri Anafarta, Nihat Arıkan, Yaşar Bedük. Temel Üroloji. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2011. p. 792-820
3. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179(4):1587-1592.
4. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267(16): 2215-2220.
5. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol* 2008 ; 54(5): 976-977; discussion 978-979.
6. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, Boekels O, Jakse G. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1999 Jul-Aug; 19(4A): 2653-2655.
7. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 1997 Mar; 157(3): 902-906.
8. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer - by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int* 2006; 98(5): 982-985.
9. Presti JC, Jr., Hricak H, Narayan PA, Shinohara K, White S, Carroll PR. Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166(1): 103-108.
10. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012; 62(5): 902-909.
11. Brogister C, Zophel K, Kotzerke J. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(Suppl 1): S18-25.
12. Poulsen MH, Bouchelouche K, Hoiland-Carlsen PF, et al. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a pros-

- pective study of 210 patients. *BJU Int* 2012; 110(11): 1666-1671.
13. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993; 42(4): 365-374.
  14. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007; 70(6): 1117-1120.
  15. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317(15): 909-916.
  16. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996; 7: 3-16.
  17. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014; 6(2): 74-77.
  18. Hara R, Jo Y, Fujii T, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008; 71(2): 191-195.
  19. Cuevas O, Oteo J, Lázaro E, et al. Spanish EARS-Net Study Group. Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(3): 664-669.
  20. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993; 42(4): 365-374.
  21. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/mL or less. *J Urol* 1999; 161: 835-839.
  22. Merrimen JL, Jones G, Walker D, et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009; 182(2): 485-490.
  23. Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol* 2001; 32(4): 389-390-391-392-393-395.
  24. Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006; 50(3): 498-505.
  25. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986 Dec; 136(6): 1228-1230.
  26. Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143(4): 747-752.
  27. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol* 2002; 167: 516-520.
  28. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998; 160(5): 1722-1726.
  29. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004; 171(6 Pt 1): 2122-2127.





# Transrektal Ultrasonografi Kılavuzluğunda Yapılan Prostat Biyopsisinde Teknik Detaylar

# 26

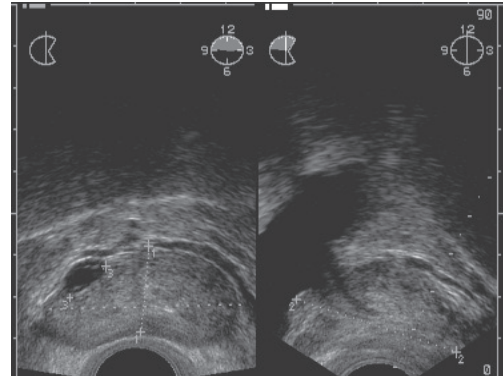
Murat BOZLU, Mesut TEK

## Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserlerden biridir. Histopatolojik tanı genellikle prostat biyopsileriyle konulmaktadır. Genellikle serum prostat spesifik antijen (PSA) değeri yüksekliliği ya da şüpheli parmakla rektal muayene (PRM) bulguları olanlarda prostat biyopsisi endikasyonu konulmaktadır. Doku tanısı için daha önce çok değişik yöntemler kullanılmasına rağmen; günümüzde teknolojik gelişmeler nedeniyle transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda biyopsi sık kullanılmaktadır (Resim).

Günümüzde kullanılan TRUS kılavuzluğundaki biyopsi şemalarının temeli, Hodge ve arkadaşları tarafından 1989’da tanımlanan sistematik 6 kor biyopsi yöntemine dayanmaktadır. Sıklıkla poliklinik şartlarında yapılan prostat

biyopsilerinde, temel prensipler hemen hemen çoğu merkezde benzerdir. Farklılıkların çoğu biyopsi öncesi hasta hazırlığı ve yapılış



**Resim 1.** Prostatın transrektal ultrasonografi ile görüntülenmesi.

teknijiyile ilgilidir. TRUS kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsileri, prostat kanserinin tanısında oldukça önemli bir yere sahiptir. Hasta hazırlığı, yapılış tekniği, alınan materyallerin patolojiye gönderilmesi, patologlar tarafından raporlanması ve mevcut raporun üroloji uzmanı tarafından yorumlanması gibi birçok aşama gerektirir.

### Parmakla Rektal Muayene

Parmakla rektal muayene ürolojik muayenenin kaçınılmaz bir parçasıdır. Periferik zondaki kanser hacmi 0.2 ml ve üzeri olgularda PRM ile tespit edilebilir. Olguların yaklaşık %18'inde PSA'dan bağımsız olarak şüpheli PRM ile kanser saptanabilir. PSA <2 ng/ml olanlarda şüpheli PRM'nin pozitif öngörü değeri %5-30 arasındadır. Şüpheli PRM bulgusu yüksek Gleason skoru kanserin habercisi olabilir.

### Yüksek PSA

Yapılan tarama çalışmaları ve PSA'nın prostat kanseri tanısındaki değerinin ortaya konulmasıyla beraber, prostat biyopsisi endikasyonlarının büyük bölümünü PSA yüksekliği oluşturmaktadır. Risk ve yararlarının bireyle görüşülmesi kaydıyla, iyi performansla sahip ve beklenen yaşam süresi 10-15 yıl olanlara PSA testi önerilebilmektedir. Yüksek risk taşıyan >50 yaş erkekler, >45 yaş ve ailede prostat kanseri öyküsü olanlar veya Afrikan-Amerikan ırk, 40 yaşında PSA >1 ng/ml ve 60 yaşında PSA >2 ng/ml olanlarda PSA testi önerilmektedir. Prostat spesifik antijen organ spesifik olup; kansere spesifik değildir. Bu nedenle de prostatitler, benign prostat hiperplazisi, ejakülasyon, üriner enfeksiyonlar, prostatik manipülasyonlar (katerizasyon, sistoskopi ve prostatik masaj gibi) PSA değerini yükseltebilir. Bu nedenle riski belirlemek ve biyopsi kararı verebilmek için PSA ile ilgili parametreler (dansitesi, velositesi, iki-

ye katlanma zamanı, serbest/toplam yüzdesi), Prostat Sağlığı İndeksi (PHI) ve PCA3 gibi belirteçler kullanılabilir.

Kılavuzlara göre ılımlı PSA artışı olan bireylere, tek bir defalık ölçümle biyopsi kararı verilmemelidir. Bu olgularda birkaç hafta sonra standart şartlar altında (ejakülasyon, enfeksiyon ve prostatik manipülasyon olmadan) tekrar PSA değerlendirmesi yapılması önerilmektedir. Bu önerilere rağmen; yapılan çalışmaların sonuçları PSA tekrarı yapılan hastalarda elde edilen hiçbir değerde prostat kanserinin ekarte edilemeyeceğini göstermektedir. Çünkü normal kabul edilen PSA değerlerinde de kanser saptanabilir.

### Antibiyotik Verilerek Biyopsiden Kaçınmak

Asemptomatik yüksek PSA'lı hastaların bir kısmına rutin olarak antibiyotik verilmektedir. Bu uygulamayla bireylerin önemli bir kısmında biyopsiden vazgeçilmesi doğru bir tutum değildir. Baltacı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PSA değeri 4-10 ng/ml ve PRM normal olan hastalara ofloksazin verilmiş ve sonrasında PSA tekrarı yapılmıştır. Hastaların hepsine biyopsi yapıldığında %23'ünde prostat kanseri saptanmıştır. Prostat kanseri olan ve olmayan hastaların hepsinde PSA izoformları düşmüştür. Bu çalışma, antibiyotik tedavisi sonrası PSA'nın düşmesine rağmen; prostat kanseri riskinin devam ettiğini ve asemptomatik hastalarda PSA değerini düşürmek için antibiyotik verilmesinin doğru bir yöntem olmadığını göstermektedir. Normal PRM bulguları olan, klinik ve laboratuvar bulgularıyla enfeksiyon olduğu bilinen hastalarda hemen PSA bakılması uygun bir yöntem değildir. Bu olgularda antibiyotik tedavisi verileceği için, enfeksiyon tedavisi yapıldıktan sonra PSA bakılması daha akılcı görünmektedir.

## Antibiyotik Profilaksisi

Biyopsiye bağlı gelişebilecek enfektif komplikasyonlar için, biyopsi yapılacak tüm hastalara antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Bu uygulama yüksek PSA'lı hastalarda PSA'yı düşürmek ve biyopsiden kaçınmak için yapılan işleme karıştırılmamalıdır. Prostat biyopsisine bağlı bakteriyemi oranı %16-73 olarak bildirilmektedir. Asemptomatik bakteriyüri, bakteriyemi, ateş ve hatta sepsise giden komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Biyopsiye bağlı gözlenen enfektif komplikasyonlarda en sık gözlenen mikroorganizmalar; E.coli, K.pneumoniae, Paeruginosa ve enterokoklardır. Prostata penetrasyonu ve verildikten sonra prostat içerisine penetrasyonu nedeniyle profilaksi için en sık uygulanan antibiyotik grubu kinolonlardır. Bu grupta da en sık kullanılan siprofloksazindir. Kinolonların sık kullanılmasıyla beraber bu ilaçlara karşı direnç gelişimini artırmıştır.

## Bağırsak Hazırlığı

Prostat biyopsilerinin TRUS kılavuzluğunda yapılmaya başlandığı ilk dönemlerden bu yana bağırsak hazırlığı ve lavman yapılması tartışmalı bir konudur. Bir dönem bağırsak temizliğinin enfektif komplikasyonları azalttığına dair çalışmalar da yapılmıştır. Biyopsi öncesi rektum temizliğinin ana amacı ultrasonografiyle net bir görüntü sağlamaktır. Yine de bu konu prostat biyopsisini yapan kişinin tecrübesi ve alışkanlıklarıyla ilişkilidir.

## Prostat Biyopsisi ve Ağrı

Her ne kadar çoğu merkezde poliklinik şartlarında yapılsa da, prostat biyopsisi yapılan hastaların önemli bir kısmı işlem sırasında analjezi gerektiren ağrı hissettiğini bildirmektedir. Bu ağrı hem biyopsi iğnesiyle ilişkili hem de ultrason probuna bağlıdır. Ağrı hissi kişisel farklılıklar göstermektedir. Özellikle son yıllarda

kor sayılarının artması ve tekrar biyopsilerin gündeme gelmesiyle beraber, prostat biyopsisi sırasındaki ağrıyı giderici değişik yöntemler bildirilmiştir. Günümüzde kılavuzlar tarafından en çok önerilen yöntem TRUS kılavuzluğunda periprostatik sinir blokajıdır.

## Biyopside Teknik

Prostat kanseri tanısında başlangıçta açık biyopsiler, transperineal iğne aspirasyonu, parmak kılavuzluğunda transrektal ve perineal biyopsi gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Ultrasonografinin prostat incelemesinde kullanımıyla beraber, hiper/hipoekoik lezyon biyopsisi, loblardan biyopsi ve daha sonra kadran biyopsileri uygulanmıştır. Prostat biyopsilerinde teknik olarak dönüm noktası, Hodge ve arkadaşları tarafından 1989'da tanımlanan sekstant biyopsidir. Bu teknikte TRUS kılavuzluğunda prostatın parasagittal düzleminde sistematik olarak 6 kor biyopsi (sağ ve soldan olmak üzere taban, orta ve apeks) alınmakta ve ek olarak ultrasonografide görülen hipoeoik alanlar örneklenmektedir.

Klasik 6 kor biyopsi yöntemiyle kanser saptanmayanların tekrar biyopsilerinde ortalama %20 oranında prostat kanseri saptanması, bu yöntemin yeterliliğinin sorgulanmasına neden olmuştur. Günümüzde kullanılan tekniklerin hemen hepsi klasik sekstant biyopsiyi temel almakta olup, kılavuzlarda ilk biyopsi için önerilen kor sayısı 10-12 arasındadır. İzole transizyonel zondan kaynaklanan kanser oranı oldukça düşük olduğundan ilk biyopsilerde transizyonel zon örnekleme önerilmemektedir. Yakalanan kanser oranlarını artırmak için kor sayılarının artırılmasının yanı sıra, daha fazla prostat dokusunu örnekleyen iğnelerin kullanımı da gündeme gelmiştir. Sıklıkla yandan kesen iğneler kullanılmaktadır. Daha fazla doku alarak kanser oranlarını artırmak için uçtan kesen iğneler geliştirilmiştir. Fakat bununla saptanan

**TABLO 1.** Raporlanan patolojiler

**TABLO 2.** Tekrar biyopsi endikasyonları



kanser oranları, yandan kesen iğnelerle yapılanlardan farklı bulunmamıştır.

### İlk Biyopsisinde Kanser Saptanmayanlarda Tekrar Biyopsi

Prostat biyopsisi yapılan hastaların patoloji örneklerinde kanser ya da kanser dışı lezyonlar raporlanabilir (Tablo 1).

İlk biyopside kanser saptanmaması hastada prostat kanseri olmadığı anlamına gelmemelidir. Kanser şüphesi devam eden durumlarda tekrar biyopsi yapılması gerekebilir (Tablo 2).

Tekrar biyopsilerde kanser riski şüpheli PRM'de %5-30, ASAP olanlarda %40, çok odaklı yüksek dereceli PİN'de %30 ve yüksek dereceli PİN odaklarının yanında saptanan atipik glandlarda %50'dir. Tekrar biyopsi gereken olgulara satürasyon biyopsisi (> 20 kor) ya da hedef lez-

yona yönelik olarak mültiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tekrar biyopsi önerilmektedir.

Tekrar biyopsilerde en önemli sorunlardan biri nerede durulması gerektiğidir. Saptanması olası klinik önemli kanser riskinin kaçınıcı tekrar biyopside azalacağını öngörmek için değişik sayılarda tekrar biyopsiler yapılmıştır (Tablo 3). İlk iki biyopside kanserlerin %90-95'i saptanabilirken; daha sonraki biyopsilerde kanserlerin lokalize, Gleason skoru düşük ve multifokalite oranı düşük olduğu dikkati çekmektedir. Yüksek risk taşıyan olgulara üçüncü ve dördüncü biyopsiler önerilmektedir. Bunun yanı sıra bazı çalışmalar, biyopsisi negatif olan erkeklerin önemli bir kısmında 7 yıllık takiplerde prostat kanseri saptandığını göstermiştir. Bu nedenle tekrar biyopsilerde kanser saptanmayan hastalar, ömür boyu prostat kanseri gelişmeyeceği algısına kapılmamaları konusunda bilgilendirilmelidir.

**TABLO 3.** Tekrar biyopsilerde prostat kanseri oranları (%)

	1. tekrar	2. tekrar	3. tekrar	4. tekrar
Djavan	10	5	4	
Keetch	19	8	7	<7
Roehl	17	14	11	9
Zackrisson	17.5	11.7	8.7	0
Durkan	21	10		
Roehrborn	23	19		
Lopez-Corona	14	4	2	

**TABLO 4.** Prostat biyopsilerinde komplikasyonlar

- Kanama (hematüri, hemozpermi, rektal kanama)
- Ağrı ve rahatsızlık
- Enfektif komplikasyonlar
- Vazovagal epizot
- İdrar retansiyonu

### Biyopsi Komplikasyonları

Poliklinik şartlarında emniyetli bir biçimde yapılan prostat biyopsilerinde işleme bağlı komplikasyonlar görülebilir (Tablo 4). En sık görülen komplikasyon kanama olup (hematüri, hemozpermi veya rektal kanama), sıklıkla müdahale edilmeden birkaç gün içerisinde kendiliğinden düzelir.

Son yıllarda prostat biyopsileriyle ilgili en dikkat çekici problem enfektif komplikasyonlardır (asemptomatik bakteriüri, bakteriemi ve ateş). Özellikle antibiyotik direnci oranlarındaki artışla beraber ciddi sepsis vakaları bildirilmektedir. Kinolon direnci saptananlarda imipenem, amikasin ve sefoperazon önerilmektedir.

### Biyopsi Korlarının Patolojiye Gönderilmesi

Alınan korların patolojiye doğru bir biçimde gönderilmesi, biyopsi tekniği kadar önemlidir. Her kor ayrı tüpe konulmalı ve tüplerin üzerine alındığı lokalizasyon belirtilmelidir. Bu şekilde inceleme yapacak patoloji uzmanı da her örneği ayrı ayrı incelemeli ve ayrı ayrı raporlamalıdır. Patoloji raporunda kor sayısı, kor uzunluğu, tümörün Gleason skoru, kanser miktarı, lokalizasyonu ve perinöral ya da seminal vezikül invazyonu hakkında bilgi verilmesi önem taşımaktadır. Bu bilgiler klinik ve biyokimyasal verilerle birleştirildiğinde tümörün klinik davranışı hakkında yorum yapılmasını sağlayacak ve yapılacak tedavi yaklaşımları için de yol gösterici olacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30.
2. Aydın S, Boz MY. Rapid changes in the incidence of urinary system cancers in Turkey. *Turk J Urol*. 2015;41(4):215-203.
3. Fandella A, Scattoni V, Galosi A, Pepe P, Fiorentino M, Gaudiano C, et al. Italian Prostate Biopsies Group: 2016 Updated Guidelines Insights. *Anticancer Res* 2017;37(2):413-24.
4. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of prostate. *J Urol* 1989;142:71-4.
5. Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol*. 2013;64(3):347-54.
6. Davis M, Sofer M, Kim SS, Soloway MS. The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique. *J Urol* 2002;167:566-70.
7. Noguchi M, Matsuoka K, Koga H, Kanetake H, Nakagawa M, Naito S. A questionnaire survey of patient preparation and techniques for prostate biopsy among urologists in the Kyushu and Okinawa regions of Japan. *Int J Clin Oncol* 2006;11:390-5.
8. Leippold T, Preusser S, Engeler D, Inhelder F, Schmid HP. Prostate biopsy in Switzerland: a representative survey on how Swiss urologists do it. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:18-23.
9. Shah JB, Reese AC, McKiernan JM, Benson MC. PSA updated: still relevant in the new millennium? *Eur Urol* 2005;47:427-32.
10. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Catto JW, Dedman D, Donovan JL, Neal DE, Hamdy FC. Contribution of a single repeat PSA test to prostate cancer risk assessment: experience from ProtecT study. *Eur Urol* 2008;53:777-84.
11. Baltacı S, Suer E, Haliloglu AH, Gokce MI, Elhan AH, Beduk Y. Effectiveness of antibiotics given to asymptomatic men for an increased prostate specific antigen. *J Urol* 2009;181:128-32.
12. Ozden E, Yaman O, Goğuş C, Ozgencil E, Soygur T. The optimum doses of and injection locations for periprostatic nevre blockade for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, placebo controlled study. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2319-22.
13. Obek C, Ozkan B, Tunc B, Can G, Yalcin V, Solok V. Comparison of 3 different methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy: a prospective randomized trial. *J Urol* 2004;172:502-5.

14. Bozlu M, Atici S, Ulusoy E, Canpolat B, Cayan S, Akbay E, Schellhammer PF, Oral U. Periprostatic lidocaine infiltration and/or synthetic opioid (meperidine or tramadol) administration have no analgesic benefit during prostate biopsy. A prospective randomized double-blind placebo-controlled study comparing different methods. *Urol Int* 2004;72:308-11.
15. Ozden E, Gogus C, Tulunay O, Baltaci S. The long core needle with an end-cut technique for prostate biopsy: does it really have advantages when compared with standard needles? *Eur Urol* 2004;45:287-91.
16. Djavan B, Remzi M, Marberger M. When to biopsy and when to stop biopsying. *Urol Clin North Am* 2003;30:253-62.
17. Jones JS, Patel A, Schoenfeld L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galuzzi C. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol* 2006;175:485-8.
18. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic performance of prostate imaging reporting and data system version 2 for detection of prostate cancer: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Urol*. 2017 Feb 11. pii: S0302-2838(17)30067-2. doi: 10.1016/j.eururo.2017.
19. Efesoy O, Bozlu M, Cayan S, Akbay E. Complications of transrectal ultrasound-guided 12-core prostate biopsy: a single center experience with 2049 patients. *Turk J Urol*. 2013;39(1):6-11.
20. Kandemir O, Bozlu M, Efesoy O, Guntekin O, Tek M, Akbay E. The incidence and risk factors of resistant *E. coli* infections after prostate biopsy under fluoroquinolone prophylaxis: a single-centre experience with 2215 patients. *J Chemother*. 2016;28(4):284-8.
21. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52.

# Prostat Kanserinde Multiparametrik MR Eşliğinde Biyopsi, Tanı, Evreleme ve Takipteki Yeri

# 27

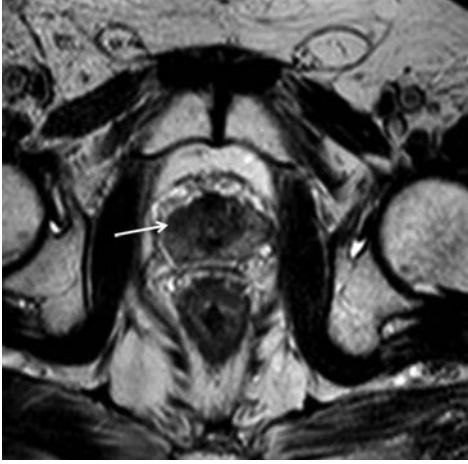
Işıl Başara AKIN, Yiğit AKIN, Yılmaz ASLAN

Prostat kanseri tüm dünya'da ileri yaşlardaki erkeklerde en sık görülen solid organ kanseridir. Tarama testleri erken tanıya yardımcı olabilmektedir. Tarama testleri sonucunda güncel standart tanı yöntemi ise transrektal ultrason eşliğinde yapılan prostat biyopsisidir. Biyopsi sonucunda tümör saptanmayan fakat risk faktörleri mevcut ve tarama testleri ile şüpheli durumlarda son zamanlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) eşliğinde biyopsiler önerilmektedir. Prostat kanserinin saptanmasında, mevcut MRG görüntüleme yöntemleri arasında en iyisi ise dinamik kontrastlı MRG, difüzyon ağırlık görüntüleme ve manyetik rezonans spektroskopisi gibi fonksiyonel sekansları içeren multiparametrik manyetik rezonans görüntülemesidir (Mp-MRG). Bu yöntemler ile lezyon boyut, genişlik, kontrastlanma özellikleri, görünür difüzyon katsayısı değerleri ile biyolojik içeriği konusunda bilgi elde edilmesi ve hastalıkta bazı risk sınıflandırmaları yapılması mümkündür. Anatomik ve fonksiyonel MRG sekanslarının ayrı ayrı veya kombine olarak kul-

lanılması ile farklı doğruluk oranları tanımlansa da, Mp-MRG ile kanserin konumlandırılması ve lokal evrenmesi konularında değerli bilgiler elde edilmektedir. Ek olarak alınan MRG görüntüleme, hastalığın evrelemesi, lokal yayılımı ve lenf bezi metastazlarının belirlenebilmesinde önemli bir role sahiptir. Mp-MRG bulgularının değerlendirilmesinde ürologların eğitimi ve deneyim kazanması önemlidir. Bu bölümde, prostat kanserinde uygulanan Mp-MRG temellerinin tanımlanması, ek olarak, Mp-MRG'de kullanılan her bir MRG tekniğinin klinik uygulamaları, sınırlılıkları; tümör tanısı, lokalizasyonu, evrenmesi ve izlemi üzerine katkılarının güncel literatür eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 1. Giriş

Prostat kanseri tüm dünyada ileri yaşlardaki erkeklerde en sık görülen solid organ kanseridir. Nüfusunda ileri yaşta erkek oranı yüksek olan özellikle gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık



**Resim 1.** Aksiyel T2-ağırlıklı sekansa, sağda periferel zonda fokal düşük sinyal gösteren tümör (beyaz ok).

problemdir. İnsidansı Kuzey ve Batı Avrupa'da en yüksektir ancak Doğu ve Güney Avrupa'da da insidansında artış izlenmektedir. Hastalık organa sınırlı olduğunda başarılı tedavi ve kür şansı yüksektir. Ancak ileri evre olgularda tanı ve tedavi, yüksek mortalite, morbidite ve tedavide yüksek maliyete sebep olabilir. İleri evrede de zayıf sağ kalımla sonuçlanabilir. Prostat spesifik antijen (PSA) ile tarama uygulamasının gelişip yayılmasıyla prostat kanseri tanısında artış izlenmiştir. Prostat kanserine bağlı ölüm oranının, 2000 yılının başından başlayarak azaldığı tartışmasızdır. Bu durum muhtemelen, ileri hastalık için PSA taraması, gelişmiş tanı ve erken evrede hastalığın başarılı cerrahi tedavisinin bir sonucudur.

Prostat kanseri tanısı; PSA, rektal muayene ve transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde çoklu prostat biyopsinin kombinasyonuna dayanır. TRUS özellikle histopatolojik tanıya ulaşılmasında katkıda bulunsa da önemli ölçüde yanlış negatiflik oranına sahiptir. Bu yöntemle, prostatın tamamı görüntülenemeyebilir ve var olan tümör biyopsi şablonu içerisinde olsa bile gözden kaçabilir. İleri görüntüleme yöntem-

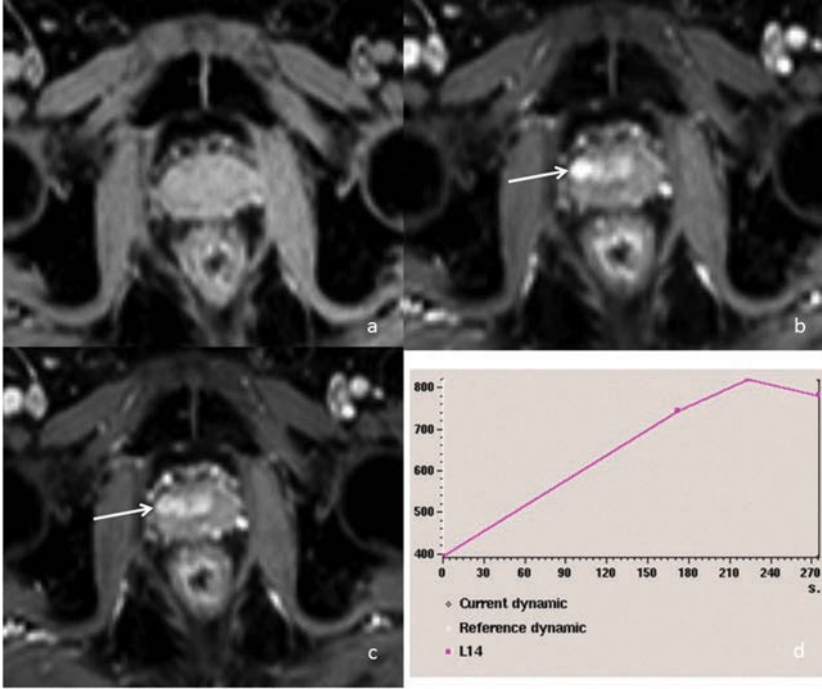
leri, biyopsileri sınırlandırması ve daha fazla hedefe yönelik biyopsilere olanak sağlaması ile taramada büyük bir rol oynayabilir. Prostat kanserinin kesin belirlenmesi, seçilmiş olgularda aktif izlem veya aktif tedavi uygulanmasına ilişkin, karar vermede de potansiyel olarak yardımcı olabilir. Radyolojik tanı yöntemleri içerisinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hastalığın evrelemesinde, lokal yayılım ve lenf bezi metastazlarının belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. Konvansiyonel MRG prostat dokusu ve prostat kanseri için anatomik bilgi edinmemizi sağlar. Ancak kitlelerin fonksiyonel bilgilerinin de sağlanması MRG ile gerçekleştirilebilir. Fonksiyonel bilgiler prostat kanser tanısının doğruluğunu arttırabilir. Bu amaç için anatomik T1A ve T2A sekanslarına dinamik kontrastlı MRG, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) gibi fonksiyonel sekanslar eklenir. Anatomik sekanslara en az iki fonksiyonel sekansın eklenmesi ile gerçekleştirilen görüntüleme multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (Mp-MRG) olarak adlandırılır. Mp-MRG, prostat kanser tanısında, lokalizasyonunun saptanmasında ve evrelenmesinde büyük katkı sağlar.

Bu bölümde, prostat kanserinde uygulanan Mp-MRG'nin temellerinin tanımlanması, yöntemde kullanılan her bir MRG tekniğinin klinik uygulamaları, sınırlılıkları ve tümör tanısı, lokalizasyonu, evrelemesi ve izlenmesi üzerine katkılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. Manyetik rezonans görüntüleme

MRG, kanserin lokal evrelenmesinde ve tedavi planlamasında kullanışlı bir yöntemdir. Görüntüleme genellikle pelvik faz dizilimli sarmallarla gerçekleştirilir. Barsak hareket artefaktını engellemek için incelemeden 1 gün önce sıvı diyet önerilir. Tercihen en az 1.5 Tesla cihazlarda endorektal sarmal kullanımı yüksek çözünü-





**Resim 2.** Aksiyel dinamik kontrastlı yağ baskılı T1-ağırlıklı sekansa, **a.** Pre-kontrast ilk görüntü, sağda tümör lokalizasyonunda silik sınırlı, yüksek sinyal izlenmektedir. **b-c.** Dinamik kontrastlı görüntülerde tümörde kontrastlanma izlenmektedir (beyaz ok). **d.** Kitleden elde edilen sinyal intensite eğrisinde, hızlı wash-out'un izlendiği, malign karakterde eğri elde edilmiştir.

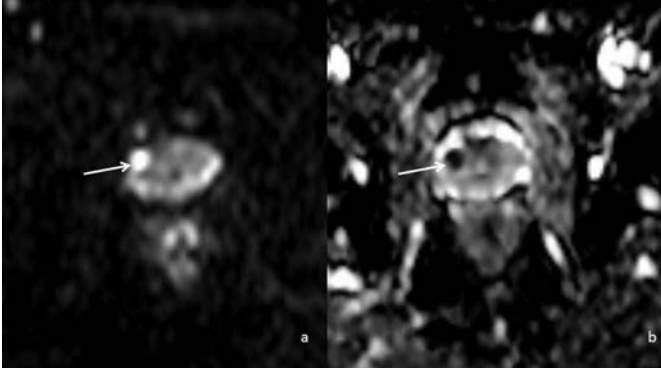
lülükü görüntü elde etmeyi sağlar. Ek olarak ileri görüntüleme yöntemlerinin (DAG -MRS) uygulanmasını da sağlar.

Metastatik hastalığının göstergesi olan pelvik ve retroperitoneal büyümüş lenf bezlerine ek olarak kemik metastazları ve renal obstrüksiyon da MRG ile görüntülenebilir.

Mp-MRG, diğer görüntüleme teknikleri ile karşılaştırıldığında, daha üstün bir görüntüleme yöntemidir. Üç boyutlu görüntüleme ve artmış kontrast çözünürlüğü sayesinde prostat bezinin en iyi anatomik görüntülenmesini sağlar. Mp-MRG yönteminin gelişmesiyle MRG'nin prostat kanserindeki rolü, bölgesel evrelemeden çıkıp hastalığın tedavi edilebilir evrede saptanması ve lokalize edilmesini sağlamıştır. Yüksek alan gücüne sahip miktatısların (3

Tesla) ve koillerin (endorektal coil) kullanıma girmesi ile çözünürlük, kontrast ve/veya hızın artırılmasında kullanılabilen, daha yüksek sinyal gürültü oranları ile sonuçlanmıştır. Nihayetinde, prostat içerisindeki tümör odağının belirlenmesinde, MRG'nin diğer teknikleri geride bırakmasını kaçınılmazdır. Son zamanlarda, prostat MRG'sinde en optimal teknik, anatomik ve fonksiyonel sekans serilerini içeren, multiparametrik yaklaşımı içermektedir.

MRG anatomik bilgi ve fonksiyonel doku bilgisi alınmasını sağlar. Tanıda doğruluğu arttırmak için, Mp-MRG'de, anatomik T1 ağırlıklı (A) ve T2A sekanslar ve dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (Dk- MRG), DAG ve MRS gibi fonksiyonel MRG incelemeleri kombine olarak kullanılır. T2A görüntülemeye



**Resim 3.** b 1000 değerli difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme **a.** Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, tümör lokalizasyonunda sinyal artışı izlenmektedir (beyaz ok). **b.** ADC haritasında, bu alanda sinyal azalması bulunmaktadır (beyaz ok). Görünüm difüzyon kısıtlılığı ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir ve bu bulgu da maligniteyi desteklemektedir.

eşlik eden iki adet fonksiyonel tetkikin varlığı, bu incelemenin Mp-MRG olarak adlandırılması için yeterlidir.

### 2.1. Anatomik sekanslar

Prostatın zonal anatomisi en iyi MRG ile demonstrate edilir. T2A sekanslarda, normal prostat, yüksek sinyalli periferal zon- yüksek su içeriğine bağlı- ve düşük sinyalli santral zon olarak iki zona ayrılır. Prostat kanserinde T2A görüntülerde periferal zon genellikle hipointens olarak izlenir. Ancak bazı kanserler izointens olabilir ve konvansiyonel MRG'de saptanamayabilir. Kronik prostatit, atrofi ve kalsifikasyonlarda da periferal zonda düşük sinyal izlenebilir ve bu durum da yanlış pozitifliklere yol açabilir. Biyopsiye sekonder hemoraji alanları T2A görüntülerde tümör açısından yanlış tanılarına neden olabilir. Bu durumlarda T1A sekanslar tanıda yardımcıdır. T1A sekans tanıda sınırlı değere sahiptir, çünkü tümör odağını veya zonal anatomiyi betimleyemez. T1A görüntüleme biyopsi ilişkili kanamanın belirlenmesinde yararlıdır. Bu durumlarda tanı karmaşasının engellenmesi için ideal olarak MRG biyopsiden en az 8 hafta sonra uygulanmalıdır.

MRG, lokalize hastalık progresyonu açısından orta veya yüksek riskli ve radikal tedavi için değerlendirilecek hastaların tanısında önemlidir. MRG ile direkt ekstrakapsüler tümör

uzanımı veya seminal vezikül invazyonunun dışlanması saptanabilir. Hastalığın lokal yayılımının net olarak görüntülenmesi tedavi planlamasında önemlidir. Ekstrakapsüler yayılım, periprostatik yağ doku içerisine veya seminal veziküllere (T3b), prostatın kapsülü boyunca uzanan anormal düşük sinyalli kitleler şeklinde izlenir. Ek olarak retroprostatik açıda kayıp ve retraksiyon veya prostat kapsülünde taşma gözlenebilir.

Prostat Mp-MRG'nin anatomik sekansları, T1A ve T2A MRG'dir. Yüksek uzaysal çözünürlüklü T2A sekanslar endorektal ve/veya faz dizilimli pelvik koillerle elde edilir ve ayrıntılı prostat anatomisini saptanmasında kullanılır. Tümörlerin, zonal anatominin, kapsülün, damar-sinir demetinin, anterior fibröz stromanın ve seminal veziküllerin görüntülenmesinde en yüksek yumuşak doku çözünürlüğü sağladığından dolayı, Mp-MRG'nin "dayanak noktası" olarak kabul edilmektedir. T1A görüntüler, prostatın anatomik ayrıntısının saptanmasında düşük tanısal katkıya sahiptir. T2A görüntüler konvansiyonel incelemede olduğu gibi özellikle lokal hastalık yayılımı, seminal vezikül invazyonunun yüksek çözünürlükle saptanmasını sağlar.

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve santral-transisyonel zon yerleşimli tümör T2A görüntülerde benzer sinyal özellikleri gösterdiğinden tanıda zorluklara yol açabilir. Ancak T2A görün-

tülerde homojen düşük sinyal, düzensiz, irregüler kenar özellikleri şüpheli lezyonlar, üretra veya anterior fibromusküler stroma invazyonu ve lentiküler şekil transisyonel zon tümörlerinin ayrımını sağlar.

T1A ve T2A sekansların kombine kullanılması klinik prostat kanser şüpheli olgularda prostatın anatomik yapılarının ve biyopsi sonrası olası hematoma artefaktlarının değerlendirilmesini sağlar.

## 2.2. Fonksiyonel sekanslar

Fonksiyonel MRG sekansları; Dk-MRG, DAG ve MRS'yi içerir

### 2.2.a. Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme

Prostat glandı içerisindeki vaskülarite ve permeabilite değişikliklerini tanımlamayı amaçlayan tekniktir. Prostat kanseri dokusunda izlenen anarşik, etkisiz ve yüksek geçirgenlik gösterebilen anjiyogenez, lokal hipoksi veya besin eksikliği varlığında ortaya çıkan vasküler büyüme fakörü salgılanması ile uyarılır. Prostat dokusunda vasküler karakteristiklerin değişmesi Dk- MRG ile demonstre edilir. Bu teknik, gadolinyum (Gd) şelatları içeren kontrast maddenin tümöral doku tarafından hızlı alınması, tümörün yüksek kontrastlanması ve hızlı yıkamasına dayanır. Bu bulgu tümöral dokunun tipik farmakokinetik özelliğidir. Konvansiyonel kontrastlı incelemede, prostat dokusunun difüzyon kontrastlanmasından dolayı, pre- ve post-kontrast görüntüler tanı için yetersizdir.

Dk- MRG, kontrast madde uygulanmasından (2-4 mL/sn) önce ve sonra hızlıca tüm prostatı görüntüleyen yüksek zamansal çözünürlüklü T1A sekansların kullanılması ile elde edilir. Bu hızlı sekanslarla, tümör dokusuna ait farmakokinetik kontrastlanma parametrelerin belirlenmesi sağlanır. T1A Dk-MRG'de sinyal

intensite değerlendirilmesi kalitatif, semikantitatif veya kantitatif olarak gerçekleştirilebilir. Farmakokinetik eğriler, Gd konsantrasyon değerlerine dönüştürülebilir. Gd-zaman eğrileri, kontrast maddenin, damar kompartmanından tümör interstisyumuna transendotelial geçişi (Ktrans), kontrast maddenin ekstraselüler boşluktan geri plazmaya ters transport parametresi (kep), tüm doku hacmine oranla plazma hacminin fraksiyonu (fpV) ve tümörün ekstraselüler fraksiyonu (Ve) gibi çeşitli kantitatif geçirgenlik parametreleri elde etmek için, iki-kompartmanlı bir modele matematiksel olarak uydurulabilir.

Prostat kanseri, normal prostat dokusuna göre erken ve hızlı kontrastlanır ve yüksek konsantrasyonda kontrastlama sağlandıktan sonra erken yıkanma gösterir. Prostat kanserinin bu özelliği Dk-MRG'yi prostat kanserinin lokalizasyonu için duyarlı teknik haline getirir.

Dk-MRG'nin kısıtlılıklarından biri kanserin, periferel zonda yer alan kronik prostatitten ve transisyon zonunda bulunan yüksek vaskülarizasyonu olan BPH nodüllerinden ayrımıdır. Diğer kısıtlılıklar, kullanılan cihazlarda kalibrasyon ve analiz için kullanılan programlarda tam standardizasyon olmaması veya incelemenin uygulama protokollerinde konsensüs sağlanamamasıdır.

Mp-MRG'de kullanılan fonksiyonel sekanslarda kullanılan en önemli inceleme Dk-MRG'dir. Dk-MRG'nin yüksek duyarlılığı potansiyel tümör yerleşiminin önceden değerlendirilmesinde kullanılabilir. Diğer fonksiyonel MRG tekniklerinin Dk-MRG'ye eklenmesi, prostat kanserinin lokalizasyonunun saptanmasında özgüllüğü artırır.

### 2.2.b. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

DAG, serbest suyun dokular içerisindeki difüzyonunu ("Brown hareketini") değerlendirir. Bu teknik ilk olarak akut serebrovasküler iskemi-

nin erken tanısında kullanılmıştır. Günümüzde onkolojik görüntülerde de DAG kullanımı yaygınlaşmıştır. Tümör gibi hücresel elemanların yoğun olduğu dokularda suyun geçirgenliği hücre zarları tarafından engellenir bu durum sınırlı su difüzyonuna sahiptir ve sonuçta difüzyonda azalma yani kısıtlılık oluşur. DAG'de kantitatif değer, b değeri ve görünür difüzyon katsayısı – Apperent Coefficient Diffusion (ADC) ile ölçülür ve ADC'yi yansıtan parametrik bir harita olarak göz önüne serilir. Difüzyon ağırlığı miktarı b değeri tarafından açıklanır, ADC de puls zamanları arasındaki su moleküllerinin hareketini yansıtır. Çünkü ADC su moleküllerinin hareket ettiği akımı ve mesafeyi kantifiye eder. Hem kapiller perfüzyon hem de difüzyon karakteristiklerini gösterir. Prostat kanseri için, b değerleri 500 ve 800 sn/mm<sup>2</sup> arasındadır. Prostat kanseri saptanmasında 1000 ve hatta 2000 gibi b değerleri doğruluğu arttırabilir. Özellikle transisyonel zonda yer alan tümörel doku veya BPH'nin ayırımında yardımcı olabilir. Zengin tübüller içeren prostatın periferel zonunda izlenen sağlıklı prostat dokusu suyun difüzyonuna izin verir. Bu alanda ADC değeri yüksektir. Prostat kanseri, normal dokuyu yıkar ve bezin kanallarını invaze eder. Sağlıklı dokuya oranla yüksek selülariteye sahiptir. ADC haritalarında, prostat kanserinde çevre normal dokuya oranla sıklıkla düşük ADC değeri izlenir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, 3T cihazlarla yapılan DAG'de elde edilen düşük ADC alanlarında izlenen yüksek hücresel dansite ve radikal prostatektomi spesimenlerinin körele olduğu gösterilmiştir.

### 2.2.c. Manyetik Rezonans Spektroskopisi

MRS, dokularda izlenen farklı rezonans frekansı gösteren kimyasal içeriğinin ortaya konmasında kullanılan görüntüleme yöntemidir. MRS ile prostat dokusunun bileşiminde olan sitrat,

kolin ve kreatinin gibi metabolitleri ortaya koyar. Her bir metabolitin MRS ile ölçülebilen karakteristik rezonans frekansları vardır. Normal prostat dokusunda yüksek konsantrasyonda sitrat, düşük konsantrasyonda kolin içerir. Ancak prostat kanserinde kolin seviyeleri artarken sitrat seviyeleri düşer. Kolin/sitrat oranı malignitenin tanımlanması için kullanılabilir. MRS ile Mp-MRG kombinasyonu tümörün duyarlılığının arttırılmasında ve tümörün saptanmasında yardımcıdır.

### 3. Kombine Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

Fonksiyonel MRG sekanslarının hem tanıya olumlu katkıları ve teknik eksiklikleri bulunduğundan doğru tanıya ulaşmak için bu sekansların kombine kullanıldığı tekniklerle görüntüleme yapılır. Prostatın Mp-MRG incelemesi, T1A, T2A ve fonksiyonel sekanslardan herhangi birinin kombine kullanılmasına dayanır. Çeşitli MRG protokollerinin ve kombinasyonunun bulunmasından dolayı doğru tanıya ulaşmak için kullanılacak yöntemlerin tanımlandığı kılavuzlar ve kurallara gerek duyulmuştur. Buna göre Mp-MRG incelemenin uygulanacağı endikasyonlar da ortaya koyulmuştur. Klinik olarak prostat kanseri bulguları olan ancak birden çok sayıda biyopsi yapılmasına rağmen histopatolojik tanı alamayan hastalarda özellikle transisyonel zon kanserinde tanısal olarak yüksek katkı değerine sahip olabilir. Bu hastalarda özellikle transisyonel zon kanserleri için yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçları olan T2A ve Dk-MRG sekanslarına ek olarak DAG (yüksek b değerli)'nin eklenmesi özellikle güç olgularda tanısal katkı sağlamaktadır.

Klinik endikasyon olarak aktif izlem veya fokal tedavi ihtiyacı olan hastalarda, tümörün evresinin ve agresifliğinin değerlendirilmesinde endorektal koil, difüzyon ve/veya spektroskopiyi içeren Mp-MRG sekansları kullanılabilir.

Mp-MRG'nin optimal gücü çeşitli tekniklerden elde edilen bilginin kombinasyonu ile sağlanır. İki veya daha fazla multiparametrik imajların tek bir görüntüde değerlendirilmesini sağlayan bilgisayar programları, anatomik ve fonksiyonel bulguların entegre edilmesini sağlar. Bilgisayar yardımlı tanı gibi destekleyici tekniklerin geliştirilmesi ile karmaşık bilgilerden tanısıl bilgiler alınmasını sağlar. Ayrıca, radyologların eğitimi, tecrübesi ve dedike olması Mp-MRG'den elde edilen bulguların doğru yorumlanması için gereklidir. Mp-MRG protokolü, T1A ve T2A MRG, DAG ve Dk-MRG'nin kombinasyonunu içerir. Tarama ve lokalizasyon endikasyonları için, faz dizilimli koillerin kullanılması yeterli iken, evreleme endikasyonu için endorektal koil kullanılabilir.

#### 4. Manyetik Rezonans Görüntüleme Kılavuzluğunda Biyopsi

Sistemik rastgele prostat biyopsisi yanlış prostat kanser tanısı ve Gleason skorunun evrelemesine neden olabilir. Transrektal manyetik rezonans (TRMR) kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisi prostat kanseri tanısının geliştirilmesini sağlamıştır. Çünkü, Mp-MRG ile kanser açısından şüphelenilen alana hedeflenen biyopsi gerçekleştirilebilir. Bu tekniğin fazla yaygın olmaması ve uygulamanın uzun sürmesi nedeniyle, bu yöntem daha önceden birden fazla biyopsi uygulanan, risk faktörleri devam eden ancak tanı alınmayan olgularda tipik olarak kullanılır. TRMR kılavuzluğunda (1.5 Tesla) uygulanan biyopsi kanser tanısının artırılmasını sağlamıştır (%38-%59). Sistemik rastgele prostat biyopsisinde bu oranlar ilk biyopside %22-%29, ikinci biyopside %10-%17 arasındadır.

TRMR kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisinin bir kısıtlılığı Mp-MRG'nin ve biyopsinin ayrı seanslarda uygulanmasıdır. Diğer bir kısıtlılık ise biyopsi sırasında oluşan hareket artefaktıdır.

MRG bulguları ek olarak TRUS ile yapılan biyopsilere kılavuzluk yapması için de önemlidir. Bu olgularda %25-%55 oranında tanı değerlerine sahiptir.

Ek olarak, radikal prostatektomi ve TRMR kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisinin sonucundaki Gleason skorunun uyumluluğu artmıştır.

TRMR kılavuzluğundaki biyopsi prostat kanser tanısının oranını artırır. Ancak ulaşılabilirliği sınırlıdır ve işlem uzun sürer. Ayrıca TRMR kılavuzluğunda prostat biyopsisinin tedavisi öncesinde Gleason skorunun doğru saptanmasında da umut vaat eden bir yöntemdir.

### 5. Klinik uygulamalar

#### 5.1. Tanı

Dk-MRG, DAG ve MRS gibi Mp-MRG sekansları prostat kanser tanısına önemli katkı sağlar. Bu MRG tekniklerinden alınan bulguların, PSA değerlerine oranla daha yüksek özgüllüğe sahip olmasından dolayı bu yöntemin kullanılması gereksiz sistemik rastgele biyopsilerin uygulanmasını, tanı ve tedavide gecikmelere yol açmasını önler.

Mp-MRG, tek başına T2A görüntülerin kullanıldığı yöntemle karşılaştırılınca potansiyel olarak kanser tanısında doğruluğunun artırılmasını sağlar.

İn Bore Mp-MRG ile gerçek zamanlı prostata yönelik hedefleme yapılabilir. Yazılım bazlı bir takım cihazlar Amerikan gıda ve ilaç dairesi tarafından onaylanmıştır ve bu cihazlar eşliğinde biyopsiler ise daha kolay kullanım ve öğrenme ile öne çıkmaktadırlar. Bu cihazlar ile yapılan Mp-MRG eşliğine biyopsinin klinik anlamlı prostat kanserinin belirlemede daha anlamlı olduğu rapor edilmektedir (54). Ouzzane ve ark. Prostat kanseri belirleme ve uygun tedaviyi planlama için Mp-MRG eşliğinde biyopsi faydalarını belirtmişlerdir.

## 5.2. Tümörün Lokalizasyonu ve Evrelemesi

Mp-MRG'nin en önemli endikasyonu tümörün lokalizasyonunun saptamasıdır. Prostat kanserinin yerinin saptanması, MR kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisinin doğru hedeflenmesini sağlar. Lokalizasyonunun saptanması tümörün evrelenmesinde de yardımcıdır. Çünkü prostat kanserinin nörovasküler demete yakınlık derecesinin belirlenmesi ile sinir koruyucu cerrahi planlanabilir. Tümör lokalizasyonunun saptanmasının diğer önemli bir sonucu da radyoterapi ve minimal invaziv fokal tedavilerin planlanmasıdır. Apikal bölge tümörleri haricinde, rektal tuşe ve sistematik rastgele biyopsi ile karşılaştırıldığında prostat kanserinin MRG ile saptanması daha doğru bir sonuç verir. Endorektal koille yapılan MRG'de T2A sekansa duyarlılık %54-%91 ve özgüllük %27-%91 arasında değişir. Anatomik T2A sekanslarla karşılaştırıldığında, Dk-MRG ile tümör lokalizasyonunun doğruluğu %69-%72'den, %72-%91 oranına artmıştır. DAG görüntüleme eklendiğinde duyarlılık %81 olarak saptanmıştır. MRS, prostat kanser lokalizasyonunda anatomik T2A görüntülerle karşılaştırıldığında yüksek doğruluk (%68-%99), düşük duyarlılık (%25-%80) değerlerine sahiptir.

## 5.3. Prostat Kanseri Agresifliğinin Değerlendirilmesi

Prostat kanseri Gleason skoruna (prostataktomi materyalinin Gleason derecesi veya prostat biyopsi materyalinin Gleason derecesi) göre agresifliği ön görü oluşabilir. T2A MRG'de izlenen sinyal intensite değişiklikleri ve prostat kanserinin saptanma oranları, tümörün agresifliği ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, düşük dereceli tümörler %43 oranında, yüksek dereceli tümör %79 oranında saptanmıştır. Diğer bir retrospektif çalışmada da, yüksek Gleason

skoru olan hastalarda, T2A görüntülerde, tümörün sinyalinin kas doku sinyaline oranı düşük bulunmuştur. Geniş hasta serili, 220 hastayı içeren bir çalışmada, T2A MRG ve MRS bulgularıyla Gleason skoru karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da kolin-kreatinin/sitrat oranı, Gleason skoru ile ilişkili bulunmuştur. DAG ve ADC değerleri kanserin agresifliğinin saptanması için de umut vericidir.

## 5.4. Aktif İzlem

Düşük dereceli kanserler, tedavi ertelense de hızlı progresse olmadığından aktif izlem protokollerinin uygulanması yaygınlaşmıştır. Mp-MRG, aktif izlem için kanser evrelenmesi ve karakterizasyonunu sağlayarak hasta seçiminde yardımcı olur. Aktif izlem için standardize edilmiş bir takip protokolü yoktur fakat yıllık olarak uygulanan US eşliğinde biyopsi kullanılmaktadır. Burada tabii ki standart biyopsiler yapılmaktadır fakat Mp-MRG eşliğinde sadece şüpheli alanlardan biyopsi almak yolu ile standart biyopsinin komplikasyonlarında kaçınmak daha mantıklı olabilir. Bu durum günümüzde hastanın durumu ve işlemi yapacak kliniğin olanaklarına bağlıdır.

## 6. Sonuç

Değişik klinik prostat kanser endikasyonları için MRG doğruluğunu arttırmak için Mp-MRG'de bir veya daha fazla fonksiyonel MRG teknikleri T2A görüntülerle kombine olarak kullanılmalıdır. Ancak, değişik teknikler, çekim protokolleri ve farklı cihazların kullanıldığından Mp-MRG protokolleri için spesifik klinik endikasyonlar halen eksiktir.

Prostat kanserinin klinik değerlendirilmesi için önerilen minimum Mp-MRG protokolleri, T1A ve T2A görüntülerin DAG ve Dk-MRG ile kombinasyonunu içerir. T1A ve T2A görüntüler anatomisinin değerlendirilmesinde kullanılmalıdır. Dk-MRG, potansiyel prostat kanser lokalite

zasyonunun saptanmasında yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak, Dk-MRG uygulanması ve analizi için tam bir standardizasyon bulunmamaktadır. DAG ve MRS kesin fonksiyonel MRG teknikleridir ve tanıda doğruluğu arttırmak için değişik endikasyonlarda eklenebilir. DAG en kullanışlı ve basit fonksiyonel tekniktir ancak hareket ve saseptibilite artefaktları sık izlenir. MRS de DAG gibi fonksiyonel bir sekanstır ve prostat kanser agresifliğinin saptanması için kullanılabilir. Uzmanlık ve uzun görüntüleme zamanları MRS'nin klinik uygulanabilirliğini sınırlandırmıştır.

Genellikle, T2A görüntülere fonksiyonel MR tekniklerinin eklenmesi, sadece T2A MRG sekansının kullanıldığı görüntülere oranla tümörün hem lokalizasyonunu hem de lokal evrelenmesinde doğruluğu arttırır. Prostatın Mp- MRG endikasyonları içinde en önemli olan tümörün lokalizasyonunun saptanmasıdır. Prostat kanser lokalizasyonunun doğru tanımlanması prostat kanser evrelenmesinde, MR kılavuzluğunda prostat biyopsisinde ve tedavide daha doğru sonuçların alınmasını sağlar.

Halen, Mp-MRG sınırlı sayıda sayıda merkezde uygulanmaktadır. Onaylanmış kombine cihazların eğitimleri ve dağılımları eksiktir. Fonksiyonel MR tekniklerinde tecrübenin ve gerekli cihazlara ulaşılabilirliğin gelişmesi sağlandığında, prostat kanseri tanısı için Mp-MRG daha erişebilir olması sağlanır. Gelecekte prostat kanseri için kullanılacak Mp-MRG için gelişmiş bilgisayar programlarına gerek duyulmaktadır. Bu sayede görüntüleme işleminden sonra uygulanacak kolay bilgi işleme uygulamaları ve bilginin hızlı değerlendirilmesi klinisyenlere de hasta değerlendirilmesi, tanı ve tedavide büyük katkılar sağlar.

## Kaynaklar

1. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21332/full#caac21332-fig-0001> (Son erişim 11. Ağustos.2017)
2. Turkbey B, Bernardo M, Merino MJ, Wood BJ, Pinto PA, Choyke PL. MRI of localized prostate cancer: coming of age in the PSA era. *Diagn Interv Radiol* 2012;18(1):34-45.
3. Ketelsen D, Röthke M, Aschoff P, Merseburger AS, Lichy MP, Reimold M, Clausen CD, Schlemmer HP. Detection of bone metastasis of prostate cancer-comparison of wholebody MRI and bone scintigraphy [in German]. *Rofo* 2008;180(8):746-752.
4. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159(2):471-475.
5. Turkbey B, Pinto PA, Choyke PL. Imaging techniques for prostate cancer: implications for focal therapy. *Nat Rev Urol* 2009;6(4):191-203.
6. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, Scheenen TW, Vos PC, Huisman H, van Oort IM, Witjes JA, Heerschap A, Fütterer JJ. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology* 2011;261(1):46-66.
7. Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur. Urol* 2006;50(6):1163-1174.
8. Torricelli P, Cinquantini F, Ligabue G, Bianchi G, Sighinolfi P, Romagnoli R. Comparative evaluation between external phased array coil at 3 T and endorectal coil at 1.5 T: preliminary results. *J Comput Assist Tomogr.* 2006;30(3):355-361.
9. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, Khurana K, Ravizzini GC, Albert PS, Merino MJ, Choyke PL. Prostate cancer: value of multiparametric MRI imaging at 3 T for detection-histopathologic correlation. *Radiology* 2010;255(1):89-99.
10. Metin Vural, Aslı Onay, Ömer Acar, Muhittin Erol, Bülent Çolakoğlu. Prostat kanserinde multiparametrik MRG yönteminin kullanılması. *Siemens e-dergi, Radyoloji Özel Sayısı.* 2013;46-48.
11. Qayyum A, Coakley FV, Lu Y, Olpin JD, Wu L, Yeh BM, Carroll PR, Kurhanewicz J. Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *Am J Roentgenol* 2004;183(4):1079-1083.
12. Turkbey B, Choyke PL. Multiparametrik MRG ve prostat kanseri tanısı ve risk sınıflandırması. *Curr Opin Urol (Türkçe Baskısı).* 2012;22(4):310-315.
13. Akin O, Sala E, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Ishill NM, Pucar D, Scardino PT, Hricak H. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology* 2006;239(3):784-792.
14. Bonekamp D, Macura KJ. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the eva-

- luation of the prostate. *Top Magn Reson Imaging* 2008;19(6): 273-284.
15. Huisman HJ, Engelbrecht MR, Barentsz JO. Accurate estimation of pharmacokinetic contrast-enhanced dynamic MRI parameters of the prostate. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(4): 607-614.
  16. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *Eur J Radiol* 2007;63(3): 335-350.
  17. Barentsz JO, Engelbrecht M, Jager GJ, Witjes JA, de LaRosette J, van Der Sanden BP, Huisman HJ, Heerschap A. Fast dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of urinary bladder and prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 1999;10(3): 295-304.
  18. Weinmann HJ, Laniado M, Mützel W. Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1984;16(2):167-172.
  19. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, Larsson HB, Lee TY, Mayr NA, Parker GJ, Port RE, Taylor J, Weisskoff RM. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999;10(3):223-232.
  20. Franiel T, Lüdemann L, Rudolph B, Rehbein H, Staack A, Taupitz M, Prochnow D, Beyersdorff D. Evaluation of normal prostate tissue, chronic prostatitis, and prostate cancer by quantitative perfusion analysis using a dynamic contrast-enhanced inversion-prepared dualcontrast gradient echo sequence. *Invest Radiol* 2008;43(7):481-487.
  21. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(4):845-852.
  22. Schlemmer HP, Merkle J, Grobholz R, Jaeger T, Michel MS, Werner A, Rabe J, van Kaick G. Can preoperative contrast-enhanced dynamic MR imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens? *Eur Radiol* 2004;14(2) 309-317.
  23. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965;42:288-292.
  24. Jacobs MA, Ouwerkerk R, Petrowski K, Macura KJ. Diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient mapping and spectroscopy in prostate cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2008;19(6):261-272.
  25. Somford DM, Fütterer JJ, Hambrock T, Barentsz JO. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008;16(4):685-695.
  26. Kim CK, Park BK, Kim B. High-b-value diffusion-weighted imaging at 3 T to detect prostate cancer: comparisons between b values of 1,000 and 2,000 s/mm<sup>2</sup>. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(1): W33-37.
  27. Katahira K, Takahara T, Kwee TC, Oda S, Suzuki Y, Morishita S, Kitani K, Hamada Y, Kitaoka M, Yamashita Y. Ultra-high-b-value diffusion-weighted MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation in 201 cases with histopathological correlation. *Eur Radiol* 2011;21(1):188-196.
  28. Gibbs P, Tozer DJ, Liney GP, Turnbull LW. Comparison of quantitative T2 mapping and diffusion-weighted imaging in the normal and pathologic prostate. *Magn Reson Med* 2001;46(6): 1054-1058.
  29. Zehlf B, Pickles M, Liney G, Gibbs P, Rodrigues G, Kraus S, Turnbull L. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU Int* 2009;103(7):883-888.
  30. Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, Pang Y, Daar D, Benjamin C, McKinney YL, Trivedi H, Chua C, Bratslavsky G, Shih JH, Linehan WM, Merino MJ, Choyke PL, Pinto PA. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 2011;186(5):1818-1824.
  31. Wetter A, Engl TA, Nadjmabadi D, liessbach K, Lehnert T, Gurung J, Beecken WD, Vogl TJ. Combined MRI and MR spectroscopy of the prostate before radical prostatectomy. *Am J Roentgenol* 2006;187(3):724-730.
  32. Weis J, Ahlström H, Hlavcak P, Häggman M, Ortiz-Nieto F, Bergman A. Two-dimensional spectroscopic imaging for pretreatment evaluation of prostate cancer: comparison with the stepsection histology after radical prostatectomy. *Magn Reson Imaging* 2009;27(1):87-93.
  33. Coakley FV, Kurhanewicz J, Lu Y, Jones KD, Swanson MG, Chang SD, Carroll PR, Hricak H. Prostate cancer tumor volume: measurement with endorectal MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2002;223(1):91-97.
  34. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink SW, Hoskin PJ, Kirkham A, Padhani AR, Persad R, Puech P, Punwani S, Sohaib AS, Tombal B, Villers A, van der Meulen J. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011;59(4):477-494.
  35. Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SA, Huisman H, Yakar D, van Oort IM, Witjes JA, Fütterer JJ, Barentsz JO. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative



- biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol* 2010;183(2):520-527.
36. Vos PC, Hambroek T, Barentsz JO, Huisman HJ. Combining T2-weighted with dynamic MR images for computerized classification of prostate lesions. *The International Society for Optical Engineering*; 2008. p. 37-50
  37. Puech P, Betrouni N, Makni N, Dewalle AS, Villers A, Lemaitre L. Computer assisted diagnosis of prostate cancer using DCE-MRI data: design, implementation and preliminary results. *Int J CARS* 2009; 4:1-10.
  38. Vos PC, Hambroek T, Hulsbergen-van de Kaa CA, útterer JJ, Barentsz JO, Huisman HJ. Computerized analysis of prostate lesions in the peripheral zone using dynamic contrast enhanced MRI. *Med Phys* 2008;35(3):888-899.
  39. Ruprecht O, Weisser P, Bodelle B, Ackermann H, Vogl TJ. MRI of the prostate: Interobserver agreement compared with histopathologic outcome after radical prostatectomy. *Eur J Radiol* 2011;81(3):456-460.
  40. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol* 2001;166(1):104-109.
  41. Beyersdorff D, Winkel A, Hamm B, Lenk S, Loening SA, Taupitz M. MR imaging guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results. *Radiology* 2005;234(2):576-581.
  42. Engelhard K, Hollenbach HP, Kiefer B, Winkel A, Goeb K, Engehausen D. Prostate biopsy in the supine position in a standard 1.5-T scanner under real time MR-imaging control using a MR-compatible endorectal biopsy device. *Eur Radiol* 2006;16(6):1237-1243.
  43. Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M, Werner M, Wagner P, Kruck S, Claussen CD, Stenzl A, Schlemmer HP, Schilling D. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World J Urol* 2012;30(2):213-218.
  44. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* 2001;166(5):1679-1683.
  45. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002;167(6):2435-2439.
  46. Pondman KM, Fütterer JJ, ten Haken B, Schultze Kool LJ, Witjes JA, Hambroek T, Macura KJ, Barentsz JO. MR-guided biopsy of the prostate: an overview of techniques and a systematic review. *Eur Urol* 2008;54(3):517-527.
  47. Kumar V, Jagannathan NR, Kumar R, Thulker S, Gupta SD, Hemal AK, Gupta NP. Transrectal ultrasound-guided biopsy of prostate voxels identified as suspicious of malignancy on three-dimensional (1) H MR spectroscopic imaging in patients with abnormal digital rectal examination or raised prostate specific antigen level of 4-10 ng/ml. *NMR Biomed* 2007;20(1):11-20.
  48. Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, Oliveira EM Jr, Figueiredo E. Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience. *Radiology* 2005;236(3):903-910.
  49. Labanaris AP, Zugor V, Smiszek R, Nützel R, Kühn R, Engelhard K. Guided e-MRI prostate biopsy can solve the discordance between Gleason score biopsy and radical prostatectomy pathology. *Magn Reson Imaging* 2010;28(7):943-946.
  50. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Trachtenberg J, Wilson BC, Haider MA. Prostate cancer detection with multiparametric MRI: logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2009;30(2):327-334.
  51. Puech P, Potiron E, Lemaitre L, Leroy X, Haber GP, Crouzet S, Kamoi K, Villers A. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology* 2009;74(5):1094-1099.
  52. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Evans AJ, Plotkin A, Trachtenberg J, Wilson BC, Haider MA. Prostate tissue composition and MR measurements: investigating the relationships between ADC, T2, K(trans), v(e), and corresponding histologic features. *Radiology* 2010;255(2):485-494.
  53. Walton Diaz A, Shakir NA, George AK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, Rothwax JT, Stamatakis L, Hong CW, Siddiqui MM, Okoro C, Raskolnikov D, Su D, Shih J, Han H, Parnes HL, Merino MJ, Simon RM, Wood BJ, Choyke PL, Pinto PA. Use of serial multiparametric magnetic resonance imaging in the management of patients with prostate cancer on active surveillance. *Urol Oncol* 2015; 33(5): 202.e1-7.
  54. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 68(3): 438-50.
  55. Ouzzane A, Renard-Penna R, Marliere F, Mozer P, Olivier J, Barkatz J, Puech P, Villers A. Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy Improves Selection

- of Patients Considered for Active Surveillance for Clinically Low Risk Prostate Cancer Based on Systematic Biopsies. *J Urol* 2015; 194(2): 350-356.
56. Hricak H, White S, Vigneron D, Kurhanewicz J, Kosco A, Levin D, Weiss J, Narayan P, Carroll PR. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal—pelvic phased-array coils. *Radiology* 1994;193(3):703-709.
57. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, Zaloudek CJ, Nelson SJ, Carroll PR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging—clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213(2):473-480.
58. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi AT, Lockwood G, Trachtenberg J. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(2): 323-328.
59. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, Khurana K, Ravizzini GC, Albert PS, Merino MJ, Choyke PL. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection—histopathologic correlation. *Radiology* 2010;255(1):89-99.
60. Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006;241:449-45.
61. Ogura K, Maekawa S, Okubo K, Aoki Y, Okada T, Oda K, Watanabe Y, Tsukayama C, Arai Y. Dynamic endorectal magnetic resonance imaging for local staging and detection of neurovascular bundle involvement of prostate cancer: correlation with histopathologic results. *Urology* 2001;57(4):721-726.
62. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, Ruijs SH, Barentsz JO. Dynamic TurboFLASH subtraction technique for contrast-enhanced MR imaging of the prostate: correlation with histopathologic results. *Radiology* 1997;203(3):645-652.
63. Kim CK, Park BK, Kim B. Localization of prostate cancer using 3T MRI: comparison of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(1):7-11.
64. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111(1):58-64.
65. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(9):1228-1242.
66. Wang L, Mazaheri Y, Zhang J, Ishill NM, Kuroiwa K, Hricak H. Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy. *Radiology* 2008;246(1):168-176.
67. Ikonen S, Kärkkäinen P, Kivisaari L, Salo JO, Taari K, Vehmas T, Tervahartiala P, Rannikko S. Magnetic resonance imaging of prostatic cancer: does detection vary between high and low Gleason score tumors? *Prostate* 2000; 43(1):43-48.
68. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, Chen HN, Shukla-Dave A, Eberhardt S, Muruganandham M, Eborá L, Kattan MW, Reuter VE, Scardino PT, Koutcher JA. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005;234(3):804-814.
69. Kurhanewicz J, Swanson MG, Nelson SJ, Vigneron DB. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging approach to molecular imaging of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2002;16(4):451-463.
70. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, van Oort IM, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Scheenen T, Barentsz JO. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 2011;259(2):453-461.
71. Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(5):355-357.
72. Freedland SJ, Kane CJ, Armling CL, Aronson WJ, Presti JC Jr, Terris MK; SEARCH Database Study Group. Delay of radical prostatectomy and risk of biochemical progression in men with low risk prostate cancer. *J Urol* 2006;175(4):1298-1303.
73. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, Eggner SE, Eastham JA, Guilloneau BD. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 2008;180(5): 1964-1968.
74. Frye TP, George AK, Kilchevsky A, Maruf M, Siddiqui MM, Kongnyuy M, Muthigi A, Han H, Parnes HL, Merino M, Choyke PL, Turkbey B, Wood B, Pinto PA. Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Guided Fusion Biopsy to Detect Progression in Patients with Existing Lesions on Active Surveillance for Low and Intermediate Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2017; 197(3 Pt 1): 640-646.

# Prostat Kanserinde Risk Sınıflaması

# 28

Haluk ŞEN

Prostat kanseri erkeklerde Dünya genelinde en yaygın 2. sıklıkta görülen kanserdir. Gelişmiş ülkelerde prostat spesifik antijen (PSA) taraması ile prostata sınırlı kanser tanısı kısmen artmaktadır. Yeni tanı almış prostat kanseri olan erkekler için ilk tedaviyi seçmede en önemli kriterler şunlardır;

1. Hastalığın anatomik olarak yaygınlığı (tümör, nod, metastatik evresi)
2. Tümörün histolojik derecesi (Gleason skoru / grade grubu)
3. Serum PSA değeri
4. Farklı tedavi seçeneklerinin tahmini sonuçları
5. Her bir tedavi seçeneğinin potansiyel komplikasyonları
6. Hastanın genel sağlık durumu, yaş ve komorbiditiden yanı sıra hastanın bireysel tercihi

İlk değerlendirme, hastalığın boyutunu belirlemek amacıyla deneyimli bir ürolog tarafından yapılan dijital rektal muayene sonucu elde edilen klinik evreleme, tedavi öncesi serum

prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi, ilk biyopsideki Gleason skoru/derece grubu ve kanser tutulumu olan biyopsi odağı sayısını kapsamaktadır.

Görüntüleme çalışmaları (radyonüklid kemik taraması, pelvis ve abdomenin bilgisayarlı tomografi [BT] ile görüntülenmesi, multi parametrik manyetik rezonans görüntüleme [mpMRI]), başlangıçtaki klinik evrelemeye bağlı olarak, prostat dışı uzanımları, bölgesel adenopatileri ya da uzak metastazları değerlendirmek için kullanılır.

EAU prostat kanserinde risk gruplamasını; 1998 yılında D'Amico ve ark. prostat kanseri olan hastaları klinik TNM evresi, biyopsi Gleason skoru ve preoperatif prostat spesifik antijen düzeyi durumlarına göre cerrahi sonrası biyokimyasal nüks açısından düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayırmaya yarayan bir model önermektedir (**Tablo 1**).

**TNM evrelemesi ve Gleason derece grubu** — Yeni tanı alan prostat kanserinin standart evrelemesi için Amerikan Ortak Kanser Komitesi

**TABLO 1.** D'amico prostat kanseri risk sınıflaması

Tanımlama	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
PSA<10 ng/mL GS <7 cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL Veya GS=7 Veya cT2b	PSA>20 ng/mL Veya GS>7 Veya cT2c	Herhangi PSA Herhangi GS cT3-4
Lokalize			Lokal ilerlemiş

(AJCC)/Uluslararası Kanser Savaş Örgütü (UICC) kriterleri kullanılır. Bu sistemde primer tümör (T), bölgesel lenf düğümleri (N) ve uzak metastazlar (M) dahil olmak üzere hastalığın anatomik boyutu yer alır. 2010 yılındaki güncelleme ile tedavi öncesi serum PSA ve Gleason skoru/ derece grubu sisteme eklenerek, hastalar prognostik kategorilere ayrılmıştır. Her bir hasta için en uygun tedaviye karar verilebilmesi için, prognostik kategorilere ait bilgiler yaş, yaşam beklentisi, genel tıbbi durum (performans durumu ve eşlik eden hastalıklar dahil olmak üzere), semptomların varlığı/yokluğu ve hastanın tercihleri ile birlikte değerlendirilir.

En sık görülen farklılaşma paternleri için Gleason derecesi kullanılarak Gleason skoru geliştirilmiştir ve bu skorlama sistemi yeni benimsenmiş derece grup sistemi içerisinde kullanılmaktadır. Derece grup sisteminde, tümörler primer ve sekonder Gleason paternlerine göre 5 farklı kategoriye ayrılır:

1. Derece grubu 1 (Gleason skoru 3+3)
2. Derece grubu 2 (Gleason skoru 3+4)
3. Derece grubu 3 (Gleason skoru 4+3)
4. Derece grubu 4 (Gleason skoru 4+4, 3+5, ya da 5+3)
5. Derece grubu 5 (Gleason skoru 4+5, 5+4, ya da 5+5)

**Patolojik evrelemeye kıyasla klinik evreleme** — Radikal prostatektomi uygulanan hastalardan elde edilen patolojik örnekten alınan ilave bilgiler patolojik evrelemenin temelini oluşturur. Patolojik evreleme sonucunda kötü

prognozla ilişkili önemli özellikler (yüksek Gleason derecesi, ekstrakapsüler yayılım, seminal veziküllerde tutulum ya da lenf düğümü tutulumu) bulunduğu takdirde, ilave tedavi önerilebilir.

Klinik evreleme esas alınarak hastalığın boyutu ile ilgili yapılan olası hatalar Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) veri tabanında; radikal prostatektomi operasyonu geçiren 25.858 erkek hasta serisi ile gösterilmiştir. Hastaların tümünde klinik T1 ya da T2 hastalığı olup, hastaların biyopsi Gleason skorları 6 ya da 7 olarak belirlenmiştir (Derece grupları 1, 2, ve 3).

Derece grubu 1 olan hastalar için, patolojik olarak daha ileri bir hastalık (T2 sınır pozitif, T3, ya da prostatektomide T4) olma riski PSA düzeyi <10 ng/mL olan hastalarda %16 iken, PSA düzeyi 20-29.9 ng/mL olan hastalarda %39'a çıkmaktadır. Aynı zamanda, başlangıçtaki serum PSA düzeyine bağlı olarak, Gleason skorunun artma riski %43'ten %61'e yükseldiği görülmüştür.

Biyopsi Gleason skoru 7 (3+4, Derece grubu 2) olan hastalarda, daha ileri hastalık tespit etme riski %28'den (PSA <10 ng/mL) %49'a yükselirken (PSA 20-29.9 ng/mL), biyopsi Gleason skoru 7 (4+3, Derece Grup 3) olan hastalarda daha ileri hastalık görülme riski daha da yükselmektedir. Başlangıçtaki PSA düzeyine bağlı olarak, Gleason skoru ≥8 büyük olan hastalığı tespit etme düzeyi %11-19 arasında değişmektedir.

Radikal prostatektomi yerine iğne biyopsisi sonucunda elde edilen Gleason derece gru-

buyla ilişkili olası hatalar, SEER veri tabanındaki 12.459 erkek hastalık bir seride gösterilmiştir. Bu hastaların tamamında T1c ya da T2 prostat kanseri olup hastalara radikal prostatektomi uygulanmıştı. Hastaların %59'unun Gleason derecesi Grup 1 (3+3) iken, hastaların %41'inde Derece Grup 2 (3+4) idi.

Toplamda, radikal prostatektomi örneğinin patoloji sonucuna göre hastaların %34'ü daha yüksek bir derece grubunda sınıflandırıldı. Radikal prostatektomi örneğinden elde edilen sonuçlar ışığında, klinik Gleason derece grubu 1 hastalığa sahip hastaların %6'sı derece grubu 3 ya da daha yüksek dereceli bir grupta sınıflandırıldı. Klinik Gleason derece grubu 2 hastalığa sahip hastaların %4'ü ise derece grubu 4 ya da daha yüksek dereceli bir grupta sınıflandırıldı.

## ÖNGÜRÜCÜ ARAÇLAR

Tedavi öncesi klinik ve patolojik faktörlerin kombinasyonlarının kullanımı (örn. serum prostat spesifik antijen [PSA] düzeyi, Gleason skoru, klinik T evresi), patolojik evrenin ve tedavi sonucunun daha gerçekçi olarak tahmin edilmesini sağlar. Bu parametreler, 2010 yılındaki TNM derecelendirme sistemindeki anatomik derece prognostik gruplarına entegre edilmiştir. Söz konusu parametrelerin prognostik doğruluğunu arttırmaya yönelik çabalar arasında hücresel ve biyolojik verilerin dahil edilmesi, ve gen ekspresyon verilerinin kullanımı yer alır.

Tüm bu öngörücü araçlar, yalnızca geliştirildikleri popülasyonlara uygulanabilir ve hepsinin bir dış veri setinde doğrulanması gereklidir. Ayrıca, zaman içerisinde popülasyonlarda (örn. derece değişimi) veya tedavi yaklaşımlarında gözlenebilecek değişiklikler, bu araçların kullanımını sınırlayabilir. Bu bilgileri entegre etmek için birkaç farklı yaklaşım kullanılmıştır. Bunlardan en önemlileri nomogramlar ve risk tablolarıdır.

Nomogramlar daha yüksek doğruluk gibi avantajlara sahipken, risk tabloları uygulamada kolaylık sağlamaktadır.

**Nomogramlar** — Yeni tanı alan prostat kanserli hastalarda veya ilk tedavi sonrasında kullanılacak çoklu nomogramlar mevcuttur. Bu nomogramlar demografik verileri (yaş, Gleason skoru, klinik evre, tedavi planları) hesaba katarak, çeşitli klinik senaryolarda nüks veya progresyon riskini tahmin etmek için kullanılabilir. Doğrulanmış birkaç nomograma internet üzerinden ulaşılabilir:

([www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm](http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm))

([www.palpalable-prostat.blogspot.com/2007/02/prostate-cancer-calculators.html](http://www.palpalable-prostat.blogspot.com/2007/02/prostate-cancer-calculators.html))

## Tümör Hacmi ve Prognoz

Birçok klinik denemeden elde edilen bulgular kanser hacminin ölçümünün, diğer D'Amico risk kriterlerine ek olarak prognostik değer sağladığını göstermektedir. Biyopsi odaklarındaki pozitif biyopsi kor yüzdesinin (PPC), kanser hacmi yüzdesinin (PCV) ve maksimum tümör uzunluğunun (MTL) prostat kanserine özgül mortalite dahil olmak üzere klinik sonucun bağımsız öngörücüleri olduğu gösterilmiştir. Bu ölçümlerin, daha yüksek pozitif cerrahi sınır (prostat kansere özgül sağkalımın öngörücüsü) riski ile ilişkili olan tümör hacminin temsili belirteçleri olduğu unutulmamalıdır. Kaliforniya Üniversitesi tarafından geliştirilen Cancer of Prostate Risk Assessment (CAPRA) skoru; PSA düzeyi, Gleason skoru, klinik tümör evresi ve tanı anındaki yaşa ek olarak PPC'yi de içerir (**Tablo 2**). Bu tedavi öncesi tahmin aracı, erişilebilir bir araç içinde doğru risk sınıflandırması sağlamak için geliştirilmiştir.

CAPRA'de olgular 0-2 puan arasındaysa aktif izlem için uygun kabul edilmektedir. Puan 3-4 ise küratif, 5-6 ise hormon tedavisiyle desteklenen küratif yaklaşımlar ve 7-10 arasında

**TABLO 2.** CAPRA (*Cancer of the Prostate Risk Assessment*) skorumlama sistemi

Parametreler	Değer	Puan
PSA (ng/mL)	2-6	0
	6.1-10	1
	10.1-20	2
	20.1-30	3
	> 30	4
Gleason skoru (Primer/sekonder)	1-3/1-3	0
	1-3/4-5	1
	4-5/1-5	3
Klinik Evre	cT1/cT2	0
	cT3	1
Pozitif biyopsiler	<%34	0
	≥%34	1
Yaş	<50	0
	≥50	1

daysa sistemik androjen tedavisine uygun olarak değerlendirilmektedir.

CAPRA skoru, 0-10 puan skalasına sahip olup, klinik olarak lokalize prostat kanserine sahip geniş bir hasta kohortunda (10,627 erkek) doğrulanmıştır. CAPRA skoru, tedaviden ba-

ğımsız olarak kansere özgü mortaliteyi tahmin eder. Bu skor, büyük olasılıkla bugüne kadarki en doğru öngörücü aracı olsa da, ürologlar tedavi kararlarını genellikle PSA düzeyi, Gleason skoru ve klinik derece gibi daha geleneksel parametrelere dayanarak vermektedir.

## KAYNAKLAR

1. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. 2017 <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
2. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4300-5
3. Ficarra V, Novara G, Secco S et al. Predictors of positive surgical margins after laparoscopic robot assisted radical prostatectomy. *J Urol* 2009; 182: 2682-8
4. Chalfin HJ, Dinizo M, Trock BJ et al. Impact of surgical margin status on prostate-cancer-specific mortality. *BJU Int* 2012; 110: 1684-9
5. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 173: 1938-42
6. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 878-87.

# Aktif İzlem İçin Uygun Hasta Seçimi ve Sonuçları

# 29

Evren SÜER

Gözlemsel stratejiler prostat kanserinin tedavisinde eskiden beri uygulanan yöntemlerdendir. Bekle -Gör yaklaşımı prostat spesifik antijen (PSA) öncesi dönemde uygulanmaya başlamış, özellikle ileri evre hastaları hedef almıştır. Ancak aktif izlem (Aİ), PSA tarama döneminde düşük evre hastaları hedef almak üzere tasarlanmıştır. Bu tedavinin kılavuzlarda yerini almasının ana nedenlerinden bir tanesi prostat kanserinin uzun doğal seyri ve birçok hastada yapılacak tedavilerle ölüm oranında net bir azalma gösterilememiş olmasıdır. Diğer sebepler;

- Çoğunlukla prostat kanserinin erken dönemde tanı almaya başlamış olması
- Tüm definitif tedavilerin ciddi yan etkileri bulunması olarak sıralanabilir

## Hasta Seçim Kriterleri

Ancak yine de bu tedavi seçeneği için de belli kriterlerin yerine getirilmesi gerekmektedir. Bu hastaların gerekirse radikal prostatektomi (RP) ve radyoterapi (RT) gibi tedavilerin önerilebilir olması gerekmektedir. Genel kabul gören kriterler; erken evrede, iyi-orta differansiye

prostat kanseri olup, EAU (European Association of Urology) kılavuzlarına göre düşük, NCCN(National Comprehensive Cancer Network) kılavuzlarına göre çok düşük ve düşük riskli hastalar olmasıdır (**Tablo 1**). NCCN kılavuzları düşük risk grubunda ise < 10 yıl sağkalım beklentisi olanlarda bir seçenek olarak sunulabileceğini belirtmektedir. PSA seviyesi, klinik evre ve biyopsi gleason skoru (GS) ana belirleyici faktörler olsa da biyopsi kor sayısı ile yüzdesi ve PSA kinetikleri de bu değerlendirim için kullanılabilir. AUA (American Association of Urology) düşük-orta risk prostat kanserlerinde Aİ, diğer tedavi modaliteleri ile birlikte önerilebilecek seçeneklerden biri olarak sunulmuştur.

Toronto prospektif deneyimi; T1c ve 2a, PSA ≤ 10 ng/ml ve GS ≤ 6 olmasını uygun kriterler olarak bulmuştur. Özellikle > 70 yaş grubunda, GS ≤ 7(3+4) ve PSA ≤ 15 ng/ml kriterleri kullanılmıştır. Ancak 237 hastalık orta risk grubunun değerlendirilmesinde, 15 yıllık sağkalım ve metastaz gelişimi, düşük risk grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (%88 vs %96, %4,6 vs

%0,8). Bu nedenle bu grupta Aİ dikkatli tercih edilmesi gereken bir seçenek olarak sunulmuştur.

### Takip Kriterleri

Takip için kullanılan primer parametreler PSA, dijital rektal muayene (DRM) ve tekrar biyopsileridir. Erken dönemde yapılacak tekrar biyopsinin zamanlaması 6 ay ve 1 yıl arasında değişmektedir. Bu dönemde yapılacak biyopsinin asıl amacı progresyondan farklı olarak ilk biyopside gözden kaçabilecek yüksek risk kriterlerinin tespit edilmesi olmalıdır.

**PSA-** Takip aralığı Toronto tarafından 3 ayda bir kere olmak üzere önerilirken, bu aralığın 6 aya kadar çıkabileceği de belirtilmektedir. PSA ikileme zamanı (PSA-İZ), bu ölçümlerden yola çıkılarak hesaplanmalı, PSA-İZ'nin < 3 yıl olması ve PSA'nın > 10 ng/ml üzerine çıkması hastanın biyopsi ve/veya Manyetik rezonans inceleme(MRI) ile değerlendirilmesini gerektirmektedir.

**DRM-** Yıllık yapılması yönünde bir görüş mevcuttur

**Biyopsi ve MRI-** Birinci yılda tekrar biyopsi yapılması yüksek grade tümörü dışlamak için uygulanmaktadır. MRI ile düşük risk hastalarda negatif sonuçlar elde edilmesi tekrar biyopsi yerine yüksek negatif prediktör özelliği nedeniyle önerilebilirse de, bu tam olarak kılavuzlara geçmemiştir. Uygulanan bu tekrar biyopsinin ardından kontrol biyopsiler yıllıktan 3-4 yılda bire kadar önerilebilir. Biyopside GS'nun  $\geq 7$  olması, biyopsi kor sayısındaki ve yüzdesindeki artış aktif müdahale için kabul edilen ana kriterdir.

### Sonuçlar

Toronto prospektif serisinde toplam 945 hasta çoğu düşük risk olmak üzere (213'ü orta risk

hasta) 6,5 yıllık takip serisini bildirmiştir. Bu seride 5 ve 10 yıllık metastazsız sağkalım(MS) sırasıyla %96 ve %95 olarak bulunmuştur. Ancak orta risk grubunda bu değerler %91 ve %82 olmak üzere daha düşük bulunmuş, GS 7(3+4) olması özellikle olumsuz bir prediktör olarak gösterilmiştir.

John Hopkins serisinde ise; 1298 hasta, ortanca 5 yıl takip süresi ile aktif izleme alınmıştır. Düşük risk hastalarda 15 yıllık mortalite %0,4 olacak şekilde düşük bulunmuştur. Hastalarda grade progresyonu insidansı, 10 ve 15 yıllık sürede %26 ve %31 olarak tespit edilmiş, ileri yaş, PSA dansitesi ve pozitif kor sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Kesin tedaviye ise 10 ve 15 yıllık sürede %51 ve %56 hastada geçilmiş, PSA dansitesi ve pozitif kor sayısı prediktör faktörler olarak gösterilmiştir.

Aİ için yapılmış en geniş gözlemsel çalışma PRIAS çalışmasıdır. Bu çalışmada 18 ülkeden toplam 5302 hasta çalışmaya dahil edilmiş, dahil edilme kriterleri ise önceki çalışmalara benzer olacak şekilde belirlenmiştir. Hastaların %99'u GS 6 tümöre sahip ve %88'i evre T1c olarak gösterilmiştir. Hastaların %52 ve %73'ü sırası ile 5 ve 10 yıllık sürede kesin tedaviye geçmiştir. Kesin tedavi uygulanan hastaların %62'si progresyon kriterlerine dayanarak tedavi altına alınmıştır. Tedavi uygulanan hastaların 30'unda biyokimyasal rekürrens, 8 hastada ise metastaz gelişmiş ve 1 hasta ise prostat kanseri nedeni ile kaybedilmiştir.

Her ne kadar yukarıda bildirilen sonuçlar olumlu olarak görülsede de, Aİ için kesin yorum yapmamızı sağlayacak çalışmalar karşılaştırmalı çalışmalar olacaktır. Hem Scandinavian Prostate Cancer Group 4 Trial (SPCG 4) ve hem de PIVOT çalışması erken tedavi (radikal prostatektomi) ve semptomatik progresyondan sonra uygulanacak tedavileri karşılaştırmıştır. Bu çalışmalarda Aİ grupları olmasa da tedavi uygulanmayan hastalarda hastalığın seyri ve prognozu hakkında değerli bilgiler elde ede-



biliriz. SPCG 4 çalışmasında median 13 yıllık takip süresinde prostat kanserine bağlı ölüm oranı mutlak olarak %11 oranında azalmış olup RP'nin bu hastalarda sağkalımı arttırabileceği bildirilmiştir. Ancak PSA döneminde planlanmış bir çalışma olan PIVOT çalışmasında, RP ile median 10 yıllık takipte mutlak sağkalım sadece %2,9 artış göstermiş (%49,9 vs %47), bu artış istatistiksel bir anlam ifade etmemiştir. Güncel olarak Birleşik Krallık'ta yapılmış olan Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) çalışmasında hastalar Aİ, RP ve RT olacak şekilde randomize edilmiştir. Toplam randomize edilen 1643 hastadan 545'i Aİ grubuna alınmıştır. Sağkalım parametreleri median 10 yıllık süre zarfında gruplar arasında farklı bulunmamış, Aİ grubunda bu değer %98,8 olarak tespit edilmiştir. Metastaz ve hastalık progresyonu Aİ grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur.

### Progresyon Sonrası Tedaviler

Aİ uygulanması planlanan hastalara verilmesi gereken en önemli bilgilerden bir tanesi bu yaklaşımın hastalığın tehlike oluşturduğu döneme kadar tedavinin ertelenmesi olduğudur. Hastaların akıllarına takılacak en önemli sorulardan biri hastalığın gecikmesi ve sonuçların daha olumsuz olabileceğidir. Bu konuda hasta ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.

Tosoian ve ark., John Hopkins serisinde 192 hastaya RP ve RT uygulamıştır. Ortanca 2 yıllık takipte hastaların yaklaşık %10'u biyokimyasak olarak nüks etmiştir. RP yapılan hastalarda %65 hastada lokalize hastalık tespit edilmiş, hastaların %27'sinde düşük riskli bir prostat kanseri profiline rastlanmıştır. Ancak Klotz ve ark tarafından 125 hastanın RT ve RP sonuçları daha olumsuz sonuçlar göstermiş ve PSA nüks oranı %50 olarak bildirilmiştir. PRIAS çalışmasında ise %17'lik bir pT3a oranı ve %38'lik cerrahi sınır pozitifliği tespit edilmiştir. Bu bulgular değerlendirildiğinde bu hastalarda uygulanacak te-

**TABLO 1.** Hasta Seçim Kriterleri

	EAU	NCCN (Çok düşük risk grubu)
PSA	< 10 ng/ml	< 10 ng/ml
Yaşam Beklentisi	>10 yıl	≤ 20 yıl
PSA Dansitesi		< 0,15
Klinik Evre	cT1/2	cT1-2a
Gleason Skoru	≤ 6	≤ 6
Biyopsi Kor	≤ 2	≤ 2
Biyopsi Yüzdesi	≤ %50	≤ %50

davilerin erken dönemde uygulanacak primer tedavilerden farklı olmadığını düşündürmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK, Crawford ED, Grubb RL, Andriole GL. Cancer. 2016 Dec 1
2. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RC, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P. Eur Urol. 2016 Aug 25
3. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf) (Accessed on February 18, 2016)
4. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 2007; 177:2106.
5. Van der Poel H, Klotz L, Andriole G et al. Role of active surveillance and focal therapy in low- and intermediate-risk prostate cancers. World J Urol. 2015 Jul;33(7):907-16
6. Musunuru HB, Klotz L, Vespirini D, et al. Cautionary tale of active surveillance in intermediate-risk patients: Overall and cause-specific survival in the Sunnybrook experience. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl 7; abstr 163)
7. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of

- patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:272.
8. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:3379.
  9. Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, et al. A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *Eur Urol* 2016; 70:954.
  10. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:932.
  11. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:203.
  12. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415-1424
  13. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2185-90.
  14. Duffield AS, Lee TK, Miyamoto H, Carter HB, Epstein JI. J Radical prostatectomy findings in patients in whom active surveillance of prostate cancer fails. *Urol*. 2009 Nov;182(5):2274-8.
  15. Klotz L. J. Active surveillance: the Canadian experience with an "inclusive approach". *Natl Cancer Inst Monogr*. 2012 Dec;2012(45):234-41

# 'Adım Adım' Radikal Prostatektomi

# 30

Akif ERBİN, Murat BİNBAŞ

Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology; EAU) güncel prostat kanseri klavuzuna göre 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan, düşük ya da orta risk grubundaki hastalara en yüksek öneri derecesi (A) ile radikal prostatektomi (RP) önerilmektedir. Bunun haricinde RP, 10 yıl yaşam beklentisi olan lokalize-yüksek riskli ya da lokal ileri gruptaki seçilmiş hastalara multimodal tedavi çerçevesinde önerilir.

Radikal prostatektomi retropubik, perineal, laparoskopik ya da robot yardımcı laparoskopik olarak uygulanabilmektedir. İlk perineal radikal prostatektomi 1905' te Hugh Hampton Young tarafından; ilk retropubik radikal prostatektomi (RRP) 1945'de Terence Millin tarafından tanımlanmıştır. Son 30 yılda ürolojik cerrahilerde laparoskopik tekniklerin geliştirilmesi ile birlikte 1991 yılında ilk laparoskopik radikal prostatektomi; 2000 yılında ilk robotik yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi (robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy; RALRP) uygulanmıştır.

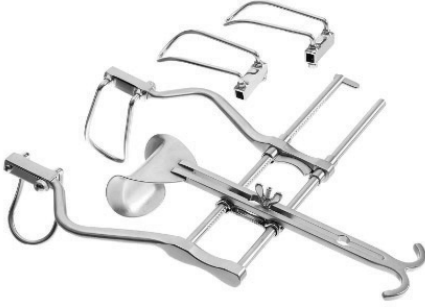
Bu bölümde RRP ve RALRP operasyon teknikleri ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

## **Retropubik radikal prostatektomi**

Retropubik radikal prostatektominin ilk tanımlanmasından sonraki geçen 3-4 dekatta ciddi kanama, çok yüksek inkontinans ve erektil disfonksiyon oranlarından dolayı hızlı yaygınlaşmamıştır. Patrick Walsh' un 1980' li yıllarda dorsal venöz kompleksi (DVC) tanımlaması, erken DVC ligasyonu ve sinir koruyucu teknikleri geliştirmesi sayesinde bu komplikasyon oranları kabul edilebilir düzeylere inmiş ve sonraki yıllarda RRP tüm dünyada hızla yaygınlaşmıştır. Günümüzde ise özellikle robotik sistemin uygulandığı gelişmiş kliniklerde RRP yerini belirgin oranda RALRP'ye bırakmıştır. Ancak robotik sistemin olmadığı ve laparoskopik tecrübenin yetersiz olduğu kliniklerde RRP halen en sık yapılan üroonkolojik cerrahilerden birisidir.

## **Operasyon öncesi hazırlık**

Radikal prostatektomi operasyonu transrektal ultrason klavuzluğunda çoklu prostat biopsisi sonrası 6-8 hafta; transüretral prostat rezeksiyonu sonrası 12 hafta ertelenir. Biopsi ya da



**Resim 1.** Balfour ekartör



**Resim 2.** Jameson açılı makas

rezeksiyona bağlı inflamatuvar yapışıklıkların oturması ve prostatın çevre yapılardan daha net ayırt edilebilmesi için bu süreler içerisinde RP yapılmaması önerilir. Bu durum özellikle sinir koruyucu cerrahi planlanan hastalarda daha önemli olmaktadır.

Antiagregan (asetilsalisilik asit, klopidogrel, tiklopidin) ilaçların operasyondan 1 hafta önce kesilmesi gerekir. Antiagregan ya da antikoagülan ilaçların kesilmesinin yüksek tromboz riski oluşturabileceği (kalp kapak replasmanı, atrial fibrilasyon ya da koroner arter stentli) hastalarda ilgili branş hekimleri ile birlikte karar verilmelidir. Derin ven trombozu profilaksisi için hastalara operasyondan 1 gece önce başlanarak mobilizasyon sağlanana kadar düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin 4000 IU, günde bir kez, ciltaltı) uygulanır. Bu amaçla orta basınçlı varis çorabı giyilmesi de önerilir.

Mekanik bağırsak temizliği operasyondan 1 gece önce yapılır. Antibiyotik profilaksisi için insizyondan 30 dk önce 1. ya da 2. kuşak sefalosporin uygulanır. Profilaksi süresi ile ilgili net kanıtlar olmamakla birlikte operasyon sonrası 24 saatten uzun tutulmaması kabul gören yaklaşımdır.

### **Cerrahi aletler**

Ürolojik cerrahilerde kullanılan klasik aletlerin çoğunluğu RRP' de de kullanılmaktadır. Periton

ve mesanenin ekartasyonu için standart Balfour ekartörler tercih edilmelidir. Retropubik alanın derin noktalarının daha net görüntülenmesi için cerrahın kafa üstü lambası takması gerekir. Daha hassas sinir koruyucu diseksiyon için  $\times 2,5-4,5$  büyütme cerrahi gözlük önerilmektedir. Bununla birlikte polimer ligasyon klipleri, titanyum klipler, koagülasyon forcepsleri, küçük;kibar;ince 'right angle' klempler ve Jameson açılı makaslar RRP' yi kolaylaştıran diğer özellikli aletlerdir (Resim-1/2).

### **Anestezi**

Radikal prostatektomi rejyonel (spinal/ epidural) ya da genel anestezi ile yapılabilir. Rejyonel anestezinin genel anestezie göre kanama, pulmoner emboli ve operasyon sonrası ağrı açılarından avantajlı olduğu; buna karşın kas gevşemesinin yeterli olmadığı durumlarda genel anestezie geçme riski taşıdığı gösterilmiştir. Anestezi ekibi tarafından hemodinamik olarak stabil hastalarda prostat çıkarılana kadar hastanın nispeten hipotansif (sistolik basıncın 100 mm Hg' ye kadar) tutulması sağlanmalıdır. Ayrıca prostat çıkarılana kadar sınırlı iv sıvı (1500 cc' ye kadar kristaloid) replasmanı (gecikmeli hidrasyon) uygulamasının kanama açısından sürekli sıvı replasmanı uygulamasına göre anlamlı olarak daha avantajlı olduğu gösterilmiştir.

## Hasta pozisyonu

Hastaya supin pozisyonunda spina iliaca anterosuperior hizasının hemen üzerinden 30° hiperekstansiyon pozisyonu; masaya ise 15-20° Trandelenburg pozisyonu verilir. Buna ek olarak bazı cerrahlar bacakları dış rotasyona alarak bacakların arasını açmayı tercih eder. Abdominal, genital ve perineal bölgenin antiseptik solüsyon ile temizlenmesi sonrası steril örtüler ile hasta örtülür ve üretral katater yerleştirilir.

*RRP operasyon aşamaları sırası ile;*

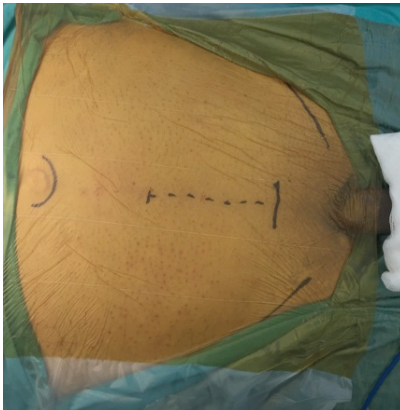
- 1- İnsizyon
- 2- Retzius boşluğu oluşturulması
- 3- Endopelvik fasya açılması ve puboprostatik ligamanların kesilmesi
- 4- Derin dorsal venöz kompleks ligasyonu
- 5- Apikal diseksiyon
- 6- Nörovasküler demetlerin belirlenmesi ve korunması
- 7- Lateral pediküllerin bağlanması ve vas deferens/seminal vezikül diseksiyonu
- 8- Mesane boynu diseksiyonu ve spesmenin çıkarılması
- 9- Mesane boynu rekonstrüksiyonu ve eversiyonu
- 10- Vesiköüretral anastomoz
- 11- Katların kapatılması

## 1- İnsizyon

Retropubik radikal prostatektomi operasyonu genellikle göbek altı median 12-16 cm' lik ekstraperitoneal insizyon ile yapılır. Buna karşın RRP' nin yaklaşık 7-8 cm' lik minilaparotomi insizyonu ile de güvenle yapılabileceği gösterilmiştir. Uzun insizyonun operasyon sonrası ağrı, herni ve yara yeri enfeksiyonu riskleri daha fazla olduğu için RRP operasyonu mümkün olduğunca minilaparotomi insizyonu ile yapılmalıdır (Resim-3 A/B). Göbek altı median insizyona alternatif olarak zayıf hastalarda pubisin hemen üzerinden transvers insizyon ile de RRP yapılabilir.

## 2- Retzius boşluğu oluşturulması

Cilt ve cilt altı insizyonu sonrası anterior rektus fasya pubise kadar insize edilir ve rektus kasları orta hatta ayrılır. Sonrasında transvers fasya keskin olarak açılarak retzius boşluğuna ulaşılır. Periton künt parmak diseksiyonu ile lateral olarak common iliak arter bifurkasyon seviyesine kadar mobilize edilir. Bu sayede iliak damarlar ve obturator fossa tam olarak ortaya konulur. Bu esnada vas deferensler de periton ile birlikte retrakte edilir. Tüm bu manevralar



A



B

**Resim 3.** A-B. RRP' de minilaparotomi insizyonu (8 cm)

yapılırken rektus kasının altında epigastrik damarların yaralanmamasına dikkat edilmelidir. Eğer hastada pelvik lenf nodu diseksiyonu endikasyonu var ise RP' den önce bu aşamada iken yapılmalıdır. EUA güncel klavuzlarına göre lenf nodu diseksiyonu (LND), yüksek riskteki tüm hastaların haricinde orta riskli olan ve lenf nodu pozitifliği tahmini riskinin nomogramlara (Briganti, MSKCC ya da Roach nomogram) göre %5' ten fazla olduğu hastalara uygulanmalıdır. LND eksternal iliak arter/ven çevresini, obturator fossayı (obturator sinir kranial ve kaudal), internal iliak arter lateral ve medial bölgelerini kapsayacak şekilde genişletilmiş olarak uygulanması gerekir. Çıkarılan lenf nodlarının ayrı kaplarda patolojik incelemeye gönderilmesi gerekmektedir.

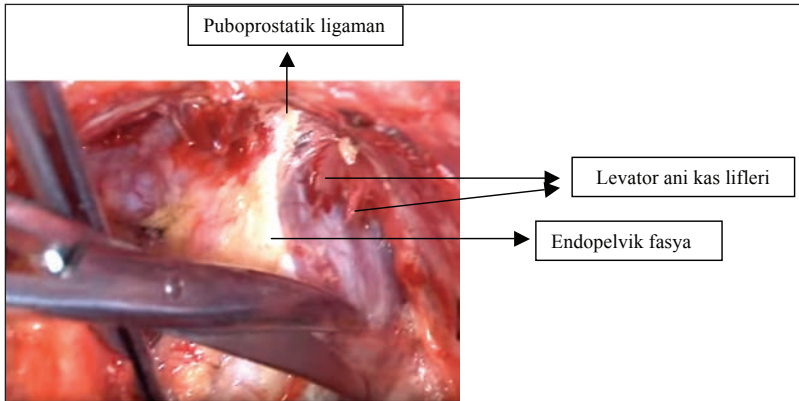
### 3- Endopelvik fasyanın açılması ve puboprostatik ligamanların kesilmesi

Prostat üzerindeki periprostatik fibroadipoz dokular diseke edilir. Bu sayede endopelvik fasya, puboprostatik ligamanlar ve dorsal venin yüzeysel dalları ortaya konulmuş olur. Endopelvik fasya insizyonu prostattan uzak, pelvik yan duvara yakın ve levator ani kasının fasya üzerinde transparan şekilde görüldüğü noktadan posterolaterale doğru yapılır (Resim-4). İnsiz-

yonun prostatata çok yakın yapılması Santorini lateral venöz pleksusdan ciddi kanamalara neden olabilir.

İnsizyon daha sonra anteromedial yönde puboprostatik ligamanlara doğru uzatılır. Puboprostatik ligamanlara lateralden yaklaşırken internal pudental damarların küçük arteryel ve venöz dalları ile karşılaşılır. Bu vasküler yapıların klips ile kontrol edilmesi sonrası puboprostatik ligamanların ve dorsal venin yüzeysel dallarının üzerini örten fibroadipoz dokular diseke edilir. Ortaya konulan puboprostatik ligamanlar makas ile kesilir. Puboprostatik ligamanların hemen medialinde derin dorsal ven olmasından dolayı çok mediale ve simfizis pubisin çok altına kesi yapılmamalıdır. Radikal prostatektomide puboprostatik ligamanların korunması ile ilgili tartışmalar mevcuttur. Bazı yazarlar ligamanların korunmasının kontinansa katkı sağlayacağını belirtmekte; diğerleri ise ligamanların kesilmesinin apikal diseksiyonu kolaylaştıracağını savunmaktadırlar. Puboprostatik ligamanların kesilmesi ile prostatik apeksin anterior bölümü pubik kemikten belirgin olarak uzaklaşır ve bu sayede üretranın lateral yüzleri palpe edilebilir.

Prostatın anterolateral yüzeyinde seyreden aksesuar pudental arter tespit edilmesi durumunda bazı insanlarda dominant arter olabilmesinden dolayı korunması önerilmektedir.



**Resim 4.** Endopelvik fasyanın makas ile açılması (Sağ taraf)

Aksesuar pudental arterin korunması için anterior prostatik fasyanın right angle klemplere ile kaldırılarak arterin serbestlenmesi gerekir.

#### 4- Derin dorsal venöz kompleks ligasyonu

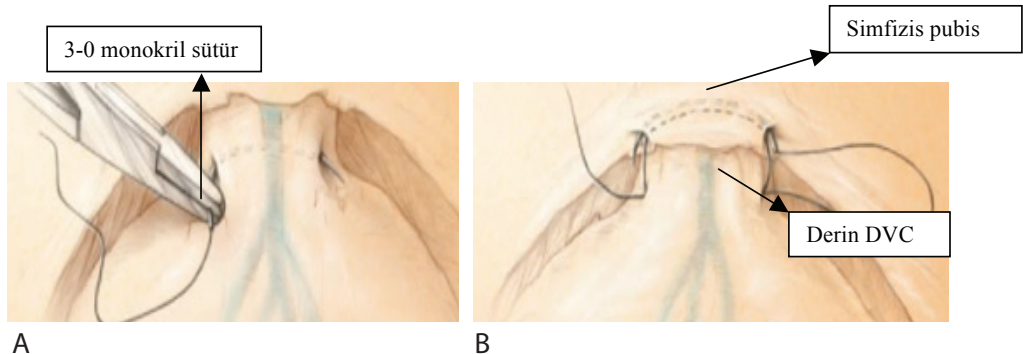
Retropubik radikal prostatektomide en fazla kanama derin dorsal venöz kompleks (DVC) ligasyonu aşamasında olmaktadır. Bu aşamada yoğun kanama olması onkolojik ve fonksiyonel sonuçları olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Derin DVC ligasyonu için bir çok yöntem ortaya atılmıştır. Bunların hepsinde ortak amaç kanama olmadan ve eksternal sfinkteri hasarlandırmadan DVC'nin kontrol edilmesidir. En fazla kabul gören yöntem Patrick Walsh tarafından tanımlanan prostatın posteriora çekilerek apekse uzak noktadan 3-0 monokril 'figure-of-eight horizontal matris' ligasyon yöntemidir. Dorsal ven sütürü sonrası aynı iğne tersine çevrilerek pubik simfizis perikondriumundan geçirilir. Aynı manevra bir kez daha tekrarlanır ve bağlanır. Bu sayede DVC distal güdüğü simfizis pubise fikse edilmiş olur (Resim-5A/B). Proksimalden kaynaklanabilecek 'backflow' kanamalar için prostat anterior yüzeyine 'figure-of-eight' 2-0 absorbable sütür yerleştirilir. Diğer bir teknik DVC'nin altından right-angle klemplere geçirilerek sütüre etme tekniğidir. Ancak bu

yöntemde sfinkterin zedelenme riski daha fazladır.

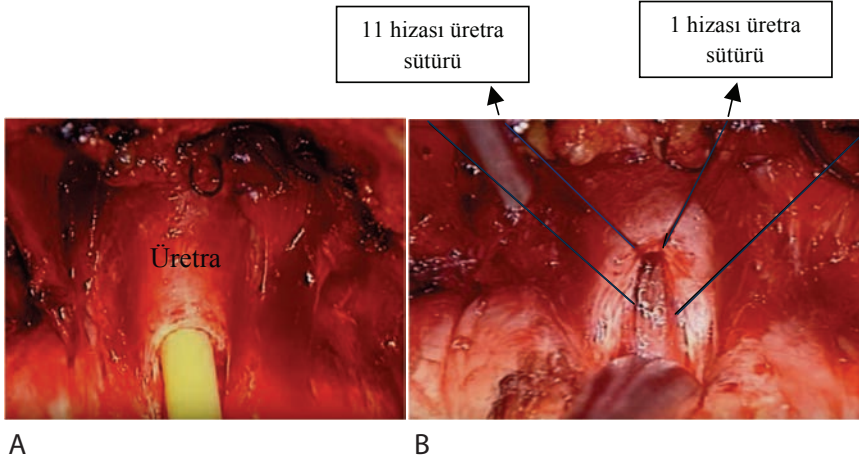
#### 5- Apikal diseksiyon

Prostatik apeks cerrahi sınır pozitifliğinin en fazla görüldüğü yer olmasından dolayı çok dikkatli apikal diseksiyon yapılmalıdır. Bu esnada diseksiyonlar sırasında apikal nörovasküler demete (neurovascular bundle; NVB) termal hasar, traksiyon hasarı ya da transeksiyon hasarından kaçınılmalıdır. Standart teknikte apikal diseksiyona DVC'nin kesilmesi ile başlanır. Öncesinde DVC ligasyonu için atılmış sütüre yakın yerden prostatik apekse girmeksizin makas ile DVC kesilir. Bu esnada doğru planda kesi yapıldığından emin olmak ve cerrahi sınır pozitifliğinden korunmak için büyütmeli cerrahi gözlük kullanılır. Alternatif teknikte ise DVC kesisinden önce 'high anterior release' tekniği ile NVB serbestlenir; sonrasında DVC kesilir.

Derin DVC kontrolü sonrası apikal diseksiyona üretra kesilmesi ile devam edilir. Öncelikle apekse yakın kısımda üretranın altından bir right-angle klemplere ile geçilir ve anterior 2/3'lük kısım kesilir (Resim-6A). Üretranın posterior kesisi tamamlanmadan 3-0 monokril ile önce saat 1,11; sonra 3,9; son olarak 5,7 hizası olmak üzere toplam 6 adet mukoza ve submukozayı içerisine alan sütürler atılır (Resim-6B). Bazı cerrahlar



Resim 5. A-B. 'Figure-of-eight horizontal matris' yöntemi ile derin DVC ligasyonu.



**Resim 6.** A. Üretra 2/3 anterior bölümünün kesilmesi. B. 1-11/3-9 hizası üretra sütürlerinin atılması.

saat 2-5-6-7-10-12 hizasına uygun konfigürasyonda 6 sütür atmaktadır. Sondanın ileri-geri ya da ters tarafa doğru çekilmesi manevraları alan açmak ve daha kolay sütür atmak için uygulanır. Kalan 1/3' lük posterior üretral kısım da kesilerek üretra diseksiyonu tamamlanmış olur. Ancak apikal diseksiyonun tamamlanabilmesi için son aşamada çizgili sfinkterin posterior kısmının kesilmesi gerekir. Bu yapı, altından right angle klemple geçilerek keskin olarak ayrılır. Çizgili sfinkter fibröz doku ve çizgili kaslardan oluşur. Bu yapı bazı insanlarda çok ince bazılarında ise desmoplastik reaksiyonlar nedeni ile oldukça kalın olabilmektedir. Bunun tam ve doğru olarak kesilmesi cerrahi sınırların negatif olması ve doğru anatomik plana girilmesi açısından son derece önemlidir. Ayrıca bu yapının hemen posteriorundan NVB geçmektedir.

### **6- Nörovasküler demetlerin belirlenmesi ve korunması**

Sinir koruyucu cerrahi EAU güncel prostat kanseri klavuzuna göre operasyon öncesi potent olan ve düşük ekstrakapsüler hastalık riskine (T1c, gleason <7 ve PSA<10 ya da Partin tablolarına göre) sahip olan hastalara önerilmek-

tedir. Operasyon öncesi verilen sinir korunması kararının operasyon içi bulgular ile de pekiştirilmesi gerekir. Örneğin endopelvik fasya açılması sonrası lateral pelvik fasyada endurasyon palpe edilmesi o tarafta sinir korunmamasını; geniş NVB eksizyonu yapılmasını gerektirir.

Sinir koruyucu teknik olarak bir çok yöntem ortaya atılmıştır. Hepsinin ortak yönü sinir korunması aşamasında koter kullanılmaması ve prostata giren damarların klipsler ile kontrol edilmesidir. Nörovasküler demet lifleri prostatik fasya ve levatör fasya arasında seyretmektedir. Bu nedenle sinir koruyucu RP yapılacak ise diseksiyonun prostatik fasya üzerinden olması gerekir (interfasyal diseksiyon). Bazı cerrahlar prostatik kapsüler arter ve venlerden kaynaklanabilecek kanamaları azaltmak için prostatik fasyanın altından diseksiyonu savunmaktadırlar (intrafasyal diseksiyon). Ancak intrafasyal diseksiyonda cerrahi sınır pozitifliği riski daha yüksektir. Bu nedenle daha fazla kabul gören sinir koruyucu teknik interfasyal diseksiyondur. Bu diseksiyon için öncelikle mesane boynu hizasında prostatın posterolateral kenarında NVB' nin üzerindeki levator fasya serbestlenir. İnce NVB oluğu belirlenir ve takip edilerek di-

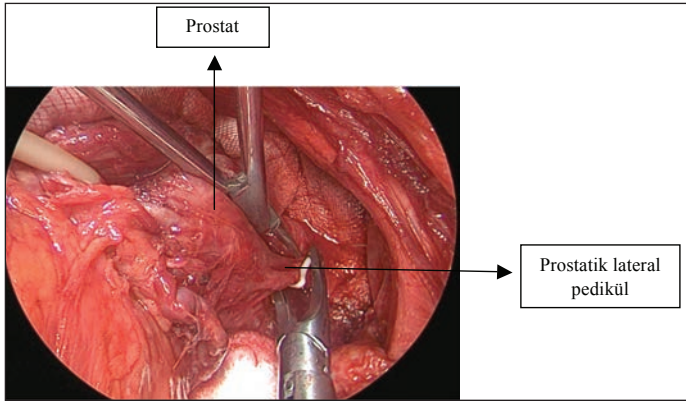


seksiyon apekse doğru ilerletilir. Apekte ise NVB'nin medial sınırı belirlenir ve diseksiyon rektuma doğru posterior olarak devam ettirilir. Bu hassas diseksiyonlar için küçük kibar bir right angle ve büyütücü gözlük kullanılması gerekir. Nörovasküler demetlerin vasküler dalları için koter yerine küçük hemoklipler kullanılır. Bu sayede termal hasardan kaçınılmış olur.

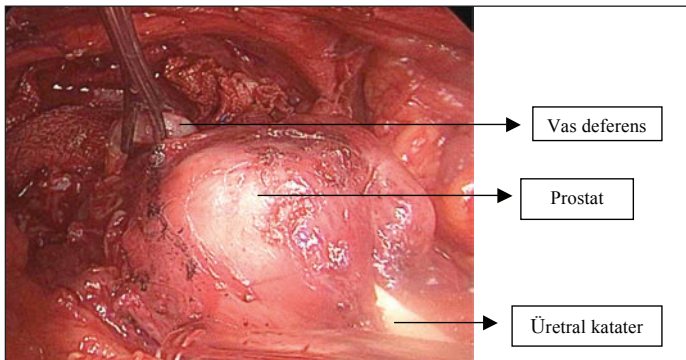
### 7- Lateral pediküllerin bağlanması ve vas deferens/seminal vezikül diseksiyonu

Sinir koruyucu endikasyonu yok ise geniş NVB eksizyonu sonrası üretral katater yukarı doğru traksiyona alınarak prostat ve seminal veziküllerin tabanı görünür hale getirilir. Denonvillier fasyası ve rektum arasındaki yapılar posterior olarak açılarak Denonvillier fasyasının bütün

katları tamamen seminal veziküllerin üzerinde bırakılmış olur. Bu aşamada NVB'ye zarar vermeden prostatik lateral pediküller bağlanır (Resim-7). Vasküler ve fibröz yapılardan oluşan prostatik lateral pediküllerin kalın olması nedeni ile mümkünse yüzeysel, orta ve derin olmak üzere aşamalı şekilde bağlanması önerilmektedir. Lateral pedikül diseksiyonuna seminal veziküllerin prostat tabanı ile birleştiği noktaya kadar devam ettirilir. Denonvillier'in insize edilmesi sonrası vas deferensler ve seminal veziküller belirir. Önce vas deferens klipslenir ve kesilir (Resim-8). Sonra künt ve keskin diseksiyonlar seminal veziküller ve arterleri tam olarak ortaya konulur. Arteri klipslenerek seminal veziküller mobilize edilir. Pelvik pleksusun seminal vezikül lateral yüzüne yakın seyretmesinden dolayı bu aşamada dikkatli diseksiyon yapılması gerekir.



**Resim 7.** Prostatik lateral pediküllerin bağlanması (Sağ taraf)



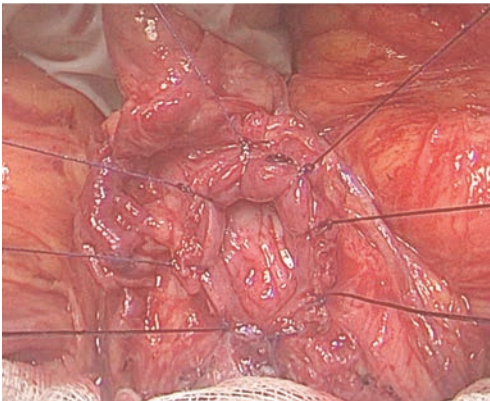
**Resim 8.** Vas deferens diseksiyonu (Sol taraf)

### 8- Mesane boynu diseksiyonu ve spesmenin çıkarılması

Mesane boynu insizyonuna anteriordan başlanır. Üretral katater görülmesi sonrası mesane içerisinden çekilir ve iki ucu klemple birleştirilerek traksiyone edilir. Üreter orifislerine visualize edilerek mesane boynu posterior kısmı kesilir ve spesmen çıkarılır.

### 9- Mesane boynu rekonstriksiyonu ve eversiyonu

Mesane boynu açıklığı üretral genişlikten belirgin büyük ise 2-0 absorbabl kontinü sütür ile mukoza ve musküler tabakaları tam kat olarak tenis raketi şeklinde mesane boynu rekonstriksiyonu yapılır. Kapatma posteriordan anteriora doğru üretral genişlik ile uyumlu hale gelinceye kadar devam edilir. Bunun haricinde anastomozda mukoza-mukoza karşılıklı gelmesini sağlamak için mesane boynuna separe 4-0 absorbabl sütürler ile eversiyon uygulanır (Resim-9). Mesane boynu hazırlanması sonrası kanama kontrolü yapılır. Küçük damarlardan kaynaklanan kanamalar küçük hemoklipler ile kontrol edilir. Operasyon sonrası pelvik bölgede hematoma olması anastomoz deplasmanına

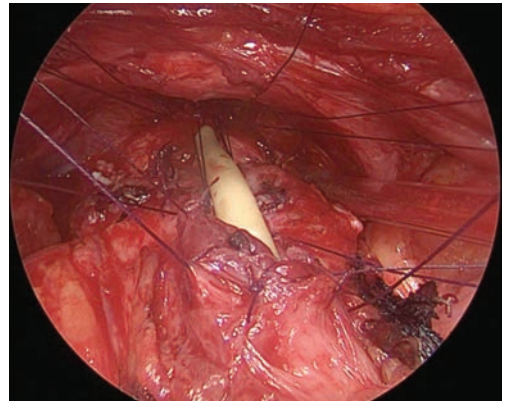


Resim 9. Mesane boynu eversiyonu.

ve NVB' de inflamasyona neden olabileceğinden dikkatli kanama kontrolü yapılması gerekir. Bu aşamadan sonra yeni bir üretral katater (20 Fr) yerleştirilerek balonu 15 cc şişirilir ve vesiköüretral anastomoz aşamasına geçilir.

### 10- Vesiköüretral anastomoz

Öncesinde üretraya atılmış olan 6 adet sütür mesane boynundan tam kat içten dışa olacak şekilde geçirilir ve sütürler bağlanır (Resim-10). Bağlama işlemine anteriordan (1 ve 11 hizasındaki sütürlerden) başlanılmalıdır. Bağlama sırasında Babcock forceps ile mesane boynu anterioru üretraya yakınlaştırılmış olmalıdır. Dikişler bağlanırken sonda balonuna traksiyon uygulamak dikişlerin oturmasına engel olacağı için tercih edilmez. Anastomoz tamamlanması sonrası mesane irriga edilerek hem içerde pıhtı varlığı kontrol edilir hem de anastomoz kaçak testi yapılır. Belirgin ekstrasvazyon olmadığı görülmelidir. Bunlara ek olarak katater ileri geri hareket ettirilerek kataterden sütür geçmediği kontrol edilmelidir. Anastomozda temel amaçlar mukozaların karşılıklı gelmesi ve gerilimsiz olmamasıdır. Eğer gerginlik var ise mesane peritondan serbestlenerek gerginlik azaltılmaktadır.



Resim 10. Vesiköüretral anastomoz.

### 11- Katların kapatılması

Pelvis'e bir adet tüp dren yerleştirilmesi sonrası rektus fasyası no:1 vikril ya da loop PDS ile, cilt stapler ya da prolen ile kapatılır ve operasyon sonlandırılır.

Operasyon sonrası 1. haftada sistogram çekilir. Eğer herhangi bir ekstravazasyon yok ise katater alınabilir. Ekstravazasyon tespit edilmesi durumunda kataterin daha uzun süre (kaçak miktarına göre 14. güne kadar) tutulması gerekebilir. Buna karşın bazı cerrahlar 9. günde; bazıları 14. günde sistogram yapmadan katateri çekmektedirler.

### Robotik yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi

Robotik yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi transperitoneal ya da ekstraperitoneal yolla yapılabilmektedir. Transperitoneal yaklaşım daha büyük çalışma alanı ve anatomik landmarkların daha kolay ortaya konulabilmesine imkan sağlamaktadır. Transperitoneal yaklaşımda anterior ve posterior olmak üzere 2 ayrı cerrahi teknik tanımlanmıştır. Posterior teknikte önce retrovezikal alanda seminal veziküller ve vas deferensler diseksiyon edilir; sonrasında mesane boynu diseksiyonuna geçilir. Anterior teknikte ise mesane boynu diseksiyonu tamamlanır ve aynı plandan seminal vezikül, vas deferens diseksiyonuna geçilir. En fazla kabul gören ve uygulanan teknik transperitoneal an-

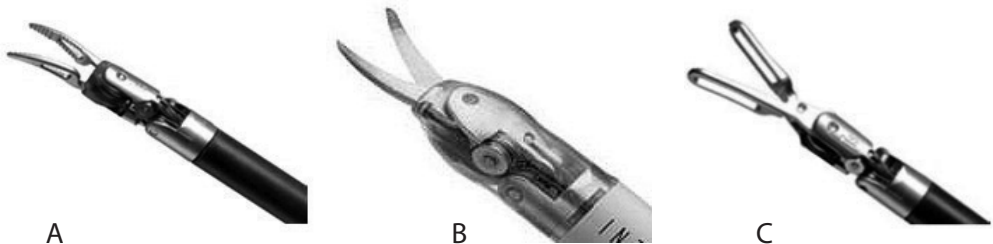
terior tekniktir. Bu bölümde transperitoneal anterior RALRP operasyon tekniği anlatılmaktadır.

### Robotik yardımcı radikal prostatektomide kullanılan aletlerin özellikleri

Robotik optiklerin binoküler özellikleri sayesinde konsol başındaki cerrah görüntüyü 3 boyutlu ve 12 kez büyütülmüş olarak görebilmektedir. Robotik kollar için keskin ya da künt uçlu 8 mm'lik metal trokarlar kullanılır. Kamera için 12 mm; asistan için 12mm ya da 5 mm'lik tek ya da çok kullanımlı trokarlar kullanılır. Aspirasyon için konvansiyonel laparoskopide kullanılan daha uzun aspiratörler gerekmektedir. RALRP' de genellikle sol elde bipolar forceps; sağ elde monopolar makas ya da monopolar hook kullanılır (Resim-11 A/B/C). Robotik aletlerin en önemli özelliği ileri derecede (540° ye kadar) kendi eksenini etrafında rotasyon hareketi yapabilmeleridir (Endowrist teknoloji). Bu sayede açık ve laparoskopik cerrahide yapılmasında zorluk çekilen manevralar robotik cerrahide rahatlıkla yapılabilmektedir. Bu aletlerin temel dezavantajı ise pahalı olmaları ve 10 vaka sonrası otomatik olarak kullanım dışı kalmalarıdır.

### Hasta hazırlığı

Hastaya supin pozisyonunda genel anestezi uygulanması sonrası nazogastrik tüp yerleştirilir. Kollar ve omuz hastaya yapışık olacak şe-



Resim 11. A: Robotik Maryland bipolar forceps, B: Robotik monopolar makas, C: ProGrasp.

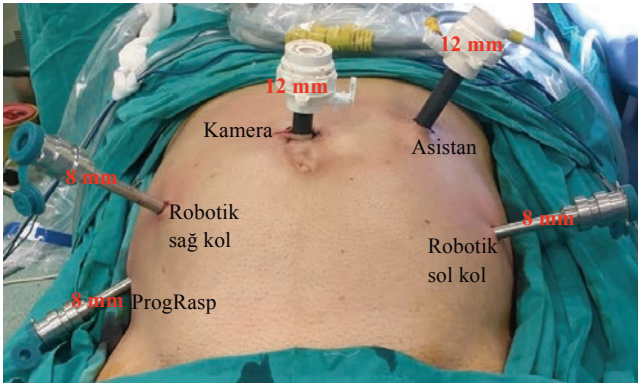
kilde yanlardan köpük yastıklar ile desteklenir. Brakial pleksus hasarını engellemek için bu desteklerin sert olmaması gerekir. Bacaklar, diz arkası yumuşak köpükler ile desteklenerek alçak litotomi pozisyonuna alınır. Bu sayede femoral ve tibial sinir hasarından korunmuş olunur. Bacaklar arası mesafe robotun yerleştirilmesine izin verecek şekilde ayarlanmalıdır. Abdominal, genital ve perineal bölgenin anti-septik solüsyon ile temizlenmesi sonrası steril örtüler ile hasta örtülür ve üretral katater yerleştirilir. Portların yerleştirilmesi sonrası hasta 30° Trendelenburg pozisyonuna getirilir. Robot bacakların arasına yaklaştırılır ve 'docking' denilen robotik kolların yerleştirilmesi işlemi yapılır. Operasyon boyunca robotik kolların hastanın yüzüne çarpmaması için boyun hizasında operasyon masasına tespit edilebilen tercihen metal siperler kullanılır.

### Trokar yerleşimi

Verres tekniği ya da açık Hasson tekniği ile umblikusun 1-2 cm prosimaline 12 mm' lik kamera portu yerleştirilir. Morbid obez ya da aşırı uzun hastalarda kamera portunun göbek altı seviyeye yerleştirilmesi gerekir. Basınç 15-16 mmHg olacak şekilde pnömoperitonyum oluşturularak kamera yerleştirilir. Birçok cerrah operasyonun tamamında 0° optik kullanmaktadır. Ancak bazı cerrahlar mesane boynu, NVB ve

apikal diseksiyon aşamalarında 30° optiğe geçmektedir. Diğer trokarlar yerleştirilmeden önce bağırsak ya da başka organ yaralanması olup olmadığını ve yapışıklık varlığını kontrol etmek için intraperitoneal bölge görüntülenir. Diğer tüm trokarlar laparoskopik görüş altında yerleştirilir. Robotik kollar için kamera portundan 1-2 cm altı hizada arada 8-10 cm mesafe olacak şekilde sağlı sollu 2 adet 8 mm' lik metal trokarlar yerleştirilir. Robotik 4. kolun yeri asistanın hangi elinin dominant olduğuna göre değişmektedir. Sağ eli dominant ise asistan hastanın sol tarafında duracağı için robotik 4. kol sağ alt kadrana yerleştirilir (8 mm' lik trokar). Bu port içerisinden gönderilen ProGrasp forceps doku retraksiyonu için kullanılır. Asistan için kamera ile sol robotik port arasında 8-10 cm kaudale 12 mm' lik trokar yerleştirilir (Resim-12). Asistan portu aspirasyon, sütür transferi, doku ekartasyonu, klip yerleştirilmesi ve organ torbası uygulamalarında kullanılır. Bu düzende toplamda 5 trokar (1 kamera: 12mm, 3 robotik kol: 8 mm, 1 asistan: 12 mm) kullanılmış olur. Bazı cerrahlar 5 mm ek asistan portu kullanmaktadır. Bu trokar sağ elini kullanan asistan için sol alt kadrana sol robotik kol ile anterior süperior iliak krista arasına yerleştirilmektedir.

Robotik kollar arasındaki çarpışmaları önlemek ve manevra kolaylığını sağlamak için portlar arasındaki mesafenin 8-10 cm olması



**Resim 12.** Transperitoneal RALRP' de trokarların yerleşimi.

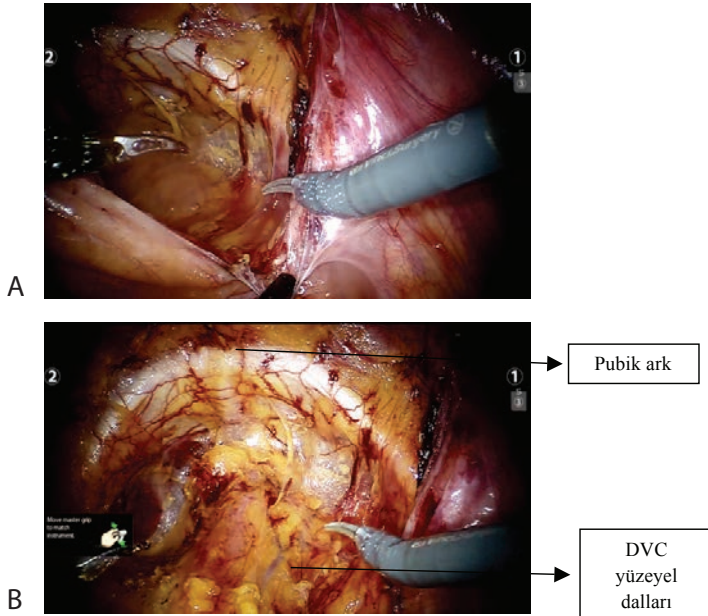
gerekir. Robotik aletlerin operasyon alınına ulaşmasında sorun yaşanmaması için robotik port giriş yerleri ile simfizis pubis arasındaki mesafenin 18 cm'den daha uzun olmaması gerekir. Uzun boylu hastalarda bu mesafe dikkate alınarak kamera ve robotik trokarlar daha aşağı seviyelere yerleştirilmelidir.

Transperitoneal anterior RALRP' de operasyon aşamaları sırası ile;

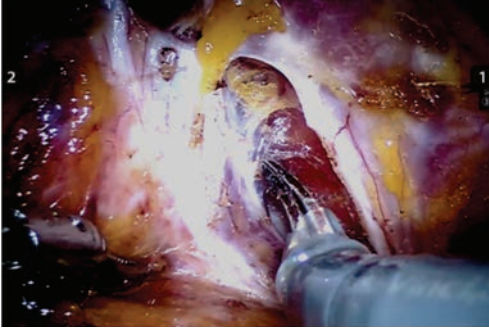
- 1- Retzius boşluğu oluşturulması
- 2- Endopelvik fasyanın açılması ve puboprostatik ligamanların kesilmesi
- 3- Derin DVC' in bağlanması
- 4- Mesane boynu diseksiyonu
- 5- Vas deferens ve seminal vezikül diseksiyonu
- 6- Posterior prostatik diseksiyon
- 7- Prostat pedikül kontrolü
- 8- Nörovasküler demetlerin korunması
- 9- Apikal diseksiyon
- 10- Mesane boynu rekonstrüksiyonu
- 11- Vesiköüretal anastomoz
- 12- Robotun uzaklaştırılması ve spesmenin çıkarılması

### 1- Retzius boşluğu oluşturulması

Monopolar koter ile medial umbilikal ligamanların lateralinden abdominal duvara yakın iki taraflı periton insizyonu yapılır. Bu insizyonlar mesane üst tarafına doğru orta hatta birleştirilir ve urakus kesilir. Bu sayede mesane anterior abdominal duvardan uzaklaştırılmış olur. Bu manevraların daha alt seviyelerden yapılması mesane yaralanması riski oluşturmaktadır. Urakusun posteriora doğru retrakte edilmesi ile perivezikal yağlı dokunun belirlenmesi doğru planda ilerlendiğinin göstergesidir (Resim-13A). Alandan perivezikal ve periprostatik yağlı dokuların koter ve keskin diseksiyonlar ile arındırılması sonucunda DVC yüzeyel dalları belirir (Resim-13B). Gerilimsiz vesiköüretal anastomoz sağlamak için mesane lateral bölüm diseksiyonu vas deferens ve median umbilikal ligamanın çaprazlaştığı seviyenin altına kadar ilerletilmelidir. Periprostatik yağlı dokuların lenf dokusu içerebilmesi nedeni ile bu dokuların patolojik inceleme için dışarı alınması gerekir.



**Resim 13.** A-B. Retzius boşluğu oluşturulması



**Resim 14.** Endopelvik fasyanın açılması (Sağ taraf)

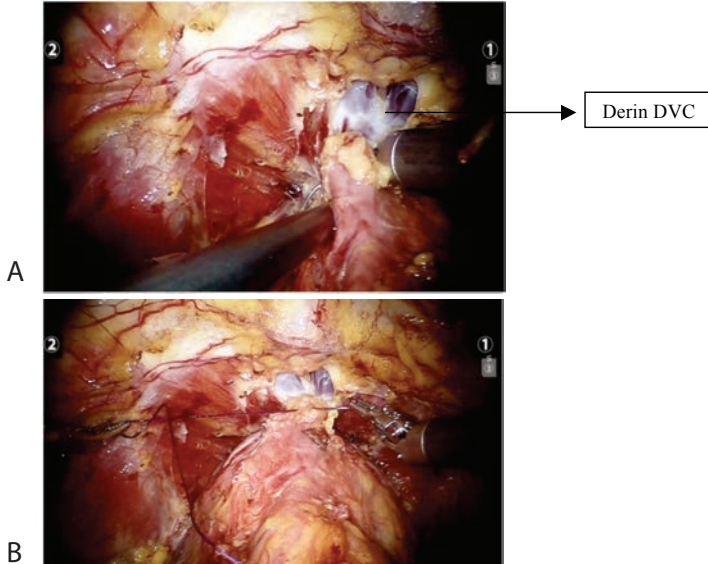
## 2- Endopelvik fasyanın açılması ve puboprostatik ligamanların kesilmesi

Tüm bu manevralar sonucunda retzius boşluğunda prostat ve mesane anterior yüzü, endopelvik fasya, puboprostatik ligamanlar ve simfizis pubis yapıları tanımlanmış olmalıdır. Endopelvik fasya ve puboprostatik ligamanlar kesilmesi sonrası levator ani kas lifleri prostat apikal ve lateral yüzeyinden küt ve keskin diseksiyonlar ile uzaklaştırılır (Resim-14). Özellikle apikal bölgede eksternal sfinkter ve NVB' ye termal hasarı engellemek

için mümkün olduğunca elektrokoter kullanımından kaçınmak gerekir. Bu aşamada erektil fonksiyona katkı sağlayacak diğer önemli bir durum aksesuar pudental arterin korunmasıdır. Eğer aksesuar pudental arter mevcut ise dikkatli bir diseksiyon ile prostat anteromedialinde longitudinal seyri boyunca korunabilir. Bazı insanlarda bu arterlerin korpus kaverno-sumları besleyen ana arterler olması nedeni ile tespit edildiğinde korunması son derece önemlidir.

## 3- Derin DVC' nin bağlanması

Derin DVC 40 mm iğneli 0-polyglactin ya da polydioxanone sütür materyali kullanılarak 'sliding' dikiş tekniği ile bağlanır (Resim-15 A/B). İğnenin üretradan geçip geçmediğinden emin olmak için sütür geçirilirken üretral katater ileri geri hareket ettirilebilir. Bazı cerrahlar bu aşamada metal üretral bujiler de kullanmaktadır. Derin DVC bağlanması sırasında ProGrasp forceps ile mesane ve prostatın retrakte edilmesi DVC ve prostatik apeksin daha net ortaya konulmasına imkan sağlar. DVC sütürü apikal di-



**Resim 15.** A-B. Derin DVC ligasyonu

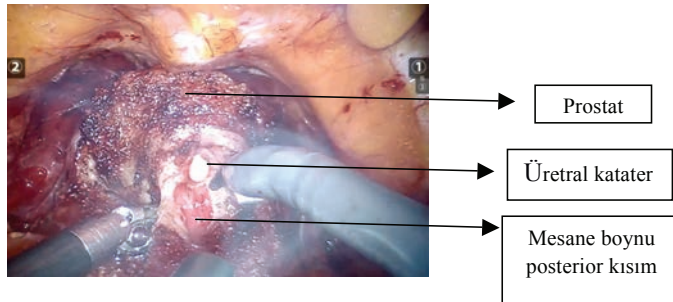
seksiyon sırasında prostatik dokunun içerisine girilme riskini azaltmak için mümkün olduğunca pubik kemiğe yakın ve prostatik apekten uzak konulmalıdır. Bazı cerrahlar bağlanan ve kesilen DVC ile önceden kesilen puboprostatik ligamanların kalan distal kısımlarını pubik kemik periostuna askı sütürü ile asmaktadırlar. Bunun kontinansa katkı sağladığı düşünülmektedir. Venöz geri kaçıışı engellemek ve prostat kontürlerini belirlemeye yardımcı olmak için vesikoprostatik bileşkeye yakın prostat anterior yüzüne 'backflow' sütürü konabilir. Bağlanan DVC'nin kesilmesi apikal diseksiyon aşamasına gelindiğinde yapılır.

#### 4- Mesane boynu diseksiyonu

Mesane ile prostat arasında net bir sınır görülmemesi ve robotik cerrahide dokunma duyusunun olmaması nedenleri ile genellikle operasyonda en fazla zorlanılan; dolayısıyla en fazla tecrübenin gerektiği aşama mesane boynu diseksiyonu aşamasıdır. Üretral kataterin ileri geri hareketi ile balonunun oluşturduğu boğumlanma vesikoprostatik bileşkenin ortaya konulmasında yardımcı olabilir. Ek olarak prostatik dokunun daha sert ve dolgun görünümünde; buna karşılık mesanenin gevşek ve mobil olması benzer şekilde fikir verebilir. Ayrıca perivezikal yağlı dokunun prostat anterioruna geçiş noktasının görsel olarak takip edilmesi de

vesikoprostatik bileşkenin tahmin edilmesine yardımcı olabilir.

Transperitoneal anterior yaklaşımda seminal vezikül diseksiyonu yapılmadan önce mesane boynu diseksiyonu yapılır. Mesane boynu anterior kesimden monopolar elektrokoter ile horizontal olarak ilerletilen diseksiyon derinleştirildiğinde üretral katater görülür (Resim- 16). Balon indirildikten sonra kataterin ucu operasyon sahasına çekilerek ProGrasp ile anterior karın duvarına doğru askıya alınır. Bu sırada kataterin dışardaki kısmı gaz kaçağını engellemek için klempe edilir ve traksiyona alınır. Anterior mesane boynu insizyonu çok lateral olarak yapıldığında mesane pedikülünün dallarından istenmeyen kanamalar görülebilmektedir. Posterior kısım diseksiyonuna geçilmeden önce median lob varlığı ve üreter orifislerinin lokalizasyonu kontrol edilmelidir. Median lob varlığında ProGrasp ya da asistan tarafından anteriora doğru kaldırılması gerekir. Posterior mesane boynu diseksiyonu benzer şekilde elektrokoter ile horizontal olarak tamamlanır; seminal vezikül ve vas deferensler görülür. Posterior diseksiyon prostat içerisine girme riskinden sakınmak için 45° geriye doğru açılma ile yapılmalıdır. Öncesinde TUR-P anamnezi olan hastalarda üreter orifisleri mesane boynuna daha yakın olacağından posterior mesane boynu diseksiyonu sırasında daha dikkatli olunması gerekir.



**Resim 16.** Mesane boynu diseksiyonu (Anterior kısım tamamlanmış)

### 5- Vas deferens ve seminal vezikül diseksiyonu

Transperitoneal yaklaşımda seminal vezikül ve vas deferenslerin diseksiyonu için literatürde anterior ve posterior olmak üzere 2 teknik tanımlanmıştır. Anterior teknik daha yaygın kullanılmaktadır. Mesane boynu diseksiyonu sonrası aynı planda ilerlenerek seminal veziküller ve vas deferensler belirlenir ve diseke edilir (Resim-17). Nörovasküler demette termal hasara neden olmamak için seminal veziküllerin lateral diseksiyonu sırasında kanama kontrolünü sağlamada koter yerine hemoklipler kullanılmalıdır.

Posterior (Montsorious) teknikte ise önce seminal veziküller diseke edilir; sonrasında mesane boynuna geçilir. Bu teknik özellikle median lob olan vakalarda daha faydalıdır. Büyük median lob varlığında anterior yaklaşımda seminal vezikül ve vas deferens diseksiyonu oldukça zor olabilmektedir. Buna karşılık posterior teknik daha fazla rektal yaralanma riski taşır.

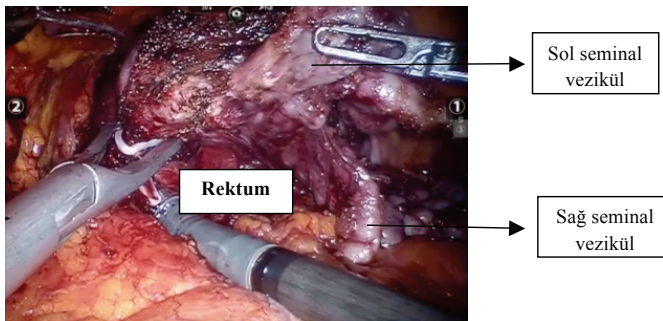
### 6- Posterior prostatik diseksiyon

Prostat posterioru ile rektum anterior duvarı arasında doğru plana girilmesi rektum yaralanması riskini en aza indirir. Bu manevra prostatik pediküllerin ve nörovasküler demetlerin daha net ortaya konulması için de gereklidir. Seminal veziküllerin hemen alt tarafında Denonvillier fasyası belirlenir ve monopolar makas ile

yaklaşık yaklaşık 3 cm horizontal insizyon yapılır. Bu sırada asistan ya da ProGrasp forceps tarafından seminal veziküller ve vas deferensler anterior yönde traksiyone edilir. Pararektal yağlı dokunun görülmesi doğru plana girildiğinin göstergesidir. Denonvillier fasyası prostatik posterior yüzden keskin ve künt diseksiyonlar ile ayrılır. Diseksiyon prostatik apekse yönünde; lateralde pediküllere kadar devam edilir ve tamamlanır (Resim-17). Bu esnada anlamlı kanamalar genelde prostata çok yakın gidildiğinde oluşur. Prostat posterior yüzünün rektumdan tamamen serbestlenmesi apikal diseksiyon sırasında rektumda oluşabilecek yaralanmaların önlenmesinde oldukça önemlidir.

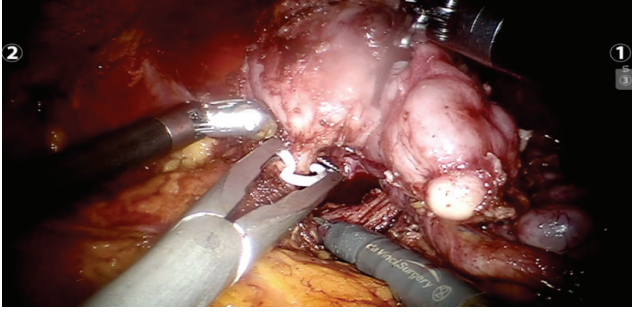
### 7- Prostatik pedikül kontrolü

Posterior diseksiyon tamamlandığında prostatik lateral pediküllerin tam olarak ortaya konulmuş olması gerekir. Prostatik pedikül kontrolünde monopolar ya da bipolar koter, polimer ligasyon klipleri, Bulldog klemp, sütürle bağlama gibi bir çok teknik kullanılmaktadır. Nörovasküler demete hasar riskinden dolayı termal enerji kullanımının en az seviyede tutulması gerekir. Bir çok cerrah bu aşamada mümkün olduğunca polimer ligasyon klipleri kullanmaktadır (Resim-18). Klipsin tam olarak kilitlenmesi için çok kalın yapılarda dokunun inceltilecek klipsin içerisine girecek seviyeye getirilmesi gerekir. Aksi halde dokunun klips tarafından ısırıl-



Resim 17. Seminal vezikül diseksiyonu ve posterior prostatik diseksiyon.





**Resim 18.** Hemoklips ile prostatik pedikül kontrolü (Sol taraf)

ması kanamalara yol açacaktır. Bu aşamada başarılı bir hemostat kontrolü için için diseksiyon sırasında prostat pedikülünün ezilmemesine ya da aşırı traksiyone edilmemesi gerekir.

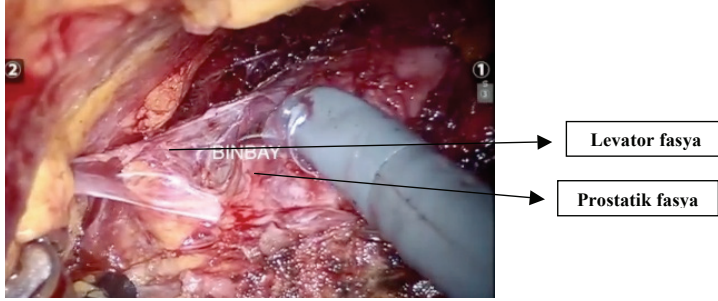
### 8- Nörovasküler demetlerin korunması

Prostat çevresindeki parasempatik sinir liflerinin korunması aşaması erektil fonksiyonun korunması açısından için en kritik aşamadır. Bu sinir lifleri prostat çevresinde yaygın olmakla birlikte en fazla prostat posterolaterali boyunca NVB şeklinde yoğunlaşmışlardır. Prostatın anterior kesimlerinde mevcut olan sinir liflerinin de ereksiyona katkı sağladığı ilgili tartışmalar mevcuttur. Başarılı bir sinir koruyucu RP için öncelikle NVB olmak üzere tüm periprostatik sinir liflerinin korunması gerekir. Sinir koruyucu RP 'intrafasyal' ve 'interfasyal' olmak üzere 2 planda yapılabilir. Robotik cerrahinin yaygınlaşması ve tecrübenin artması ile birlikte bu anatomik yapılar daha net görüntülenir hale gelmiştir. İntrafasyal aralık prostat kapsülü ve prostatik fasya arasındaki alan; interfasyal aralık ise lateralde prostatik fasya ile levator fasya, posteriorıda Denonvillier ve posterior prostat arasında kalan alan olarak tarif edilir. İntrafasyal teknikte prostat kapsülüne girme riski; dolayısıyla cerrahi sınır pozitifliği oranları daha yüksektir. Bu nedenle daha fazla tercih edilen teknik 'interfasyal sinir koruyucu RP' dir. Sinir koruyucu RP' de diseksiyon yönüne göre antegrad ve retrograd yakla-

şımlar tanımlanmıştır. Laparoskopik ve robotik cerrahi için antegrad yaklaşım kullanılmaktadır. Antegrad interfasyal sinir koruyucu RALRP' de interfasyal alana girmek için ilk olarak midgland anteromedial yüz boyunca levator fasya insize edilir (Resim-19). Daha sonra prostatik fasya yüzeyinde nispeten avasküler planda posterolateral olarak künt diseksiyonlar ile apikal bölgeye ilerlenir. Bu, NVB' nin lateralde serbestlenmesinin yanısıra prostat pedikülünün net bir şekilde ortaya konulmasına da imkan sağlar. Antegrad interfasyal sinir koruyucu teknikte yüksek anterior ve standart NVB serbestlenilmesi olarak 2 yaklaşım tanımlanmıştır. Yüksek anterior yaklaşımın biraz daha ön plana çıkmasına karşın özellikle 5-7 hizasından yoğunlaşan ana sinir demetlerinin daha iyi koruduğu kesinleşmiştir. Anterior standart ayırımından ziyade diseksiyon esnasında NVB hasarı termal yaralanma, kesme, traksiyon ile kopma, sütür ya da klip ile direk ligasyonlara bağlı olarak görülmektedir. Ayrıca spesmenin mobilizasyonundan önce NVB serbestlenmesinin traksiyon yaralanmalarını engelleyebileceği bildirilmektedir.

### 9- Apikal diseksiyon

Bu aşamaya kadar yapılan antegrad diseksiyon ile prostat basisi, laterali ve posterioru serbestlenmiştir. DVC ve üretranın prostat apeksinden ayrılması ile prostat tamamen mobilize edilebilecektir. Apikal diseksiyona öncesinde bağlanmış DVC' nin sütürün hemen proksimalinden

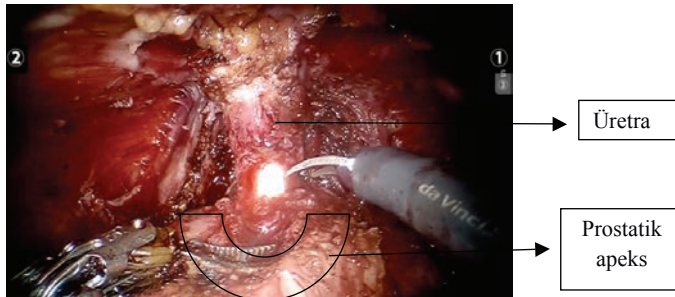


**Resim 19.** Antegrad interfasyal yaklaşımla sinir korunması

kesilmesi ile başlanır. DVC genellikle makas ile enerji kullanılmadan kesilir. Bu aşamada prostata çok yakın gidilmesi iatrojenik cerrahi sınır riskini beraberinde getirir. DVC kesisi sırasında gerekirse elektrokoter ya da bipolar kullanılabilir. Ancak eksternal sfinkter ve NVB'ye termal hasar riskinden dolayı enerji kullanımı sınırlı tutulmalıdır. Kanama kontrolünde zorlanıldığında venöz sinüslere ek sütürler atılabilir. Ayrıca CO<sub>2</sub> insüflasyon basıncı 20 mm Hg'ye yükseltilerek venöz kanamalar kontrol edilebilir. DVC kesisi tamamlandığında üreto-prostatik bileşenin anterior yüzünün net olarak görülmesi gerekir. Üretral katater geri çekilerek üreto-prostat apeks sınırı daha da belirginleştirilir. Üretovesikal anastomoz için yeterli üretral güdük bırakılarak üretranın anterior ve posterior kısmı keskin olarak diseke edilir (Resim-20). NVB'nin distal kısmı üretranın posterolateraline çok yakın seyretmektedir. Bu nedenle özellikle üretranın posteriorunun kesisi sırasında dikkat-

li olunmalıdır. Üretra kesisi tamamlanması sonrası diğer kısımlar önceden serbestlenildiği için prostatektomi spesmeni tamamen serbestlenmiş olur. Bu aşamada intrakorporal olarak prostatik gland yüzeyi dikkatlice incelenir. Cerrahi sınır pozitifliğinden şüphelenilen alan var ise frozen kesit inceleme yapılır ve daha fazla doku çıkarılması gerekebilir. Apikal bölge cerrahi sınır pozitifliğinin en fazla görüldüğü bölge olmasının yanısıra ereksiyon ve kontinans korunması açısından da kritik bir öneme sahiptir. Bu nedenle apikal diseksiyon sırasında son derece dikkatli olunmalı; termal enerji kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Serbestlenen spesmen büyüklüğüne göre 100 ml'lik 'x-small'; 200 mm'lik 'small' ya da 400 mm'lik 'medium' laparoskopik organ torbasının içerisine konulur ve 12 mm'lik porttan ip dışarı çıkarılarak klemp ile askıya alınır. Eğer pelvik lenfadenektomi endikasyonu mevcut ise vesikoüretral anastomozu geçmeden önce bu aşamada yapılır.



**Resim 20.** Üretra anterior yüzünün kesilmesi

### 10- Mesane boynu rekonstrüksiyonu

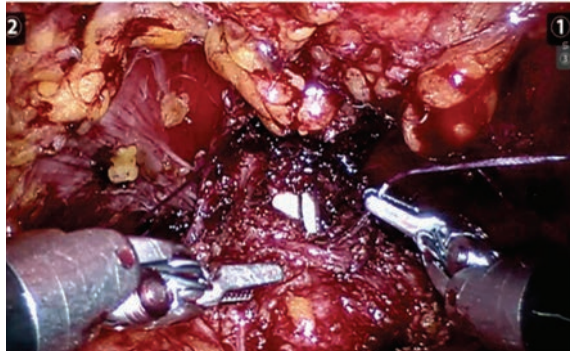
Anastomoz öncesinde, mesane boynu genişliğinin üretral güdük çapından anlamlı şekilde fazla olduğu durumlarda 3-0 monokril ile anterior ya da posterior olarak mesane boynu rekonstrüksiyonu yapılır. Bu duruma genellikle büyük prostat, büyük median lob varlığında ya da TURP geçirmiş hastalarda ihtiyaç olur. Açık cerrahide uygulanan mesane boynu mukozası eversiyonu LRP ve RYLRP' de gerekli değildir.

### 11- Vezikoüretral anastomoz

Operasyon sonrası dönemde gelişebilecek anastomoz kaçakları ve anastomoz darlıkları açısından vesikoüretral anastomozun dikkatli bir şekilde yapılması gerekir. Başarılı bir anastomoz için temel amaçlar mukozaların karşılıklı araya herhangi başka doku girmeden sütüre edilmesi ve mesane üretra arasında gerginliğin en az seviyede olmasıdır. Hem gerilimsiz bir anastomoz hem hemostazis hem de kontinansa katkı sağlayabileceği düşüncesi ile 2006 yılında Rocco rekonstrüksiyon tekniği ortaya atılmıştır. Rocco rekonstrüksiyon tekniği anastomozu geçilmeden önce Denonvillier fasyasının diseke edilmiş kenarı ve posterior mesane boynu ile posterior rabdosfinkter altı arasına 2-0 monokril sütür ile atılan mesane boynu ve üretrayı yaklaştırmayı sağlayan tekniktir. Bunun gerilimsiz anastomoz sağladığına inanılsa

da kontinans açısından faydası tartışmalıdır. Kontinansa katkı sağlayabileceği düşüncesi ile vezikoüretral açığı ve anterior üretrayı desteklemek için anastomoz ve mesane boynunun arkus tendinozusa asılması rekonstrüksiyon tekniği sunulmuştur. Ancak rutin uygulanan bir yöntem olarak kabul görmemiştir.

Anastomoz yapılırken gerginliğin azaltılması ve üretranın posterior kısmının daha belirgin görüntülenmesi için perineal kompresyon uygulanır. Üretrovezikal anastomoz için en çok kabul gören teknik 2003' te tanımlanan Van Velthoven tekniğidir. Bu teknikte 2 adet 18 mm 2-0 monokril sütürlerin arka uçları dışarda birbirine bağlanır. Bu şekilde hazırlanan 2 iğneli sütür içeri atılır ve anastomoz başlanır. İlk sütürler saat 5 ve 7 hizasından başlanır ve sağlı sollu anteriora doğru ilerlenir. Posterior kısım tamamlanıp sağlı sollu lateral kısımlara geldiğinde ipler gerginleştirilerek mesane boynu ve üretra posterolateral kısımların yaklaşması sağlanır (Resim-21). Bu esnada cerrahın aktif olarak kullanmadığı sütürün asistan ya da ProGrasp tarafından sabit tutulması sütüre edilen yerlerin açılmaması ve gerginliğin devam ettirilmesi açısından önemlidir. Anterior kısma geldiğinde direk görüş altında üretral katater (18 ya da 20 Fr katater) yerleştirilir. Sağlı sollu ipler anterior kısım sütürasyonu sonrası birbirine düğümlenir ve anastomoz tamamlanır. Bu yöntemde dışarda hazırlanan monokril sütürler



**Resim 21.** Üretrovezikal anastomoz (Van Velthoven tekniği)

yerine monoflaman, emilebilen, üzeri dikenli çıkıntılardan oluşan sütür de (V-Loc) kullanılabilir. V-Loc sütür milimetrik dikenli çıkıntıları sayesinde geri kaymayı engellediği için anastomoz aşamasında kolaylık sağlamaktadır. Bazı cerrahlar rutin V-Loc kullanmaktadır.

Anastomoz için Van Velthoven tekniği yerine separe teknik de uygulanabilir. Ancak Van Velthoven sürekli sütür tekniği anastomoz gerilim kuvvetini anastomozun çok daha fazla noktasına yayması açısından avantajlıdır. Ayrıca tek sütür kullanılıyor olması tekniği daha basit hale getirmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı 'Van Velthoven sürekli sütür tekniği' hemen hemen tüm cerrahlarca kabul edilen tekniktir.

Anastomoz tamamlanması sonrası 150-200 cc salin solüsyonu ile mesane doldurularak anastomoz sızdırmazlık testi uygulanır. Anastomoz kaçağı tespit edildiğinde ilave separe sütürler atılır.

### 12- Robotun uzaklaştırılması ve spesmenin çıkarılması

Robotun uzaklaştırılması ve spesmenin çıkarılması öncesi intraperitoneal basınç düşürülerek (< 10 mm Hg) kanama kontrolü yapılır. Robot hastadan uzaklaştırıldıktan sonra trandelenburg pozisyonu supin pozisyonuna düzeltilir. Robotik 4. kol olarak kullanılan porttan pelvik dren yerleştirilir. Spesmen çıkarılması için en geniş port olan 12 mm' lik kamera portu kullanılır. Gerekirse port yeri kademeli olarak genişletilir. Port yeri hernisini önlemek için 12 mm portlarda fasyanın kapatılması gerekir. Fasya kapatılması için açık tekniğe alternatif olarak Carter-Thamoson ya da Berci fasya kapatıcılar da kullanılabilir. Cilt ve cilt altı emilebilen sütürler ile kapatılarak operasyon sonlandırılır. Operasyon sonrası dren sıklıkla 1. günde; üretral katater tercihen sistografi kontrolü sonrası 7. günde çekilir.

### Kaynaklar

1. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2017;71(4):618-629.
2. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol. 2017;71(4):630-642.
3. Young, HH. Conservative perineal prostatectomy: The results of two years' experience and report of seventy-five cases". Ann. Surg.1905;41(4):549-557.
4. Millin, T. "Retropubic prostatectomy: A new extravesical technique report; report of 20 cases". Lancet. 1945;2(6380):693-696.
5. Schuessler, WW; Schulam, PG; Clayman, RV; Kavoussi, LR. "Laparoscopic radical prostatectomy: Initial short-term experience". Urology. 1997;50(6):854-857.
6. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int. 2001;87(4):408-410.
7. Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol. 1979;212(2):198-200.
8. Davies BJ, Chung SY, Nelson JB Delayed intraoperative hydration limits blood loss during radical retropubic prostatectomy. Urology. 2004;64(4):712-716.
9. Marshall FF, Chan D, Partin AW, Gurganus R, Hortopan SC. Minilaparotomy radical retropubic prostatectomy: technique and results. J HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817399"UroHYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817399". 1998;160(6):2440-2445.
10. Guillonnet B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: The Montsouris technique. J Urol. 2000;163(3):1643-1649.
11. Rocco F, Carmignani L, Acquati P, Gadda F, Dell'Orto P, Rocco B, et al. Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. J Urol. 2006;175(6):2201-2206.
12. Tewari AK, Bigelow K, Rao S, Takenaka A, El-Tabi N, Te A, et al. Anatomic restoration technique of continence mechanism and preservation of puboprostatic collar: a novel modification to achieve early urinary continence in men undergoing robotic prostatectomy. Urology. 2007;69(4):726-731.
13. Van Velthoven RF, Ahlering TE, Peltier A, Skarecky DW, Clayman RV. Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis: the single knot method. Urology. 2003;61(4):699-702.

# Organa Sınırlı Prostat Kanserinde Radyoterapi - Brakiterapi - HIFU - Kriyoterapi

# 31

Zülfü SERTKAYA, Orhan KOCA

## Organa sınırlı prostat kanseri

Serum prostat spesifik antijeninin (PSA) kullanıma girmesiyle birlikte, düşük ve orta risk prostat kanseri tanı almasında bir artış olmuştur. Genel olarak, düşük ve orta riskli prostat kanseri olguları radikal prostatektomi ve radyoterapi ile tedavi edilmektedir, ancak her iki yöntemde de hastaya belli ek morbiditeler yüklenmektedir. Ayrıca düşük riskli prostat kanseri olgularında, seçilmiş hastalarda, aktif izlem programlarının etkili ve güvenilir olduğu kanıtlanmıştır.

Farklı enerji kaynakları ile yapılan fokal tedaviler, aktif izlem ile definitif tedaviler olan radikal prostatektomi ve radyoterapi arasında bir seviyede yer almaktadır. Bu tedavi yöntemlerine gereksinim ise hastalarda ortaya çıkan bir takım morbiditeler ve komplikasyonlar nedeniyle ortaya çıkmıştır.

Organa sınırlı kanserlerde, ürogenital sistem dışında tiroid, karaciğer ve beyin gibi bir-

çok organda da fokal tedaviler halen uygulanmaya devam etmektedir. Fokal yaklaşımlarda amaç, organdaki kanserli dokuları farklı enerji sistemleri ile yok etmek ve sağlam parankimal dokuyu korumaktır. Sağlam dokunun korunması ile kontinans ve seksüel durumlarla ilgili morbiditenin azaltılması sağlanabilmektedir.

## Radyoterapi

Radyoterapi, lokalize ve lokal ileri evre prostat kanserinde, postoperatif ve metastatik hastalıkta kullanılmaktadır. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), 1990'lı yılların ortalarından bu yana klinik kullanımda yerini almıştır. IMRT, günümüzde prostat kanseri tedavisinde en sık kullanılan radyoterapi tekniğidir. Bu teknik ile çevre dokular daha iyi korunurken prostatta daha yüksek dozlara çıkılabilmektedir. Radyoterapi öncesinde neoadjuvan hormonoterapi başlanmalı ve sonrasında da devam edilmelidir. Bu konuda

yapılan EORTC 22863 çalışmasında, 70 Gy RT ile birlikte LHRH agonistlerinin başlanması ve 3 yıl boyunca kullanılması önerilmektedir. Bu uygulama lokal ileri evre prostat kanseri hastalarının günlük pratiğimizde yerini almıştır.

### **Hasta seçimi**

Tedavi sonuçlarının optimizasyonu için hasta seçimi önemlidir. İşlem öncesinde MR ile hastalığın yaygınlığı değerlendirilmelidir. Prostat hacminin belirlenmesi önem arz etmektedir. Yine pelvik lenf nodlarının alana dahil edilip edilmeyeceğine, hastanın risk sınıflandırması-na göre karar verilir.

### **Teknik**

Daha önceleri 4 kutu tekniği ile (4 field box technique) ile konvansiyonel radyoterapi yapılırken günümüzde yaygın olarak IMRT yapılmaktadır. Konvansiyonel radyoterapide güvenli doz 64-70 Gy düzeyi ile sınırlıydı. Bu teknikteki doz sınırlama nedeni barsak ve rektumun aldığı dozlara göre belirlenmekteydi. IMRT'nin 3D konformal radyoterapiye üstünlüğü ilk olarak 2000 yılında bildirilmiştir. Zelefsky ve arkadaşları bu çalışmada 81 Gy gibi daha yüksek dozlara çıkmalarına rağmen daha düşük yan etki profili ile karşılaşmışlardır. Bununla birlikte doz artımı ile başarı oranlarının %14-19 oranlarında arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur.

IMRT öncesinde BT ve MR cihazları, tedavi planlama yazılımına anatomik bilgi sağlamaktadır. Bu bildiler 3D tedavi planlayıcısına aktarıldıktan sonra doz dağılımı hesaplanmaktadır. IMRT ile ters dağılım yaklaşımı kullanılmaktadır. Hedef doz ve kapsama dozu seçildikten sonra sınırlayıcı hedefler sisteme girilmektedir. Tedavi planındaki esas önemli nokta ışınların uniform olmamasıdır. Bu sayede ışın yoğunluğu tedavi alanına göre değiştirilebilmektedir. IMRT için farklı teknikler tanımlanmıştır. Bunlar "step and shoot", "sliding window", "helical fan beam",

"volümetrik ark" tedavi teknikleridir. İntraprostatik işaretleyiciler sayesinde gerçek zamanlı görüntüler sayesinde tedavi başarısı artırılmaktadır. Bu sayede fraksiyonlar arasında iki boyutlu grafiler ile daha doğru sonuçlar alınabilmektedir. Lokalize hastalıkta en az 74 Gy doz planlanmalıdır.

IMRT ile konvansiyonel yöntemler karşılaştırıldığında bazı dezavantajlar bulunmaktadır. Bunlar, daha uzun süre alan planlama, yüksek maliyet, daha yüksek monitör ünitelere ihtiyaç duyulması olarak sıralanabilir.

### **Radyoterapi sonuçları**

Son yıllardaki teknolojik gelişmeler paralelinde lokalize prostat kanseri tedavisinde IMRT radikal prostatektomi ile karşılaştırılabilir sonuçlara sahiptir. Diğer yandan akut ve kronik üreter sistem toksisitesi, rektum ve barsak toksisitesi, erektil disfonksiyon ve inkontinans gibi yan etkilerinin bulunabileceği göz önünde tutulmalıdır.

### **Brakiterapi**

#### **Teknik**

Organa sınırlı prostat kanseri olgularında, brakiterapi prostat içerisine yerleştirilen radyoaktif çekirdeklerle uygulanmaktadır. Düşük-doz (LDR) ve yüksek-doz (HDR) olmak üzere iki şekilde uygulanabilmektedir. LDR ve HDR Brakiterapi uygulamalarında, kullanılan radyoaktif çekirdek, radyasyonun etkisi ve ortaya çıkış süresi, yan etkilerin kaybolma süreleri radyasyondan korunma gibi farklılıklar mevcuttur (**Tablo 1**).

Brakiterapi tekniğinde, doz ayarlaması yapılabilmektedir; tümör lokalizasyonu ve odak sayısına göre farklı dozlarda uygulama yapmak mümkündür. Hastaların definitif cerrahi ve radyasyon tedavilerine göre hastanede kalma süreleri kısadır.

**TABLO 1.** LDR ve HDR Brakiterapi karşılaştırma (EAU Klavuzu)

Prostat Brakiterapi tekniklerinin farklılıkları	
Düşük-doza (LDR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kalıcı çekirdekler yerleştirilir</li> <li>• I-125 (en sık), Pd-103 veya Cs-131 izotopları</li> <li>• Radyasyon dozuna ulaşma haftalar aylar içerisinde</li> <li>• Akut yan etkiler aylar içerisinde çözülür</li> <li>• Hasta ve bakıcıları ile ilgili radyasyon koruma</li> <li>• Doz: &gt;140 Gy</li> </ul>
Yüksek-doza (HDR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geçici çekirdekler yerleştirilir</li> <li>• Ir-192 izotopu</li> <li>• Radyasyon dozuna ulaşma dakikalar içerisinde</li> <li>• Akut yan etkiler haftalar içerisinde çözülür</li> <li>• Hasta ve bakıcıları ile ilgili radyasyon korumaya ihtiyaç yoktur</li> <li>• Doz: 34 Gy/4 fr, 36-38 Gy/4 fr, 31,5 Gy/3 fr, 26 Gy/2 fr</li> </ul>

### Hasta seçimi

Brakiterapi, organa sınırlı prostat kanseri olgularında monoterapi olarak kullanılabilir. Brakiterapi yapılacak hastaların seçiminde bazı uygunluk kriterleri belirlenmiştir;

- Evre cT1b-T2a N0, M0;
- Gleason skoru  $\leq 6$  ve kanser pozitif biyopsi kor sayısı  $\leq \%50$  veya;
- Gleason skoru 3+4 ve kanser pozitif biyopsi kor sayısı  $\leq \%33$ ;
- PSA  $\leq 10$  ng/mL;
- Prostat volümü  $< 50$  cm<sup>3</sup>;
- IPSS  $\leq 12$ .

### Brakiterapi sonuçları

Brakiterapi ve radyoterapi sonucu ortaya çıkan erektil disfonksiyon cerrahiye göre daha düşük oranlarda görülmektedir. Yapılan bir meta-analizde, prostat kanserine yönelik yapılan girişimlerin erektil fonksiyonları koruma olasılıkları değerlendirilmiş ve sırasıyla bu oranlar brakiterapide 0.76; brakiterapi+eksternal radyasyonda 0.60; eksternal radyasyonda 0.55; sinir koruyucu radikal prostatektomide 0.34 ve standart radikal prostatektomide ise 0.25 olarak tespit

edilmiştir. Ancak bu oranlar cerrahi girişim şekline ve radyasyon tekniğine göre farklılıklar göstermektedir.

Nguyen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 137 Gy hedef doz ile tedavi edilen hastalarda, ortalama 5.1 yıllık takiplerinde, Phoenix kriterleri ile değerlendirilen biyokimyasal rekürrensiz sağkalım %92 olarak bildirilmiştir.

Taussky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, brakiterapi ile radikal prostatektomi sonrasında biyokimyasal rekürrens açısından yapılan değerlendirmede, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı (%20.6 ve %21.2) görülmüştür.

Radikal prostatektomi sonrası nadir görülen mesane dolum semptomları ve obstrüksiyon brakiterapi sonrası daha sık görülmektedir. Ayrıca, hayat kalitesini yüksek düzeyde etkileyen seksüel disfonksiyonlar, yapılan 2. yıl değerlendirmede brakiterapide %30 iken, radikal prostatektomide %43 görülmektedir.

SPIRIT çalışmasında ise, brakiterapi sonrası ortalama 5.2 yıllık takiplerde, brakiterapi lehine fizyolojik stres yönünden sınırda farklılık yarattığı; üriner ve seksüel yönden ise brakiterapi lehine ciddi bir üstünlük olduğu gösterilmiştir.

## High-intensity focused ultrasound (HIFU)

### Teknik

HIFU, dokuda odaklanmış ultrasound dalgaları yayan bir prob aracılığıyla, kavitasyon yaratan mekanik ve termal etkisiyle doku hasarı oluşturan bir mekanizmaya sahiptir. HIFU'da amaç malign dokuda sıcaklığı 65°'ye çıkararak koagülatif nekrozu oluşturmaktır.

HIFU, fokal olarak prostat kanseri olan dokuya veya unilateral olarak prostat kanseri yer alan glanda veya total tüm prostat dokusuna uygulanabilmektedir.

HIFU işlemi genel veya spinal anestezi altında, hasta lateral pozisyonda yatar şekilde, rektuma yerleştirilen HIFU probu aracılığıyla gerçekleştirilir.

### Hasta seçimi

Düşük ve orta riskli prostat kanseri hastalarında tercih edilir. HIFU yapılabilecek hasta kriterleri net olarak belirlenmemiş olsa da brakiterapi ile benzer hasta grubuna HIFU yapılabilir.

İşlem volüm bağımlı bir işlem (saatte 10 gr prostat dokusu) olduğu için düşük volümlü prostat hastaları tercih edilir, ancak yüksek volümlü prostat kanseri hastalarında HIFU işlemi öncesinde TUR prostatektomi ile hacim düşürülerek işlem süresi kısaltılabilir.

Hastalar HIFU tekniğinin 10 yıllık uzun dönem kanser kontrol verilerinin sınırlı olduğu hakkında bilgilendirme yapılmalıdır.

### HIFU sonuçları

HIFU sonuçlarını ve takiplerini değerlendirmek amacıyla tedaviye yanıt ve biyokimyasal kür değerlendirmesi amacıyla, PSA tabloları tanımlanmıştır. Bu amaçla Stuttgart ve Phoenix kriterleri belirlenmiştir. Stuttgart kriteri (> PSA nadir + 1.2 ng/ mL) HIFU tedavisi sonrası biyokimyasal rekürrens göstergesidir.

HIFU ile EBRT'nin kıyaslandığı çalışmalarda, biyokimyasal başarısızlık (BCF) oranı 1. yıl sonuçlarında HIFU'da daha yüksek iken, 5. Yılda gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. Aynı şekilde, hastalık bağımsız survey (DFS) açısından 1. yılda HIFU'da daha kötü sonuçlar gözlenmiştir.

İnkontinans, ED ve mesane fonksiyonları açısından veriler yetersiz durumdadır. RP ile kıyaslandığında, HIFU işlem sonrası 1. Yılda istatistiksel olarak anlamlı, daha düşük inkontinans oranlarına sahiptir.

HIFU sonrası üriner retansiyon ve dizüri oranları numerik olarak daha yüksek görülür. Ayrıca EBRT ile kıyaslandığında, HIFU sonrası üretra darlığı gelişmesi biraz daha yüksek görülür.

Robotik RP ile HIFU kıyaslandığında, onkolojik verilerin benzer olduğu, üriner inkontinans ve ED'nin HIFU'da istatistiksel olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir.

## Kriyoterapi

### Teknik

Kriyoterapide dondurma tekniği ile hücrelerin ölümü sağlanır. Hücre ölümü, protein denatürasyonu, oluşan buz kristalleri aracılığıyla hücre membranının direk rüptürü, vasküler staz ve mikrotrombüsler sonucu iskemik apoptoz sonucu gerçekleşir.

Dondurma işlemi, TRUS eşliğinde yerleştirilen 12-15 x 17 G kriyo-iğneleri, eksternal sfinkter ve mesane boynuna yerleştirilen sıcaklık sensörleri ve üretral ısıtıcı ile gerçekleştirilir. Prostat gland ortasında ve nörovasküler bundle'da -40 C sıcaklığa ulaşan iki donma-çözülme siklusu sağlanır.

### Hasta seçimi

Kriyoterapi yapılacak hastalarda, prostat volümü < 40 mL'nin altında olmalıdır. 40 mL üzeri pros-



tatlarda, teknik olarak kriyo-problarının yerleşiminde yaşanacak teknik zorluklar nedeniyle teknik tercih edilmemektedir. > 40 mL'nin üzerinde prostat volümü olan hastalarda androjen ablasyon tedavisi ile volüm düşürülebilir.

Prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi < 20 ng/ mL altında olmalıdır.

Prostat biyopsi Gleason toplam skoru < 7 altında olmalıdır.

Düşük riskli prostat kanseri veya radyoterapi ve cerrahi girişim için engeli olan orta riskli prostat kanserli hastalar için uygundur.

Hayat beklentisi 10 yıl ve üzeri olan hastalara, kriyoterapi tekniğinin 10 yıllık uzun dönem kanser kontrol verilerinin sınırlı olduğu hakkında bilgilendirme yapılmalıdır.

### Kriyoterapi sonuçları

Organa sınırlı prostat kanseri olguların Kriyoterapi tekniğinin radyoterapi ve radikal prostatektomi (RP) ile kıyaslanmasında, kanser spesifik verilerin kısa dönem sonuçları açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur. Çalışmalarda, EBRT ve RP'ye göre, istatistiksel olarak kriyoterapi kolunda daha kötü sonuçları olan 1 yıllık sağkalım haricinde diğer tüm kanser spesifik veriler ve sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Ramsay ve ark tarafından yayınlanan meta-analiz ve derlemede, RP ile kıyaslandığında Kriyoterapi yapılan hastalarda inkontinans oranları daha düşük görülmektedir. Bir yıl sonunda, inkontinans oranları açısından EBRT ve Kriyoterapi kıyaslandığında ise iki tedavi modalitesi arasında fark görülmemiştir.

Eretil disfonksiyon oranları açısından birinci yıl sonuçlarına bakıldığında, Kriyoterapide RP'ye göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak fark görülmemiştir. EBRT ile Kriyoterapi'nin ED üzerine etkilerini kıyaslayan çalışmalar ise yetersizdir.

Kriyoterapide üriner retansiyon dışında, işleme ait komplikasyon daha az görülmektedir.

RP ile kıyaslandığında, kriyoterapide üretral darlıklar da daha düşük oranlarda görülmüştür.

### KAYNAKLAR

1. Stamey, T. A. et al. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 2004; 172, 1297-301
2. Klotz, L. et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 33, 272-7
3. Perera M, Krishnananathan N, Lindner U, Lawrentschuk N. An update on focal therapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2016; 13 (11): 641-53.
4. Ahmed, H. U. et al. Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer? *Nat Clin Pract Oncol.* 2007; 4, 632-42
5. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et. al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2000; 55(3): 241-9.
6. Vora SA, Wong WW, Schild SE, Ezzell GA, Halyard MY. Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68(4): 1053-8.
7. De Meerleer GO, Fonteyne VH, Vakaet L, et. al. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: late morbidity and results on biochemical control. *Radiother Oncol.* 2007; 82(2): 160-6
8. Mottet N1, Bellmunt J2, Bolla M3, Briers E4, Cumberbatch MG5, De Santis M6 et all. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2016 Aug 25. pii: S0302-2838(16)30470-5.
9. Fowler, FJ, et. al. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology, and end results areas. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 2258.
10. Robinson, JW, et. al. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54: 1063.
11. Nguyen, P. L. et al. Updated results of magnetic resonance imaging guided partial prostate brachytherapy for favorable risk prostate cancer: implications for focal therapy. *J Urol.* 2012; 188, 1151-1156
12. Taussky D, Ouellet V, Delouya G, Saad F. A comparative study of radical prostatectomy and permanent seed brachytherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. *Can Urol Assoc J.* 2016; 10(7-8): 246-50

13. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate cancer survivors. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1250–61
14. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 362-8
15. Madersbacher S, et. al. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol.* 2003; 17: 667
16. Blana A, et. al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int.* 2009. 104: 1058
17. Ramsay CR, et. al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015; 19: 1
18. Albisinni S, Aoun F, Bellucci S, et. al. Comparing High-Intensity Focal Ultrasound Hemiablation to Robotic Radical Prostatectomy in the Management of Unilateral Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. *J Endourol.* 2016 Nov 30
19. Fahmy WE, et. al. Cryosurgery for prostate cancer. *Arch Androl.* 2003; 49: 397
20. Beerlage HP, et. al. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. *Eur Urol.* 2000; 37: 2
21. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11(11):1066-73)

# Küratif Tedaviler Sonrası Nüks Durumunda Hasta Yönetimi

# 32

Bilal GÜNAYDIN, Asif YILDIRIM

Güncel kılavuzlara göre lokalize prostat kanserinin küratif tedavisinde ön plandaki tedavi seçenekleri radikal prostatektomi ve radyoterapidir. Daha nadir uygulanan tedavi yöntemleri ise kryoterapi ve yüksek yoğunlukta odaklanmış ultrason (HIFU)'dur. Cerrahi yöntemlerdeki gelişmeler ve modern radyoterapi uygulamalarına rağmen küratif tedaviler sonrasında hastalarda %27-%53 arasında değişen oranlarda biyokimyasal nüks bildirilmiştir. Prostat spesifik antijen (PSA) ölçümü biyokimyasal nüks değerlendirilmesinde halen altın standart yöntemdir. Bu hastaların tanılarını koymak ve tedavilerini doğru yapabilmek için öncelikle biyokimyasal nüksü, uygulanan küratif tedavi yöntemlerine göre tanımlamak gereklidir.

## **Radikal prostatektomi sonrasında hastaların takibi ve biyokimyasal nüks tanımı:**

Radikal prostatektomi yapılan hastalardaki genel takip yaklaşımı ilk yıl 3 ayda bir, 2. ve 5. yıllar arasında 6 ayda bir, sonrasında da 12 ayda bir PSA takipleri yapılmasıdır. Yüksek riskli hasta

grubunda ise ilk 2 yıl 3 ayda bir PSA bakılmalıdır. Radikal prostatektomi yapılan hastalardaki biyokimyasal nüks riskleri bazı valide nomogramlarla belirlenmeye çalışılmıştır. Bu nomogramlarda kabul edilen ortak değişkenler; preoperatif PSA, Gleason skoru, cerrahi sınırların durumu, seminal vezikül ve lenf nodlarının tutulumudur. PSA'nın yarı ömrünün yaklaşık 3 gün olmasından dolayı başarılı bir radikal prostatektomi sonrasında 3-4 hafta içinde PSA'nın tespit edilemeyen seviyelere inmesi gereklidir. Ancak bu tespit edilemeyen seviyenin rakamsal değeri ürologlar arasında yıllarca tartışmalara neden olmuştur. Çünkü PSA'nın ultrasensitif olarak ölçülebildiği 0,001-0,01 ng/ml aralığı prostat dışındaki malign olmayan kaynaklardan salgılanıp yanlış-pozitif sonuçlara neden olabilir. Amling ve ark. 2001 yılında lokalize prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi yapılan 2782 hastada yaptıkları retrospektif incelemede PSA kestirim değerini 0,2 ng/ml, 0,3 ng/ml, 0,4 ng/ml belirlediklerinde, hastalardaki ardışık PSA yükselme oranlarını sırasıyla 49%, 62%, 72%olarak tespit etmişlerdir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) ve Amerikan Üroloji Der-

neği (AUA) kılavuzlarında radikal prostatektomi sonrasında biyokimyasal nüksü PSA'nın  $\geq 0,2$  ng/ml ve ardışık iki PSA yükselmesi olarak belirtilmiştir.

### **Radyoterapi sonrasında hastaların takibi ve biyokimyasal nüks tanımı:**

Radyoterapi yapılan hastalardaki genel takip yaklaşımı ilk iki yıl 3 ayda bir ve sonrasında da 6 aylık aralıklarla PSA takipleri yapılmasıdır. Radyoterapi sonrasında biyokimyasal nüks tanımı 2006 yılında Phoenix'te RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) ve ASTRO (American Society for Radiation Oncology)'nun ortak yayınladıkları uzlaşma kararına göre PSA'nın nadir değerinden  $\geq 2$  ng/ml değerinden daha yüksek ölçülmesidir. Bu kararda nüks tarihi olarak ölçümün yapıldığı günün alınması önerilmiş ve takip süresi olarak en az 24 ay olarak önerilmiştir.

### **Kriyoterapi ve HIFU sonrasında biyokimyasal nüks tanımı:**

HIFU ve kriyoterapi gibi tedavi yöntemleri ile ilgili yapılmış çalışmalar net bir biyokimyasal nüks değeri belirlemek için yeterli olmasa da genel olarak kullanılan biyokimyasal nüks değeri 1 ng/ml civarındadır.

**Biyokimyasal nükslerin doğal seyri:** Biyokimyasal nüks gelişen hastaların hepsinde klinik anlamlı hastalık tablosu görülmez. Boorjian ve ark. 2400 hastayı içeren çalışmalarında, radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks izlenen hastaların %22,9'unda klinik anlamlı hastalık gözlemiş ve bu hastaların %5,8'i prostat kanserine bağlı ölmüşlerdir. Yapılan birçok çalışma neticesinde; radikal prostatektomize hastalarda PSA ikilenme zamanı (PSA-DT)  $< 3$  ay, Gleason skoru 8-10, pT3b, PSA rekürrens zamanı  $< 3$  yıl olan hastalarda daha yüksek oranda metastaz riski ve dolayısıyla daha düşük pros-

tat kanserine özgü sağkalım saptanmıştır. Buna benzer şekilde radyoterapi grubunda da PSA-DT  $< 3$  ay, biyokimyasal progresyon zamanı  $< 3$  yıl, gleason skoru 8-10 ve pT3b-T4 olan hastalarda metastaz riski yüksek ve düşük prostat kanserine spesifik sağkalım gözlenmiştir.

### **Radikal prostatektomi sonrasında biyokimyasal nükslerin değerlendirilmesi:**

Biyokimyasal nüksün lokal nüksle mi, yoksa sistemik nüksle mi ilişkili olduğunu tespit etmek oldukça zor, ancak uygulanacak tedaviyi belirlemek için çok önemlidir.

Lokal nüksü saptamaya yönelik tetkikler; fizik muayene, görüntüleme yöntemleri, PSA, klinik bulgular ve transrektal biyopsidir. Rektal tuşe cerrahi veya radyoterapi sonrasında lojda oluşabilecek değişikliklerden dolayı tek başına kullanılamaz. Görüntüleme yöntemleri arasında sadece nüks lokasyonunun tedavi planını değiştireceği veya mutlaka histolojik tanının alınması istendiği durumlarda endikedir. Ultrasonografi lokal rekürrens değerlendirilmesi için iyi bir araç değildir. Transrektal ultrasonografi eşliğinde alınan biyopsilerin duyarlılığı, PSA  $< 1$  ng/ml iken %14-45 ve PSA  $> 1$  ng/ml iken %40-71'dir. Son yıllarda multiparametrik MR (mpMR) ile yapılan çalışmalar umut vaat etmektedir. Bu çalışmalardan birisinde PSA  $< 0,4$  ng/ml olan biyokimyasal nüks hastalarındaki duyarlılık %86 olarak bulunmuştur. Pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi (PET-BT) lokal nüksü saptamada faydalı olabilir, ancak duyarlılığı mpMR'a göre daha düşüktür.

Radikal prostatektomi sonrasında uzak organ metastazlarını saptamaya yönelik olarak, sıklıkla kemik sintigrafisi ve abdominopelvik BT tetkikleri yapılır. Kemik sintigrafisinin, biyokimyasal nüks olup PSA  $< 7$  ng/ml olduğu vakalarda pozitif gelme olasılığı  $< 5\%$ 'dir. Abdominopelvik BT ise biyokimyasal nüks hastalarında sadece %11-14 oranında pozitif sonuç verir. Bu nedenle

biyokimyasal nüks durumlarında kemik sintigrafisi ve BT görüntülemesine; semptomatik kemik bulguları olan, PSA >10 ng/ml olan, PSA-DT < 6 ay veya PSA hızı > 0,5 ng/ml/ay olan hastalarda başvurulur. Kemik sintigrafisinde metastazı olmayan hastaların %15'inde PET-BT birden çok metastazı gösterebilir. Radikal prostatektomi yapılmış biyokimyasal nüks gözlenen ancak PSA < 1 ng/ml olan hastalarda PET-BT'de hastalık saptanma oranı %5-24 iken PSA > 5 ng/ml olan hastalarda bu oran %67-100'lere ulaşır. PET-BT sonuçları, biyokimyasal nüks hastalarının %18-48'inde medikal tedavinin değişmesine neden olur. PET-BT çekimi her hastada değil sadece genel durumu küratif kurtarma tedavilerine uygun hastalarda düşünülmelidir. Çekim için en uygun PSA aralığı 1-2 ng/ml'dir. Burada bahsi geçen PET olarak, Kolin-PET veya Ga-68 PSMA PET ifade edilmektedir.

### **Radyoterapi sonrasında biyokimyasal nükslerin değerlendirilmesi:**

Radyoterapi (RT) sonrasında biyokimyasal nükslerin değerlendirilmesinde, lokal nüksleri saptamak için altın standart yöntem tedaviden 18-24 ay sonra alınan biyopsilerdir. Bu biyopsi işleminde hedefe yönelik parça alınması için mpMR kullanılabilir 11C-kolin PET-BT nüksü saptamada MR'a göre daha az duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olmasına rağmen kullanılabilir. Chondrogiannis ve ark'larının RT veya brakiterapi almış ve biyokimyasal nüks gözlenen 46 hastayı içeren çalışmalarında 18F-kolin PET-BT ile ilgili olarak hastalık saptama oranlarını, PSA düzeylerinin 1-2 ng/ml, 2-4 ng/ml, 4-6 ng/ml, >6 ng/ml olduğu hastalarda, sırasıyla %54,5, %81, %89, %100 olarak saptamışlardır.

### **Biyokimyasal nükslerin tedavisi:**

Radikal prostatektomi sonrasında biyokimyasal nüks hastalarına izlem, radyoterapi, komplet ya

da aralıklı androjen baskılayıcı tedavi önerilebilir.

Biyokimyasal nükslerin tedavisiyle PSA değeri tespit edilemez seviyelere düşürülebilse de tedavi seçeneklerinin hiçbirisiyle kansere özgü sağ kalımın arttığına dair yeterli delil yoktur. Biyokimyasal nüks hastalarına herhangi bir ek tedavi verilmediğinde metastaz yaklaşık 8 yıl civarında görülmektedir. Bu nedenle özellikle PSA ikileme zamanı >12 ay, Gleason skoru <7 ve PSA nüks zamanı > 3 yıl olan hastalarda izlem tedavisi hastalara mutlaka önerilmelidir.

Yüksek riskli prostat kanserlerinde radikal prostatektomi sonrasında adjuvan radyoterapinin erken kurtarma radyoterapisine üstünlüğünü gösteren bir klinik çalışma henüz yoktur, ancak bu konuda devam eden üç adet multisentrik faz 3 çalışmanın [RADICALS (NCT00541047), GETUG-17 (NCT00667069) ve RAVES (NCT00860652)] sonuçlarının bu konuda net bir fikir vereceği düşünülmektedir.

Kurtarma radyoterapisi ile ilgili olarak John Hopkins'te yapılan ve 635 radikal prostatektomize olup biyokimyasal/lokal nüks hastalarını içeren çalışmada hastaların %63'üne izlem, %25'ine sadece RT ve %12'sine RT+hormonoterapi yapılmış. Çalışma sonucunda RT grubunda (hormonoterapi olsun ya da olmasın) 5 yıllık kansere özgü sağ kalım %96 iken, izlem grubunda bu oran %88 olarak bulunmuştur. RT grubunda genel sağ kalım avantajı ise sadece PSA ikileme zamanı <6 ay olan hastalarda istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Kurtarma radyoterapisinin zamanlamasıyla ilgili olarak net bir fikir birliği yoktur. Ancak güncel kılavuzların önerisi PSA ≤0,5 ng/ml iken yapılan kurtarma radyoterapisinin avantajlı olacağı yönündedir. Mayo Klinikte yapılan 1106 hastanın 26 yıllık takiplerini içeren çalışmada PSA ≤0,5 ng/ml iken yapılan radyoterapi sonrası 10 yıllık biyokimyasal nüks oranı %60, uzak metastaz oranı %13 ve kansere özgü mortalite oranı %6 iken, bu oranlar PSA >0,5 ng/ml olan hastalarda

sırasıyla %68, %25 ve %13 olarak bulunmuştur. Kurtarma radyoterapisine hormonoterapi eklenmenin kansere özgü sağkalım üzerine olumlu bir etkisi yoktur. Ancak retrospektif çalışmalarda RT+hormonoterapi tedavisinin beş yıllık progresyonsuz sağ kalıma katkısı gösterilmiştir. Bu konuyla ilgili olarak sonuçları açıklanması beklenen iki adet randomize kontrollü faz 3 çalışma (RTOG 96-01 ve GETUG 16) net bir karar alınmasına yardımcı olacaktır. Optimal verilmesi gereken radyasyon dozu en az 66 Gy'dir. Radyoterapinin sadece prostatik alana mı yoksa prostatik+pelvik alana mı verilmesi konusunda net bir görüş birliği yoktur. Yapılmış olan randomize bir çalışmada (EORTC 22911) pelvik RT'nin 10 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalıma olumlu etkisi gösterilmişken, genel sağkalıma olumlu bir etkisi gösterilememiştir. Ancak yine randomize bir çalışmada (SWOG 8794) hem genel sağkalıma, hem de biyokimyasal nüksüz sağkalıma olumlu etkisi gösterilmiştir.

Biyokimyasal nüks durumlarında sistemik hastalık şüphesi varsa androjen baskılayıcı tedavi (ABT) önerilebilir. Metastatik hastalık belirtisi ortaya çıkmadan verilen ABT'ye erken belirtiler ortaya çıktıktan sonra verilen tedaviye geç ABT denir. Mevcut randomize klinik çalışmalardan sadece birisinde erken tedavi grubunda genel sağkalım avantajı gösterilmiştir. ABT'nde bir başka tartışmalı konuda aralıklı ya da sürekli tedavi konusundadır. Son yapılan randomize klinik çalışmalardan birinde aralıklı ABT'nin genel sağkalım ve kansere özgü sağkalımda herhangi bir olumsuz etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir. Yaşlı ve komorbiditeleri fazla olan hastalarda özellikle kardiyovasküler risk faktörleri göz önünde bulundurularak, ABT beklenen yaşam süresini kısaltabilir. Sonuç olarak erken ABT sadece Gleason skoru >7, PSA ikilenme zamanı < 6-12 ay gibi progresyon için yüksek risk faktörlerine sahip olup uzun yaşam beklentisi olan hastalara önerilebilir.

Küratif radyoterapi sonrası gözlenen biyokimyasal nükslerde; androjen baskılayıcı tedaviler gibi sistemik veya kurtarıcı prostatektomi, kriyoterapi, brakiterapi ve HIFU gibi lokal tedaviler önerilebilir. Kurtarıcı radikal prostatektomi yaşam beklentisi >10 yıl, küratif RT öncesi PSA <10 ng/ml ve biyopsi Gleason skoru  $\leq 7$ , ilk klinik evresi  $\leq T2$  olan ve RT öncesi lenf nodu invazyonu ve komorbiditesi olmayan hastalarda düşünülmelidir. Kriyoterapi tedavisi de, RT sonrası biyokimyasal nükslerde kurtarıcı prostatektomiye göre daha az morbidite ve eşit etkinlik hedefiyle kullanıma sunulmuştur. Ancak yapılan çoğu klinik çalışmada cerrahi için iyi prognostik kriterlere sahip hasta grupların da dahi biyokimyasal cevap hastaların ancak %50'sinde görülmüştür. Onkolojik sonuçlara bakıldığında ise kurtarıcı radikal prostatektomi sonrası 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım %61 ve genel sağkalım %95 iken, bu oranlar kriyoterapi sonrasında sırasıyla %21 ve %85'tir. Kriyoterapi tedavisinin morbiditeleri açısından yapılan derlemelerde üriner inkontinans (%12) ve üriner retansiyon oranlarının (%7) gelişen teknolojik cihazlar ile azalmasına rağmen erektil disfonksiyon oranı (%83) halen oldukça yüksektir. Brakiterapi tedavisi de dikkatli seçilmiş ve histolojik olarak lokal nüksün tespit edildiği vakalarda kabul edilebilir yan etkileriyle kullanılabilen bir yöntemdir. MSCCC'de yapılan ve 42 hastanın brakiterapi sonuçlarının yayınlandığı çalışmada, 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağ kalım %69 ve 2. derece yan etkiler %15 olarak belirtilmiştir. Kurtarıcı HIFU tedavisi de kanıt seviyesinin yetersizliğine ve kısıtlı tecrübelerle rağmen radyoterapi sonrası nükslerde kullanılabilen bir tedavi yöntemidir. Ancak HIFU ile ilgili birçok çalışmanın ortalama takip sürelerinin çok kısa oluşu ve tedavi sonuçlarının standardize edilmemiş olması, bu tedavinin kılavuzlarda deneysel tedaviler adı altında önerilmesine yol açmıştır.

## KAYNAKLAR

- Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Update March. 2016.
- Scattoni V, Montorsi F, Picchio M, Roscigno M, Salonia A, Rigatti P, et al. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2004; 93(5): 680-688.
- Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, Bouvier R, Rouvière O, Curiel L, et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology.* 2004; 63(4): 625-629.
- Naito S. Evaluation and management of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2005; 35(7): 365-374.
- Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol.* 2001; 165(4): 1146-1151.
- Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol.* 2007; 177(6): 2106-2131.
- Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65(4): 965-974.
- Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol.* 2011; 59(6): 893-899.
- Brockman JA, Alanee S, Vickers AJ, Scardino PT, Wood DP, Kibel AS, et al. Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2015; 67(6): 1160-1167.
- Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, Humphreys EB, Carducci MA, Partin AW, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int.* 2012; 109(1): 32-39.
- D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen M-H. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol.* 2004; 172(5): S42-S47.
- Freedland S, Humphreys E, Mangold L, Eisenberger M, Walsh P, Partin A, editors. Predicting prostate cancer specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. ASCO Annual Meeting Proceedings; 2005.
- Denham JW, Steigler A, Wilcox C, Lamb DS, Joseph D, Atkinson C, et al. Time to biochemical failure and prostate-specific antigen doubling time as surrogates for prostate cancer-specific mortality: evidence from the TROG 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9(11): 1058-1068.
- Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Polkinghorn W, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol.* 2015; 67(6): 1009-1016.
- Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol.* 2010; 20(5): 1254-1266.
- Linder BJ, Kawashima A, Woodrum DA, Tollefson MK, Karnes J, Davis BJ, et al. Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging. *Can J Urol.* 2014; 21(3): 7283-7289.
- Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N, et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med.* 2014; 55(2): 223-232.
- Beresford M, Gillatt D, Benson R, Ajithkumar T. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol.* 2010; 22(1): 46-55.
- Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003; 61(3): 607-611.
- Fuccio C, Castellucci P, Santi I, Caroli P, Grassi I, Lopci E, et al. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at conventional imaging methods. *J Nucl Med.* 2010; 51(Suppl 2), 1271.
- Treglia G, Ceriani L, Sadeghi R, Giovacchini G, Giovanella L. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52(5): 725-733.
- Ceci F, Herrmann K, Castellucci P, Graziani T, Bluemel C, Schiavina R, et al. Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41(12): 2222-2231.
- Wachter S, Tomek S, Kurtaran A, Wachter-Gerstner N, Djavan B, Becherer A, et al. 11C-acetate positron emission tomography imaging and image fusion with computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with recurrent prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(16): 2513-2519.
- Soyka JD, Muster MA, Schmid DT, Seifert B, Schick U, Miralbell R, et al. Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39(6): 936-943.
- Mitchell CR, Lowe VJ, Rangel LJ, Hung JC, Kwon ED, Karnes RJ. Operational characteristics of 11C-choline positron emission tomography/compu-

- terized tomography for prostate cancer with biochemical recurrence after initial treatment. *J Urol*. 2013; 189(4): 1308-1313.
26. Castellucci P, Ceci F, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazarrotto R, et al. Early biochemical relapse after radical prostatectomy: which prostate cancer patients may benefit from a restaging 11C-Choline PET/CT scan before salvage radiation therapy? *J Nucl Med*. 2014; 55(9): 1424-1429.
  27. Beer AJ, Eiber M, Souvatzoglou M, Schwaiger M, Krause BJ. Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2011; 12(2): 181-191.
  28. Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, Santi I, Allegri V, Pettinato V, et al. Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. *Ann Nucl Med*. 2010; 24(6): 485-492.
  29. Calabria F, Rubello D, Schillaci O. The optimal timing to perform 18F/11C-choline PET/CT in patients with suspicion of relapse of prostate cancer: trigger PSA versus PSA velocity and PSA doubling time. *Int J Biol Markers*. 2013; 29(4): e423-e430.
  30. Arumainayagam N, Kumaar S, Ahmed HU, Moore CM, Payne H, Freeman A, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in detecting recurrent prostate cancer after radiotherapy. *BJU Int*. 2010; 106(7): 991-997.
  31. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazarrotto R, et al. 11C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41(5): 878-886.
  32. Chondrogiannis S, Marzola MC, Ferretti A, Maffione AM, Rampin L, Grassetto G, et al. Role of 18F-choline PET/CT in suspicion of relapse following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(9): 1356-1364.
  33. Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, Efstathiou JA, Pisansky TM, Michalski JM, et al. Contemporary update of a multi-institutional predictive nomogram for salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2016; 34(30): 3648-3654.
  34. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999; 281(17): 1591-1597.
  35. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2008; 299(23): 2760-2769.
  36. Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS, Davis BJ, Tzou KS, Choo R, et al. Improved metastasis-free and survival outcomes with early salvage radiotherapy in men with detectable prostate-specific antigen after prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2016; JCO683425.
  37. Goenka A, Magsanoc JM, Pei X, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, et al. Long-term outcomes after high-dose postprostatectomy salvage radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84(1): 112-118.
  38. Choo R, Danjoux C, Gardner S, Morton G, Szumacher E, Loblaw DA, et al. Efficacy of salvage radiotherapy plus 2-year androgen suppression for post-radical prostatectomy patients with PSA relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 75(4): 983-989.
  39. Pfister D, Bolla M, Briganti A, Carroll P, Cozzarini C, Joniau S, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2014; 65(6): 1034-1043.
  40. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, De Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012; 380(9858): 2018-2027.
  41. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296(19): 2329-2335.
  42. Duchesne GM, Basset J, D'Este C, Frydenberg M, Ledwich L, Millar JL, et al., editors. TROG 03.06 and VCOG PR 01-03: The " timing of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients with a rising PSA (TOAD)" collaborative randomised phase III trial. ASCO Annual Meeting Proceedings; 2015.
  43. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *NEJM*. 2012; 367(10): 895-903.
  44. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: A science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: Endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation*. 2010; 121(6):833-840.
  45. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, Adolfsson J, Stattin P, Van Hemelrijck M. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(11): 1243-1251.
  46. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2012; 61(5): 961-971.
  47. Ismail M, Ahmed S, Kastner C, Davies J. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. *BJU Int*. 2007; 100(4): 760-764.
  48. Pisters LL, Leibovici D, Blute M, Zincke H, Sebo TJ, Slezak JM, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. *J Urol*. 2009; 182(2): 517-527.
  49. Mouraviev V, Spiess PE, Jones JS. Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. *Eur Urol*. 2012; 61(6): 1204-1211.
  50. Yamada Y, Kollmeier MA, Pei X, Kan CC, Gil'ad NC, Donat SM, et al. A phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2014; 13(2): 111-116.



# Prostat Kanseri: Lokal İnvaziv Hastalıkta Hormonoradyoterapi

## 33

Ferhat ATEŞ, Şeref BAŞAL

### Giriş

Prostat kanseri, tanı konduğu anda hangi evrede olduğuna göre çok farklı yöntemlerle tedavi edilebilmektedir. Tedavi kararında önemli faktörler yaş ve yaşam beklentisidir. Uzun süreli longitudinal çalışmaların sonuçları, düşük riskli grupta hastalığa bağlı ölüm riskinin oldukça az olduğunu gösterdikten sonra, tedavinin gerekliliği de sorgulanmaktadır. Lokalize hastalıkta yaşam beklentisi yeterince uzun olanlarda sağ kalıma katkısı olabileceği düşünülerek radikal prostatektomi veya radyoterapi gibi definitif tedaviler uygulanmaktadır. Lokal ileri hastalığı olanlarda ise, genellikle tek bir tedavi yöntemi ile kür sağlamak mümkün olmadığından, başlangıçta veya nüks olduğunda çoklu tedaviler gerekmektedir. Özellikle yüksek riskli, yüksek Gleason skorlu hastalarda çoklu tedavilerin başlangıç aşaması olarak artık radikal cerrahi kullanılması gerektiği daha yüksek sesle dile getirilmeye başlanmıştır. Bunun yanında, cerrahiye uygun olmayan veya istemeyen hasta grubu da dikkate alınarak, hormonal tedavi ile

birlikte veya tek başına radyoterapi uygulamaları, önemli bir alternatif oluşturmaktadır.

Prostat kanseri tedavisinde 'altın standart' şunlara sahip olmalıdır.

- (I) Etkinliği destekleyen I. seviye kanıt (Prospektif faz III randomize çalışmalardan) olması,
- (II) tedavi temelini oluşturan sağlam biyolojik fiziksel ilkeler,
- (III) genellenebilirlik, tekrarlanabilirlik ve lokalize prostat kanseri tanısı konulan hastaların çoğuna uygulanabilirlik ve
- (IV) daha etkin olduğu ispatlanmış rekabet halindeki tedavi seçenekleri olmaması

İlk üç ölçüt temelinde, klinik lokalize olumsuz orta-yüksek riskli prostat kanserinin tedavisinde çok güçlü bir argüman kolayca tanımlanabilir, definitif radyoterapi [uygun olduğunda androjen yoksunluğu tedavisi (ADT) ile birlikte] 'altın standart' olarak düşünülmelidir.

Dördüncü kriter için tartışmalar vardır. Biyokimyasal [prostat spesifik antijen (PSA)] kontro-

le odaklanan bazı çalışmalar radyasyona dayalı tedavilerin radikal prostatektomi kadar iyi veya daha iyi olduğunu düşündürse de, bu tedaviyi alanlarda sonrasında farklı PSA başarısızlık tanımları kullanıldığından, bu alan tartışmalıdır.

Lokal ileri evre prostat kanseri tanımı, PSA veya Gleason skoru ne olursa olsun, klinik evre T3-4 veya lenf nodu pozitif olan hastaları kapsar ve prostat glandı dışına çıkmış ancak metastaz yapmamış tümör olarak tanımlanabilir, sıklıkla kötü prognoza sahiptir, hastaların %10-40'ı tanıdan sonraki 5 yıl içinde ölür. Lokal ileri prostat kanseri olan erkekler için birincil tedavi olarak birçok farklı yaklaşım kullanılır, bunlar tek başına dış ışın radyoterapisi (EBRT), tek başına androjen yoksunluk terapisi (ADT), ADT + EBRT, radikal prostatektomi (RP), yüksek doz oranı (HDR) brakiterapi, gerektiğinde semptomatik müdahale için gözlem yer alır. Bu yaklaşımlar için çeşitli düzeylerde kanıtlar vardır.

Prostat kanserli olguların %20-25'i klinik olarak T3 evresindedir. Zaman içinde tarama programının yaygınlaşması ile bu oranın sürekli azalması beklenmektedir. Rektal muayene ve ultrasonografi ile hatalı yüksek veya düşük evreleme olmaktadır. Doğru evrelemede prostata yönelik manyetik rezonans görüntülemenin önemi giderek artmaktadır. Lokal ileri evre hastalıkta (T3a) ve 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olanlarda multimodal tedavi önerilmektedir (kanıt düzeyi 2b, Öneri derecesi B). Bu hasta grubunda optimal tedavi hala kesin değilse de, düşük ve orta derece farklılaşmış tümörler ile aslında T2 olup yanlış evreleme ile T3 kabul edilmiş (%17-30) hastalar için radikal cerrahi ideal ve en başarılı yöntemdir. Prostatektominin yalnız başına bekle-gör yaklaşımı veya radyoterapi ile birebir kontrollü karşılaştırmalı çalışmaları yoktur. Genel sağlık durumu iyi olan hastalara esas olarak prostatektomi önerilmektedir. Farklı çalışmalarda prostatektomi sonrası 5. yılda mortalite %2-16 arasındadır. Bu evrede prostatektomi uygulanan olguların

dörtte üçünde erektil işlev bozukluğu ve en az %20'sinde inkontinans gelişmektedir. Kötü diferansiyasyonlu tümörler ile yüksek PSA değerli hastalarda sadece cerrahi ile kür sağlamak sıklıkla mümkün değildir ve ek tedavi gerekir. Özellikle bu hastalarda yüksek lenf nodu tutulum oranı (%25-50) nedeniyle herhangi bir tedaviden önce pelvik lenf nod diseksiyonunun yapılmış olmasının önemi vardır.

Son 5 yılda, lokal olarak ileri evre hastalığı olan erkekler için radyoterapi ile karşılaştırıldığında radikal prostatektomi kullanımında önemli bir artış olmuştur. Muhtemelen birçok üroloğun radikal prostatektominin radyoterapiden daha iyi bir hayatta kalma oranı sunduğuna dair toplum temelli çalışmalardan iyi kanıtlar elde edildiğine dair inanışlarından dolayıdır.

Bu popülasyon temelli araştırmalarda bulunan önemli yanlışlıklara bir örnek, Wallis ve arkadaşları tarafından yürütülen yeni bir meta-analizle açıkça görülmektedir. İlk 'meta-analizde' sağkalım son noktalarını değerlendirdiler ve meta-analizlerine dahil edilen çalışmaların %90'ında 'yanlılık riski' düşük olduğunu belirttiler.

Bazı önyargıları, radikal tedaviyi tercih eden daha zayıf tasarlanmış çalışmaların kusurlarını sistematik olarak gözardı ettikleri ve radyoterapiyi tercih eden yüksek kaliteli çalışmaları atladığı gerçeğini içeriyordu. Radikal prostatektomi ve radyoterapiye dayalı tedavilerin sonuçlarını karşılaştıran bu popülasyon temelli çalışmaların çoğunda birçok başka sorun vardır.

PCa tedavisinde uzun süredir kullanılmakta olan androjen baskılama tedavisi (ADT) lokal ileri ve yüksek riskli PCa için de tedavinin asıl basamaklarından birini oluşturmaya devam etmektedir. Yüksek riskli bile olsa PCa'da sağkalım uzun olduğundan tedavinin süresi ve zamanlaması kadar çeşitli yan etkiler de dikkate alınmalıdır. Orta ve yüksek riskli PCa'da ADT ile RT kombinasyonunu kullanan faz III çalışma-

ların dikkate alındığı bir incelemede, gelişmiş radyasyon teknikleri ve doz ayarlamasına rağmen, ilave ADT; özellikle yüksek riskli grupta bazı çalışmalarda tedavi süresi kısaltılabileceği bildirilse de (18 ay gibi), genel sağkalıma katkı yapmaya devam etmektedir. Devam eden çalışmaların sonuçlarının alınması ile birlikte gelecekte daha net sonuçlar alınabilecektir.

Yüksek riskli prostat kanserinde (PCa) androjen baskılama tedavisinin (ABT) amacı, radyoterapinin (RT) tedavi etkinliğini arttırmaktır. Teknikten bağımsız olarak RT'yi potansiyelize ederek ve RT alanı dışında kalan gösterilmemiş mikrometastatik hastalığı yok ederek bunu yapmaktadır. Pek çok randomize faz III çalışma, eksternal RT ile ABT kombinasyonunun endikasyonlarını ortaya koymak için zemin hazırlamıştır. Lokal ileri PCa için LHRH agonisti ile uzun dönem ABT'nin ( $\geq 2$  yıl), eksternal RT ile kombinasyonu altın standarttır (1a seviyesinde kanıt); belirgin bir komorbidite olduğu hastaların potent kalmak istediği veya tolerans düşüklüğü durumlarında anti androjen monoterapi seçilmeyecekse, 6 aylık tedavi önerilebilir. Yüksek riskli lokalize PCa için 4-6 aylık komplet ABT önerilmektedir (2a düzeyinde kanıt). Orta riskli lokalize PCa durumunda hastalar kısa dönem ABT ile kombine yaklaşımdan fayda görebilirler. Konvansiyonel radyasyonun yerini yoğunluk ayarlı RT (IMRT) almıştır ve yüksek riskli PCa için önerilen doz eskalasyonuna izin vermektedir. Ayrıca orta dereceli riskli PCa hastalarında ABT'siz tedaviye de olanak sağlamaktadır. Hastalar ABT'nin olası morbiditesi konusunda bilgilendirilmelidirler ve yaşam kalitesi sağlamak ve zararlı yan etkileri en aza indirmek için disiplinler arası yakın işbirliğine ihtiyaç vardır.

1980'lerde Radyasyon Terapisi Onkoloji Grubu (RTOG) ve Avrupa Kanseri Araştırmaları ve Tedavisi Organizasyonu (EORTC) tek başına EBRT'yi, EBRT+ADT ile kıyaslayan çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları EBRT + ADT kombinasyonunun tek başına EBRT'den daha

iyi olduğunu göstermiştir. Ancak, bu çalışmalar tek başına ADT içeren bir kola sahip değildi ve bu nedenle ADT ya da EBRT'den doğan faydaları ayırt etmek mümkün değildir.

2006 yılında yayınlanan, lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda en iyi tedavinin hangisi olduğunun belirlenmesi amacıyla yapılan ileriye dönük randomize çalışmada radikal prostatektomiye ek endokrin tedavi ile radyoterapiye ek endokrin tedavi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada T2b-T3 N0M0 olan 100 hasta çalışmaya alınmış ve 95'i değerlendirilmiştir. Olguların 46'sına radikal prostatektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanmış ve 49'unda vücut dışından tüm pelvise 45-50 Gy ve prostat bölgesine 20 Gy dozunda radyoterapi ile tedavi verilmiştir. Tüm hastalarda tedaviden 8 hafta önce endokrin tedavi başlanmış ve sonra devam edilmiştir. Uzun dönemde sonuçlar ve yan etkiler değerlendirilmiştir. Ortalama takip süresi 102 aydır. Cerrahi grubunda 10 yıllık genel sağkalım oranı radyoterapi grubundan daha iyidir (biyokimyasal progresyonsuz sağkalım %76.2'ye %71.1,  $p=0.25$ , klinik progresyonsuz sağkalım %83.5'e %66.1;  $p=0.14$ , hastalığa özgü sağkalım oranı %85.7'ye %77.1;  $p=0.06$  ve genel sağkalım oranı %67.9'a karşı %60.9;  $p=0.30$ ) ancak hiçbirinde istatistiksel anlamlılık değerine ulaşmamıştır. Devamlı endokrin tedavinin sonucu olarak tedavi alan tüm hastalarda erektil işlev bozukluğu görülmüştür. Günde 1 pedden fazla gerektiren idrar kaçırma, cerrahi grubunda radyoterapi grubundan daha fazla görülmüştür ( $p<0.01$ ). Sonuç olarak lokal ileri prostat kanserli hastalarda endokrin tedavi ile kombine edildiğinde radikal prostatektomi veya vücut dışından radyoterapi uygulanması kabul edilebilir uzun dönem sonuçlara sahiptir. Lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda 60-70 Gy radyasyon dozu lokal tedavi için yeterli olmayabilir denmektedir.

Vücut dışından radyoterapi ile bekle-gör veya prostatektomi de karşılaştırılmamıştır.

Vücut dışından yapılan radyoterapi ile lokal ileri evre prostat kanserinde LHRH agonisti ile birlikte kullanıldığında fayda sağladığı gösterilmiştir, tedavi verilmiş olan 100 hastada 7 ile 10 yıllık takip sonunda tüm nedenlerden ölümlerden 8-10 hastayı korumuştur. Ancak, hastaların yaklaşık %60'ında erektil işlev bozukluğu ve yaklaşık %15'inde semptomatik proktit ile %5'inde idrar inkontinansı gelişmiştir. Prostatektomi ile kombine edildiğinde, radyoterapi 5 yıllık sağkalım oranını etkilememiştir ancak 10 yıldan fazla takip süresi olan çalışmalarda sağkalımı 2 yıl kadar artırdığı gösterilmiştir. Eş zamanlı androjen baskılama tedavisi uygulanmadığında lokal ileri evre prostat kanserinde antiandrojenler genel sağkalıma etki etmez. Radikal prostatektomi veya radyoterapi yapılmazsa lokal ileri prostat kanserinde orşiektomi veya LHRH agonisti ile androjen baskılama tedavisi, genel sağkalıma minimal etki eder. Bir randomize çalışmada prostatektomi ile kombine edilmiş androjen baskılama tedavisi lenf nodu tutulumu olan hastalarda ortalama sağkalımı 2.5 yıl kadar uzatmıştır. Bir diğer randomize çalışmada da radyoterapiden önce başlanan LHRH agonisti ve flutamid ile 6 aylık tedavi, 19 yıllık mortalite oranını yalnızca radyoterapi verilen grupta %43'den %29'a düşürmüştür. Radyasyon tedavisinden sonra 3 yıl androjen baskılaması 10 ile 15 yıllık takip süresindeki 3 randomize çalışmada benzer sonuçlar vererek 100 hastadan 10 ile 18'inde tüm nedenlerden ölümden korumuştur. Diğer 3 randomize çalışmada kısa tedavi süresinde daha az etkili olduğu gösterilmiştir. LHRH agonistlerinin, sıcak basması, libido kaybı, erektil işlev bozukluğu, jinekomasti, osteoporoz, kilo alma, kardiyovasküler olaylar ve diabete bağlı yan etkilerin hastanın yaşam kalitesine etkisi sıklıkla gözardı edilmektedir. 2012' nin ortalarında Avrupa klinik pratik kılavuzu lokal ileri prostat kanserli hastaların çoğunda radyasyon tedavisi ile kombine 2 veya 3 yıllık androjen baskılama tedavisi-

ni önermiştir. Tedavi seçenekleri arasında seçim yaparken hastanın öncelikleri göz önüne alınmalı, tedavinin etkinliği kadar yan etkileri ve yan etkilerin geri dönüşümlü olması da dikkate alınmalıdır.

EAU kılavuzuna göre lokal ileri hastalıkta (T3-4 N0M0) randomize kontrollü çalışmalar açıkça ortaya koymuştur ki, uzun süreli androjen baskılama tedavisi (ADT) ile kombine radyoterapi en iyi genel sağkalımı sağlar. Radyoterapi bu grupta etkilidir, kombine RT + ADT açıkça yalnız ADT'den üstündür.

Bikalutamid, androjenle düzenlenen prostat hücre büyümesi ve işlevini inaktive eden, yarışmacı androjen reseptör antagonistidir, hücre apoptozisini uyarır ve prostat kanser büyümesini inhibe eder. Oral olarak günde bir kez alınır. Avrupa'da ve diğer ülkelerde lokal ileri metastatik olmayan PCa için erken tedavide veya aktif tedaviye adjuvan olarak veya monoterapi olarak 150 mg bikalutamid cerrahi veya medikal kastrasyona alternatif olarak onaylanmıştır. bikalutamid Erken Prostat Kanseri (EPC) programının içerdiği üç çalışmanın birlikte incelenmesiyle görüldü ki, lokal ileri evre PCa'da standart tedaviye bikalutamid eklenmesiyle yalnız başına standart tedaviye göre hastaliksız sağkalım avantajı sağlanmıştır ve genel olarak iyi tolere edilmektedir. Genel sağkalım, bikalutamid artı radyoterapi alan hastaların alt grubunda, tek başına radyoterapi ile karşılaştırıldığında daha iyi bir seviyede düzelmiştir. Lokalize prostat kanseri olan erkekler bikalutamidin standart tedaviye eklenmesinden fayda görmez. Lokal ileri prostat kanseri olan erkeklerde yapılan diğer iki çalışmanın birlikte analizi, bikalutamid monoterapisinin cerrahi veya medikal kastrasyonla karşılaştırıldığında cinsel ilgi ve fiziksel kapasite için daha iyi tolere edilebilirlik ve daha yüksek sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (Sİ-YK) puanları verdiğini göstermektedir. Önemli ölçüde farklı olmayan hastaliksız ve genel sağkalım süreleri elde edildi. Bu nedenle,

tedavi seçenekleri değerlendirildiğinde, lokal olarak ilerlemiş prostat kanseri olan erkeklerdeki, özellikle aktif bir yaşam tarzı korumak isteyenlerde, adjuvan tedavi veya monoterapi olarak bikalutamid, diğer kullanılabilir hormonal tedavilere bir alternatif olarak düşünülmelidir.

Lokal ileri ve metastatik PCa'da bikalutamid monoterapi veya dutasteridle kombinasyonunu karşılaştıran prospektif randomize AVOCAT çalışmasında, 150 hastadan 79'una günde 150 mg bikalutamid, 71'ine ilaveten 0.5 mg dutasterid verilmiş, PSA ve klinik verilerle izlenmiş. EORTC QLQ-C30 ve QLQ-PR25 ile de yaşam kalitesi değerlendirilmiş. Üç yıllık takip sonunda monoterapi grubunda 52 hastada (%65.8), kombinasyon grubunda da 38 hastada (%53.5) klinik progresyon görülmüştür ( $p=0.134$ ). Ortanca sağkalım süresi sırasıyla 5.4 ve 5.8 yıl olarak bulunmuştur ( $p=0.694$ ). Gruplar arasında yan etkiler ve yaşam kalitesi skorları da benzer bulunmuştur ( $p=0.683$ ). Kombine tedavinin daha etkin olduğuna dair bir trend olmasına rağmen progresyonsuz ve genel sağkalım farklı değildir. Bu konuda daha ileri çalışmalar gereklidir.

Lokalize veya lokal ileri evre PCa'lı 8113 hastayı içeren randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada 150 mg bikalutamid ile RP veya RT'ye adjuvan olarak eklenen bikalutamidin etkinlik ve tolerabilitesi karşılaştırılmıştır. Ortanca 9.7 yıllık takip sonunda bikalutamid 150mg PFS'yi anlamlı olarak arttırmıştır ( $HR=0.85$ ,  $p=0.001$ ). Plasebo ile kıyaslandığında genel sağkalım değişmemiştir ( $HR 1.01$ ,  $p=0.77$ ). Lokal ileri hastalık olup bikalutamidten PFS açısından fayda gören hastalarda genel sağkalım, lokal ileri olup RT gören bikalutamid grubunda anlamlı olarak daha iyidir ( $p=0.031$ ). Lokalize hastalıkta PFS açısından anlamlı düzelleme olmamıştır; lokalize hastalık olup bekle gör stratejisi izlenen hastalarda plasebo verilmiş olma eğilimi görülmüştür ( $p=0.054$ ). Bikalutamidle en

sık görülen yan etkiler meme ağrısı (%73.7) ve jinekomastidir (%68.8). Sonuç olarak monoterapi veya standart tedaviye adjuvan olarak 150 mg bikalutamid, lokal ileri PCa'da PFS avantajı sağlamaktadır ancak lokalize hastalıkta böyle bir etkisi yoktur. Radyoterapi gören lokal ileri hastalarda genel sağkalım avantajı belirgindir. Lokal ileri hastalıkta 150 mg bikalutamid androjen baskılama tedavisi olarak alternatif olabilir.

Güncel kılavuzların lokal ileri evre prostat kanserinde tercih edilmesi gereken tedavi konusunda net karara varamamış olduğunu değerlendiren araştırmacılar, Amerika SEER veritabanı ve Almanya'daki 4 eyaletin 2002-2012 arasındaki kanser kayıtlarını inceleyerek bir karşılaştırma yapmışlardır. Lokal ileri evre olarak T3 ve T4 kanserleri incelemişler, metastatik ve 79 yaşın üzerindeki hastaları almamışlardır. ABD'den 9127 ve Almanya'dan 11051 hasta kaydı incelenmiş, bu gruptaki PCa oranı ABD için %2.1 Almanya için de %6.1 bulunmuştur. ABD'de RT(%42) ve RP(%42.8) dağılımı kıyaslanabilir ölçüde yüksektir. Almanya'da ise en önemli tedavi seçeneği RP (%36.7) ve takiben RT (%22.1) dir. İnceleme süresince her iki ülkede de RP oranları giderek artmaktayken (ABD  $P=0.001$  ve Almanya  $P=0.003$ ), RT oranları da azalmaktadır (ABD  $P=0.003$  ve Almanya  $P=0.002$ ). Adjuvan RT kullanımı her iki ülkede de benzerdir (ABD %21.7 ve Almanya %20.7). Araştırmacılar lokal ileri PCa için tedavide ABD ve Almanya arasında farklar olduğunu ancak zamanla benzer eğilimlerin arttığını, RP uygulanan hastaların oranının yükselmekte olduğunu ve çoklu tedavilerin ilk aşaması olarak RP seçildiğini belirtmektedirler.

MRC PR3/PR07 çalışması - The National Cancer Institute of Canada (NCIC)/UK Medical Research Council (MRC)/Southwest Oncology Group (SWOG) intergroup PR3/PR07 çalışması: Bu çalışma, T3-4 ( $n=1057$ ), veya T2, PSA>40 ng/ml ( $n=119$ ) veya T2, PSA>20 ng/ml ve Gleason

skoru  $\geq 8$  ( $n=25$ ) toplam 1205 hastayla yapılmış, hastalar randomize olarak yaşam boyu ADT (Bilateral orşiektomi veya LHRH agonisti) ile RT (pelvik lenf nodlarına 45 Gy ile veya pelvik RT olmaksızın prostata 65-70 Gy RT) ile veya RT'siz iki gruba ayrılmıştır. Ortalama 8 yıllık takipte genel sağkalım ADT+RT alan grupta anlamlı olarak yüksektir (HR 0.70,  $p<0.001$ ). PCa'dan ölüm ADT'ye RT eklenen grupta belirgin olarak düşüktür (HR:0.46,  $p<0.001$ ). ADT+RT alan hastalarda barsak toksisitesi yan etkileri sıklığı anlamlı olarak yüksektir ancak 589 hastanın yalnızca 2'sinde RT sonrası 24 ayda grade 3 veya daha yüksek diare görülmüştür.

Randomize faz III çalışmaların pozitif sonuçları, uzun dönemli adjuvan ABT'nin ( $\geq 2$  yıl), lokal ileri PCa tedavisi için standart olmasını desteklerken, kısa dönem ADT (4-6 ay) ise orta ya da kötü riskli lokalize PCa için önerilmektedir. Optimal olmayan RT'yi kompanse etmekten çok uzak olan ABT, optimal RT yöntemleri ile kombine edilmelidir. Çünkü, lokal kontrol önemi korumaktadır. IMRT, konvansiyonel RT'nin yerini almıştır ve radyasyon onkologlarının morbiditeyi arttırmadan doz artırımı yapmalarına olanak sağlamıştır.

Konuyu Kılavuzlar eşliğinde özetleyecek olursak;

Lokal ileri evre prostat kanseri tanımı, PSA veya Gleason skoru ne olursa olsun, klinik evre T3-4 veya lenf nodu pozitif olan hastaları kapsar.

- Hastaları tanımlamak için multiparametrik prostat MR'ı kullanılmalıdır.
- Evrelemede BT/MR ve kemik sintigrafisi kullanılabilir, ancak PET kullanılmamalıdır.
- Yüksek riskli hastalarda kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi ve osteoporotik kırıklardan korunmak önerilir.
- Uygun hastalarda yeni kemoterapötik ve hormonal ajanlar kullanılabilir.

- Multimodal tedavinin parçası olarak lokal ileri evre hastalıkta (T3a) ve 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olanlarda radikal prostatektomi önerilir.
- Dikkatli seçilmiş bazı lokal ileri evre hastalarda (T3b-4 N0 veya herhangi T N1) multimodal tedavinin parçası olarak cerrahi tedavi önerilebilir.
- Lokal ileri evre hastalarda RT uzun dönem (2-3 yıl) androjen baskılama tedavisi ile birlikte verilmelidir.
- Eksternal beam radyoterapide yoğunluk ayarlı (IMRT) radyoterapi önerilir.
- Yüksek riskli lokalize PCa'da toplam 76-78 Gy radyasyon dozu ile birlikte uzun dönem (2-3 yıl) ADT önerilir.
- Klinik lenf nodu pozitif hastalara pelvik EBRT ile kombine uzun dönem ADT önerilir.

## KAYNAKLAR

1. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2016 Aug 25.
2. Michel Bolla, Camille Verry, Violaine Brun Baronnat, Alexander Tessier. Hormon tedavisi ve radyoterapi: randomize ve prospektif çalışmalar. in: Prostat kanserinde radyoterapi, yenilikçi teknikler ve güncel tartışmalar. Editörler Hans Geinitz, Mack Roach III, Nicholas van As. Berlin Heidelberg Springer Verlag 2015. p123-130
3. Hager B, Kraywinkel K, Keck B, Katalinic A, Meyer M, Zeissig SR, et al. Increasing use of radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer in the USA and Germany: a comparative population-based study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017 Mar;20(1):61-66
4. Zhao S, Urdaneta AI, Anscher MS. The role of androgen deprivation therapy plus radiation therapy in patients with non-metastatic prostate cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2016;16(9):929-42.
5. Dijkstra S, Witjes WP, Roos EP, Vijverberg PL, Geboers AD, Bruins JL, et al. The AVOCAT study: Bicalutamide monotherapy versus combined bicalutamide plus dutasteride therapy for patients with locally advanced or metastatic carcinoma of the prostate-a

- long-term follow-up comparison and quality of life analysis. Springerplus. 2016 ; 17;5:653.
6. Iversen P, McLeod DG, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int*. 2010 ;105(8):1074-81.
  7. Wellington K, Keam SJ. Bicalutamide 150mg: a review of its use in the treatment of locally advanced prostate cancer. *Drugs*. 2006;66(6):837-50.
  8. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-52.
  9. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-90.
  10. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066-73.
  11. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:2104-11.
  12. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsten A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373: 301-8.
  13. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molin V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012;62:213-9.
  14. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M et al. Final report of the inter-group randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2143-50.
  15. Walz J, Joniau S, Chun FK, Isbarn H, Jeldres C, Yosepowitch O, et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int* 2011;107:765-70.
  16. South A, Parulekar WR, Sydes MR, Chen BE, Parmar MK, Clarke N, et al. Estimating the Impact of Randomised Control Trial Results on Clinical Practice: Results from Survey and Modelling Study of Androgen Deprivation Therapy plus Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*. 2016;2(3):276-283.
  17. Roach 3rd M, Thomas K. Overview of randomized controlled treatment trials for clinically localized prostate cancer: implications for active surveillance and the United States preventative task force report on screening? *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012;221e229.
  18. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int* 2012;109(Suppl. 1):22e29
  19. Morris WJ, Pickles T, Keyes M, McKenzie M, Spadinger I. Pride or prejudice: does Phoenix flatter radiation therapy? *Brachytherapy* 2014;13:299e303.
  20. Nielsen ME, Makarov DV, Humphreys E, Mangold L, Partin AW, Walsh PC. Is it possible to compare PSA recurrence-free survival after surgery and radiotherapy using revised ASTRO criterion "nadir + 2"? *Urology* 2008;72:389e393. discussion 394e395.
  21. Nezelosky MD, Dinh KT, Muralidhar V, Mahal BA, Chen YW, Beard CJ et al. Significant increase in prostatectomy and decrease in radiation for clinical T3 prostate cancer from 1998 to 2012. *Urol Oncol* 2016;34. 57, e15e22.
  22. Wallis CJ, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunavivam R, et al. Surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016 Jul;70(1):21-30.
  23. Brundage M, Sydes MR, Parulekar WR, Warde P, Cowan R, Bezjak A, et al. Impact of Radiotherapy When Added to Androgen-Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Quality-of-Life Outcomes From the NCIC CTG PR3 / MRC PR07 Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 1;33(19):2151-7.
  24. Mason M, Warde P, Sydes M, Cowan R, James N, Kirkbride P, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group PR3.; Medical Research Council PR07 Trial Management Group.. Defining the need for local therapy in locally advanced prostate cancer: an appraisal of the MRCPR07 study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005 Jun;17(4):217-8.
  25. van den Ouden D, Schröder F. Management of locally advanced prostate cancer. Staging, natural history, and results of radical surgery *World J Urol* (2000) 18: 194-203.





# Lokal İleri Evre Prostat Kanseri: Cerrahi Tedavi

# 34

Hüseyin Cihan DEMİREL, Ahmet Tefvik ALBAYRAK

Lokal ileri evre prostat kanseri, prostat kapsülünü aşmış, lenf nodu metastazı olsun olmasın uzak organ metastazı yapmamış tümörlere denir. Tanı, evreleme ve özellikle tedavisi son yıllarda tartışılmaya başlanan ve henüz üzerinde fikir birliği sağlanamamış yüksek riskli lokal prostat kanserlerinin bir sonraki aşamasıdır. Başlangıçta opere edilmeyen ve kemoterapi ile birlikte radyoterapiye yönlendirilen bu hastalara günümüzde multimodal tedavi önerilmekte olsa da henüz bu konuda da bir fikir birliği sağlanamamıştır.

## 1. TANIM

Lokal ileri evre prostat kanserinin tanımını yapmadan önce Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarında belirtilen risk gruplarına bakmak gerekir. Buna göre;

### A. Lokal prostat kanserleri;

#### 1. Lokal düşük risk grubu:

- Serum Prostat Spesifik Antijen (PSA) <10 ng/ml
- Gleason skoru <7 ve

- Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) nin 2009 yılında yapmış olduğu TNM evrelemesine göre; cT1-T2a

#### 2. Lokal orta risk grubu:

- Serum PSA 10-20 ng/ml veya
- Gleason skoru 7 veya
- cT2b

#### 3. Lokal yüksek risk grubu:

- Serum PSA >20 ng/ml veya
- Gleason skoru >7 veya cT2c, olarak tanımlanırken,

### B. Lokal ileri evre prostat kanserleri:

- Herhangi bir serum Prostat Spesifik Antijen (PSA) düzeyinde ve herhangi bir Gleason skorunda olup unilateral veya bilateral ekstrakapsüler uzanım veya mesane boynunda mikroskobik invazyon (**cT3a**) gösteren veya
- Seminal vezikül invazyonu (**cT3b**) veya
- Komşu organ invazyon (eksternal sfinkter, rektum, levator kasları veya pelvik duvar vb.) (**cT4**), gibi bölgesel yayılımı ve/veya
- Lenf nodu tutulumu (**N+**), olarak tanımlanır.

Prostat Ca'da yapılan bu klinik evreleme prognozu ve tedaviyi belirlemek açısından önemlidir. Eğer yapılabilirse patolojik evreleme, prognozu belirlemek açısından klinik evrelemeye göre çok daha üstündür.

Her ne kadar prostat Ca erken tanı ve tedavisi üzerine birçok araştırma yapılmış ve yapılıyor olsa da henüz en uygun tedavi konusunda bir fikir birliği yoktur. Serum PSA değerinin yaygın kullanımı prostat Ca erken tanısında bir çığır açmıştır. Tanı anında lokalize hastalığı olan hasta sayısında artma olmuştur. Ama yine de prostat Ca tanısı almış hastaların %10'unda lokal ileri evre hastalık tespit edilmektedir. Yüksek riskli hastalık oranı 1990'ların başında %40'a yakın iken, 2000'li yıllarında başlarında %15'e kadar düşmüştür. Yapılan geniş serili çalışmaların sonuçları incelendiğinde ise ileri evre prostat Ca'lı hastaların %79'unun T3 evrede, %21'inin ise T4 evrede olduğu görülmektedir.

## Tanı Yöntemleri

### Fizik muayene

Hastaya PCa tanısı konduktan sonra evreleme amacı ile yapılan rektal muayenede hastalığın organa sınırlı olduğu düşünülen hastalarda radikal prostatektomi (RP) sonrası aslında sadece %52'sinin organa sınırlı olduğu, %31'inde kapsüller penetrasyon ve %17'sinde ise seminal vezikül ya da lenf nodu tutulumu olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre operasyon öncesi evrelemede rektal muayenenin pek faydası olmadığı görülmektedir.

### Görüntüleme Yöntemleri:

Yüksek riskli prostat Ca'lı hastalar görüntüleme yöntemleri de kısıtlı role sahiptir. Güncel çalışmalara göre ultrasonografinin sensitivitesi ve spesifitesi oldukça düşük saptanmıştır. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarında evrelemede bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılması gerektiği,

lokal evrelemede ise **multiparametrik MRI (mpMRI)**' in şiddetle önerilmekte olduğunu görebiliriz. Ayrıca metastaz araştırması sırasında kemik sintigrafisi önerilirken, pozitron emisyon tomografinin (PET CT) yeri olmadığı da belirtilmektedir.

## 2. TEDAVİ

Lokal ileri PCa'nin tedavisi oldukça karışık, üzerinde fikir birliğine varılamayan bir konudur. Ancak lokal ileri evre prostat Ca olan hastalar, tedavi edilmezler ise hastalık progresyonu ve kanser spesifik ölüm açısından ciddi anlamda risk altındadırlar. Günümüzde optimal tedavi için bir birliklilik olmadığından, tedavi seçimi multidisipliner bir yaklaşım ile (üroloji, radyasyon onkolojisi, medikal onkoloji ve radyoloji) karar verilen multimodal tedavi şeklinde yapılmalıdır.

Multimodal tedaviler kısaca cerrahi, hormon tedavisi (HT) ve radyoterapinin (RT) çeşitli kombinasyonları şeklinde tanımlanabilir. Hastaya uygun tedavi, serum PSA düzeyleri, hastalığın evresi, Gleason skorları dikkate alınarak oluşturulan nomogramlara göre seçilebilir.

Doksanlı yılların başından ikibinli yıllara kadar pozitif cerrahi sınır, lenf nodu pozitifliği ve/veya uzak relapslar nedeniyle genellikle cerrahiden uzak durulmuştur. Ancak son yıllarda çeşitli serilerde lokal ileri hastalıkta multimodal tedavi önerilmekte ve bu multimodal tedavinin ilk ayağını cerrahi oluşturmaktadır.

Randomize kontrollü çalışmalar RT ve HT'nin birlikte kullanılmasının tek başlarına kullanılmasından daha etkili olduğunu kanıtlamaktadır. Son dönem yayınlar RT'nin tek başına veya diğer tedavi yöntemleri ile kombinasyonunun tanıyı takiben ilk 6 ayda en sık kullanılan tedavi yöntemi olduğunu (%41) göstermektedir. Kombinasyon tedavisinin (RT+HT) kullanımını 2003 yılında %26 iken 2005 yılında %32'ye yükselmiştir.

## 2.1. Cerrahi

Hastaların en az yarısında RP' nin aslında multimodal tedavinin bir parçası olduğu unutulmamalıdır. Oldukça dikkatli seçilen, yaşam beklentisi 10 yıl ve üzerinde olan T3a hastalarında EAU klavuzlarında multimodal tedavinin bir parçası olarak önerilmektedir. Bu hastalarda radikal prostatektominin başarısı tümör içeren dokuların tamamen eksizyonuna bağlıdır.

Bir çok ileri merkezde, cerrahi uygulanan vakaların çoğunda kontinansın korunduğu gibi bir kısmında potensin de korunduğu belirtilmiştir. Ayrıca bir çok merkezin retrospektif vaka serilerine bakıldığında biyokimyasal nüksüzlük oranlarının 5 yılda %45-62, 10 yılda %43-51 ve 15 yılda %38-49 olduğu, kansere özgü sağkalımların 5, 10 ve 15. yıllarda %90-99, %85-92 ve %62-84 olduğu ve tüm sağkalımın ise 5. ve 10. yıllarda %90-96 ve %76-77 saptandığı belirtilmiştir. Buna karşın T3b ve T4 hastalarda cerrahi sonrası sağkalım verisi yayınlayan çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmalarda; kansere özgü sağkalım 5. ve 10. yıllarda %88-92 ve %87-92 bulunurken tüm sağkalım ise 5. yılda %73-88 ve 10. yılda %65-71 olarak bulunmuştur.

Lokal ileri evre prostat Ca olgularında RP önceleri sadece klinik olarak saptanabilen lenf nodu bulunmayan hastalara tanımlanmıştır. Klinik N+ (cN+) hastalarda RP' yi destekleyen çok az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların en yenilerinden birinde; cN+ olan 50 hastaya uygulanan RP ile tanı anında cN0 olan ancak final patolojisi pN1 gelen 252 hasta karşılaştırılmış ve sonuç olarak cN+ olmanın kanser spesifik mortaliteyi belirleyici bir faktör olmadığı saptanmıştır. Başka çalışmalarda ise cerrahi sırasında yapılan frozen lenf nodu örneklemelerinde pN1 saptanan hastalarda cerrahinin sonlandırılması ve cerrahiye devam edilmesi karşılaştırılmış ve devam edilen gruplarda kansere özgü sağkalımın ve tüm sağkalımın cerrahinin

sonlandırıldığı gruba göre anlamlı olarak daha iyi olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalar klavuzlarda yer almış ve artık cerrahi sırasında frozen örneklemenin önerilmemesini sağlamışlardır. Buradan da anlaşıldığı gibi lenf nodu diseksiyonu (LND) olmazsa olmazdır. Ancak artık günümüzde eskiden olduğu gibi her hastaya sınırlı lenf nodu diseksiyonu yapılması yerine Briganti, MSKCC veya Roach nomogramlarına göre LN tutulumu oranı <%5 ise hiç LND yapılmaması ancak >%5 ise genişletilmiş LND (eLND) yapılması önerilmektedir.

### Genişletilmiş LND (eLND) tekniği

Eksternal iliak arter ile venin üzerini örten LN' ları, obturator sinirin kranialinden kaudaline doğru uzanıp obturator fossayı dolduran LN' ları ve internal iliak arterin medial ve lateralindeki LN' ları çıkarılır. Bu şablona göre anatomik yerleşim yerlerinin %75' i temizlenmiş olur.

Yeni bir prospektif haritalama çalışmasına göre eksternal iliak, obturator ve internal iliak alanlarını içeren şablon hastaların %94' ünü doğru evreler. Ancak pN+ hastaların %24' ünde bu şablon tutulan LN' larının tam temizlenemesine neden olur. Common iliak ve presakral LN diseksiyonunun da eklenmesi bu riski %3' e kadar düşürür.

Genişletilmiş LND doğru tedaviyi ve evrelemeyi sağlarken beraberinde morbiditede ve mortalitede artışı da getirmektedir. Sınırlı LND ile karşılaştırıldığı Briganti ve ark. nın çalışmasında tüm komplikasyon oranları sınırlı LND yapılanlarda %8,2 iken eLND yapılanlarda %19,8, lenfösel oranları ise %4,6 ya %10,3 bulunmuş olup morbiditede yaklaşık 3 katı bir artışa sebep olmuştur. Bu oranlar ekstraperitoneal robot yardımlı radikal prostatektomide (RARP) de benzer saptanmıştır ancak transperitoneal yaklaşımlı RARP de sifıra yakındır. pN1 hastalıkta prognostik belirteçler aşağıda listelenmiştir.

- Lokal ileri evre hastalıkta LN(+) varlığında **erken rekürrensin** belirteçleri;
  - Tutulan LN sayısı,
  - Tutulan LN'ndeki tümör volumü,
  - Lenf nodu metastazının kapsüler perforasyon yapmasıdır.
- Çıkarılıp incelenen tüm lenf nodlarındaki pozitif lenf nodu oranı (**pN+ LN dansitesi**) eğer %20' den fazla ise kötü prognoz belirtisidir.
- Çıkarılan LN sayısı nod metastazı olanlarda kansere özgü sağkalım ile koreledir.
- NO hastalarda bile en az 10 LN çıkarılması, hiç çıkarılmamasına göre 10 yıllık takiplerde daha iyi kansere özgü sağkalım oranları oluşturduğunu göstermektedir. Yine başka bir seride N+ hastalarda yapılan eLND' nun kansere özgü sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Ancak tüm bu retrospektif veriler eLND' nun N+ hastalarda faydalı olduğunu ortaya koysa da kanıtlayamaz.
- RP sonrasında yapılan patolojik evreleme prognozu belirlemede güçlü bir faktördür. Klinik organ sınırlı olduğu düşünülen hastalarda yapılan RP sonrasında 5 yıllık PSA progresyonu olmadan sağkalımın, patolojik organ sınırlı hastalıkta %95, ekstrakapsüler uzanımında %76, seminal vezikül tutulumunda %37 ve lenf nodu tutulumunda %18 olduğu bildirmektedir.

## 2.2. pN1 hastalarda adjuvan tedaviler:

### 2.2.1. Adjuvan Androjen Deprivasyon Tedavisi:

Radikal prostatektomi ve erken adjuvan HT'nin pN+ hastalarda 10 yıllık kansere özgü sağkalımın %80 civarında olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

pN+ olduğu kanıtlanmış hastalarda RP sonrası erken dönemde uygulanan adjuvan HT'nin

kanser spesifik sağkalımda anlamlı artış sağladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

ADT'nde kullanılan primer yöntem cerrahi kastrasyondur. Her ne kadar kastrasyon seviyesi <50ng/dL kabul edilse de, bu değer günümüzde cerrahi ile çok daha düşük seviyelere çekilmiştir. Bilateral orşiektomi ucuz, basit ve göreceli olarak komplikasyon riski düşük bir yöntemdir.

Bir başka ADT tekniği de uzun etkili LHRH analoglarıdır. 1-2-3-6-12 aylık depo formları bulunan LHRH analogları subkutan ya da IM olarak uygulanabilirler. Orşiektomiye avantajları hiçbir cerrahi girişim gerektirmemeleridir. Eğer hastalara post-op erken dönem RT verilmemiş ise kurtarma RT, PSA 0,5ng/ml değerine ulaşmadan verilmelidir.

### 2.2.2. Adjuvan Radyoterapi:

Birçok çalışma incelendiğinde cerrahiye ek adjuvan RT uygulanan hastalarda PSA nüksü riskinin azaldığı açıkça görülmektedir. pN1 PCa hastalarda RT'nin sağladığı fayda özellikle tümör karakteristiği ile yakın ilişki içerisindedir. Özellikle 3 lenf nodundan az metastazı olan, GS:7-10 ve pT3-4 olan hastalar RT'den daha çok fayda görmektedirler. Ayrıca erken dönem RT'nin pozitif cerrahi sınırları olan hastalardaki rolünün daha belirgin olduğu görülmektedir.

### 2.2.3. Kombine Hormon Tedavisi + Radyoterapi

İleri evre Prostat Ca'lı hastalarda, RT ve LHRH kombine tedavisi, yalnız başına RT sonrası LHRH analogu kullanımına göre olan üstünlüğü kesin olarak kanıtlanmıştır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda kombine tedavi alan hastalarda biyokimyasal nüks ve metastazsız sağkalımda iyileşme olduğu belirtilmektedir.

Günümüzde uygulanan prosedüre göre ADT, RT başlamadan 2-3 ay önce başlanabildiği gibi RT ile eşzamanlı da başlanabilir.

RTOG çalışmasında RT sonrası başlanan hormonal tedavinin uzun dönem devam edilmesini desteklemektedir. Uzun dönem HT'nin tüm sonuçlarda düzelmeye sebep olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada T3N0M0 veya T1-2N1M0 evresindeki 977 hasta sadece RT ve progresyon anında başlanan HT ve RT+adjuvan HT olmak üzere 2 gruba ayrılmışlardır. Ortalama 8 yıllık takipte lokal kontrol, biyokimyasal nüks ve metastazsız sağkalım açısından adjuvan HT alan grup lehine olduğu ve bu iyileşmenin en çok Gleason skor toplamı 8-10 olan hastalarda daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Ancak 5 yıllık genel sağkalımın iki grupta istatistiksel farkı olmadığı (%72-%72), 8 yılda %49'a karşı %42 olduğu gösterilmiştir.

Kombine uygulanan HT+RT tedavisinin, monoterapilere göre sağkalım avantajı olduğu yapılan kontrollü randomize çalışmalarla kanıtlanmıştır.

#### 2.2.4. Neoadjuvan ve Kombine Hormon Tedavisi:

Lokal ileri evre prostat CA hastalarda HT'nin RT'den önce verilmesinin teorik olarak birçok yararı bulunmaktadır. Özellikle tümör volumünün azaltılmasında, radyasyon ve hormon manipülasyonunun potansiyel sitotoksik sinerjisinden yararlanılmaktadır. Goserelin+Flutamid tedavisini, RT öncesi 2 ay + RT sırasında 2 ay alan hasta grubunu; sadece RT alan hasta grubu ile kıyaslandığı çalışmalarda, HT alan grupta uzak metastazda azalma, hastalısız sağkalımda iyileşme ve kanser spesifik mortalitede düşme olduğu gözlenmiştir. Ancak iki grup arasında total sağkalım açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla RT alacak hastalarda neoadjuvan ve eşzamanlı HT'nin uygun olduğu fikri artık kabul görmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology, 2017.
- Sobin LH, G.M., Wittekind C., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. 2009.
- Abuzallouf, S., *et al.* Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*, 2004. 171: 2122.
- Langsteger, W., *et al.* Imaging of bone metastases in prostate cancer: an update. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2012. 56: 447.
- Shen, G., *et al.* Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*, 2014. 43: 1503.
- Hodgson, D., *et al.* The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol*, 1998. 4: 3.
- Fallon, B., *et al.* Current options in the management of clinical stage prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am*, 1990. 17: 853.
- Boccon-Gibod, L., *et al.* Management of locally advanced prostate cancer: a European consensus. *Int J Clin Pract*, 2003. 57: 187.
- Gerber, G.S., *et al.* Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol*, 1997. 32: 385.
- Ward, J.F., *et al.* Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int*, 2005. 95: 751.
- Hsu, C.Y., *et al.* Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol*, 2007. 51: 121.
- Loeb, S., *et al.* Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology*, 2007. 69: 1170.
- Joniau, S., *et al.* Pretreatment tables predicting pathologic stage of locally advanced prostate cancer. *Eur Urol*, 2015. 67: 319.
- Carver, B.S., *et al.* Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol*, 2006. 176: 564.
- Freedland, S.J., *et al.* Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer*, 2007. 109: 1273.
- Xylinas, E., *et al.* Oncological control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single-centre experience. *BJU Int*, 2009. 103: 1173.
- Joniau, S., *et al.* Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: long-term outcomes and outcome predictors. *Scand J Urol Nephrol*, 2012. 46: 164.
- Johnstone, P.A., *et al.* Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer*, 2006. 106: 2603.
- Moltzahn, F., *et al.* Predicting prostate cancer-specific outcome after radical prostatectomy

- among men with very high-risk cT3b/4 PCa: a multi-institutional outcome study of 266 patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015. 18: 31.
20. Moschini, M., *et al.* Outcomes for Patients with Clinical Lymphadenopathy Treated with Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2015. 69: 193.
  21. Engel, J., *et al.* Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol*, 2010. 57: 754.
  22. Steuber, T., *et al.* Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int*, 2011. 107: 1755.
  23. Rusthoven, C.G., *et al.* The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. 88: 1064.
  24. Mattei, A., *et al.* The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol*, 2008. 53: 118.
  25. Joniau, S., *et al.* Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol*, 2013. 63: 450.
  26. Briganti, A., *et al.* Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol*, 2006. 50: 1006.
  27. Ploussard, G., *et al.* Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications-a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 2014. 65: 7.
  28. Davis, J.W., *et al.* Robot-assisted extended pelvic lymph node dissection (PLND) at the time of radical prostatectomy (RP): a video-based illustration of technique, results, and unmet patient selection needs. *BJU Int*, 2011. 108: 993.
  29. Passoni, N.M., *et al.* Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. *BJU Int*, 2014. 114:
  30. Schumacher, M.C., *et al.* Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retroperic prostatectomy. *Eur Urol*, 2008. 54: 344.
  31. Abdollah, F., *et al.* More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol*, 2015. 67: 212.
  32. Pound, C.R., *et al.* Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 1999. 281: 1591.
  33. Aus, G., *et al.* Prognostic factors and survival in node-positive (N1) prostate cancer-a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. *Eur Urol*, 2003. 43: 627.
  34. Cheng, L., *et al.* Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer*, 2001. 91: 66.
  35. Seiler, R., *et al.* Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. *J Urol*, 2014. 191: 1280.
  36. Bader, P., *et al.* Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol*, 2002. 168: 514.
  37. Joslyn, S.A., *et al.* Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*, 2006. 68: 121.
  38. Ghavamian, R., *et al.* Radical retroperic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol*, 1999. 161: 1223.
  39. Messing, E.M., *et al.* Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 472.
  40. Abdollah, F., *et al.* Impact of Adjuvant Radiotherapy on Survival of Patients With Node-Positive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2014.
  41. Bolla, M., *et al.* External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*, 2010. 11: 1066.
  42. Pilepich, M.V., *et al.* Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 61: 1285.
  43. Roach, M., 3rd, *et al.* Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 585.44.
  44. D'Amico, A.V., *et al.* Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*, 2008. 299: 289.
  45. Denham, J.W., *et al.* Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12: 451.
  46. Bolla, M., *et al.* Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2009. 360: 2516.
  47. Horwitz, E.M., *et al.* Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 2497.

# Hormona Duyarlı Metastatik Prostat Kanserinde Hormonoterapi ve Kemik Koruyucu Tedaviler

# 35

Tayyar Alp ÖZKAN, Oğuz Özden CEBECİ

## Giriş

1941 yılında Huggins'in androjenlerin prostat kanseri (PKa) patofizyolojisi üzerindeki aktif rolünü kanıtladığı çalışmasından sonra, androjen baskılayıcı tedavilerin (ABT) geliştirilmesi ile metastatik PKa (mPKa)'da hastalığın seyri yeni bir döneme girmiştir. PKa konusundaki bu çalışmalar ile Huggins 1966 yılında Nobel ödülü almıştır.

mPKa'da ABT küratif bir tedavi yöntemi değildir ancak genel ve kansere özgü sağ kalımda uzama, hastalığın seyrinde ortaya çıkan komplikasyonlarda azalma ve yaşam kalitesinde artış sağlamıştır. mPKa'da androjen baskılama tedavisi için kullanılan tedavi yöntem ve ajanları **Tablo 1**'de gruplar halinde özetlenmiştir.

## Testosteron kastrasyon düzeyi

ABT'nin temel amacı, dolaşımdaki ana androjen olan serum testosteron seviyesini kastrasyon düzeyine getirmektir. Bu amaçla cerrahi (orşiektomi) veya medikal kastrasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Serum testosteronun %97'si seks hormon bağlayıcı globulin ve albümine bağlı olarak taşınır. Geri kalan %2-3'lük serbest testosteron sitoplazmik androjen reseptörlerine bağlanarak çalışan aktif kısımdır.

Kastrasyon tanım olarak, orşiektomi yapılan hastalarda ölçülen serum testosteron seviyesinin 50 ng/dL'nin altına indirilmesidir. Yeni laboratuvar ölçüm teknikleri olan kemilüminesans ve radyoimmün testleri ile orşiektominin serum testosteron seviyesini aslında 15 ng/dL'nin altına düşürdüğü gösterilmiştir. Günümüzde rutin

**TABLO 1.** Androjen baskılama tedavi yöntemleri

<b>Androjen kaynağının çıkartılması</b>	Cerrahi kastrasyon (Orşiektomi)
<b>Anti-androjenler</b>	Siproteron asetat Flutamid Bicalutamid Nilutamid Enzalutamid
<b>LH-RH veya LH inhibisyonu</b>	Dietilstilbestrol Löprolid Goserelin Triptorelin Histrelin Setrorelik Abarelik Degarelik
<b>Androjen sentez inhibitörleri</b>	Aminoglutetimid Ketokonazol Abirateron

Kısaltmalar: LHRH: Lüteinizan hormon salıverici hormon, LH: Lüteinizan hormon.

kullanılan bu laboratuvar yöntemleri cerrahi kastrasyon sonrasında serum testosteron düzeyini daha kesin olarak tespit etmeyi mümkün kılmıştır. Bu nedenle kastrasyon için serum testosteron seviyesi 20 ng/dL'nin altı olarak kabul görmeye başlamıştır. Ancak bazı kaynaklarda ve tedavi kılavuzlarında kastrasyon için serum testosteron düzeyinin halen 50 ng/dL olarak kullanıldığı da unutulmamalıdır.

### Cerrahi kastrasyon

mPKa tedavisinde kullanılan temel tedavi yöntemi cerrahi kastrasyondur. Orşiektominin mPKa'da tedavideki başarılı sonuçları cerrahi kastrasyonu referans alan, serum testosteron düzeyini 50 ng/dL'nin altına indirebilen medikal tedaviler geliştirilmiştir. Serum testosteronu biyolojik yarı ömrü ortalama 45 dk'dır. Orşiektomi sonrası serum testosteronu ortalama 3-8 saat içerisinde kastrasyon seviyesinin altına düşer. Tümör invazyonuna bağlı medulla spinalis basısı, kemik ağrısı gibi semptomları olan

hastaların, cerrahi sonrası serum testosteron seviyesinin kısa sürede düşmesi ile 24-48 saat içerisinde semptom palyasyonu sağlanabilmektedir.

Günümüzde mPKa'da ilk tedavi seçeneği kastrasyon ile birlikte kemoterapi uygulanmasıdır. Ancak Avrupa Üroloji Derneği prostat kanseri tedavi kılavuzunda mPKa tedavisinde tek başına kastrasyon (cerrahi veya medikal) sadece kemoterapiye uygun olmayan veya kemoterapi kabul etmeyen hastalara önerilmektedir. Cerrahi kastrasyon çeşitli gerekçelerle medikal kastrasyona göre daha az tercih edilmektedir. Medikal kastrasyon ile karşılaştırıldığında hastalığın uzun dönem komplikasyonları olan vertebra metastazına bağlı kemik ağrısı ve çökme kırığı, tromboemboli, kardiyak morbidite gibi komplikasyonlar cerrahi kastrasyonda daha az oranlarda görülmektedir. Medikal kastrasyon ile karşılaştırıldığında orşiektominin en önemli dezavantajı aralıklı ABT'ye izin vermemesidir.

### Medikal kastrasyon

#### Anti androjenler

#### Steroid yapılı anti-androjenler

##### Siproteron asetat:

İntrastoplazmik androjen reseptörlerini doğrudan blokajı ve aynı zamanda santral androjen inhibisyonu ile etki gösteren steroid yapılı oral bir ajandır. Non-steroid anti-androjenlere göre libido kaybı, erektil disfonksiyon ve kardiyovasküler yan etkilerin daha fazla görülmesi nedeni ile siproteron asetat kullanımı pek tercih edilmemektedir. Ancak kastrasyon dirençli hastalık gelişiminde ikincil hormonal manüplasyonlar kapsamında antiandrojen değişimi yapılacaktır kullanılabılır.

##### Non-steroid anti-androjenler:

Androjen sentez inhibisyonu yapmadığı için steroid yapılı anti-androjenler ile ortaya çıkan



kemik mineral yoğunluğunda azalma, libido ve fiziksel performans kaybı gibi yan etkileri yoktur. Karaciğer toksisitesi, gastrointestinal semptomlar, jinekomasti ve mastodinia sık görülen yan etkileridir. Bu grupta **flutamid, bikalutamid ve nilutamid** farklı serum yarı ömürlerine sahip non-steroid antiandrojenlerdir. Nilutamid ve flutamide göre yan etkilerinin daha az olması nedeni ile en çok tercih edilen ajan **bikalutamid** dir.

Yeni nesil non-steroid anti-androjen olan **enzalutamid** diğer ajanlardan farklı olarak kastasyon dirençli mPKa tedavisinde endikasyon almış bir ilaçtır. Enzalutamid hem kemoterapi öncesi hem de kemoterapi sonrasında plaseboya göre genel sağ kalım ve radyolojik ilerleme olmadan sağ kalımı uzatmaktadır. Klinik etkisi androjen reseptörü DNA'ya bağlantı ve nükleer translokasyon inhibisyonu ile oluşur.

### Anti-androjen monoterapi

Non-steroid anti-androjen monoterapinin genel sağ kalım ve klinik ilerleme açısından başarısı medikal veya cerrahi kastrasyona göre daha kötüdür. Avrupa Üroloji Derneği prostat kanseri tedavi kılavuzunda mPKa'da, monoterapi kullanımı yan etki sıklığı ve sağ kalıma katkısı olmaması nedeni ile 1a kanıt düzeyi ile **önerilmemektedir**. Bu ajanların sadece Lüteinizan hormon saliverici hormon (LHRH) agonistlerinden 1 hafta önce veya aynı sırada sadece alevlenme fenomenine engel olmak için en fazla 4 haftaya kadar kullanılması önerilmektedir.

### Lüteinizan hormon saliverici hormon agonistleri:

Medikal kastrasyon için kimyasal yapıları ve yarılanma ömürleri farklı olan LHRH agonistleri **histrelin** asetat, **triptorelin** pamoat, **goserelin** asetat ve **löprolid** asetat kullanılmaktadır. Bu ajanlar lüteinizan hormon'un (LH) aminoasit dizisinde 6 ve 10 numaralı aminoasitlerin yer-

lerinin değiştirilmesi ile elde edilmiştir. LHRH reseptör afiniteleri LH'dan daha yüksektir. Etkinliklerini santral seviyede LHRH reseptörlerini sürekli uyarak gösterirler. Reseptörlerin sürekli uyarımı sonrası LHRH reseptör down-regülasyonu ve gonadotropin salınımında baskılama olur. Tedavi başlangıcında LH'nın agonistik etkisi ile serum testosteronunda ani yükselme olmaktadır. Bu etki testosteron alevlenme fenomeni olarak tanımlanmaktadır. Bu dönemde özellikle semptomlarda artış olacağı bilinmelidir. Özellikle yaygın metastazı olan hastalarda mortal bile olabilecek bu tablo ile karşılaşmamak için LHRH agonisti başlamadan 7-10 gün önce antiandrojen başlanıp daha sonra LHRH agonistinin yapılması önerilir.

mPKa'da kullanılan LHRH agonistleri ile yapılan medikal kastrasyon genel sağ kalım açısından cerrahi kastrasyon ile benzer etkinliğe sahiptir. Serum testosteron seviyesi ilaç uygulanmasından yaklaşık 2-4 hafta sonra 50 ng/dL seviyesinin altına düşer, bu nedenle ağrı ve spinal kord basısı gibi durumlarda semptom palyasyonu için akut etkileri yoktur.

LHRH agonistleri; hem serum testosteron seviyesini azaltarak tümör kitlesinde azalmaya yola açar hem de PSA transkripsiyon geninde baskılanma yaparak serum PSA seviyesinde düşüş sağlar.

Aralıklı ABT'ye olanak sağlaması, cerrahi stres ve organ kaybının yaratacağı psikolojik dezavantajlarının olmaması nedeni ile cerrahi kastrasyona göre daha fazla tercih edilmektedir.

### Lüteinizan hormon antagonistleri

LH molekülünde 5 ya da daha fazla aminoasitin yer değiştirmesi ile yeniden yapılandırılmış ajanlardır. Bu grupta Amerikan gıda ve ilaç dairesi onaylı abareliks ve degareliks bulunmaktadır. Ancak bu iki LHRH antagonisti henüz Ülkemizde rutin klinik kullanıma girmemiştir.

LHRH antagonistleri; uygulamanın hemen sonrasında LHRH reseptörlerine bağlanarak 24 saat içerisinde serum LH ve testosteron düzeyini, alevlenme fenomeni olmaksızın %51 ile %84 oranında azaltmaktadır. LHRH antagonistleri testosteron alevlenme fenomeni olmaması, hızlı reseptör down-regülasyonu ve anti-androjen kombinasyonuna ihtiyaç duyulmaması nedeni ile hastanın tedaviye uyumu ve tedaviye erken yanıtta avantaj sağlamaktadır.

Abarelixs yoğun histamin salınımı nedeni ile ciddi alerjik reaksiyonlara yol açabilmektedir. Histamin salınımı ile ilişkisi olmadığı için degarelixs kullanımı daha ön plandadır.

### Androjen sentez inhibitörleri:

Aminoglutemid, ketokanozol ve abirateron asetat bu grubun üyeleridir. Aminoglutemid ve ketokanozol sitokrom p450 enzimi üzerinden etkili steroid yolak androjen ve steroidlerinin, non-selektif ve geri dönüşümlü inhibitörüdür. Aminoglutemid ve ketokanozol kastrasyon dirençli mPKa'da ikincil tedavi amacı ile kullanılmaktadır. Ancak abirateronun klinik kullanıma girmesi ile steroid yolağının tamamını bloke eden aminoglutemid ve ketokanozolün tedavideki önemi azalmıştır. Abirateron kastrasyon rezistans mPKa'da kullanılan selektif geri dönüşümsüz androjen sentez inhibitörüdür. Kemoterapi sonrası ilerleme olan mPKa'da, plasebo ile karşılaştırıldığında 15.8 aya karşı 11.2 ay genel sağkalım avantajı sağlamaktadır.

### Sürekli ve aralıklı androjen baskılayıcı tedavi

Aralıklı ABT sürekli androjen baskılamanın yaratacağı yan etkileri en aza indirir iken klinik yanıtta ödün vermemeyi amaçlayan yeni bir tedavi yöntemidir. Tedavide en az 9 aylık androjen baskılayıcı tedavi ile PSA değeri 4,0 ng/mL seviyesinin altına düşen hastalarda androjen baskısının kesilmesi ve PSA10 ng/mL seviyesi-

ne çıktıktan sonra tekrar başlanması şeklinde uygulanmaktadır.

Hem aralıklı ABT hem de sürekli ABT hastalıkta ilerleme ve genel sağkalım açısından benzer klinik sonuçlara sahiptir. Sürekli ABT'ye göre sağkalım etkinliği eşit, cinsel aktivite gibi yaşam kalitesini etkileyen komplikasyon oranları daha düşüktür. Ancak kardiyovasküler hastalık riskleri açısından aralıklı ABT'nin sürekli ABT'ye üstünlüğü bulunmamaktadır. Sadece bir çalışma aralıklı ABT'nin kardiyak komplikasyonlar açısından sürekli ABT'ye göre daha iyi sonuçlara sahip olduğunu bildirilmiştir.

Aralıklı ABT iyi bilgilendirilmiş tedaviye uyum sağlayabilecek, tedavi başlangıcında klinik progresyon göstermemiş ve indüksiyon ile PSA 4 ng/mL'nin altına düşen hastalarda kullanılabilir. Tedavi süresince yakın takip önem taşır. Klinik ilerleme veya PSA'nın 10-20 ng/mL seviyesinin üzerine çıkması durumunda ilaç tekrar başlanmalı ve PSA durumuna göre 3-6 ay aralıklı kastrasyon direnci gelişene kadar devam edilmelidir. Avrupa Üroloji Derneği prostat kanseri tedavi kılavuzunda 1b kanıt ve A derecesi ile yerini almıştır.

Üroonkoloji el kitabının bu bölümünde mPKa tedavisinde kemoterapi tartışılmayacaktır. Ancak GETUG-15, STAMPEDE ve CHARTED çalışmalarının sonuçlarına dayanarak ABT tedavisinin kemoterapi ile birlikte eş zamanlı kullanımı kılavuzlarda 1a kanıt düzeyi ve A derecesi ile önerilmektedir. Avrupa kılavuzlarında hastalara cerrahi veya medikal ABT'nin tek başına kullanımı kemoterapiye uygun olmaması (kontrendikasyon taşıyan veya performans statüsü düşük) veya kemoterapi almayı kabul etmemesi durumunda önerilmektedir.

### Medikal kastrasyon yan etkileri

#### Sıcak basması

Sıcak basması; ABT altındaki hastalarda baş-boyun bölgesini içine alarak yaşam kalitesinde azalmaya neden olan en sık yan etkidir.

Megesterol asetat menapoz sonrası veya meme kanserinde tamoksifen alan hastalarda sıcak basması tedavisi amacı ile kullanılmaktadır. mPKa'da ABT'ye bağlı ortaya çıkan sıcak basması tedavisinde de denenmiş, ancak PSA artışına neden olması nedeni ile kullanım terk edilmiştir. Tedavide bir başka seçenek olarak östrojen bantları kullanılmış ancak tromboemboli ve jinekoma gibi ciddi yan etkiler ortaya çıkarmıştır. Sonuç olarak bu hasta grubunda kullanılan tedavilerin yan etki profili nedeni ile kullanılması önerilen bir ilaç bulunmamaktadır.

### Metabolik ve kardiyovasküler değişiklikler

Testosteron anabolik etkileri nedeni ile vücut kas ve yağ kitlesi arasında dengeyi sağlayan hormonlardan birisidir. ABT kolesterol, trigliserit, vücut kitle indeksi, yağ oranı ve açlık kan şekeri artırır. Medikal kastrasyon sonrası ortaya çıkan metabolik değişiklikler kardiyovasküler yan etkilere yol açmaktadır. Yapılan bir meta-analizde LHRH agonistlerinin mPKa'da kardiyovasküler hastalık riskini 1,38 kat arttırdığını ortaya konulmuştur. Medikal kastrasyon sonrası ortanca 4 yılda kardiyovasküler hastalık oranı %33, osteoporoz riski %17 oranında artmaktadır.

Yakın zamanda yayımlanan 3295 hastanın değerlendirildiği toplum tabanlı bir çalışmada medikal kastrasyonun cerrahi kastrasyondan daha fazla yan etkiye yol açtığı bildirilmiştir. Cerrahi kastrasyon ile karşılaştırıldığında medikal kastrasyonun kemik kırığı (HR, 1.80), periferik arter hastalığı (HR,2.25), venöz tromboemboli (HR,1.52), ve kardiyovasküler hastalık riskini (HR, 1.69) daha fazla arttırdığını bildirilmiştir.

RTOG 92-02 çalışmasında genel hasta popülasyonunda medikal veya cerrahi kastrasyon arasında kardiyovasküler mortalite

benzer saptanmıştır. Ancak yaş, kardiyovasküler hastalık hikayesi ve diyabet gibi ek risk faktörleri olan hastalarda kardiyovasküler mortalite cerrahi kastrasyon grubundan daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmanın sonlanım noktasının kardiyovasküler hastalık görülme riski olmadığına dikkat edilmeli ve kardiyovasküler mortalite ve kardiyovasküler hastalık riski karıştırılmamalıdır. Sonuç olarak medikal kastrasyonun kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı ve özellikle ek risk faktörleri olan hastalarda tedavi planında göz önünde bulundurulmalıdır.

### Libido kaybı ve erektil disfonksiyon

Hem medikal hem de cerrahi kastrasyonda temel amaç testosteron seviyesini düşürmektir. Bu düşüşün doğal sonucu libido kaybı ve erektil disfonksiyon ortaya çıkmaktadır.

Hastalar ABT önce ve sonrasında erektil disfonksiyon açısından karşılaştırıldığında cerrahi kastrasyonda erektil disfonksiyon oranlarında %35'den %79'a medikal kastrasyonda %38'den %74'e artış saptanmıştır. Libido kaybı orşiektomi yapılan hastalarda %28'den %64'e çıkarken, medikal kastrasyon yapılan hastalarda %32'den %58'e çıkmaktadır.

Kastrasyon sonrası erektil disfonksiyon tedavisinde PD5 inhibitörleri, intrakavernözal enjeksiyon ve penil protez gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Andorojen baskısı nedeni ile ortaya çıkan libido azalmasının ise bu hastalık özelinde tedavisi mümkün değildir.

### İyi olma halinin kaybolması

Cerrahi ve medikal kastrasyon altındaki hastaların iyilik halinin değerlendirildiği bir çalışmada cerrahi kastrasyon yapılan hastaların mPKa'ya bağlı fiziksel rahatsızlık hissi, kaygı/üzüntü ve genel sağlık (iyi/kötü) durumu medikal kastrasyon olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır.

## Diğer komplikasyonlar

Anemi, jinekomasti, bilişsel değişiklikler, kuru göz, vertigo ve vücut kıllanmasında azalma ortaya çıkabilecek diğer komplikasyonlardır.

## Kemik mineral yoğunluğunda azalma ve osteoporoz:

Dünya Sağlık Örgütü tarafından kalça, femur boyunu veya lomber vertebralardan yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümü ile saptanan T-skorunun -1 ve -2,5 arasında olmasını osteopeni -2,5 altında olması osteoporoz olarak tanımlanmıştır.

Osteopeni ve osteoporoz genel erkek sağlığı ile ilgili yaygın bir sorun değildir. Ancak mPKa'da ABT sonrası oluşabilecek iskelet ilişkili komplikasyonlar hastanın yaşam kalitesini ve prognozunu belirlemektedir.

mPKa'da ABT ile kemik mineral yoğunluğunda ortalama yıllık %5 azalma beklenmektedir. Sağlıklı erkeklerde ise kemik mineral yoğunluğunda yıllık %0,5 azalma beklenmektedir. mPKa ABT ile kemik mineral kaybı en fazla tedavinin ilk yılında olmaktadır. Kemik mineral yoğunluğundaki azalma 2. yılda %43, 4. yılda %49 10. yıl ve sonrası %80 oranında saptanmaktadır. Kemik mineral yoğunluğunda ABT'ye bağlı osteoporoz sonucu patolojik kemik kırığı riski, normal popülasyona göre %17 oranında artmakta, hastaların yaşam kalitesini ve hastalığın seyrini olumsuz yönde etkilemektedir. Kemik mineral yoğunluğunda azalma (osteopeni veya osteoporoz) ABT altında olmayan PKa hastalarında da %75 gibi yüksek oranda görülmektedir. PKa hastalarında yaş, düşük vücut kitle indeksi ve PSA değeri osteopeni veya osteoporoz için tanımlanmış risk faktörleridir. Ayrıca genel popülasyon (sağlıklı veya hasta) için belirlenmiş diğer risk faktörleri; sigara, yaş, alkolizm, düşük vücut kitle indeksi, ailede osteoporoz hikayesi, düşük D vitamini seviyesi, geçmişte kırık hikayesi, glikokortikoid kullanımı ve romatoid artirit varlığı mPKa tedavisi öncesin-

de de dikkate alınmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından genel popülasyon için hazırlanmış Türkiye validasyonu da olan osteoporotik kırık risk nomogramı (FRAX) PKa hastalarında kırık riski öngörü aracı olarak kullanılabilir. Risk durumuna göre mPKa hastaları ABT öncesi ve tedavinin 1. yılında kemik mineral yoğunluğu ölçümü önerilmektedir. Bu hasta grubunda osteopeni veya osteoporoz için gerekli tedavinin erken dönemde başlanması, kemik komplikasyonlarının yönetimine katkı sağlar.

## mPKA'da kemik koruyucu tedaviler

### D vitamini ve Kalsiyum

Amerikan Osteoporoz Derneği, 50 yaş üstü tüm erkeklerde oral kalsiyum (1200 mg/gün) ve D3 vitamin (800-1000 IU/gün) takviyesini tavsiye etmektedir. Ayrıca FRAX ile belirlenen 10 yıllık kalça kırığı riski %3'den fazla ve/veya osteoporozla bağlı majör kırık riski %20'den fazla saptanan hastalara ek tedaviler yapılmasını önermektedir. Risk grubunda olup osteoklastik aktivite inhibitörü ajanları (bifosfonat ve RANKL inhibitörleri) kullanan hastalarda, ikincil hiperparatiroidi ve hipokalsemi gibi yan etkileri azaltmak amacı ile kalsiyum ve D3 vitamin desteği mutlaka verilmelidir.

### Bifosfonatlar:

Kastrasyon dirençli mPKa tedavisinde iskelet ilişkili olayları engellemek için osteoklastik aktivite ve proliferasyonu önleyen bifosfonatlar kullanılmaktadır.

Pamidronat ile yapılan bir çalışmada ileri evre veya nüks PKa hastalarında medikal kastrasyon ek olarak pamidronat kullanımının sadece medikal kastrasyona göre kemik mineral yoğunluğunda daha fazla arttırdığı saptanmıştır. Ancak hormona duyarlı mPKa bifosfonat kullanımı tedavi kılavuzlarında rutin öneri olarak sunulmamaktadır.

Kastrasyon dirençli mPKa tedavisinde 15 aydan uzun süre kullanılan 4 mg zoledronik asitin plaseboya göre iskelet ilişkili olay riskini %36 (RR: 0,64 p=0,002) oranında azalttığı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre kastrasyon dirençli kemik metastazı olan PKa hastalarına aylık intravenöz 4 mg zoledronik asit uygulaması rutin klinik kullanıma girmiştir. Yeni çalışmalarda zoledronik asitin 12 hafta aralıklarla kullanımı iskelet ilişkili olayları engelleme açısından 4 hafta aralıkla kullanıma eşit etkinlikte ve komplikasyon açısından benzer etkinlikte olduğu bildirilmiştir.

Bifosfonat ile klinik tedavi planlanması konusunda kafa karışıklığının önüne geçmek amacıyla bir algoritma hazırlanmıştır. Bu algoritmaya göre kemik mineral yoğunluğu ölçümünde T-skoru -2'den düşük olan, hikayesinde kemik kırığı öyküsü olan, T-skoru -1'den küçük ancak lateral omurga filminde çökme kırığı olan hastalarda kalsiyum ve vitamin D3 takviyesi yanında bifosfonat kullanımı önerilmektedir.

### Radyofarmösitiker:

Radyofarmakoterapide alfa ve beta ışınları kullanılmaktadır. Beta ışını yarılanma ömrü uzun, menzil ve penetrasyon kabiliyeti alfaya göre daha yüksek, iyonizasyon ve birim mesafede bıraktığı enerji (LET) alfaya göre daha düşük tipte ışındır. Alfa ve Beta ışınlarını mPKa'da hedef organ olan kemiğe iletmek amacıyla kullanılan FDA onaylı 3 biyoaktif ajan strontium-89, samarium-153 ve radium-223 dür. Beta ışınım yapan strontium-89 ve samarium-153 uzun yarı ömür, uzun menzil, yüksek penetrasyon nedeni ile kemik iliğinde ciddi toksisite oluştururlar. mPKa tedavisinde kemik ağrı palyasyonu için başarıları yüksektir ancak genel sağ kalıma katkıları yoktur. Yüksek yan etki profili ve sağ kalım avantajı olmaması nedeni ile kullanımları sınırlıdır. Radyofarmösitikerler ile tedavide

alfa ışınımı yapan radium-223 düşük yan etki, yüksek başarı nedeni ile diğer ajanların önüne geçmiştir.

### Radium-223

Alfa ışınlarının betaya göre hem menzilli daha kısa ve hem de penetrasyonu daha düşüktür. Buna karşın alfa ışını beta partiküllerinden 7000 kat daha ağır, iyonizasyon oranı daha yüksek ve birim mesafede bıraktığı enerji (LET) çok fazladır. Radium-223 alfa ışınları yayan kemik spesifik bir radyofarmösitiktir. Radium-223 kemiğe spesifik olması, kısa menzilli sayesinde kemik iliğinde sınırlı etki ile çok az hematotoksisite yapar.

ALSYMPCA faz 3 çalışmasında kemoterapi dirençli veya kemoterapi uygulanamayan kastrasyon dirençli mPKa'da standart tedavi ve radium-223 alan hastalar ile standart tedavi ve plasebo alan hastalar genel sağ kalım ve iskelet ilişkili olaylar açısından karşılaştırılmıştır. Radium-223 kullanan hastalarda plasebo alanlara göre genel sağ kalımda 3,6 ay, iskelet ilişkili olaylarda 6 aylık sağ kalım avantajı ortaya çıkmıştır.

Bu sonuçlar göz önünde bulundurularak organ veya büyük lenf nodu metastazı olmayan kastrasyon dirençli kemik metastazlı mPKa'de tedavide FDA onayı alınmış ve radium-223 klinik kullanıma sunulmuştur.

### İnsan monoklonal reseptör aktivatörü, nükleer kappa B ligand inhibitörü

TNF ligand ailesinin bir üyesi olan RANKL kemik yapım ve yıkımından sorumlu olan ana mediyatördür. RANKL osteoklastlarda bulunan RANK reseptörüne bağlanarak bu hücreleri aktive eder ve kemik yıkımını başlatır (Şekil 1). Tümör ilişkili sitokinler osteoklast hem RANKL üretimini tetikler ve RANK reseptör aktivasyonu yapar. Monoklonal RANKL antikoları bu mole-

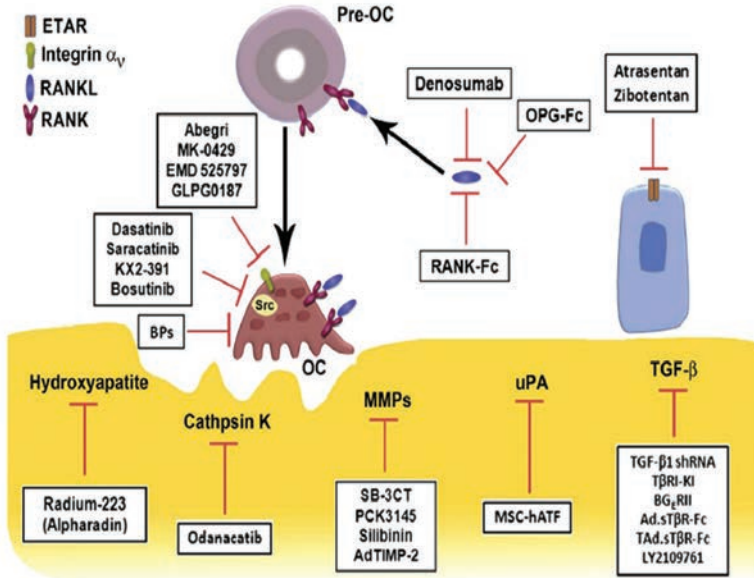
küle bağlanarak osteoklastik hücre aktivitesini inhibe etmek için kullanılmaktadır.

Non-metastatik PKa'da denosumab etkinliğini plasebo ile karşılaştıran bir çalışmada kemik mineral yoğunluğunun tedavinin 24. ayında denosumab ile %5,6 artarken, plasebo ile %1 azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada denosumab kullanan hastalarda vertebra fraktürü plasebo alan hastalara göre %2 daha az gözlemlenmiştir ( $p=0,006$ ). Bir başka çalışmada denosumab'ın iskelet ilişkili olayları kontrol grubuna göre %22 azalttığı saptanmıştır ( $p=0,005$ ).

Kastrasyon dirençli mPKa hastalarında Denosumab, zoledronik asit'e göre iskelete ilişkili ilk olayın ortaya çıkma süresinde yaklaşık 3 aylık bir avantaj sağlamaktadır (17,1 aya karşı 20,7 ay HR: 0,82  $p=0,008$ ). Bu çalışmada iskelet ilişkili olayları geciktirebilse de hem zoledronik asit hem de denosumab grubunda %97 oranında yan etki (anemi, sırt ağrısı, iştah azalması, yor-

gunluk, bulantı, kabızlık, kemik ağrısı, hipokalsemi, artralji, periferik ödem, eklem ağrısı, hipokalsemi) görülmüştür. Tüm bu yan etkilerden sadece hipokalsemi, denosumab grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Ciddi yan etki (renal yetmezlik, hipokalsemi ve çene osteonekrozu) insidansı denosumab grubunda daha yüksek görülmüştür (%63'e karşı %60  $p=0,20$ ). Yüksek yan etki insidansına rağmen iyi sonuçları nedeni ile denosumab mPKa tedavisinde iskelet ilişkili olayları engellemek için kullanılabilir yeni bir ajandır.

Sonuçta mPKa olan hastalarda uygulanacak tedavi konusunda hastanın fayda zarar dengesi gözetilerek hastalara uygun kemik kemik koruyucu tedavilerin başlanması gereklidir. Yeniliklere açık olan bu konuda uygulanacak tedavi yöntemleri ile ilgili doğru kararlar için üroloji kılavuzları dışında osteoporoz ve onkoloji kılavuzlarının önerileri de değerlendirmeye alınmalıdır.



Şekil 1. RANK – RANK-L ilişkisinin şematik görünümü

**KAYNAKLAR**

1. Huggins C, Stevens R, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Archives of surgery*. 1941;43(2):209-223.
2. Djavan B, Eastham J, Gomella L, Tombal B, Taneja S, Dianat SS, et al. Testosterone in prostate cancer: the Bethesda consensus. *BJU Int*. 2012;110(3):344-352.
3. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Riccihutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*. 2000;56(6):1021-1024.
4. Lin BJ, Chen KK, Chen MT, Chang LS. The time for serum testosterone to reach castrate level after bilateral orchiectomy or oral estrogen in the management of metastatic prostatic cancer. *Urology*. 1994;43(6):834-837.
5. Maatman TJ, Gupta MK, Montie JE. Effectiveness of castration versus intravenous estrogen therapy in producing rapid endocrine control of metastatic cancer of the prostate. *J Urol*. 1985;133(4):620-621.
6. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016.
7. Boccon-Gibod L. Optimising hormone therapy in advanced disease. *Eur Urol Suppl*. 2005;4(8):21-29.
8. Sun M, Choueiri TK, Hamnvik OP, Preston MA, De Velasco G, Jiang W, et al. Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Orchiectomy: Effects of Androgen-Deprivation Therapy. *JAMA Oncol*. 2016;2(4):500-507.
9. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187-1197.
10. Kunath F, Grobe HR, Rucker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):CD009266.
11. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1596-1605.
12. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):566-577.
13. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*. 2008;102(11):1531-1538.
14. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):983-992.
15. Peer A, Gottfried M, Sinibaldi V, Carducci MA, Eisenberger MA, Sella A, et al. Comparison of abiraterone acetate versus ketoconazole in patients with metastatic castration resistant prostate cancer refractory to docetaxel. *Prostate*. 2014;74(4):433-440.
16. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1314-1325.
17. Verhagen PC, Wildhagen MF, Verkerk AM, Vjaters E, Pagi H, Kukk L, et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. *World J Urol*. 2014;32(5):1287-1294.
18. Calais da Silva F, Calais da Silva FM, Goncalves F, Santos A, Kliment J, Whelan P, et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urooncological Group. *Eur Urol*. 2014;66(2):232-239.
19. Higano C, Shields A, Wood N, Brown J, Tangen C. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology*. 2004;64(6):1182-1186.
20. Jin C, Fan Y, Meng Y, Shen C, Wang Y, Hu S, et al. A meta-analysis of cardiovascular events in intermittent androgen-deprivation therapy versus continuous androgen-deprivation therapy for prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(4):333-339.
21. Holzbeierlein JM, McLaughlin MD, Thrasher JB. Complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2004;14(3):177-183.
22. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, O'Fallon JR, Hatfield AK, Nelmark RA, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med*. 1994;331(6):347-352.
23. Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, Adolfsson J, Keating NL, Van Hemelrijck M. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation

- therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;68(3):386-396.
24. Morgia G, Russo GI, Tubaro A, Bortolus R, Randone D, Gabriele P, et al. Prevalence of Cardiovascular Disease and Osteoporosis During Androgen Deprivation Therapy Prescription Discordant to EAU Guidelines: Results From a Multicenter, Cross-sectional Analysis From the CHOslng Treatment for Prostate canCER (CHOICE) Study. *Urology.* 2016;96:165-170.
  25. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol.* 2008;54(4):816-823.
  26. Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, Albertsen PC, Stanford JL, Hamilton AS, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol.* 2001;19(17):3750-3757.
  27. Higano CS. Androgen-deprivation-therapy-induced fractures in men with nonmetastatic prostate cancer: what do we really know? *Nat Clin Pract Urol.* 2008;5(1):24-34.
  28. Alibhai SM, Mohamedali HZ, Gulamhusein H, Panju AH, Breunis H, Timilshina N, et al. Changes in bone mineral density in men starting androgen deprivation therapy and the protective role of vitamin D. *Osteoporos Int.* 2013;24(10):2571-2579.
  29. Morote J, Morin JP, Orsola A, Abascal JM, Salvador C, Trilla E, et al. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology.* 2007;69(3):500-504.
  30. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, et al. A systematic review and meta-analysis of bone metabolism in prostate adenocarcinoma. *BMC Urol.* 2010;10:9.
  31. Conde FA, Sarna L, Oka RK, Vredevoe DL, Rettig MB, Aronson WJ. Age, body mass index, and serum prostate-specific antigen correlate with bone loss in men with prostate cancer not receiving androgen deprivation therapy. *Urology.* 2004;64(2):335-340.
  32. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Johansson H, McCloskey E, et al. The impact of a FRAX-based intervention threshold in Turkey: the FRAX-TURK study. *Arch Osteoporos.* 2012;7:229-235.
  33. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer [cited 2017 02.02.2017]. 2017.1:[Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)].
  34. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fornier MN, Gage RF, Kumar R, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11 Suppl 3:S1-50; quiz S51.
  35. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(13):948-955.
  36. Ventrella V, Paradiso A, Farchi G, Tommasi S, Schittulli F, Racanelli A, et al. [The relationship between the receptor status and the mammographic picture in operable breast cancer]. *Radiol Med.* 1990;79(5):483-488.
  37. Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(1):48-58.
  38. Grossmann M, Hamilton EJ, Gilfillan C, Bolton D, Joon DL, Zajac JD. Bone and metabolic health in patients with non-metastatic prostate cancer who are receiving androgen deprivation therapy. *Med J Aust.* 2011;194(6):301-306.
  39. Henriksen G, Fisher DR, Roeske JC, Bruland OS, Larsen RH. Targeting of osseous sites with alpha-emitting 223Ra: comparison with the beta-emitter 89Sr in mice. *J Nucl Med.* 2003;44(2):252-259.
  40. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-223.
  41. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(8):745-755.
  42. Smith MR, Coleman RE, Klotz L, Pittman K, Milecki P, Ng S, et al. Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. *Ann Oncol.* 2015;26(2):368-374.



# Kastrasyon Rezistan Prostat Kanseri Tanımı ve Yönetimi

# 36

Sakıp ERTURHAN

## Giriş - Tanım

Prostat kanseri erkeklerde Avrupa ve Amerika verilerine göre en sık rastlanılan solid organ kanseridir. Lokalize prostat kanseri tedavi alternatifleri önceki bölümlerde ayrıntılı olarak verildi. Ek olarak Prostat kanseri etiyolojisinde androjenlerin rolü yazılı literatürde de mevcuttur. Lokal tedavilerden yeterli cevap alınamayan, rekürrens gösteren veya ileri evrede tanı alıp hormonoterapi başlanan hastalarda; ilk başta prostat spesifik antijen (PSA)'da dramatik bir düşmeyi takiben klinik semptomlarda gerileme ve genel bir iyilik hali oluşmaktadır. Ancak gleason skoru ve klinik evreye bağlı olmakla birlikte ortalama 12-36 ay süren bu dönemden sonra hastalıkta tekrar progresyon ortaya çıkmakta, PSA'da artışla birlikte klinik semptomlar tekrar yükselişe geçmektedir. Bu hormonoterapi sonrası hastalığın progrese olduğu ikinci döneme kastrasyon dirençli prostat kanseri (KRPCa) denilmektedir. Tanım olarak kastre düzeyde serum testosteron düzeyi şart olmak kaydıyla biyokimyasal veya radyolojik progresyondan birisinin olması gerekmektedir (**Tablo 1**). Kast-

**TABLO 1.** EAU kılavuzuna göre KRPCa tanım kriterleri (TTE: testosteron; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)

**Serum kastre düzeyde TTE düzeyi şart olmak kaydı ile aşağıdaki kriterlerden birisi;**

1. Biyokimyasal progresyon: 1 hafta arayla ölçülen üç ardışık PSA değerinde >%50 artış veya PSA>2ng/ml
2. Radyolojik progresyon: Kemik sintigrafisinde 2 ya da daha fazla yeni lezyon ortaya çıkması veya varsa yumuşak doku metastazlarında RECIST kriterlerine göre progresyon.

re düzeyde serum testosteron düzeyi olarak Avrupa Üroloji Birliği prostat kanser kılavuzunda; Testosteron seviyesi < 50 ng/dL veya <1.7 nmol/L olarak kabul edilmekle birlikte cerrahi kastrasyon sonrası bu seviyenin <15ng/dL, medikal kastrasyon sonrası da <20ng/dL olması gerektiğini bildiren otörler de vardır.

## Yönetim

Bu evreye gelen hastalarda ilk başlangıçta tümör, ikincil hormonal manüplasyonlara cevap verecek aşamada olabilir. Bu manüplasyonlar;

antiandrojenin kesilmesi, yüksek doz (150 mg/gün) bicalutamid'e geçilmesi, östrojen kullanımı, adrenolitik birtakım ajanların önerilmesi (ketakanazol) olarak sayılabilir. Bunlar içerisinde ilk yapılması gereken ise antiandrojenin kesilmesidir. Çünkü, progresyonun baş suçlularından sayılan androjen reseptör mutasyonunun varlığında antiandrojenler reseptör hipersensitivitesine yol açabilmekte ve kullanım amacının tam tersine hastalığı alevlendirmektedir. İkincil hormonal manüplasyonlar içerisindeki diğer alternatifler ise açıkçası günümüzde terk edilmeye başlanmıştır. Bu konuda akıldaki tutulması gereken bir diğer husus da, KRPCa evresine geçmiş hastalarda eğer hasta semptomatik ise ve PSA ikilenme zamanı kısa ise, ikincil hormonal manüplasyonlar ile vakit kaybetmeden direkt sitotoksik kemoterapiye geçilmesinin (antiandrojen her halükarda kesilerek) daha akılcı olacaktır.

Bu evredeki hastalarda tedavi seçeneklerine bakıldığında, 2004 yılına kadar çok fazla alternatif olmadığı görülmektedir. Östrojenler, estramustin (östrojen+nitrojen mustard) ve mitoksantron kullanılmaktaydı. Ancak bunların hiçbirisinde prospektif randomize çalışmalarda (PRÇ) sağ kalım avantajı gösterilemedi. 2004 yılında docataxel ile yapılan 2 PRÇ'da (Tax327 ve SWOG) sırasıyla median 2.5 ve 1.9 ay sağ kalım avantajı gösterilmesi üzerine, docataxel KRPCa'de standart tedavi yaklaşımı haline geldi. Sadece bu iki çalışmada değil, pek çok iyi dizayn edilmiş çalışmada docataxel'in; PSA cevabında, progresyonsuz ve genel sağ kalım üzerinde anlamlı düzelleme sağladığı rapor edildi. Takibinde 2010 yılına kadar yine tedavi anlamında bir yenilik gözlenmedi ve 2010'da art arda 5 yeni ilaç PRÇ'da sağ kalım avantajı ile tedavi seçenekleri arasına eklendi; sipuleucel-T, abirateron, enzalutamid, cabazitaxel ve Radium-223. Bu 5 yeni alternatif, "hangi ilaç hangi hasta grubunda daha etkin kullanılabilir" sorusunu akla getirir.

Ayrıca standart yaklaşım olarak kabul edilen docataxel'den önce mi (pre-kemo)? yoksa sonra mı (post-kemo)" şeklindeydi. Bir başka deyişle tedavi algoritmasının nasıl oluşturulacağı yine başka bir sorundur.

## Docataxel

Yukarıda da vurgulandığı üzere KRPCa evresine gelmiş hastada ikincil hormonal manüplasyonlar için de uygun değilse standart tedavi docataxeldir (75 mg/m<sup>2</sup>). Doz aralığı ile ilgili değişik çalışmalar yapılmakla birlikte genel kabul edilen görüş, 3 haftada bir uygulanması ve beraberinde prednisolon 5mg 2x1 p.o (allerjik reaksiyonlardan kaçınmak için) verilmesi şeklindedir. Nitekim Tax 327 çalışmasında 3 haftada bir 75mg/m<sup>2</sup> dozu, 30 mg/m<sup>2</sup> haftalık doz ile mitoksantron 12mg/m<sup>2</sup> ile randomize edilmiş, median sağkalım sırasıyla; 18.9 ay, 17.4 ay ve 16.5 ay olarak bulunmuştur (p<0.001). SWOG çalışmasında ise docataxel (60mg/m<sup>2</sup>), estramustin ile kombine edilmiş ve mitoksantronla karşılaştırıldığında median 17.5 aya, 15.6 ay anlamlı sağkalım avantajı gözlenmiştir.

Docataxel kullanımına bağlı oluşan yan etkiler içerisinde en sıklıkla gözlenenler (Tax327 ve SWOG'da sırasıyla); kardiyovasküler toksisite (%10 vs %47), hematolojik toksisite (%32 vs %53) ve nöropati (%30 vs %23) şeklindedir. Doz bağımlı yan etkiler artacağı için docataxel tedavisi yapılan çoğu çalışmada 6 kürden fazla uygulanmamaktadır.

## Abirateron

Yeni jenerasyon androjen biyosentez inhibitörü olup sitokrom p450 c17 üzerinden iki kritik enzimi (17 α hidrosilaz ve 17-20 liyaz) bloke ederek etki göstermektedir. Adrenokortiko tropik hormon (ACTH) üzerinden gerçekleştirilen bu döngüde abirateronun bloke ettiği bu iki enzim nedeniyle ortamda pregnenolon artışı

oluşmakta ve bu da kortikosteron ve aldesteron artışına yol açabilmektedir. Sonuçta vücutta su tutulumuna bağlı; hipertansiyon ve hipopotasemi gibi problemler oluşabilmektedir. Abirateronun bu yan etkisini minimize etmek amaçlı prednizolon ile kombine kullanmak gerekmektedir. Kullanım dozu 1000mg/gün olup 5 mg/gün prednizolon ile birlikte verilmektedir. Karaciğerde metabolize olduğu için transaminazların özellikle ilk 3 ayda yakın monitörize edilmesi gerekmektedir.

Post-kemo dönemde kullanımına ait COU-AA-301 çalışmasında abirateron, plasebo ile karşılaştırıldığında; progresyonsuz ve genel sağkalımı anlamlı oranda uzattığı gösterilmiştir (sırasıyla 5.6 vs 3.6 ay ve 14.8 vs 10.9 ay). Bu çalışmada yukarıda bahsedilen volüm yüklenmesine bağlı oluşan grade 3-4 yan etkiler; %2 hipertansiyon, %4 hipopotasemi ve %1 ödem şeklinde rapor edilmiştir.

Pre-kemo dönemde kullanımına ait COU-AA-302 çalışmasında ise kontrol grubunda aşırı ölüm nedeniyle genel sağkalım hedefine ulaşılamamış, abirateronun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında %25 oranında ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir. Sadece prednisolon verilen kontrol grup ile karşılaştırıldığında, PSA progresyonuna kadar geçen süreyi (11.1 vs 5.6 ay) ve sitotoksik kemoterapiye geçiş süresini (25.2 vs 16.8 ay) anlamlı oranda uzattığı gösterilmiştir.

## Enzalutamid

İlk öncül çalışmalarda MDV3100 adıyla bilinen enzalutamid, yeni jenerasyon androjen reseptör blokleri olup dihidrotestosteronun hem hedef hücre yüzeyinde hem de nükleus üzerindeki reseptörlerini bloke etmektedir. Post-kemo hastalarda etkinliğinin değerlendirildiği AFFIRM çalışmasında 160 mg/gün enzalutamid plasebo ile karşılaştırılmış ve PSA cevabında (%54 vs %2), PSA progresyonuna kadar geçen

sürede (8.3 vs 3 ay) ve genel sağkalımda (18.4 vs 13.6 ay) anlamlı düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. Enzalutaminin pre-kemo dönemde kullanımına ait PREVAIL çalışmasında ise plasebo kolunda aşırı ölüm nedeniyle erken sonlandırılmış ve radyolojik progresyonsuz sağkalım, PSA progresyonsuz sağkalım ve sitotoksik kemoterapiye geçiş süresinde anlamlı uzama ve ölüm riskinde %29 azalma sağladığı gösterilmiştir.

## Cabazitaxel

Docataxele benzer şekilde taxan derivativesi olup, Türkiye'de docataxel sonrası dönemde kullanımını ruhsatlandırılmış abirateron ve enzalutamid ile birlikte üç ilaçtan birisidir. Referans çalışması olan TROPIC çalışmasında cabazitaksel (25 mg/m<sup>2</sup>), mitoksantron (12 mg/m<sup>2</sup>) ile karşılaştırıldığında PFS (2.8 vs 1.4 ay) ve genel sağ kalımda (15.1 vs 12.7 ay) anlamlı uzama sağladığı gösterilmiştir. Ancak cabazitaxel kullanan hastalarda %82 nötropeni, %8 febril nötropeni ve %6 grade 3 diyare gelişebileceği, ilacın hospitalizasyon altında ve granülosit monosit-koloni stimulan faktör (GM-CSF) desteğinde kullanılması gerektiği akılda tutulmalıdır.

## Sipuleucel-T

Terapötik kanser aşısı grubunda olan sipuleucel-T aktif hücreli immün cevabı artırarak etki etmektedir. Yöntemde, önce hastanın periferik kanından beyaz küre hücreleri toplanmakta ve hücre kültüründe prostat kanser hücreleri ve GM-CSF ile temas ettirilerek T hücrelerine tümörle nasıl savaşması gerektiği öğretilmekte, daha sonra da hastaya tekrar verilmektedir. Verilirken de vücutta prostat kanser hücrelerini bulması amaçlı prostatik asit fosfat ile işaretlenmektedir.

Referans çalışması olan IMPACT çalışmasında, metastatik asemptomatik, pre-kemo

hastalar dahil edilmiş ve plasebo ile karşılaştırıldığında, PSA cevabında ve median progresif hastalık ortaya çıkma zamanında fark bulunmamış, buna karşın median 4.1 ay (25.8 vs 21.7 ay) sağkalım avantajı gözlenmiştir. Ancak Sipuleucel-T ile daha sonra süregelen yeni çalışmalar yapılmaması ve yüksek maliyeti nedeniyle çok yaygınlaşmadığı gözlenmektedir.

### Radium-223

Bir alfa emitter olan radium 223, metastatik KRPCa hastalarında kemik koruyucu tedavi olarak kullanılmaya başlanmış ancak PRÇ'da sağ kalım avantajı gösterilmesi üzerine tedavi algoritması içerisine girmiştir. Dört haftada 1 kez 50 kBq/kg toplam 6 enjeksiyon yapılmakta olup B partikülleri ile karşılaştırıldığında salınım enerjisi daha yüksek, salınım alanı daha dardır (<100 micron). Bunun anlamı, klinik etkinliği yüksek, yan etkinin az olması şeklindedir. ALSY-MPCA çalışmasında, bir kısmı docataxel almış, bir kısmı da docataxel almaya uygun olmayan veya ret eden hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve plasebo ile karşılaştırıldığında, kemik koruma ile ilgili hedefleri tutturduğu ve ilk kemikle ilişkili olay ortaya çıkma süresini median 5.8 ay uzattığı, daha da önemlisi median 3.6 ay (14.9 vs 11.3) sağkalım avantajı oluşturduğu gösterilmiştir.

Radium 223 diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, baştaki grafikte yukarıya tırmanan, semptomatik, metastatik ve %60'ı post-kemo hastalarda uygulandığı görülmektedir. Dolayısıyla, yeni endikasyonlarla, yeni tanı almış, asemptomatik veya minimal metastatik hastalarda sonuçları belki de çok daha iyi olabilecektir.

### Hormonoterapi ve Kemik Koruyucu Tedaviler

KRPCa evresine gelen hastalarda, tümör hücreleri içerisinde androjenden bağımsız hücre

klonu artışı olmakla birlikte halen androjen bağımlı hücreler de mevcuttur. Bu nedenle her ne tedavi başlarsa başlansın, hormonoterapinin kesilmemesi gerekmektedir. Ancak yukarıda da belirtildiği üzere anti-androjenlerin bu aşamada faydadan çok zarar getirmesi nedeniyle kesilmesi gerekmektedir. Sadece LH-RH analogu yeterli olacaktır.

KRPCa evresinde metastatik hastalarda; kemik ağrısı, patolojik kemik kırıkları, vertebral kompresyon fraktürleri ve spinal kompresyon gibi bir dizi yaşam kalitesini bozan ve mortaliteyi hızlandıran, genel çerçevede "kemikle ilişkili olaylar (KİO)" olarak isimlendirilen durumlar ortaya çıkabilmektedir.

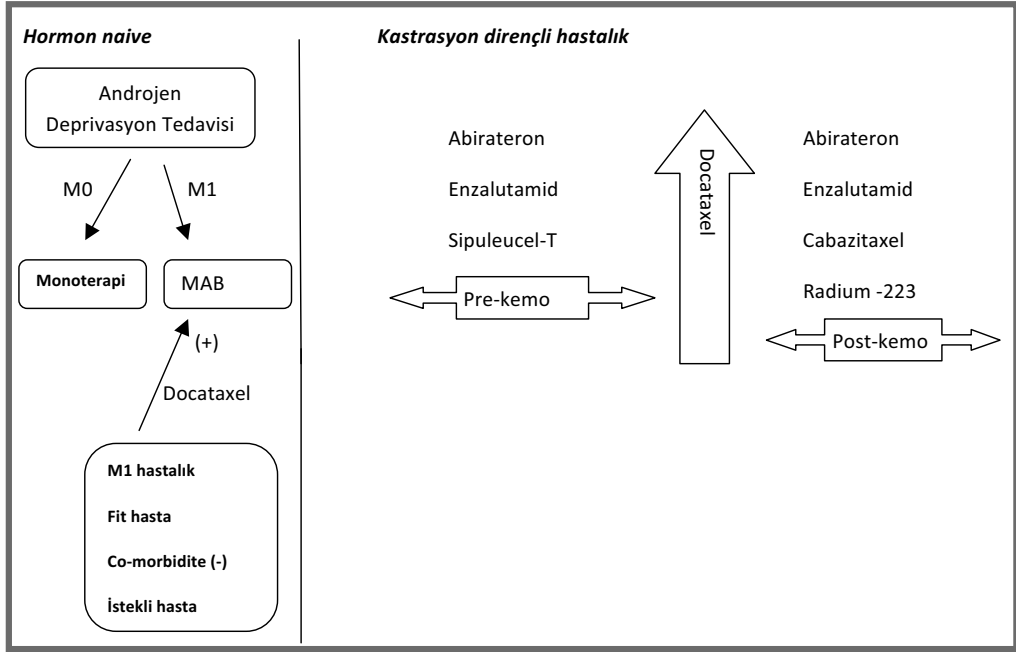
Bifosfonatlar belki de en yaygın kullanılan ajanlar olup zoledronik asit, PRÇ'da plasebo ile karşılaştırıldığında KİO insidansını anlamlı oranda azalttığı (%44 vs %33) gösterilmiştir. Doz belirleme çalışmasında 4 mg dozun, 3 veya 4 haftada 1 kez kullanımın 8 mg'a eşdeğer etkinlik oluşturduğu ve tolerabilitesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir. Özellikle >2 yıl kullanımında çene nekrozu riskinin artırdığı bilinmektedir.

Denosumab, osteoklast formasyonunda rol oynayan Receptor activator of nuclear factor κB ligand (RANKL)'a karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikordur. M0 KRPCa hastalarında kemik metastazsız sağ kalımı median 4.2 ay uzattığı gösterilmiştir. Denosumabla ilgili diğer çalışmalarda, KİO insidansında anlamlı azalma, ilk KİO ortaya çıkma süresinde anlamlı uzama gibi kemikle ilişkili hedeflerin tutturulduğu görülmekle birlikte hiçbirinde genel sağ kalımı uzattığı yönünde veri oluşmamıştır.

### Sonuç

KRPCa tedavisinde son 5-6 yıl içerisinde oldukça yüz güldürücü sonuçları olan çalışmalar ortaya çıkmış ve tedavi alternatifleri çoğalmıştır. Standart tedavi olarak kabul edilen docataxel

**TABLO 2.** Hormon naife ve kastrasyon dirençli evrelerdeki tedavi algoritması. (Monoterapi: bicalutamid 150mg; MAB: LHRH agonisti + antiandrojen)



tedavisinden önce veya sonra uygulanabilen birtakım tedavilerle, hem biyokimyasal ve radyolojik olarak hastalığın dizginlenebilmesi, hem de semptomatik iyileşme ve yaşam kalitesinde düzelleme sağlanabilmekte, en nihayetinde genel sağ kalım uzatılabilmektedir. Bununla birlikte yeni üroonkolojik araştırmalar, KRPCa evresinde yeni tedavi alternatiflerinden çok, oluşumunu geciktirmek veya ortaya çıkmasını engellemek yönüne kaymaktadır. Son 3 yıl içerisinde yapılan 2 PRÇ'da (STAMPEDE VE CHARTED çalışmaları) hormon naife metastatik olan veya olmayan primer hastalarda hormonoterapiye ek olarak docataxelin başlanması genel sağ kalımı sırasıyla median 10 ve 13.6 ay uzattığı gösterilmiştir. Her ne kadar sağladığı hayat kalitesi açısından bir önceki nesil ilaçlara göre ekstrasdan hayat kalitesi sağlamamış görünse de, sağlanan sağkalım avantajı hayli tatminkardır. Özellikle yoğun metastatik hasta-

larda sağlanan avantaj daha da artmaktadır. Bu nedenle, ilk tanı anında metastatik olan hastalarda hormonoterapi ile birlikte kemoterapiyi; kemoterapi alma konusunda istekli, iyi performans statüsünde ve ek co-morbiditesi olmayan hastalarda kesinlikle önermek gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>
2. Crawford ED, Higano CS, Shore ND, Hussain M, Petrylak DP. Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies. J Urol 2015 ;194(6):1537-1547
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004, 7;351(15):1502-1512.
4. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for

- advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 7;351(15):1513-1520.
5. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 26; 364(21): 1995-2005.
  6. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 138-148.
  7. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187-1197.
  8. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(5): 424-433.
  9. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Macchiels JP, Kocak, et al; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147-1154.
  10. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(5): 411-422.
  11. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al; ALSYMPCA Investigators. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013; 369 (3): 213-223.
  12. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94(19): 1458-1468.
  13. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377(9768): 813-822.
  14. Recine F, Sternberg CN. Hormonal therapy and chemotherapy in hormone-naïve and castration resistant prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2015; 4(3): 355-364.
  15. Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP, Dolan CM, Oestreicher N, Flanders S, et al. Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; 19(2): 111-121.
  16. Wilson L, Tang J, Zhong L, Balani G, Gipson G, Xi-ang P, et al. New therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer: Can cost-effectiveness analysis help in treatment decisions? *J Oncol Pharm Pract* 2014; 20(6): 417-425.

# Testis Tümörleri: İnsidans, Risk Faktörleri ve Etiyoloji

# 37

Necip PİRİNÇÇİ, Fatih FIRDOLAŞ

Tüm ürolojik tümörlerin yaklaşık %5'ini teşkil eden testis tümörleri, erkek cinsiyetin malign tümörlerinin %1–1,5'ünü oluşturmasıyla göreceli olarak nadir görülen bir kanser olup, 15–30 yaş grubu erkeklerde en sık görülen tümördür.

Testis tümörlerinin genel insidansı 100.000'de 2–3 olmakla birlikte ülkemizde net veriler mevcut değildir. Amerika Birleşik Devletleri kanser istatistik verilerine göre, yılda yaklaşık 8590 yeni olgu bildirilip ve hastalığa bağlı ölüm sayısı tahmini 360 olarak verilmektedir. Testis tümörlerinin gelişimiyle ilgili klinik faktörlerin kanıtlarının toplandığı ve karşılaştırmalı gözden geçirmeye dayalı çalışmalarının özetinde kanser gelişimi ile ilgili faktörler ve dayandıkları kanıtlar birden beşe kadar seviyelendirilmiş ve en güçlü kanıtların bulunduğu seviyede kriptorşidizm, kontrlateral germ hücreli tümör ve ailevi testis kanserinin varlığı yer almıştır.

Germ hücreli testis kanseri insidansının coğrafi bölgelere ve ülkelere göre çok çeşitlilik göstermekle birlikte, tüm Dünya genelinde in-

sidans artmaktadır. Yıllık insidansı Danimarka, Norveç, İsviçre, Almanya ve Yeni Zelanda gibi ülkelerde en yüksek iken, Amerika ve İngiltere orta sıralarda, Afrika ve Asya'da ise en azdır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar gözden geçirildiğinde; testis tümörü insidansı ve testis tümörüne bağlı ölümlerde yüzyılın başından beri bir artış izlenmektedir.

Günümüzde beyaz erkeklerde hayat boyu testis kanseri gelişme ihtimali 1/500, ya da %0,2 olarak belirtilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde beyaz erkeklerde testis tümörü görülme sıklığı, bu ülkede yaşayan siyah erkeklerin yaklaşık beş misli olarak bildirilmiştir. Ancak etnik kökenli çalışmalar, insidansın 1990'lardan itibaren siyah erkeklerde de anlamlı bir artış gösterdiğine dikkat çekmektedir. Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan beyazlarda testis kanseri zencilerden beş kat, Asya kökenlilerden ise dört kat daha fazla görülmektedir. Avrupa ülkelerinde ise 12 Avrupa ülkesinin testis tümör insidansında %1–2 ile %6 arasında yıllık bir artış

varken, 22 Avrupa ülkesinin hemen hepsinde 1980 ile 1990 yılları arasında mortalitede sabit veya gittikçe artan oranlarda bir düşüş saptanmıştır.

Testis tümörü görülme sıklığı sosyoekonomik düzey ile doğru orantılı olarak artış göstermektedir. Hastalar sosyoekonomik düzeylerine göre dört seviyeye ayrıldığı bir çalışmada, yüksek sosyoekonomik sınıfta hastalığın çok daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Diğer bir çalışmada ise meslek sahibi olan, kırsal alanda oturan ve evli erkeklerin daha çok etkilendiğini bildirilmektedir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada hastalığın çoğunlukla lise ve daha üstü eğitim alanlarda ve yıllık geliri orta düzeyin üstünde olan kişilerde daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur.

Testis tümörleri sıklıkla ileri adolesan ve erken erişkin dönemde görülmekle birlikte en yüksek insidans genç erişkin erkeklerde ve bu da insidansın ilk zirve noktası olup 15–25 yaş aralığına denk gelmektedir. İkinci sıklıktaki insidans hayatın altıncı dekatında izlenir ve bu yaşlarda görülen tümörlerin büyük çoğunluğunu daha az agresif seminomlar oluşturmaktadır.

Testis tümörlerinin farklı histopatolojik tipleri farklı yaş gruplarında değişik sıklıklarda görülmektedir. Çocukluk çağı primer testis tümörleri içinde en sık yolk sak tümörü ve teratomlar görülürken; yaşlı erkeklerde spermatositik seminom ve malign lenfomalar baskın olarak izlenen histolojik tiplerdir. Yüksek metastaz potansiyeli ile agresif bir biyolojiye sahip olan koryokarsinomlar hayatın 2. ve 3. dekatlarında görülmektedir. Leydig ve sertoli-granüloza hücreli tümörler ise her yaş grubunda izlenebilmektedirler.

## ETİYOLOJİ

Testis tümörlerinin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, hem konjenital hem de akkiz fak-

törlerin tümör gelişimi ile bağlantılı saptanmıştır. Normal gelişim sürecinde çevresel bazı faktörler farklılaşmanın bozulmasına sebep olabilir. Tümör gelişimi ile en fazla ilişkili durum inmemiş testistir. İnmemiş testis dışında, gonodal disgenezi, herediter yatkınlık, karşı taraf testiste tümör olması, kimyasal ajanlar, travma, orşit ve endokrin sebepler de germ hücrelerini normal farklılaşma sürecinden saptırarak tümör gelişimine neden olabilmektedirler.

## İnmemiş Testis

İnmemiş testis ile testis tümörü gelişimi arasında bir ilişki ilk kez yüz elli yıl önce bildirilmiştir. İnmemiş testisi olan erkeklerde testis kanseri tanısı 4–6 kat daha fazla konulmakla birlikte, puberteden önce orşiopeksi yapılan bireylerde rölatif risk 2.0–3.0 olarak bildirilmektedir. İnmemiş testis ve testis tümörü oluşumunda rol oynayan olası sebepler arasında; anormal germ hücre morfolojisi, kan akımının bozulması, testiküler ısı artışı, endokrin fonksiyon bozukluğu ve gonodal disgenezi olarak sayılabilir. İnmemiş testiste tümör gelişme riski, testis lokalizasyonu ile ilişkilidir. En yüksek risk intraabdominal yerleşimli testislerdedir.

İnmemiş testis ile ilgili meta-analizlerde karşı taraftaki inişini tamamlamış olan testisin hafifçe artmış testis tümörü geliştirme riski taşıdığı bildirilmektedir. Testis tümörlü 250 hastanın karşı testislerinden alınan biyopsilerinde; %5.2 karsinoma insitu (CIS) saptanmış olup; CIS bulunan hastaların ikisinde (%10) de sonradan germ hücreli kanser geliştiği bildirilmiştir.

Orşiopeksi; kanser riskinden çok, psiko-sosyal nedenler ve fertilitiyi korumak amacıyla yapılmaktadır. Orşiopeksi malignite potansiyelini değiştirmese de, daha önceden palpe edilemeyen testisin muayenesine ve olası bir tümörün erken tanı almasına imkan sağlamaktadır. Önceleri postpubertal inmemiş



testis olgularında 32 yaşına kadar orşiektomi, bu yaştan sonra ise cerrahi ve anestezi risklerinden dolayı gözlem önerilmektedir. Ancak günümüzde cerrahi risklerin azalmasıyla birlikte postpubertal inmemiş testis olguları için 50 yaşına kadar orşiektomi yapılması gerektiği önerilmektedir.

## Endokrin Faktörler

Germ hücreli testis tümörlerinin en sık görüldüğü yaş aralığı, erkek seksüel aktivitesinin en yüksek olduğu dönemle aynıdır. İnsanlarda ve deney hayvanlarında meydana gelen seks hormonu değişiklikleri testis tümörü gelişimine katkı yapabilmektedir. Testis tümörü gelişiminde etkili olan endokrin faktörleri intrauterin endokrin çevre ve puberte sonrası endokrin etkiler olarak incelemek daha uygun olacaktır.

### 1. İntrauterin Endokrin Çevre

Intrauterin östrojen ile testis tümörlerinin gelişimi arasındaki ilişkiyi destekleyen en önemli bulgu; hamileliği boyunca testis ya da fetusu düşük tehlikesinden korumak amaçlı östrojen destek tedavisi alan annelerin erkek çocuklarındaki inmemiş testis ve testis tümörü insidansında görülen artıştır. Ayrıca deneysel modellerde gebe fareye östrojen verilmesi ile testiste desensitizasyon anomalisi ve disgenезi oluşturulmuştur. Son birkaç dekatta doğanlarda testis tümörü insidansında bir artış ve sperm sayılarında bir azalmanın yanı sıra, inmemiş testis ve hipospadias oranlarında artış olduğunun belirtildiği bir çalışmada oluşan bu tablo, prenatal bazı faktörlerin erkek üreme organlarının intrauterin farklılaşma ve gelişme sürecini durdurmasına bağlanmıştır. Testis tümörü ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar diethylstilbestrol ile tedavi edilen annelerin erkek çocuklarında testis tümörü gelişme riskinin %2.8–5.3 arasında olduğunu göstermiştir. Çift yumurta ikizlerinde rastla-

nan germ hücreli kanser riskinin; tek yumurta ikizlerinden daha yüksek olmasından maternal östrojenin büyük plasentaya daha fazla bağlanabilmesi sorumlu tutulmuştur.

### 2. Puberte Sonrası Endokrin Etkiler

Erkek cinsel aktivitesinin en yüksek olduğu dönem, germ hücreli testis kanserlerinin en fazla görüldüğü dönemle örtüşmektedir. Testiküler germ hücreli tümörlerin gelişimindeki endokrin etkiyle ilgili en önemli bulgu, germ hücreli testis tümörü olan hastaların önemli bir kısmında görülen ve başta FSH (folikül stimüle edici hormon) olmak üzere artmış gonadotropin hormon düzeylerinin varlığıdır. Testis tümörü nedeniyle orşiektomi yapılan 13 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada testis tümürlü olguların %77'sinde FSH yüksek iken kontrol grubunda bu oran %15 olarak saptanmış. Diğer bir çalışmada ise yalnızca orşiektomi yapılmış ve başka hiçbir tedavi almamış evre I hastalardan oluşan bir seride, iki yıllık izlem sonucu %46 oranında yüksek FSH seviyeleri tespit edilmiş. Bu durum yüksek FSH düzeylerinin kalan testis dokusunda germ hücreli tümör gelişimine neden olabileceğini düşündürmektedir.

### Testiküler Atrofi

Testiküler atrofinin germ hücreli testis tümörü gelişimindeki rolü, atrofik testiste gelişen lokal hormonal dengesizliğin malign transformasyona yol açmasıdır. Ayrıca atrofik testisler testiküler intratestiküler neoplazi (TİN) gelişmesi açısından risk taşımaktadırlar. Sperm sayısı çok düşük olan ve testiküler atrofisi mevcut olan infertil hastalarda TİN daha yüksek oranlarda tespit edilmektedir.

### Travma

Travmanın testis tümörü gelişimindeki rolü hala tartışmalı bir konudur. Bazı çalışmalar-

da, mekanik travma ile testis tümörü arasında doğrudan bir ilişki olmadığı ancak travmanın var olan bir tümörü büyütebileceği ya da yayılımını hızlandırabileceği belirtilmektedir. Diğer bir çalışmada ise travmanın derecesiyle orantılı olarak; skrotal travmayı takiben salınan sitokinler, büyüme hormonu gibi etki yaparak tümör gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmektedir. Bunların dışında travma sonrası yapılan tetkikler ve eksplorasyon ise testisteki olası bir tümörün tanı almasını hızlandırabilir.

### **Kimyasal Ajanlar**

Germ hücreli testis tümörü gelişimiyle maternal östrojen düzeyleri arasında ilişki bulunmaktadır. Östrojenin germ hücrelerini azaltıcı etkisi, hayvan deneyleriyle de doğrulanmıştır. Prenatal östrojene maruz kalmak, testislerin desensus anomalilerine yol açmaktadır. Ayrıca kadınlarda gebelik önleyici olarak kullanılan östrojen, sperm sayısını azaltmakta ve testisin germ hücreli tümörlerinin görülme insidansını artırmaktadır. Östrojenik etkiye sahip bazı zirai ilaçların kullanımı da testis tümörü gelişme riskini arttırmaktadır.

Sigara kullanımının pek çok kanserle ilişkisi ortaya konmuş ise de testis tümörü ile ilişkisi tartışmalıdır. Sigara; arsenik gibi karsinojenler içerdiği ve testis tümörü gelişiminde rol alabilecek hormonal manipulasyonlara yol açtığı halde, sigara içiminin testis tümörü ile ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışma sayısı, aksini gösteren çalışmaya sayısından daha azdır.

### **Virüsler**

Özellikle puberte ve sonrası dönemde geçirilen kabakulak enfeksiyonu, testisleri etkileyerek orşit ve testiküler atrofiye yol açabilir. Kabakulak orşitine bağlı gelişen testis atrofisi de, testis tümörü gelişimi için bir risk faktörüdür.

Enfeksiyon sonrasında ortaya çıkan testiküler distrofi, önce atrofiye, ardından da testis tümörü insidansında artışa neden olmaktadır. Bir çalışmada kabakulak orşiti geçiren olgularda testis tümörü gelişme riskinin toplumdan 15 kat fazla olduğu bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda ise muhtemelen kabakulak aşısının rutin uygulanmasından dolayı testis tümürlü hastalardaki kabakulak orşitinin belirgin bir faktör olmadığı ileri sürülmektedir.

Testis tümörü ile ilişkili olması muhtemel bir diğer virüs, human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)'dir. Bu virüs ile enfekte olmuş bireyler arasında artmış bir seminom insidansı gözle çarpılmaktadır.

### **Testiküler Isı**

Fertilite için oldukça önemli olan testiküler ısı beden ısısından daha düşüktür. Testiküler ısı artışının sperm sayısında azalma ve hasarlanmaya yol açtığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak testis tümörü ile testiküler ısı faktörü arasındaki direk bir ilişki olup olmadığı net olmayıp bunu ortaya koymak için çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **İnfertilite**

Son dekatlarda genel popülasyonda sperm sayılarında azalma ve germ hücreli testis tümörlerinde artış olması, infertilite ile testis tümörü arasında bir ilişki olabileceği üzerine dikkatleri çekmiştir. Bir çalışmada infertil erkeklerde testis tümörü insidansında artış olduğu belirtilmektedir. Diğer bir çalışmada ise genel popülasyona göre infertil erkeklerde testis tümörü insidansının 20 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmalar göz önünde bulundurularak, infertilite olgularının takibinde, testis tümörü gelişebileceği akılda tutulmalı ve hastalar olası bir malignite açısından da değerlendirilmelidir.

### **Testiküler intraepitelyal neoplazi ve Testiküler mikrolitiazis**

Testiküler intraepitelyal neoplazi (TİN) testis tümörü olgularının yaklaşık %90'ında komşu parankim dokusunda bulunan bir patolojidir ve bu hastaların yarısında beş yıl içerisinde germ hücreli testis tümörü gelişmektedir. Bir testiste TİN varlığında karşı testiste de aynı patoloji %5–9 oranında tespit edilmektedir. Bu antite günümüzde pek çok germ hücreli testis tümörünün öncül lezyonu sayılmaktadır.

Testis parankimi içerisinde çok sayıda küçük kalsifikasyonlar ile kendini gösteren testiküler mikrolitiazis, testis tümürlü hastalarda sıkça rastlanan bir patoloji olup, aynı şekilde testiküler mikrolitiazisli kişilerde de değişik oranlarda testis tümörü görülmektedir. Mevcut çalışmalar testiküler mikrolitiazisin germ hücreli testis tümörlerinin gelişiminden sorumlu olduğunu kesin olarak desteklemiyorsa da, bu hastaların ultrasonografik takiplerinin yapılması ve hastaların kendi kendini muayene konusunda bilinçlendirilmesi faydalı olacaktır.

Bir testiste germ hücreli tümör öyküsü olan kişilerde diğer testiste tümör gelişmesi olasılığı 12 kat artmıştır. Daha genç yaşta tanı almış ve ilk tümör patolojisi seminom olan hastalar karşı taraf testiste tümör gelişimi açısından riskli gruba oluşturmaktadırlar.

### **Hereditör Testis Kanseri**

Testis tümörleri ile hereditör kanser sendromu ile arasında bir birliklik olmamakla birlikte; ikizlerde, kardeşlerde, baba-oğul ve aynı aileye mensup erkeklerde testis tümörlerinin daha sık görülüyor olması; germ hücreli testis tümörlerinin kalıtsal olabileceğini düşündürmektedir. Prevalansı %1–5 olan ailesel testis tümörü; kan bağına sahip akrabalar arasında, iki veya daha fazla testis tümörü vakasının olması olarak tanımlanabilir. Etkilenmiş aile-

lerde genelde iki testis kanseri olgusu izlenir. Ek olarak, en sık başta ikizler olmak üzere erkek kardeşler arasında görülürken, baba-oğul, amca-yeğen, dede-torun ve kuzenler kardeşleri takip eder.

Sporadik olgulara göre ailesel testis tümörleri daha erken yaşta izlenirler ve sıklıkla bilateraldir. Bir çalışmada tanı konma yaşı ailesel testis tümörleri için 32.9, sporadik olgular için 37.6; testis tümörlerinin bilateral görülme sıklığı, ailesel olgularda sporadik olgulara göre 3–4 kat daha yüksek olduğunu belirtilmiştir. Ailesel testis kanseri olgularının anamnezinde %10 inmemiş testise rastlanır ve bu tablo sporadik olgularla benzerdir.

Ailesel testis kanserlerinin kalıtım mekanizmasıyla ilgili çalışmaların yapılması; etkilenmiş ailelerdeki birey sayılarının azlığı nedeniyle oldukça zordur. Yapılan çalışmalara göre ailesel testis tümörlerinin kalıtımından X kromozomu üzerinde haritalandırılmış (Xq27) TGCT1 olarak adlandırılan gen sorumlu tutulmaktadır. TGCT1 ile ilgili çalışmalar devam ederken, germ hücreli testis tümörlerinin kalıtımından sorumlu olabileceği düşünülen otozomal kromozom analizleri de yapılmaktadır. Bu konuyla ilgili 3, 14, 16 ve 18. kromozomlar üzerinde yerleşmiş olabileceği düşünülen şüpheli genler ile ilgili çalışmalar sürmektedir

### **KAYNAKLAR**

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K., Guidelines on testicular cancer. EAU Guidelines 2012; edt: 4..
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012; 62: 10-29..
3. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumours. World J Urol, 2004; 22(1):2-14..
4. Purdue MP, Devesa SS, Sigurdson AJ, McGlynn KA. International patterns and trends in testis cancer incidence. Int J Cancer 2005; 115:822-827.
5. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. National Cancer Institute, 2009.

6. Davies JM. Testicular cancer in England and Wales; some epidemiological aspects. *Lancet* 1981; 2:928.
7. McGlynn KA, Devesa SS, Graubard BI, Castle PE. Increasing incidence of testicular germ cell tumors among black men in United States. *J Clin Oncol* 2005; 20;23(24):5757-5761.
8. Bray F, Richiardi L, Ekbom A, Pukkala E, Cuninkova M, Møller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer* 2006; 15;118(12):3099-3111.
9. Pukkala E, Weiderpass E. Socio-economic differences in incidence rates of cancers of the male genital organs in Finland, 1971-95. *Int J Cancer* 2002; 20;102(6):643-8.
10. Graham S, Gibson R, West D, Swanson M, Burnett W, Dayal H. Epidemiology of cancer of the testis in upstate New York. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58(5):1255-1261.
11. Temel Üroloji. Ürogenital tümörler, 1998. s. 751
12. Kantarjian HM, Wolff RA, Collier CA. *MD Anderson Manual of Medical Oncology; Part IX, Genitourinary Carcinomas*, The McGraw-Hill Companies, 2007.
13. Stephenson AJ, Gilligan TD. *Neoplasms of the Testis: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). Campbell-Walsh Urology 2012. Vol 1, p. 837-871*
14. Mostofi FK. Classification of tumors of testis. *Ann Clin Lab Sci*, 1979; 9(6):455-461.
15. Grove JS. The cryptorchid problem. *J Urol*. 1954; 71(6):735-741.
16. Akre O, Pettersson A, Richiardi L. Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124(3):687-689.
17. Berthelsen JG, Skakkebaek NE, von der Maase H, Sørensen BL, Mogensen P. Screening for carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with germinal testicular cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 11;285(6356):1683-1686.
18. Batata MA, Chu FC, Hilaris BS, Whitmore WF, Golbey RB. Testicular cancer in cryptorchids. *Cancer* 1982; 1;49(5):1023-1030.
19. Oh J, Landman J, Evers A, Yan Y, Kibel AS. Management of the postpubertal patient with cryptorchidism: an updated analysis. *J Urol* 2002; 167(3):1329-1333.
20. Depue RH, Pike MC, Henderson BE. Estrogen exposure during gestation and risk of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71(6):1151-1155.
21. Nomura T, Kanzaki T. Induction of urogenital anomalies and some tumors in the progeny of mice receiving diethylstilbestrol during pregnancy. *Cancer Res*. 1977; 37(4):1099-1104.
22. Moller H. Trends in sex-ratio, testicular cancer and male reproductive hazards: are they connected? *APMIS* 1998; 106(1): 238-239.
23. Schottenfeld D, Warshauer ME, Sherlock S, Zauber AG, Leder M, Payne R. The epidemiology of testicular cancer in young adults. *Am J Epidemiol* 1980; 112(2):232-246.
24. Braun M, Ahlbom A, Floderus B, Brinton LA, Hoover RN. Effect of twinship on incidence of cancer of the testis, breast, and other sites (Sweden). *Cancer Causes Control* 1995; 6(6): 519-524.
25. Hansen PV, Hansen SW. Gonadal function in men with testicular germ cell cancer: the influence of cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol* 1993; 23(1):153-156.
26. Wanderas EH, Fossa SD, Helio A, Stenwig AE, Norman N. Serum follicle stimulating hormone-predictor of cancer in the remaining testis in patients with unilateral testicular cancer. *Br J Urol*. 1990; 66:315- 317.
27. Hoei-Hansen CE, Rajper-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cells tumors: a clinical review. *Ann oncol* 2005; 16(6):863-868.
28. Heising J, Engelking R. Malignant tumor of the testicle and trauma: correlative evaluation. *Urologe A* 1978; 17(2):73-75.
29. Chilvers CEO, Forman D, Oliver RT. Social, behavioral and medical factors of testicular cancer-results from UK study. *Br J Cancer*. 1994; 70(3):513-520.
30. Merzenich H, Ahrens W, Stang A, Baumgardt-Elms C, Jahn I, Stegmaier C. Sorting the hype from the facts in testicular cancer: is testicular cancer related to trauma? *J Urol* 2000; 164(6):2143-2144.
31. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *Br Med J* 1992; 305:609-612.
32. Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. The possible role of sex hormones in the development of testicular cancer. *Eur Urol* 1993; 23: 54-61.
33. Srivastava A, Kreiger N. Cigarette Smoking and Testicular Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2004; 13: 49-54.
34. Gilbert JB. Tumors of the testis following mumps orchitis: Case report and review of 24 cases. *J Urol* 1944; 51: 296.
35. Kleinteich B. Mumps and testicular development. *Pediatr Grenzgeb* 1989; 28(6): 383-385.
36. Beard CM, Benson RC Jr, Kelalis PP, Elveback LR, Kurland LT. The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935 to 1974. *Mayo Clin Proc* 1977; 52(1): 3-7.
37. Powles T, Bower M, Daugaard G, Shamash A, Ruitter DA, Johnson M, et al. Multicenter study of human immunodeficiency virus-related germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2003; 15;21(10): 922-1927.

38. Setchell BP, Ploen L, Ritzen EM. Effect of local heating of rat testes after suppression of spermatogenesis by pretreatment with a GnRH agonist and an anti-androgen. *Reproduction* 2002; 124(1):133-140.
39. Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, Rorth M, Giwercman A. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):941-947.
40. Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol* 2005; 174(5):1819-1822.
41. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Muller J. Carcinoma-in-situ of the undescended testis. *Urol Clin North Am* 1982; 9:377-385.
42. Dieckmann KP, Loy V. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3126-3132.
43. Rashid HH, Cos LR, Weinberg E, Messing EM. Testicular microlitiasis: a review and its association with testicular cancer. *Urol Oncol* 2004; 22 (4):285-289.
44. Fossa SD, Chen J, Schonfeld SJ, McGlynn KA, McMaster ML, Gail MH, et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1056-1066.
45. Heimdal K, Olsson H, Tretli S, Flodgren P, Borresen LA, Fossa SD. Familial testicular cancer in Norway and southern Sweden. *Br J Cancer* 1996; 73(7):964-969.
46. Forman D, Oliver RT, Brett AR, Marsh SG, Moses JH, Bodmer JG, et al. Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and an HLA class 1 sib-pair analysis. *Br J Cancer* 1992; 65(2):255- 262.
47. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature. *Cancer* 1997; 15;80(10):1954-1960.
48. Sonneveld DJ, Sleijfer DT, Schrafford KH, Sijmons RH, van der Graaf WT, Sluiter WJ, et al. Familial testicular cancer in a single centre population. *Eur J Cancer*. 1999; 35(9):1368-1373.
49. Rapley EA, Crockford GP, Teare D, Biggs P, Seal S, Barfoot R, et al. Localization to Xq27 of a susceptibility gene for testicular germ-cell tumours. *Nat Genet* 2000; 24(2):197-200.
50. Rapley EA, Crockford GP, Easton DF, Stratton MR, Bishop DT. Localisation of susceptibility genes for familial testicular germ cell tumour. *APMIS* 2003; 111(1):128-33.



# Testis Tümörleri: Klinik Görünüm, Tanı ve Evreleme Aşaması

## 38

Ercüment ULUSOY, Mesut TEK

Testis kanseri erkeklerde görülen tüm kanserlerin yaklaşık yüzde birini oluşturuyor olsa da, 15 ve 35 yaşları arasındaki erkekleri etkileyen en sık malignitedir. Testis kanserlerinin yüzde 95'i germ hücreli tümörlerdir (**Tablo 1**).

Testis kanseri tedavisinde 1970'lerin sonlarında başlayan gelişmeler, bu tümörleri en iyi tedavi edilebilen malignitelerden biri haline getirmiştir. Daha önceleri 25-34 yaş arası erkeklerde testis kanseri nedeniyle 5 yıllık sağ kalım oranı %64 iken, 2014 yılı itibariyle bu oran %95'in üzerine çıkmıştır.

### Klinik Görünüm

Testis tümörleri genellikle tek testiste, hasta veya partneri tarafından tesadüfen fark edilen bir nodül ya da ağrısız şişlik ile başvurur. Bazen, daha önce küçük atrofik testisi olan bir erkek, testiste genişleme fark ederek başvurur. Hastaların yaklaşık %30-40'ında karın alt bölgesinde, perianal alanda, ya da skrotumda künt bir ağrı veya ağırlık hissi yakınması bulunurken,

%10'unda akut ağrı semptomu görülebilmektedir. Hastaların %10'unda metastaz yaptığı alanlara bağlı olarak değişen semptomlar ortaya çıkabilir;

- Boyunda kitle (supraklaviküler lenf nodu metastazı)
- Öksürük veya nefes darlığı (akciğer metastazı)
- Anoreksiya, bulantı, kusma, veya gastrointestinal kanama (retroduodenal metastaz)
- Bel sırt ağrısı (psoas kası veya sinir köklerini içeren hacimli retroperitoneal metastaz)
- Kemik ağrısı (iskelet metastazı)
- Merkezi ya da periferik sinir sistemi belirtileri (serebral, spinal kord ya da periferik kök tutulumu)
- Tek taraflı veya çift taraflı alt ekstremitelerde şişlik (iliak veya kaval venöz tıkanıklık veya tromboz)

**TABLO 1.** Testis Tümörleri Sınıflandırması

TESTİS TÜMÖRLERİ SINIFLANDIRMASI
GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER SEMİNOM SEMİNOM DIŞI TÜMÖRLER Embriyonel karsinom Koryokarsinom Yolk sac tümörü(Endodermal sinüs tümörü) Teratom Malign / somatik değişim gösteren Teratom Miks hücreli tümörler SPERMATOSİTİK TÜMÖR
SEKS KORD-STROMAL TÜMÖRLER SERTOLİ HÜCRELİ TÜMÖR LEYDIG HÜCRELİ TÜMÖR GRANÜLOSA HÜCRELİ TÜMÖR MİKS TİP TÜMÖRLER(sertoli-leydig gibi) SINIFLANDIRILAMAYAN TÜMÖRLER
GERM/STROMAL MİKS TÜMÖRLER GONADOBLASTOM
ADNEKSAL VE PARATESTİKÜLER TÜMÖRLER RETE TESTİS ADENOKARSİNOMU EPİDİDİM ADENOKARSİNOMU MEZOTELYOMA MALİGN MEZOTELYOMA ADENOMATOİD TÜMÖR
ÇEŞİTLİ TÜMÖRLER KARSİNOİD TÜMÖR LENFOMA METASTATİK

Kaynak: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al (Eds), In: World Health Organization Classification of Tumours. Lyon 2016.

Testis germ hücreli tümörü olan erkeklerin yaklaşık %5'inde sistemik endokrin bulgular ve jinekomasti oluşabilir. Jinekomasti ayrıca Leydig hücreli tümörlerde (testis tümörlerinin %2'si) hastaların %20-30'unda karşımıza çıkmaktadır. Bu tümörler 6-10 yaş aralığında erken ergenlik, 26-35 yaş aralığında ise jinekomasti ye ek olarak erektil disfonksiyon ve libido kaybı şikayetlerine yol açabilirler.

Jinekomasti, genellikle koryokarsinom odağı veya tümör trofoblastik hücrelerince

salgılanan human chorionic gonadotropin (hCG) ile bağlantılıdır. Bununla birlikte, jinekomasti, testiküler tümör morfolojisi ve endokrin anormallikler arasındaki ilişki tam olarak tanımlanamamıştır. Hastalarda jinekomasti,  $\beta$ -hCG, prolaktin, östrojen ve androjen serum konsantrasyonlarındaki yükselmeden de oluşabilmektedir. B-hCG seviyesi aşırı yüksek olan hastalarda, başka bir endokrin komplikasyon olarak paraneoplastik hipertiroidi karşımıza çıkabilir. Tiroid uyarıcı hormon ve hCG ortak bir alfa ve  $\beta$ -subunitine sahiptir. Bunun bir sonucu olarak, hCG zayıf tiroid uyarıcı aktiviteye sahiptir.

Testis kanseri olan hastalarda paraneoplastik limbik ensefalit de gelişebilir. Bu hastaların çoğunda, bir anti-Ma2 antikor saptanmaktadır. Ma2 antijeni seçici olarak, normal beyin dokusunun nöronal nükleolunda ve hastanın testis tümöründe gösterilmiştir.

## Testis muayenesi

Testislerin fizik muayenesi, normal kontralateral testisin ve skrotal içeriklerin bimanuel muayenesi ile başlamalıdır. Bu şüpheli testisin, görelî boyut, kontur ve kıvam açısından karşılaştırılabilmesi için bazal bir veri olacaktır. Testis muayene yapılan elin baş ve ilk iki parmak arasında dikkatlice palpe edilmelidir.

Normal testis homojen kıvamda, epididimden ayrılabilen ve serbestçe hareket edebilen bir yapıdadır. Tunika albuginea içinde herhangi bir yoğun, sert veya fikse alan aksi ispat edilene kadar tümör için şüpheli düşünülmelidir. İleri değerlendirme, olası spermatik kord ve skrotal tutuluma yönlendirilmelidir.

Testis tümörleri sert tunika albuginea ile sınırlı ve oval kalma eğilimindedir. Ancak, %10-15 vakada epididim veya spermatik kord yayılımı oluşur. Genellikle seminomlar testiste ağrısız, lastik kıvamlı bir genişleme yaratırken, embriyonel karsinom ve teratokarsinom dü-



zensiz, sınırları net ayrılamayan kitle oluşturur. Bununla birlikte, bu ayırım her zaman kolayca yapılamaz.

Hidrosel mevcudiyeti, şüpheli testis tümörü değerlendirilmesini daha zor hale getirebilir. Bu gibi durumlarda, skrotal ultrasonografi, hidrosel veya epididimiti dışlamak için hızlı, güvenilir bir tekniktir ve testis tümörü şüphesi olan tüm hastalarda endikedir.

Fizik muayene, nodal hastalık veya organ tutulumu açısından karın palpasyonunu da içermelidir. Supraklaviküler lenf nodları ilerlemiş hastalık açısından mutlaka değerlendirilmeli ve jinekomasti açısından göğüs muayenesi yapılmalıdır.

Kriptorşidizm ve önceden orşiopeksi öyküsü olan erkekler, iki testiste de (inmemiş olanda daha fazla olmakla birlikte) testis kanseri için artmış risk altındadır. Erkeklerin kendi kendine testis muayenesi rutin değerlendirmenin mutlaka önerilmesi gereken önemli bir parçasıdır. Bu tümörlerin görülme sıklığı az olduğu için, erkeklerin klinik bulgu olmaksızın skrotal ultrasonografi ile takibi endike değildir.

## TANI

Erkeklerde testis içinde katı, sert kitle aksi ispat edilene kadar testis kanseri olarak kabul edilmelidir. Hızlı tanı ve tedavi kür şansının artırılması için çok önemlidir. Ancak, gerek hastadan, gerekse doktordan kaynaklanan sebepler nedeniyle sıklıkla tanıda gecikme yaşanmaktadır. Ağrısız kitleler göz ardı edilebilirken, skrotal ağrı ile başvuran testis kanserleri sıklıkla epididimit olarak tedavi edilmektedirler.

Kitlenin ayırıcı tanısı; testiküler torsiyon, epididimit veya epididimoorşiti içerir. Daha az sıklıkta karşımıza çıkan hidrosel, varikosel, fıtık, hematoma, spermatosel veya sifiliz Gumma da ekarte edilmelidir. Ayırıcı tanıda fizik muayene kesin sonuca götürmüyorsa, görüntüleme çalışmaları önemli bir ikinci adımdır.

Testis kanseri şüphesi olan erkeklerin tanısal değerlendirmesi, skrotal ultrasonografiyi takiben, radyolojik incelemeler, serum tümör belirteçleri ölçümü, radikal inguinal orşiektomi ve bazı durumlarda retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu ile yapılır. Sonuçlar histolojik tipi ve hastalığın yaygınlığını belirlemek ve tedaviyi yönlendirmek için kullanılır. Testis biyopsisi, tümörün iğne trasesi boyunca skrotum içine ekilmesi veya inguinal lenf nodlarına metastatik yayılıma yol açabilmesi endişesiyle tanısal değerlendirmede uygulanmaz.

Bu hastaların büyük çoğunluğu genç erkekler olduğundan, tanısal değerlendirme sırasında ek olarak, mümkünse sperm radyasyonu maruz kalmadan, radyolojik inceleme öncesinde, sperm parametreleri değerlendirilmelidir.

## Skrotal ultrasonografi

Zararsız, ucuz ve kolay ulaşılabılır olmanın yanı sıra, testis içi lezyonları 1-2 mm çapta dahi yüksek bir doğruluk derecesi ile tespit edebilir. Bu nedenle testiküler kitlesi olan erkeklerde, skrotal ultrasonografi fizik muayenenin yerini almakla birlikte, bir uzantısı haline gelmiştir.

Kistik veya sıvı dolu kitle malignite düşündürmez. Karşılaştırıldığında, seminomlar, kistik alanlar içermeyen iyi sınırlı hipoekoik lezyonlar olarak görünürken, seminom dışı germ hücreli tümörler (NSGCTs) tipik olarak kalsifikasyon, kistik alanlar içeren, sınırları net olmayan non-homojen görünüme sahiptir. Ancak, bu ayırım her zaman belirgin değildir. Bir seride, tümör tipine radyoloğun yorumunun yalnızca yüzde 70 doğru olduğu ve hatta manyetik rezonans görüntüleme ile dahi özgüllüğün artmadığı bildirilmiştir.

Başka bir sınırlama ise tunika albuginea'nın ultrasonografi ile zor ayırtılabilmesi ve bu nedenle lokal tümör evresinin (T) değerlendirmesinde güvenilirliğinin az olmasıdır. Bir çalışmada doğru tümör evrelemesinin semi-

nomların %44 ve nonseminomatöz tümörlerin sadece %8'inde yapılabildiği gösterilmiştir. Bu nedenlerden dolayı, skrotal ultrasonografi histoloji ve evre belirlenmesi için radikal inguinal orşiektominin yerini alamaz.

Erkeklerde infertilite değerlendirilmesinde skrotal ultrasonografinin yaygın kullanımı rastlantısal, palpe edilemeyen testis tümörlerinin tanı alabilmesini sağlamaktadır.

### **Bilgisayarlı tomografi**

Karın ve pelvis yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) taramasının yanısıra hastaların %10'unda grafi ile saptanamayan subplevral lenf nodları bulunabildiğinden, toraks BT ilk değerlendirmede yapılmalıdır.

Bölgesel metastazlar ilk retroperitoneal lenf nodlarında görülür. BT retroperitonu değerlendirmek için tercih edilen görüntüleme yöntemi olmasına rağmen, %44 gibi yüksek yalancı negatif oranları bildirilmiştir. Bu yalancı negatif sonuçların çoğundan sorumlu olan gizli mikrometastazlar, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) yapılmamış, klinik evre I hastalıklı erkeklerde %20 - 25 arasında bir retroperitoneal nüks oranı yaratmaktadır.

BT taramanın anormal lenf nodu tanımlamadaki başarısı kullanılan eşik değerine bağlıdır. Çoğu kurum patolojik adenopati tanımlamak için 10 mm eşik değerini kullanmaktadır. Yüksek eşik değeri (15 mm), yüksek yalancı negatiflik oranlarına, alt eşik değeri (5 mm) ise hastaların gereksiz RPLDD geçirmesine yol açmaktadır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); karın ve pelvis veya skrotum MRG genellikle ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi tarafından elde edilen bilgilere fazla katkı sağlamaz. Beyin metastazı şüphesi varsa BT veya beyin MR yapılır. Kemik radyonüklid tarama nadiren endikedir.

### **Pozitron emisyon tomografisi**

Pozitron emisyon tomografisi (PET) testiküller germ hücreli tümörlerde (GCT) hastaların ilk evrelemede, yalancı negatif sonuçların sık görülmesi sebebiyle sınırlı kullanıma sahiptir.

Bir çalışmada, hepsine sonradan RPLND uygulanan klinik evre I veya II NSGCT 70 hastada, başlangıç evrelemede, retroperitoneal değerlendirme için BT ile PET karşılaştırıldığında, bir ön rapor olarak, PET ile daha fazla oranda doğru evreleme sağlanmıştır. Aynı zamanda pozitif prediktif değer PET ile CT'ye oranla daha yüksek (21/25, 22/33) bulunmuştur. Ancak, yalancı negatif sonuçların problem teşkil ettiği de bildirilmiştir (negatif prediktif değer; PET ile %76, CT ile %73).

Daha sonraki bir çalışmada da klinik evre I NSGCT'li 111 hastada benzer sonuçlar alınmış, PET sonucu negatif olup takibe alınan 87 hastanın 33'ünde (%38), bir yıl içinde relaps tespit edilmiştir. PET taraması, ilk tanısal değerlendirmeden ziyade tedavi sonrası rezidüel kitlelerin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır.

### **Tümör belirteçleri**

Testis kanseri şüphesi olan bir hastada; kan biyokimyası, tam kan sayımı ve serum tümör belirteçleri için mutlaka kan alınmalıdır. Testis kanserlerinde üç serum tümör belirtecinin önemli rolü vardır: alfa fetoprotein (AFP), insan koryonik gonadotropin  $\beta$  alt birimi ( $\beta$ -hCG) ve laktat dehidrogenaz (LDH). AFP serum seviyeleri ve / veya  $\beta$ -hCG, NSGCT'li erkeklerin, metastatik olmasa bile %80 - 85 oranında yüksek olarak bulunur. Buna karşılık, serum B-hCG testis Seminomlarının yaklaşık %20'sinde yükselir ve çoğu zaman 5000 IU/L nin altında kalır, daha yüksek seviyeler NSGCT düşündürür. Saf seminomda ve koryokarsinomda AFP yükselmez.

LDH düşük evre tümörlerde hastaların %20'sinde yükselirken ileri evrelerde bu oran %60'a kadar çıkabilmektedir. Spesifik değildir, tümör kitlesinin yüksekliği ile korele olup, daha ziyade tanıda prognoz göstergesi olması amacıyla kullanılır.

Ne serum  $\beta$ -hCG, ne de AFP tek başına veya birlikte histolojik tanı yokluğunda, testis kanseri tanısı koymak için yeterince sensitif ve spesifik değildir. Bu belirteçlerin erkeklerde belirgin olarak yükselmesi GCT dışında nadiren görülür.

- 10.000 mIU / mL üzerinde serum  $\beta$ -hCG konsantrasyonları sadece GCT, nadiren primer akciğer veya mide kanserinin trofoblastik farklılaşması ya da kadınlarda, gebelik veya gestasyonel trofoblastik hastalıkta meydana gelebilmektedir
- Serum AFP konsantrasyonunun 10.000 ng / ml üzerinde olması neredeyse sadece GCT ve hepatosellüler karsinomlarda görülür.

Belirteçler ekstragonadal GCT şüphesi olan hastaların araştırılmasında özellikle önem arz eder. Serum tümör belirteçleri, biyopsi mümkün olmadığı veya uyumlu klinik özellikleri olan bir hastada biyopsi tehlike yaratabilecekse ya da biyopsi sonucu kötü diferansiye karsinom olarak gelmişse, tanı için kullanılabilir.

Serum tümör belirteçleri testis kanserlerinde ilk tanı sırasında ve prognoz tayini için yardımcı olmakla birlikte, asıl primer tedavi sonrası hastalığın takibinde önem taşımaktadır.

### **Radikal inguinal orşiektomi**

Lokal tümör kontrolü sağlamak ve tümörün histolojik değerlendirilmesi için mutlaka yapılmalıdır. Yukarıda da belirtildiği gibi, ne radyolojik değerlendirme ne de, serum tümör belirteçleri radikal inguinal orşiektomi yerini tutacak yeterlilikte değildir.

### **Karşı testis biyopsisi**

Klinik olarak normal karşı testisten radikal orşiektomi anında biyopsi alınmasının rolü tartışmalıdır. GCT için bir prekürsör olan ve daha önceleri intratübüler germ hücreli neoplazi, sınıflandırılmamış olarak adlandırılan, insitu testiküler germ hücreli neoplazi (GCNIS), GCT olan erkeklerde %2-5 oranında saptanmıştır.

Kuzey Amerika'da, biyopsi tavsiye edilmez, ancak bunun yerine, karşı testisin dikkatli gözetimi savunulmaktadır. Buna karşılık, Avrupa Üroloji Birliği kılavuzunda GCNIS riskinin yüksek olduğu düşünülen kriptorşidi, testis volümü < 12 ml ve kötü spermatogenezi (Johnson skoru 1-3) olan hastalarda biyopsi önermektedir. Risk faktörü olmayan, 40 yaş üstü erkeklerde ise biyopsi gereği olmadığı belirtilmiştir. Biyopsinin iki kez uygulanması şansı artırırken, negatif biyopsi kesinlikle tümör oluşmayacağı anlamına gelmez. Hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir.

### **Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu**

RPLND, BT taraması ile yüksek yanlış negatiflik oranları nedeniyle, nodal mikrometastazları tanımlamak için tek güvenilir yöntemdir. Aynı zamanda doğru patolojik evreleme sağlamak için altın standarttır. Hem tutulan retroperitoneal lenf nodu sayısı, hem de boyutu prognostik öneme sahiptir.

Retroperitoneal radyolojik değerlendirme ve radikal inguinal orşiektominin ardından, düşük evre NSGCT (T1-3 N0-2 M0) olan hastaların bir kısmı cerrahi evreleme açısından RPLND için aday olarak düşünülmelidir. Karşılaştırıldığında, yüksek hacimli evre II hastalık ya da evre III hastalıkta tedavi seçeneği primer kemoterapidir. Bu tür hastalarda, RPLND kemoterapi sonrası rezidüel kitlesi olanlarda uygulanmalıdır.

**EVRELEME**

Klinik ve radyolojik değerlendirme sonuçları tedaviyi yönlendirmek ve prognozu tahmin amacıyla klinik bir evreleme için kullanılır. Testis kanseri evrelemede, American Joint Com-

mittee on Cancer (AJCC) ve the International Union Against Cancer (UICC) tarafından hem seminomlar hem de seminom dışı germ hücreli tümörler için de geçerli, tümör, lenf nodu, metastaz(TNM) sistemi kullanılmaktadır. TNM sisteminde, primer tümör (T), lenf nodu (N) ve

**TABLO 2.** Testis Kanseri için TNM Evrelemesi

<p><b>pT Primer tümör</b>  <b>pTx:</b> Primer tümör değerlendirilemiyor  <b>pT0:</b> Primer tümör bulgusu yok (örneğin testiste histolojik skar)  <b>pTis:</b> İntratübüler germ hücreli neoplazi (carcinoma in situ)  <b>pT1:</b> Tümör testis ve epididime sınırlı vasküler/lenfatik yayılım yok: tümör tunika albugineaya yayılmış olabilir ancak tunika vaginalise yayılım yok.  <b>pT2:</b> Tümör testis ve epididime sınırlı vasküler/lenfatik yayılım var veya tunika albugineayı aşmış ve tunika vaginalis tutulumu oluşmuş.  <b>pT3:</b> Tümör spermatik korda yayılmıştır (vasküler/lenfatik yayılım var veya yok)  <b>pT4:</b> Tümör skrotuma yayılmıştır (vasküler/lenfatik yayılım var veya yok)</p>
<p><b>N Bölgesel lenf nodları klinik</b>  <b>Nx:</b> Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor  <b>N0:</b> Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok  <b>N1:</b> En büyük boyutu 2 cm veya daha az tek lenf düğümü veya hiçbirinin en büyük boyutu 2 cm'den büyük olmayan birden çok lenf düğümü metastazı  <b>N2:</b> En büyük boyutu 2 ile 5 cm arası tek lenf düğümü metastazı veya en az biri 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük birden çok lenf düğümü metastazı  <b>N3:</b> En büyük çapı 5 cm'den büyük lenf düğümü metastazı</p>
<p><b>pN Patolojik</b>  <b>pNx:</b> Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor  <b>pN0:</b> Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok  <b>pN1:</b> En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük ve 5 veya daha az sayıda hiçbirinin en büyük boyutu 2 cm'den fazla olmayan lenf düğümü metastazı  <b>pN2:</b> En büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük veya hiçbirisi 5 cm'den büyük olmayan 5 adetten daha fazla sayıda lenf düğümü metastazı, veya tümörün lenf düğümü dışına uzanım gösterdiğine dair bulgu olması  <b>pN3:</b> En büyük boyutu 5 cm'den büyük lenf düğümü metastazı</p>
<p><b>M Uzak metastaz</b>  <b>Mx:</b> Uzak metastaz değerlendirilemiyor  <b>M0:</b> Uzak metastaz yok  <b>M1:</b> Uzak metastaz var  <b>M1a:</b> Bölgesel olmayan lenf düğümleri yada akciğer metastazı  <b>M1b:</b> Diğer bölgeler</p>
<p><b>S Serum tümör belirleyicileri</b>  <b>Sx:</b> Serum tümör belirleyici sonuçları elde yok veya çalışılmamış  <b>S0:</b> Serum tümör belirleyicileri normal sınırlarda  LDH (U/l) hCG (mIU/ml) AFP (ng/ml)  <b>S1:</b> &lt;1,5 x N ve &lt;5000 ve &lt;1000  <b>S2:</b> 1,5 - veya 5000 – 50000 veya 1000 – 10000  <b>S3:</b> &gt;10 x N veya &gt;50000 veya &gt;10000  <b>N:</b> LDH için normalin üst sınırını gösterir.</p>

**TABLO 3.** Testis Kanseri için TNM Anatomik Evre/Prognostik Grupları

EVRE				
Evre 0	pTis	NO	MO	SO
Evre I	pT 1-4	NO	MO	SX
Evre IA	pT 1	NO	MO	S0
Evre IB	pT 2-4	NO	MO	S0
Evre IS	Herhangi pT/Tx	NO	MO	S1-3
Evre II	Herhangi pT/Tx	N1-3	MO	SX
Evre IIA	Herhangi pT/Tx	N1	MO	S0-1
Evre IIB	Herhangi pT/Tx	N2	MO	S0-1
Evre IIC	Herhangi pT/Tx	N3	MO	S0-1
Evre III	Herhangi pT/Tx	Herhangi N	M1	SX
Evre IIIA	Herhangi pT/Tx	Herhangi N	M1a	S0-1
Evre IIIB	Herhangi pT/Tx	N1-3	MO	S2
Evre IIIB	Herhangi pT/Tx	Herhangi N	M1a	S2
Evre IIIC	Herhangi pT/Tx	N1-3	MO	S3
Evre IIIC	Herhangi pT/Tx	Herhangi N	M1a	S3
Evre IIIC	Herhangi pT/Tx	Herhangi N	M1b	Herhangi S

Kaynak: American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th Edition, 2010. Springer, Newyork, p.469.

uzak metastaz (M) değerlendirmeleri, serum tümör belirteçleri( $\beta$ -hCG, AFP, LDH) değerleri ile birleştirilerek (S) yapılmaktadır (**Tablo 2 ve Tablo 3**).

TNM evrelemede serum tümör belirteçlerinin yalnızca orşiektomi sonrası bakılarak S0-S3 olarak değerlendirilmesi çok önemlidir.

NSGCT ile karşılaştırıldığında, saf seminomların ilk başvuruda testise lokalize olma olasılığı daha yüksektir. Seminomu olan erkeklerin yaklaşık %80'i evre I (tümör testiste sınırlı), yüzde 15'i evre II (retroperitoneal lenf nodlarının sınırlı) tümörlerdir.

İlerlemiş hastalıkta, farklı prognostik alt gruplar ayırmak için, çoğu tek kurum deneyimine dayalı, çok sayıda evreleme ve prognostik sistemler ileri sürülmüştür. 1997 yılında,

International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCG) tarafından sunulan bir prognostik model üzerinde anlaşmaya varılmıştır (**Tablo 4**).

Serum tümör belirteçlerinin kullanımı ve testis kanserinin öngörülebilir metastatik yayılımı nedeniyle çoğu zaman evreleme prosedürünün bir parçası olarak doğrulayıcı biyopsi gerekmez. Şüpheli lezyonların biyopsileri ancak atipik lokasyonlarda (kemik gibi) görülen tümörlerde veya tümör belirteçlerinde yükselme olmaksızın görüntüleme ile saptanan kitle ile başvuran hastalarda olduğu gibi olağandışı durumlarda, yapılmalıdır. Hastalarda görüntüleme yöntemleri ve / veya yüksek tümör belirteçleri ile saptanan ileri hastalık bulgusu varsa küratif tedavi önerilmelidir.

**TABLO 4.** Prognostik Sınıflandırma ve Evreleme

<p><b>İyi Prognoz</b></p> <p>Seminomlu Hastalar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Herhangi bir primer yerleşim</li> <li>Akciğere veya uzak organa yayılım yok</li> <li><math>\beta</math>-HCG ve LDH seviyesi ne olursa olsun, serum AFP seviyesi normal</li> </ul> <p>NSGCT li Hastalar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Primer tümör testis veya retroperiton yerleşimli</li> <li>Akciğere veya uzak organa yayılım yok</li> <li>Serum AFP seviyesi 1000 ng/mL den, <math>\beta</math>-hCG seviyesi 5000 mIU/mL den ve LDH seviyesi normal üst sınırın 1.5 katından düşük</li> </ul>
<p><b>Orta Prognoz</b></p> <p>Seminomlu Hastalar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Primer tümör testis veya retroperiton yerleşimli</li> <li>Akciğere veya uzak organa yayılım yok</li> <li><math>\beta</math>-HCG ve LDH seviyesi ne olursa olsun, serum AFP seviyesi normal</li> </ul> <p>NSGCT li Hastalar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Primer tümör testis veya retroperiton yerleşimli</li> <li>Akciğere veya uzak organa yayılım yok</li> <li>Serum AFP seviyesi 1000-10000 ng/mL, <math>\beta</math>-hCG seviyesi 5000-50000 mIU/mL ve LDH seviyesi normal üst sınırın 1.5-10 katı aralığında</li> </ul>
<p><b>Kötü Prognoz</b></p> <p>Sadece NSGCT li Hastalar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Primer mediastinal tümör yerleşimli</li> <li>Akciğer dışı uzak organa yayılım</li> <li>Serum AFP seviyesi 10000 ng/mL den, <math>\beta</math>-hCG seviyesi 50000 mIU/mL den ve LDH seviyesi normal üst sınırın 10 katından yüksek</li> </ul>

Kaynak: International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J Clin Oncol 1997; 15:594.

### **Spermlerin dondurularak saklanması**

Testis kanseri tanısı konulduğunda daha sonra çocuk sahibi olmayı isteyen tüm hastalara önerilmeli ve bu tedavi tüm hastalara açık ve uygulanabilir olmalıdır. Mümkünse, değerlendirme ve bu işlem spermlerin radyasyona maruz kalmasını önlemek için radyografik değerlendirme öncesinde yapılmalıdır. Ancak, bazı hususların dikkate alınması gerekir.

Testis tümörleri gonadal disgenезisi ile ilişkilidir ve hastaların yaklaşık yarısında spermatogenezde bir derecede bozulma görülmektedir. Semen kalitesinin etkilenen testisin çıkarılmasını takiben daha da bozulabildiği bildirilirken, orşiektominin hiçbir etkisinin olmadığını iddia eden çalışmalar da mevcuttur. Bu hastalarda gonadal disgenезis nedeni kesin bilinmemektedir; düşük sperm kalitesi ve testis kanseri etiolojisinde yer alan ortak faktörlerin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.

Buna rağmen, testis kanseri olan erkeklerin spermleri dondurularak saklama ve çözülme etkilerine karşı, normal vericilere oranla daha duyarlı görünmemektedir. Seminomu olan hastalarda, seminom dışı germ hücreli tümörüllere (NSGCTs) oranla dondurulma öncesi ve sonrasında daha iyi sperm kalitesi görülmektedir.

Sperm dondurma ve yardımcı üreme tekniklerinde ki gelişmeler testis kanserli erkeklerde %30-60 oranında başarılı gebelik elde edilmesini sağlamaktadır.

### **KAYNAKLAR**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016; 66(1):7-30.
2. Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. J Clin Oncol. 1990; 8(11):1777-1781.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015; 65(1):5-29.
4. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 1997; 337(19):242-253.
5. See, W.A, Hoxie L. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results. J Urol, 1993. 150(3): 874-878.
6. Tseng A Jr, Horning SJ, Freiha FS, Resser KJ, Hannigan JF Jr, Torti FM. Gynecomastia in testicular cancer patients. Prognostic and therapeutic implications. Cancer 1985;56(10):2534-2538.
7. Gabrilove JL, Nicolis GL, Mitty HA, Sohval AR. Feminizing interstitial cell tumor of the testis: personal observations and a review of the literature. Cancer 1975; 35(4):1184-1202.

8. Oosting SF, de Haas EC, Links TP, de Bruin D, Sluiter WJ, de Jong IJ, et al. Prevalence of paraneoplastic hyperthyroidism in patients with metastatic non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol.* 2010; 21(1):104-108.
9. Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, Gerstner E, Eichen J, Posner JB et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340(23):1788-1795.
10. Benson CB. The role of ultrasound in diagnosis and staging of testicular cancer. *Semin Urol.* 1988; 6(3):189-202.
11. Marth D, Scheidegger J, Studer UE. Ultrasonography of testicular tumors. *Urol Int.* 1990; 45(4):237-240.
12. Schultz-Lampel D, Bogaert G, Thüroff JW, Schlegel E, Cramer B. MRI for evaluation of scrotal pathology. *Urol Res.* 1991; 19(5):289-292.
13. Toren PJ, Roberts M, Lecker I, Ethan D, Grober, Keith Jarviand Kirk C. Small incidentally discovered testicular masses in infertile men--is active surveillance the new standard of care? *J Urol.* 2010; 183(4):1373-1377.
14. Eifler JB Jr, King P, Schlegel PN. Incidental testicular lesions found during infertility evaluation are usually benign and may be managed conservatively. *J Urol.* 2008; 180(1):261-264.
15. Powell TM, Tarter TH. Management of nonpalpable incidental testicular masses. *J Urol.* 2006; 176(1):96-98.
16. Rolle L, Tamagnone A, Destefanis P. Microsurgical "testis-sparing" surgery for nonpalpable hypoechoic testicular lesions. *Urology* 2006; 68(2):381-385.
17. Richie JP, Garnick MB, Finberg H. Computerized tomography: how accurate for abdominal staging of testis tumors? *J Urol.* 1982; 127(4):715-717.
18. Read G, Stenning SP, Cullen MH, Parkinson MC, Horwich A, Kaye SB. et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol.* 1992; 10(11):1762-1768.
19. Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Marrink J, de Bruijn HW, Molenaar WM et al. Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: a single-center 10-year experience. *J Clin Oncol.* 1995; 13(5):1188-1194.
20. Nicolai N, Pizzocaro G. A surveillance study of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: 10-year followup. *J Urol.* 1995; 154(3):1045-1149.
21. Socinski MA, Stomper PC. Radiologic evaluation of nonseminomatous germ cell tumor of the testis. *Semin Urol.* 1988; 6(3):203-215.
22. de Wit M, Hartmann M, Kotzerke J. [18F]-FDG-PET in clinical stage and II non-seminomatous germ cell tumors: first results of the german multicenter trial (abstract). *J Clin Oncol.* 2005; 23(16):379.
23. Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, Rustin GJ, Mead GM, Joffe JK, et, al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22--the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *J Clin Oncol.* 2007; 25(21):3090-3095.
24. Bower M, Rustin GJ. Serum tumor markers and their role in monitoring germ cell cancers of the testis. In: *Textbook of Genitourinary Oncology*, 2nd, Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley, WU, Coffey, DS (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2000. p.931.
25. Grigor KM, Rorth M. Should the contralateral testis be biopsied? Round table discussion. *Eur Urol.* 1993; 23:129-135.
26. Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ, McGlynn KA, McMaster ML, Gail MH et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(14):1056-1066.
27. Sharma P, Dhillon J, Sexton WJ. Intratubular Germ Cell Neoplasia of the Testis, Bilateral Testicular Cancer, and Aberrant Histologies. *Urol Clin North Am.* 2015; 42(3):277-285.
28. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedemark G, Fizazi K et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol.* 2015; 68(6):1054-1068.
29. Leibovitch, L, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol.* 1995. 154(5): 1759-1763.
30. Heidenreich, A, Moul JW. Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? *Semin Urol Oncol.* 2002. 20(4): 234-238.
31. Giwercman, A, Bruun E, Frimodt-Moller C S, Skakkebaek NE.. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol.* 1989. 142(4): 998-1001.
32. Dieckmann, K.P, Kulejewski M, Pichlmeier U. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. *Eur Urol.* 2007. 51(1): 175-183.
33. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 5th, Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al. (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1997. p.225-230.

34. Birch R, Williams S, Cone A, Einhorn L, Roark P, Turner S, et al. Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1986; 4(3):400-407.
35. Samuels ML, Johnson DE, Holoye PY. Continuous intravenous bleomycin (NSC-125066) therapy with vinblastine (NSC-49842) in stage III testicular neoplasia. *Cancer Chemother Rep.* 1975; 59(3):563-570.
36. Bosl GJ, Geller NL, Cirrincione C, Vogelzang NJ, Kennedy BJ, Whitmore WF Jr, et al. Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular cancer. *Cancer Res.* 1983; 43(7):3403-3407.
37. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Cotton J.F.G, Sturgeon M, Moore P. et al. Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *J Clin Oncol.* 1995; 13(9):2255-2562.
38. Hoskin P, Dilly S, Easton D, Horwich A, Hendry W, Peckham MJ. Prognostic factors in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchiectomy and surveillance: implications for adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1986; 4(7):1031-1036.
39. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997; 15(2):594-603.
40. Fosså SD, Kravdal O. Fertility in Norwegian testicular cancer patients. *Br J Cancer.* 2000; 82(3):737-741.
41. Gordon W Jr, Siegmund K, Stanisis TH, McKnight B, Harris IT, Carroll PR et al. A study of reproductive function in patients with seminoma treated with radiotherapy and orchidectomy: (SWOG-8711). Southwest Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38(1):83-94.
42. Ohl DA, Sonksen J. What are the chances of infertility and should sperm be banked? *Semin Urol Oncol.* 1996; 14(1):36-44.
43. Panidis D, Rousso D, Stergiopoulos K, Papathanasiou K, Delkos D, Papaletsos M. The effect of testicular seminoma in semen quality. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999; 83:219-222.
44. Hallak J, Kolettis PN, Sekhon VS, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Sperm cryopreservation in patients with testicular cancer. *Urology* 1999; 54(5):894-899.
45. Carroll PR, Whitmore WF Jr, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Bajorunas D, et al. Endocrine and exocrine profiles of men with testicular tumors before orchiectomy. *J Urol.* 1987; 137:420-423.
46. Petersen PM, Skakkebaek NE, Rørth M, Giwercman A. Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *J Urol.* 1999; 161(3):822-826.
47. Sibert L, Rives N, Rey D, MacE B, Grise P. Semen cryopreservation after orchidectomy in men with testicular cancer. *BJU Int.* 1999; 84:1038-1042.
48. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, MacE B, Grise P, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ.* 2000; 321:789-792.
49. Agarwal A, Tolentino MV Jr, Sidhu RS, Ayzman I, Lee JC, Thomas AJ Jr, et al. Effect of cryopreservation on semen quality in patients with testicular cancer. *Urology* 1995; 46(3):382-389.
50. Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Kollmannsberger C, Bokemeyer C. Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Br J Cancer* 1999; 80(5-6):801-807.
51. Turek PJ, Lowther DN, Carroll PR. Fertility issues and their management in men with testis cancer. *Urol Clin North Am.* 1998; 25:517-531.
52. Nalesnik JG, Sabanegh ES Jr, Eng TY, Buchholz TA. Fertility in men after treatment for stage 1 and 2A seminoma. *Am J Clin Oncol.* 2004; 27(6):584-588.



# Adım Adım Testis Tümörü Cerrahi Tedavisi

# 39

Zülfü SERTKAYA, Orhan KOCA

## Orşiektomi

Testis kanseri düşünülen hastalarda, testis ve kord elemanları inguinal kanalda internal halka seviyesinden bağlanarak çıkartılmalıdır. Bu durum tedavi, histolojik tanı ve evrelemede oldukça önemlidir. Klasik bilginin aksine, inguinal orşiektomiyi acil bir durum olarak ele almanın gerekliliği yoktur. Rutin ameliyat saatlerinde ele alınabilir. Evre 1 seminom dışı germ hücreli tümörü (SDGHT) bulunan hastalarda orşiektomi hastaların %80'inde tedavi edicidir.

## 1. Radikal Orşiektomi

### Cerrahi Teknik

Testiküler kitlelerde malignite şüphesinin olması durumunda, ilk basamak tedavi inguinal eksplorasyon, testis ve eklerinin/ tunikaların çıkartılmasıdır. Ekstratestiküler direkt palpe edilemeyen intraskrotal bir kitlenin varlığı, inguinal yaklaşım için yeterli bir nedendir. Orşiektomi inguinal ring seviyesinde yapılmalıdır.

Lenfatik yolağı değiştireceğinden dolayı skrotal orşiektomi veya biyopsi önerilmemektedir.

Genel anestezi tercih edilir. Supin pozisyonunda gerekli temizlik ve hazırlık yapıldıktan sonra pubik tuberkülün hemen üzerinden, inguinal ligamente paralel 8-10 cm'lik insizyon ile eksternal oblik aponevroza ulaşılır. Liflere paralel, internal ve eksternal inguinal ring arasına gelecek şekilde bu aponevroz insize edilir. İlioinguinal sinirin kesilmediğinden emin olmak gerekir. Kord bu seviyede diseke edilerek asılır. Herni açısından dikkatli bir gözlem yapılmalıdır. Turnike veya ezmez klemp ile kord bloke edilir. Testis ve ekleri diseke edilerek bu insizyondan dışarıya alınır. Gubernakulumun bağlanması gerekebilir. Testis dikkatli olarak incelenir. Şüpheli bir durum varsa tunika vaginalis açılır. Şüpheli durum devam ediyorsa, tunika albuginea insize edilerek palpasyon yapılır. Bu işlemlere rağmen tümör ekarte edilemediyse orşiektomi tercih edilmelidir. Orşiektomiyi tamamlamak için internal inguinal ring seviyesinden kord iki

ayrı klemp yardımı ile klemplenir. Distale doğru üçüncü bir klemp kullanılması insizyon hattından alana kanamayı engelleyecektir. İpek sütür ile bağlandıktan sonra sütürlerden biri biraz uzun kesilerek (retroperitoneal lenf nodudiseksiyonunda kolaylık sağlar) güdük retroperitoneal alana doğru itilir. Dikkatli bir hemostaz sonrasında katlar anatomiye uygun olarak kapatılır.

Rutin karşı taraf testis biyopsisi halen tartışmalı bir durumdur. Risk faktörü (atrofik testis (<12mL), inmemiş testis öyküsü, hipospermatogenez (Johnson Score 1-3)) veya karşı testiste tümör şüphesi olanlarda biyopsi düşünülmelidir. Biyopsinin alınma nedeni testiküler intraepitelyal neoplazi (TIN) varlığını ekarte etmektir. TIN tespit edildiğinde, yakın takip ve orşiektomi seçenekleri akılda tutulmalıdır, çünkü 5 yıl içerisinde testis kanserine dönüşme ihtimali %50 civarındadır. Biyopsi alınırken damarlar korunmalı, yeterli miktarda alınmalı, iki farklı alandan örnekleme yapılmalı ve alınan doku ezilmemelidir. TIN varlığında 2 Gy fraksiyonlar halinde 16-20 Gy radyoterapi verilmesi temel tedavi yöntemidir. Infertilite ve hormonal yetmezlik için yüksek riske sahiptir.

#### Kontralateral testisten biyopsi endikasyonları

- Testis hacmi <12 mL'nin altında
- İnmemiş testis öyküsü
- Düşük spermatogenez (Johnson score 1-3)

## 2. Testis koruyucu cerrahi

Diğer organ tümörlerinde olduğu gibi testis tümörlerinde de organ koruyucu cerrahiler gündeme gelmekle beraber, kontralateral normal testisi bulunan olgularda önerilmemektedir. Seçilmiş sınırlı hasta grubuna, riskleri açısından hasta bilgilendirmesi yapılarak sunulmalıdır.

#### Testis koruyucu cerrahi endikasyonları

- Bilateral testiste tümör
- Soliter testiste tümör (preoperatif normal Testosteron seviyeleri)
- < 2 cm'den küçük tümör
- Testis hacminin < %30'den küçük tümör
- Testise sınırlı, Rete testis tutulumu olmayan tümör

## Hasta seçimi

Testis koruyucu cerrahi düşünülen hastalarda kalan fonksiyonel dokunun testosteron sentezi için yeterli doku olması gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır. Müdahale sonrası normal testosteron ve yüksek LH düzeyi kompanse olmuş leydig hücre yetmezliğini düşündürür. Bilateral veya soliter testiste tümör olması durumunda, klinik ve radyolojik olarak tanıda halen netlik olmasa da, 2 cm den küçük kitlelerde, testise sınırlı ve rete testis tutulumu yok ise organ koruyucu cerrahi düşünülebilir. Kalan testis dokusundan alınan biyopsilerde ITGHN varlığında, 20 Gy RT uygulanması tedavinin bir parçası olduğu unutulmamalıdır.

## Cerrahi teknik

Inguinal orşiektomi ile benzer cerrahi prensipler uygulanır. Kord turnike veya ezmez klemp ile kapatılır. Bütün işlemler soğuk iskemi altında yapılmalıdır. Kord klemp uygulandıktan sonra testisi sahaya getiren ekoller bulunmaktadır. Anterior testiküler insizyonla kitle palpe edilir. Küçük kitlelerde intraoperatif ultrasonografi kullanılabilir. Kitle üzerinden tunika albuginea insize edilerek tümör keskin ve künt diseksiyonlar ile eksizye edilir. Tümör yatağından biyopsiler alınarak tunika albuginea kapatılır. Gerekli olgularda frozen inceleme yapılabilir. Gerekli hemostaz sonrasında katlar kapatılarak işlem sonlandırılır. Testis kanserli hastalarda parsiyel orşiektomi sonrası lokal rekürrens için

en büyük risk faktörü rezidüel tümör varlığıdır. Yapılan çalışmalarda parsiyel orşiektomi sonrası tümör nüks görülme ihtimali %4-5 olduğu görülmüştür.

### Çocuklarda testis koruyucu cerrahi

Çocukluk çağı tümörlerinde benign lezyonların daha sık olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle testis koruyucu cerrahi seçeneğini her zaman düşünmek gerekmektedir. Testis koruyucu cerrahi, erişkin hastalarda olduğu gibi çocuk hastalarda da malign germ hücreli tümörler dikkatlice ele alınmalı ve kontrendikasyon yoksa inguinal radikal orşiektomi uygulanmalıdır. Serum tümör belirteçleri normal olan hastalarda inguinal yaklaşımla genellikle bir frozen ile patolojik inceleme önerilmektedir. Bu incelemenin sonucuna göre testis koruyucu cerrahi veya orşiektomi açısından karar verilir. Nihai patoloji sonucu ile frozen inceleme sonucu arasında uyum olmaz ise sonrasında radikal inguinal orşiektomi yapılabilir. Testis koruyucu cerrahiler 1980'li yılların başında çocukluk çağı teratomunda parsiyel orşiektomi için kullanılmıştır. Cerrahi teknik erişkinler ile benzerlik göstermektedir.

### Testis Protezi

Testis kanserinin pik yaptığı yaşlar göz önünde bulundurulduğunda testis protezi, kozmetik amaçla bütün hastalara önerilmelidir. Orşiektomi ile aynı seansta veya daha sonra protez takılabilir. Orşiektomi sonrası testisin çıkarıldığı loja protez yerleştirilerek non-absorbabl sütür ile (PDS gibi) cilde geçmeyecek şekilde gubernakulum seviyesinden fiksasyon ile protez skrotuma sabitlenir (**Resim 1**).

### RPLND

Testis kanserinin en sık metastaz alanı retroperitoneal lenf nodlarıdır. Bu durum RPLND'nin



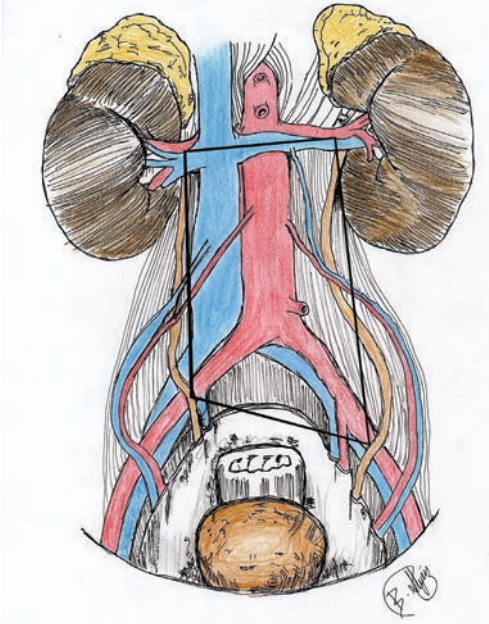
**Resim 1.** Testis protezi (farklı boyutlarda)

rasyonelini oluşturmaktadır. Sağ ve sol testisin farklı metastatik alanları bulunmaktadır. Sağ testis tümörleri en sık interaortokaval bölgeye metastaz yapar. Ayrıca preaortik ve parakaval bölgelerde olası alanlarıdır. Sol testis tümörleri ise sıklıkla paraaortik lenf nodlarına metastaz yapar. Ayrıca prekaval ve interaortokaval nodlar da olası metastatik bölgeleri oluşturmaktadır. Sol taraf tümörleri yaygın metastatik hastalık olmadıkça nadiren sağ tarafa geçerler. RPLND için en sık endikasyon post-kemo RPLND (PK-RPLND)'dir.

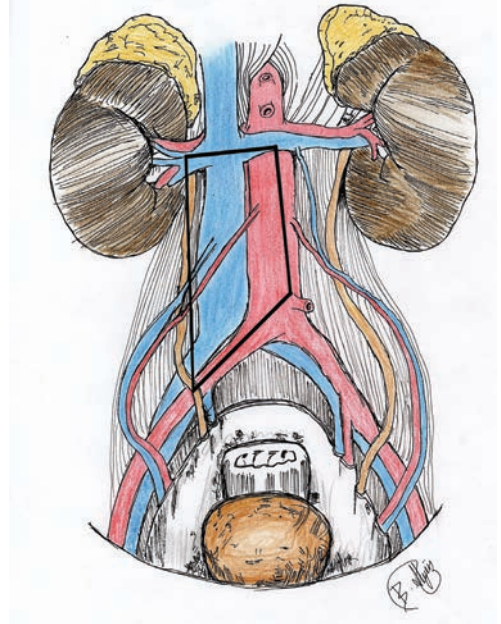
### Açık RPLND

#### Cerrahi Teknik

Ameliyat öncesi bağırsak hazırlığı gerekmez. İki adet geniş venöz katater yeterlidir, santral venöz katater şart değildir. Nazogastrik tüp kullanımı nadiren gerekir. Tipik hastanede kalma süresi yaklaşık 3 gündür. Supin pozisyonda genel anestezi ile göbek üstü ve göbek altı orta hat insizyon tercih edilir. Seçilmiş hasta grubunda (erkek evre sol taraf tümörler) torako- abdominal insizyon da seçilebilir. Orta hat insizyonda falsiform ligament gözetilerek umblikusun solundan geçilir. Sağ kolonun mobilizasyonu için posterior periton insize edilir.



**Resim 2.** Bilateral RPLND sınırları (Çizim Beyza Akyüz).



**Resim 3. A:** Sağ modifiye RPLND sınırları (Çizim Beyza Akyüz).

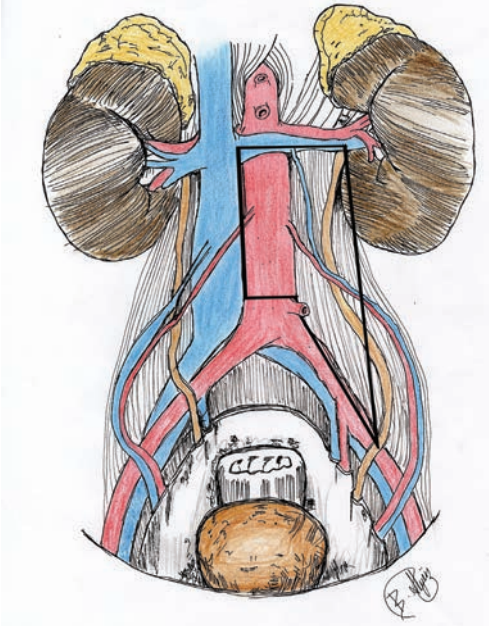
Bu esnada sağ üreter gözetilmelidir. Üreterler diseksiyonun lateral sınırını oluşturmaktadır. Çekumun etrafında devam edilen insizyon Treitz ligamanında sonlandırılır. Renal venler görülene kadar diseksiyona devam edilir. Bu esnada inferior mezenterik ven bağlanarak kesilebilir. Sağ kolon ve ince bağırsaklar bir barsak torbasına konularak batin dışına doğru alınabilir. Gerekli durumlarda sol kolon aşağıya doğru alınabilir. Sol renal ven diseke edilirken lenfatik damarlara dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu damarların zarar görmesi durumunda şiloz asit oluşabilir. Vena kava, renal venler ve aort önündeki dokular temizlenerek görüş alanı sağlanır. Bu basamaklarla retroperiton ortaya konulmuş olacaktır.

Birçok cerrah tam bilateral diseksiyonu tercih etmektedir. Tam bir bilateral RPLND, yanlarda iki üreter, üstte diafragma ve altta kommon iliak bifurkasyo arasında kalan alandaki lenfatiklerin çıkarılması anlamına gelmektedir (**Re-**

**sim 2**). Ancak etkilenen testisin olası alanları ile sınırlandırılabilir.

Sağ taraf tümörlerde renal ven superior sınırı oluşturmaktadır. İnferior mezenterik arter seviyesine kadar parakaval, interaortokaval ve paraaortik nodlar çıkartılmalıdır. Daha aşağıya doğru lateral sınırını üreter oluşturmakla birlikte pre ve parakaval ve inter aortokaval nodlar bifurkasyon düzeyine kadar alınmalıdır. Aşağıda sağ iliak komunis boyunca nodlar çıkartılmalıdır (**Resim 3**). Sol taraf tümörlerde, superior sınır renal ven ve lateral sınır üreter olmakla birlikte sol iliak komun bifurkasyonuna kadar paraaortik ve interaortokaval nodlar çıkartılmalıdır (**Resim 4**).

Aort tamamen mobilize edilerek çevresindeki tüm lenfatik dokuların çıkarılması sağlanır. Sol renal ven üzerinde işlem yapılırken, renal vene katılan gonadal ven ve lumbar vene dikkat edilmelidir. Her iki durumda da şüpheli nodal tutulumda diseksiyon bilateral yapılma-



**Resim 4.** Sol modifiye RPLND sınırları (Çizim Beyza Akyüz).

lıdır. Aort ve vena kavanın tam mobilizasyonu sonrasında, posteriorda yer alan lumbal arter ve venlere dikkat ederek, sağ parakaval, interaortokaval, prekaval ve sol periaortik lenfatik pakeleri de içeren tüm retroperitoneal doku çıkarılır. Yine yaygın hastalık varlığında mutlaka bilateral diseksiyon yapılmalıdır. Bilateral diseksiyon için sınırlar, her iki lateralde üreterler, üstte superior mezenterik arterin alt sınırı, ipsilateral eksternal iliak arterin orta noktası ve kontralateral arteria iliaca komunis bifurkasyonudur. İpsilateral gonadal ven lenfatik sistemle ilişkisinden dolayı internal ringe kadar gonadal ven ile lenfatikleri birlikte çıkarılmalıdır.

Seminal emisyonundan sorumlu postganglionik lifler lomber sempatik zincirden çıkar. Bu liflerin (T12-L3) korunması antegrad ejakulasyon ve fertilitenin korunmasına yardımcı olur. Sağ sempatik zincir inferior vana kavanın orta hattının posteriorunda yer alır. Bu sinirler

aortanın anterior yüzüne doğru uzanarak bir sinir ağı oluşturur. Bu sinirler lumbal splanknik sinirlerdir ve interaortokaval alanda lenfatik diseksiyonda zarar görebilirler. Sinir dallarının lenfatik dokudan diseksiyonu için inferior mezenterik arterin ligasyonu gerekebilir. Ejakulasyonu korumak için tüm postganglionik lifleri korumaya gerek yoktur. İşlemden sonra barsaklar batına yerleştirilerek posterior periton sütüre edilir.

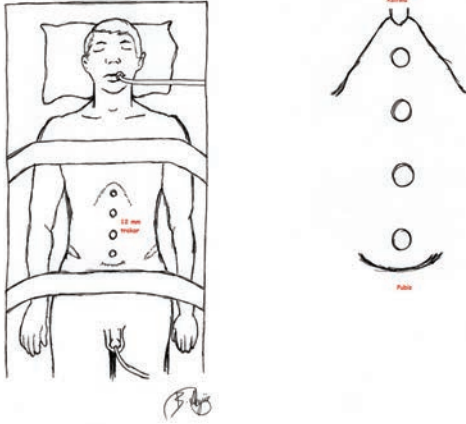
Cerrahi sırasında nefrektomi gerektiren ciddi damar yaralanmaları ve üreter yaralanmaları nadiren de olsa görülebilir. Güvenli bir cerrahi işlem için, retroperitoneal alan anatomisinin ve sık görülen varyasyonların iyi bilinmesi, cerrahi sırasında iyi bir görüş alanının sağlanması ve lenfadenektomiler sırasında yapılan "split-and-roll" manevrasının iyi yapılması gerekmektedir.

Yaralanmaları azaltmak için superior mezenterik arter, inferior mezenterik arter, pankreas, renal venler ve üreterlerin işleme başlamadan önce görülmesi tanınması ve ortaya konulması gerekir. Bleomisin alan hastalarda pulmoner komplikasyonların ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır; bu nedenle, cerrahi sırasında oksijen konsantrasyonuna dikkat edilmelidir, kristaloidler yerine kolloid sıvılar tercih edilerek pulmoner toksisitenin azaltılması sağlanabilir.

## Laparoskopik RPLND

### Cerrahi teknik

Hastalara cerrahi öncesi, barsak hazırlığı ve cross çalışması yaptırılmalıdır. Genel anestezi altında, işleme başlamadan önce nazogastrik tüp ve foley kateter yerleştirilmelidir. İşlem için standart laparoskopik cerrahi aletler (30 derece laparoskop, Veress iğnesi, atravmatik grasping forsepsi, makas, klip atıcı ve aspiratör) kullanılır. Bunun dışında laparoskopik bipolar koagülatör, Hem-o-Lock klipsler ve özel retraktörler kullanılabilir.



**Resim 5.** Laparoskopik RPLND port konumları (Çizim Beyza Akyüz)

Trokarlar orta hatta, ksifoidin iki parmak altı ile pubisin 2 parmak üstü arasında, 4 eşit mesafede yerleştirilir. Ekartasyon amacıyla beşinci bir trokar koymak gerekirse midaksiller hattan konulabilir. İşlemin yapılacağı taraf üstte kalacak şekilde hasta side yapılarak barsakların görüntü alanını kapatması önlenir (**Resim 5**).

Sağ taraf LRPLND, lateralde sağ üreter, üstte renal ven ve arter, preaortik alanı içeren aorta ve altta kommon iliak arasında kalan dokuların çıkarılması; sol taraf LRPLND ise, lateralde sol üreter, prekaval nodları içeren vena kava, kommon iliak arter ve renal ven ve arterin çıkarılması olarak tanımlanabilir.

### RPLND Sonuçları

RPLND'nin testis tümörü cerrahisindeki yeri son birkaç dekad içerisinde değişimle birlikte, orşiektomi sonrası tedavi seçenekleri arasında temelde 3 seçenek bulunmaktadır: 1) yakın takip-izlem, 2) RPLND, ve 3) primer kemoterapi. Cerrahi ve kemoterapi ile hastalarda uygun tedavi seçeneği belirlenerek, daha düşük morbidite ile kür şansı elde edilebilir. Kriterlere uygun

hastalar belirlenerek, kime RPLND; kime RPLND sonrası kemoterapi yapılacağı belirlenir.

RPLND ve kemoterapi yapılmayan, sadece takip edilen hastalarda, relaps olasılığı %24-31 olarak tespit edilmiştir; relaps görülen hastalarda ise tedavi genellikle indüksiyon kemoterapisi ve rezidü kitlelerin çıkarılması şeklinde yapılmaktadır.

### Evre I Seminom

Evre I seminom hastalarının %15-20'sinde genellikle retroperitonda yer alan subklinik metastazları bulunmaktadır, ve sadece orşiektomi yapılan hastalarda relaps olarak karşımıza çıkar. Bu nedenle hastalara adjuvan tedavi seçenekleri sunulurken, hastalara tedavilerin avantaj-dezavantajları anlatılarak seçim yapılmalıdır.

Yapılan prospektif, randomize olmayan bir çalışmada, evre I seminom hastalarda primer tedavi olarak RPLND yapıldığında, retroperitoneal relaps olasılığının yüksek olduğu görülmüştür; bu nedenle evre I seminom'da RPLND önerilmemektedir.

### Evre I SDGHT

Evre I seminom dışı germ hücreli tümörler, orşiektomi sonrasında aktif izlem sırasında %30'a yakın relapsla sonuçlanır. Orşiektomi sonrasında hastalara, adjuvan olarak RPLND veya 2 kür bleomisin, etopozid ve sisplatin (BEP) kemoterapisi verilerek relaps riski sırasıyla %8 ve %2'ye düşürülmektedir.

Adjuvan tedavilerin dezavantajı ise birçok hastanın gereksiz tedavi olması (over treatment) ve hastaların bu tedavilere ait morbiditeye maruz kalmasıdır. Adjuvan RPLND ile hastalarda, peroperatif ve postoperatif cerrahi komplikasyonlar ve ejakülasyon bozuklukları görülebilir.

Ek morbidite ve komplikasyonlardan kaçınmak ve gereksiz tedavileri azaltmak amacıyla

relaps için birçok prediktör faktör belirlenmiştir. Bunlar arasında en önemlisi, vasküler invazyon varlığıdır. Vasküler invazyon olan NSGCT hastalarda 3 yıl içerisinde relaps olasılığı %50 iken, vasküler invazyonu olmayanlarda bu oran %10-20'dir.

Yapılan randomize faz III bir çalışmada, adjuvan olarak verilen kemoterapinin toksisitesini azaltmak amacıyla, tek kür BEP tedavisi ile RPLND relaps oranları kıyaslanmıştır; sonuç olarak, tek kür BEP tedavisinin de RPLND'ye kıyasla daha yüksek oranda relaps ihtimalini azalttığı görülmüştür.

### **Evre IIA/B Seminom**

Yüksek nüks oranları nedeni ile bu hasta grubunda RPLND önerilmemektedir.

### **Evre IIA/B SDGHT**

Bu hasta grubunda RPLND geçerli tedavi alternatiflerindedir.

### **Post-kemoterapi RPLND**

Kemoterapi sonrası rezidüel kitle varlığında kitle eksizyonu mu yoksa standart RPLND mi yapılsın sorusunun cevabı net değildir. Kitlenin natürüne bağlı olarak vasküler yaralanmalar ve eksizyon gerekebilir. Bu nedenle RPLND yapacak olan cerrahın vasküler onarım deneyiminin olması beklenir.

PK-RPLND, sistemik kemoterapi almış hastaların retroperitoneal rezidüel kitlelerin çıkarılması, multimodal tedavi basamaklarından biri olarak uygulanmaktadır. PK-RPLND sonucunda, çıkarılan piyes patoloji sonuçları %10-20 canlı kanser dokusu, %30-40 ise matür teratom dokusu içermektedir.

PK-RPLND, indüksiyon kemoterapisi sonrasında > 1 cm üzerindeki rezidüel kitlelere önerilmektedir. Ancak farklı çalışmalarda, < 1 cm'nin altında rezidü kitlelerde de, matür te-

ratom ve canlı kanser dokusunun sırasıyla %40 ve %20'lere varan oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Bu nedenle birçok merkez her rezidüel kitleye PK-RPLND yapılmasını önermektedir.

Anatomik olarak hangi sınırlarda PK-RPLND'nin yapılacağı konusu ise cerrahi sonrasında görülen komplikasyonlar nedeniyle tartışmalıdır. PK-RPLND endikasyonları, relaps riski, rezeksiyona bağlı hayat kalitesinin etkilenmesi, cerrahın deneyimi ve hastanın beklentilerine göre belirlenmelidir.

Radikal veya modifiye PK-RPLND yapılması konusunda ise birçok çalışma yapılmıştır. Heidenreich ve arkadaşlarının yaptığı, radikal ve modifiye PK-RPLND'yi kıyaslayan çalışmada, modifiye olarak yapılan cerrahi sonrasında standart olarak yapılan bilateral radikal PK-RPLND'ye benzer oranlarda sağkalıma katkısı olduğu; antegrad ejakülasyonun modifiye ve radikal PK-RPLND'de %85 ve %25 oranında korunduğu gösterilmiştir. Herr'in modifiye ve radikal PK-RPLND'nin frozen sonucuna göre yaptığı çalışmada, frozen sonucu nekroz ise sınırlı, değilse radikal RPLND yapılmış; 6 yıllık takiplerinde 14 relapsın sadece 2 tanesi retroperitonda ortaya çıkmış; meydana gelen 6 cerrahi komplikasyonun 5'i radikal RPLND'de meydana gelmiştir.

Yapılan retrospektif bir çalışmada, tanı sırasında klinik evresine göre PK-RPLND'nin modifiye mi radikal mi yapılmasına karar verilebilir mi diye araştırılmış; sonucunda tüm düşük volümlü ve primeri solda olan tümörlere modifiye yapılabileceği, karşı tarafta görülme olasılığı yüksek olan yüksek volümlü ve primeri sağda olan tümörlerde ise radikal yapılması gerektiği sonucuna varılmış.

Hastaya ek morbidite getirmemek amacıyla, PK-RPLND yapılacağı zaman laparoskopik seçeneği akılda tutulmalıdır. Steiner ve arkadaşlarının yayınladığı laparoskopik modifiye PK-RPLND serisinde, antegrad ejakülasyonun

%94 korunduğu, ortalama 102 aylık takiplerde rekürrens oranı %2.9 olarak bildirilmiştir.

Modifiye PK-RPLND, tümürlü testis tarafında, < 5 cm'nin altında boyutları olan iyi tanımlanmış lezyonları olan hastalarda güvenli cerrahi bir yöntemdir. Yüksek volümlü (teratom dışında) lezyonlarda ise bilateral radikal PK-RPLND yapılması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Swanson DA. Inguinal orchiectomy. Glenn's urologic surgery 7th edition. Ed. Graham SD, Keane TE. Lippincott Williams and Wilkins, 2009. Pp 433-7
- Oldenburg J, Dieckmann KP. "Contralateral biopsies in patients with testicular germ cell tumours: What is the rationale?." *World Journal of Urology* (2016): 1-6.
- Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. "Guidelines on testicular cancer: 2015 update." *European Urology* 68.6 (2015): 1054-68.
- Weissbach L, Altwein JE, Stiens R. "Germinal testicular tumors in childhood. Report of observations and literature review." *European urology* 10.2 (1983): 73-85.
- Leveridge M, Jewett MAS. retroperitoneal lymphadenectomy. Glenn's urologic surgery 7th edition. Ed. Graham SD, Keane TE. Lippincott Williams and Wilkins, 2009. Pp 442-8.
- Beck S, Foster R. Retroperitoneal lymph node dissection. Philadelphia: 2012. p. 357-65
- Rabbani F, Sheinfeld J, Farivar-Mohseni H, et al. Low-volume nodal metastases detected at retroperitoneal lymphadenectomy for testicular cancer: pattern and prognostic factors for relapse. *J Clin Oncol*. 2001;19:2020-2025.
- Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:464-467.
- Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, et al. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet*. 1987;2:294-298.
- Sogani PC, Perrotti M, Herr HW, et al. Clinical stage I testis cancer: long-term outcome of patients on surveillance. *J Urol*. 1998; 159:855-858
- Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol*. 2005; 23:2781-2788.
- van den Belt-Dusebout, AW, de Wit R, Gietema, JA, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *Journal of Clinical Oncology* 25.28 (2007): 4370-4378.
- Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds): *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. Bethesda, MD, National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767, 2006
- Sonneveld DJ, Hoekstra HJ, Van Der Graaf WT, et al: The changing distribution of stage in nonseminomatous testicular germ cell tumors, from 1977 to 1996. *BJU Int* 84:68-74, 1999
- Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al: Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: A Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 14: 1106-1113, 1996
- Sharir S, Foster RS, Donohue JP, et al: What is the appropriate follow-up after treatment? *Semin Urol Oncol* 14:45-53, 1996
- Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al: Complications of primary retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 152:424-427, 1994
- Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, et al: Complications of primary nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection on clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 169:1710-1714, 2003
- Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, et al: Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet* 2:294-298, 1987
- Alexandre J, Fizazi K, Mahe C, et al: Stage I nonseminomatous germ-cell tumours of the testis: Identification of a subgroup of patients with a very low risk of relapse. *Eur J Cancer* 3:576-582, 2001
- Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, et al: Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: A systematic review. *J Clin Oncol* 21:4092-4099, 2003
- Divrik RT, Akdogan B, Ozen H, et al: Outcomes of surveillance protocol of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors-is shift to risk adapted policy justified? *J Urol* 176:1424-1429, 2006; discussion 1429-1430, 2006
- Albers P, Siener R, Kregel S, et al. "Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group." *Journal of Clinical Oncology* 26.18 (2008): 2966-2972.



24. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008;53:478–96, Corrigendum. *Eur Urol* 2008;54:480
25. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008;53:497–513, Corrigendum. *Eur Urol* 2008;54:480.
26. Albers P, Weissbach L, Krege S, et al., German Testicular Cancer Study Group. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2004;171:1835–8.
27. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol* 2003;21:3310–7.
28. Albers P, Melchior D, Müller SC. Surgery in metastatic testicular cancer. *Eur Urol* 2003;44:233–44
29. Fossa SD, Ous S, Lien HH, et al. Postchemotherapy lymphnode histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer. *J Urol* 1989;141:557–9.
30. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol* 2005;48:885–94.
31. Heidenreich A, Pfister D, Witthuhn R, et al. "Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection." *European urology* 55.1 (2009): 217-226.
32. Herr HW. Does necrosis on frozen-section analysis of a mass after chemotherapy justify a limited retroperitoneal resection in patients with advanced testis cancer? *Br J Urol* 1997;80:653–7
33. Ehrlich Y, Yossepowitch Y, Kedar D, et al. Distribution of nodal metastases after chemotherapy in nonseminomatous testis cancer: a possible indication for limited dissection. *BJU Int* 2006;97:1221–4.
34. Steiner H, Peschel R, Bartsch G. Retroperitoneal lymphnode dissection after chemotherapy for germ cell tumours: is a full bilateral template always necessary? *BJU Int* 2008;102:310–4



# Testis Tümörlerinde Cerrahi Sonrası Takip

# 40

Eyyüp Sabri PELİT, Halil ÇİFTÇİ

Testis tümörlerinin takibinde standardize edilmiş bir takip şeması yoktur. Hastalık evresi, patoloji tipi, marker seviyeleri ve orşiektomi sonrası seçilen tedavi yöntemi gibi birçok parametreye bağlı olarak takip sıklığı ve tanı yöntemleri değişmektedir. Testis tümörü hastalarının takibindeki amaç, nüks gelişmesi durumunda nüksü erken, hastalığın tedavi edilebilir olduğu dönemde tespit etmek, ilk tedaviye bağlı gelişebilecek geç toksisitelerin takip ve tedavisi yönlendirmek, gelişebilecek kontralateral testiküler tümörleri tespit etmek ve sekonder malignitelere tanı koymaktır.

Cerrahi sonrası takip sıklığını ve takipte kullandığımız tanısal testleri belirlememizde göz önünde bulundurmamız gereken birçok faktör mevcuttur.

Bu faktörler;

1. Rekürrenslerin büyük bir kısmı ilk 2 yıl içinde olmaktadır bu nedenle takip sıklığı ilk 2 yıl içinde daha sık yapılmalıdır.
2. Geç relapslar 5 yılın sonrasında da olabilmektedir bu nedenle takipler 5 yıl sonrası yıllık olarak hastalara önerilmelidir.

3. Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPNLD) sonrası retroperitoneal alanda nüks nadiren görülmekte ve genellikle toraksta ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla takipte akciğer metazastalarına yönelik görüntülemelere ağırlık verilmelidir.
4. Özellikle komplet remisyon sonrası görülen yaygın hastalıkta akciğer grafisinin değeri sorgulanmaktadır.
5. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) direk grafiye göre daha yüksek öngörü değerine sahiptir.
6. Tanısal amaçlı X-ışınlarına maruziyet sekonder malignitelere neden olabilmektedir. Bu nedenle BT çekim aralıkları uzun yaşam beklentisi olan hastalarda iyi değerlendirilmeli ve çekim aralıkları uzatılmalıdır.
7. BT yerine, radyasyon maruziyetini azaltmak maksatlı manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çekilebilir. Ancak MRI protokolleri cihazlar arasında farklılık gösterdiği için aynı merkezde çekilmesine dikkat edilmelidir.
8. Retroperitoneal alanı değerlendirmede ultrasonografi (USG) kullanılabilir ancak USG operatör bağımlı bir tekniktir ve standart protokol olarak önerilmemektedir.

Testis tümörlerinde takip protokolleri standart değildir. Testis tümörünün seminom, non-seminom veya sex-kord stromal tip tümör olmasına, hastalık evresine ve orşiektomi sonrası tercih edilen tedavi yöntemine (RPLND, radyoterapi, kemoterapi) bağlı olarak değişmektedir.

## Takip Protokolleri

Takip protokolleri tümör evresi, tipi ve tercih edilen tedavi yöntemine göre değişmektedir. Radikal orşiektomi yapıldıktan sonra takip amaçlı kontrole gelen hastalarda yapılması gerekenler;

- **Fizik Muayene:** Aksiller, supraklavikular, supra-infra-diafragmatik bölgesel lenf nodları metastaz kontrolü için palpe edilmesi, karşı testis kontralateral tümör nüksü için her vizitte muayene edilmelidir. Tüm hastalara kendi kendine muayene öğretilmelidir.
- **Tümör Markerları:** Alfa-feto protein (AFP), human chorionic gonadotropin (B- HCG), laktat dehidrogenaz (LDH) her vizitte mümkünse aynı laboratuvarında kontrol edilmelidir. LDH takipteki rolü tartışmalıdır.
- **Görüntüleme Yöntemleri:** Abdominopelvik BT, toraks BT, akciğer direkt grafi takiplerde hastaların evresine göre değişik sıklıkta kullanılmaktadır. MRI, abdominal BT yerine kullanılabilir ancak her merkezde olmaması, yorumlama güçlüğü ve pahalı bir yöntem olması dezavantajlarıdır. Radyasyon maruziyetini azaltmak için retroperitoneal alanın USG ile değerlendirilebilmektedir ancak USG kişiye bağımlı bir test olması nedeni ile standart olarak önerilmemektedir. Karşı testis USG rutin olarak önerilmemektedir. Sadece karşı testiste fizik muayenede şüpheli lezyon varlığında USG planlanmalıdır. Kemoterapi sonrası rezidüel seminomatöz tümörlerde rezidüel kitleleri değerlendirmek için pozitron emisyon

tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) kullanılsa da, non-seminomatöz tümörlerde duyarlılığı düşüktür.

### Takip Protokolleri:

1. **Evre 1 non-seminomatöz germ hücreli testis tümörlerinde (NSGHTT) takip**
  - a. Aktif izlem esnasında takip
  - b. RPLND sonrası takip
  - c. Adjuvan kemoterapi sonrası takip
2. **Evre 1 seminomatöz germ hücreli testis tümörlerinde (SGHTT) takip**
  - a. Aktif izlem esnasında takip
  - b. Radyoterapi sonrası takip
  - c. Adjuvan kemoterapi sonrası takip
3. **Metastatik testis tümörlerinde takip**
4. **Sex-kord stromal tümörlerde takip**

## 1. Evre 1 Non-seminomatöz Testis Tümörlerinde Takip

Klinik evre 1 NSGHTT radikal orşiektomi sonrası tedavi vasküler invazyon olup olmamasına göre izlem, kemoterapi ve RPLND şeklinde önerilmektedir ve takip protokolleri seçilen tedavi yöntemine göre değişmektedir. Bu hastaların %5' inde marker seviyesi yüksek kalır ve hastaların %25-30' unda ilk 2 yıl içinde relaps görülmektedir.

### 1a. Evre 1 Non-seminomatöz Testis Tümörlerinde Orşiektomi Sonrası İzlem

İzlem politikasına göre takip edilen hastaların %30' unda nüks görülür ve bu nükslerin %80'i ilk yıl içinde görülür. Fakat 5 yıllık takip sonrasında bile nüks görülmüştür ve yıllık nüks olma ihtimali %4'dür. Metastazların %70 retroperitoneal alanda sadece %10 mediasten ve akciğerlerde görülmektedir. Avrupa Üroloji Birliği Testis Kanseri Kılavuzuna göre Evre 1 NSGHTT orşiektomi sonrası izlem yöntemi uygulanan

**TABLO 1.** Klinik Evre 1 NSGHTT orşiektomi sonrası İzlem Politikası Uygulanan Hastalarda Önerilen Takip Protokölü.

	1.yıl	2.yıl	3.yıl	4-5.yıl
<b>Fizik Muayene</b>	3 ayda bir	3 ayda bir	3 ayda bir	Yılda 1
<b>Tümör Marker</b>	3 ayda bir	3 ayda bir	3 ayda bir	Yılda bir
<b>Akciğer Grafisi</b>	6ayda bir	6 ayda bir	6 ayda bir	6 ayda bir
<b>Abdominopelvik BT</b>	3. ve 12. Ayda bir kez	24. ayda bir kez	36. ayda bir kez	-

\*BT: Bilgisayarlı Tomografi

hastalarda minimum takip programı **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

### 1b. Evre 1 Non-seminomatöz Testis Tümörlerinde RPLND sonrası Takip

Evre 1 NSGHTT orşiektomi sonrası seçilecek diğer bir tedavi modalitesi RPLND'dir. RPLND vas-küler invazyonu olan yüksek riskli hastalarda tercih edilmektedir. RPLND yapılan hastalarda retroperitoneal alanda nüks ihtimali azalmakta ve bu bölgenin BT ile sık tarama ihtiyacı ortadan kaybolmaktadır. Amerikan testis çalışma grubunun 264 hastalık çalışmasında 7 hastada, Hindistan da yapılan başka bir çalışmada ise 559 hastadan sadece 1 tanesinde retroperitoneal alanda relaps gelişmiştir. Relapslar genellikle akciğer, boyun veya cerrahi sınırdan görül-mektedir. Akciğer relapsları %10-12 oranında görülür ve genellikle ilk 2 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Avrupa Üroloji Birliği Testis Kanseri

Kılavuzuna göre Evre 1 NSGHTT orşiektomi sonrası RPLND veya kemoterapi yöntemi uygulanan hastalarda minimum takip programı **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

### 1c. Evre 1 Non-seminomatöz Testis Tümörlerinde Kemoterapi Sonrası Takip

Adjuvan kemoterapi sonrası yapılan uzun takipli çalışmalarda relaps oranı ileri derecede düşük saptanmıştır (%3). Bleomisin, etoposid, sisplatin (BEP) ve RPLND' nin karşılaştırıldığı 174 hastalık bir seride BEP kolunda sadece 2 (%1) hastada relaps izlenmiştir. Relaps riskinin ileri derecede düşük olmasına rağmen, adjuvan kemoterapi sonrası retroperitoneal alanda geç dönemde gelişen yavaş büyüyen teratom riskinden dolayı abdominal BT hastalara çekilmelidir.

**TABLO 2.** Klinik Evre 1 NSGHTT orşiektomi sonrası RPLND veya Kemoterapi Tedavi Modalitesi Uygulanan Hastalarda Önerilen Takip Protokölü

	1.yıl	2.yıl	3.yıl	4-5.yıl	6-10.yıl
<b>Fizik Muayene</b>	3 ayda bir	3 ayda bir	3 ayda bir	Yılda bir	Yılda bir
<b>Tümör Marker</b>	3 ayda bir	3 ayda bir	3 ayda bir	Yılda bir	Yılda bir
<b>Akciğer Grafisi</b>	6ayda bir	6 ayda bir	6 ayda bir	-	-
<b>Abdominopelvik BT</b>	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	-

\*BT: Bilgisayarlı Tomografi

## 2. Evre 1 Seminomatöz Testis Tümörlerinde Takip

Klinik evre 1 SGHTT radikal orşiektomi sonrası tedavi düşük risk ve yüksek risk (rete testis invazyonu, tümör boyutu > 4 cm, anaplastik subtip ve spesimde vasküler-lenfatik invazyon (+)) olup olmamasına göre izlem, radyoterapi veya kemoterapi planlanmaktadır ve takip protokolleri seçilen tedavi yöntemine göre NSGHTT'lerin aksine değişmemektedir. Yani seminomlarda orşiektomi sonrası hangi tedavi yöntemi seçilirse seçilsin takip protokolü aynıdır. Relaps oranı orşiektomi sonrası seçilen tedavi yöntemine göre %1 ile %20 arasında değişmektedir. Seminomlarda B-HCG pozitifliği %10-30 hasta görülür dolayısıyla hasta takibinde markır çok güvenilir bir parametre değildir.

## 2a. Evre 1 Seminomatöz Testis Tümörlerinde Orşiektomi Sonrası İzlem

Düşük risk Evre 1 SGHTT orşiektomi sonrası izlem önerilmektedir. Beş yıllık takipte relaps riski izlem protokolüne göre takip edilen hastalarda %6 ile %20 arasında değişmektedir. Nüksler genellikle ilk 2 yıl içinde gözlenir ancak nükslerin %29'u 2 yıl sonunda da görülebilmektedir. Relapsların %82'si paraaortik lenf nodlarında ortaya çıkmaktadır. Bu yüksek relaps oranları nedeni ile özellikle ilk 5 yıl sıkı ve yakın takip zo-

runludur. Avrupa Üroloji Birliği Testis Kanseri Kılavuzuna göre Evre 1 SGHTT orşiektomi sonrası izlem, radyoterapi veya kemoterapi yöntemi uygulanan hastalarda minimum takip programı **Tablo 3**'de özetlenmiştir.

## 2b. Evre 1 Seminomatöz Testis Tümörlerinde Radyoterapi sonrası Takip

Sadece paraaortik veya paraaortik+ipsilateral iliak lenf nodlarına yapılan düşük doz adjuvan radyoterapi (20-24 Gy) relaps oranını %1-3 kadar düşürmektedir. Relaps alanları genellikle supradiafragmatik lenf nodları, mediasten, akciğerler ve kemiklerdir. Özellikle sadece paraaortik lenf nod radyoterapisi alan hastalarda pelvik lenf nodu relapslarına dikkat edilmelidir.

## 2c. Evre 1 Seminomatöz Testis Tümörlerinde Kemoterapi sonrası Takip

Medical Research Council (MRC) ve European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) tarafından yapılan çalışmada tek siklus karboplatin ve adjuvant radyoterapi karşılaştırılmış ve rekürren oranları, rekürrens zamanları ve sağ kalım oranları arasında fark görülmemiştir. Avrupa Üroloji Klavuzu, yüksek risk evre 1 seminomlarda tek doz karboplatini tedavi seçeneği olarak önermektedir. Karbop-

**TABLO 3.** Klinik Evre 1 SGHTT orşiektomi sonrası İzlem, Radyoterapi veya Kemoterapi Tedavi Modalitesi Uygulanan Hastalarda Önerilen Takip Protokolü

	1.yıl	2.yıl	3-5.yıl
<b>Fizik Muayene</b>	4 ayda bir	4 ayda bir	Yılda bir
<b>Tümör Marker</b>	4 ayda bir	4 ayda bir	Yılda bir
<b>Akciğer Grafisi</b>	6 ayda bir	6 ayda bir	-
<b>Abdominopelvik BT</b>	6 ayda bir	6 ayda bir	36. ve 60. ay

\*BT: Bilgisayarlı Tomografi

**TABLO 4.** Metastatik Testis Tümörlerinde Orşiektomi Sonrası Önerilen Minimum Takip Protokolü

	1.yıl	2.yıl	3-5 yıl	>5.yıl
<b>Fizik Muayene</b>	3 ayda bir	3 ayda bir	6 ayda bir	Yılda bir
<b>Tümör Marker</b>	3 ayda bir	3 ayda bir	6 ayda bir	Yılda bir
<b>Akciğer Grafisi</b>	3 ayda bir	3 ayda bir	6 ayda bir	Yılda bir
<b>Abdominopelvik BT*</b>	6 ayda bir	6 ayda bir	Yılda bir	Gerektiğinde
<b>Toraks BT<sup>†</sup>, ‡</b>	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	Gerektiğinde
<b>Beyin BT<sup>§</sup></b>	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	Gerektiğinde

BT: Bilgisayarlı Tomografi

\*: Retroperitoneal alanda teratom saptanırsa en az yıllık abdominal BT yapılmalıdır.

†: Seminom hastalarının kemoterapi sonrası değerlendirilmelerinde 3 cm'den büyük herhangi bir kitle saptanırsa, kitleninin regrese olduğunu görmek için 2 ve 4 ay sonra BT tekrarlanmalıdır. Eğer mevcutsa, Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) yapılabilir.

‡: Toraks BT' nin akciğer grafisinde anormal bulgu varlığında veya pulmoner rezeksiyon yapılması halinde endikasyonu vardır.

§: Beyin BT başağrısı, fokal nörolojik bulgular veya merkezi sinir sistemi semptomu olan hastalarda endikedir.

latin sonrası relaps oranları %1,9-4,5 arasında değişmektedir.

### 3. Metastatik Testis Tümörlerinde Takip

Metastatik testis tümörleri, International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) tarafından iyi, orta ve kötü prognostik gruplara ayrılmış olup; iyi prognostik grup 3 kür BEP uygulanırken, orta ve kötü prognostik grup 4 kür BEP uygulanması önerilmektedir. Testis tümörlerinde nodal tutulum ve metastatik yayılım ne kadar yaygın ise rekürrens ihtimali o kadar fazladır. Sisplatin tabanlı kemoterapi ve agresif cerrahiler ile sağkalım %65-85 arasında değişmektedir. Yaygın hastalıkta kemoterapiye tam yanıt %50-60 oranındadır ve %20-30 hasta kemoterapi sonrası cerrahi ile kür sağlanabilmektedir. Avrupa Üroloji Birliği Testis Kanseri Kılavuzuna göre metastatik testis tümörlerinde orşiektomi sonrası minimum takip programı **Tablo 4'** de özetlenmiştir.

### 4. Sex-Kord Stromal Testis Tümörlerinde Takip

Testiküler stromal tümörlerin takibi ile ilgili literatürde yeterli veri mevcut olmayıp Avrupa Üroloji Birliği Testis Kanseri Kılavuzlarında bu tümörlerin takibine yönelik öneri yapılamamaktadır. Klinik olarak malignite bulguları olmayan hastalarda orşiektomi sonrasında kişiye özel takip stratejisi izlenebilir. Patolojik olarak malign özellik taşıyan veya klinik olarak malignite bulguları saptanan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir ve ilk 2 yıl 3-6 ay aralar ile yakın takip altında olmalıdırlar. Takiplerde fizik muayene, hormon profili (testosteron, östrojen, LDH, LH, FSH), skrotal ve abdominal ultrasonografi, akciğer grafisi ve abdominopelvik BT yapılmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Gori S, Porrozzi S, Roila F, Gatta G, De Giorgi U, Marangolo M. Germ cell tumours of the testis. Crit Rev Oncol Hematol. 2005;53(2):141-164.
2. Rathmell AJ, Brand IR, Carey BM, Jones WG. Early detection of relapse after treatment for metastatic germ cell tumour of the testis: an exercise in medical audit. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1993;5(1):34-8.

3. Gietema JA, Meinardi MT, Sleijfer DT, Hoekstra HJ, van der Graaf WT. Routine chest X-rays have no additional value in the detection of relapse during routine follow-up of patients treated with chemotherapy for disseminated non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol*. 2002 Oct;13(10):1616-20.
4. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography-an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2277-84.
5. Venkitaraman R, Johnson B, Huddart RA, Parker CC, Horwich A, Dearnaley DP. The utility of lactate dehydrogenase in the follow-up of testicular germ cell tumours. *BJU Int*. 2007; 100:30-2.
6. Dalal PU, Sohaib, SA, Huddart R. Imaging of testicular germ cell tumours. *Cancer Imaging*. 2006;6:124-34.
7. Ondrus D, Goncalves F, Kausitz J, Mat'oska J, Belan V. The value of prognostic factors in the management of stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors (NSGCTT). *Neoplasma*. 1996;43(3):195-7.
8. Tjan-Heijnen VC, Oosterhof GO, de Wit R, De Mulder PH. Treatment in germ cell tumours: state of the art. *Eur J Surg Oncol*. 1997 Apr;23(2):110-7.
9. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):51-7.
10. Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Marrink J, de Bruijn HW, Molenaar WM et al. Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: a single-center 10-year experience. *J Clin Oncol*. 1995 May;13(5):1188-94.
11. McLeod DG, Weiss RB, Stablein DM, Muggia FM, Paulson DF, Ellis JH et al. Staging relationships and outcome in early stage testicular cancer: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Urol*. 1991 Jun;145(6):1178-83.
12. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrl R. Primary retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage A non-seminomatous germ cell testiscancer. Review of the Indiana University experience 1965-1989. *Br J Urol*. 1993 Mar;71(3):326-35.
13. Schmol HJ, W.L. [Diagnostik und Therapie von Hodentumoren.], in Interdisziplinäre Konsensus-Konferenz. 1996: Halle (Saale), Germany.
14. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, Lindholm CE, Unsgaard B, Teigum H et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of nonseminomatous testis cancer. Value of pre-and post orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph nodemetastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol*. 1990 Jul;1(4):281-8.
15. Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel K, Hörtl W. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol*. 1996 Feb;14(2):441-8.
16. Albers P, Siener R, Krega S, Schmelz HU, Dieckmann KP, Heidenreich A et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):2966-72.
17. McCaffrey JA, Bajorin DF, Motzer RJ. Risk assessment for metastatic testis cancer. *Urol Clin North Am*. 1998 Aug;25(3):389-95.
18. Dieckmann KP, Krain J, Küster J, Brüggeboes B. Adjuvant carboplatin treatment for seminoma clinical stage I. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1996;122(1):63-6.
19. Bukowski RM<sup>1</sup>. Management of advanced and extragonadal germ-cell tumours. *Urol Clin North Am*. 1993 Feb;20(1):153-60.
20. Fair W, et al. Evaluation and follow-up of patients with urologic cancer. AUA Office of Education Publications 1999. 9958 PG.
21. Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ, McGlynn KA, McMaster ML, Gail MH et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jul 20;97(14):1056-66.
22. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, Gietema JA, ten Bokkel Huinink WW, Rodrigus PT et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24(3):467-75.
23. Haugnes HS, Aass N, Fosså SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol*. 2007 Feb;18(2):241-8.
24. Sultanem K, Souhami L, Benk V, Bahary JP, Roman T, Shenouda G et al. Para-aortic irradiation only appears to be adequate treatment for patients with Stage I seminoma of the testis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Jan 15;40(2):455-9.
25. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Catton CN, Sturgeon JF, Moore M et al. Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *J Clin Oncol*. 1995 Sep;13(9):2255-62.
26. Tana S, Cerrotta A, Gardani G, Palazzi M, Pizzocaro G. Postsurgical policy in stage I testicular seminoma: cost and benefit of prophylactic irradiation in a long-term experience. *Tumori*. 1997 Nov-Dec;83(6):918-21.
27. Huddart RA, Joffe JK. Preferred treatment for stage I seminoma: a survey of Canadian radiation oncologists. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006 Nov;18(9):693-5.
28. Krega S, Kalund G, Otto T, Goepel M, Rübben H. Phase II study: adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. *Eur Urol*. 1997;31(4):405-7.
29. Suardi N, Strada E, Colombo R, Freschi M, Salonia A, Lania C et al. Leydig cell tumour of the testis: presentation, therapy, long-term follow-up and the role of organ-sparing surgery in a single-institution experience. *BJU Int*. 2009 Jan;103(2):197-200.
30. Pizzocaro G. Non-seminomatous germ-cell tumours (NSGCT) of the testis: diagnostic and management, stage by stage. *Eur Urol Update Series*, 1997. 6: 139.
31. Little JS Jr<sup>1</sup>, Foster RS, Ulbright TM, Donohue JP. Unusual neoplasms detected in testis cancer patients undergoing post-chemotherapy retroperitoneallymphadenectomy. *J Urol*. 1994 Oct;152(4):1144-9.



# Testis Tümörleri: Orşiektomi Sonrası Adjuvan Tedavi Algoritması

# 41

Murat TÜKEN, Emrah YÜRÜK

Germ hücreli tümörler testis kaynaklı malign tümörlerin çok büyük bir bölümünü oluşturur ve histopatolojik olarak seminom ve seminom dışı germ hücre tümörleri (SDGHT) olarak iki temel gruba ayrılır. Seminomlar genel olarak benzer evredeki SDGHT ile karşılaştırıldığında daha iyi bir prognoza sahiptirler ve özellikle klinik evre I (KE-I), KE-IIA ve KE-IIB hastalığa sahip olanlarında metastatik hastalık oranları daha düşüktür. Buna ek olarak seminomlarda retroperitoneal tedaviden (radyoterapi) sonra sistemik nüks oranı %1-4 iken SDGHT'de retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) sonrası bu oran %10'dur. Genel olarak adjuvan tedaviye daha iyi yanıt verdikleri için ileri evre seminomlarda International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) kriterlerine göre kötü prognoz risk kategorisi yoktur.

Seminom ve SDGHT'nin birlikte görüldüğü hastalar SDGHT gibi tedavi edilmelidir.

## SEMINOMLARDA ADJUVAN TEDAVİ

### *Klinik Evre I Seminom*

Seminomlu hastaların yaklaşık %80'i KE-I olarak sınıflandırılmaktadır. Modern evreleme prosedürlerine rağmen tek başına orşiektomi yapılan hastaların %15-20'sinde gizli metastatik hastalığa bağlı relaps (özellikle retroperitonda) geliştiği görülmüştür.

Günümüzde KE-I seminom hastalarında kabul gören tedavi seçenekleri; aktif izlem, primer radyoterapi ve tek ajan karbo-platin ile primer kemoterapidir. Platine dayalı kemoterapi ve radyoterapi geç dönem toksisite ve sekonder malign neoplazm gelişme riski taşıdığı için adjuvan tedavi planlaması yapılırken hastalar kapsamlı bir şekilde aydınlatılmalı ve tedavi kararı birlikte alınmalıdır.

Aktif tedavi (kemoterapi veya radyoterapi) seçeneklerinden daha fazla fayda sağlayacak hastaları belirlemek adına gizli metastazları öngörebilecek prognostik faktörler belirlenmeye

çalışılmıştır. Tümör hacminin 4 cm'den büyük olması ve rete testis invazyonu çok değişkenli analizlerde nüksün en önemli göstergeleri olmuştur. İki risk faktörüne de sahip olan hastalarda 5 yıllık nüks oranı %32 olarak belirlenmiştir. Bu nedenle her iki risk faktörüne sahip hastalara aktif tedaviler önerilmesi daha doğru olacaktır.

### a) İzlem

KE-I seminom hastalarında genel olarak nüks oranlarının düşük olması ve kemoterapi/radyoterapi ile ortaya çıkan geç dönem toksisite ve ikincil malignite riski izlem seçeneğinin güncel kılavuzlara girmesine neden olmuştur. Ayrıca ortaya çıkan nükslerde radyoterapinin yüksek etkinlik göstermesi de izlemi desteklemektedir. Diğer taraftan izleme ait en önemli çekinceler tümör belirteçlerinin nüksü belirlemede sınırlı olması, uzun takip süresi ve tekrarlayan bilgisayarlı tomografi (BT) olarak sıralanabilir.

İzlem altındaki hastalarda 5 yıllık nüksüz sağ kalım %80-86 ve kansere özgü sağ kalım %100'e yakındır. Nükslerin en sık ortaya çıktığı yer retroperitondur (%84-100) ve izlem hastalarında 5 yıllık nüks oranı %15-20'dir. Düşük riskli (tümör boyutu <4 cm ve rete testis invazyonu olmayan) hastalarda ise nüks oranları %6'ya kadar düşmektedir.

Nüks gelişen hastalarda radyoterapi ile kür oranları %70-90 olarak bildirilmektedir. Ayrıca kurtarma radyoterapisinden sonra nüks eden hastalar da kemoterapiyle etkin bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Retroperitoneal bölge dışında nüks gelişen hastaların ise hemen tamamında birinci basamak kemoterapi ile tedavi sağlanabilmektedir.

Nükslerin erken dönemde belirlenip tedavi edilebilmesi yoğun bir takip protokolü ile mümkün olmaktadır. Bu nedenle hastalar periyodik olarak klinik değerlendirme, akciğer

grafisi, serum tümör belirteçleri ve abdominopelvik BT ile izlenmelidir. Takip programı ilk 3 yıl 2-4 ayda bir; 4-7 yıllar arasında 6 ayda bir ve 7. yıldan sonra yılda bir şeklinde uygulanır.

### b) Karbo-platin ile primer kemoterapi

Tıbbi Araştırma Konseyi (Medical Research Council: MRC) ve Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumunun (European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC) ortak çalışmasında KE-I seminomlu hastalarda tek kür karbo-platin ile adjuvan radyoterapi karşılaştırılmış ve nüks oranları, nükse kadar geçen süre ve sağ kalım oranları açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu nedenle KE-I seminomda tek kür karbo-platin tedavisi radyoterapi veya izleme alternatif olarak sunulmuştur. İki kür adjuvan karbo-platin ile nüks oranları %1-3'e kadar azalsa da bu konuda daha ileri araştırmalara ve uzun dönemli takip sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

### c) Primer radyoterapi

Seminom hücreleri radyoterapiye karşı son derece hassastır. Optimal radyasyon dozu tanımlanmamış olmakla birlikte 20 ve 30Gy dozları karşılaştıran çalışmalarda rekürrens oranları açısından anlamlı fark görülmemektedir. Paraaortik veya paraaortik + ipsilateral iliak nodların düşük doz adjuvan radyoterapisi (20-24Gy) ile nüks oranları %1-3'e kadar düşmektedir. KE-I seminomda supradiafragmatik lenf nodlarının adjuvan radyoterapisinin yeri yoktur.

Retroperiton ve ipsilateral pelvisi içeren (köpek bacağı konfigürasyonu) radyoterapi sonrası bu alanlarda nüks görülme riski %1'den düşüktür ve bu nedenle rutin abdominopelvik BT ile takip gereksizdir. Hastaların takibi düzenli klinik değerlendirme, akciğer grafisi ve serum tümör belirteçleri ile yapılmalıdır. Nüksler en sık

toraks ve sol supraklavikular fossada görülür ve neredeyse tamamı birinci basamak kemoterapi ile tedavi edilebilir.

Hastaların çoğunda bulantı, kusma, diyare gibi radyoterapinin akut yan etkileri görülebilir. Orta derecede kronik gastrointestinal (GI) yan etkiler hastaların yaklaşık %5'inde ve uzun dönem şiddetli toksisite hastaların %2'sinde görülür. Radyoterapi ile ilgili en önemli çekince, artmış ikincil malignite riskidir ve tedaviden 25 yıl sonra riski %18 olarak öngörülmektedir. Ayrıca testis germinal epiteli radyasyona karşı son derece hassas olduğu için tüm önlemlere rağmen karşı normal testisin etkilenmesine bağlı olarak hastaların %8'inde oligospermi gelişmektedir.

### **Klinik Evre IIA-IIB Seminom**

Seminom hastalarının %15-20'si tanı anında KE-II ve bunların da %70'i KE-IIA ve KE-IIB hastalığa sahiptir. Tümör belirteçleri normal olan hastalarda hafifçe büyümüş retroperitoneal lenf nodları (<2 cm) tanısal bir sorun oluşturmaktadır. Bu lenf nodları benign olabildikleri gibi metastaz göstergesi de olabilirler. Biyopsi metastatik hastalığı doğrulamıyorsa, 8 haftalık gözlem süresi ve sonrasında tekrar değerlendirme önerilmektedir. Metastatik hastalık tanısı net (boyut artışı / pozitif biyopsi) olmadıkça tedaviye başlanmamalıdır.

Son yıllara kadar KE-IIA/IIB seminomların standart tedavisi %9-24 arasında değişen nüks oranları ile radyoterapi olarak kabul edilmekteydi. Ancak radyoterapiye bağlı yüksek morbidite ve artmış ikincil malignite riski farklı tedavi dozlarının ya da tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesine neden olmuştur. KE-IIA ve KE-IIB tümörlerde verilen radyasyon dozu sırasıyla 30Gy ve 36Gy'dir ve tedavi para-aortik alanlara ek olarak ipsilateral iliak bölgeyi de kapsamaktadır. Ek olarak KE-IIB'de 1,0-1,5cm'lik bir güvenlik marjı ile metastatik lenf nodlarını da (3-

6Gy ek dozlar ile) içermelidir. Günümüzde sol supraklaviküler fossaya profilaktik radyoterapi önerilmemektedir.

KE-IIA hastalar için %92-100 ve KE-IIB hastalar için %87-90 oranlarında uzun dönem hastalısız sağ kalım oranları bildirilmektedir. Radyoterapi sonrası görülen nüksler (KE-IIA için %0-2 ve KE-IIB için %0-7) hastaların hemen hepsinde kemoterapi ile tedavi edilebilir ve hastalığa özgü sağ kalım %100'e yakındır. Hastalığın tam tedavisi sonrası rutin BT takibi gerekli değildir.

Alternatif olarak kısa vadede daha toksik olmasına rağmen indüksiyon kemoterapisi (BEPx3 ya da EPx4) radyoterapiyle benzer hastalık kontrol oranları ile KE-IIA ve KE-IIB hastalarda birinci basamak tedavi olarak önerilebilir. İndüksiyon kemoterapisi büyük (>3cm) ve/veya çoklu retroperitoneal kitlesi olan hastalarda radyoterapiye kıyasla daha düşük nüks riski taşıdığı için özellikle tercih edilmektedir.

### **Klinik Evre IIC-III Seminom**

SDGHT'de olduğu gibi KE-IIC ve KE-III seminomlu hastaların adjuvan tedavisi kemoterapidir ve tedavi rejimi ve kür sayısı hastanın IGCCCG risk grubuna göre belirlenir. İleri evre seminom hastalarının %90'ı iyi prognostik gruptadır ve bu hastalara BEPx3 ya da EPx4 (bleomisin kontendike hastalarda) başlanmalıdır. Uygun tedavi sonrası beş yıllık toplam sağ kalım oranı %91 olarak bildirilmektedir. Geri kalan %10 hastada ise akciğer dışı organ metastazı vardır ve bu hastalar IGCCCG kriterlerine göre orta risk grubunda sınıflandırılırlar. Bu hastalara BEPx4 veya bleomisin kontrendike hastalarda etoposid, cisplatin ve ifosfamid (VIP) kombinasyonu önerilmelidir.

Erken evre hastaların aksine ileri evre seminomda tek ajanlı karboplatin, BEP ile karşılaştırıldığında daha düşük sağ kalım oranları nedeniyle tercih edilmemektedir.

### **Kemoterapi Sonrası Rezidü Kitlelerin Yönetimi**

Birinci basamak kemoterapi sonrası yapılan radyolojik tetkiklerde hastaların %50-80'inde rezidüel kitle tespit edilirken bu kitlelerin %50-60'ı ortalama 13-18 ay sonunda kendiliğinden geriler.

Seminom hastalarında kemoterapi sonrası rezidü kitle rezeksiyonu ortaya çıkan desmoplastik reaksiyon nedeniyle teknik olarak oldukça zordur. Tam rezeksiyon olguların ancak %54-78'inde gerçekleştirilebilmektedir. Bu hastaların final patolojileri %90 oranında nekroz ve %10 oranında canlı malign hücre olarak raporlanmaktadır.

İleri evre seminom hastalarında rezidü kitlelerde teratom ve malign transformasyon riski çok düşük olduğu için bu kitlelerin yönetimi SDGHT sonrası nüks kitlelerden farklıdır. Rezidü kitlelerin büyük bölümü yoğun nekroz içerdiği için araştırmalar canlı malign hücre varlığı ile ilişkili risk faktörlerini belirlemeye yönelmiştir. Rezidü kitlenin hacmi canlı malign hücre varlığının önemli bir göstergesidir ve 3cm'den büyük kitlelerde %27-38 olan canlı hücre oranı 3cm'den küçük kitlelerde %4'tür.

Yapılan çalışmalar FDG-PET'in rezidü kitle rezeksiyonu için hasta seçiminde BT bulgularına ciddi katkı sağladığını göstermektedir. Rezidü kitle boyutu 3cm'nin üstüne çıktığında FDG-PET'in sensitivitesi %100, spesifitesi ise %80'dir. Bu nedenle 3cm'den büyük rezidü kitlesi FDG-PET ile de pozitif olarak gösterilen hastalara cerrahi rezeksiyon yapılırken rezidü kitlesi 3cm'den büyük olup FDG-PET'i negatif olan ya da kitlesi 3cm'den küçük olan hastalar takip edilmelidir. Yanlış pozitif sonuçları engellemek için kemoterapi sonrası FDG-PET en az 4 hafta ertelenmelidir.

Rezidü kitlelerin yönetiminde kemoterapi sonrası radyoterapinin ise yeri yoktur.

### **Seminom Nüksü**

#### **a) Daha önce kemoterapi almamış hastalarda nüks**

KE-I seminom olup da takip edilen ya da KE-I/KE-II hastalık için primer radyoterapi alan hastalarda gözlenir. Takip sonrası gözlenen nükslerde radyoterapi ile %70-90 oranında kür sağlanır. Büyük (>3cm) retroperitoneal kitle ya da sistemik nüksü olan hastalarda ise primer kemoterapi ile %100'e varan oranlarda kür sağlanmaktadır. Primer kemoterapi, primer radyoterapi sonrası radyoterapi sahası dışında ortaya çıkan tüm nükslerde kür sağlamaktadır. Tek ajan karbo-platin ile tedavi edilen ve takibinde nüks gelişen hastalar da cis-platin içeren rejimlerle tedavi edilir.

#### **b) Kemoterapi sonrası erken dönem nüks**

Başlangıçta tam cevap alınan hastaların %10'u da dahil olmak üzere toplamda ileri evre seminomlu hastaların %15-20'sinde indüksiyon kemoterapisi sonrası nüks beklenir. İkinci kuşak kemoterapi gerektiren seminom hastası sayısının az olması tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sınırladığı için bu grup hastalar sıklıkla SDGHT nüksü için geliştirilen rejimlerle tedavi edilir. İkinci basamak kemoterapisi olarak VIPx4 ile hastaların %83'ünde tam yanıt sağlanması mümkündür.

Nüks bölgesinde teratom görülme riski birinci basamak kemoterapi sonrası nüks görülen ileri evre hastalarda önemli bir problemdir. Bu nedenle serum tümör belirteçleri normal olan hastalarda ikinci basamak kemoterapiye başlamadan önce biyopsi ile teratom varlığı dışlanmalıdır.

#### **c) Kemoterapi sonrası geç dönem nüks**

Geç dönem nüks vakalarının sadece %8'inden saf seminom sorumludur. Geç seminom nüksü

**TABLO 1.** Seminom hastalarında tedavi algoritması

	KE-I	KE-IIA	KE-IIB/IIC/III
Birinci Basamak	<p>Düşük risk</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tercih edilen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• İzlem</li> </ul> </li> <li>- Alternatif: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karboplatin x1</li> <li>• Radyoterapi (20Gy)</li> </ul> </li> </ul> <p>Yüksek risk</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tercih edilen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• İzlem</li> <li>• Karboplatin x1</li> </ul> </li> <li>- Alternatif: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radyoterapi (20Gy)</li> </ul> </li> </ul>	<p>BEPx3</p> <p>EPx4</p> <p>Radyoterapi</p>	<p>BEPx3/4</p> <p>VIPx3/4</p>
Rezidü Hastalık		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gözlem</li> <li>- &gt;3cm lezyonlarda biyopsi / rezeksiyon</li> </ul>	
Nüks	<p>Karboplatin/İzlem sonrası:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lokalize: Radyoterapi</li> <li>- Yaygın: BEPx3/4</li> </ul> <p>Radyoterapi sonrası:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BEPx3</li> <li>- EPx4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kurtarma kemoterapisi</li> <li>- Lokalize lezyonlarda radyoterapi</li> <li>- Rezeke edilebilir tek lezyonların rezeksiyonu</li> </ul>	

Düşük risk: rete testis invazyonu olmaması ve tümör boyutu <4cm

Yüksek risk: rete testis invazyonu veya tümör boyutu ≥4cm

özellikle önceden cis-platin almamış hastalarda iyi prognoza sahiptir. Bu hastaların %88'inde uzun dönem kanser kontrolü sağlamak mümkündür.

## SEMİNOM DIŞI GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERDE ADJUVAN TEDAVİ

### Klinik Evre I SDGHT

SDGHT'lerin yaklaşık %33'ü orşiektomi sonrası tümör belirteçleri normal düzeylere gerileyen KE-I vakalardır. Bu evredeki hastalar için uygun tedavinin hangisi olduğu halen tartışma konusudur ve %100'e yaklaşan sağ kalım oranlarıyla yakın takip, RPLND ve primer kemoterapi alternatif tedavi yöntemleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

KE-I SDGHT vakalarında gizli metastaz riskinin (retroperitoneal veya uzak bölgelerde) %20-30 aralığında olması tartışmanın temelini

oluşturmaktadır. Bazı merkezler metastaz olasılığına karşı risk değerlendirmeli yaklaşımı benimserken bazıları yakın gözlem yapmaktadır. Literatürde gizli metastaz riskini öngörmemizi sağlayacak faktörleri belirlemek amacıyla çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda gizli metastazlar için en önemli risk faktörleri lenfovasküler invazyon (LVI) ve embriyonal karsinomun (EK) predominant bileşen olması olarak ortaya çıkmıştır.

### a) İzlem

KE-I SDGHT'lerin %78-80 oranında tek başına orşiektomi ile tedavi olabilmesi, cis-platin tabanlı kemoterapi rejimlerinin etkinliği ve kemoterapi sonrası kurtarma cerrahisi ile elde edilen yüksek başarı oranları bu hastalarda izlemin güçlü bir alternatif tedavi olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır.

İzlemin, hastayı fazladan yapılacak bir tedavinin olası istenmeyen etkilerinden kurtarıırken beraberinde getirdiği bazı dezavantajlar da vardır. Bu dezavantajlar en yüksek nüks oranına sahip tedavi yöntemi olması, nüks hastalığın ortaya çıkması halinde verilecek tedavinin nüks öncesi verilecek olan tedaviden daha yoğun olması, uzun süreli takip gerektirmesi (> 5 yıl) ve takip süresince yüksek dozda tekrarlayan BT görüntülemelerine ihtiyaç duyulması olarak sıralanabilir.

Yayınlanan izlem serilerinde nüks riski %28 ve kanser spesifik mortalite oranları %1,2 olarak bulunmuştur. İzlem sırasındaki nükslerin %90'dan fazlası ilk 2 yıl içinde ortaya çıkarken geç nüksler (>5 yıl) hastaların %1-5'inde görülür. Bu bilgilere dayanarak risk faktörleri olmayan KE-I SDGHT hastalarına uyumlu oldukları sürece ve gerekli bilgiler (nüks oranları ve kurtarma tedavileri) verilerek iyi planlanmış bir takip önerilebilir.

İzlem süresince ortaya çıkan nüksler genellikle 3cm'den büyük retroperitoneal lenfadenopati, artmış tümör belirteç seviyeleri ya da uzak metastaz ile başvurduğu için bu hastalarda en çok tercih edilen tedavi yöntemi indüksiyon kemoterapisidir. Diğer taraftan 3cm'den küçük lenf nodları olan ya da serum tümör belirteçleri normal olan hastalarda RPLND tercih edilebilir.

Yayınlanan serilerde izlem programları değişkenlik göstermekle birlikte hiçbir programın sağ kalım açısından diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak nüksler sıklıkla ilk 2 yıl içinde olduğundan bu dönemde takip daha yoğun olmalıdır.

### **b) Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu**

KE-I SDGHT'de RPLND'ye yönlendiren başlıca nedenler

- gizli metastatik hastalığın en sık retroperitondan kaynaklanması

- gizli metastazlarda %15-25 oranında kemoterapiye dirençli teratom görülmesi
- RPLND sonrası hasta takibinde rutin BT çekilmesinin gerekmemesi
- RPLND'nin tek başına düşük volümlü retroperitoneal malignite (pN1) ve teratomda (pN1-3) yüksek oranda kür sağlamaıdır.

Ancak adjuvan kemoterapi ve sonrasında eğer ihtiyaç olursa uygulanacak kurtarma tedavileriyle birlikte elde edilen düşük nüks ve yüksek kanser spesifik sağ kalım oranları göz önüne alındığında RPLND'nin rolü giderek azalmaktadır. RPLND ile tek kür BEP tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada BEP tedavisiyle daha düşük nüks oranları elde edilmiştir.

Komplikasyon ve nüks oranlarını en aza indirmek için RPLND özelleşmiş merkezlerde deneyimli cerrahlarca çift taraflı ve sinir koruyucu tekniklerle yapılmalıdır. Eğer bu sağlanamayacaksa hastalar izlem programına alınmalı ya da primer kemoterapiye yönlendirilmelidir.

RPLND sonrası %18-30 oranında rapor edilen lenf nodu tutulumu için izlem ya da BEPx2 ile adjuvan kemoterapi önerilebilir. Tedavi tercihi yapılırken kemoterapi sonrası nüks oranlarının daha düşük olmasına rağmen (%6 ve %49) genel sağ kalımın her iki yöntem için benzer olduğu dikkate alınmalıdır.

### **c) Primer kemoterapi**

KE-I hastalara orşiektomi sonrası verilen kemoterapiye primer kemoterapi denilir. KE-I SDGHT olan hastalar orşiektomi sonrası ilk 2 yıl içinde %14-48 oranında nüks etmektedir. Primer kemoterapinin amacı nüks riskini en aza indirmek ve bu sayede hastaları indüksiyon kemoterapisi ve RPLND'den korumaktır. Primer kemoterapi ile en önemli çekince teratom hücrelerine karşı etkili olmaması ve ilerleyen dönemde hastaların kemoterapiye dirençli hale gelmesi riskidir. Diğer sıkıntılar hastaların tekrarlayan BT ince-

lemeler ile takip edilme zorunluluğu ve kemoterapiye bağlı geç dönem toksisite riski olarak karşımıza çıkmaktadır.

Primer kemoterapide düşük toksisite ve nüks oranları (%2-3) nedeniyle sıklıkla BEPx2 kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda tek kür BEP'i primer kemoterapi olarak kullanan randomize çalışmalarda nüks oranlarının %1-3, kansere özgü sağ kalımın ise %100'e yakın olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde BEPx1 ve RPLND'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada nüksüz sağ kalım oranları BEPx1 grubunda %99,4 ve RPLND grubuna %92,3 olarak rapor edilmiştir.

KE-I SDGHT için güncel tedavi kılavuzları hastalarının risk grubuna göre uyarlanmış tedavilerin tercih edilmesini önermektedir. Hastaların risk grubu vasküler invazyon durumuna göre belirlenmektedir. Düşük riskli hastalara (pT1, vasküler invazyon yok) izlem önerilirken izlemi kabul etmeyen ya da uyum problemi yaşayan hastalara BEPx1 uygulanır. Yüksek riskli hastalara (pT2-4, vasküler invazyon var) ilk planda BEPx1 önerilir. Bu hastalara mutlaka 2 kür tedavinin avantaj ve dezavantajları anlatılmalı ve karar verme aşamasına dahil olmaları sağlanmalıdır. Kemoterapiyi kabul etmeyen hastalara ise izlem ya da RPLND önerilir.

### **Klinik Evre IS SDGT**

KE-IS, orşiektomi sonrası klinik ya da radyolojik olarak metastatik hastalık kanıtı olmadan yükselmiş serum tümör belirteçlerinin varlığını ifade eder ve bu evredeki hastalara indüksiyon kemoterapisi (BEPx3 ve ya EPx4) verilmesi konusunda görüş birliği vardır.

### **Klinik Evre IIA- IIB SDGHT**

KE-IIA/IIB SDGHT hastalarında yüksek sağ kalım oranları nedeniyle RPLND ( $\pm$  adjuvan kemoterapi) ve indüksiyon kemoterapisi ( $\pm$  kemoterapi

sonrası RPLND) kabul gören tedavi yaklaşımları olmuştur.

KE-IIA/IIB hastalıkta retroperitoneal bölgede teratom görülme olasılığı yaklaşık olarak %20'dir. Eğer testisteki primer tümör teratom içeriyorsa bu oran %30-35'e çıkmaktadır.

Yapılan analizler serum tümör belirteç düzeylerinin yüksek olmasının ve 3cm'den büyük retroperitoneal lenf nodu saptanmasının sistemik nüksü öngören önemli faktörler olduklarını göstermiştir. Bu nedenle KE-IIA hastalar ve saf teratom patolojisine sahip olup serum tümör belirteç düzeyleri normal olanlar hariç tüm ileri evre SDGHT hastalarında adjuvan tedaviye primer kemoterapi (BEPx3) ile başlanması önerilir. Primer kemoterapi hasta tarafından reddedildiğinde veya kontrendikasyon varlığından primer sinir koruyucu RPLND uygulanabilir bir seçenektir.

Serum tümör belirteçleri yüksek olan KE-IIA hastalarında da birinci basamak tedaviye BEPx3'le başlanması önerilir. Tedavi sonrası rezidüel tümör varsa rezeke edilmelidir.

Serum tümör belirteç yüksekliği olmayan KE-IIA hastalara ise primer RPLND ya da 6 haftalık bekleme süresi sonunda yeniden değerlendirme önerilmelidir. Tekrar değerlendirmede boyutu azalan kitleler malign olmayabilir. Bu nedenle bu hastalar yakın takibe alınmalıdır. Lezyon boyutunun aynı kalması veya artması teratom ya da indifferansiye malign tümörün göstergesi olabilir. Lezyon boyutu değişmeyen hastalara RPLND yapılır. Lezyon boyutu artan hastalarda serum tümör belirteç düzeyleri yüksekse BEPx3 ( $\pm$  rezidü kitle rezeksiyonu); tümör belirteç düzeyleri normal ise RPLND önerilir.

İndifferansiye malign tümör şüphesi olan serum tümör belirteç seviyeleri normal KE-IIA/IIB SDGHT hastalarında BT eşliğinde biyopsi izlem protokolüne alternatif bir yaklaşım olarak uygulanabilir. Bu hataların PET bulguları ile ilgili elde edilen veriler sınırlıdır.

Primer kemoterapi ve RPLND %98'e varan tedavi başarı oranları nedeniyle birbirleriyle karşılaştırılabilecek yaklaşımlardır. Toksikite ve yan etkileri birbirinden farklı olan bu iki yaklaşımda tedaviye karar verirken hastayla ortak hareket edilmeli ve karar aşamasına onun da dahil edilmesi sağlanmalıdır.

### **Klinik Evre IIC ve III SDGHT - Metastatik Hastalık**

İleri evre SDGHT hastalarında öncelikli hedef IGCCCG risk sınıflamasına göre iyi prognoz risk grubundaki hastalarda toksisiteyi azaltmak, orta ve kötü prognoz risk grubundaki hastalarda ise onkolojik sonuçları düzeltmektir.

#### **a) İyi prognoz risk grubu**

İyi prognoz risk grubu hastalarında BEP3 standart tedavi rejimi olarak kabul edilmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda yüksek pulmoner komplikasyon riski nedeniyle tedavi rejiminden bleomisin çıkartılmış ve nüks ve sağ kalım açısından BEP3 ile EPx4 rejimleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle EPx4 rejiminin popülaritesi giderek artmaktadır.

#### **b) Orta - kötü prognoz risk grubu**

IGCCCG risk sınıflamasına göre orta ve kötü prognoz grubuna giren ileri evre SDGHT hastalarının tedavisinde BEP4 uygulanması standart olarak kabul edilmektedir ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %79 ve %48 olarak bildirilmektedir.

Yapılan çalışmalarda cisplatin, etoposid ve ifosfamide (PEI4) dayalı rejimin sonuçları BEP4 ile aynı çıkmasına rağmen PEI4'ün daha yüksek oranda hematolojik ve genitoüriner toksisitesi olduğu görülmüştür. Bu nedenle sadece kısıtlı pulmoner fonksiyonu olan veya kemoterapi sonrası rezidü hastalığı için toraks

cerrahisi planlanan hastalarda bleomisin yerine ifosfamid tercih edilebilir.

### **Seminom Dışı Germ Hücreli Tümörlerde Kemoterapi Sonrası Rezidü Kitleler**

SDGHT nedeni ile primer kemoterapi alan hastalar tedavi cevabının belirlenmesi için serum tümör belirteçleri ve torako-abdominal BT ile tekrar değerlendirilir ve kemoterapi yanıtına göre 4 gruba ayrılırlar:

- 1) Tam cevap: tümör belirteçlerinin normal düzeylere inmesi ve radyolojik olarak hastalığın gerilemesi (rezidü kitle <1cm).
- 2) Belirteç negatif kısmi remisyon: Tümörün radyolojik olarak devam etmesi ve tümör belirteçlerinin normal seviyede olması.
- 3) Belirteç pozitif kısmi remisyon.
- 4) Hastalığın ilerlemesi.

Hastaların %5-15'inde belirteç pozitif, kısmi remisyon geliştiği ya da hastalığın ilerlediği görülür. Bu hastalara ikinci basamak (kurtarma) kemoterapisi ile tedaviye devam edilmelidir. Rezidü kitlesi 1 cm'nin üzerinde olan hastalarda kitlenin cerrahi olarak çıkartılması gerektiği yönünde ortak görüş vardır. Birinci basamak kemoterapi sonrası rezidü kitleler için rezeksiyon yapılan hastalarda germ hücreli tümör hücrelerinin saptanma oranı %50'den yüksektir. Histo-patolojik inceleme sonuçları %40 nekroz, %45 teratom, %15 canlı malign hücre (teratomlu ya da teratomsuz) olarak rapor edilmektedir.

Canlı malign hücreleri rezeke edilen hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %45-77 iken, rezeksiyon yapılmayan hastalarda ikinci basamak kemoterapiye rağmen sağ kalım oranları %25-35 düzeylerinde kalmaktadır.

Rezeke edilemeyen teratomun hızla büyüme (büyüyen teratom sendromu), malign dö-



nüşüm veya geç nükse neden olma potansiyeli vardır. Metastatik teratomun tedavi başarısını cerrahi rezeksiyonun başarısı ile doğrudan ilişkilidir. Tam rezeksiyon yapılan hastalarda uzun süreli sağ kalım oranları %90'a kadar çıkmaktadır. Gerek teratom, gerekse teratomun malign transformasyonu ile %6-8 oranında ortaya çıkan GHT dışı maligniteler (sıklıkla rabdomiyosarkom) kemoterapiye karşı oldukça dirençlidir. Bu durum cerrahi rezeksiyonun önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Rezeksiyon sonrası histolojik inceleme sonucu sadece nekroz olarak bildirilen hastalarda relaps riski %10'dan azdır. Rezidü kitlenin sadece nekroz olma ihtimalini primer tümörde teratom bulunmaması, kemoterapi sonrası kitle boyutundaki azalma oranı ve rezidü kitle boyutundan faydalanarak öngörmek mümkündür. Ancak bu faktörlerin kullanılması ile yapılan hesaplamalar %20 hastada yanlış negatif sonuç vermektedir. Teratomun 18F-florodeoksiglukoz (FDG) afinitesi olmadığı için SDGHT hastalarında retroperitoneal kitle histolojisinin tahmininde FDG-PET'in rolü sınırlıdır ve hastaların değerlendirmesinde BT ve tümör belirteçlerine üstünlüğü gösterilememiştir.

Hastaların yaklaşık %26-62'sinde birinci basamak tedaviyle tam yanıt alınmaktadır. Tam yanıt alınan hastaların tedavisi ise tartışmalıdır. Bu hastalara yakın izlem önerilebileceği gibi kemoterapi öncesi kitle boyutu 3cm'den büyük olan hastalara rezeksiyon da önerilebilir. Rezeksiyon sonucu canlı malign hücre saptanan hastalar için 5 yıllık sağ kalım %45-77 arasındadır. Bu ortamda postoperatif kemoterapinin rolü tartışmalıdır.

Hastaların yaklaşık üçte birinde birden fazla anatomik bölgede rezidü kitle vardır (retroperitoneum, göğüs ve sol supraklaviküler fossa en yaygın olanıdır) ve rezeksiyon yapılacak hastalarda radyolojik olarak gösterilebilen tüm kitleler rezeke edilmelidir. Retroperiton rezidü

hastalık olasılığı en yüksek olan yer olduğu için rezeksiyona RPLND ile başlanmalıdır. RPLND sonucu nekroz ise diğer bölgelerde kalan küçük boyutlu kitlelerin (histolojileri büyük olasılıkla nekroz olacağından) gözlenmesi makul bir seçenektir.

Rezidü kitle rezeksiyon örneklerinde canlı malignite olan hastalar için 5 yıllık sağ kalım %45 ila %77 arasındadır. Bu hastalarda postoperatif kemoterapinin rolü tartışmalıdır. Rezeksiyon sonucu canlı malign hücre saptanan hastalarda en önemli prognostik faktör rezeksiyonun tam yapıp yapılmamasıdır. Rezeksiyon sonrası tedavi planlaması rezeksiyonun başarısı, IGCCCG risk grubu ve canlı malign hücre yüzdesine göre yapılmalıdır. Uygulanacak kemoterapi rejimi üzerinde ise bir fikir birliği yoktur.

### **Seminom Dışı Germ Hücreli Tümörlerde Nüks**

SDGHT hastalarında nüks durumunda uygulanacak tedavi daha önce alınan tedavilere ve nüks lokalizasyonuna bağlıdır. Önceki tedavilerinde hiç kemoterapi almamış olan hastalar kemoterapi almış olanlara göre daha iyi bir prognoza sahiptirler.

#### **a) Daha önce kemoterapi almamış hastalar**

Bu grup izlem yapılan KE-I hastalarda ya da RPLND yapılan KE-I/IIA/IIB hastalarda görülen nüksleri kapsar ve sıklıkla ilk iki yılda ortaya çıkar. RPLND sonrası nüks genellikle akciğer ya da mediasten kaynaklıdır.

Bu hastalar süresi ve rejimi IGCCCG risk grubuna göre belirlenen indüksiyon kemoterapisi ile tedavi edilir. İzlem altında olan KE-I hastalarda ortaya çıkan nükslerde indüksiyon kemoterapisi veya RPLND (özellikle orşiektomi patolojisi teratom içeriyorsa) uygulanabilir.

### **b) Daha önce kemoterapi almış hastalarda erken nüks**

Birinci basamak tedavinin tamamlanmasından sonraki ilk iki yıl içinde ortaya çıkan nüks erken, iki yıldan sonra ortaya çıkan ise geç olarak adlandırılır. Erken nüks grubundaki hastaları birinci basamak tedaviye tam yanıt alınamayan veya tam yanıt alınıp 6 ay içinde nüks gelişen (inkomplet cevapçılar) hastalar oluşturur. İnkompakt cevapçılar kötü prognoza sahiptirler.

Cis-platin tabanlı kurtarma kemoterapisi, birinci basamak kemoterapi sonrası nüks eden hastaların yaklaşık %50'sinde uzun süreli remisyona sağlar. Ancak sonuçlar çok sayıda prognostik faktörden etkilenmektedir.

Uygulanacak kemoterapi cis-platin ve ifosfamid'e etoposid (PEI/VIP), paklitaksel (TIP) veya gemcitabin (GIP) eklenmesi ile oluşturulan üçlü tedavi rejiminin dört kür verilmesidir. Bu rejimlerin karşılaştırıldığı randomize bir çalışma hali hazırda bulunmamaktadır.

İkinci basamak kemoterapiden sonra nüks görülen hastalara gemcitabin, paklitaksel, oksaliplatin, ve irinotecan farklı kombinasyonlarda ve yüksek dozlarda uygulanabilir.

### **c) Kurtarma kemoterapisi sonrası rezidüel kitlenin tedavisi**

Kurtarma kemoterapisine serolojik olarak tam cevap veren rezidü kitleler cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Ancak rezidü kitlelerin tam rezeksiyonu hastaların yalnızca %56-72 sinde mümkün olmaktadır. Bu oran primer kemoterapi sonrası rezeksiyon yapılan hastalarda %85'in üstündedir. Kurtarma kemoterapisi sonrası yapılan rezeksiyonların histolojileri de farklılık gösterir ve daha yüksek oranlarda canlı malign hücre (%53) ve daha düşük oranda nekroz (%26) ve teratom (%21) görülür.

Kurtarma kemoterapisi sonrası canlı malign hücre görülen hastalar kötü prognoza sahiptir-

ler ve sağ kalım oranları cerrahi sonrası yapılan kemoterapiyle de düzelmemektedir.

### **d) Daha önce kemoterapi almış hastalarda geç nüks**

Birinci basamak kemoterapiden iki yıl veya daha uzun bir süre sonunda ortaya çıkan nüks geç dönem nüks olarak tanımlanır ve hastaların yaklaşık %3'ünde görülür. Özellikle tümör belirteçleri normal olan hastalarda geç dönem nüks ortaya çıktığında tanının biyopsiyle doğrulanması önerilir. Geç dönem nüks histopatolojik olarak 3 farklı şekilde görülebilir: canlı malign hücre (%54-88; en sık yolk sac tümörü), teratom (%12-18) ve malign transformasyon (%10-20; en sık adenokarsinom).

Geç dönem nüks genellikle tek bir anatomik bölgede gözlenir. Bu bölge olguların %50-72'sinde retroperitondur. Ayrıca akciğer (%17), mediasten (%9), boyun (%7) ve pelviste de (%4) görülebilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde AFP ve %25'inde beta-hCG seviyeleri yükselmiştir. Eğer nüksün tek göstergesi yükselmiş serum tümör belirteçleri ise hastalık radyolojik olarak görüntülenebilir bir boyuta gelene kadar yakından takip edilmelidir.

Geç dönem nüks genel olarak erken döneme göre daha kötü bir prognoza sahiptirler. En iyi yanıt TIP rejimi ile elde edilmiş olsa da yüksek kemoterapi direnci nedeniyle bu hastalarda tedavinin başarısı tam bir cerrahi rezeksiyon yapılmasına bağlıdır. Görüntülenebilen tüm kitlelerin çıkartılması için uygulanacak agresif bir cerrahi, ya primer tedavi olarak ya da kemoterapi sonrası kitleler küçüldükten sonraki dönemde en uygun yaklaşım olacaktır.

### **Beyin Metastazları**

Testis tümörlerinde beyin metastazları sıklıkla koryokarsinomla ilişkilidir ve hCG seviyesi oldukça yüksek olan hastalarda şüphelenilmeli-

TABLO 2. SDGHT hastalarında tedavi algoritması

KE-I		KE-II/III		
		İyi	Orta	Kötü
Birinci Basamak	Vasküler invazyon varsa - Tercih edilen: • İzlem - Alternatif: • BEP x1/2 • RPLND Vasküler invazyon yoksa - Tercih edilen: • BEP x1/2 • İzlem - Alternatif: • RPLND	BEPx3 EPx4 RPLND (Belirteç negatif KE-IIA)	BEPx4 VIPx4	BEPx4 VIPx4
Rezidü Hastalık		- <1cm lezyonlarda gözlem - >1cm lezyonlarda rezeksiyon		
Nüks	İzlem/RPLND sonrası: - BEPx3/4 - Tek lezyonun rezeksiyonu Kemoterapi sonrası: - Kurtarma kemoterapisi - Tek lezyonun rezeksiyonu	- Kurtarma kemoterapisi - Lokalize lezyonlarda radyoterapi - Rezeke edilebilir tek lezyonların rezeksiyonu		

dir. Koryokarsinomlar oldukça vasküler tümörler olduğundan kemoterapi esnasında kanama görülebilir Kanama sonrası mortalite oranları %4-10 olarak bildirilmektedir.

Tanı anında beyin tutulumu olan hastalar, tedavi sonrası beyinde nüks görülen hastalara göre daha iyi prognoza sahiptirler.

Beyin metastazlarının tedavisi için en uygun olarak nitelendirilebilecek bir yöntem olmamakla birlikte mevcut seçenekler kemoterapi, cerrahi rezeksiyon, tüm beyin radyoterapi ve stereotaktik radyo-cerrahidir. Hastalara çoğunlukla multimodal tedavi uygulanmaktadır.

Testis tümörü tanısı konulduğu anda beyin metastazı da olan hastalara BEPx4 kemoterapisi ve sonrasında rezidü kitlenin cerrahi rezeksiyonu önerilmektedir. Primer kemoterapi sonrası takiplerinde beyinde nüks görülen hastalar ise ikinci basamak kemoterapiyi takiben rezeksiyon ve/veya radyoterapi ile tedavi edilmelidirler.

## KAYNAKLAR

1. Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS: Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 640-647
2. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al: Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1354-1365
3. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman MW, Ribot JG, et al: Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: pp. 4370-4378
4. Beard CJ, Travis LB, Chen MH, Arvold ND, Nguyen PL, Martin NE, et al: Outcomes in stage I testicular seminoma: a population-based study of 9193 patients. *Cancer* 2013; 119: 2771-2777
5. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al: Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4448-4452
6. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Sáenz A, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and

- selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 867-872
7. Choo R, Thomas G, Woo T, Lee D, Kong B, Iscoe N, et al: Long-term outcome of postorchietomy surveillance for stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 736-740
  8. Mead GM, Fossa SD, Oliver RT, Joffe JK, Huddart RA, Roberts JT, et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst*, 2011; 103: 241-249
  9. Melchior D, Hammer P, Fimmers R, Schüller H, Albers P. Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. *Anticancer Res*, 2001; 21: 2989-2993
  10. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, Bremnes RM, Langberg CW, Laurell A, et al: Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish Norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol* 2011; 29: 719-725
  11. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol*, 2003; 21: 1101-1106
  12. Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Jewett MA, Sturgeon JF, Tew-George B, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol*, 2004; 45: 754-759
  13. Zagars GK, Pollack A: Radiotherapy for stage II testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 643-649
  14. Chung PW, Warde PR, Panzarella T, Bayley AJ, Catton CN, Milosevic MF, et al: Appropriate radiation volume for stage IIA/B testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 746-748
  15. Patterson H, Norman AR, Mitra SS, Nicholls J, Fisher C, Dearnaley DP, et al: Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone. *Radiother Oncol* 2001; 59: 5-11
  16. Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Jewett MA, Sturgeon JF, Tew-George B, et al: Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol* 2004; 45: 754-760
  17. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Guma J, Sastre J, López Brea M, Arranz JA, et al: Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5416-5421
  18. Gholam D, Fizazi K, Terrier-Lacombe MJ, Jan P, Culine S, Theodore C: Advanced seminoma—treatment results and prognostic factors for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy and for patients with recurrent disease: a single-institution experience in 145 patients. *Cancer* 2003; 98: 745-752
  19. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Stenning S, Hartmann JT, Horwich A, Clemm C, et al: Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. *Br J Cancer* 2004; 91: 683-687
  20. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, Heelan R, Bajorin DF, Mencil P, et al: Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* 1997; 157: 860-862
  21. Flechon A, Bompas E, Biron P, Droz JP: Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. *J Urol* 2002; 168: 1975-1979
  22. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, et al: 2-18 Fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1034-1039
  23. Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich BC, Bihrlé R, Johnson C, Donohue JP: Is post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? *J Urol* 2003; 169: 2126-2128
  24. George DW, Foster RS, Hromas RA, Robertson KA, Vance GH, Ulbright TM, et al: Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 113-122
  25. Ronnen EA, Kondagunta GV, Bacik J, Marion S, Bajorin DF, Sheinfeld J, et al: Incidence of late-relapse germ cell tumor and outcome to salvage chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6999-7004
  26. Sharp DS, Carver BS, Eggner SE, Kondagunta GV, Motzer RJ, Bosl GJ, et al: Clinical outcome and predictors of survival in late relapse of germ cell tumor. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5524-5529
  27. Dieckmann KP, Albers P, Classen J, De Wit M, Pichlmeier U, Rick O, et al: Late relapse of testicular germ cell neoplasms: a descriptive analysis of 122 cases. *J Urol* 2005; 173: 824-829
  28. Nichols CR, Roth B, Albers P, Einhorn LH, Foster R, Daneshmand S, et al. Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. *J Clin Oncol*, 2013; 31: 3490-3493
  29. Tarin TV, Sonn G, and Shinghal R: Estimating the risk of cancer associated with imaging related radiation during surveillance for stage I testicular cancer using computerized tomography. *J Urol* 2009; 181: 627-632
  30. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A, et al: Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ

- cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2122-2128
31. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, Murray N, Daneshmand S, Gleave M, et al: Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol* 2010; 21: 1296-1301
  32. Albers P, Siener R, Krega S, Schmelz HU, Dieckmann KP, Heidenreich A, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 2966-2972
  33. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, Kliesch S, Kohrmann KU, Krega S, et al. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol*, 2003; 169: 1710-1714
  34. Chevreau C, Mazerolles C, Soulié M, Gaspard MH, Mourey L, Bujan L, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol*, 2004; 46: 209-215
  35. Maroto P, García del Muro X, Aparicio J, Paz-Ares L, Arranz JA, Guma J, et al. Multicentre risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol*, 2005; 16: 1915-1920
  36. Tandstad T, Cohn-Cedermark G, Dahl O, Stierner U, Cavallin-Stahl E, Bremnes RM, et al. Long-term follow-up after risk-adapted treatment in clinical stage 1 (CS1) nonseminomatous germ-cell testicular cancer (NSGCT) implementing adjuvant CVB chemotherapy. A SWENOTECA study. *Ann Oncol*, 2010; 21: 1858-1863
  37. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L: RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol*, 2000; 37: 582-594
  38. Schmol HJ, Jordan K, Huddart R, Pes MP, Horwich A, Fizazi K, et al: Testicular non-seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20: 89-96
  39. Krega S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al: European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008; 53: 497-513
  40. Carver BS, Serio AM, Bajorin D, Motzer RJ, Stasi J, Bosl GJ, et al: Improved clinical outcome in recent years for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5603-5608
  41. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, Chen I, Salvioni R, Hartmann JT, et al: Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol* 2008; 19: 259-264
  42. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Théodore C, Chevreau C, Geoffrois L, et al: Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007; 18: 917-924
  43. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, et al: Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 247-256
  44. Fizazi K, Gravis G, Flechon A, Geoffrois L, Chevreau C, Laguerre B, et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. *Ann Oncol*, 2014; 25: 987-991
  45. De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, Testore F, Burattini L, Fornarini G, et al: Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. *Eur Urol* 2006; 50: 1032-1038
  46. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, Mayer F, Hartmann JT, Waller CF, et al: Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2008; 19: 448-453
  47. Nicolai N, Necchi A, Gianni L, Piva L, BIASONI D, Torelli T, et al: Long-term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ-cell tumours. *BJU Int* 2009; 104: 340-346
  48. Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F, Mayer F, Waller CF, Hartmann JT, et al: Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery

in patients with cisplatin-refractory and/or multiply relapsed germ cell tumors. *Eur Urol* 2011; 60: 850-855

49. Veenstra CM, Vaughn DJ: Third-line chemotherapy and novel agents for metastatic germ cell tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25: 577-591
50. Eggener SE, Carver BS, Loeb S, Kondagunta GV, Bosl GJ, Sheinfeld J: Pathologic findings and clinical

outcome of patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection after multiple chemotherapy regimens for metastatic testicular germ cell tumors. *Cancer* 2007; 109: 528-535

51. Gremmer R, Schroder ML, Ten Huinink WW, et al: Successful management of brain metastasis from malignant germ cell tumours with standard induction chemotherapy. *J Neurooncol* 2008; 90: 335-339

# Testis Tümörleri: Adjuvan Tedavi Sonrası Değerlendirme ve Takip

# 42

Mustafa KADIHASANOĞLU, Emin ÖZBEK

## Giriş

Testis tümörleri 20-35 yaş arası erkeklerde en sık görülen kanser olup her yıl 30.000 kişide bir kişiyi etkilemektedir. Bu hastalarda germ hücreli tümörler (GHT) çoğunluktadır. GHT'lerin iki komponentini meydana getiren seminom ve non-seminom testis kanserlerin tedavisinde önemli gelişmeler ve değişimler yaşanmaktadır. Tüm GHT hastaları için tartışmasız ilk yaklaşımı temsil eden radikal orkişektomi tanıyı ve primer tümörün kontrolünü sağlamaktadır. Yapılacak dikkatli histopatolojik inceleme ile sıklık sırasına göre; seminom, embriyonel karsinom, teratom, yolk sak tümör ve koryokarsinom ile karşılaşılmaktadır. Yaklaşık hastaların %40'ında bu tümörlerin kombinasyonu ile de karşılaşılmaktadır. Güncel Avrupa kayıtları incelendiğinde bu hastaların %61-78'inin evre-I hastalıkta yakalandıkları görülmektedir. Sispla-

tin bazlı kemoterapiler ve radyoterapinin daha düşük morbidite ile uygulanabilir hale gelmesi ve risk sınıflandırmasına göre uyarlanmış takip programları bu hastalara pekçok tedavi seçeneği sunmaktadır.

Testis tümürlü hastalar, histolojik tanılarına, evrelerine ve aldıkları tedaviye göre farklı programlarda takip edilmelidirler. Takip planlaması yapılırken tedavi sonrası hastalığın nerede relaps göstereceği göz önüne alınmalıdır. Bunun dışında takipte kullanılacak tanısal yöntemlerin sağlayacağı faydaların yanında hastalarda neden olabilecekleri morbiditelere de dikkat etmek gereklidir. Genel olarak testis tümürlü hastaların takibinde fizik muayene, serum tümör belirteçleri, akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılmaktadır.

Testis tümürlü hastalarda relapslar çoğunlukla ilk 2 yıl içinde görüldüğünden bu süre

içinde daha sıkı takip önerilmektedir. Fakat uzun dönemde de relapslar olabileceği için takip programları 5 yıla kadar uzatılabilmektedir. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinin yanı sıra uygulanan adjuvan tedavilerin hastalarda neden olabileceği enfeksiyonlar, kardiyovasküler, endokrinolojik vesisplatin tedavilerinin neden olabileceği solunumsal hastalıklar ve sekonder maligniteler sebebiyle bu hastaların daha uzun süre takip edilmeleri de önerilmektedir. Günümüzde Avrupa Üroloji Derneği ve *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* tarafından önerilmiş takip programları kullanılmaktadır.

## 1. Seminom

Seminomlu hastaların yaklaşık %80'ine evre-I ve geriye kalanına da evre-II'de tanı konulmaktadır. Bu hastalar için cerrahi sonrasında izlem yapılabileceği gibi radyoterapi ve karboplatin içerikli kemoterapi en çok uygulanan adjuvan tedavi seçenekleridir. Seminomlarda tanı sırasında hCG yüksekliği %30 oranında olduğu için takipte serum tümör belirteçleri güvenilir değildir.

### 1.1. Adjuvan Radyoterapi Sonrası Değerlendirme ve Takip:

Radyoterapiye karşı oldukça duyarlı olan seminomlar için adjuvan olarak paraaortik veya paraaortik ve ipsilateral iliak lenf nodlarına uygulanacak toplam 20-24 Gy radyoterapiyle relaps oranları %1-3'e inmektedir. Supradyaframatik lenf nodlarının ışınlanmasının evre-I seminomlarda endikasyonu bulunmamaktadır.

Evre-I seminom için optimal radyoterapi dozu kesin olarak tanımlanmamıştır. Çoğu merkezde 10-15 günlük fraksiyonlarda 20-30 Gy ışınlama uygulanmaktadır. Uygulanan radyoterapi dozlarının karşılaştırıldığı çok merkezli ve randomize bir çalışmada paraaortik lenf nodlarının 20 veya 30 Gy ile ışınlanmasının rekürrens

oranları açısından herhangi bir fark meydana getirmediği tespit edilmiştir. Sağ kalım oranları 5-10 yılda %90'nın üzerindedir. Relapslar genelde ilk 18 ayda tespit edilmekte ve çoğunlukla supradyaframatik lenf nodları, akciğer, mediasten ve kemiklerdir. Radyoterapi kaynaklı uzun dönem şiddetli toksisite oranı da %2'nin altındadır. Orta derecede kronik gastrointestinal yan etkiler hastaların yaklaşık %5'inde görülürken orta derecede akut gastrointestinal yan etkiler hastaların yaklaşık %60'ında meydana gelmektedir. Adjuvan radyoterapiyle ilgili ana problem radyasyonun neden olabileceği sekonder non-germ hücreli malignite riskindeki artıştır. Bu nedenle 40 yaş altındaki genç hastalarda radyoterapi kullanılmamaya çalışılmalıdır. Diğer testisi radyoterapi sırasında korumak için skrotuma koruyucu koymak bir önlem olabilir.

Evre-IIA ve B hastaların adjuvan tedavisinde kullanılan radyoterapinin %9-24 arasında relaps oranları mevcuttur. Uzun dönem morbidite verileri biriktikçe adjuvan radyoterapinin kardiyovasküler ve sekonder maligniteler açısından yüksek risk taşıdığı görülmüştür. Evre-IIA hastalara 30 Gy ve evre-IIB hastalara 36 Gy radyoterapi uygulanır. Evre-I ile karşılaştırıldığında ışınlama sahası paraaortik lenf nodlarından ipsilateral iliak lenf nodlarına doğru genişleme gösterir. Evre-IIB hastalarda ışınlama sahasının lateral sınırları 1-1,5 cm'lik güvenlik marjiniyle birlikte metastatik lenf nodlarını da içermelidir. Bu sayede evre-IIA hastalarda %92 ve evre-IIB hastalarda da %90 oranında relapsız sağ kalım elde edilir. Genel sağ kalım oranı neredeyse %100'dür. Işınlama dozunun 27 Gy'e düşürülmesi durumunda %11'lik bir relaps oranıyla karşılaşılar.

### 1.2. Adjuvan Kemoterapi Sonrası Değerlendirme ve Takip:

Evre-I seminomlarda karboplatin içerikli kemoterapi etkin bir alternatif tedavi seçeneğidir.



**TABLO 1.** Evre-I seminomlu hastalarda orşiektomi sonrasında izlem, adjuvan radyoterapi ve kemoterapi sonrasında tavsiye edilen minimum takip programı. (BT: Bilgisayarlı tomografi)

Prosedür	Yıl		
	1	2	3-5
<i>Fizik muayene</i>	3 defa	3 defa	Yılda 1
<i>Serum tümör belirteçleri</i>	3 defa	3 defa	Yılda 1
<i>Akciğer grafisi</i>	2 defa	2 defa	
<i>Abdominopelvik BT</i>	2 defa	2 defa	36. ve 60. aylarda

*Medical Research Council (MRC)* ve *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* ortak çalışmalarında tek siklus karboplatin kemoterapisi adjuvan radyoterapiyle karşılaştırılmış ve iki tedavi arasında rekürrens oranı, rekürrense kadar geçen süre ve medyan 4 yıllık takip sonrasında sağ kalım açısından herhangi bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlarla tek siklus adjuvan karboplatinin adjuvan radyoterapi veya izleme alternatif olabileceği söylenebilir. İki siklus karboplatinin relaps oranını %1-3'e kadar düşürebileceği iddia edilmekle beraber daha fazla çalışmaya ve uzun dönem sonuçlara ihtiyaç vardır. Literatürde bildirilen adjuvan kemoterapi sonrası relaps oranları %1,9 ile 4,5 arasında değişmektedir. Genel olarak bakıldığında tedavinin iyi tolere edildiği ve hafif, akut ve orta derecede toksisiteye neden olduğu görülmektedir. Adjuvan kemoterapi alan hastaların adjuvan radyoterapi alanlara göre daha az patolojik uyku ve işten uzak kalma süresine sahip oldukları da bildirilmiştir. Ayrıca bu hasta-

ların %4'ünde akut grade 3-4 hematolojik toksisite izlenmiştir. Geç relapslar ve sağ kalımla ilgili uzun dönem verileri yetersizdir. NCCN kılavuzu, hastaların ilk iki yıl için 6 veya 12 ay sonrasında yıllık olmak üzereanamnez, fizik muayene ve serum tümör belirteçleri ile takip edilmelerini önermektedir. Adjuvan kemoterapi alan 2466 hastayı değerlendiren bir meta-analizde 3 yıldan sonra nadiren relaps geliştiği saptanmıştır. Bu veriler sayesinde NCCN abdominopelvik BT'yi üç yıl boyunca yıllık önermektedir. Akciğer görüntülenmesini ise klinik gereklilik halinde önermektedir. Evre-I seminomlu hastaların Avrupa Üroloji Derneği ve NCCN tarafından oluşturulmuş takip programları **Tablo-1** ve **Tablo-2**'de özetlenmiştir.

Serum tümör belirteçleri yükselmemiş hastalarda iki cm'den küçük retroperitoneal lenf nodu olması evrelemede problem oluşturmaktadır. Bu lenf nodları benign olabileceği gibi metastaz da içerebilirler. Eğer biyopsi yapılmamışsa 8 haftalık gözlem sonrasında yeniden yapılacak değerlendirmeye göre karar verilme-

**TABLO 2.** Evre-I seminomlu hastalarda adjuvan tedavi sonrasında takip programı

Prosedür	Yıl				
	1	2	3	4	5
<i>Hikâye ve fizik muayene</i>	Her 6-12 ayda bir	Her 6-12 ayda bir	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir
<i>Abdominopelvik BT</i>	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	
<i>Akciğer grafisi</i>	Klinik olarak gerektiğinde semptomatik hastalarda kontrastlı akciğer BT				

**TABLO 3.** Evre-IIA ve büyük hacimli olmayan evre-IIB seminomlu hastalarda adjuvan tedavi sonrasında takip

Prosedür	Yıl				
	1	2	3	4	5
<b>Hikâye ve fizik muayene</b>	Her 3 ayda bir	Her 6 ayda bir	Her 6 ayda bir	Her 6 ayda bir	Her 6 ayda bir
<b>Abdominopelvik BT</b>	3. ayda, sonrasında 6-12 ayda bir	Yılda bir	Yılda bir	Klinik olarak gerektiğinde	
<b>Akciğer grafisi</b>	Her 6 ayda bir	Her 6 ayda bir		—	

lidir. Bu hastaların adjuvan kemoterapisinde radyoterapiye alternatif olarak 3 siklus bleomisin, etoposid ve sisplatin veya eğer bleomisin kullanımı için kontrendikasyon varsa 4 siklus etoposid ve sisplatin kullanılır. Adjuvan radyoterapiyle kemoterapiyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Norveç'te yapılmış toplum tabanlı bir çalışmada evre-IIB'li 67 hastada medyan 5,5 yıllık takipte %100 oranında relapsız sağ kalım elde edilmiştir.

Evre-IIC ve III hastalardaysa uygulanacak adjuvan kemoterapi *International Germ Cell Cancer Collaborative Group*'un (IGCCCG) risk sınıflandırmasına göre ayarlanır. İleri evre seminomlu hastalarda tek ajan karboplatin tedavisinin daha düşük sağ kalım sağladığı bilindiğinden üç siklus BEP veya 4 siklus etoposid ve bleomisin tedavisi uygulanabilir.

Adjuvan kemoterapi sonrası bu evredeki hastaların %58-80'ninde radyolojik olarak rezidüel kitle saptanır. Bu kitlelerin de yaklaşık

%50-60'nın ortalama 13-18 ayda spontan olarak rezolüsyona uğradığı bildirilmektedir. Fakat bu kitleler %10 oranında canlı tümör hücreleri de içerebilmektedir. Eğer kitle 3 cm'den büyükse canlı tümör hücresi içerme riski %27-38 iken 3 cm'den küçük olanlarında bu risk %0-4 arasındadır. <sup>18</sup>F-florodeoksiglukoz PET 3 cm'den büyük kitlelerin tespitinde %100 duyarlılık ve %80 özgüllüğe sahiptir. Adjuvan kemoterapi sonrası 4. haftada yapılan değerlendirmede 3 cm'den büyük olup PET negatif olan kitlelerle 3 cm'den küçük kitleler takip edilebilir.

## 2. Non-Seminom:

### Adjuvan Kemoterapi Sonrası Değerlendirme ve Takip:

Evre-I non-seminom germ hücreli testis tümörlerinde orşiektomi sonrası relaps riski %14-48 arasındadır. Kemoterapinin amacı, relaps riskini azaltmak ve hastaların retrope-

**TABLO 4.** Büyük hacimli evre-IIB, evre-IIC ve evre-III seminomlu kemoterapi sonrasında rezidü kitle olmayan veya normal serum tümör belirteçleriyle ≤3 cm rezidü kitlesi olan hastaların takip programı

Prosedür	Yıl				
	1	2	3	4	5
<b>Hikâye ve fizik muayene</b>	Her 2 ayda bir	Her 3 ayda bir	Her 6 ayda bir	Her 6 ayda bir	Yıllık
<b>Abdominopelvik BT</b>	Her 3-6 ayda kontrastlı abdominopelvik BT, sonrasında klinik olarak gerektiğinde PET-BT				
<b>Akciğer grafisi</b>	Her 2 ayda bir	Her 3 ayda bir	Yılda bir		

**TABLO 5.** Evre-I non-seminom hastalarında retroperitoneal lenf nodudiseksiyonu ve adjuvan kemoterapi sonrasında önerilen minimum takip programı

Prosedür	Yıl				
	1	2	3	4-5	6-10
<i>Fizik muayene</i>	4 defa	4 defa	4 defa	Yılda bir	Yılda bir
<i>Serum tümör belirteçleri</i>	4 defa	4 defa	4 defa	Yılda bir	Yılda bir
<i>Akciğer grafisi</i>	2 defa	2 defa	2 defa		
<i>Abdominopelvik BT</i>	1 defa	1 defa	1 def	Yılda bir	

ritoneal lenf nodu diseksiyonu ve indüksiyon kemoterapisini engellemektir. Bu hastalar için bleomisin, etoposid ve sisplatin (BEP) oluşan iki siklus adjuvan kemoterapi 1996'da çok merkezli ve randomize bir çalışmayla uygulanmaya başlanmıştır. Sonrasında da çoğunlukla vasküler invazyon gibi yüksek risk faktörü olan hastalardan elde edilen sonuçlar yayınlanmıştır. Prospektif çalışmalardan birinde medyan 7,9 yıllık takiplerde relaps oranı sadece %2,7 olarak bildirilmiş ve uzun dönem toksisite de çok düşük olarak gözlemlenmiştir. Genel olarak bakıldığında non-seminom testis tümörlerinde uygulanan adjuvan kemoterapi de yaklaşık %3 oranında düşük relaps oranları elde edilebilmektedir. Tek kür BEP kemoterapi rejimiyle retroperitoneal lenf nodudiseksiyonunu karşılaştıran randomize bir çalışmada kemoterapi uygulanan hastalarda relaps oranını %1 olarak saptanmıştır. Kemoterapinin bu faydaları yanında birtakım dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlar retroperitoneal teratomu tedavi etmemesi, hastaları kemorezistan

ve/veya geç relaps durumuyla karşı karşıya bırakması, uzun süre retroperitoneal kitlelerin izlem gereksinimi ve hastaların kemoterapiye ve yan etkilerine maruz kalmalarıdır. Yan etkilerden bahsetmek gerekirse iki kür sisplatin içerikli adjuvan kemoterapinin fertilitiyi ve seksüel fonksiyonları da ciddi biçimde etkilemediği gösterilmiştir. Fakat özellikle genç hastalarda özellikle kardiyovasküler sistem üzerinde uzun dönemde meydana gelebilecek yan etkiler konusunda fikir yürütmek pek mümkün değildir. Tedavi kararı verirken gelecekte karşılaşılabilecek bu tür yan etkileri de düşünmek gerekmektedir.

Avrupa Üroloji Derneği'ne göre evre-I non-seminom testis tümürlü hastaların adjuvan kemoterapi sonrası hastaların takibi **Tablo-5**'de özetlenmiştir. NCCN ise evre-IB non-seminom hastaların izlem ve adjuvan kemoterapi sonrası takip programını ayrı ayrı vermiştir (**Tablo-6**). Bu hastalarda yavaş büyüyen retroperitoneal teratomlara karşı dikkatli olunmalıdır. Fakat bu konuda elimizde yeterli veri olmadığından

**TABLO 6.** Evre-IB non-seminom testis tümörlerinde 1-2 siklusedjuvan kemoterapi sonrası takip programı

Prosedür	Yıl				
	1	2	3	4	5
<i>Hikâye ve fizik muayene</i>	Her 3 ayda bir	Her 3 ayda bir	Her 6 ayda bir	Her 6 ayda bir	Yıllık
<i>Abdominopelvik BT</i>	Yılda bir	Yılda bir	—	—	—
<i>Akciğer grafisi</i>	Her 6-12 ayda bir	Yılda bir	—	—	—

retroperitoneal kitlelerin uzun dönem takibi ve değerlendirilmesi gerekliliği konusunda kesin bir şey söylemek mümkün olmamaktadır. Adjuvan kemoterapi sonrasında geç dönemde görülen ve yavaş büyüyen teratom gelişim riski sebebiyle abdominal BT çekilmesinden imtina edilmemelidir.

Evre-IS, radikal orşiektomi sonrasında klinik ya da radyolojik olarak metastaz kanıtı olmaksızın yükselmiş serum tümör belirteçlerinin varlığıyla belirlenir. Bu hastalara verilecek adjuvan kemoterapi sonrası sağ kalım oranı %90'nın üstündedir.

Evre-II hastalarda tedavi adjuvan kemoterapidir. Fakat serum tümör belirteçlerinde yükselme yoksa retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu veya izlem de uygulanabilir. İzlemdeki hastalarda büyüyen bir kitle görülmesi ve serum tümör belirteçlerinde yükselme olması durumunda metastatik hastaların tedavi algoritması ve IGCCCG risk sınıflandırmasına göre adjuvan kemoterapi uygulamak gerekir.

Evre-IIC ve III hastaların tedavisi IGCCCG risk sınıflandırmasında hangi grupta olduklarına göre değişmektedir. İyi prognoz grubunda olanlara üç siklus BEP tedavisi uygulanır. Bleomisin kontrendike olduğundaysa 4 siklus EP verilebilir. Orta risk grubundaki hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %80 civarındadır. Standart tedavi rejimi 4 siklus BEP'tir. Kötü risk grubu için de standart tedavi 4 siklus BEP'tir. Dört siklus sisplatin, etoposid ve ifosfamid (PEI) aynı etkinlikte olmasına rağmen daha myelotoksiktir. Beş yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları %45-50 arasındadır.

### **Tedavi Nedenli Toksikite** **Kontrolleri ve Tedavileri:**

#### **İkinci Maligniteler:**

İkinci maligniteler testis kanseri tedavisinden sonra görülen en ciddi toksisitedir. Genel po-

pülasyonla karşılaştırıldığında ikinci bir malignite gelişme riski 1,7-3,5 kat daha yüksektir. İkinci hematolojik malignitelerden en sık görüleni akut lösemi olup testis kanseri tedavisinin başlamasından ortalama 10 yıl sonra görülür ve kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda risk daha yüksektir. Testis tümörü nedeniyle tedavi görmüş hastalarda akut lösemi için gözlenen/beklenen oranı 2,6 (%95 CI 2,1-3,2) gibi oldukça yüksektir. Solid ikinci maligniteler ilk olarak tedaviden sonra 10 yıldan uzun bir sürede ortaya çıkar. Testis kanserinin görülme yaşı düştükçe ve takip süresi arttıkça görülme riskleri artar. Radyoterapinin neden olduğu ikinci maligniteler ışınlama sahasının içinde veya yakınındaki kolon, mide, pankreas ve üriner sistem organlarında görünür. Kemoterapinin neden olduğu ikinci kanserlerde sisplatin önemli bir risk faktörüdür. Yapılan güncel bir çalışmada non-seminom testis kanseri için sisplatin içeren kemoterapi almış hastalarda sadece cerrahi tedavi alanlara göre ikinci solidmalignite gelişme riski %40 daha yüksektir.

#### **Pulmoner Toksikite:**

Kemoterapi sırasında ve sonrasında gelişen pulmoner toksisitenin etiyolojisi ve klinik seyri komplekstir. Bleomisin nedenli pnömoni kemoterapi sırasında veya sonrasında başlayabilir ve sonrasında interstisyel pulmoner fibrozise ilerleyebilir. Bleomisin alan hastaların yaklaşık %10'unda interstisyel pulmoner fibrozis gelişir. İntersitisyel pulmoner fibrozis bazı vakalarda ölümcül olabilmektedir. Böbrek fonksiyonları bozuk (GFR<80 ml/dakika), 40 yaşın üstünde, evre-IV hastalığı olan ve kümülatif bleomisin dozunun 300.000 IU'den fazla kullanıldığı hastalarda bleomisin nedenli pnömoni gelişme riski daha yüksektir. 270.000 IU'ya kadar bleomisin alanlarda insidans %0-2 iken 360.000 IU'dan fazla alanlarda %6-18'e yükselmektedir.

Restriktif akciğer hastalığı testis kanseri nedeniyle tedavi görmüş hastaların %8'inde görülmektedir. Özellikle yüksek doz sisplatin veya sisplatin içerikli kemoterapiyle akciğer cerrahisinin beraber uygulandığı hastalarda bu oran daha yüksektir. Yüksek sisplatin dozunun sigara içmenin 2-4 katı daha yüksek risk oluşturduğu gözlenmiştir.

Bleomisine bağlı hipersensitivite pnömöni de oluşabilir. Görülme, doz ilişkili olmayıp tedavinin erken ya da geç döneminde görülebilir. Ani başlangıçlı nefes darlığı, öksürük ve ateş tedavinin ilk dozundan itibaren başlayabilir. Akciğer grafisinde mediastinal ve hiler lenf adenopati sık olup, buzlu cam görünümü de oluşabilir. Kemoterapötiklerle birlikte olan pulmoner toksisiteyi önlemenin en etkili yolu ilacın tedaviden kaldırılmasıdır. Pulse steroidle erken profilaksi bu tabloyu önleyerek morbidite ve mortaliteyi azaltır.

### **Kardiyovasküler Hastalık:**

Testis kanseri nedeniyle tedavi görmüş hastalarda kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranı genel popülasyon göre daha yüksektir. Fatal olan veya olmayan kardiyovasküler hastalık görülme insidansı sisplatin içerikli kemoterapi alanlarda sadece cerrahi alanlara göre daha yüksektir. Mediastinal radyoterapi miyokart infarktüsü riskini 4 kat arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalık gelişim riskinin artmasında radyoterapi veya kemoterapinin neden olduğu endotelial hasar ve metabolik sendroma da neden olan ortak risk faktörlerinin kötüleşmesi sorumlu tutulmaktadır. Sisplatin içerikli kemoterapi obezite, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi riskini arttırmaktadır. Diabetes mellitus da radyoterapiden 20 yıl sonra radyoterapi almamışlara göre daha sık görülmektedir. Kardiyovasküler hastalık için bir başka risk faktörü olan metabolik sendrom da sisplatin içerikli kemoterapi alanlarda %17-34 gibi daha yüksek

prevalans oranları göstermektedir. Sistotoksik ajanların neden olduğu endotelial hasar aterosklerotik süreci başlatıp kardiyovasküler hastalığa neden olabilir. Sisplatin içerikli kemoterapi sonrasında karotis arterinde intima-media kalınlığının arttığı ve endotelial fonksiyon belirteci olan plazma Von Willebrand faktörün, doku tipi plazminojen aktivatörünün, plazminojen aktivatör inhibitörü tip-1'in yükseldiği gösterilmiştir.

Kanser tedavisi nedenli kardiyovasküler hastalık ile ilgili bilgilerin artması, tedavi öncesi kardiyak risklerin belirlenmesi ve tedavinin bunlara göre programlanması, hastaların sıkı takip edilmesi ciddi akut ve kronik olayları sınırlayabilmektedir.

### **Raynaud Benzeri Fenomen:**

Sisplatin kullanımından önce kemoterapi sonrasında görülen Raynaud benzeri fenomene bleomisin neden olduğu düşünülmektedir. Bleomisin bolus infüzyonu devamlı infüzyonuna göre daha yüksek Raynaud benzeri fenomen insidansı ile ilişkilidir. Sisplatinin soğuk nedenli vazospazmları arttırdığına inanılmaktadır. Sisplatin bleomisin ve vinblastin nedenli Raynaud benzeri fenomenin görülmesinden neredeyse iki kat daha sıklıkla sorumludur.

Raynaud benzeri fenomeni önlemek için testis kanseri nedeniyle özellikle kemoterapi görmüş hastalara soğuktan korunmalarının etkili tedavi yöntemi olduğu söylenmelidir.

### **Nörotoksisite:**

Nörotoksisite, tespiti zor ve zaman alan bir problemdir. Beş veya daha fazla siklus kemoterapi almış olanlarda paresteziden rahatsız olan hastaların oranını %46'ya çıkarmaktadır. Bireyler arasında nörotoksisitenin farklı oranlarda görülmesine detoksifiye edici enzim olan glutatyon S-transferaz P1 polimorfizminin neden

olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle parastezi şiddetinin uygulanan platin içerikli kemoterapi dozundan daha çok hastaların yıllar sonra ölçülen serumdaki platin seviyesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Hem motor hem de duyuşal lifler tutulmuş olabildiği periferik nöropati sistemik kemoterapi alan olgularda kan-beyin bariyerinin koruyucu etkisinin olmamasından dolayı daha sık görülmektedir. Duyusal nöropati genellikle hastanın ekstremitelelerinde "çorap ve eldiven" tarzı his kusuru şikayetiyle kendini gösterir. İlerleyici nöropati ağrı, duyu hissinin azalması ve yanma distezisi ile birlikte dir. Derin tendon refleksi kaybı kümülatif toksisitenin bir bulgusudur. Okülomotor, optik, fasyal ya da işitme sinirlerini içine alan geçici kranial nöropatiler gelişebilir. Vinblastin gibi diğere vinka alkaloidleri daha az nörotoksisite göstermekte olup, alt ekstremitelelerde kas ağrısı ve çenede kramp lar görülebilen belirtilerdir. Sisplatinin dorsal gangliyon köklerinde birikimine ikincil özel bir tip nörotoksisite gelişir. Sisplatin hastaların %40 kadarında sisplatinin kesilmesini takiben aylar içerisinde genellikle spontan olarak düzelen "Lhermitte's sing" oluşturur. Fakat gerçek miyelo-pati son derece seyrek dir. Hastaların çoğunda sisplatinin indüklediği nöropatinin düzelmesi yavaştır. Cochrane Veritabanı derlemesinde asetilsistein, amifostin, kalsiyum, magnezyum, dietilditiyokarbamat, glutatyon, Org2766, oksakarbazapin ve vitamin E'nin platin içerikli kemoterapotiklerin nörotoksisite yapıcı etkilerini önlemek ve gidermekte etkili olmadıkları saptanmıştır.

### Ototoksisite:

Ototoksisite, sisplatinin şüphe götürmeyen bir yan etkisi olup muhtemelen kulaktaki diş saçlı hücrelerin zedelenmesi sonucu oluşur. Sisplatin nedeni ototoksisite, tinnitus ve işitme bozukluğu bireyler arasında büyük değışken-

lik göstermektedir. Özellikle 4 mHz üzerindeki sesler etkilenmekte ve uzun yıllar boyunca sürmektedir. İşitme bozukluğu ve tinnitus, sisplatinin tepe konsantrasyonundan daha çok kümülatif dozunun yüksek olmasından dolayı olmaktadır. Çünkü 2 günde 50 mg/m<sup>2</sup> uygulamanın göreceli olasılık oranı (OR) 5,1 iken 5 günde 20 mg/m<sup>2</sup> uygulamanın OR'si 7,3'tür.

### Nefrotoksisite:

Radyoterapi ve sisplatin içerikli kemoterapi testis kaneri tedavisi görenlerin %20-30'unda nefrotoksisiteye neden olmaktadır. Asemptomatik hastaların %30'unda glomerüler filtrasyon oranının düşmektedir. Sisiplatin yetersiz hidrasyonla verildiğinde genellikle akut böbrek yetmezliği oluşur. Bu nedenle izotonik hidrasyonu uygulamak gerekmektedir. Kemoterapi öncesi renal fonksiyon değıerlendirmesiyle böbrek yetmezliği olan hastalarda sisplatin ve bleomisinin dozları ayarlanarak başka yan etkilere neden olması önlenbilir.

### Hipogonadizm:

Kemoterapi almış testis kanseri hastalarında sadece cerrahi uygulanmışlara göre testosteron seviyeleri düşüktür. Düşük testosteron seviyesinin de metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve azalmış pulmoner fonksiyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle herhangi bir kontrendikasyon yoksa testosteron replasmanı düşünölmelidir.

### Yorgunluk:

Kronik yorgunluk dinlenmekle geçmeyen subjektif emosyonel, fiziksel ve/veya kognitif yorgunluk hissinin 6 aydan uzun sürmesidir. Kronik yorgunluk çeken testis kanseri nedeniyle tedavi görmüş hastalarda C-reaktif protein ve interlökin-1 reseptör antagonist seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiş-

tir. Bu veriler kronik yorgunlukla düşük derecede inflamatuvar yanıtın beraber olduğunu göstermektedir. Tedaviden sonra birinci dekattaki kronik yorgunluk oranı %15 iken ikinci dekatta bu oran %27'ye yükselmektedir.

## Sonuç:

Testis tümörü günümüzdeki cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi yöntemleriyle başarılı bir şekilde tedavi edilmekte ve %100'e yakın sağ kalım elde edilebilmektedir. Tedavi başarısının bu kadar yüksek olduğu bir kanserde hastaların etkin biçimde takip edilmeleri sağ kalımı yükseltmenin yanı sıra hayat kalitesini de arttıracaktır. Çünkü sadece hastalığın kontrolünün değil tedavinin neden olduğu ve hastanın hayatı tehdit edebilecek birtakım başka hastalıkların da önceden fark edilmesini ve önlem alınmasını tedavi sonrası uygun değerlendirme ve takip ile sağlayabiliriz.

## KAYNAKLAR:

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark C, Fizazi K, et al. Guidelines on Testicular Cancer 2015 [cited 2017 15.07].
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Testicular Cancer 2017 [cited 2017 15.07]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/testicular.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf).
3. Stephenson AJ, Gilligan TD. Neoplasms of testis. In: A.J. W, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. 2. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1134-72.
4. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999 Apr;17(4):1146. PubMed PMID: 10561173. Epub 1999/11/24. eng.
5. Melchior D, Hammer P, Fimmers R, Schuller H, Albers P. Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. Anticancer research. 2001 Jul-Aug;21(4b):2989-93. PubMed PMID: 11712799. Epub 2001/11/20. eng.
6. Livsey JE, Taylor B, Mobarek N, Cooper RA, Carrington B, Logue JP. Patterns of relapse following radiotherapy for stage I seminoma of the testis: implications for follow-up. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2001;13(4):296-300. PubMed PMID: 11554630. Epub 2001/09/14. eng.
7. Fossa SD, Aass N, Kaalhus O. Radiotherapy for testicular seminoma stage I: treatment results and long-term post-irradiation morbidity in 365 patients. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1989 Feb;16(2):383-8. PubMed PMID: 2921142. Epub 1989/02/01. eng.
8. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005 Feb 20;23(6):1200-8.
9. van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den Belt-Dusebout AW, Noyon R, Eliel MR, van Kerkhoff EH, et al. Second cancer risk following testicular cancer: a follow-up study of 1,909 patients. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1993 Mar;11(3):415-24.
10. Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. Journal of the National Cancer Institute. 1997 Oct 01;89(19):1429-39. PubMed PMID: 9326912. Epub 1997/11/05. eng.
11. Robinson D, Moller H, Horwich A. Mortality and incidence of second cancers following treatment for testicular cancer. British journal of cancer. 2007 Feb 12;96(3):529-33. PubMed PMID: 17262080. PubMed Central PMCID: PMC2360021. Epub 2007/01/31. eng.
12. Bieri S, Rouzaud M, Miralbell R. Seminoma of the testis: is scrotal shielding necessary when radiotherapy is limited to the para-aortic nodes? Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 1999 Mar;50(3):349-53.
13. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman MW, Ribot JG, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007 Oct 01;25(28):4370-8. PubMed PMID: 17906202. Epub 2007/10/02. eng.

14. Horwich A, Fossa SD, Huddart R, Dearnaley DP, Stenning S, Aresu M, et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *British journal of cancer*. 2014 Jan 07;110(1):256-63. PubMed PMID: 24263066. Pubmed Central PMCID: PMC3887279. Epub 2013/11/23. eng.
15. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003 Mar 15;21(6):1101-6. PubMed PMID: 12637477. Epub 2003/03/15. eng.
16. Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Jewett MA, Sturgeon JF, Tew-George B, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *European urology*. 2004 Jun;45(6):754-59; discussion 9-60. PubMed PMID: 15149748. Epub 2004/05/20. eng.
17. Weissbach L. Guidelines for the diagnosis and therapy of testicular cancer and new developments. *Urologia internationalis*. 1999;63(1):46-56. PubMed PMID: 10592490. Epub 1999/12/11. eng.
18. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, Bremnes RM, Langberg CW, Laurell A, et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011 Feb 20;29(6):719-25. PubMed PMID: 21205748. Epub 2011/01/06. eng.
19. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, Joffe JK, Aass N, Coleman R, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011 Mar 10;29(8):957-62. PubMed PMID: 21282539. Epub 2011/02/02. eng.
20. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2005 Jul 23-29;366(9482):293-300. PubMed PMID: 16039331. Epub 2005/07/26. eng.
21. Mead GM, Fossa SD, Oliver RT, Joffe JK, Huddart RA, Roberts JT, et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011 Feb 02;103(3):241-9. PubMed PMID: 21212385. Epub 2011/01/08. eng.
22. Aparicio J, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Saenz A, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2003 Jun;14(6):867-72. PubMed PMID: 12796024. Epub 2003/06/11. eng.
23. Aparicio J, Germa JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Saenz A, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Dec 01;23(34):8717-23. PubMed PMID: 16260698. Epub 2005/11/02. eng.
24. Huddart RA, Joffe JK. Preferred treatment for stage I seminoma: a survey of Canadian radiation oncologists. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2006 Nov;18(9):693-5. PubMed PMID: 17100155. Epub 2006/11/15. eng.
25. Krege S, Kalund G, Otto T, Goepel M, Rubben H. Phase II study: adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. *European urology*. 1997;31(4):405-7. PubMed PMID: 9187898. Epub 1997/01/01. eng.
26. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, Fossa SD, Kaye SB, Horwich AH, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996 Apr;14(4):1106-13. PubMed PMID: 8648364. Epub 1996/04/01. eng.
27. Oliver RT, Raja MA, Ong J, Gallagher CJ. Pilot study to evaluate impact of a policy of adjuvant chemotherapy for high risk stage 1 malignant teratoma on overall relapse rate of stage 1 cancer patients. *The Journal of urology*. 1992 Nov;148(5):1453-5; discussion 5-6. PubMed PMID: 1279211. Epub 1992/11/01. eng.
28. Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel K, Holtl W. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996 Feb;14(2):441-8. PubMed PMID: 8636755. Epub 1996/02/01. eng.
29. Bohlen D, Borner M, Sonntag RW, Fey MF, Studer UE. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. *The Journal of urology*. 1999 Apr;161(4):1148-52. PubMed PMID: 10081858. Epub 1999/03/19. eng.



30. Chevreau C, Mazerolles C, Soulie M, Gaspard MH, Mourey L, Bujan L, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *European urology*. 2004 Aug;46(2):209-14; discussion 14-5. PubMed PMID: 15245815. Epub 2004/07/13. eng.
31. Albers P, Siener R, Krege S, Schmelz HU, Dieckmann KP, Heidenreich A, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Jun 20;26(18):2966-72. PubMed PMID: 18458040. Epub 2008/05/07. eng.
32. Bohlen D, Burkhard FC, Mills R, Sonntag RW, Studer UE. Fertility and sexual function following orchiectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. *The Journal of urology*. 2001 Feb;165(2):441-4. PubMed PMID: 11176393. Epub 2001/02/15. eng.
33. Mortensen MS, Lauritsen J, Kier MG, Bandak M, Appelt AL, Agerbaek M, et al. Late Relapses in Stage I Testicular Cancer Patients on Surveillance. *European urology*. 2016 Aug;70(2):365-71. PubMed PMID: 26996661. Epub 2016/03/22. eng.
34. Culine S, Theodore C, Terrier-Lacombe MJ, Droz JP. Primary chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis and biological disease only after orchiectomy. *The Journal of urology*. 1996 Apr;155(4):1296-8. PubMed PMID: 8632558. Epub 1996/04/01. eng.
35. Baniel J, Roth BJ, Foster RS, Donohue JP. Cost- and risk-benefit considerations in the management of clinical stage I nonseminomatous testicular tumors. *Annals of surgical oncology*. 1996 Jan;3(1):86-93. PubMed PMID: 8770308. Epub 1996/01/01. eng.
36. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 Dec 10;25(35):5597-602. PubMed PMID: 18065732. Epub 2007/12/11. eng.
37. Frohlich MW, Small EJ. Stage II nonseminomatous testis cancer: the roles of primary and adjuvant chemotherapy. *The Urologic clinics of North America*. 1998 Aug;25(3):451-9. PubMed PMID: 9728214. Epub 1998/09/05. eng.
38. Peckham MJ, Hendry WF. Clinical stage II non-seminomatous germ cell testicular tumours. Results of management by primary chemotherapy. *British journal of urology*. 1985 Dec;57(6):763-8. PubMed PMID: 2417652. Epub 1985/12/01. eng.
39. Logothetis CJ, Samuels ML, Selig DE, Johnson DE, Swanson DA, von Eschenbach AC. Primary chemotherapy followed by a selective retroperitoneal lymphadenectomy in the management of clinical stage II testicular carcinoma: a preliminary report. *The Journal of urology*. 1985 Dec;134(6):1127-30. PubMed PMID: 2414470. Epub 1985/12/01. eng.
40. Horwich A, Stenning S. Initial chemotherapy for stage II testicular non-seminoma. *World journal of urology*. 1994;12(3):148-50. PubMed PMID: 7951341. Epub 1994/01/01. eng.
41. de Wit R, Louwerens M, de Mulder PH, Verweij J, Rodenhuis S, Schornagel J. Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-BEP. *International journal of cancer*. 1999 Dec 10;83(6):831-3. PubMed PMID: 10597204. Epub 1999/12/22. eng.
42. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998 Apr;16(4):1287-93. PubMed PMID: 9552027. Epub 1998/04/29. eng.
43. Oldenburg J, Haugnes HS, Fossa SD. What Are the Long-Term Toxicities to Be Controlled and Treated? In: Krege S, editor. *Diagnosis and Management of Testicular Cancer*. İsviçre: Springer; 2015.
44. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Bergfeldt K, Lynch CF, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000 Jul 19;92(14):1165-71. PubMed PMID: 10904090. Epub 2000/07/25. eng.
45. Howard R, Gilbert E, Lynch CF, Hall P, Storm H, Holloway E, et al. Risk of leukemia among survivors of testicular cancer: a population-based study of 42,722 patients. *Annals of epidemiology*. 2008 May;18(5):416-21. PubMed PMID: 18433667. Pubmed Central PMCID: PMC4034178. Epub 2008/04/25. eng.
46. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005 Sep 21;97(18):1354-65. PubMed PMID: 16174857. Epub 2005/09/22. eng.

47. Bokemeyer C, Schmoll HJ. Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995 Jan;13(1):283-92. PubMed PMID: 7799032. Epub 1995/01/01. eng.
48. Wanderas EH, Fossa SD, Tretli S. Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1997 Feb;33(2):253-62. PubMed PMID: 9135497. Epub 1997/02/01. eng.
49. Fung C, Fossa SD, Milano MT, Oldenburg J, Travis LB. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013 Oct 20;31(30):3807-14.
50. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2003 Jan;14(1):91-6.

# Üst Üriner Sistem Tümörleri: İnsidans, Etiyoloji, Risk Faktörleri

# 43

Muharrem BATURU, Mehmet SOLAKHAN, Ömer BAYRAK

Ürotelyal karsinom; üretra, mesane ve üst üriner sistem ürotelyal epitelinden kaynaklanan malign bir hastalıktır. Üst üriner sistem ürotelyal tümörleri (ÜÜST) tüm ürotelyal karsinomları içinde görece nadir gözlenen bir malignitedir. Renal pelvis tümörleri, tüm renal tümörlerin %5-7' sini ve tüm ürotelyal tümörlerin %5-10'unu oluşturur. Üreter tümörleri, renal pelvis tümörlerinin ¼'ü oranında rapor edilmektedir. Üreter tümörleri, %73 oranıyla en sık üreter distal bölümünde, %3 oranıyla en az üreter proksimal bölümünde görülmektedir, üreter orta bölümünde ise %24 oranında saptanmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sık rastlanmakta olup, ortalama görülme yaşı 65' tir. Yüzde 2-5 vakada bilateral gözlenebilmektedir. ÜÜST en sık Balkan ülkelerinde, yaşamın son 3 dekatında, özellikle 68-73 yaş aralığında daha sık tespit edilmiştir. Hastalığın en az bildirildiği yer ise Afrika ülkeleridir. Hastalığa özgü yıllık mortalite "The Surveillance, Epidemiology, and End Results" veri tabanına

göre erkeklerde %4.4, kadınlarda %6.1 olarak bildirilmektedir.

Üst üriner sistem ürotelyal tümörlerinin %90'ını transizyonel hücreli kanserler oluştururken, %7'sini skuamöz hücreli kanserler (SCC), %1'den daha azını adenokarsinomlar oluşturur. Skuamöz hücreli kanserler, kronik inflamasyon ve veya enfeksiyona sekonder, adenokarsinomlar ise genellikle kronik obstrüksiyon, inflamasyon ya da üriner sistem taşlarına sekonder meydana gelmektedir. Fibroepitelyal polip ve nörofibroma gibi benign lezyonlar, nöroendokrin-hematopoetik sistem tümörleri ve sarkomları da üst üriner trakta nadiren gözlenebilir.

Mesane tümörlü hastaların %2-4'ünde, ÜÜST meydana gelebilmektedir. Mesane de multifokal yerleşim, karsinoma insitu, tümörün multifokal yerleşimi, yüksek evre ve dereceli tümörler, üreter orifisinde yerleşik tümörler başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır. ÜÜST olanlarda mesane tümörü gelişme insidansı

ise %30-75 arasında rapor edilmiştir. Mesane rekürrenslerinin birçoğu cerrahi sonraki ilk 2 yıl içinde gerçekleşmektedir. Mesane rekürrensleri için risk faktörleri olarak: tümörün multifokal yerleşimi, yüksek patolojik evre, distal üreterektominin inkomplet yapılması, üreter ve mesanede tümör varlığı sayılabilir. ÜÜST olan hastaların, kontralateral toplayıcı sisteminde tümör oluşumu riski %0.8-5.8 arasında değişebilmektedir. Mesane kanseri varlığı ile bu risk artmaktadır. Yine sistektomiden sonra da ÜÜST görülebilmektedir. Literatürde sıklığı %2-9 arasında değişmekte olup, karsinoma insidansı olan ve distal üreterin tutulduğu vakalar muhtemel risk artabilmektedir.

Üst üriner sistem tümörlerinde sigara ve aromatik aminlere maruziyet majör risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Sigara kullanımı ÜÜST oluşumunu 2-7 kat arttırmaktadır. Sigaraya maruziyet süresi arttıkça ÜÜST oluşum riski daha da artmaktadır. Sigara kullanımı 45 yılın üzerinde olanlarda bu riskin 7.2 kat, sigarayı bırakmış olan kişilerde bile 2 kat arttığı belirtilmektedir. ÜÜST nedeniyle radikal nefroüretrektomi yapılan hastalarda rekürrens ve kanser spesifik mortalite oranları, sigara içenlerde daha yüksek bildirilmektedir. Kahve tüketiminin de bir risk faktörü olarak rol oynayabileceği, günde 7 bardak üstü kahve tüketiminin, riski 1.8 kat arttırabileceği belirtilmektedir. ÜÜST için risk faktörleri risk faktörleri tablo 1’de yer almaktadır.

Boya, tekstil, kauçuk gibi sektörlerde kullanılan benzidin ve  $\beta$ -naphthylamine gibi aromatik aminlere maruziyet ÜÜST oluşumunu arttıran bir diğer majör risk faktörü olup, ortalama 7 yıllık maruziyet hastalık oluşum riskini 8.3 kat arttırmaktadır. Petrol ve plastik kimyasalları, asfalt kimyasalları da risk faktörü olarak belirtilmektedir.

Aristokolik asit, balkan *ülkerlerinde* yetişen yabani *Aristolochia fangchi* ve *Aristolochia clematitis* bitkilerinde bulunmakta olup, p53 gen

**TABLO 1.** Üst üriner sistem tümörleri için risk faktörleri

Sigara
Aromatik aminler
Petrol ve plastik kimyasalları, asfalt kimyasalları
Mesane tümörü
Balkan nefropatisi
Fenasetin kullanımı
Arsenik
Kronik enfeksiyon, enflamasyon
Siklofosfamid
Kalıtım (Hereditör non polipozis kolorektal karsinomu)
Aşırı kahve tüketimi

mutasyonuna neden olmaktadır. Bu bitki tohumuyla kontamine olmuş ekme tüketimiyle ve bitkisel ilaç kullanımıyla interstisyel-epitel dejenerasyonu ile karakterize Balkan endemik nefropatisi gelişebilmektedir. Balkan endemik nefropatisi olanlarda ÜÜST riski yaklaşık 100-200 kat artmakta, sıklıkla düşük dereceli, multifokal ve bilateral ortaya çıkmaktadır.

Fenasetin kullanımı, papiller nekroz ve son dönem böbrek yetmezliğini indükleyerek ÜÜST’ne neden olan risk faktörleri arasında yer almaktadır. Renal papiller nekroz bağımsız bir risk faktörü olarak, fenasetin kullanımıyla beraber ÜÜST gelişime riskini yaklaşık 20 kat arttırmaktadır. Arsenik maruziyeti ve siklofosfamid gibi iyatrojenik faktörler diğer risk faktörleri arasında yer almaktadır. Yüksek miktarda arsenik içeren artezyen suyu kullanımı ile meydana gelebilen, endemik olarak periferik vasküler sorunlara yol açan “Blackfoot Hastalığı”, ÜÜST’ne yol açabilmektedir.

Ailesel yada hereditör ÜÜST, tüm ÜÜST’ nin %10-20’ sini oluşturmaktadır. Ailesel ÜÜST, hereditör non polipozis kolorektal karsinom (HNPCC) (Lynch Sendromu) ile ilişkili olup, HNPCC’ de en sık 3. rapor edilen ekstrakolonik tümördür.

**TABLO 2.** Üst üriner sistem tümörleri için prognostik faktörler

Kas invazyonu
Tümör evresi ve derecesi
Eş zamanlı karsinoma insitu varlığı
Perinöral invazyon
Lenfovasküler invazyon
Renal hiler doku invazyonu
Renal parankimal invazyonu
Karsinoma insitu varlığı

ÜÜST'nde en önemli prognostik faktörler tümörün evresi ve derecesi, kas invaziv tümör varlığı, lenfovasküler invazyon, renal hiler doku invazyonu, renal parankimal invazyon, multifokalite ve perinöral invazyondur (Tablo 2). Tümör lokalizasyonu prognozu etkilemekte olup, renal pelvis yerleşimli tümörler, ureter tümörlerine göre daha iyi seyir göstermektedir. Bu durumun sebebi olarak; renal parankimin, renal pelvis yerleşimli tümörler için iyi bir bariyer oluşturmasıyla ilişkilendirilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Hashimoto T, Nakashima J, Kashima T, Hirasawa Y, Shimodaira K, Gondo T, et al. Clinical significance of preoperative renal function and gross hematuria for intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Int J Urol*. doi: 10.1111/iju.13256 (in press).
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66: 271-89.
3. Adayener C, Erden D, Şenkul T, Karademir K, Baykal K, İşeri C. Sigara içme alışkanlığının mesane tümörü prognozu üzerindeki etkisi: Kontrollü bir çalışma. *Türk Üroloji Dergisi*. 2003; 29: 22-6.
4. Carroll PR. Urothelial carcinoma: Cancers of the bladder, ureter and renal pelvis; in Tanagho AE, McAninch JW (eds): *Smith's General Urology*, Chapter 21, p355-378; 15th Edition, McGrawHill, 2000.
5. Smith AK, Matin SF, Jarrett TW. Urothelial Tumors of the upper urinary tract and ureter. *Campbell-Walsh Urology*, Chapter 58, p1365-1402; Eleventh Edition, 2016.
6. Soria F, Shariat SF, Lerner SP, Fritsche HM, Rink M, Kassouf W, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol*. doi: 10.1007/s00345-016-1928-x (in press).
7. National Cancer Institute. The Surveillance, Epidemiology, and End Results. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1973\\_1996/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1973_1996/).
8. Kaplan M. Üst üriner sistem transizyonel hücreli karsinomu. *Türk Üroloji Yeterlilik Kurulları Sınavı, V. Hazırlık Kursu. Ders Notları Kitabı*. Ankara, 2008. pp.171-176.
9. Yıldırım A. Üst üriner sistem transizyonel hücreli karsinomu. *Türk Üroloji Yeterlilik Kurulları Sınavı, 8. Dönem Sınavı Hazırlık Kursu. Ders Notları Kitabı*. Ankara, 2010. pp.283-290
10. Clark PE, Stree SB: Endourologic management of upper tract transitional cell carcinoma. Lesson 16, volume XVIII, AUA update series, 1999
11. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int*. 2009; 104: 1436-40.
12. Rink M, Xylinas E, Margulis V, Cha EK, Ehdai B, Raman JD, et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2013; 63: 1082-90.
13. Roupřet M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. 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.



# Üst Üriner Sistem Ürotelyal Tümörleri: Klinik Görünüm, Tanı ve Evreleme

# 44

Gökhan SÖNMEZ, Abdullah DEMİRTAŞ

## KLİNİK GÖRÜNÜM VE TANI

### A) Semptom ve Bulgular

Üst sistem ürotelyal tümörlerinde en sık semptom gros ya da mikroskopik hematüridir. Olguların yaklaşık üçte birlik kısmında yan ağrısı mevcuttur. Kilo kaybı, iştahsızlık, ateş gibi bazı sistemik semptomlar genellikle metastatik hastalık ile ilişkilidir.

Fizik muayenede genellikle belirgin bir semptom bulunamazken, olguların %10-20'sinde flank bölgede palpe edilebilen kitle tespit edilebilir.

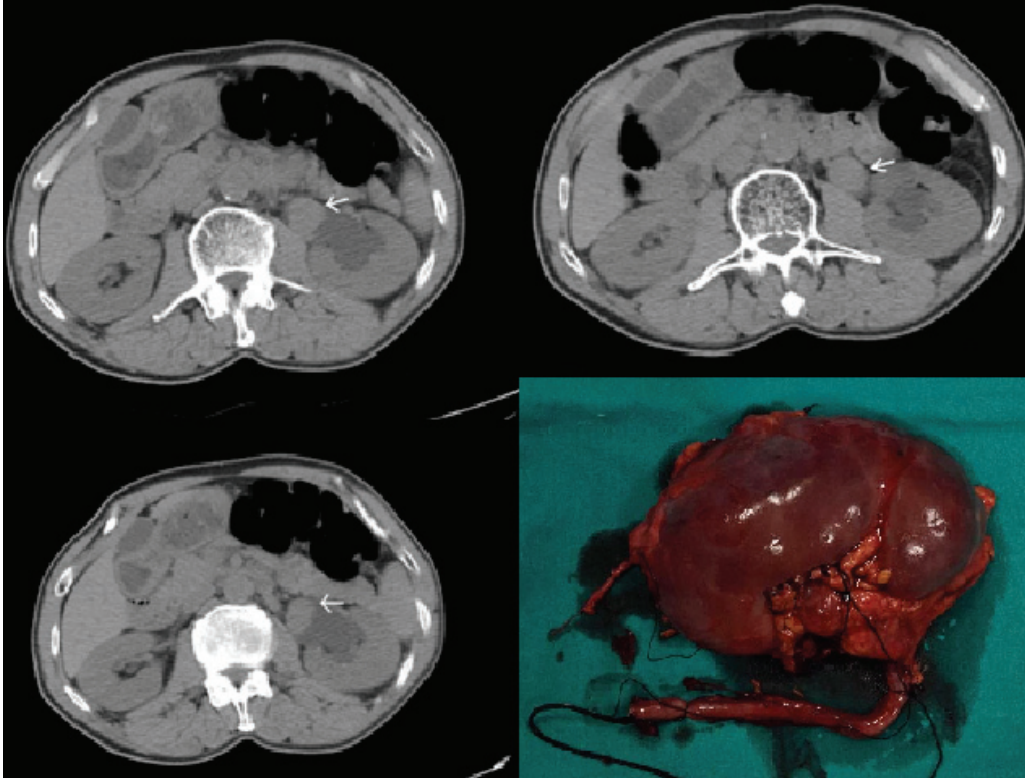
### B) Tanı:

Hastalar ilk kez üst üriner sistem tümörüne bağlı semptom ve bulgular nedeni ile tanı alabilecekleri gibi, mesane tümörü nedeniyle izlemde olan hastaların bir kısmında yapılan radyolojik değerlendirmeler sonucunda da saptanabilirler.

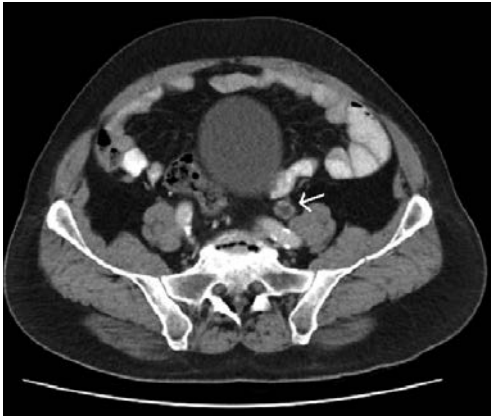
- **1. Hemogram:** Hastalarda mikroskopik veya makroskopik hematüriye bağlı olarak hemoglobin düşüklüğü tespit edilebilir.
- **2. Tam İdrar Tetkiki:** Hematürisi olan hastalarda idrar mikroskopisinde kan hücreleri tespit edilebilir.
- **3. Görüntüleme:**

**a. Bilgisayarlı Tomografi Ürografi:** Üst üriner sistem ürotelyal tümörlerinde (ÜÜSÜT) tanı değeri en yüksek görüntüleme aracı bilgisayarlı tomografi ürografidir. Güncel kılavuzlara göre bu tekniğin duyarlılık 0.67-1.0 iken, özgüllük 0.93-0.99 değerlerindedir. Lezyon küçüldükçe duyarlılık ve özgüllük azalmaktadır. Bu nedenle düz olarak ve yüzeyden kabarıklık olmadan yerleşmiş lezyonların tanısı bu şekilde oldukça zorlaşmaktadır.

İntravenöz kontrast madde verilmesi sonrası alınan görüntüler ile renal toplayıcı sistem, üreterler ve mesane net olarak değerlendirilebilmektedir. Hastalığa ikincil gelişen hidronef-



**Resim 1.** Sol renal pelviste tümörü olan hastanın çekilen kontrastsız bilgisayarlı tomografi görüntüsü ve nefroureterektomi materyali makroskopik görüntüsü. Radyoloji raporu: Çekim alanına giren sol renal pelvisten başlayarak UP bileşkeye doğru ilerleyen yumuşak doku görüntüsü izlenmektedir (Üst üriner sistem tümörü?). Şüpheli alan ok işareti ile gösterilmiştir.

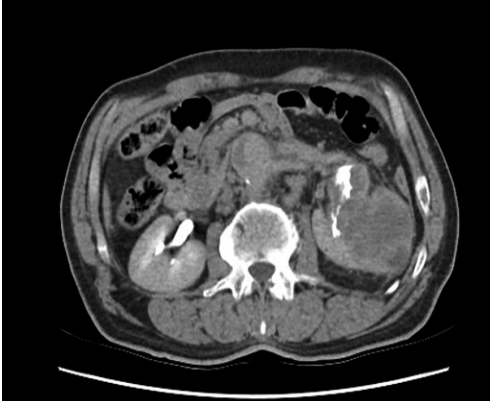


**Resim 2.** Kontrastlı bilgisayarlı tomografi raporu: sol üreter distal kısım duvarında kalınlaşma şeklinde dikkat çeken ve kontrast tutan alan (ürotelyal karsinom?). Patolojisi düşük dereceli ürotelyal karsinom olarak raporlanmıştır.

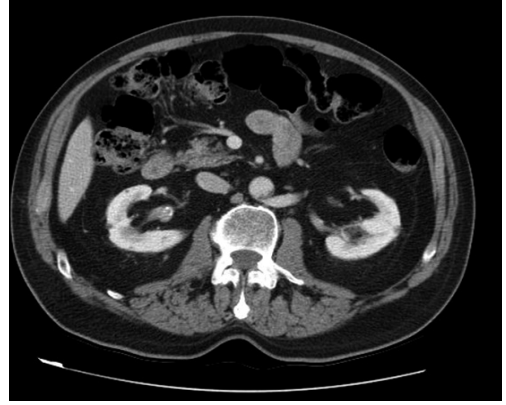
roz ise ilerlemiş hastalığın ve kötü onkolojik sonuçların belirtisi olabilmektedir. Tespit edilen büyük lenf nodları ise hastalığın büyük oranda metastatik olduğunun göstergesidir.

**b. Magnetik Rezonans Imaging (MRI):** MRI, iyonize kontrast madde veya radyasyon kontrendikasyonu olan ve bilgisayarlı tomografi çekimi için uygun olmayan hastalarda kullanılacak bir görüntüleme yöntemidir (**Resim-4**). Sensitivitesi 2 cm'den küçük tümörlerde 0.75 olarak bildirilmektedir. Gadolinium içerikli kontrast madde kullanılarak yapılan çekimler özellikle kreatinin klirensi 30 ml/dakika'nın altında olan hastalarda nefrojenik sistemik





A



B

**Resim 3.** Bilgisayarlı tomografi ürografi görüntüleri. A) Sol renal pelvis üreter birleşim yerinde dolum defekti veren lezyon (patolojisi düşük dereceli ürotelyal karsinom olarak raporlanmıştır). B) Sağ renal pelviste 18x14 mm ölçülerinde ve ürogram fazında dolum defektine neden olan lezyon.

fibrozis açısında önemli risk oluşturmaktadır. Aksi bir durum olmadıkça bilgisayarlı tomografi ürografi, MR görüntülemeye göre ÜÜSÜT tanısında daha sık kullanılan ve daha değerli bir görüntüleme yöntemi gibi görünmektedir.

▪ **4. Sistoskopi ve Üriner Sitoloji:** Sistoskopide mesane veya prostatik üretrada tümör veya karsinoma in situ (CIS) tespit edilmemiş



**Resim 4.** Üst üriner sistem ürotelyal karsinoma MRI incelemede görüntüsü. MRI radyoloji raporu: Sol renal toplayıcı sistemde T2A görüntülerde hipointens izlenen ve dolum defektine neden olan alan (ok işareti ile gösterilmiştir).

hastalarda pozitif idrar sitolojisi tanısal değere sahip olabilmektedir. Buna rağmen ÜÜSÜT tanısında mesane kanserli hastalara göre daha az sensitiftir ve bu hastalarda her zaman renal toplayıcı sistem CIS'ları için uyarıcı değildir.

Retrograd üreteropyelografi (RGP)'de ÜÜSÜT tanısında bir seçenek olabilir (**Resim-5**). Ancak akılda bulundurulması gereken bir husus, hastadan selektif üreter veya renal pelvis sitolojisi alınacaksa RGP çekim işleminden önce sitolojinin alınması, kontrast maddeye bağlı olası yanlış sitoloji sonuçlarının önüne geçektir.

▪ **5. Tanısal Üreteroskopi:** Fleksible üreteroskop üreterin ve renal toplayıcı sistemin görüntülenmesi ve gerekli ise biyopsi alınması için kullanılabilir. Öyle ki, genellikle az miktarda örnek alınabilmesine rağmen tanısal üreteroskopi ile, %90 civarında doğru tümör derecelendirmesi ve düşük yanlış negatiflik oranları yakalanabilmektedir. Üreteroskopi aynı zamanda CIS şüphesi olan hastalarda renal toplayıcı sistemden selektif idrar sitolojisi alınmasına da olanak sağlamaktadır.

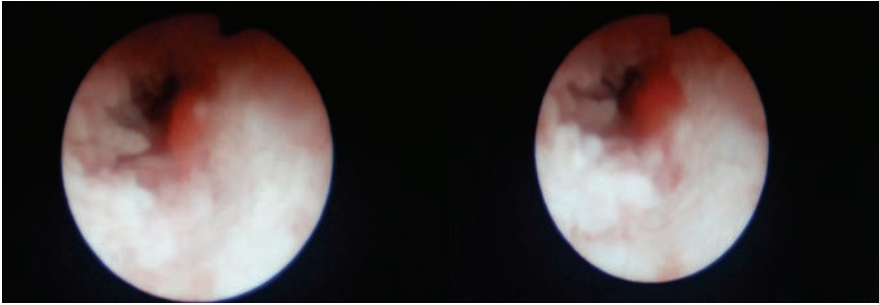


**Resim 5.** Resim-1'de BT görüntüleri ve makroskopisi izlenen hastanın ameliyat öncesi çekilen retrograd pyelografi (RGP) görüntülerinde renal pelvisteki dolunluk defektleri izlenmektedir.

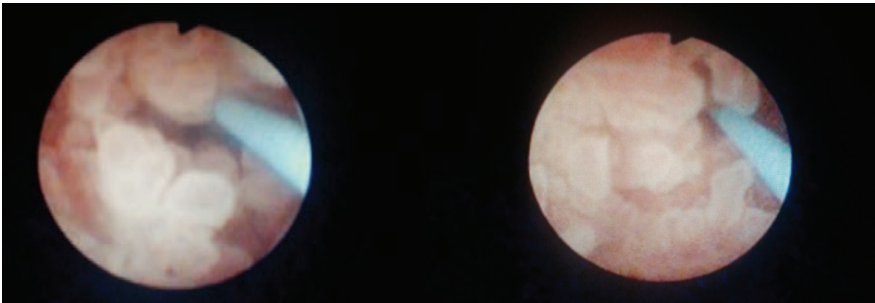
Özellikle fleksible üreteroskopi tanısal görüntülemeler için çok etkin bir yöntemdir. Fleksible sistoskoplardaki teknolojik gelişmeler sayesinde çok yüzeysel odakların bile tanısı rahatlıkla konulabilmektedir. Tanısı kesin olmayan veya tek

böbrekli ya da böbrek koruyucu cerrahi planlanan hastalarda fleksible üreteroskopi aracılığı ile çeşitli endoskopik tedaviler de uygulanabilir.

Tanısal metodlar arasına yeni girmiş Narrow-band görüntüleme (NBI) gelecek için



**Fotoğraf 1.** Tanısal üreterorenoskopi sırasında sağ üreter orta kısmında tespit edilen ürotelyal karsinom görüntüsü.



**Fotoğraf 2.** Sol üreteropelvik bileşke bölgesinde papiller tümör odağı (Patoloji: düşük dereceli ürotelyal karsinom.)

umut vaat etmekle birlikte literatürdeki sonuçları henüz çok kısıtlıdır.

## EVRELEME VE SINIFLAMA SİSTEMİ

- **Sınıflama:** ÜÜSÜT için sınıflama ve morfoloji, mesane kanserleri ile benzer şekilde uygulanmaktadır. Sınıflamayı kabaca papiller tümörler (Düşük malign potansiyel gösteren papiller ürotelyal tümörler, düşük-yüksek dereceli papiller ürotelyal kanserler), yüzeysel lezyonlar (CIS), invaziv kanserler olarak üç basamakta toplayabiliriz.

- **TNM (Tumor Node Metastasis) Evrelemesi**

TNM evrelemesi **tablo-1**'de verilmiştir. Bölgesel lenf nodu metastazları hiler, abdominal-paraaortik, parakaval ve üreter için intrapelvik olarak gruplandırılabilir. T3 tümörler için pT3a-pT3b alt gruplaması önerilmektedir. Ancak TNM sınıflamasına dahil edilmemiştir. Renal pelvik pT3 tümörlerde renal parankime mikroskopik infiltrasyon pT3a olarak, peripelvik yağlı dokuya makroskopik infiltrasyon veya invazyon ise pT3b olarak alt gruplara ayrılarak agresif patoloji ve yüksek tekrar etme olasılığı olan tümörler belirtilebilir.

## Bölüm Sonu Spot Bilgiler

- Üst üriner sistem ürotelyal tümörler tanısında standart olarak sitoloji çalışılmalıdır (öneri derecesi: A).
- Eş zamanlı mesane kanseri kontrolü için sistoskopi yapılmalıdır (Öneri derecesi: A).
- Tanısal amaçlı BT ürografi çekilebilir (Öneri derecesi: A).
- Tedavi şekli kararını etkileyebilecek durumlarda tanısal üreteroskopi ve biyopsi yapılmalıdır (Öneri derecesi: C).
- Tümör evrelemesi TNM sınıflamasına göre yapılmalıdır (Öneri derecesi: A).
- Yüzeysel, yüksek dereceli, mukozaya sınırlı

**TABLO 1.** 2009 Tümör lenf nodu metastaz sınıflaması

T- Primer tümör	
TX	Primer olarak tümör belirlenmiyor
T0	Tümörün primeri ile ilgili kanıt yok
Tis	Non invaziv papiller karsinoma
Ta	Karsinoma in-situ (CIS)
T1	Tümör sub epitelyal bağ dokuyu infiltrate etmiş
T2	Kas doku invaze
T3	Tümör peri-pelvik yağ dokuya veya parankim arkasına ulaşmış (renal pelvis), periüreterik yağ dokuya ulaşmış (üreter)
T4	Komşu organ metastazı
N- Bölgesel lenf nodları	
NX	Primer olarak lenf nodu belirlenmiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Uzun aksı 2 cm veya daha küçük tek lenf nodu
N2	2-5 cm arası tek lenf nodu veya 5 cm den küçük multiple lenf nodları
N3	5 cm den büyük lenf nodları
M- Metastaz	
M0	Metastaz yok
M1	Metastaz var

tümörler CIS olarak tanımlanmalıdır (Öneri derecesi: A)

- Günümüzde multidedektör bilgisayarlı tomografi ürografi üst üriner sistem görüntülemesinde altın standarttır.
- Preoperatif böbrekte hidronefroz durumu, hastalığın patolojik evresi ve davranışı ile ilişkilidir.
- Karsinoma insitu gibi yüzeysel lezyonlar bilgisayarlı tomografi ürografi ile tespit edilemeyebilir.
- MRG ürografi, BT ürografinin kullanılmadığı hastalarda kullanılabilir.
- Üst sistem ürotelyal tümörlerinde en sık semptom gros ya da mikroskopik hematüridir.

Not: Yazıda kullanılan tüm resim ve fotoğraflar Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, üroonkoloji arşivinden alınmıştır.

## KAYNAKLAR:

- Oosterlinck W, Solsona E, Van der Meijden APM, Sylvester R, Bohle A, Rintala E. et al. "EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma." *European urology* 2004; 46(2): 147-154.
- Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. "Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients." *Urology* 1998; 52(4): 594-601.
- Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R. et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *European urology* 2011; 59(4): 584-594.
- Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PE, Lotan Y, Sagalowsk AI, Rosciqno M. et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol*, 2011; 29(6): 716-723
- Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, Miyajima A, Mikami S, Jinzaki M. et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2011; 185(5): 1621-1626.
- Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E, Sato K, Horiguchi Y, Nishiwaki Y. 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(5): 1102-1109.
- Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CAA, Takahashi S, Cohan RH. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol*, 2008; 18(1): 4-17.
- Xu AD, Ng CS, Kamat A, Grossman HB, Dinney C, Sandler CM. 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(4): 959-965.
- Messer JC, Terrell JD, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B. et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urologic oncology*, 2013; 31(6): 904-908.
- Millan-Rodriguez F, Palou J, de la Torre-Holguera P, Vayreda-Martija JM, Villamicencio- Mavrich H, Vicente-Rodriguez J. Conventional CT signs in staging transitional cell tumors of the upper urinary tract. *Eur Urol*, 1999; 35(4): 318-322.
- Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, King BF, Leibovich BC, Stanley DV. et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol*, 2010; 183(4): 1330-1336.
- Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, Sofras F, Malmström PU, Riedl C. 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(4): 607-614.
- Messer J, Shariat SF, Brien JC, Herman MP, Ng CK, Scherr DS. et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int*, 2011; 108(5): 701-705.
- Lee KS, Zeikus E, DeWolf WC, Rofsky NM, Pedrosa I. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. *Clin Radiol*, 2010; 65(3): 185-192.
- Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, Cortes SJA, Bird V, Rodrigues S. et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urologic oncology*, 2013; 31(8): 1696-1700.
- Abouassaly R, Alibhai SMH, Shah N, Timilshina N, Fleshner N, Finelli A. et al. Troubling outcomes from population-level analysis of surgery for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*, 2010; 76(4): 895-901.
- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol*, 2011; 59(6): 997-1008.
- Sobin L, et al. TNM Classification of Malignant Tumours. *Urological Tumours. Renal Pelvis and Ureter. UICC*, 2009; Wiley-Blackwell.
- Rink M, Robinson BD, Green DA, Cha EK, Hansen J, Comploj E. et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2012; 188(2): 398-404.

# Üst Üriner Sistem Ürotelyal Tümörleri: Endoskopik Tedaviler ve Sonuçları

# 45

İlker SEÇKİNER

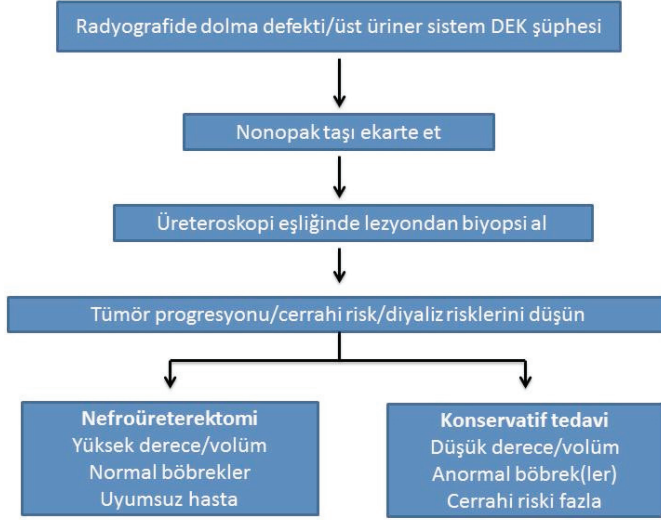
Üst üriner sistemin ürotelyal tümörlerinde (ÜT) karşı taraf böbrek normalse, klasik tedavi yaklaşımı nefroüretrektomi ve parsiyel sistektomidir. Yüksek dereceli veya büyük hacimli tümörlerde bu yaklaşım halen altın standart olarak yerini korumaktadır. Ancak tümör küçük hacimli veya düşük dereceli olduğunda, karşı böbrek normal olsa bile endoskopik yaklaşımlar gündeme gelebilmektedir. Son yıllarda endoskop ve lazer sistemlerindeki gelişmeler sayesinde, özellikle retrograd üreteroskopik yaklaşımlar sık kullanılan prosedürler haline gelmiş bulunmaktadır.

Üst üriner sistem ÜT'de endoskopik yaklaşım olarak hem antegrad hem de retrograd girişimler kullanılmaktadır. Bu yaklaşımların seçiminde tümör boyutu ve yerleşimi rol oynamaktadır. Küçük hacimli tümörlerde genellikle retrograd yaklaşımlar tercih edilirken, büyük hacimli ve böbrek içindeki tümörlerde antegrad yaklaşım daha mantıklı olmaktadır. Bunun yanında küçük boyutlu olmasına rağmen ret-

rograd olarak ulaşımın zor olduğu durumlarda (ör. alt kaliks yerleşimli tümör) yine antegrad yaklaşım kullanılabilir.

Genel olarak bu tümörlerde endoskopik tedavi prensipleri mesane kaynaklı ÜT ile benzerdir. Yani lezyondan örnek alındıktan sonra elektrokoter veya lazer ile ablasyon yapılmasından ibarettir.

Avrupa Üroloji Birliği'nin 2017 yılı kılavuzuna göre, düşük riskli üst üriner sistem ÜT'de karşı böbrek normal olsa bile öncelikle endoskopik tedavilerin denemesi önerilmektedir. Burada düşük risk tanımı şu özelliklerin hepsini taşıyan tümörler için yapılmaktadır: Tek odaklı, 1 cm'den küçük, düşük dereceli ve BT ürografide non invaziv görüntü veren tümörler. Bunun dışında kalan tümörlerde ise karşı böbrekte bir problem varsa, ör. soliter böbrek, böbrek yetmezliği veya bilateral tümör varlığında endoskopik tedavi, aksi durumda ise nefroüretrektomi önerilmektedir.



**Resim 1.** Üst üriner sistem tümörlerinde tedavi algoritması.

## 1. Üreteroskopik Tedavi:

Gerek rijit gerekse fleksible üreteroskoplar, üst üriner sistem tümörlerinin tanı ve tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Günümüzde üreteroskop çaplarının incelenmesi ve lazer teknolojilerindeki gelişmeler sayesinde, düşük riskli üreter ve renal pelvis tümörlerinde endoskopik tedaviler birincil yaklaşım haline gelmiştir.

Üst sistem tümörlerinin üreteroskopik tedavisi için değişik enstrümanlar ve teknikler tanımlanmıştır. Bunlardan biri, rezeksiyon için pediatrik rezektoskopların uzun versiyonu şeklinde tasarlanmış olan üreteroskopik rezektoskoptur. Bu cihaz ile üreter ve renal pelvis tümörleri küçük parçalar halinde elektrokoterle kesilmekte ve tabanı koterize edilmektedir. Ancak bu cihazlar göreceli olarak kalın çaplı (12-13F) olması, her kişi sonrası ucunun temizlenmesini gerekmesi gibi nedenlerle işlemi çok uzatmaktadır. Bunun yanında perforasyon ve koterizasyon sırasında darlık gelişimi gibi riskler de taşımaktadır. Bu gibi nedenlerle üroloji

pratiğinde çok yaygınlaşmamışlardır. Bunu yerine, soğuk biyopsi bıçakları ile parça alınması ve tümör tabanının dikkatli bir şekilde koagüle edilmesi daha sık kullanılmıştır.

Günümüzde lazer sistemlerinin yaygınlaşması ile bu tarz tedavilerde lazer kullanımı da neredeyse zorunlu hale gelmiştir. Bunlardan ilki Nd: YAG lazerdir. Bu lazer ve fleksible URS birlikteliği ile neredeyse üriner sistemin tüm alanlarındaki tümörlerde rezeksiyon, ablasyon ve koagülasyon yapılabilmektedir. Üreter tümörlerinde yapılan karşılaştırmalı serilerde elektrokoter kullanımına göre darlık riskinin daha az olduğu bildirilmektedir. Nd: YAG lazer doku içine birkaç milimetre penetre olabilmektedir. Bu nedenle üreter veya renal pelvis duvarına paralel şekilde kullanılması gerekmektedir. Üreter duvarının ince olduğu orta ve üst üreterde çok daha dikkatli olunmalıdır.

Ürolojide son yıllarda en sık kullanılan lazer tipi Holmium: YAG lazerdir. Bu lazer 2100 nm dalga boyuna sahip olup, doku penetrasyonu 0.5 mm'den daha azdır. Bu nedenle özellikle üreteral lezyonlarda daha kullanışlı olmaktadır.

Enerji düzeyi 0.5-1 J arasında ve frekans 10-15 arasında kullanılmaktadır. Düşük penetrasyon nedeniyle çok daha hassas ablyasyon ve rezeksiyon yapılabilir. Kanama durumunda düşük enerjiye geçilerek koagülasyon da yapılabilir.

Bu amaçla kullanılacak diğer lazerler ise Argon lazer ve Thulium lazer sistemleridir. Ancak ÜT tedavisinde bu lazerler ile tecrübe oldukça kısıtlıdır.

Üreteroskopik tedavi sonrasında, iyileşme sürecine yardımcı olması için üreteral stent yerleştirilir. Stentin kalma süresi olgudan olguya değişiklik göstermekle birlikte ortalama 1 aydır.

## Üreteroskopik Tedavi Sonuçları:

Üst üriner sistem TCC'de endoskopik tedavi ile nefroüretrektomiye karşılaştıran randomize bir seri henüz yayınlanmamıştır. Üreteroskopik tedavinin güvenli ve etkin olduğunu gösteren çok sayıda olgu serisi vardır (kanıt düzeyi 4). 736 hastayı içeren bir literatür taramasında, üst üriner sistemde rekürrens oranı %53, mesane de rekürrens oranı ise %34 olarak bildirilmiştir. Üreteroskopik tedavide başarısızlık oranı %24 olarak saptanmış, nefroüretrektomiye gitme

oranı ise %19 olarak belirlenmiştir. Ancak gerek üst üriner sistem rekürrensi gerekse hastalığa özgü sağkalım oranları yüksek dereceli tümörlerde daha yüksek oranlarda saptanmıştır.

Üreteroskopik tedavide yüksek uzun dönem başarı oranları bildirilmesine karşın, aynı tarafta rekürrens oranları yüksek çıkmaktadır. Bu oran hastaların %90'ında 3 veya 4 rekürrense kadar çıkmaktadır (Cutress et al, 2012). Bu nedenle hastaları ömür boyu sıkı takip gereksinimi konusunda bilgilendirmek önem taşımaktadır. Rekürrens oranları tümör proksimale gittikçe daha fazla görülmektedir. Renal pelvis tümörlerinde bu oran %48-66 arasındadır.

## 2. Perkütan Yaklaşım:

Böbrek toplayıcı sistemi veya üst üreterdeki büyük çaplı tümörlerde tercih edilmesi gereken bir yaklaşımdır. Üreteroskopiye göre en önemli üstünlüğü büyük çaplı enstrüman kullanımına izin vermesi, bu sayede daha derin rezeksiyon yapılabilmesi ve daha doğru patolojik tanı konulmasına yardımcı olmasıdır. Ayrıca retrograd erişimin zor olduğu (ör. alt kaliks) veya mümkün olmadığı (ör. dar infundibulum, üriner diversiyonlu olgular) du-

**TABLO 1.** Üreteroskopik Tedavi Sonuçları

ÇALIŞMA	n	İzlem (Ay)	ÜÜS Rekürrens (%)	Mesane Rekürrensi (%)	NÜR (%)	Progresyon (%)	Tedavi Başarısızlığı (%)	Kompl. (%)
Martínez-Piñero et al, 1996	54	31	23	ND	10	ND	28	23
Daneshmand et al 2003	30	31	90	23	13	20	47	17
Johnson et al, 2005	35	52	68	ND	3	0	3	9
Gadzinski et al 2010	34	18	31	15	ND	15	ND	9
Pak et al, 2009	57	53	90	ND	19	7	19	ND
Thompson et al, 2008	83	55	55	45	33	14	33	
Cutress et al 2012	73	54	69	43	19	19	30	16

NÜR: nefroüretrektomi; ÜÜS:üst üriner sistem.

ruumlarda da tercih edilen bir yaklaşım şeklidir. Perkütan yaklaşım sonrasında nefrostomi konulacağı için, ikincil girişimler de daha kolay yapılabilmektedir. Ayrıca bu tüp vasıtasıyla gerekli durumda intrakaviter tedavi verilebilmesi de bir avantaj olarak kabul edilebilir. Bu avantajların yanında en önemli dezavantajı ise morbiditenin yüksek olması ve potansiyel tümör ekimi riskinin bulunmasıdır.

Floreskopi altında ve retrograd pyelogram kılavuzluğunda renal akses yapılmalıdır. Renal pelvis veya üst üreter kaynaklı kitleler için orta-üst kaliks girişi uygundur. Kaliks yerleşimli tümörlerde ise ilgili kalikse tümörün distalinden giriş yapmak gerekmektedir. Birden çok kalikste yerleşmiş tümörlerde çoklu giriş yapılması da gerekli olabilmektedir.

Trakt dilatasyonunun ardından rijit veya fleksible nefroskopi ile toplayıcı sistem dikkatle incelenmeli, üst üreterde tümör varlığında antegrad üreteroskopi yapılmalıdır. Tümör tedavisi için değişik teknikler uygulanabilir. Birincisi biyopsi forseps ile tümörün parça parça alınması ve tabanının elektrokoter ile ablate edilmesidir. Bu teknik, küçük hacimli tümörlerde kullanılabilir bir yaklaşımdır. Diğer yöntem, monopolar veya bipolar rezektoskop yardımıyla tümörün rezeke edilmesi ve tabanının koterize edilmesidir. Daha büyük ve geniş tabanlı tümörlerde tercih edilmesi gereken bir tekniktir. Burada TUR sendromu riskine karşı bipolar rezektoskop kullanılmalıdır. Her iki yöntemde de doğru patolojik evrelendirme sağlanabilmesi için tümör tabanının ayrıca alınması ve ayrı kaplarda patolojiye gönderilmesi gerekmektedir.

Perkütan üst üriner sistem tümörü tedavisinde tercih edilebilecek üçüncü yöntem ise lazer kullanımıdır. Bu tekniğin de temeli Holmium veya Nd: YAG lazer ile tümörün ablate edilip forsepsler ile biyopsi alınması şeklindedir. Bu lazerler yardımıyla koagülasyon, vapori-

zasyon veya rezeksiyon yapılabilmektedir. Nd: YAG lazer 5-6 mm derinliğe kadar etki ettiği için, büyük tümörlerde koagülasyon etkisinden yararlanılabilmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken, prob tümöre temas etmeden, toplayıcı sisteme de paralel olacak şekilde 20-30 W arası güçte çalışmasıdır. Koagüle edilen tümör forsepsler ile alındıktan sonra daha derindeki dokulara aynı işlemler tekrar edilerek işlem sonlandırılabilir.

Ho:YAG lazer kullanımında ise, koagülasyon, insizyon veya vaporizasyon yapabilmek için tümöre direkt temas edilmesi gereklidir. Doku penetrasyonu çok az (0.5 mm) olduğu için dokuyu üreterde bile olsa çepeçevre vaporeze etmek mümkün olabilmektedir. En önemli dezavantajı ise fiber ucuna doku yapışması nedeniyle görüntünün sık sık bozulması ve buna bağlı işlem süresinin uzamasıdır.

### **Komplikasyonlar:**

Perkütan yaklaşımda komplikasyon oranı üreteroskopik yaklaşıma göre daha fazladır. En sık rastlanan komplikasyon ise kanamadır. Tranzfüzyon gereksinimi %20 ile %50 arasında değişmektedir. Tümör derece ve evresi ne kadar fazlaysa komplikasyon oranı da buna paralel olarak artmaktadır. Bu tip kanamalar genelde konservatif yaklaşımla kontrol altına alınabilmekle birlikte, nadiren anjiyoembolizasyon gereksinimi olabilmektedir. Geç kanamalar ise PCNL'de olduğu gibi AV fistül veya psödoanevrizmaya bağlı olarak görülmekte ve acilen anjiyografik embolizasyon gerektirmektedir.

Toplayıcı sistem perforasyonu da giriş sırasında veya rezeksiyon aşamasında karşılaşılabilecek bir komplikasyondur. Böyle bir durumda hem internal hem de eksternal drenaj sağlanmalı ve işlem sonlandırılmalıdır.

Üreteropelvik bileşkede aşırı ve çevresel koagülasyon yapılmasına bağlı olarak UP bileşke darlığı gelişebilmektedir. Yine geniş çaplı ens-



trümanların kontrolsüz kullanımıyla mukozal yırtıklar hatta kopmalar gerçekleşebilmektedir.

Giriş traktında tümör rekürrensi de nadir görülen bir komplikasyondur. Bu durumu önlemenin en iyi yolu geniş çaplı kılıf kullanarak düşük basınçlı irigasyonun sağlanmasıdır. Bu rekürrenslerin büyük çoğunluğu yüksek dereceli DEK'larda olmaktadır.

### 'Second-Look' Nefroskopi:

Yeterli doku iyileşmesi sağlanmasını tabiben (genellikle 4-14. günler) toplayıcı sisteme tekrar bakmak gerekmektedir. Bu sırada varsa rezidü tümörler rezeke edilir, yoksa da tümör tabanından biyopsi alınır. Bazı yazarlar, adjuvan BCG tedavisi de vererek üçüncü nefroskopiye de yapıp nefrostomi tüpünü bundan sonra almayı tercih etmektedir. Ancak çoğunlukla ikinci nefroskopi sonunda olası intrakaviter tedavi için 7F nefrostomi konularak işleme son verilmektedir. İlk patolojinin yüksek dereceli gelmesi durumunda acilen nefroüretrektomi ve mesane kaf eksizyonu planlanması daha mantıklı bir seçenektir.

### Sonuçlar:

Bu konuda yayınlanmış olan ilk seri Smith ve arkadaşları tarafından soliter böbrekli hastala-

rı kapsamaktadır. Bu ve daha sonraki serilerde tekrarlama ve progresyon durumunun tamamen tümör derecesi ve evresine bağlı olduğu görülmektedir. Düşük dereceli tümörlerde tekrarlama oranı %18-28, yüksek dereceli tümörlerde ise %50 civarında saptanmaktadır (**Tablo 2**). Takipte ölümler neredeyse tamamen yüksek dereceli tümöre sahip hastalarda gözlenmektedir.

Üst üriner sistemde BCG tedavisi ilk olarak 1985 yılında Herr tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntem genelde iyi tolere edilmekte ve kabul edilebilir komplikasyon oranlarına sahiptir. Yine de her instilasyon öncesi idrar kültürü alınması ve gerekirse antibiyotik tedavisi yapılması gerekmektedir. Bu tedavide en korkulan durum BCG sepsisidir. Bunu önlemek için ilk tedavi öncesi 2 haftalık bekleme süresi sağlanması önemlidir. Tedavi sırasında intrapelvik basıncın monitörize edilmesi de bir diğer önemli noktadır. BCG instilasyonu sırasında basıncın 25 cm H<sub>2</sub>O'yu geçmemesi gerekmektedir. Bu şekilde tedaviye haftada bir olmak üzere 6 hafta devam edilir. Ardından, son dozdan 2 hafta sonra kontrol nefroskopisi yapılır.

Üst üriner sisteme BCG vermenin bir diğer yolu da üreter kateteri yoluyla'dır. Fakat bu yöntemde her tedavide üreter kateteri yerleş-

**TABLO 2.** Perkütan Tedavi Sonuçları

Çalışma	n	İzlem Süresi (Ay)	ÜÜS Rekürrensi (%)	Mesane Rekürrensi	NÜR (%)	Progresyon (%)	Tedavi Başarısızlığı (%)	Kompl. (%)
Jarrett et al, 1995b	36	55	33	ND	42	16	33	25
Patel et al, 1996	26	45	35	42	19	8	23	27
Goel et al, 2003	20	64	65	15	50	35	50	20
Palou et al, 2004	34	51	44	ND	26	ND	—	6
Roupret et al, 2007	24	62	13	17	21	17	—	10
Rastinehad et al, 2009	89	61	33	ND	13	20	—	ND

NÜR: nefroüretrektomi; ÜÜS:üst üriner sistem.

tirilmesi hem işlem süresini uzatmakta hem de üreter ödemine bağlı sepsis riskini arttırmaktadır. Bunların dışında DJ stenti yerleştirip mesaneye BCG verilmesi ve reflünün sistografi ile gözlenmesi de denenmiş, ancak renal pelvise yeterli ilaç geçişi genelde sağlanamadığı için yaygın kullanıma geçmemiştir.

Üst üriner sistem tümörlerinde BCG tedavisi ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Genel olarak sağkalım avantajı gözlenememiştir. Bunun yanında, düşük dereceli tümörler ve karsinoma in situ durumlarında iyi sonuçlar alınırken, yüksek dereceli tümörlerde kötü sonuçlar alınmaktadır.

Intrakaviter olarak kullanılacak diğer ajanlar mitomisin C ve tiyotepadır. Ancak bu ajanlarla olan tecrübe de oldukça azdır.

BCG tedavisinin mesane tümörleri tedavisinde olduğu gibi net bir avantajı gösterilememiştir. Bunun nedenleri çok kısıtlı hasta sayıları olması ve tedavi şekillerinin standardize edilememiş olmasıdır. Bu konuda yapılacak olan randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu hastaların takibinde net bir kılavuz olmakla birlikte, ilk 2 yıl üç ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir üreteroskopiyle takip edilmesi önerilmektedir. Takip sırasında fizik muayene, idrar sitolojisi, sistoskopi ve BT ürogram veya RGP yapılmalıdır. Karşı böbreğin de nüks açısından takip edilmesi gereklidir.

## KAYNAKLAR:

- Roupret M, et al. EAU Guidelines on Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract, 2016.
- Smith AK, Matin SF, Jarrett TW: Urothelial tumors of the upper urinary tract and ureter. In: Campbell-Walsh Urology; 2016, pp: 1365-1402.
- Bagley DH: Ureteroscopic Diagnosis and Treatment of Upper Urinary Tract Neoplasms. In: Smith's Textbook of Endourology, 2012, pp: 436-452.
- Schmeller, N.T., Hofstetter, A.G. Laser treatment of ureteral tumors. *J Urol* 1989;141: 840-843.
- Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, et al: Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int* 2012; 110: pp. 614-628
- Mazeman, E. Tumours of the upper urinary tract calyces, renal pelvis and ureter. *Eur Urol* 1976;2:120-128.
- Zincke, H., Neves, R.J. Feasibility of conservative surgery for transitional cell cancer of the upper urinary tract. *Urol Clin North Am* 1984;11:717-724.
- Iborra, I., Solsona, J., Ricos, J.V. et al. Conservative elective treatment of upper urinary tract tumors: A multivariable analysis of prognostic factors for recurrence and progression. *J Urol* 2003;169:82-85.
- Rhee JJ, Jarrett TW: Percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. In: Smith's Textbook of Endourology, 2012, pp: 316-325.
- Jarrett, T.W., Sweetser, P.M., Weiss, G.H., Smith, A.D. Percutaneous management of transitional cell carcinoma of the renal collecting system: 9-year experience. *J Urol* 1995;154:1629-1635.
- Argyropoulos, A.N., Tolley, D.A. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: current treatment overview of minimally invasive approaches. *BJU Int* 2007;99:982-987.
- Roupret, M., Traxer, O., Tligui, M. et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol* 2007;51:709-713; discussion 714.
- Huang, A., Low, R.K., deVere White, R. Nephrostomy tract tumor seeding following percutaneous manipulation of a ureteral carcinoma. *J Urol* 1995;153:1041-1042.
- Iborra I, Solsona E, Casanova J, Ricos J.V., Rubio J, Climent M.A. Conservative elective treatment of upper urinary tract tumors: a multivariate analysis of prognostic factors for recurrence and progression. *J Urol* 2003; 169:82-85.
- Smith, A.D., Orihuela, E., Crowley, A.R. Percutaneous management of renal pelvic tumors: a treatment option in selected cases. *J Urol* 1987;137:852-856.
- Herr, H.W. Durable response of a carcinoma in situ of the renal pelvis to topical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1985;134:531-532.
- Hayashida, Y., Nomata, K., Noguchi, M. et al. Long-term effects of bacille Calmette-Guerin perfusion therapy for treatment of transitional cell carcinoma in situ of upper urinary tract. *Urology* 2004;63:1084-1088.
- Okubo, K., Ichioka, K., Terada, N., Matsuta, Y., Yoshimura, K., Arai, Y. Intrarenal bacillus Calmette-Guerin therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract: long-term follow-up and natural course in cases of failure. *BJU Int* 2001;88:343-347.
- Thalmann, G.N., Markwalder, R., Walter, B., Studer, U.E. Long-term experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol* 2002;168: 1381-1385.

# Üst Üriner Sistem Ürotelyal Tümörleri: Adım Adım Nefroüretrektomi Tekniği

# 46

Osman KÖSE, Yiğit AKIN

Yüksek riskli üst üriner sistem ürotelyal tümörleri (ÜÜSÜT), tüm ürolojik kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturur. Özellikle Balkan ülkelerinde sık görülmekle birlikte etiyolojide en önemli risk faktörü sigara içiciliğidir. Tanı anından itibaren en etkili tedavi şekli cerrahi; "radikal nefroüretrektomi"dir. Günümüz endoüroloji alanındaki gelişmeler sayesinde laparoskopik ve robot yardımlı laparoskopik yöntemler bu hastalığın cerrahi tedavisinde kullanılmaktadır. Açık cerrahi ve bahsi geçen endoürolojik yöntemler arasında onkolojik açıdan istatistiksel ve klinik farklılıklar saptanmamıştır. Cerrahi teknik olarak böbreğin onkolojik prensiplere uygun olarak gerota fasyası ile birlikte, üreterin tamamının çıkartılması ve tespit edildiğinde lenf nodlarının çıkartılmasını içermektedir. Üreterin mesane güdüğü ile birlikte çıkartılması gerekliliğine karşın, şimdiye kadar tarif edilen cerrahi tekniklerin sonuçları arasında farklılıklar bulunmamaktadır.

Günümüzde laparoskopik radikal nefroüretrektomi (LNÜ), transperitoneal, retroperitoneal ve el yardımlı laparoskopik olarak yapılabilmektedir.

LNÜ endikasyonları genel olarak üst üriner sistem ürotelyal kanserlerinin cerrahi tedavisini ve üst üriner sistemin çıkartılmasını gerektiren iyi huylu hastalıkları kapsamaktadır.

LNÜ genel kontrendikasyonları laparoskopinin kontrendikasyonlarını içermektedir; Peritonit, hamatoperitonetum/hematoretroperitoneum, assit, kronik abstrüktif akciğer hastalıkları, ileri derece kalp yetmezlikleri, düzeltilemeyen koagülasyon bozukluklarını içermektedir.

Klinik pratiğimizde, operasyon kararı verilen hastalarımızı bir gece önceden hastanede yatırıp operasyon hazırlığı yapmaktayız. Operasyon öncesi gece mekanik barsak temizliği, operasyon sabahında hasta yatağından kalkmadan orta basınçlı, kasiğa kadar uzanana



**Resim 1.** Laparoskopik cerrahi setlerin yerleşimi görülmektedir.

varis çorabı giydirmekteyiz. Uygun damar yolu açılması sonrasında hastayı operasyon salonuna kabul etmekteyiz.

Operasyon salonunda her ne kadar laparoskopik operasyon planlansa (**Resim-1**) da açık cerrahi setlerimizi mutlaka operasyon her hangi bir aşamasında gerekli olabilir düşüncesi ile hazır tutmaktayız.

Güncel cerrahi tekniğimizde açık veya laparoskopik yapılsın, nefröüretrektomi'nin üreter rezeksiyonunu endoskopik olarak yapmaktayız. Bu bize operasyon öncesi sistoskopi ve mesanede ekili olan ürotelyal tümör odaklarının görülüp rezeksiyon imkanı da tanımaktadır.

### Laparoskopik retroperitoneal nefröüretrektomi

Hastamıza masada operasyon yapılacak tarafa doğru tam yan pozisyon ( $90^{\circ}$ ) verilir (**Resim- 2**). Aynı taraf kol karşıda sabit edilir. Daha sonra masa orta hattan kırılır ve operasyon sahasında laparoskopik trokarların yerleştirilmesine olanak sağlanacak hale getirilir. Bu sırada aksiller ve kafa altı destek gerekebilir. Hastanın masaya temas eden basınç noktaları dikkat ile gözden geçirilmelidir. Son olarak hasta masada tam olarak tespit edilir ve hafif çalışma alanına doğru ( $10^{\circ}$ ) çevrilir. Bu manevra retroperitoneal



**Resim 2.** Hastaya pozisyon verilmesi. Retroperitoneal laparoskopik cerrahide hastaya verilen pozisyon, laparoskopik cerrahi el aletlerinin operasyon sırasında bir birine çarpmasını önleyecek şekilde olmalıdır.

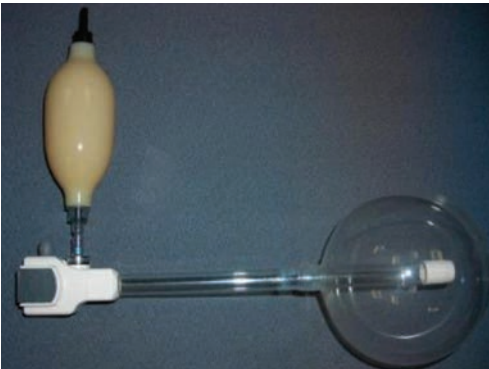


**Resim 3.** Laparoskopik trokarların retroperitoenal alana yerleştirilmesi, ilk basamak petit üçgeni tanımlama.

alandaki kameranın net açısı ile cerrahi sahayı göstermesini sağlar.

Steril saha sağlandıktan ve örtüm sonrasında önce laparoskopik ekipmanlar hazırlanır. Biz tüm kabloların aynı yönden gelmesine olanak sağlayarak şekilde bir operasyon saha düzeni sağlamaktayız. Bu sayede operasyon sırasında kablo karışıklığı daha az yaşanabilir düşüncesindeyiz.

Ardından petit üçgeninden, 12. kotun uç hizasına uygun olarak kesi yapılır ve tabakalar geçildikten sonra lumbodorsal fasyaya ulaşılır. Fasya retroperitoneal alana kadar künt olarak bir klemp ile geçilir ve retroperitoenal alana girilir (**Resim -3**). Parmak yardımı ile doğru saha



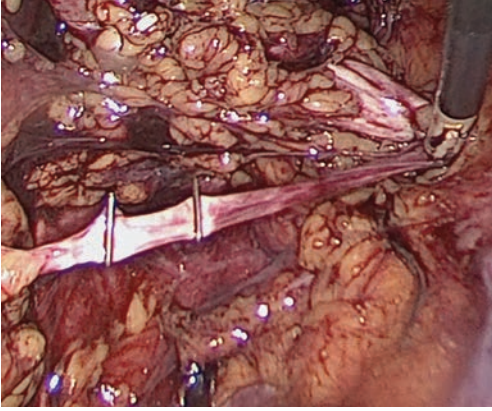
**Resim 4.** Balon trokar ile retroperitoneal alanın hazırlanması



**Resim 5.** Tüm trokarların yerleştirilmiş halde demonstrasyonu

olduğumuz palpe edildikten sonra, künt diseksiyonlar uygulanır. Ardından balon trokar vasıtasıyla retroperitoneal alan genişletilir (**Resim -4**). Sol nefrektomi planlandığında el yardımı ile 11. kot önüne bir adet 10 mm'lik ve aşağıya operasyon sahasına uygun 1 adet 5 mm'lik çalışma trokarları yerleştirilir (Sağ nefrektomi halinde ise 11. kot önüne 5mm'lik yine operasyon sahasına uygun distale 10mm'lik çalışma trokarı konulur.) (**Resim -5**) Eğer tekrar kullanılabilir metal trokarlar kullanılıyor ise uygun sütür ile cilde tespitliği sağlanır. Daha sonra petit üçgeninden retroperitoneal alana girişe 10mm'lik optik trokar yerleştirilir ve pnömoretroperitoneum oluşturulur. Kamera trokarının yeri ayarlanır ve uygun sütürler ile tespit edilir.

Ardından laparoskopik eksplorasyon yapılır. Kamera retroperitonda iken psoas kası mirengi noktası kabul edilir ve kamera hep psoas kasına paralel olarak pozisyon alır. Distalde üreter takip edilerek ve onkolojik prensiplere uygun olarak, gerota fasyası açılmadan diseksiyonlar uygulanır. Üreter tümör hücre migrasyonunu



**Resim 6.** Üreterin kliplenmesi görülmektedir

öneleme amaçlı kliplenmelidir (**Resim 6**). Operasyonun natüründen dolayı öncelikle önümüze renal arter gelir. Dikkatlice çevreden diseke edildikten sonra hemolog klipler ile kliplenir ve kesilir (**Resim 7a**). Bu sırada renal pedikül çevresinde lenfadenopatiler görülebilir. Bunlarda mutlaka diseke edilip çıkartılmalı ve patolojik incelemeye gönderilmelidir. Renal arter arkasında yer alan renal ven dikkatlice çevre dokulardan künt ve keskin diseke edilir. Bu sırada ven etrafındaki lenfatikler bipolar forseps yardımı ile koagüle edilir ve hemostaz sağlanır.

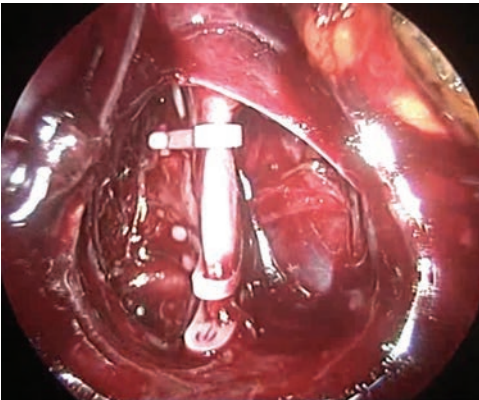
Ardından renal ven hemolog kliplerle kliplenir ve kesilir (**Resim 7b**). Daha sonra solda isek splenorenal ligamanlara yönelinir. Sağda ise böbrek üst polden tutunan bağlar künt ve keskin diseke edilir.

Böbrek nihayetinde onkolojik prensiplere uygun gerota fasyası içerisinde çevre dokulardan tamamen ayrıldıktan sonra aşağıda üreter olabildiğince distale kadar diseke edilir. Tamamen hemostaz sağlandıktan sonra operasyonun diğer aşamasına geçilebilir.

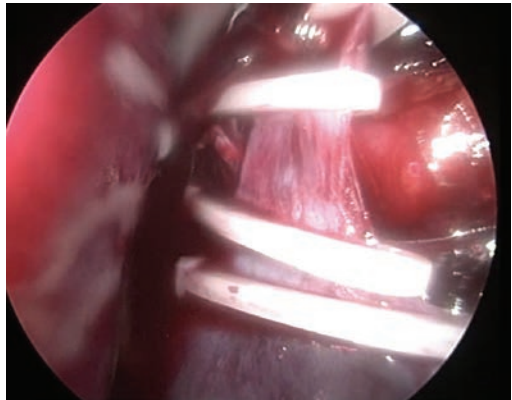
Biz güncel tekniğimizde genellikle 3 trokar kullanılmaktadır. Akılda tutulmalıdır ki ihtiyaç haline ek trokarlar yerleştirilebilir.

### Endoskopik üretrektomi kafeksizyonu

Hastayı daha sonra litotomi pozisyonuna alındıktan ve steril saha izolasyonu sonrasında, örtümleri takibien 26f rezektoskop ile mesaneye girilir. Bu sırada tüm üretra boyu boyunca görüntülenir. Şüpheli alanlar not edilir. Biyopsi gereğinde uygulanır. Ardından tüm mesane sistoskopi sırasında değerlendirilir. Mesanede tümör varlığında görülen tümörler tekniğine uygun rezeke edilir. Ardından en-

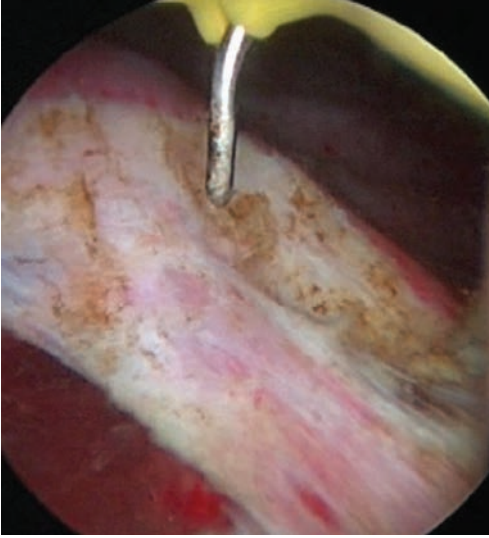


a



b

**Resim 7.** Renal pedikülün kliplenmesi a. artere hemolog klip konulması b.vene hemolog kliplerin konulması



**Resim 8.** Üreterin endoskopik olarak güdüğü ile birlikte rezeke edilmesi.

doskopik Collins bıçağı rezektoskopa takılır ve üretrektomi planlanan taraf üreteri dikkatlice tamamen rezeke edilir (**Resim 8**). Bu rezeksiyon agresif olarak yapılır daha önceden Pluck tekniği olarak da tarif edilmiştir. Üreterin mesaneye girerken ki anatomik yapıları hep akılda tutulmalıdır. Oblik giriş nedeni ile tüm çevre bağ doku üreter güdüğünden ayrılmalıdır. Bu aşamada özellikle tüm bağların kopartılmasına ve hemostaza dikkat edilir. Bir takım tutan bağlar bir sonraki aşamada tüm üreteri çıkartırken cerrahın zorlanmasına veya bir kısım dokuların mesane etrafında kalmasına sebep olabilir. Onkolojik ve takibi cerrahi yöntemeye uygun üreter güdüğü ile birlikte çıkartıldıktan sonra, dikkatli kanama kontrolü yapılır ve 3 yollu foley sonda takılarak mesane daimi irrigasyona alınarak operasyonun ikinci aşamasına geçilir.

Şunu mutlak belirtmek gerekir ki bu işlem nefrektomi öncesi uygulandığında ve/veya mesane çoklu tümörler olduğunda, retroperitoneal alandan operasyon lojuna kaçaklar olabilir

(özellikle sonda da tıkanma olduğunda). Bu nedenle üreterin endoskopik rezeksiyonu nefrektomi sonrasına bırakılması daha yerinde olur kanaatindeyiz. Mesane de çoklu tümörler varlığında ise bu yöntem kullanılmamalıdır, üreter alt ucu açık-laparoskopik yöntem ile dikkatlice çıkartılmalıdır.

### Operasyon materyalinin çıkartılması

Tüm böbrek ve üreter rezeke edildikten sonra operasyon yapılan tarafta Gibson insizyonu yapılır. Bu insizyon yapılırken en distaldeki trokar insizyon hattı içine alınır. Tabalar geçildikten sonra hiçbir kas doku kesilmeden operasyon lojuna erişilir. Daha sonra el yardımı ile tüm materyal dışarı alınır (**Resim 9**). Loja bir adet dren



**Resim 9.** Tüm nefröüretrektomi materyalinin çıkartılması



**Resim 10.** Tüm katların kapatılması ve loja dren konulması.

konulur ve tabakalar anatomik planda katılır (**Resim 10**).

### **Diğer cerrahi teknikler**

Laparoskopik ve endoskopik ekipman yokluğunda yukarıda bahsi geçen tüm prosedürler açık olarak yapılır.

Açık nefroüretrektomi yukarıda detayları anlatılan laparoskopik yöntemle benzer nitelikte yapılabilir. Aynı zamanda transperitoneal olarak da yapılmaktadır. Kısaca; Transperitoneal teknikte Chevron insizyonu takiben Told hattı geçildikten ve kolon mobilize edildikten sonra, solda önce splenorenal sağda ise gerota üst taraf bağları künt ve keskin geçilir. Ardından distale geçilir, üreter psoas kası üzerinden bulunur ve tümör ekilmelerini önlemek amaçlı bağlanıp kontrol altına alınır daha sonra böbrek alt polü onkolojik prensiplere uygun diseke edilir, böbrek pedikülüne ulaşılır. Arter ve ven sırası ile ayrı ayrı veya en blok olarak bağlanıp kesilir. Daha sonra böbrek çevre dokulardan künt ve keskin ayrılır. Dikkatli kanama kontrolü sonrasında ikinci aşamaya geçilir.

Üreter eksizyonu için Gibson kesi veya Phannestiel insizyon seçilebilir. Biz genelde

phannestiel insizyonu tercih etmekteyiz. Tabakalar geçildikten sonra retzius boşluğuna girilir ve mesane eksize edilecek tarafa doğru mediale ekarte edilir. Üreter bulunduktan sonra mesaneye giriş şekline uygun tenis raketi şeklinde insizyon uygulanır. Tüm intramural üreter ve orifis tamamen diseke edilir ve ekstravezikal olarak dışarı alınır. Mesane 2 kat 2/0 vicryl ile kapatılır. Perivezikal alana bir adet dren konulur ve mesaneye 3 yollu foley sonda yerleştirilip daimi irrigasyon uygulanır. Açık operasyon sırasında tüm materyal bu insizyonda da dışarı alınabilir. Tüm tabakalar kapatılır işlem sonlandırılır.

Yukarıda anlatılan cerrahi teknikler, nefroüretrektomi söz konusu olduğunda hastanın durumu, tümörün evresi, cerrahın deneyimi ve ameliyathanenin içeriğine göre kombine edilebilir.

Operasyon sonrası servis takipleri için Birtle ve ark. önerilerini yayınlamışlardır. Biz de buna benzer takipleri yapmaktayız. Servis takibinde tüm nefroüretrektomi yapılan hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin yapılır. Mobilizasyonlarına takiben varis çorapları çıkartılır. İlk günden itibaren solunum egzersizleri yaptırılır. Retroperitoneal LNÜ yapılan hastalarımıza oral



gıdayı operasyonun 8. saatinde başlamakta-  
yız. Loj dreni 4. gün alındıktan sonra, sondalı olarak  
eve gönderilebilir. Üretral foley sondayı ve cilt  
sütürlerini operasyonun 7. gününde almakta-  
yız ve miksiyonu gözlemekteyiz.

Patoloji raporuna göre tümör evrelemesi  
ardından Avrupa Üroloji Kılavuzuna uygun ola-  
rak hastalarımızı takip etmekteyiz.

Laparoskopik operasyonlar sırasındaki  
komplikasyonların başında kanama ve komşu  
organ yaralanmaları gelmektedir. Genellikle  
%4-5 civarında seyreden bu durum her zaman  
açık cerrahiye geçişe sebep olabileceğinden,  
operasyon sırasında gerekli açık cerrahi ekip-  
mana hızlı erişim önemlidir. Operasyon son-  
rası kısa dönemde komplikasyonlarda en çok  
operasyon sonrası ateş ve yara yeri enfeksi-  
yonu görülmektedir. İleri dönemde ise trokar  
yeri metastazı açısından cerrahlar uyanık ol-  
maldırlar.

Sonuç olarak, üst üriner sistem ürotelyal  
tümörlerinde retroperitoneal LNÜ ve endos-  
kopik üreter rezeksiyonu seçiliş hasta gru-  
bunda uygulanabilir, onkolojik olarak açık  
cerrahiye eşit sonuçlara sahip güvenilir bir  
yöntemdir. Bu yöntem için tabi olarak retro-  
peritoneal radikal nefrektomi öğrenme eğrisi  
göz önünde bulundurulmalıdır. Tekniğin yay-  
gın kullanımı ise literatürde belirtildiği gibi et-  
kin bir kısa dönem kurs arkasından fellow-ship  
eğitimi gerektirir.

## KAYNAKLAR

1. Berz D, Rizack T, Weitzen S, Mega A, Renzulli J, Col-  
vin G. Survival of patients with squamous cell malig-  
nancies of the upper urinary tract. *Clin Med Insights  
Oncol.* 2012; 6: 11-18.
2. Rezaee ME, Shetty Z, Pridmore D, Dave CN, Shetty  
SD. Robot-Assisted Laparoscopic Nephroureterec-  
tomy for Transitional Cell Carcinoma of a Right Pel-  
vic Kidney. *J Endourol Case Rep.* 2016; 2: 131-134.
3. Fang Z, Li L, Wang X, Chen W, Jia W, He F, Shen C, Ye  
G. Total retroperitoneal laparoscopic nephroureter-  
ectomy with bladder-cuff resection for upper uri-  
nary tract transitional cell carcinoma. *J Invest Surg.*  
2014; 27: 354-359.
4. Lim SK, Shin TY, Kim KH, Chung BH, Hong SJ, Choi  
YD, Rha KH. Intermediate-term outcomes of robot-  
assisted laparoscopic nephroureterectomy in upper  
urinary tract urothelial carcinoma. *Clin Genitourin  
Cancer.* 2013; 11: 515-521.
5. Rai BP, Shelley M, Coles B, Somani B, Nabi G. Surgi-  
cal management for upper urinary tract transitional  
cell carcinoma (UUT-TCC): a systematic review. *BJU  
Int.* 2012; 110: 1426-1435.
6. Ubrig B, Boenig M, Waldner M, Roth S. Transurethral  
approach to the distal ureter in nephroureterec-  
tomy: transurethral extraction vs. "pluck" technique  
with long-term follow-up. *Eur Urol.* 2004; 46: 741-  
747.
7. Rai BP, Shelley M, Coles B, Biyani CS, El-Mokadem  
I, Nabi G. Surgical management for upper urinary  
tract transitional cell carcinoma. *Cochrane Databa-  
se Syst Rev* 2011 Apr 13;(4):CD007349.
8. Birtle AJ, Lewis R, Johnson M, Hall E; POUT Trial Ma-  
nagement Group (TMG). Time to define an interna-  
tional standard of postoperative care for resected  
upper urinary tract transitional cell carcinoma (TCC)  
- opening of the peri-operative chemotherapy ver-  
sus surveillance in upper tract urothelial cancer  
(POUT) Trial. *BJU Int.* 2012; 110: 919-921.



# Üst Üriner Sistem Ürotelyal Tümörleri: Primer Tedavi Sonrası Hasta Yönetimi

# 47

Erhan ATEŞ, Yiğit AKIN

## 1. Düşük riskli hastada yönetim (Yüksek grade Ta, T1, CIS)

Üst üriner sistemin ürotelyal kanserinin (ÜÜS-ÜK) tedavisinde altın standart tedavi radikal nefroüretrektomidir (RNÜ). Her ne kadar ÜÜS-ÜK'da konservatif tedaviler ile RNÜ 'yi karşılaştıran randomize çalışmalar yok ise de, soliter böbreklilerde, bilateral hastalığı veya yüksek derecede bilateral hastalık riski (Balkan nefropatisi gibi) olanlarda, yetersiz böbrek rezervi olanlarda, çeşitli ek hastalıklar nedeni ile radikal cerrahilerin yüksek riskli kabul edildiği hastalarda, kür şansı olmayan ancak palyasyon gerektiren sıkıntılar (hematüri, obstruksiyon vb.) olan hastalarda konservatif tedaviler uygulanabilir. Günümüzde 2 cm' den küçük, düşük dereceli, erken evredeki papiller tümörlü, tedaviye uyumu yüksek olacağı öngörülen hastalarda normal kontralateral böbrek varlığında da konservatif yaklaşımlar giderek popülerleşmektedir. Endoskopik antegrad veya retrograd

girişimler, segmental üreterektomi adjuvan kemo-immunoterapiler başvurulabilecek seçeneklerdir.

Mesane ve ipsilateral üst üriner sistem rekürrensının sık olması sıkı hasta takibi gerektirir; bu nedenle hasta seçimi önemlidir. Böbrek fonksiyonlarını korumada daha iyi olsa da endoskopik tedavinin %25 lokal, %15 mesanede rekürrens oranı vardır. Tüm üreteroskopik tekniklerde postoperatif tıkanmaları önlemek için kısa süreli üreteral stent yerleştirilmesi önerilir.

Üreteroskopik tedavilerde çoğunluğunu minor perforasyon (%1-4) ve darlıkların (%4,9-13,6) oluşturduğu çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Bu durumlar stent yerleştirilmesi, lazer ile insizyon ya da balon dilatasyonu ile tedavi edilir.

ÜÜS-ÜK tedavisinde perkütan yaklaşım renal pelvisteki düşük dereceli ya da noninvaziv veya alt kalisiyel sistemdeki düşük grade tümörlerde dikkate alınabilir. Perkütan olarak rezeksiyonu tamamlanan hastalarda ek perkütan

giriş gerekebileceğinden nefrostomi tüpü yerinde bırakılır. Konservatif tedavinin herhangi bir aşamasında yüksek dereceli veya invaziv tümör tespit edilirse nefroüretrektomi planlanmalıdır. Yüzeysel ve düşük dereceli tümörlerde aynı giriş noktasından nefroskopik "ikinci bakış" yapılır. Eğer makroskopik tümör izlenmezse eski rezeksiyon alanlarından biyopsiler alınır. Tümör yoksa ya da yüzeysel ve düşük dereceli transizyonel cell karsinom (TCC) tanısı mevcutsa intrarenal kemo-immunoterapi planlanarak hasta nefrostomisi ile taburcu edilir. Bir-iki hafta sonra antegrad pyelografi ile obstrüksiyon ve ekstrasvazyon kontrolü yapılarak intrarenal Bacillus Calmette-Guarin (BCG) veya kemoterapi verilir. İnstillasyonların bitiminden 2-4 hafta sonra nefroskopik "üçüncü bakış" için hasta ameliyathaneye alınarak biyopsiler tekrarlanır. Böylece izlem protokolü başlar. Perkütan tedavilerde enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonların yanı sıra ekstrasvazyona sekonder ya da nefrostomi hattında tümör ekimi de bildirilmiştir. Bu yöntem distal defleksiyon yapabilen üreteroskoplardaki gelişmelerden dolayı hızla azalmıştır.

Segmental rezeksiyon seçilmiş vakalarda renal fonksiyonları koruma ve iyi onkolojik kontrol sağlama avantajına sahiptir. Geniş hacimli düşük grade distal üreter yerleşimli ÜS-ÜK'lerde endoskopik tedavi mümkün değilse komplet distal üreterektomi ve neosistostomi geçerli ve onkolojik olarak güvenli bir alternatiftir. Böbrek fonksiyonlarının korunması zorunlu olan ve endoskopik olarak komplet rezeksiyon yapılamayan proksimal ve midüreter ÜS-ÜK'li hastalarda üreteroüreterostomi standart olmayan bir seçenektir. İliak ve lomber üreter segmental rezeksiyonu ve renal pelvis tümörlerinin açık rezeksiyonu yüksek tümör ekim, komplikasyon ve rekürrens riskinden ve endoskopik aletlerin gelişmesinden dolayı artık tercih edilmemektedir.

## 1.a Adjuvan Topikal ajanlar

Endoskopik olarak tedavi edilen üst sistem TCC hastalarının azımsanmayacak bölümünde rekürrens izlenir. Tümör rekürrensini önlemek amacıyla adjuvan intrarenal kemo veya immünoterapiler planlanır. Bu amaçla genellikle mitomisin-C ve BCG kullanılır. Noninvaziv mesane kanserinde geniş intravezikal tedavi deneyimlerine sahip olunmasına rağmen ÜS-ÜK'nın konservatif tedavisinde kemoterapötik veya immünoterapötik madde instilasyonu etkinliğini gösteren birkaç çalışma mevcuttur.

Topikal ajan instilasyonu teknik olarak antegrad olarak perkütan nefrostomi ile, retrograd olarak bir single J ya da double J stent üretere yerleştirilerek uygulanabilir. Nefrostomi ile komplet tümör eradikasyonundan sonra 3 yollu 20 cm'de açılan sistemle instile edilir. Retrograd instilasyon ise üreter kateteri ya da stent kullanılarak yapılır. Ancak bu uygulama üreterik obstrüksiyon ve instilasyon/perfüzyon sırasında piyelovenöz akış nedeniyle tehlikeli olabilir. Double J stent'ten elde edilecek reflü ile de uygulama yapılabilir ancak ajan renal pelvise erişemeyebileceği için pek tavsiye edilmez. Komplikasyondan kaçınmak için intrakaviter basınç düşük tutulmalı ve perforasyon ve obstrüksiyonun olmadığı kanıtlanmalıdır. Cerrahi sonrası 6 haftalık BCG tedavisi uygulanır. Hasta hospitalize edilerek antibiyotik profilaksisi altında 20-25 cmH<sub>2</sub>O'yu geçmeyen basınçlarda infüzyon yapılır. Kullanılan suşa göre serum fizyolojik içine konulan doz ve infüzyon solüsyonu miktarı değişir. Literatürdeki yayınlarda genellikle 50 ml/saat gibi bir hızda infüzyonların yapıldığı bildirilmiştir. Bu uygulamalar sırasında BCG sepsisine ait belirtiler açısından hastalar dikkatle izlenmelidir. Bazı yazarlar rutin izoniazid kullanımını önermektedirler. BCG veya mitomisin-C güvenli görünmesine rağmen etkinliği hala tartışmalıdır.

Endoskopik rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi edilen pTa/T1 tümürlü hastalarla karşılaştırıldığında ÜÜS-ÜK'nın karsinoma in situ (CİS) 'sunun küratif amaçlı antegrad BCG perfüzyonu ile tedavisi daha iyi rekürrensiz, progresyonsuz ve radikal nefroüretarektomisiz sağkalıma sahiptir. Kullanımını gösteren az sayıda çalışma olduğundan Mitomisin-C'de anlamlı kanıt elde etmek zordur.

Başka bir adjuvan tedavi tipi de radikal nefroüretarektomi sonrası tek doz intravezikal mitomisin-C 'dir. ÜÜS-ÜK 'lı hastalarda adjuvan tedavinin rolünü göstermede yapılan ilk prospektif çok merkezli randomize klinik çalışmada radikal nefroüretarektomi sonrası tek doz intravezikal tedavinin cerrahi sonrası ilk yıl mesane tümörü rekürrens insidansını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (mutlak risk %11 ve rölatif risk %40 azalmış). Bu tedavi stratejisi pirarubusin ile yapılan başka bir çalışma ile doğrulanmıştır.

## 2. Lokalize yüksek riskli (invaziv) hastada yönetim

Tümör lokalizasyonuna bakmadan yüksek riskli üst üriner sistem ürotelyal tümörlerinde standart tedavi mesane cuff'ı ile birlikte yapılan nefroüretarektomidir.

### 2.a Adjuvan kemoterapi

Adjuvan kemoterapi kullanımını destekleyen kanıtlar artmaktadır. Genel ve hastalığa bağlı sağ kalımı yükseltmek için subklinik metastazlar eradike edilebilmelidir. Postoperatif böbrek yetersizliği gelişme potansiyeli sistemik tedavilerin kullanımını için dezavantaj oluşturur. Cisplatin bazlı kemoterapi en etkili tedavi rejimi olarak görünmektedir. Nefrotoksik olmasından dolayı yararlılığı sınırlıdır. Adjuvan kemoterapi nüksüzlük oranlarını %50 arttırır.

Adjuvan kemoterapinin etkisini araştıran metaanalizler cisplatin bazlı kemoterapilerin

yalnızca cerrahi uygulanan hastalara göre genel sağ kalıma %57 faydası olduğunu ortaya koymuştur.

### 2.b Radyoterapi

Radyoterapinin amacı hastalığın lokal kontrolünü optimize etmektir. Bu tedavi renal fossa, intramural üreter mikrometastatik veya metastatik hastalıkta parakaval ve paraaortik lenf nodlarını hedef alır. Mesane tümör relapsının geciktirilmesinde ve genel sağ kalımın iyileştirilmesinde hem adjuvan ve hem de salvage radyoterapi faydalı olabilir. Cisplatin bazlı kemoterapi ile birlikte uygulandığında genel ve hastaliksız sağ kalımı uzatabilir. Belirlenmiş doz 50 gy ve üzeridir.

## 3. Metastatik hastalıkta yönetim

Metastatik hastalıkta nefroüretarektominin sağ kalıma genel bir faydası yoktur. Bunun yerine metastatik üst üriner sistem ürotelyal tümörlerinde tedavide sistemik kemoterapi uygulanır. Mesane ürotelyal tümörleri ile aynı kemoterapötik ajanlar kullanılır. Metastatik üst üriner sistem ürotelyal tümörlerinde platinum bazlı kemoterapötikler kullanılır.

Metotreksat, vinblastin, adriamisin ve cisplatin (MVAC) %72 genel yanıt,%36 tam yanıt yüzdesi ile sağ kalımda avantaj sağlar. Nötropeni ve toksisiteden dolayı optimal doz sınırlıdır. Sonuç olarak cisplatinli gempitabin ilk seçenек tedavi olarak tercih edilmektedir. 75 yaşından büyük, renal fonksiyonları azalmış (kreatinin klirensi <60 mL/min), performansı düşük (Eastern Cooperative Oncology Group performanсе status < 2) hastalarda kemoterapi seçeneği sınırlıdır. Karboplatin bazlı rejimler daha iyi tolere edilebildiğinden önerilebilir. Ama sağ kalıma faydası tartışmalıdır. İleri ürotelyal karsinomda yapılan randomize bir çalışmada karboplatin bazlı rejim (metotreksat, karboplatin, vinblastin) ile cisplatin-bazlı rejim (MVAC) kar-

şılaştırılmış ve hastalıkla ilişkili sağ kalımda istatistiksel anlamlı farklar ortaya çıkmıştır. MVAC 'da sağ kalım 16 ay iken karboplatin bazlı rejim-de 9 aydır.

Cisplatin bazlı kemoterapinin toksisitesinin üstesinden gelebilmek için onkologlar tarafından kullanımı artan başka bir tedavi stratejisi ise granülosit koloni stimülan faktör (GCSF) kullanımı ve hematolojik büyüme faktörleri ile kemoterapi dozunu arttırmaktır. Bu tedavinin ileri ürotelyal tümörlerde progresyonsuz sağ kalıma faydası olduğu gösterilmiştir.

### 3a. Radyoterapi

Adjuvan radyoterapi ile karşılaştırıldığında salvage radyoterapinin genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım yüzdeleri kötüdür.

Bu nedenle metastatik üst üriner sistem ürotelyal tümörlerinde palyasyon için radyoterapinin rolü sınırlıdır. Birçok kanser türünde semptomlara yönelik palyatif radyoterapi kullanılabilirken ileri ÜÜS-ÜK'lı hastalarda kullanımında sınırlı veri bulunmaktadır. Metastatik ÜÜS-ÜK'da hemoraji ve ağrı palyasyonunda radyoterapi kullanılabilir.

### 4. Takip

Cerrahi sonrası takip süresince rekürrens ve ölüm riski gelişir. Metakronoz mesane tümörünü, lokal rekürrensi ve uzak metastazı ortaya koymak için sıkı takip zorunludur. RNÜ sonrası lokal nüks nadirdir ve risk faktörleriyle direkt ilişkilidir. Mesanedeki nüks oranları %15-50 arasındadır ve uzak metastaz olarak değerlendirilmemelidir. Bu nedenle takipte en az 5 yıl boyunca bütün vakalarda sistoskopi ve idrar sitolojisi bulunmalıdır. Konservatif tedavi uygulandığı zaman, yüksek nüks riski nedeni ile aynı taraf üriner sistemin dikkatli takip gerekir. Endoürolojik teknolojideki gelişmelere rağmen bu hastalarda takip zordur ve her zaman minimal invaziv yöntemler gerekli olabilir. Konser-

**TABLO 1.** Üst üriner sistem ürotelyal kanserde, radikal nefroureterektomi-konservatif yaklaşım sonrası takip

RNÜ sonrası 5 yıl süreyle
<b>Non-invaziv tümör</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3.ayda sistoskopi ve sitoloji sonra yılda bir</li> <li>• BT Ürografi her yıl</li> </ul>
<b>İnvaziv tümör</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3.ayda sistoskopi ve sitoloji sonra yılda bir</li> <li>• BT Ürografi 2 yıl 6 ayda bir sonra yılda bir</li> </ul>
Konservatif tedavi sonrası 5 yıl süreyle
<ul style="list-style-type: none"> <li>• İdrar sitolojisi ve BT Ürografi 3.ve 6.ayda sonra yılda bir</li> <li>• Sistoskopi, üreteroskopi ve beraberinde sitoloji 3.ve 6. ayda sonra 6 ayda bir 2 yıl süreyle daha sonra yılda bir</li> </ul>

Kısaltmalar:RNÜ: Radikal nefroureterektomi, BT: Bilgisayarlı tomografi.

vatif yaklaşımda; ipsilateral üst üriner sistem yüksek nüks riski nedeniyle yakın takip edilmelidir.

Sonuç olarak, ÜÜS-ÜK'de henüz minimal invaziv girişimler ve neoadjuvan kemoterapi, post operatif dönemde adjuvan kemo-immunoterapi tam olarak yerini almamıştır. Geleneksel kabul görmüş tedavi radikal nefroureterektomi ve ureter kaf eksizyonudur. Uygun hastalarda faydaları bilimsel olarak kanıtlanan laparoskopik yöntemler uygulanmalıdır; laparoskopik nefroureterektomi yapılması günümüz şartlarında tercih edilmelidir. Kaf eksizyonun cerrahi yöntemi cerrahın bilgisine ve eğitimine, hastalığın evresine ve hastanın durumuna göre değişkenlik gösterebilir. Tercih edilen tedavi şekline göre yukarıda kısaca bahsedilen takip süreçleri klinisyenlere yardımcı edebilir.

### KAYNAKLAR

1. Roupret M, Babjuk M, Comperat E, et al. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. Eur Urol 2013;63(6):1059–71.

2. Yalçın V, Özkan, B. Üst üriner sistem tümörlerinde açık cerrahi; Üroonkoloji Kitabı. Ankara: Üroonkoloji Derneği; 2007. s 401-414.
3. Şahin A. Üst üriner sistem tümörleri tedavisinde perkütan rezeksiyon ve üreteroskopik tedavi; Üroonkoloji Kitabı. Ankara:Üroonkoloji Derneği; 2007. s 415-423.
4. Polcari AJ, Hugen CM, Turk TM. Endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma. *Can J Urol* 2009;16(6):4887-94.
5. Fajkovic H, Klatt T, Nagele U, et al. Results and outcomes after endoscopic treatment of upper urinary tract carcinoma: the Austrian experience. *World J Urol* 2013;31(1):37-44.
6. Tawfik ER ve Bagley DH. Upper-tract transitional cell carcinoma. *Urology* 1997; 50:321-329.
7. Soderdahl DW, Fabrizio MD, Rahman NU, Jarrett TW ve Bagley DH. Endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2005; 23: 114-122.
8. Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int* 2012;110(5):614-28.
9. 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.
10. Liatsikos EN, Dinlenc CZ, Kapoor R ve Smith AD. Transitional-cell carcinoma of the renal pelvis: ureteroscopic and percutaneous approach. *J Endourol.* 2001; 15: 377-383;discussion 397.
11. Gerber GS ve Lyon ES. Endourological management of upper tract urothelial tumors. *J Urol.* 1993; 150: 2-7.
12. Huang A, Low RK ve deVere White R. Nephrostomy tract tumor seeding following percutaneous manipulation of a ureteral carcinoma. *J Urol.* 1995; 153: 1041-1042.
13. Fuglsig S ve Krarup T. Percutaneous nephroscopic resection of renal pelvic tumors. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1995;172: 15-17.
14. Smith P, Mandel J, Raman JD. Conservative nephron-sparing treatment of upper-tract tumors. *Curr Urol Rep* 2013;14(2):102-8.
15. Dalpiaz O, Ehrlich G, Quehenberger F, et al. Distal ureterectomy is a safe surgical option in patients with urothelial carcinoma of the distal ureter. *Urol Oncol* 2014;32(1):34.e1-8.
16. Moore K, Khastgir J ve Ghei M. Endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma. *Adv Urol.* 2009; 620604.
17. Bachir BG, Kassouf W. Efficacy of instillations with chemotherapy or immunotherapy following endoscopic resection for upper tract urothelial carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12(1):63-75.
18. Irie A, Iwamura M, Kadowaki K, et al. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin 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.
19. Giannarini G, Kessler TM, Birkhauser FD, et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol* 2011;60(5):955-60.
20. Chew BH, Pautler SE ve Denstedt JD. Percutaneous management of upper-tract transitional cell carcinoma. *J Endourol.* 2005; 19: 658-663.
21. Thalmann GN, Markwalder R, Walter B ve Studer UE. Long-term experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol.* 2002;168: 1381-1385.
22. Okubo K, Ichioka K, Terada N, Matsuta Y, Yoshimura K ve Arai Y. Intrarenal bacillus Calmette-Guerin therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract: long-term follow-up and natural course in cases of failure. *BJU Int.* 2001; 88: 343-347.
23. Carmignani L, Bianchi R, Cozzi G, et al. Intracavitary immunotherapy andchemotherapy for upper urinary tract cancer: current evidence. *Rev Urol* 2013;15(4):145-53.
24. Aboumarzouk OM, Somani B, Ahmad S, et al. Mitomycin C instillation following ureterorenoscopic laser ablation of upper urinary tract carcinoma. *Urol Ann* 2013;5(3):184-9.
25. O'Brien T, Ray E, Singh R, et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomyfor 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(4):703-10.
26. Ito A, Shintaku I, Satoh M, et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1422-7.
27. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009;115:1224-33.
28. Audenet F, Yates DR, 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(4):407-13.
29. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, et al. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol.* 2014 Sep;66(3):529-41.

30. 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 Sep;160(3 Pt 1):703-6.
31. Chen B, Zeng ZC, Wang GM et al. Radiotherapy may improve overall survival of patients with T3/T4 transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter and delay bladder tumour relapse. *BMC Cancer*. 2011 Jul 14;11:297.
32. Fan KH, Chen YC, Leung WM et al. Adjuvant and salvage radiotherapy for urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract: experience in a single institution. *Chang Gung Med J*. 2012 May-Jun;35(3):247-54.
33. 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 Oct;172(4 Pt 1):1271-5.
34. Scher HI, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1988;139(3):461-9.
35. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2432-8.
36. Morales-Barrera R, Bellmunt J, Suarez C, et al. Cisplatin and gemcitabine administered every two weeks in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function. *Eur J Cancer* 2012;48(12):1816-21.
37. Dogliotti L, Carteni G, Siena S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007;52(1):134-41.
38. 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(10):2638-46.
39. Fan KH, Chen YC, Leung WM et al. Adjuvant and salvage radiotherapy for urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract: experience in a single institution. *Chang Gung Med J*. 2012 May-Jun;35(3):247-54.
40. Ploussard G, Xylinas E, Lotan Y, et al. Conditional survival after radical nephroureterectomy for upper tract carcinoma. *Eur Urol* 2015;67:803-12.
41. Azemar MD, Comperat E, Richard F, Cussenot O, Roupert M. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol*. 2011 Mar-Apr;29(2):130-6. Review.
42. Chen GL, El-Gabry EA, Bagley DH. Surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma: the role of ureteroscopy, retrograde pyelography, cytology and urinalysis. *J Urol* 2000;164:1901-4.
43. M. Rouprêt, M. Babjuk, A. Böhle, M. Burger, E. Compérat, N. Cowan. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol* 2015 Nov;68(5):868-79.



# Dizin

## A

---

Abirateron, 296, 298, 306, 307  
Abirateron kastrasyon rezistans, 298  
Açık parsiyel nefrektomi, 73  
Adenom, 14, 17  
Adjuvan radyoterapi, 292  
Adjuvan RT, 285, 292  
Adjuvant radyoterapi, 342  
Adrenal, 22  
Adrenal adenomlar, 3, 9, 10, 14, 17, 21  
Adrenalektomi, 3, 25, 26, 27, 28, 30, 33, 34, 37,  
39, 40, 44, 45, 46, 47, 66  
Adrenal hiperplazi, 14, 17  
Adrenal insidentaloma, 10  
Adrenal karsinogenez, 5  
Adrenal karsinom, 5, 6, 14, 17, 28, 47  
Adrenal kistler, 6, 14  
Adrenal neoplazmlar, 28  
Adrenal onkositom, 7  
Adrenal tümörler, 1, 11, 14  
Adrenokortikal adenomlar, 9  
Adrenokortikal karsinom, 2, 3, 5, 6, 9, 10, 21  
Aktif izlem, 60, 62, 117, 118, 236, 238, 247, 269,  
334, 340  
Aldosteronizm, 10  
Alkali enkrüasyon, 193  
Anastomoz darlığı, 202

Antiandrojen, 296, 306, 309  
Axitinib, 87, 90, 104, 105, 106, 108

## B

---

Bacille Calmete-Guerin (BCG), 142  
BCG, 149  
BCG yetersiz, 150, 151  
Bevacizumab, 86, 89, 91  
Böbrek biyopsileri, 63  
Böbrek kitle biyopsileri, 63  
Böbrek tümörleri, 49, 57, 85, 113  
Brakiterapi, 269, 270, 271, 272, 278, 282

## C

---

Cabazitaxel, 306, 307  
Cabozantinib, 88, 90, 92  
Chevron, 26, 27, 67, 392  
Cushing hastalığı, 3, 5, 26  
Cushing sendromu, 1, 3, 4, 6, 9, 10, 11, 12, 13,  
21, 22, 26, 43, 44, 46

## D

---

Dar band görüntüleme, 132

Derin ven trombozu, 77, 161, 188, 198, 252  
Docataxel, 306, 307, 309

## E

Ektopik ACTH, 11, 13  
Enzalutamid, 296, 297, 307  
Erken tek doz kemoterapi, 148, 150  
Everolimus, 87, 89, 90, 92, 105, 110

## F

Feokromasitoma, 3, 9, 10, 17, 18, 19, 20, 22, 39,  
45, 47  
Floresan sistoskopi, 132

## G

Genişletilmiş lenfadenektomi, 222  
Gleason skoru, 217, 218, 221, 222, 226, 228, 229,  
237, 238, 243, 244, 245, 246, 247, 249,  
271, 273, 275, 278, 286, 289, 290, 293

## H

HIFU, 269, 272, 276  
Hiperaldosteronizm, 3, 4, 10, 14, 15, 21, 22, 26,  
45  
Hormonoterapi, 269, 278, 305, 308, 309

## i

İdrar sitolojisi, 58, 130, 131, 377, 386, 398  
İleal kondüit, 164, 175, 201, 203  
İleal neobladder, 162, 166  
İndiana poş, 179  
İnguinal radikal orşiektomi, 331  
İnmemiş testis, 312, 330  
İnsan monoklonal reseptör aktivatörü, 301

İnsidentaloma, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 12, 16, 18, 19, 20  
İnterferon-alfa, 86, 97  
İnterlökin-2, 86, 97  
İntravezikal, 149  
İntravezikal BCG, 148

## J

Jejunal konduit, 177

## K

Kabozantinib, 105, 108  
Kadın sistektomi, 167  
Kas invaziv mesane kanserleri, 197  
Kastrasyon, 295, 296, 298  
Kastrasyon rezistan prostat kanseri, 305  
Kemik sintigrafisi, 217  
KİOMK, 122, 129, 131, 132, 147, 148, 150  
Kock poşu, 178, 180  
Kolon konduiti, 175  
Kontakt dermatit, 193  
Kortikal adenom, 3, 46  
Kriyoterapi, 66, 117, 269, 272, 273, 276, 278  
Kronik/rekürrent piyelonefrit, 190

## L

Laparoskopik adrenalektomi, 46  
Laparoskopik adrenalektomi, 28, 29, 30, 32  
Laparoskopik parsiyel adrenalektomi, 37  
Laparoskopik parsiyel nefrektomi, 72, 77, 79  
Laparoskopik radikal nefroüretrektomi, 387  
Laparoskopik retroperitoneal  
nefroüretrektomi, 388  
Laparoskopik sol adrenalektomi, 32  
Laparoskopik transabdominal adrenalektomi,  
28  
Lenfosel, 164, 189, 204, 291  
Lenvatinib, 105, 108

Lokal ileri evre prostat kanseri, 270, 284, 286, 289, 293  
 Lokal ileri evre prostat kanserleri, 282, 283, 285, 289  
 Lokal invaziv hastalıkta hormonoterapi, 281

## M

Mainz poş, 179, 180, 184  
 Mesane koruyucu yöntemler, 155, 157  
 Metastatik prostat kanserinde hormonoterapi, 295  
 Motzer, 86, 87  
 M poş, 166  
 mTOR, 88, 89, 92, 105, 106  
 mTOR yolağı, 104  
 mTOR yolağı inhibitörleri, 89, 109  
 Myelolipoma, 10

## N

NBI, 132  
 Nefroüretrektomi tekniği, 387  
 Neobladder, 197, 201, 204  
 Nivolumab, 90, 92, 99, 100  
 Non-seminomatöz tümörler, 340, 341  
 Nükleer kappa B ligand inhibitörü, 301

## O

Ortotopik hemi-Kock poş, 182  
 Ortotopik mesane retansiyonu, 193  
 Ortotopik neobladder, 203

## P

Paralitik ileus, 188, 198  
 Parastomal herni, 165, 177, 193, 203

Parsiyel adrenaektomi, 37, 38, 39, 40  
 Parsiyel nefrektomi, 71, 72, 97, 117, 118  
 Parsiyel rezeksiyon, 72  
 Parsiyel sürrenaektomi, 37  
 Pazopanib, 87, 88, 90, 91, 92, 104, 107  
 Pluck tekniği, 391  
 Pozitron emisyon tomografisi, 62, 117, 218, 322, 340, 359  
 Primer aldosteronizm, 4, 9, 14, 15, 44  
 Primer hiperaldosteronizm, 4, 16, 37, 44  
 Prostat biyopsisi, 219, 220, 222, 225, 231, 237, 239  
 Prostat kanseri, 207, 209, 212, 215, 216, 217, 218, 219, 221, 231, 232, 233, 235, 237, 238, 243, 244, 249, 251, 269, 271, 281, 282, 283, 285, 295, 305, 307  
 Prostat kanserinde metastatik hastalık, 215, 218, 233, 269, 283  
 Prostat kanserinde multiparametrik MR evreleme, 231  
 Prostat kanserinde radyoterapi, 269  
 Prostat kanserinde uygulanan Mp-MRG, 231, 232  
 Prostat karsinogenezisi, 212  
 Prostat Mp-MRG, 233, 234  
 Prostat spesifik antijen (PSA), 207, 208, 209, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 225, 226, 227, 228, 232, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 256, 269, 271, 273, 275, 276, 277, 285, 286, 289, 290, 292, 297, 298, 305, 306, 307  
 Psödoerrüköz lezyonlar, 193  
 Pulmoner emboli, 73, 204, 252

## R

Radikal inguinal orşiektomi, 321, 322, 323, 331  
 Radikal nefrektomi, 65, 66, 71, 115, 116, 117, 118, 393  
 Radikal prostatektomi, 244, 245, 251, 252, 253, 269, 271, 275, 276, 277, 281, 282, 283, 284, 286, 290, 291, 292

Radium-223, 301, 306, 308  
 Radyoterapi, 53, 57, 85, 86, 97, 156, 157, 158,  
 174, 175, 189, 197, 202, 203, 269, 270,  
 273, 275, 276, 278, 281, 283, 284, 289,  
 292, 330, 342, 347, 348, 349, 355, 359,  
 360, 361, 367, 397, 398  
 Renal kitlelerde lenfadenektomi, 69  
 Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, 321,  
 322, 323, 339, 350, 362, 363  
 Retroperitoneal LPN, 79  
 Robotik parsiyel nefrektomi, 79  
 Robotik ve laparoskopik PN, 73  
 Robotik yardımcı radikal prostatektomi, 259

## S

Seminom, 312, 320, 321, 322, 324, 326, 329,  
 334, 335, 340, 343, 345, 347, 348, 349,  
 352, 353, 359, 360, 361, 362, 363  
 Seminomatöz, 340, 342  
 Sinir koruyucu cerrahi, 256  
 Sinir koruyucu RP, 265  
 Sipuleucel-T, 306, 307  
 Sistektomi sonrası komplikasyonlar, 187  
 Sistoprostektomi, 161  
 Sitoredüktif, 67  
 Sitoredüktif nefrektomi, 85  
 Skrotal ultrasonografi, 321, 322  
 Sorafenib, 85, 86, 87, 89, 90, 92, 104, 105, 109,  
 110  
 Sorafenib, 87, 90  
 Sperm dondurma, 326  
 Stomal prolapsus, 193  
 Stoma retraksiyonu, 193  
 Stoma stenozu, 193  
 Studer poş, 166, 182, 183  
 Sunitinib, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 100,  
 104, 105, 106, 107

## T

Temsirolimus, 86, 87, 89, 90, 104, 109, 110  
 Testiküler intraepitelyal neoplazi, 315  
 Testiküler mikrolitiazis, 315  
 Testis koruyucu cerrahi, 330, 331  
 Testis protezi, 331  
 Testis tümörleri, 311, 312, 313, 314, 315, 319,  
 321, 329, 330, 334, 339, 340, 345, 355,  
 359, 367  
 Testosteron kastrasyon, 295  
 Tirozin kinaz inhibitörleri, 87, 88, 103, 104, 105,  
 106  
 T-poş, 183  
 Transizyonel hücreli kanserler, 371  
 Transperitoneal LPN, 77, 79  
 Transperitoneal RPN, 80  
 Transrektal ultrasonografi, 216, 225, 231, 232,  
 251, 276  
 Transvers kolon konduiti, 177  
 TRUS, 216, 232  
 TUR-M, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 157, 159

## Ü

Üreterointestinal darlık, 189  
 Üretointestinal darlık, 189  
 Üriner fistül, 76  
 Üst üriner sistem ürotelyal tümörleri, 375, 381, 387  
 Üst üriner sistemin ürotelyal kanseri, 395

## V

VEGF monoklonal antikorları, 89  
 VEGFR, 92

## W

Wallace tekniği, 165