



Ürolojik Onkoloji Bülteni

MESANE KANSERİ

ISSN 2564-6699

Türk Üroloji Akademisi Adına Sahibi

Ateş Kadioğlu

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Türk Üroloji Akademisi/Üroonkoloji Çalışma Grubu Sekreteri

Asif Yıldırım

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

CİLT 2

SAYI 1

2018
Mart

Yayınevi

NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ. Millet Cad. No: 111 Çapa/İstanbul

Dizgi/Sayfa Düzenlemesi: Nobel Tıp Kitabevleri, Tel: 0212 632 83 33, E-posta: dizgi@nobeltip.com

Baskı Tarihi: Mart 2018 Baskı: Nobel Matbaacılık



Ürolojik Onkoloji Bülteni



MESANE KANSERİ

SUNUŞ

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Ürolojik Onkoloji Bülteni - Mesane Kanseri,” bültenini 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”, “Üretra Darlığı Tedavi Güncelleme”, Nöroürolojide “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, Nöroürolojide “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”, “Üroonkoloji El Kitabı”, “Üretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu”, “Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler Kılavuzu”, “Mesane Kanseri İntravezikal Tedaviler Kılavuzu”, “Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Kılavuzu”, 2016 EAU Güncelleme Kılavuzu ve 2017 EAU Güncelleme Kılavuzunu kullanıma sunmuştur.

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

“Ürolojik Onkoloji Bülteni - Mesane Kanseri,” Prof. Dr. Asif Yıldırım ve Prof. Dr. Sakıp Erturhan editörlüğünde hazırlanmış olup on altı bölümden oluşmaktadır. Bültene 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. R. Cankon GERMİYANOĞLU

Türk Üroloji Derneği Başkanı



Ürolojik Onkoloji Bülteni



MESANE KANSERİ

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Üroloji Derneği bünyesinde faaliyet gösteren Türk Üroloji Akademisi Üroonkoloji çalışma grubu tarafından yayınlanan "Ürolojik Onkoloji Bülteni" Mesane Kanseri içerikli sayısını sizlerle buluşturduğumuz için büyük mutluluk duymaktayız. Bu sayımızda; operatif teknik bölümümüzü sadece robotik radikal sistektominin anlatıldığı kısım ile sınırlandırıp 11 derlemenin bulunduğu geniş bir derlemeler bölümü oluşturuldu. Bu bölümde, meslektaşlarımızın günlük pratiklerinde yararlanabilecekleri; intravezikal tedavi başarısı nasıl artırılır? pT1 alt tiptenmenin önemi nedir? Radikal sistektomide lenf nodu diseksiyon sınırı ne olmalıdır? Non-ürotelyal tümörlerde nasıl bir yol izlenmelidir? gibi sorulara cevap bulacaklarını ümit ediyoruz. Bu sayımızda yine 1. si sarkomatoid mesane kanseri, 2. si ise radikal sistektomi sonrası priapizm olgusunu içeren gerçekten ilginç olgu sunumları bölümümüz ve 3 adet güncel literatür özetini içeren makale özetleri bölümümüz de yer almıştır.

Mesane sayımızın yazımında emeği geçen tüm yazarlarımıza teşekkür eder, bültenimizin Üroonkoloji ile ilgilenen tüm meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerimize faydalı olmasını dileriz.

Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN
Ürolojik Onkoloji Bülten Sorumlusu

Prof. Dr. Asif YILDIRIM
TÜAK Üroonkoloji Sekreteri



Ürolojik Onkoloji Bülteni



MESANE KANSERİ

İÇİNDEKİLER

Operatif Teknik

1. Robot Yardımlı Radikal Sistektomi 1
Uğur Boylu, Resul Sobay

Derlemeler

2. İntravezikal Tedavilerin Etkinliğini Artırmaya Yönelik Yöntemler 7
Ahmet Ürkmez, Orhan Koca
3. BCG Refrakter Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kansерlerinde Tedavi Alternatifleri 11
Sedat Soyupek
4. Mesane Koruyucu Yöntemlerde Güncelleme 20
Mesut Tek, Murat Bozlu
5. Mesane Kansерinde pT1 Alt Tipleminin Klinik Önemi 28
Turgay Turan, Asif Yıldırım
6. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kansерinde Varyant Histoloji ve Klinik Önemi 31
Emrah Yürük, Şule Özsoy
7. Ürotelyal Kansер Dışı Mesane Kansерlerinde Tedavi 41
Sedat Çakmak, Serkan Akan, Ferhat Ateş
8. Kasa İnvaze Mesane Kansерinde Sistemik İmmünoterapi 49
Sakıp Erturhan

9.	Radikal Sistektomide İdeal Lenfadenektomi Genişliği Ne Olmalıdır? Seyfettin Çiftçi, Özdal Dillioğlu	53
10.	Radikal Sistektomi Sonrası Üriner Diversiyon Selçuk Erdem, Faruk Özcan	65
11.	Radikal Sistektomi Sonrası Yaşam Kalitesi Fikret Halis, Hacı Can Direk, Hacı İbrahim Çimen	69
Olgu Sunumu		
12.	İki Olgu Eşliğinde Mesane Sarkomatoid Karsinomu Yavuz Onur Danacioğlu, Abdullah Aydın, Turgay Turan, Berrin Güçlüer, Asif Yıldırım	75
13.	Radikal Sistoprostatektomi Sonrası Geç Dönem Yüksek Akımlı Priapizm Olgusu Özer Güzel, Çağdaş Şenel, Tanju Keten, Yılmaz Aslan, Altuğ Tuncel	81
Makale Özetleri		
14.	Kasa İnvaze Mesane Kanseri Hastalara Uygulanan Mesane Koruyucu Üçlü Tedavi Sonrası Uzun Süreli Sonuçlar: Massachusetts Hastanesi Deneyimlerinin Güncellenmiş Bir Analizi Çeviri: Özgür Elifoğlu	85
15.	Tekrarlayan Düşük Dereceli Ta Mesane Kanseri Aktif İzlem Programının Uzun Dönem Onkolojik Sonuçları Çeviri: Meftun Çulpan	89
16.	Mesane Kanseri İzleminde Tanısal Keskinliği Artırılmış mRNA Bazlı Güncel İdrar Testi Çeviri: İsmail Ulus	94

Robot Yardımlı Radikal Sistektomi

Uğur Boylu, Resul Sobay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

GİRİŞ

Mesane kanseri Dünya genelinde erkek nüfusta en çok tanı alan 7. kanserdir. Her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde 11. sırada yer alır. 2012 yılında mesane kanseri nedeniyle ölüm hızı yaş standartlarına göre (100.000 kişi/yıl başına) erkekler için 3,2, kadınlar için 0,9'dur [1].

Tanı konulduğunda mesane kanserlerinin yaklaşık % 25'i kasa invazidir [2]. Kasa invaziv mesane tümörü için standart tedavi radikal sistektomidir [3]. Yüksek riskli ve sık tekrarlayan kasa invaziv olmayan tümörler, BCG tedavisine dirençli karsinoma in situ ve T1 yüksek dereceli tümörler, transüretral rezeksiyonla kontrol edilemeyecek kadar yaygın mesane tümörleri de radikal sistektominin endike olduğu diğer durumlardır [4, 5].

Radikal sistektomi ve eşlik eden üriner diversion, perioperatif mortalitesi ve morbititesi nedeniyle üroloji pratiğinin en büyük cerrahi operasyonlarının başında gelir. Çeşitli seriler incelendiğinde % 3-8 arasında değişen perioperatif mortalite ve % 60'lara ulaşan perioperatif komplikasyonlar görülebilmektedir [6, 7].

Üroloji pratiğinde sık kullanılan minimal invaziv cerrahi tekniklerden biri de robot yardımlı cerrahidir. İlk olarak 2003 yılında Menon ve arkadaşları tarafından 17 vakalık robot yardımlı radikal sistektomi serisinden sonra çeşitli merkezlerde uygulanmıştır [8]. Açık radikal sistektomiye kıyasla daha az kan kaybı, daha düşük transfüzyon oranı, daha hızlı iyileşme süreci, daha kısa hastanede kalış süresi gibi avantajları çeşitli serilerde gösterilmiştir [9-12].

CERRAHİ TEKNİK

Genel endotrakeal anestezi altında dorsal litotomi pozisyonunda nazogastrik tüp ve Foley kateter iletilir. Hastanın omuzları jel yastıklara sabitlenir. Kolları kapalı şekilde gövdenin iki yanına sabitlenir. Orta hatta umblikusun yaklaşık 5 cm superioruna robotik kamera portu işaretlenip bisturi yardımıyla cilt ve cilt altı doku geçilir. Klempeler yardımıyla batin duvarı hafifçe eleve edilerek Veress iğnesiyle girilir. Başlangıç basıncının <5 mmHg olmasına dikkat edilerek pnömoperitoneum sağlanır. Port yerleşimi esnasında basıncın 12 ile 15 mmHg olması gerekir. Kamera portu yerleştirildikten sonra; sistoprostatektomi prosedürü süre-

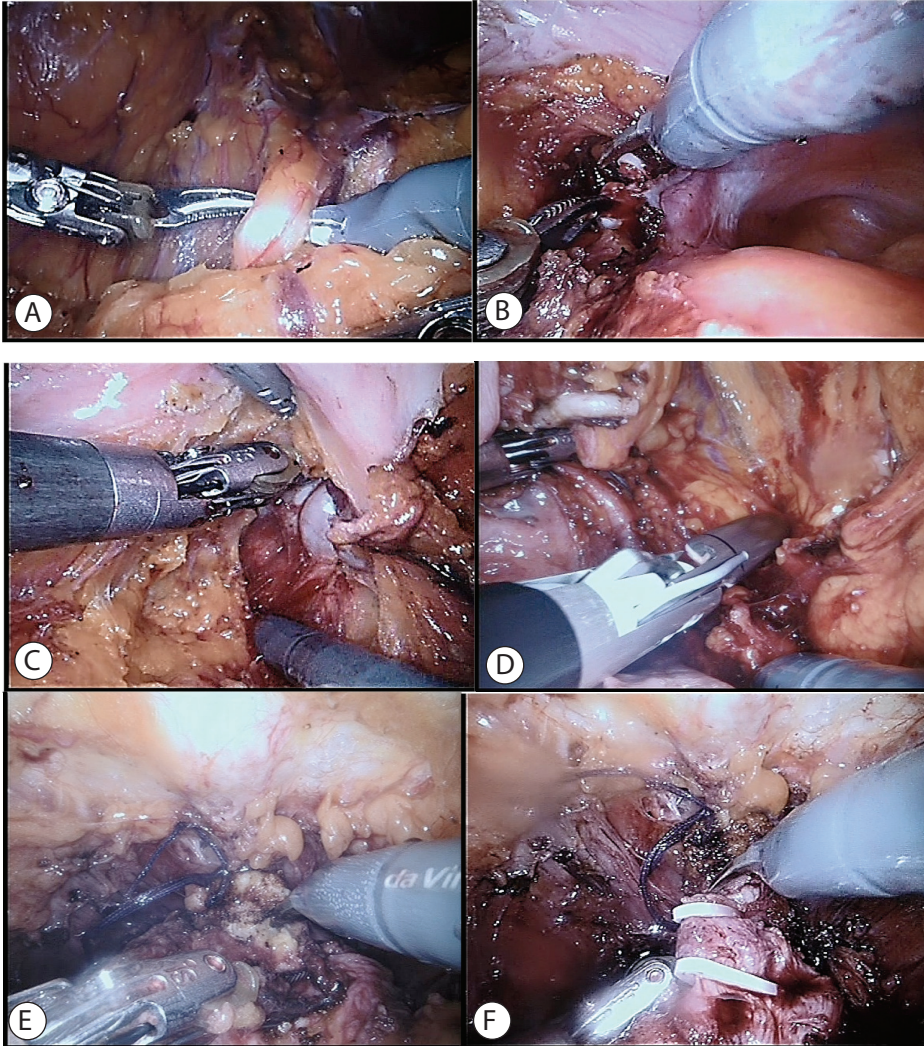


Şekil 1. Robot yardımlı radikal sistektomide port dizilimi.

since kalacak şekilde hastaya yaklaşık 25-30 derece Trendelenburg pozisyon verilir. Takiben diğer portlar direk görüş altında yerleştirilir. İki robotik kolun giriş portları umblikus hizasında rektus lateraline sağ ve sola yerleştirilir. Ardından sağdaki portun lateralinden ve umblikus seviyesinin yaklaşık 3 cm altından 4. port yerleştirilir. Solda kamera portu ve soldaki çalışma portunun arasından 5-12 mm çapındaki asistan portu yerleştirilir (Şekil 1).

Erkek Hastada Robot Yardımlı Radikal Sistektomi

Üreterler iliak çapraz üzerinde identifiye edildikten sonra üreterovezikal bileşkeye kadar diseke edilir (Şekil 2A). Takiben mesaneye girdiği yerden 2 adet hemoklip yardımıyla kliplenir ve ardından transekte



Şekil 2. A: Sol üreterin iliak çapraz üzerinde identifikasyonu, B: Üreterin kliplendikten sonra transeksiyonu, C: Seminal veziküllerin altında Denonvilliers Fasyasının açılması, D: Mesane pediküllerinin laparoskopik damar mühürleyici yardımıyla ligasyonu, E: Sütüre edilmiş olan dorsal venöz kompleksin transeksiyonu, F: Kliplenmiş olan üretranın transeksiyonu (Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Arşivinden alınmıştır.)

edilir (Şekil 2B). Distal üreter uçlarından peroperatif frozen inceleme amacıyla patolojiye örnek gönderilir. Uygulanacak anastomozu kolaylaştırması amacıyla klipli kalarak üreterlerin dilate olması sağlanır. Daha sonra seminal veziküllerin üzerindeki periton insize edilir. Seminal veziküllerin altından Denonvillier fasyası açılarak prostat tabanı mesane bileşkesine kadar diseke edilir. (Şekil 2C). Laterallerde mesane pedikülleri laparoskopik damar mühürleyici ve polimer klipler yardımıyla ligate edilir (Şekil 2D).

Takiben medial umbilikal ligamanların lateralinden başlanarak eksternal iliak artere kadar batın ön duvarı düşülür ve Retzius aralığına girilir. Endopelvik fasya açılır. Prostat serbestleştirilir. Ardından puboprostatik ligamanlar transekte edilerek dorsal venöz komplekse ulaşılır. 2/0 emilebilir sütür yardımıyla iki kez bağlanan dorsal venöz kompleks transekte edilir (Şekil 2E). Üretra diseke edildikten sonra kliplenir ve transekte edilir (Şekil 2F). Sistoprostektomi spesimeni 15mm'lik laparoskopik spesimen torbasına koyulur.

Aortik bifurkasyon seviyesine kadar genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu uygulandıktan sonra üriner diversiyona geçilir.

Kadın Hastada Robot Yardımlı Radikal Sistektomi

Kadın hastalarda klasik anterior pelvik ekzentasyon uygulanır. Mesane posteriorunda yer alan infundibulopelvik ligamanlar ve over pedikülleri diseke edilerek uterus ve overler serbestlenir. Uterin arterler tanımlandıktan sonra hemoklipe kliplenir ve transekte edilir. Vajenden yerleştirilen bir reverdin retraktör yardımıyla uterovajinal bileşke tanımlanır. Vajen insize edilir ve anterior vajinal duvar da spesmene dahil edilir. Vajina kontinü sütürler yardımıyla kapatılır.

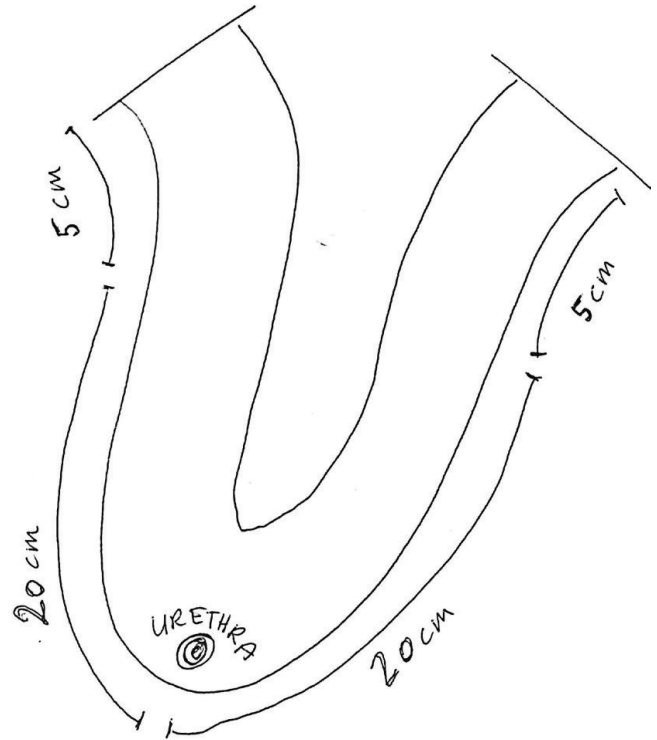
Üriner Diversiyon

Üriner diversiyonda intrakorporeal ya da ekstrakorporeal yöntem seçilebilir. Minimal invaziv cerrahi prensiplere uyması nedeniyle intrakorporeal diver-

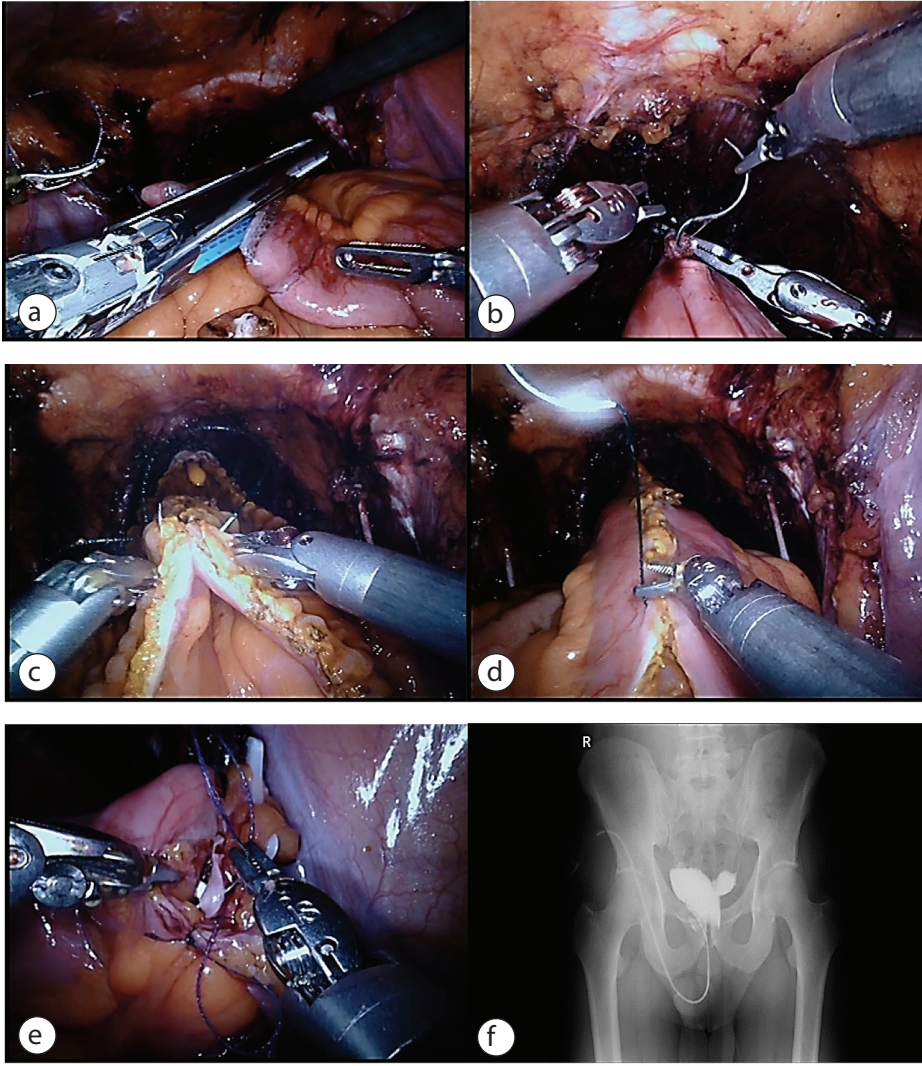
siyon ön planda tercih edilebilir. Bununla beraber intrakorporeal prosedür daha fazla deneyim gerektirdiği için; genellikle öğrenme eğrisinde ekstrakorporeal yöntem tercih edilmektedir. Robot yardımlı üriner diversiyonda yeterli alan ve görüş sayesinde barsakların fazla manipüle edilmeden anastomoz yapılması, barsak hareketlerinin erken dönemde dönmesinde etkili olabilir.

Robot yardımlı intrakorporeal ileal neobladder:

Açık cerrahide uygulanan diversiyon çeşitliliği robot yardımlı cerrahi için de geçerlidir. Biz intrakorporeal ortotopik üriner diversiyonda Y-neobladder'i tercih etmekteyiz. İleoçekal valvin 20 cm proksimalinden yaklaşık 50 cm uzunluğunda bir ileal segment mezosuyla birlikte izole edilir. Barsak devamlılığı laparoskopik 60 mm'lik stapler yardımıyla sağlanır. İzole edilen barsak segmentinin tam orta noktasına gelen yerden üretraya saat 6 hizasından başlanarak 2 adet sütür kullanarak kontinü şekilde saat 12 hizasında bir araya gelecek şekilde sütüre edilir. (Şekil 3). Üret-ranın her iki tarafındaki 20 cm uzunluğunda ileum,



Şekil 3. Y-neobladder oluşturulması için kullanılan ileum segmentinin şeması.



Şekil 4. a: İleumun stapler yardımıyla transeksiyonu, b: ileo-üretal anastomoz, c ve d: kontinü sütürler yardımıyla y-neobladder oluşturulması, e: üretero-ileal anastomoz, f: y-neobladderin postoperatif x-ray görüntüsü (Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği arşivinden alınmıştır.)

antimezenterik kenarından detubularize edilir. İleal segmentin detubularize kanatlarının önce posterior uçları ve sonra da anterior uçları 3/0 V-lok sütür ile kapatılarak sferik bir yapı elde edilir. Üreterler spatüle edilerek Bricker tekniğiyle proksimal afferent intakt tübüler barsak segmentine anastomoz edilir. Üreterlere 6 Fr mono-J kateterler yerleştirilir ve oluşturulan neobladder duvarından geçirilerek karın ön duvarından çıkartılır (Şekil 4a-f). Y şeklindeki barsak kontinü sütürler yardımıyla tamamen kapatılarak neobladder oluşturulur.

TARTIŞMA

Lokalize kas invaziv mesane tümörü ve BCG'ye dirençli çok yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde standart tedavi radikal sistektomi ve

pelvik lenf nodu diseksiyonudur [13]. Radikal sistektomi açık, laparoskopik ve robot yardımlı olarak uygulanabilir bir cerrahi prosedürdür.

Günümüzde minimal invaziv girişimler gün geçtikçe daha fazla uygulanmakta ve daha geniş endikasyon alanı bulmaktadır. Bu aşamada laparoskopik ve robot yardımlı cerrahi ön plana çıkmaktadır. Robot yardımlı cerrahinin üç boyutlu görüntü, on kata kadar optik büyütme ve 7 derece hareket imkânı sunması standart laparoskopiye göre avantajlarıdır. Diğer taraftan robot yardımlı cerrahinin kardiyak ve pulmoner nedenlerle pnömoperitoneumu ve Trendelenburg pozisyonunu tolere edemeyecek hastalarda kontrendike oluşu ve geçirilmiş yaygın pelvik cerrahi öyküsü olan hastalardaysa rölatif kontrendike oluşu açık cerrahiye göre dezavantajlarıdır.

TABLO 1. Açık Radikal Sistektomi ve Robot Yardımlı Radikal Sistektomi Serileri Arasındaki Uzun Dönem Onkolojik Sonuçların Karşılaştırılması

Çalışma	Sayı	Süre	Takip (ay) ortalama (aralık)	Organa sınırlı hastalık	TCC dışı histoloji %	PLN çıkarılan %	PN+ %	Neadjuvant Kemoterapi	RS	KSS	GS
Ghoneim ve ark, 2008 [16]	2720/A	1970-2000	66 (0-410)	74	64	NR	20	NR	56	NR	NR
Stein ve ark 2001[3]	1054/A	1971-1997	120 (1-336)	63*	0	NR	23	5	68	NR	66
Hautmann ve ark, 2012[17]	1100/A	1986-2009	38 (0-282)	6	0	18	18	Dışlandı	70	71	58
Shariat ve ark, 2006[13]	888/A	1984-2003	39 (0.4-183)	57	0	20	23	5	58	66	NR
Xylinas ve ark, 2013[18]	175/R	2004-2011	37 (21-53)	64	4	19	17	23	63	66	NR
Yuh ve ark, 2014[19]	162/R	2004-2010	52 (NR)	67	0	28	22	23	74	80	54
Raza ve ark, 2014[20]	99/R	2005-2009	40 (12.7-70.8)	49	NR	21	20	6	53	68	42
Konsorsiyumdaki tüm seriler	702/R	2003-2009	67 (18-84)	62	32	16	21	15	67	75	50

A: Açık radikal sistektomi R: Robot yardımcı radikal sistektomi TCC: Transizyonel hücreli karsinom PLN: Pelvik lenf nodu PN+: Nod pozitif hasta RS: Rekürrenssiz Sağkalım KSS: Kanser Spesifik Sağkalım GS: Genel Sağkalım NR: Raporlanmamış

*:T3a oragana sınırlı hastalığa dahil edilmiş

Güncel literatürde pek çok retrospektif çalışmada robot yardımcı radikal sistektomi ile açık radikal sistektominin onkolojik olarak eşit etkinlikte olduğu bildirilmektedir. Bu konuda ABD'den Guru öncülüğünde oluşturulan IRCC (Uluslararası Robotik Sistektomi Konsorsiyumu) Grubunun sonuçları geniş serileri içermektedir (Tablo 1). Literatürdeki en geniş açık radikal sistektomi ve robot yardımcı radikal sistektomi serilerinin karşılaştırıldığı çalışmada iki grup arasında kanser spesifik sağkalım ve genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Böylece iki tekniğin onkolojik sonuçlarının birbirine benzer olduğu gösterilmiştir [14].

Literatürde yer alan çalışmaların çoğunluğunun retrospektif oluşu nedeniyle robot yardımcı radikal sistektominin açık radikal sistektomiyle eşit etkinlikte olduğunu göstermek adına randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle 2011 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde çok merkezli randomize prospektif bir çalışma (RAZOR: Randomized Open vs Robotic Cystectomy) başlatılmıştır. 350 hastanın robot yardımcı radikal sistektomi ve açık radikal sistektomiye randomize edildiği bu çalışma-

nın 2 yıllık sonuçları AUA (Amerikan Üroloji Derneği) 2017'de bildirilmiştir. Bildirilen sonuçlara göre; robot yardımcı radikal sistektomi ve açık radikal sistektomi grupları arasında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmediği gösterilmiştir [15].

SONUÇ

Mesane kanseri tedavisinde robot yardımcı radikal sistektomi tekniği mevcut literatür ışığında onkolojik açıdan açık radikal sistektomi tekniğiyle karşılaştırılabilir sonuçlara sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Torre, L.A., et al., Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians, 2015. **65**(2): p. 87-108.
2. DeSantis, C.E., et al., Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians, 2014. **64**(4): p. 252-271.
3. Stein, J.P., et al., Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. Journal of Clinical Oncology, 2001; **19**(3): 666-675.
4. Sylvester, R.J., et al., Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. European Urology, 2006; **49**(3): 466-477.
5. Fernandez-Gomez, J., et al., Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. The Journal of urology, 2009; **182**(5):2195-2203.

6. Stein, J.P. and D.G. Skinner, Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World Journal of Urology*, 2006; **24**(3):296-304.
7. Hautmann, R.E., R.C. de Petriconi, and B.G. Volkmer, Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *The Journal of Urology*, 2010; **184**(3):990-994.
8. Menon, M., et al., Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU international*, 2003; **92**(3): 232-236.
9. Hemal, A.K., et al., Robotic radical cystectomy and urinary diversion in the management of bladder cancer. *Urologic Clinics*, 2004; **31**(4):719-729.
10. Guru, K.A., et al., Robot-assisted radical cystectomy and pelvic lymph node dissection: initial experience at Roswell Park Cancer Institute. *Urology*, 2007; **69**(3): 469-474.
11. Kang, S.G., et al., Robot-assisted radical cystectomy and pelvic lymph node dissection: a multi-institutional study from Korea. *Journal of endourology*, 2010; **24**(9): 1435-1440.
12. Ahmed, K., et al., Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *European Urology*, 2014; **65**(2):340-347.
13. Shariat, S.F., et al., Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *The Journal of urology*, 2006; **176**(6): 2414-2422.
14. Raza, S.J., et al., Long-term oncologic outcomes following robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *European Urology*, 2015; **68**(4): 721-728.
15. Smith, N.D., et al., The RAZOR (randomized open vs robotic cystectomy) trial: study design and trial update. *BJU International*, 2015, **115**(2): 198-205.
16. Ghoneim, M.A., et al., Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *The Journal of urology*, 2008; **180**(1): 121-127.
17. Hautmann, R.E., et al., Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *European Urology*, 2012, **61**(5): 1039-1047.
18. Xylinas, E., et al., Robotic-assisted radical cystectomy with extracorporeal urinary diversion for urothelial carcinoma of the bladder: analysis of complications and oncologic outcomes in 175 patients with a median follow-up of 3 years. *Urology*, 2013; **82**(6): 1323-1329.
19. Yuh, B., et al., Intermediate-term oncologic outcomes of robot-assisted radical cystectomy for urothelial carcinoma. *Journal of Endourology*, 2014; **28**(8): 939-945.
20. Raza, S.J., et al., Oncologic outcomes following robot-assisted radical cystectomy with minimum 5-year follow-up: the Roswell Park cancer institute experience. *European Urology*, 2014; **66**(5): 920-928.

İntravezikal Tedavilerin Etkinliğini Artırmaya Yönelik Yöntemler

Ahmet Ürkmez, Orhan Koca

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Mesane kanseri, erkekte 7. sıklıkta, her iki cinsiyette ise 11. sıklıkta görülen kanser türüdür (1). Mesane kanserli hastaların %75 i mukoza (Ta, CIS) veya submukozaya (T1) sınırlı hastalık olarak prezente olmaktadır, 40 yaş altı hastalarda bu oran daha da yüksektir (2). Kasa invaze olmayan mesane kanserleri (KİOMK), uzun süreli sağkalıma bağlı yüksek prevelansa sahiptir ve T2-T4 evre hastalara göre kanser-spesifik mortalite (KSM) oranları daha düşüktür. Bu grup kanserlerin ana sorunu yüksek nüks ve progresyon oranlarına sahip olmalarıdır. KİOMK'ların nüks oranları %48-80, progresyon oranları ise %10-15'dir (3,4). Mesane kanserinin transüretal rezeksiyonu (TUR-MT), KİOMK tedavisinde altın standart yöntem olmasına rağmen, hastalığın nüks ve progresyonunu azaltmak için ek tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ve CUETO (Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico), önceki nüks oranları, tümör sayısı, T evresi ve derecesi, eşlik eden CIS, yaş ve cinsiyeti temel alarak hastaya spesifik rekürrens ve progresyonu tahmin etmek için valide edilmiş skorlama sistemleri geliştirmişlerdir. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında

da hastalar düşük, orta ve yüksek olmak üzere risk gruplarına ayrılmışlardır. KİOMK hastalarının bu risk grupları ve skorlama sistemleri kullanılarak, rekürrens ve progresyonu azaltmak için, TUR-MT ye ek olarak hangi intravezikal kemo-immünoterapiyi almaları gerektiği belirtilmiştir (5).

BCG tedavisinin bu başarısına rağmen rekürrens oranları hala yüksektir ve progresyon gözlemlenebilir. BCG dirençli veya başarısız olan hastalarda çok fazla tedavi alternatifi olmayıp birçok hasta ve doktor bu durumda sistektomiye seçmektedir. Bundan dolayı, KİOMK için, BCG ye alternatif yeni tedaviler ve BCG ve intravezikal kemoterapötik ajanların etkinliğini artırmaya yönelik yeni uygulama teknikleri ile ilgili arayışlarda güçlü bir ivmelenme vardır.

A. PH ayarlaması, instilasyon süresi ve ilaç konsantrasyonu

Mitomisin C (MMC) kullanılarak yapılan bir randomize kontrollü çalışmada (RKÇ), bir gruba 40 mg MMC, idrar alkalinizasyonu sağlanarak ve idrar volümü düşürülerek verilirken, diğer gruba 20 mg MMC, farmakokinetik manipülasyonlar yapılmadan veril-

miş. Farmakokinetik manipülasyon yapılan grupta rekürrense kadar geçen süre uzarken, rekürrens oranları da anlamlı olarak düşmüştür (6). İnstilasyon süreleri ile ilgili yapılan bir başka çalışmada ise, 1 saat MMC instilasyonunun etkinliği (rekürrens, rekürrens aralığı ve toksisite açısından), 30 dk instilasyona göre daha yüksek bulunurken, 1 saat ve 2 saat instilasyon süreleri ile ilgili bir karşılaştırma yapılmamış (7). Epirubisin kullanılarak yapılan bir başka RKÇ de ise, 1. gruba 12 aylık sürede 17 doz Epirubisin 20 mg/40 ml, 2. gruba 7 aylık sürede 12 doz Epirubisin 30 mg/40 ml, 3. gruba ise 4 aylık sürede 9 doz Epirubisin 40 mg/40 ml verilmiş ve Epirubisin konsantrasyonunun en yüksek olduğu grupta en az rekürrens oranları elde edilmiş. Bu da tedavi süresinden ziyade ilaç konsantrasyonunun etkinlik açısından daha önemli olduğunu göstermiştir (8).

B. Cihaz yardımlı intravezikal kemoterapi

Ürotelyumun yapısı ve mesanenin fonksiyonu, intravezikal tedavinin uygulaması düşünüldüğünde eşsiz zorluklar yaratan kısıtlayıcı bir engel oluşturur. Mesaneye sürekli olarak böbreklerden idrar boşaltıldığından intravezikal olarak verilen ajan verildiği andan itibaren dilüe olmaya başlayacak. Aynı zamanda, mesanenin işleme aşamasında da ajan hızla yıkanacaktır. Ürotelyumun kendisi 3 ayrı hücre katmanından oluşur: 100 ila 200 µm arası yüzeysel şemsiye hücreleri; orta hücreler (20 µm) ve bir öncü kök hücre olarak işlev gören ve hemen zemin membranına yüzeysel olan bir tabaka oluşturan bir bazal hücre tabakası (5-10 µm) (9). Şemsiye hücrelerinin apikal yüzeyinde, idrarda olabilecek potansiyel toksik maddelere karşı bir bariyer görevi gören birkaç farklı glikozaminoglikan bulunur. Bu hidrofilik moleküller, hücre yüzeyinin çok üzerinde uzanır ve mesane lümeni ve ürotelyum arasında bir bariyer görevi gören bir sulu tabaka oluşturmak üzere işlev görürler (9).

1. Elektromotif ilaç uygulaması (EMDA)

Karın duvarında bir yüzey elektrotu ve mesanenin içindeki bir elektrotu kullanarak mesane içerisinde

bir elektrik akımı alanı oluşturan elektromotif ilaç uygulaması, iyontoforeze neden olur ve MMC'nin mesane mukozası içine daha iyi bir şekilde penetre olmasını sağlar. İntravezikal kemoterapi ilaçlarının farmakokinetiğini inceleyen çalışmalar, yüzeysel hücre tabakasının derinliklerinde bulunan mesane kanseri hücrelerinin tedavisinin yetersiz olduğunu göstermiştir (10). Bunun, ürotelyumun altında azalmış ilaç konsantrasyonlarına sekonder olduğu düşünülmüş ve elektromotive terapiyi ilaç penetrasyonunu iyileştirmek için bir araç olarak önermişlerdir. Ürotelyum boyunca MMC iletimi, NaCl ve elektrik alanı gibi iletken bir enerjiye maruz kaldığında, akımın neden olduğu konvektif su akışının bir sonucu olarak artar. Böylece, su, elektriksel gradyanı aşağıya doğru çekerken, iyonlanmamış MMC partikülünü ürotelyumdan geçirecektir. Sonuçlar, elektromotive ilaç uygulamasıyla verilen mesane duvarındaki MMC'nin ortalama konsantrasyonunun, pasif uygulama ile elde edilen MMC konsantrasyonundan neredeyse 7 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (11).

Di Stasi ve ark. yapmış oldukları RKÇ' de, hastaları 3 gruba ayırmış ve 1. gruba sadece TUR-MT işlemi uygulanmış, 2. gruba TUR-MT sonrası hemen 40 mg/50 ml MMC 1 saat süre ile uygulanmış, 3. gruba ise TUR-MT hemen öncesinde 40 mg/100 ml EMDA MMC intravezikal 20 mA elektrik akımı ile birlikte 30 dk uygulanmış. Ortalama 86 aylık takipte, rekürrens oranları her 3 grupta sırası ile; %64, %59 ve %38 olarak bulunurken rekürrenssiz hastalık süresi de yine 3 grup için sırası ile; 12 ay, 16 ay ve 52 ay olarak bulunmuş (12). Bir diğer RKÇ de, komplet TUR-MT sonrası, T1 hastalara BCG ve EMDA yöntemi ile MMC uygulanmış, sadece BCG alan hastalara göre hastalıklı geçirilen dönemin daha uzun olduğu gözlenmiştir (13).

2. Hipertermi

Hiperterminin immüno ve kemoterapötik ajanların ürotelyuma penetrasyon oranını artırdığı gösterilmiştir ve etkin bir dağıtım yöntemi olma potansiyeline sahiptir. Ortalama 75 ay takip süreli, 160 hasta ile yapılan tek merkezli bir çalışmada, standart intrave-

zikal tedavinin başarısız olduğu KİOMK hastalarında kemo-hiperterminin rekürrensiz sağkalımı artırmada efektif bir tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir (14). Orta- yüksek risk gurundaki 83 KİOMK hastasının dahil edildiği bir RKÇ de ise bir gruba 915 MHz lokal mikrodalga ile indüklenmiş hipertermi (Synergo®) ile 20 mg/50 ml MMC termo-kemoterapi verilirken diğer gruba sadece kemoterapi verilmiş. 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranı termo-kemoterapi grupta %53 iken, sadece kemoterapi verilen grupta %15 olarak bulunmuş. Bu hastalarda mesanenin korunma oranlarına bakıldığında da her iki grup için sırası ile %86 ve %79 olarak bulunmuş (15). Yirmi bir rekürren KİOMK hastasının dahil edildiği bir başka çalışmada ise, hastaların %38 inde ciddi yan etkiler nedeniyle termo-kemoterapi sonlandırılmış ve sonuç kısmında yazarlar termo-kemoterapinin ciddi yan etkilerine karşın, tümör rekürrensi açısından sınırlı cevap alındığını belirtmişler (16).

Bir diğer ısıtma cihazı, BSD-2000 ise BCG refraktör KİOMK hastalarının dahil edildiği bir pilot çalışmada değerlendirilmiş. 15 hastaya eksternal derin pelvik hipertermi ile MMC uygulanmış. Intravezikal MMC tedavisi sırasında mesane 42 °C'ye kadar 1 saat süre ile ısıtılmış. Hastaların %73 ünde tam tedavi dozuna ulaşılmış ve cihaz güvenli olarak kabul edilmiş. Fakat dip not olarak hastaların %27 sinde ısı ile indüklenen karın cildinde şişme görüldüğü belirtilmiş (17). KİOMK hastalarında, radyofrekans ile indüklenmiş termo- kemoterapi (RITE) ile ilgili güncel bir literatür taramasında, yalnız intravezikal MMC tedavisine göre, RITE ile %59 daha az rekürrens görüldüğü ve genel mesane korunma oranının RITE de %85 olduğu belirtilmiş. Yine bu literatür taramasında, RITE tedavisinin etkinliğinin BCG ile kıyaslanabilir seviyede olduğunun kanıtlandığını ve RITE'nin özellikle yüksek risk, rekürren ve BCG nin kontrendike olduğu KİOMK hastaları için umut verici bir tedavi alternatifi olduğu belirtilmiş (18).

3. Nano-partikül tabanlı tedavi

Nano- partiküller, kontrollü ilaç salınım mekanizması ile ilacın mesane ürotelyumu ile daha uzun

süre etkileşim halinde kalabilmesi için tasarlanmış. Yapışma oranlarını artırmak için, ürotelyum ile etkilere girebilecek çok sayıda fonksiyonel ajan (albumin, amin, karboksil veya sülfidril) üretilmiştir. Nano-partikül albumin bağlı (NAB) ajanlar şu anda klinik araştırma safhasındadırlar. Burada albumin ilavesi, çözünürlüğü arttırmak ve albumin reseptörleri ile biyolojik etkileşimler yolu ile epitel hücreleri boyunca ilaç taşınmasını kolaylaştırarak tümör hücrelerine ilaç vermeyi kolaylaştırmak için önerilmiştir (19). Paclitaksel ile bağlı NAB nin intravezikal olarak uygulanması, BCG refrakter high grade Ta, T1 veya karsinoma in situ (CIS) tanılı 18 hastanın dahil edildiği faz 1 çalışmada güvenlik ve tolerabilite açısından uygunluk aldı (20). Faz 2 verilerinde ise, en az bir kez BCG rejiminde başarısız olan tekrarlayan KİOMK'lu 28 hastanın 10'unda (% 35.7), NAB- paklitaksel ile tedaviye tam bir yanıt gözlendiği belirtilmiş (21). Bu hastaların uzun dönem takip (ortalama 41 ay) sonuçlarının yayınlandığı çok güncel çalışmada da, NAB- paclitaksel ile tedavi edilen bu kohortun % 18'inde hastalık nüksü görülmezken, sistektomi uygulanmayan hastalarda sağkalım %61, mesane KSM %9 olarak belirtilmiş ve NAB- paklitaksel, yüksek risk grubundaki hastalar için makul bir tedavi seçeneği olarak tanımlanmıştır (22).

4. Hidrojel formülasyonları

Intravezikal tedavinin, BCG tedavisi de dahil olmak üzere, ürotelyum ile kontakt süresini artırmaya yönelik tedavi yöntemlerinden birisi de hidrojel salınım sistemidir. Termosensitif hidrojeller, vücut sıcaklığında visköz bir hidrojel olurken oda sıcaklığında serbest akışkan bir solüsyon olarak var olurlar (23). Mevcut intravezikal 2 saat süre ile uygulanan BCG tedavisine kıyasla, hidrojel sistemi ile birlikte uygulanan BCG tedavisinin, sürekli salınım mekanizması ile daha değerli ve efektif bir immünoterapötik ajan olduğu düşünülmektedir (24).

Sonuç

KİOMK'lu hastalarda nüks ve progresyon halen önemli bir problemdir. Bu konuda etkinliği göste-

rilmiş olan yöntemler, gerek maliyetleri gerekse de etkinliklerinin yetersizlikleri gibi birçok nedenden dolayı geniş kabul görmüyorlar. Bu konuda farklı alternatif arayışları halen devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.2013.2015
2. Comperat E, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch.* 2015; 466:589.
3. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: A metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004; 171:2186-90.
4. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006; 49:466-5.
5. Babjuk M, Burger M, Comperat E, et al. EAU Guidelines on Non- muscle- invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), 2017
6. Au JL, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: Results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:597.
7. Giesbers AA, et al. Recurrence of superficial bladder carcinoma after intravesical instillation of mitomycin C. Comparison of exposure times. *Br J Urol.* 1989; 63:176.
8. Kuroda M, et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer—The 6th trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): A randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20 mg/40 ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml. *Eur Urol.* 2004; 45:600.
9. Guha Sarkar S, Banerjee R. Intravesical drug delivery: challenges, current status, opportunities and novel strategies. *J Control Release* 2010; 148:147–59.
10. Wientjes MG, Badalament RA, Wang RC, et al. Penetration of mitomycin C in human bladder. *Cancer Res.* 1993; 53:3314–20.
11. Di Stasi SM, Vespasiani G, Giannantoni A, et al. Electromotive delivery of mitomycin C into human bladder wall. *Cancer Res.* 1997; 57:875–80.
12. Di Stasi SM, Valenti M, Verri C, et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: A randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12:871–9.
13. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:43–51.
14. Arends TJ, van der Heijden AG, Witjes JA. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2014; 192:708–13.
15. Colombo R, Salonia A, Leib Z, et al. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int* 2011; 107:912–8.
16. Kiss B, Schneider S, Thalmann GN, et al. Is thermo- chemotherapy with the Synergo system a viable treatment option in patients with recurrent non- muscle-invasive bladder cancer? *Int J Urol* 2014; 22:158–62.
17. Inman BA, Stauffer PR, Craciunescu OA, et al. A pilot clinical trial of intravesical mitomycin-C and external deep pelvic hyperthermia for non-muscle- invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia* 2014; 30:171–5.
18. Colombo R, van Valenberg H, Moschini M, Witjes JA. Radiofrequency-induced thermo-chemotherapy effect (RITE) for non muscle invasive bladder cancer treatment: current role and perspectives. *Urologia* 2016; 83:7-17
19. Sparreboom A, Scripture CD, Trieu V, et al. Comparative preclinical and clinical pharmacokinetics of a cremophor-free, nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABI-007) and paclitaxel formulated in Cremophor (Taxol). *Clin Cancer Res* 2005; 11:4136–43.
20. McKiernan JM, Barlow LJ, Laudano MA, et al. A phase I trial of intravesical nanoparticle albumin- bound paclitaxel in the treatment of bacillus Calmette-Guerin refractory nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2011; 186:448–51.
21. McKiernan JM, Holder DD, Ghandour RA, et al. Phase II trial of intravesical nanoparticle albumin bound paclitaxel for the treatment of nonmuscle invasive urothelial carcinoma of the bladder after bacillus Calmette- Guerin treatment failure. *J Urol* 2014; 192:1633–8.
22. Robins DJ, Sui W, Matulay JT, Ghandour R, et al. Long-term Survival Outcomes With Intravesical Nanoparticle Albumin-bound Paclitaxel for Recurrent Non-muscle-invasive Bladder Cancer After Previous Bacillus Calmette-Guérin Therapy. *Urology* 2017; 103:149-153.
23. Niranjana R, Koushik C, Saravanan S, et al. A novel injectable temperature-sensitive zinc doped chitosan/beta-glycerophosphate hydrogel for bone tissue engineering. *Int J Biol Macromol* 2013; 54:24–9.
24. Delto JC, Kobayashi T, Benson M, et al. Preclinical analyses of intravesical chemotherapy for prevention of bladder cancer progression. *Oncotarget* 2013; 4:269–76.

BCG Refrakter Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Tedavi Alternatifleri

Sedat Soyupek

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Mesane tümörleri Türkiye’de erkeklerde trakeabronşial kanserler ve prostat kanserinden sonra üçüncü sıklıkta gözlenmektedir (1). Mesane tümörlü vakaların tanı konulduğu anda %70’i kasa invaze olmayan (Ta, T1, karsinoma in situ (CIS)) mesane kanseri (KİOMK) dir. KİOMK vakalarında %50-90 oranında tümör rekürrensi, %20’ye varan oranlarda progresyon ihtimali vardır (2). KİOMK vakalarında progresyon ihtimali yüksek olan vakaların belirlenmesi ve agresif olarak tedavi edilmesi oluşabilecek morbid ve mortal sonuçlardan hastanın korunması açısından önemlidir. Tanı anında kasa invaze tümörü olan vakaların prognozu, KİOMK olup kasa invaze hastalığa progrese olan vakalara göre daha iyidir. Bu nedenlerle EORTC (Avrupa Onkolojik Araştırmalar Birliği) Genitoüriner Kanser Grubu, KİOMK vakalarında sayı, evre, derece, CIS varlığı gibi tümöre bağlı özelliklerin skorlandığı modeller oluşturarak rekürrens ve progresyon oranlarının predikte edilebildiği skorelama modelleri geliştirdiler. EORTC risk tablolarındaki veriler değerlendirilerek KİOMK vakalarında rekürrens ve progresyon açısından düşük, orta ve yüksek risk grupları belirlenmiştir. Düşük risk grubunda (primer, soliter, TaG1, <3cm, CIS negatif)

olmayan orta ve yüksek risk grubundaki (T1G3, CIS varlığı veya multipl >3cm Ta-T1G2) hastalarda progresyon ve rekürrens oranları daha yüksektir. 1812 orta-yüksek risk grubunda 1-3 yıllık idame BCG tedavisi uygulanan çalışmada rekürrens için en önemli prognostik faktörlerin önceki rekürrens sıklığı ve tümör sayısı, hastalığa özgü sağkalım ve progresyon için en önemli prognostik faktörlerinin ise evre ve tümör derecesi olduğu gösterilmiştir (3). Orta ve yüksek risk gruplarındaki rekürrens ve progresyon oranlarını azalttığı için hastalara mesane içine (intrakaviter) BCG tedavisi uygulanmaktadır.

BCG, yüksek dereceli Ta, T1 papiller tümörlerde ve CIS tedavisinde Amerikan İlaç Dairesi (FDA) ve EMA (Avrupa İlaç Ajansı) tarafından onaylanmış bir tedavidir. Sadece TUR tedavisine göre ilave BCG uygulanması progresyon ve rekürrens oranlarında KİOMK vakalarında azalmaya neden olsa da tedaviye rağmen 5 yıl içinde bu vakalarda %75 rekürrens, %10-20 progresyon gözlenmektedir (4). BCG cevabı alınmayan vakalarda bu oranlar daha da yüksektir ve progresyon oranı %60'lara kadar çıkmaktadır. Yüksek riskli KİOMK vakalarında progresyon oranlarını azaltabilen tek ilaç BCG’dir. FDA’nın ve EMA’nın

onayladığı diğer ilaçlar Valrubicin ve tiotepanın başarı oranları BCG'nin altında kalmıştır.

BCG tedavisinin orta-yüksek risk grubunda rekürrens ve progresyon oranları üzerine olumlu etkisinin gözlenmesi için indüksiyon (başlangıç) tedavisini takiben idame tedavisi uygulanmalıdır. Optimal indüksiyon ve idame sayı, sıklığı ve süresi tam olarak netleşmemiş olsa da SWOG 8507, EORTC 30911 ve 30962 çalışmalarında uygulanan şemada BCG indüksiyon tedavisi 6 haftalık uygulamayı içerir. İdame tedavisi her seferde 3 hafta süre ile haftada bir uygulama şeklinde 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda 1 yıllık veya 3 yıllık idame şeklindedir. Yüksek risk grubunda bu süre 3 yıl olmalıdır ancak hastaların %36'sı 3 yıllık idameyi yan etki, tedaviye uyumsuzluk gibi nedenlerle tamamlamamıştır (5). Orta riskli grupta 3 yıllık idame rekürrens açısından ek fayda sağlamamıştır. EORTC 30962 düşük veya yüksek doz BCG ile 1 veya 3 yıl idame BCG tedavileri kıyaslandığında orta riskli grupta idamenin 1 yıl, yüksek risk grubunda 3 yıl olması gerektiği bildirilmiştir (5).

Uygun BCG tedavisinden kastedilen; haftada 1 uygulama şeklinde 5-6 haftalık indüksiyon, 2-3 haftalık idame tedavisidir. 6 haftalık indüksiyon ve 3'er haftalık idame tedavisi çalışmalarda genellikle kullanılan şemadır. İkinci yeniden indüksiyon tedavisi tanımı 6 aylık bir tedavi süresini tarif eder.

BCG tedavisine rağmen hastalık devam edebilmekte, nüks edebilmekte veya progrese olabilmektedir. Literatürde BCG başarısızlığı (failure), BCG cevapsızlığı (unresponsive), BCG intoleransı, BCG nüksü (relapsing), BCG'ye dirençli (refrakter) terimleri ile BCG tedavisi sırasında karşılaşılan durumlar tarif edilmiştir (6).

BCG intoleransı: Tedaviye bağlı gelişebilecek yan etkiler nedeniyle uygun BCG tedavisinin alınamaması durumunu tarif eder. BCG yan etkileri ve bu durumlarda uygulanacak yaklaşımların netleşmesi ile bu hasta grubundaki sayılar oldukça azalmıştır.

BCG dirençli veya tesirsiz (refrakter): Uygun BCG tedavisine rağmen (6 haftalık indüksiyon ve en az 1 kez 3 haftalık idame BCG) 6. ayda persistan yüksek

dereceli tümör varlığı veya ilk BCG indüksiyon tedavisini takiben 3. ayda tümörde herhangi bir evre veya derece artımı olması durumudur. BCG tedavisine rağmen 3. ve 6. aylarda sebat eden CIS varlığı da EAU kılavuzunda BCG refrakter vaka olarak belirtilmiştir.

BCG nüksü (relapsing): Uygun BCG tedavisini takiben 6 aylık hastaliksız bir periyoddan sonra gelişen nüks durumudur. Daha önce bu dönem BCG tedavisi bittikten sonraki nüks zamanına göre erken (12 aydan kısa), orta (1-2 yıl) ve geç (2 yıldan uzun) olmak üzere 3 dönemde değerlendiriliyordu. 6 aydan daha kısa sürede nüks eden vakaların refrakter gruptakine benzer kötü prognostik özellik taşıdığı belirtilmiştir. BCG nüksü vakalarının BCG refrakter vakalardan daha iyi klinik sonuçları olduğu gösterilmiştir (7).

BCG başarısızlığı (failure), BCG tedavisi sırasında herhangi bir zamanda tespit edilen rekürrens ve progresyonu tarif eden geniş kapsamlı bir terimdir. Bu terim heterojen bir grubu tarif etmektedir. Çalışmalarda BCG tedavisi sırasında ve sonrasındaki tümör gelişmesi olarak tarif edilmiştir. Avrupa Üroloji kılavuzunda BCG başarısızlığı; BCG tedavisi sırasında persistans gösteren yüksek dereceli tümör ya da CIS olarak veya BCG tedavisi sırasında veya sonrasında gelişen yüksek dereceli nüksleri tarif etmek için kullanılmış, tedavi sırasındaki düşük dereceli nüksler başarısızlık olarak kabul edilmemiştir.

BCG cevapsızlığı (unresponsive): BCG refrakter hastalar ile BCG tedavisi sonrası 6 aydan daha kısa sürede yüksek dereceli nüks eden hastaları tarif eder. Bu grupta nüks ve progresyon açısından riskin en yüksek olduğunu vurgulamak için Uluslararası Mesane tümörü çalışma Grubu (IBCG) ve Genitoüriner Amerikan Klinik Onkoloji Birliği (GU ASCO) tarafından bu vakalar BCG cevapsız grup olarak belirtilmiştir. Bu grup nüks ve progresyon riskinin en yüksek olduğu gruptur ve bu nedenle ek BCG tedavisine yanıt alınması pek mümkün değildir. Bu gruptaki standart tedavi yaklaşımı radikal sistektomidir.

BCG cevapsız grubu tam tarif için Lerner ve ark. (8) aşağıdaki kriterleri belirlemiştir:

1. En az 2 kez BCG tedavisi alınmalıdır. Burada 5+2 kuralı da denilen 5 veya 6 hafta BCG indüksiyon tedavisi + 2 veya 3 haftalık idame tedavisi uygulanmalıdır.
2. Hastalarda son BCG tedavisi sonrasındaki 6 ay içinde persistan veya yeni oluşmuş yüksek dereceli rekürrens olmalıdır.
3. Tüm yüksek dereceli KİOMK'leri BCG tedavisi öncesinde rezeke edilmiş olmalıdır.

BCG Refrakter KİOMK'de Tedavi

Mesane tümöründe ilaç geliştirme aşamalarında aşılması gereken sorunlar vardır. KİOMK de şimdiye kadar olan çalışmalarda terminolojinin ve tanımlamaların farklı olması (BCG cevapsız, refrakter, relaps, rezistans) çalışmaların kıyaslanmasını güçleştirmektedir. Progresyon ve rekürrens risklerinin farklı olması ve hastalığın heterojenitesi (Ta, T1, CIS, yüksek dereceli) de aynı şekilde çalışma dizaynları ve kıyaslanmalarında farklılıklara yol açmaktadır. "Ürolog cevapsızlığı veya yetersizliği" diye de adlandırılan yetersiz TUR-MT işlemi de sonuçları etkiler. Yapılan bir çalışmada idame tedavisi verilmemiş yüksek dereceli (YD) KİOMK vakalarında %55 oranında üst üriner sistem veya prostatik üretra nüksleri gösterilmiştir (9). Bu grup hastada prostatik üretra biyopsisi, idrar sitolojisi ve üst üriner sistemin taranmaması da ürolog yetersizliği olarak tarif edilmiştir. BCG cevapsızlığı tanısı alan bir hastada tedavi ve progresyonu etkilemesi nedeniyle özellikle mesenede tümör tespit edilmeyen ancak sitoloji pozitif hastalarda üst üriner sistem taranmalı ve prostatik üretra TUR biopsileri alınmalıdır. Saat 5-7 hizasından veru montanuma yakın bölgeden prostatik üretra biyopsileri alınır. BCG cevapsızlığı nedeniyle sistektomi yapılan YD KİOMK vakalarında kasa invaze hastalığı predikte eden en önemli faktörün prostatik üretra-daki tümör olduğu gösterilmiştir (10).

Genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, nüksüz sağkalım, sistektomisiz sağkalım gibi farklı çalışma hedeflerinin olması da KİOMK çalışmalarının

yorumlanması ve karşılaştırılması aşamalarında yaşanan zorlukların nedenidir.

BCG refrakter hastalarda ve BCG sonrası YD KİOMK nüksü olan hastalarda yüksek progresyon riski nedeni ile hastaya sistektomi önerilmelidir (EAU kılavuzu öneri düzeyi B). Hastanın sistektomiyi kabul etmemesi veya komorbiditeleri nedeniyle cerrahiye uygun olmaması durumlarında diğer intravezikal tedaviler (cihaz yardımcı kemoterapi, intravezikal kemoterapi, intravezikal immünoterapi) denenebilir (EAU kılavuzu öneri düzeyi B). YD olmayan BCG sonrası nükslerde, nüksün süresine göre BCG reinüksiyon veya idame tedavisi başlanabilir.

BCG refrakter ve cevapsız KİOMK'de intravezikal uygulanan kemoterapotik ilaçlar

Valrubisin: DNA sentez inhibitörüdür. BCG refrakter CIS hastalarında FDA onayı olan Valrubisin intrakaviter olarak uygulanmıştır. Hastaların %39'unun 2 BCG kürü aldığı CIS vakalarında 6-9 haftalık Valrubisin tedavisine 6 ayda % 18 komplet cevap alınmış, 2. yılda vakaların ancak %4'ü hastaliksiz kalabilmiştir (11). Cookson ve ark. (12) %50'si CIS + olan KİOMK'li hastalarda yaptıkları çok merkezli retrospektif çalışmada 12 aylık Valrubisin cevap oranını %16.4 gibi düşük bir oranda olduğunu bildirmişlerdir.

Gemsitabin: Gemsitabin nükleik asit sentezini ve sonuç olarak DNA sentezini engelleyen bir kemoterapötiktir. Kurtarıcı (salvage) intrakaviter tedavi amacıyla birçok çalışmada kullanılmıştır. BCG refrakter veya intoleran 30 hastada uygulanan gemsitabin tedavisi ile elde edilen %50'lik komplet cevap oranı 12. ayda %21 e kadar düşmüştür (13). SWOG S0353 faz II çalışmasında 2 kür BCG sonrasında nüks eden 58 KİOMK vakası çalışma grubu olarak alınmıştır. Hastaların %89'u yüksek risk grubunda iken %60 vakada CIS mevcutmuş. 12 ay boyunca Gemsitabin uygulanan hastalarda %47 komplet cevap alınmış ve 2. yılda hastaliksiz sağkalım oranı %28 olarak bildirilmiştir (14). Gerçek BCG cevapsız grupta gemsitabin

tabin cevaplılığı henüz çalışılmamış olsa da tek BCG kürü sonrasında nüks eden KİOMK vakalarında ek BCG tedavisine göre intravezikal gemitabine daha iyi cevaplar alındığı gösterilmiştir. Di Lorenzo ve ark. tekrar BCG'ye kıyasla gemitabinle 2 yıllık nüksüz sağkalımın daha iyi olduğunu bildirmişler (%3'e %19, $p < 0.008$) ancak progresyon oranları her iki grupta da benzer bulunmuş ve hastalardaki sistektomiye gidiş oranları da birbirinden farklı bulunmuştur (15).

Gemitabin tedavisi BCG yanıtı olmayan hasta grubunda sistektomi tercih edilmediğinde uygulanabilecek düşük toksisiteye sahip bir alternatif tedavi yöntemidir.

Docataxel: Mikrotubul depolimerizasyon inhibitörü olan docataxel ileri evre metastatik hastalıkta kullanılmaktadır. Barlow ve ark. BCG tedavisi sonrası nüks eden 54 BCG cevapsız, %83'ü YD, %53'ü CIS+ hastaya intravezikal docataxel uygulamışlar, 6 hafta indüksiyon tedavisi sonrası %59 tam cevap alınmış, idame tedavisi alanlarda 1 ve 3 yıllık nüksüz sağkalım %40 ve %25 olarak bulunmuştur. %24 vakaya radikal sistektomi yapılmıştır (16).

Intravezikal taksan uygulanmasındaki bir sorun, bu gibi yüksek molekül ağırlıklı kemoterapötiklerin düşük solubilitelere sahip olması ve yeteri kadar suda çözülmediği için mesane dokusunun ilaç alımının (uptake) zayıf olmasıdır. Bunu aşmak için başka moleküllerle birlikte kullanılmışlardır. Robbins ve ark. en az 1 kür indüksiyon tedavisi almış, vakaların %75'inin BCG refrakter olduğu rekürren KİOMK vakalarında yaptıkları faz 2 çalışmada; intravezikal biyoyararlanımı docataxelden daha iyi olan intravezikal nanoparticle albumin-bound paclitaxel (abraxane) tedavisi uygulamışlar. Hastalara 500 mg/100 mL nab-paclitaxel indüksiyonu 6 hafta verilmiş, tam cevap alınanlarda 6 ay idame tedavisi yapılmış. %36 tam cevap alınmış, ort. 41 aylık uzun dönem takipte nüksüz sağkalım %18, sistektomisiz sağkalım da %61 bulunmuştur (17).

BCG tedavisi sonrasında intravezikal kemoterapötiklere alınan cevaplar yeteri kadar iyi değildir ve bu etkiler uzun dönemde ciddi oranda düşmekte-

dir. BCG yetersizliği bu çalışmalarda farklı kriterlere göre belirlendiğinden aslında tedavi karşılaştırmaları da çok sağlıklı değildir ve metodolojik sorunlar içermektedir. Yapılmış çalışmaların çoğunda BCG başarısızlığı olarak kabul edilen kistalarda uygun BCG tedavisi kriterlerine uymayan tedavi şemaları kullanılmıştır. Yeni belirlenen BCG refrakter ve BCG cevapsız tanımlamalarına uyan hasta gruplarında ve "uygun BCG tedavisi" kriterleri dahilinde ilaç uygulanmış prospektif çalışmalardan daha kesin sonuçlar alınacaktır.

Kombine Kemoterapötikler

Gemitabin + Docataxel: 33 YD'li nüks eden KİOMK vakasına uygulanan kombine tedavi ile %42 oranında 1 yıllık, %24 vakada 2 yıllık hastalıksız sağkalım elde edilmiştir. YD'li nüksler ayrı bir grup olarak alındığında 1 ve 2 yıllık YD'li nüksüz sağkalım oranları sırasıyla %51 ve %34 olarak bulunmuştur. 7 hastaya radikal sistektomi yapılmıştır (18). Başka bir çalışmada BCG sonrası nüks eden 45 KİOMK vakasında bu kombinasyon uygulanmış, vakaların %89'unda ilaç tolere edilmiş ve tedavi tamamlanabilmiştir. Başlangıçta %66 tam cevap alınmış, 1 ve 2 yıllık hastalıksız sağkalım %54 ve %34 olarak bulunmuştur (19). Henüz yayımlanmasa da hipertermik Gemitabin docataxelle birlikte BCG başarısız vakalarda çalışılmaktadır.

Gemitabin + MMC: Çok merkezli bir çalışmada, 47 yüksek riskli KİOMK hastasına gemitabin + MMC uygulanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların %55'ini en az 2 kür BCG'ye cevap alınamamış vakalar oluşturmaktaydı. Hastalara 1 gram gemitabini takiben 40 mg MMC intravezikal olarak uygulandı. Tedavi sonrasında 3. ayda %68 komplet cevap alınmış, 1 ve 2 yıllık nüksüz sağkalım %48 ve %38 olarak bulunmuştur (20).

Kabazitaksel + Gemitabin + sisplatin (ClinicalTrials.gov NCT02202772): 14 vakalık Faz 1 çalışmada önceden 2 kür BCG veya BCG/IFN tedavisi alan ve refrakter olan vakalara bu üçlü kombinasyon

uygulanmış, sonrasında alınan ilk sonuçlarda 13/14 vakada komplet cevap alınmış, 2-24 aylık takipte tam cevap alınan 13 vakanın 2'sinde relaps gözlenmiştir. Bu kombinasyonun faz 2 çalışması devam etmektedir.

Cihaz Yardımlı (Device Assisted) Kemoterapi: Mitomisin C'nin (MMC) etkinliğini artırma amacı ile kullanılan mikrodalga ile oluşturulan hipertermi (Synergo) ve eletromotiv ilaç uygulaması (EMDA) teknikleri ile kullanılan kemoterapötiklerin lokal etkisinin artırılması amaçlanmıştır.

Kemohipertermi: Synergo system kemohipertermi için en sık kullanılan cihazdır. 915 mHz lik bir intravezikal mikrodalga aplikatörü ile mesane duvar ısı 41°C'nin üzerinde tutulurken MMC sirkülasyonu sağlanır. Artan ısı ile hücre duvarının geçirgenliğinin artışı amaçlanır. Daha önce BCG uygulanmış ve sonrasında nüks eden 111 KİOMK'li hastaya komplet TUR-MT sonrasında Synergo-MMC ile 6 haftalık indüksiyonu takiben 4-6 haftalık 6 idame tedavisi uygulanmıştır. Ortalama 16 aylık takipte 1 ve 2 yıllık hastalıksız sağkalımlar %85 ve %56 iken, idame yapılmadığında bu oranlar %61 ve %39 olarak bulunmuş, %3 vaka progresse olmuştur (21). Bu çalışmada idame tedavisi uygulanan hastalarda nüksün daha az gözlemlendiği ve bu tedavide idamenin önemi vurgulanmıştır. Witjes ve ark. (22); 37'si daha önce BCG tedavisi almış, 17 hastasında BCG refrakter olduğu toplam 51 CIS vakasına Synergo-MMC tedavisi uygulamışlar, 3. Ayda komplet cevap oranını %88 bulmuşlar. Vakaların %49'u ortalama 22 aylık takipte nüks etmiştir.

Eletromotiv ilaç uygulaması (EMDA): EMDA'da kullanılan cihaz ile ilacın mesane üroepitelyumundan stromaya ionoforez yöntemiyle geçişi sağlanmaktadır. YD KİOMK vakalarında EMDA+ MMC grubunun pasif MMC grubuna göre daha iyi nüksüz sağkalım sonuçları olduğu gösterilmiştir (23).

Di Stasi ve ark. 108 yüksek riskli KİOMK hastasına intravezikal EMDA-MMC, pasif MMC ve BCG tedavileri ile karşılaştırmışlar. Başlangıçta 3 aylık tam cevap oranları %53, %28 ve %56 olarak bulunmuş, nüks açısından EMDA-MMC ve BCG etkinliklerinin

birbirlerine benzer olduğu belirtilmiştir (24). BCG refrakter KİOMK'li 13 vakaya 6 hafta EMDA-MMC uygulanmış, 15 aylık takipte %31 hastada nüks saptanmamıştır (25).

BCG refrakter grupta EMDA/MMC etkinliği ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

BCG sonrasında Kemoradyasyon Tedavisi

KİOMK vakalarının radyoterapiye cevabı iyi olmadığı gibi toksisite önemli bir sorundur. RT ve kemoterapi kombinasyon tedavisine alınan cevaplar ise daha iyidir. 81'i T1G3 olmak üzere 141 YD T1 mesane kanserli vakaya kemoradyoterapi uygulanmış, %88 vakada tam cevap alınmış, 5 ve 10. yıllardaki hastalığa özgü sağkalım oranları %82 ve %73 iken 5 ve 10. yıllardaki progresyon oranları %19 ve %30 olarak bulunmuştur. Bu vakaların %80'inden fazlasında mesane korunabilmiştir (26). BCG tedavisine rağmen T1 tümörü olup T2'ye progrese olan (T2 nükslü) 18 vakalık bir hasta serisinde komplet TUR-MT sonrasında uygulanan kemoradyoterapi ile ortalama 7 yıllık takipte %54 vakada invaziv bir nüks olmaksızın mesane korunabilmiştir. BCG refrakter ve cevapsız hastalıkta erken sistektomiye alternatif bir tedavi olabileceği iddia edilmiştir (27).

BCG cevapsızlığı vakalarında İmmünoterapi

İnterferon: Mesane tümörüne direkt toksik etkili olduğu düşünülen interferon, anti-proliferatif etkisi olan pleitrofik bir immün modülatördür. Anjiogenez inhibisyonu, TNF ilişkili apoptoz indüksiyonu, dentritik hücre artışı, PDL-1 ekspresyonunun indüksiyonu interferon etkisi için öne sürülen mekanizmalardır. Çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarda IFN'un, MMC ve BCG den daha düşük yanıt oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Doz bağımlı cevap oranı %12-20 arasındadır. 1007 vakaya uygulanan BCG+IFN α -2b kombinasyonu, daha önce BCG almamış (naiv) veya önceden 1 ya da 2 kür BCG almış mesane tümürlü vakalarda uygulanmıştır. Ulu-

sal BCG/IFN araştırma grubunun 2006'da yayınladığı bu çok merkezli Faz 2 çalışmada; 24. ayda %59 naiv grupta, %45 BCG başarısız grupta hastaliksız sağkalım cevapları alınmıştır. Önceden BCG alan veya intoleran olduğu için BCG alamayan vakalara düşük doz BCG uygulanmıştır. Kombinasyon öncesinde 2 veya 3 kür BCG alanların sonuçlarının daha kötü olduğunu tespit etmişler ve BCG + IFN kombinasyon tedavisinin BCG monoterapisine üstün olmadığı bildirilmiştir (28). Başka bir çalışmada da; 1 veya 2 kez indüksiyon uygulanmış BCG başarısız hastalara 1/3 doz (azaltılmış) BCG+IFN α -2B verilmiş, ort. 30 aylık takip yapılmış, 12 ve 24. aylardaki hastaliksızlık oranları %63 ve %53 olarak bulunmuştur (29). Gerçek BCG refrakter CIS vakalarında BCG+IFN α kombinasyon tedavisi ile 24. ayda ancak %23 hastada cevap alınabilmiştir (30).

Mycobacterium phlei cell wall-DNA complex (MCNA): MCNA mesane tümöründe antitümöral etkisi olan nonpatojenik bir mikobakteriden elde edilmiştir. Mikobakterinin tamamı yerine bazı mikobakteri parçalarının kullanılmasıdaki temel amaç ciddi yan etkilerin azaltılarak benzer etkinin sağlanmasıdır. Morales ve ark. yaptığı 129 hastalık Faz3 çalışmada, BCG yanıtı (BCG refrakter+relapsing) hastalara MCNA başlangıç ve idame tedavisi uygulanmıştır. 1 ve 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %25 ve %19 olarak bulunmuştur (31). BCG relapsing ve BCG refrakter grup ayrıca değerlendirildiğinde 1 yıllık hastaliksız sağkalım oranı sırasıyla %36.4 ve %17.8 dir. Tedavi sırasında minör yan etkiler gözlenmiş ve vakaların %99'unda tedavi tamamlanabilmiştir. Buna karşın yapılan faz 3 çalışmada yan etki insidansı %86 gibi yüksek oranda bulunmuş ve tekrar BCG indüksiyon tedavisinin daha etkin olduğu bildirilmiştir (32). MCNA tedavisi KİOMK vakalarında halen onaylanmış bir tedavi yöntemi değildir.

İmmün Checkpoint (kontrol nokta) inhibitörleri

Tümörler immün kontrol noktalarını aktive ederek immün hücreler tarafından tanınamaz hale gelmek-

te ve kendilerine karşı oluşacak hücrel immünite-den kaçmaktadırlar. İmmün kontrol nokta inhibitörleri ise antitümöral etkiyi bloke eden mekanizmaları engelleyerek etki etmektedir. Bu tedavide kanser hücreleri direkt olarak hedeflenmez ve aşı gibi konak bağışıklık yanıtını artırıcı bir etki yoktur. PD-1 (Programmed cell death protein 1) T hücreleri üzerinde bulunan bir kontrol proteindir ve T hücrelerin vücudun kendi hücrelerine saldırmasını engelleyerek bağışıklık sistemini pasifleştirir. PD-1 sadece bağışıklık sistemi hücrelerinin yüzeyinde bulunur. PD-1'in kendi uyarıcı moleküllerine bağlanması engelleyen 2 immünoterapi ilacı nivolumab ve pembrolizumab'dır.

PD-L1 hem bazı bağışıklık sistemi hücreleri, hem kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve PD-1 reseptörüne bağlandığında, bağışıklık sistemi hücrelerini pasifleştirir. PD-L1 pozitif tümörler daha agresif yapıdadır ancak immünoterapi ilaçları bu kanserlerde daha etkilidir. KİOMK'de PD-L1 eksprese edilmektedir. PD-L1'in PD-1'e bağlanmasını engelleyen ve FDA onayı alan ilaçlardan atezolizumab ve anti PD-1 pembrolizumab KİOMK vakalarında çalışılan moleküllerdir.

Inman ve ark. (33) KİOMK vakalarında Ta'dan CIS'e doğru gittikçe artan oranda PD-L1 pozitifliği olduğunu göstermişler, BCG yanıtı (BCG refrakter+relapsing) hastalarda da BCG uygulanmamış hastalara göre daha yüksek oranda PD-L1 pozitifliği saptamışlardır. Bu çalışma immün kontrol nokta inhibitörlerinin mesane tümöründe çalışılmasının önünü açmıştır.

Atezolizumab sisplatin dirençli metastatik mesane tümörü vakalarında FDA onayı almıştır. BCG yanıtı (BCG refrakter+relapsing) hasta grubunda da çalışılmaktadır. Bu ve BCG yanıtı (BCG refrakter+relapsing) hastalarda süren diğer çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir (6). Pembrolizumab'da BCG cevapsız YD KİOMK vakalarında çalışılmaktadır. Pembrolizumab aynı zamanda kombine radyokemoterapi tedavisine ek olarak mesane koruyucu protokollerde de çalışılan bir moleküldür.

Viral Gen Tedavisi: İntravezikal viral gen tedavisindeki amaç minimal sistemik yan etki ile kanser hücrelerine terapötik gen aktarımının sağlanmasıdır.

Genetik mühendisliği ile tümöre spesifik onkolitik virüs tedavisi BCG yanıtı ve cevapsız hasta grubunda çalışılmaktadır. Tümörlü hücreyi tanıyan bu virüsler tümöral hücre içinde çoğalarak tümörü yok etmektedir. Bir onkolitik virüs olan CG00700, GM-CSF transgenini tümör hücrelerine taşımakta aynı zamanda retinoblastom (Rb) geni defektif olan hücreleri de parçalamaktadır. Direkt onkolitik etki ve immün stümlen etkiye aynı anda sahip olan bu tedavi çok merkezli Faz 1 bir çalışmada BCG refrakter veya BCG relapsing hastalara uygulandığında ort. 10 ayda %49 tam cevap alınmış, çoklu doz uygulaması ile bu cevap %63'e çıkmıştır (34). Yüksek RB fosforilasyonu olan ve çoklu doz alan hastalarda ise cevap % 81.8'e kadar çıkmıştır. BCG yanıtı KİOMK vakalarında aynı virüsün kullanıldığı bir tek kollu Faz 3 çalışma halen sürmektedir (**Tablo 1**).

Başka bir kolda da lokal immün yanıtı artırmak amacıyla interferon $\alpha 2b$ (IFN- $\alpha 2b$) üretimi yapacak

şekilde genetiği değiştirilmiş adenovirüs kullanılmıştır. Mesane tümörü hücrelerinde yüksek oranda adenovirüs reseptörü bulunması adenovirüs aracılı gen transferinde bu virüsün kullanım yolunu açmıştır. IFN- $\alpha 2b$ geninin ürotelyal hücrelere aktarılması amaçlanmış, bu amaçla IFN- $\alpha 2b$ geni yüklenmiş adenovirüsün ürotelyuma penetrasyonunu artırmak için Syn3 denen poliamidle kombine edilmiştir. Instiladrin (rAd-IFN α /Syn3) 17 BCG refrakter KİOMK hastada Faz 1 çalışmada uygulanmış, 3. ayda %43, 12. ayda %36 hastada tam cevap alınmıştır (35). YD BCG cevapsız vakalarda Instiladrinin kullanıldığı Dinney ve Boorjian'ın başlattığı Faz 3 çalışmada (tablo 1) 12. ayda komplet cevap oranlarının 135 hastada tespiti amaçlanmıştır ve hasta kayıtları halen devam etmektedir.

Fotodinamik Tedavi: Foto-duyarlaştırıcı bir madde ile (oral aminolevulinik asit (5-ALA)) ışığa duyarlı

TABLO 1. BCG başarısız KİOMK hastalarında devam eden klinik çalışmalar

Çalışmanın Adı	Tedavi	Çalışma hedefi	Çalışma grubu
RTOG 0926 (NCT00981656)	RT + cisplatin ile RT + 5-FU + MMC karşılaştırılması	Sistektomisiz sağkalım	BCG başarısız
PRIME (NCT02326168)	BCG ile BCG + önceden intradermal BCG aşısı karşılaştırılması	3-aylık tam cevap	Orta veya yüksek risk grubu KİOMK
KEYNOTE-057 (NCT02625961)	Pembrolizumab (anti-PD-1)	Tam cevap, nüksüz sağkalım	BCG-cevapsız
BOND2 (NCT02365818)98	CG00700 (GM-CSF eksprese eden onkolitik adenovirus)	18-ay tam cevap	BCG başarısız
NCT02773849	rAd-IFN α /Syn3 (instiladrin)	12-ay nüksüz sağkalım	BCG-cevapsız
NCT01732107	Dovotinib (anti-FGFR3)	6-ay tam cevap	BCG-refrakter
NCT02449239	VB4-845 (vicinium)	24-ay nüksüz sağkalım	BCG-cevapsız
NCT01259063	RAD001 (everolimus) + intravezikal gempitabin	12-ay nüksüz sağkalım	BCG başarısız
NCT01625260	ALT-801 (p53-spesifik T hücre reseptör/IL-2 füzyon protein) + gempitabin	Nüksüz sağkalım	BCG başarısız
NCT02015104	PANVAC (foxviral vaccine expressing CEA, MUC-1, ve immün ko-stimulanlar) + BCG	Nüksüz sağkalım	BCG-refrakter
NCT02844816	Atezolizumab (anti PD 1)	18. ay hastaliksiz sağkalım	BCG cevapsız YD KİOMK

Not: Tablodaki çalışmalar ClinicalTrials.gov sitesinden çalışma adı yazılarak bulunabilir.

hale getirilmiş mesane dokusunun özel bir ışık ile etkilene girmesine dayanan bir tedavidir. 5'ALA'nın kardiyotoksitesitesi kullanımdaki önemli bir sorundur. 2 veya daha fazla BCG uygulamasına yanıtız 24 KİOMK vakasına 5-ALA + 60 dakika intravezikal argon uygulanmış, ortalama 11 aylık takipte %50 hastalığısızlık cevabı alınmıştır (36). Bununla birlikte bu hastalarda %80 oranında takiaritmi ve hipotansiyon şeklinde kardiyotoksiste izlenmiştir. 5-ALA'nın lipofilik bir yan ürünü olan Hexaminolevulinat (HAL) daha düşük konsantrasyonlarda mesane epitelinde yüksek yoğunlukta floresans oluşturmaktadır. BCG refrakter veya intoleran YD KİOMK olan 34 hastada 24 ve 36. haftalardaki tümörsüzlük oranları %64 ve %60 olarak bulunmuştur (37). Bu vakalarda ciddi yan etki kaydedilmemiştir.

Hedefe Yönelik Tedaviler: Anjiogenez, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR3) ve rapamisin (mTOR) yolağı inhibitörleri ağırlıklı olarak metastatik mesane tümörlerinde çalışılmakla beraber **dovitinib** gibi VEGFR3 ve FGFR3'ün ikisini de bloke eden ajanlar BCG refrakter KİOMK vakalarında çalışılmaktadır (Tablo 1).

mTOR inhibitörü RAD001 (**everolimus**) BCG cevapsız ve intoleran CIS vakalarda intravezikal gemcitabinle birlikte uygulanmaktadır (Tablo 1).

VB4-845 (**vicinium**), epithelial hücre adezyon molekülünü (EpCAM) hedef alan psödomonal ekzotoksin içeren bir intravezikal tedavi ajanıdır. 64 vakalık BCG intoleran /relapsing KİOMK vakasında 3 aylık hastalığısız sağkalım oranı %39 bulunmuştur (38). BCG cevapsız hastalarda halen sürmekte olan faz 3 çalışmada 24. aydaki hastalığısız sağkalım oranlarını tespit etmek amaçlanmıştır (Tablo 1).

BCG sonrası rekürrenslerde oral sunitinib de çalışılan bir moleküldür ancak sonuçları henüz bildirilmemiştir.

ALT-801, p53 spesifik bir T hücre reseptörüdür. IL-2 ile T hücre reseptörü arasındaki bir füzyon molekülüdür ve immün cevabın artmasına neden olmaktadır. Gemcitabin ile kombine edilerek BCG yanıtız KİOMK vakalarında uygulanmaktadır (Tablo 1).

Bunlar dışında ısıya duyarlı termojelle beraber MMC tedavisi (**MitoGel**), **GemRIS** (gemcitabine releasing intravesical system) intravezikal sürekli gemcitabin salınım tedavisi, **PANVAC** tumor antijenleri içeren ve antitümöral immün cevabı artıran bir çiçek virüsü aşısı, EGFR antikoru ile (nano-alphaEGFR) altın nanopartikül bileşiğı tedavisi gibi yeni tedavi modalitelerinin mesane tümöründe intravezikal uygulanımı yeni çalışma hedefleridir.

BCG cevapsız (BCG refrakter + BCG relapsing) KİOMK hasta grubunda halen en etkin ve sağkalım açısından avantajlı tedavi yöntemi radikal sistektomidir. Sistektomiyi Kabul etmeyen veya komorbidityte nedeniyle sistektomi yapılamayan hasta grubunda uygulanan mesane koruyucu yöntemler içinde cihaz yardımcı intravezikal kemoterapi(EMDA, Siner-go) veya radyoterapi ile kombine kemoterapi uygulamaları en etkili tedavi yöntemleri gibi gözükmektedir. İntravezikal immünoterapi ise ümit vaat eden bir tedavidir ve tek veya kombine olarak bu konuda sürdürülen önemli çalışmalar vardır. Bu tedavi modalitelerinden beklenen sonucun "anlamli onkolojik yanıt"a ulaşması önemlidir. Bundan kastedilen tedavi sonrası hastalığısızlık oranının 12. ayda en az 30%, 18. ayda en az %25 olmasıdır. Bu oranlar tedavi etkinliğıinin değeriendirilmesi açısından genel kabul görmektedir.

Kaynaklar

1. <http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>.
2. Rubben H, Lutzeyer W, Fischer N, et al. Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. J Urol. 1988; 139:283-285.
3. Cambier, S., et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol. 2016 Jan;69(1):60-9.
4. Sfakianos, J. P., Kim, P. H., Hakimi, A. A. & Herr, H. W. The effect of re-tagging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. J. Urol. 2014; 191: 341-345.
5. Oddens, J., 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(3):462-72.
6. Kamat AM, Colombel M, Sundi D, Lamm D, Boehle A, Brausi M, et al. BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the IBCG. Nat Rev Urol 2017;14:244-55.

7. Herr HW, Milan TN, Dalbagni G: BCGrefractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective cohort outcomes study. *Urol Oncol.* 2015; 33:108.e1-108.e4.
8. Lerner SP et al. Clarification of Bladder Cancer Disease States Following Treatment of Patients with Intravesical BCG. *Bladder Cancer.* 2015; 30;1(1):29-30
9. Giannarini G, Birkhäuser FD, Recker F, Thalmann GN, Studer UE. Bacillus Calmette-Guérin failure in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder may be due to the urologist's failure to detect urothelial carcinoma of the upper urinary tract and urethra. *Eur Urol.* 2014;65(4):825-31.
10. Huguet J, Crego M, Sabaté S, Salvador J, Palou J, Villavicencio 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):53-9; discussion 59
11. 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.
12. Cookson, M. S. et al. Use of intravesical valrubicin in clinical practice for treatment of nonmuscle-invasive bladder cancer, including carcinoma in situ of the bladder. *Ther. Adv. Urol.* 2014; 6: 181–191.
13. Dalbagni G, Russo P, Bochner B, et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guérin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2006;24:2729-2734.
14. Skinner EC, Goldman B, Sakr WA, et al. SWOG S0353: Phase II trial of intravesical gemcitabine in patients with nonmuscle invasive bladder cancer and recurrence after 2 prior courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2013;190:1200-1204.
15. Lorenzo, G. Di, Perdoni, S. et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guerin after initial bacille Calmette-Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 2010; 116: 1893–1900.
16. Barlow L, McKiernan JM, Benson MC. Long-term survival outcomes with intravesical docetaxel for recurrent nonmuscle invasive bladder cancer after previous bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Urol.* 2013; 189: 834-839.
17. Robins DJ, Sui W, Matulay JT et al. Long-term Survival Outcomes With Intravesical Nanoparticle Albumin-bound Paclitaxel for Recurrent Non-muscle-invasive Bladder Cancer After Previous Bacillus Calmette-Guérin Therapy. *Urology.* 2017;103:149-153.
18. Niv Milbar, Max Kates, Meera R. Chappidi, Mark P. Schoenberg, Trinity Bivalacqua. Oncological outcomes of intravesical gemcitabine and docetaxel for select patients with high grade recurrent NMIBC. Abstract 4546, ASCO 2017. *Urology.* 2017 May;103:149-153.
19. Velaer, K. N., Steinberg, R. L., Thomas, L. J., O'Donnell, M. A. & Nepple, K. G. Experience with sequential intravesical gemcitabine and docetaxel as salvage therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Curr. Urol. Rep.* 2016; 17: 1–5.
20. Lightfoot AJ, Breyer BN, Rosevear HM, Erickson BA, Konety BR, O'Donnell MA. Multi-institutional analysis of sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2014 ;32(1):35.e15-9
21. Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K et al. Combined thermochemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 2009 ;182(4):1313-7.
22. Alfred Witjes J, Hendricksen K, Gofrit O, Risi O, Nativ O. Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: experience of the European Synergo working party. *World J Urol.* 2009;27(3):319-24.
23. Di Stasi SM, Valenti M, Verri C et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011 ;12(9):871-9.
24. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol* 2003;170:777-782.
25. Sockett LJ, Borwell J, Symes A, et al. Electro-motive drug administration (EMDA) of intravesical mitomycin-C in patients with high-risk non-invasive bladder cancer and failure of BCG immunotherapy. *BJU Int* 2008; 101 (Suppl 5):50
26. Weiss C1, Wolze C, Engehausen DG, Ott OJ, Krause FS, Schrott KM et al. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol.* 2006 20;24(15):2318-24.
27. Wo JY, Shipley WU, Dahl DM, Coen JJ, Heney NM, Kaufman DS, Zietman AL. The results of concurrent chemo-radiotherapy for recurrence after treatment with bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer: is immediate cystectomy always necessary? *BJU Int.* 2009 ;104(2):179-83.
28. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA; National BCG-Interferon Phase 2 Investigator Group. 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.
29. O'Donnell MA, Krohn J, DeWolf WC. Salvage intravesical therapy with interferon-alpha 2b plus low dose bacillus Calmette-Guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guerin alone previously failed. *J Urol.* 2001 Oct;166(4):1300-4
30. Rosevear HM, Lightfoot AJ, Birusingh KK, Maymí JL, Nepple KG, O'Donnell MA; National BCG/Interferon Investigator Group. Factors affecting response to bacillus Calmette-Guérin plus interferon for urothelial carcinoma in situ. *J Urol.* 2011 ;186(3):817-23.
31. Morales A, Herr H, Steinberg G, Given R, Cohen Z, Amrhein J, et al. Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancer at high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2015;193:1135-43.
32. Ahn JJ, McKiernan JM. New agents for bacillus Calmette-Guérin-refractory bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 2013 ;40(2):219-32.
33. Inman BA, Sebo TJ, Frigola X, Dong H, Bergstralh EJ, Frank I, Fradet Y, Lacombe L, Kwon ED. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer.* 2007 ; 15;109(8):1499-505.
34. Burke JM, Lamm DL, Meng MV, Nemunaitis JJ, Stephenson JJ, Arseneau JC et al. A first in human phase 1 study of CG0070, a GM-CSF expressing oncolytic adenovirus, for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2012 ;188(6):2391-7.
35. Dinney CP, Fisher MB, Navai N, O'Donnell MA, Cutler D, Abraham A et al. Phase I trial of intravesical recombinant adenovirus mediated interferon-α2b formulated in Syn3 for Bacillus Calmette-Guérin failures in nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2013 ;190(3):850-6.
36. Waidelich R, Stepp H, Baumgartner R, Weninger E, Hofstetter A, Krieglmaier M. Clinical experience with 5-aminolevulinic acid and photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer. *J Urol.* 2001;165(6 Pt 1):1904-7.
37. Lee JY, Diaz RR, Cho KS, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for recurrent, high grade nonmuscle invasive bladder cancer refractory or intolerant to bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *J Urol* 2013;190:1192-1199.
38. Kowalski M, Entwistle J, Cizeau J et al. A Phase I study of an intravesically administered immunotoxin targeting EpCAM for the treatment of nonmuscle-invasive bladder cancer in BCGrefractory and BCG-intolerant patients. *Drug Des Devel Ther.* 2010; 15;4:313-20.

Mesane Koruyucu Yöntemlerde Güncelleme

Mesut Tek, Murat Bozlu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Mesane tümörlerinin %20-30'u ilk tanı anında kasa invaze tümörlerdir. Yine kasa invaze olmayan mesane tümörlü hastaların da ortalama %20-30'unda daha sonradan kasa invaze hastalık gelişmektedir. Günümüzde kasa invaze mesane kanserlerinin (KİMK) tedavisinde radikal sitektomi (RS) ve çift taraflı pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) altın standart tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir.

Radikal sistektomi geleneksel olarak lokalize (cT2N0M0) ve lokal ileri evre (cT3a-T4a, N0-Nx, M0) mesane kanserlerinde önerilmekte olan tedavi seçeneğidir. Ayrıca son yıllarda yüksek riskli kabul edilen tekrarlayan yüzeyel tümörlerde, BCG'ye dirençli karsinoma in situ (CIS) varlığında, yüksek dereceli T1 tümör varlığında ve transüretal rezeksiyon (TUR-TM) ve intravezikal tedavi ile kontrol altına alınamayan yaygın papiller tümör varlığında da radikal sistektomi endikasyonu kabul görmektedir (**Tablo 1**). Güncel RS serilerinde uzun dönem sağ kalım oranları %50-70 arasında bildirilmektedir [1]. Tanı konulduktan sonra sistektominin zamanında yapılmasının hem hastalısız hem de genel sağka-

lıma önemli katkısı bulunmaktadır. Tanıdan sonra 90 günden fazla gecikmeli yapılan sistektomi olgularında ekstravezikal hastalığa ilerleme riski %2'lerden %81'lere ulaşmaktadır [2].

Sonuç olarak kasa invaze mesane tümörlerinde zamanında ve erken dönemde yapılan RS en başarılı sağ kalım ve en az rekürrens oranlarına sahip tedavi yöntemi olup tümörün tam olarak ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte gerek ciddi ko-morbiditesi bulunan, gerekse radikal bir cerrahi ve mesane kaybı istemeyen olgularda RS yapılamamaktadır. Radikal sistektominin komplikasyonlarının hatırı sayılır derecede olması ve özellikle cinsel işlev ve normal mesane fonksiyonlarının korunamaması gibi yaşam kalitesinin üzerine olumsuz etkilerinin bulunması, son 20 yılda kas invaziv mesane

TABLO 1. Radikal sitektomi için temel endikasyonlar

1. Kas invaziv T2-T4a, N0-Nx, M0 hastalar
2. Yüksek riskli ve tekrarlayan kasa invaziv olmayan (yüzeyel) tümörler
3. BCG rezistan CIS, T1 yüksek grade tümörler
4. TUR-M ve intravezikal tedavi ile kontrol altına alınamayan büyük mesane tümörleri

tümörlerinin tedavisinde organ koruyucu tedavi alternatiflerinin popüler hale gelmesinin önünü açmıştır [3].

Günümüzde tümör kontrolü ve hastalıksız sağkalım gibi onkolojik sonuçlardan ödün vermemek koşulu ile radikal TUR sonrası pT0 olan, tek tümör-lü, tümör boyutu ≤ 3 cm, hidronefrozu olmayan pT2 evresindeki hastalar gibi seçilmiş olgularda mesane koruyucu tedavi yöntemleri önerilebilmektedir.

Lokalize Hastalık İçin Mesane Koruyucu Tedaviler

Transüretral mesane tümör rezeksiyonu (TUR-MT)

Yalnız TUR-MT yapılması sadece yüzeysel kas tutulumu olan ve yeniden yapılan biyopsilerde rezidüel tümörün bulunmadığı, evrelemesi olumlu çıkan tümörlerde tedavi edici bir seçenektir. Tek başına TUR-MT hastanın radikal sistektomi veya üçlü tedaviyi (TUR-MT+radyoterapi+kemoterapi) kabul etmediği durumlarda alternatif bir tedavi olarak uygulanabilir. Genel olarak tekli tedavi seçeneklerinde radikal sistektomi ile karşılaştırıldığında daha kötü onkolojik sonuçlar gözlenmektedir.

Solsona ve arkadaşlarının sadece radikal TUR-MT yapılan 133 KİMK'li hastanın 15 yıllık takip sonuçlarını yayınladıkları çalışmalarında; muskularis propria tamamen kanserden temizlendiğinde sağlam görülen kas liflerini ve perivezikal yağ dokusunu da içeren soğuk parça biyopsiler almışlar ve biyopsi sonucu pozitif olanlar çalışma dışında bırakılmışlardır [4]. Takip sırasında 3. ve 6. ay sistoskopilerinde eski rezeksiyon alanlarındaki skar dokusu tamamen rezeke edilerek ilk 2 yılda 3 ayda bir ve sonraki yıllarda 6 ayda bir sistoskopi tekrarı yapılmış ve gerektiği durumda TUR-MT uygulanmıştır. Karsinoma in situ ve rekürrens riski yüksek hastalarda intravezikal Bacillus Calmette Guérin (BCG), düşük ve orta riskli hastalarda ise intravezikal mitomisin uygulanmıştır. Çalışmada yer alan hastaların üçte birinde ortalama 21. ayda rekürrens ve 26. ayda ise progresyon gözlenmiştir. Yine 29. ayın

TABLO 2. EAU 2017 klavuzu KİMK'de TUR-MT

KİMK'de Avrupa Üroloji Birliği TUR-MT Önerisi	Kanıt Düzeyi	Öneri Derecesi
Çoğu hastada TUR-M tek başına küratif bir tedavi yöntemi değildir.	2a	B

sonunda hastaların %22,5'inde metastaz saptanmış, ortalama 34 aylık takipte hastaların %20,3'ü kaybedilmiştir. Çalışmada yer alan 133 hastanın sadece %10,4'ü 220 aylık takip sonunda kansersiz olarak yaşamlarını sürdürebilmiştir. Herhangi bir nedenle yaşamını yitiren hastalara yapılan otopside ise %62,4 hastada kanser saptanmamıştır.

Bir başka çalışma ise Memorial Sloan Kettering kanser merkezinden bildirilmiş olup; [5] bu çalışmada, başka merkezde TUR-MT yapılan 432 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve hastalara tümör yatağında normal görünümlü kas lifleri ve yağ dokusu görülene dek, tümör komşuluğundaki normal mesane dokusunu da 1-2 cm içine alacak şekilde re-TUR-MT uygulanmıştır. Patoloji sonucu T2 olanlar radikal sistektomiye yönlendirilirken T0 veya T1 olanlara radikal sistektomi veya 3 aylık aralıklarla sistoskopi ile takip önerilmiştir. Totalde 432 hastanın 151'inde T0 veya T1 hastalık saptanmış ve bunların 99'una ek hiçbir tedavi verilmeksizin takibe alınmıştır. Hastalar ölümüne dek veya 10 yıl süre ile takip edilmişler ve 10 yılda olguların %34'ünde KİMK nüksü veya progresyonu gözlenmiş, %57'sinde ise mesaneler halen sağlam olarak bulunmuştur. Bu hastaların 10 yıllık süre sonunda hastalığa bağlı sağkalım oranları %76 olarak bildirilmiştir. Sağkalım T0 hastalarda %82 iken T1 hastalarda %57 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak Avrupa Üroloji Birliği'nin 2017 klavuzunda da bildirildiği gibi tek başına TUR-MT öncelikli tedavi seçeneği olmamalı, eğer bir seçenek olarak tercih edilecekse; tümörün başlangıçta yüzeysel kas tabakasının geçmemiş olması ve TUR-MT sonrası patolojinin T0 olması gerekmektedir (**Tablo2**).

Parsiyel sistektomi

Parsiyel sistektomide amaç, tümörün lokal olarak çıkartılması ve organın fonksiyonlarının korunma-

sıdır. Mesanenin bir kısmının üzerini saran peritoneal yağ doku ile birlikte tam kat olarak çıkartılması parsiyel sistektomi (PS) olarak tanımlanmaktadır. PS 1950'li yıllarda popülerite kazanmış ancak özellikle hasta seçiminde yapılan yanlışlıklar nedeniyle yüksek rekürrens oranlarının görülmesi (%40-78) nedeniyle daha az tercih edilir duruma gelmiştir [6].

Hem tam tümör eksizyonunun sağlanması ve lenfadenektomiye olanak sağlaması hem de mesanenin ve seksüel fonksiyonun korunması gibi avantajları bulunduğu için, iyi seçilmiş hasta grubunda PS iyi bir tedavi alternatifi olabilmektedir. Özellikle kubbede ve arka duvarda yer alan tek tümör varlığında üreteral reimplantasyona da gerek duyulmamaktadır.

MD Anderson kanser merkezinde 37 hastanın retrospektif değerlendirildiği çalışmada parsiyel sistektomi sonrası ortalama 72 (6-217) aylık sistoskopi takibi yapılmış, hastaların %78'i T2, %22'si T3b olarak rapor edilmiş olup, %51 hastada rekürrens görülmemiştir. Yine uzak metastazı ya da lenf nodu metastazı bulunan 5 hastada ise mesane içerisinde tümör izlenmemiştir. Beş yıllık hastalığa özgü sağ kalım, genel sağ kalım ve ve nüksüz sağ kalım oranları ise sırasıyla %87, %67 ve %39 olarak bildirilmiştir. Bu hastaların %24'ünde yüzeysel, %24'ünde ise invaziv nüks rapor edilmiştir.

Genel olarak parsiyel sistektomi çok sık uygulanmamakla birlikte; tek, küçük, mesane kubbesinde yerleşmiş tümörlerde, iyi kapasiteli mesanesi olup divertikül içerisinde tümörü bulunan ve eş zamanlı karsinoma insitu bulunmayan olgularda yapıldığında 5 yıllık sağ kalım sonuçları radikal sistektomi ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmaktadır. Parsiyel

sistektominin invaziv mesane tümörlü hastalarında yerinin tam olarak aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bir gerçektir. Multimodal tedavinin bir parçası olan radikal TUR-MT ile karşılaştırıldığında parsiyel sistektominin endikasyon sınırlarının belirlenmesi aydınlatılması gereken bir başka durumdur.

Radyoterapi

External Beam Radyoterapi (EBRT) özellikle cerrahi açıdan riskli, ileri yaşta hastalarda ve eğer hasta radikal sistektomi veya multimodal tedavi için uygun değilse düşünülmelidir. Radyoterapi (RT), ayrıca transüretral yolla kanaması durdurulamayan lokal mesane tümörlerinde de kanamayı durdurma amaçlı ya da opere olabilecek KİMK hastalarında 4-6 hasta sonra opere edilmesi planlanarak, evre düşürme maksadı ile önerilebilir. Ancak invaziv mesane kanserlerinde tek başına RT ile alınan sağ kalım sonuçlarının radikal sistektomiye alternatif olmaktan çok uzak olduğu da akıldan çıkarılmamalıdır (**Tablo 3**). Sadece RT uygulanan T1-T4, N0-NX ve MO olan mesane tümörlü 459 hastanın geriye dönük değerlendirildiği bir çalışmada 5 yıllık toplam sağ kalım oranı %36, hastalığa özgü sağ kalım ise %56 olarak bildirilmiştir [7].

Mesane tümörlerinde radyoterapi uygulamalarında geniş pelvik alan ışınlamasının üstünlüğü gösterilememiş olup hedef doku mesane olmalıdır. İnvaziv mesane kanserlerinde günümüzde önerilen RT, 3 boyutlu konformal radyoterapi teknikleridir. Küratif RT'de hedef doz totalde 60-66 Gy olup yavaşça artırılan dozlarda, günlük doz 1,8-2

TABLO 3. EAU 2017 Klavuzu; KİMK'de Radyoterapi

KİMK için Avrupa Üroloji Birliği Preoperatif ve Postoperatif Radyoterapi Önerileri	Öneri Derecesi
Sağkalımı iyileştirme amaçlı preoperatif radyoterapi önerilmez.	A
Opere olabilecek KİMK hastalarında 4-6 hasta sonra opere edilmesi planlanarak, evre düşürme amaçlı radyoterapi önerilebilir.	C
RT lokalize mesane kanserinin primer tedavisinde tek başına önerilmemektedir	B
	Kanıt Düzeyi
Tek başına EBRT sadece hastanın RS veya multimodal mesane koruyucu yaklaşıma uygun olmadığı durumlarda düşünülmelidir.	3
RT, TUR-MT ile lokal kontrol sağlanamadığı durumlarda kanama kontrolü için uygulanabilir.	3

Gy olacak şekilde, 6-7 haftalık sürede uygulanmaktadır [3]. KİMK'de 5 yıllık genel sağkalım radyoterapiye yanıt olup olmamasına bağlı olarak %30-60 arasında değişmektedir. Mevcut çalışmalar radikal sistektominin genel sağkalımda RT'ye avantajı olduğunu göstermektedir [8]. Hasta ancak cerrahi veya multimodal tedaviye uygun değilse, tek başına RT adayı olabilir. Sonuç olarak yalnızca RT küratif sistektomi ve multimodal tedaviden daha az etkili ve sadece sınırlı hastalarda uygulanabilen bir tedavi seçeneğidir [9].

Brakiterapi

Çoklu tedaviye bir alternatif olarak gündeme gelmiş ve cesaret verici sonuçlar elde edilmesi ile Fransa ve Hollanda'da bazı merkezlerde popülerite kazanmıştır. Pos ve arkadaşları, tek ve 5 cm'den küçük tümörü olan 102 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında; 30 Gy'lik radyoterapi sonrası suprapubik bir sistostomi sonrası tümör bölgesine paralel İridyum 192 yüklemesi yaparak 40 Gy'lik brakiterapi uygulamışlardır. Ortalama 20 ay sonra 23 hastada (7'si yüzeysel, 16'sı invaziv) nüks tespit edilmiş ve 5 ile 10 yıllık hastalığa özgü sağkalım sırasıyla %73 ve %67 olarak bildirilmiştir. Bu seride 5 ve 10 yıllık takiplerde mesanenin korunma oranları sırasıyla %68 ve %59, genel sağkalım ise %62 ve %50 olarak rapor edilmiştir. Hastaların tamamına yakınında tedavi iyi tolere edilmiş ve komplikasyon oranları da düşük olarak bildirilmiştir [10].

Brakiterapi etkinliğini değerlendiren bir başka çalışmada T1G3-T2G1-2-3 soliter mesane tümörü olan 111 olgu TUR-MT işleminin ardından EBRT ve

sonrasında brakiterapi (I-192) almış ve oldukça yüksek sağkalım oranları bildirilmiştir [11].

Kemoterapi

KİMK'de tek başına kemoterapi ilk tercih edilen tedavi olmamakla birlikte literatürde farklı çalışmalarda kür sağlayabildiği bildirilmektedir. Sisplatin içeren kemoterapi, seçilmiş hastalarda lokal ileri evre tümörlerde primer tedavi olarak kullanılabilir, tam veya kısmi lokal yanıtlar rapor edilmiştir. Geçtiğimiz yıllar boyunca KİMK'nin tedavisinde sisplatin temelli neoadjuvan kemoterapi (NAK) rejimleri kullanılagelmiştir (**Tablo 4**). Herr ve arkadaşlarının uzun dönem takipli retrospektif serilerinde radikal sistektomi planlanan ve NAK sonrası operasyonu kabul etmeyen 63 hastanın değerlendirildiği çalışmada, hastaların tümünde kemoterapiye tam cevap elde edildiği (TUR-MT, tümör negatif) ve 5 yılın sonunda hastaların %54'ünün mesanelerinin korunarak hayatta kaldıkları rapor edilmiştir [12].

Yapılan bir başka çalışmada ise, Salsona ve arkadaşları TUR-MT'ye ek olarak sadece sisplatin temelli kemoterapi ile radikal sistektomiye karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada mesane koruyucu tedavi alan grupta kansere özgü sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla 5. yılda %64,5 ve %59,8, 10. yılda ise %52,6 ve %34,5 olarak bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda yazarlar sisplatin temelli 3 kür verilen kemoterapi rejiminin %45 oranında mikroskopik rezidüel hastalığı kontrol ettiğini bildirmişlerdir.

Yine yakın zamanlı yapılan TUR-MT sonrası definitif tedavi olarak kemoterapinin verildiği 10 çalış-

TABLO 4. EAU 2017 Klavuzu KİMK'de Kemoterapi

KİMK'de Kemoterapi İçin Avrupa Üroloji Birliği Önerileri	Öneri Düzeyi
Kemoterapi tek başına, lokalize mesane kanserinin primer tedavisinde önerilmemektedir.	A
T2-T4a ve cN0M0 hastalar için mutlaka sisplatin bazlı kombinasyonlar içeren NAK önerilmelidir	A
Sisplatin bazlı kombinasyon içeren NAK tedavisine uygun olmayan hastalara neoadjuvan kemoterapi önerilmemelidir.	A
	Kanıt Düzeyi
Primer tedavi olarak sisplatin temelli kemoterapi lokal ileri kanserlerde yüksek derecede seçilmiş hastalarda tam veya kısmi cevap oluşturabilmektedir.	2b

manın değerlendirildiği meta-analizde, [13] TUR-MT sonrası sisplatin bazlı kemoterapi protokolü alan hastalarda 5 yıllık yaşam oranlarının %72'ler civarında olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada özellikle hasta seçiminin ve biyobelirteç değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır.

Sonuç olarak KİMK tedavisinde TUR-MT sonrası sisplatin bazlı kemoterapi ilk seçenek olmamakla birlikte uygun olarak seçilmiş hastalarda sağkalım avantajı sağlayabilmektedir.

Multimodal tedavi

Mesaneyi koruma amaçlı yapılan tekli tedaviler (TUR-MT, EBRT, KT) lokal ve uzak kontrolü sağlamada yetersiz kalmaktadır. Kasa invaziv mesane tümörlü hastalarda multimodal tedavi ya da diğer adı ile trimodal tedavi (TMT), bünyesinde birden fazla tedavi şeklini barındırmakta ve bu tedavi yaklaşımı agresif (radikal) TUR-MT'yi takiben kemoterapi ve/veya radyoterapi şeklinde uygulanmaktadır [14]. TUR-MT ve radyoterapi ile lokal tümör kontrolü hedeflenirken, sıklıkla metotraksat, sisplatin ve vinblastin ile yapılan (MCV) sistemik kemoterapi ile de mikrometastazların yok edilmesi hedeflenmektedir. Kemoterapi uygulamalarında; radyasyona duyarlılaştırıcı olduğu bilinen sisplatin ve/veya 5 –FU ile daha yakın zamanda kullanılmaya başlanan gemsitabin gibi ajanları içeren farklı protokoller yer almakta olup, çok iyi seçilmiş hasta grubunda multimodal tedavi ile uzun dönem sağkalım açısından erken dönem sistektomi ile kıyaslanabilir sonuçlar

bildirilmektedir (**Tablo 5**). Üçlü tedavi ile %60-80 tam yanıt oranlarına ulaşılabilmektedir. Bu tedaviye cevap vermeyen ya da invaziv rekürrens gösteren hastalarda erken sistektomi önerilmektedir.

Multimodal tedavi yaklaşımlarının temelini oluşturan çalışmalar Radyasyon Onkolojisi Tedavi Grubu (RTOG) tarafından yürütülmüş olup bu gruba ait 6 çalışmada temel yaklaşım birbirine benzerdir. Hastalara başlangıçta TUR-MT yapılmakta, sonrasında beraberinde sisplatin verilerek RT uygulanmaktadır. Başlangıç aşamasında verilecek toplam radyasyon dozunun 2/3'ü verilerek indüksiyon tedavisi yapılmakta, sonrasında hastalara sistoskopi yapılarak alınan biyopsilerle tedavi yanıtı kontrol edilmektedir. Kontrol sistoskopi ve biyopsi sonucu tümör negatif olan hastalar tam yanıt olarak değerlendirilerek kalan radyasyon dozu verilmiş ve kemoterapileri tamamlanmıştır. Tam yanıt alınamamış yani rezidü tümörü olan hastalarda ise erken sistektomi uygulanmıştır. Bu çalışmalardan 1986-1993 yılları arasında RTOG tarafından yürütülmüş ve RTOG 8903 protokol çalışması olarak adlandırılan çalışmada radikal sistektomi adayı 123 T2-4a invaziv mesane tümörlü hasta 39,6 Gy pelvik RT ile eş zamanlı sisplatinden önce 2 kür neoadjuvan MCV alan ve almayan olarak iki gruba randomize edilmiştir. Tam yanıt alınan gruba 25,2 Gy ek RT verilerek konsolidasyon tedavisi (toplam 64,8 Gy) ve ek bir kür sisplatin tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmada pelvik radyoterapi, dört alan tekniği (mesane, erkekte prostat, tümör alanı ve pelvik lenf nodları) uygulanarak verilmiştir. Ortalama 60 aylık takip sonrasında neoadjuvan te-

TABLO 5. EAU 2017 Klavuzu KİMK'de Mesane Koruyucu Çoklu Tedavi Yaklaşımı

Lokalle tümörlerde mesane koruyucu tedavi önerileri	Öneri Derecesi
TUR-M küratif tedavi olarak önerilmemelidir. Hastaların çoğu fayda görmez.	A
Sağ kalımı artırmak için preoperatif radyoterapi önermeyin.	A
Lokalle tümörlerde radyoterapi primer tedavi olarak önerilmez.	B
Tümör evresini 4-6 haftada düşürmek amacıyla radikal sistektomi öncesi radyoterapi önerilebilir.	C
Lokalle mesane tümörlerinde primer tedavi seçeneği olarak kemoterapi önerilmez.	A
Cerrahi girişim ya da multimodal tedavi primer küratif tedavi yaklaşımı olarak radyoterapiye tercih edilir.	B
Multimodal tedavi seçilmiş uyumlu ve bilgilendirilmiş hastalarda alternatif tedavi olarak önerilebilir, özellikle sistektominin uygulanmadığı olgularda bir seçenektir	B

davi alanlar ve almayanlarda genel sağkalım sırasıyla %48 ve %49 olarak bildirilmiştir [15].

Daha sonraki RTOG tarafından, radyasyon doz aralığı ve miktarının düzenlenmesinin indüksiyon radyo-kemoterapisine (RKT) cevabı artırarak mesane koruma oranlarını artırıp artırmayacağına yönelik çalışmalar birbiri ardına yapılmıştır. Bu çalışmalarda daha önceki çalışmalarda kötü sonuçları olduğu bilinen hidronefrozu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu grubun RTOG 9506 isimli çalışmasında, TUR-MT sonrası hastalar 1,3,15 ve 17. günlerde verilen sisplatin 15mg/m² ve 5-Flourourasil 400 mg/m² şeklinde uygulanan kemoterapi günlerinde günde iki kez 3 Gy olmak üzere toplam 24 Gy RT ve kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilmiş, 8. haftada yanıtlar değerlendirilmiştir. Tam yanıt elde edilen hastalara aynı şekilde 1,3,15 ve 17. günlerde kemoterapi ile pelvis, mesane ve kanser bölgesine günde iki kez 2,5 Gy olmak üzere ek RT verilerek konsolidasyon tedavisi uygulanmıştır. Değerlendirilen 37 hastada indüksiyon tedavisi sonrası %67 yanıt elde edilmiş ancak hastaların %21'inde grade 3-4 üriner komplikasyon geliştiği için bu uygulamadan vazgeçilmiştir [16].

Efstathio ve arkadaşlarının 1986-2006 yılları arasında yaklaşık 20 yıllık sürede 348 klinik T2-T4aN0M0 invaziv mesane tümörü bulunan hastaya multimodal tedavi verdikleri çalışmalarında, ortalama hasta yaşı 66,3 yıl ve ortalama tümör çapı 4 cm olarak bildirilmiş, bu hastaların 123'ü neoadjuvan kemoterapi almıştır.[17] Hayatta olan hastaların ortalama takip süresinin 7,7 yıl olarak bildirildiği çalışmada, tüm hasta grupları değerlendirildiğinde hastaların %72'sinde (T2 olanların %78'inde) KRT sonrası tam yanıt elde edildiği rapor edilmiştir. Tam yanıt bildirilen hastalarda noninvaziv, invaziv, pelvik (nodal ve yan duvar) ve uzak nüks oranları ise sırasıyla %29, %16, %11 ve %32 olarak bildirilmiştir. Toplam 102 hastada (%29) ise kurtarma RS'si yapılmak zorunda kalmış ve RS yapıncaya kadar geçen süre ortalama 1,1 yıl olarak bildirilmiştir. Kansere özgü yaşam süresi tüm hastalar dikkate alındığında 5,10 ve 15. yılda sırasıyla %64, %59 ve %57 olarak gerçekleşirken klinik evre T2 olan hastalarda bu oranlar sırası

ile; %74, %67 ve %63, T3-4 hastalar içinse; %53, %49 ve %49 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada intakt mesane ile kansere özgü yaşam ise sırası ile %60, %45 ve %36 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada tek değişkenli Cox regresyon analizinde; kansere özgü yaşam süresi ve genel sağkalımdaki iyileşme ile klinik T evresi ve komplet TUR-MT gerçekleştirilmesi, hidronefrozun olmaması ve indüksiyon tedavisine tam yanıt alınması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Yine RTOG kaynaklı 9706 no'lu faz I-II çalışmada, 47 hastaya TUR-MT yapıldıktan sonra sabah 1,8 Gy pelvise ve öğleden sonra 1,6 Gy mesane tümörüne yönelik olacak şekilde 13 gün süre ile RT ve birlikte sisplatin verilmiş ve rebiyopside tam yanıt görülen hastalara toplamda 45,6 Gy pelvise ve 64,8 Gy mesane tümör odağına haftalık sisplatin tedavisi ile birlikte RT uygulanmıştır [18]. RTOG 9906 faz I-II çalışmasında ise, 81 hasta çalışmaya dahil edilmiş, yine TUR-MT sonrası 13 gün süreyle günde iki defa olacak şekilde bu kez ivmelenmiş 1,6 Gy pelvise ve 1,5 Gy ise mesane tümörüne odaklanarak RT uygulanmıştır (toplam 20,8 Gy pelvise, 28,3 Gy mesaneyeye olacak şekilde 40,3 Gy). Re-biyopsi sonrası tam yanıt alınanlara ek RT verilerek toplamda 64,3 Gy mesaneye 44,8 Gy ise pelvise RT dozuna ulaşılmış, eş zamanlı olarak da haftalık sisplatin ve paklitaksel kemoterapisi ile devam edilmiştir [19]. Daha sonrasında ise 4 kür olacak şekilde adjuvan sisplatin ve gemesitabin eklenmiştir.

Yukarıda verilen RTOG çalışmalarının uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada [20], indüksiyon kemoterapisi ve radyoterapiye tam yanıt oranının ise %69 (321/468) olduğu bildirilmiştir. Medyan takip süresinin 4,3 yıl olduğu, hayatta kalan hastalarda ise bu sürenin 7,8 yıl olduğu çalışmada 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranı %57 ve %36 olarak rapor edilmiş, 5 ve 10 yıllık hastalığa bağlı sağkalım oranları ise sırasıyla %71 ve %65 olarak bildirilmiştir. İlk 5 yılda hayatını kaybedenlerin yalnızca %24'ü mesane tümörü nedeniyle yaşamını yitirirken hayatta kalan 205 hastanın %80'i intakt mesane ile yaşamlarını sürdürmüşlerdir. Lokal başarısızlık oranları ise 5 ve 10 yıllık sürede sırasıyla %43 ve %48 olarak

bulunmuştur. Hastalarda 5 ve 10 yıllık takipte nodal rekürrens oranı %13 ve %16, uzak metastaz oranları ise sırasıyla %31 ve %35 olarak rapor edilmiştir. İndüksiyon kemoterapisine tam yanıt verenler ile vermeyenlerin hastalığa bağlı sağkalım oranları 5. yılda %79 ve %56 iken, 10. yılda bu oran sırasıyla %74 ve %47 olarak bildirilmiştir. RTOG çalışmalarındaki hastaların sadece %21'ine RS yapılmış olup bunların %62'sine erken (indüksiyon KRT'ye tam olmayan yanıt), %36'sına kurtarma RS'si (KRT sonrası takipte rekürrens tespit edilenler) uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonuç kısmında yazarlar RTOG çalışmalarının birleştirilmiş verilerine göre bir takım kemoterapi ve radyoterapi teknikleri süzgeçten geçirilerek kas invaziv mesane tümörü tedavisinde uygulanan kombine yöntemlerle RS ile benzer sonuçlar elde edilebileceği yönünde fikir bildirmişlerdir.

Multimodal tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği bir başka sistemik gözden geçirme çalışmasında KİMK bulunan hastalara güvenli bir şekilde olabildiğince komplet yapılmış bir TUR-MT'nin ardından RT ve radyosensitiviteyi artıran bir kemoterapi protokolü uygulanmıştır. Hasalara başlangıçta mesane ve pelvik nodları içerecek şekilde 40 Gy EBRT verilmiş daha sonra boost tekniği ile RT dozu 64-65 Gy'e çıkartılmış bu esnada radyosensitiviteyi artırmak içinse sisplatin, mitomisin C ve 5 FU içeren kemoterapi protokolü uygulanmıştır. İlk indüksiyon tedavisinden sonra hastaların tümüne sistoskopik değerlendirme ve tekrar biyopsi yapılmış ve tedaviye tam yanıt alınamayan hastalarda erken sistektomi uygulanmıştır. Kansere özgü sağkalım 5 yıllık takip sonrasında %50 ile %82 aralığında saptanırken genel sağkalım %36 ile %74 aralığında bildirilmiş, kurtarma RS oranları ise %25-30 oranında bildirilmiştir. Bu çalışmada mesane koruyucu multimodal tedavinin hidronefrozu ve yaygın karsinoma in situsu olmayan düşük volümlü tümörlerde daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir [21].

Güncel bir çalışmada, 266 hastayı kapsayan 10 farklı çalışmanın sistematik derlemesi ve 518 hastanın yer aldığı 18 çalışmanın meta analizi yapılmış, TUR-M sonrası verilen kemoterapinin definitif tedavi olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu teda-

vi yaklaşımı ile ortalama 4-120 aylık takip sonrası genel sağkalımın %20 ile %87,5 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu metaanalizde tüm hastaların 5 yıllık sağkalımlarının %72 olarak öngörüldüğü rapor edilmiştir. Sonuç olarak, bu metaanalizde invaziv mesane tümörü olup TUR-MT'ye ek olarak kemoterapi alan hastalarda tedavi sonrası ortalama 5 yıllık sağkalımın %72 oranında saptanması mesane koruyucu tedavilerin umut verici sonuçlarının olduğu, uygun biobelirtiçler ve hasta seçimi ile iyi sonuçların alınabileceği ortaya konulmuştur [13].

Yakın zamanda Wo ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada T1 tümörü olan ve intrakaviter BCG uygulanan ve sonrasında T2 rekürrens saptanan 18 hastaya RS yerine kemoradyoterpi uygulanmış ve 7 yıllık takip sonrası hastaların sadece birinde RS gereksinimi olmuştur [22]. Hastaların %59'unda rekürrens izlenmezken, hastalığa özgü sağkalım %70 genel sağkalım ise %58 olarak rapor edilmiştir. Hastaların %54 'ünün kendi mesaneleri ile yaşamalarını sürdürürken BCG sonrası invaziv rekürrensi olan hastalarda da sistektomi yerine kombine tedavinin uygulanabileceğine vurgu yapılmıştır.

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde multimodal tedavinin kas invaziv mesane tümörlü hastalarda özellikle erken evredeki, tümör boyutunun büyük olmadığı, tek odaklı tümör ve eş zamanlı hidronefrozun bulunmadığı olgularda ürolog, radyolog, radyasyon onkoloğu ve medikal onkolog gözetiminde multidisipliner yaklaşım şeklinde radikal sistektomiye benzer sağkalım sonuçları ile önemli bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. Multimodal tedavi ile %50-70'lere varan 5 yıllık sağkalım oranlarına ulaşılabilen ve hastaların %70'den fazlası kendi mesaneleri ile hayatlarını sürdürmektedirler [23,24].

Son 130 yılda KİMK tedavisinde radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu altın standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Son yıllarda teknolojinin gelişmesi ile cerrahi teknikte iyileşme sonucu minimal invaziv yöntemlerle hem cerrahi morbiditede azalma sağlanmakta hem de vücut imajında ciddi bir bozulma olmaksızın hastaların kontinasi da korunabilmektedir. Diğer yandan son yıllarda modern

radyoterapi teknikleri ve eşzamanlı kemoterapi ile, invaziv tümör yinelemesi oluştuğunda salvage sistektomi yapılarak kür şansını azaltmadan, toksisiteyi artırmadan organ koruyucu tedavinin yapılabilir olması KİMK olan ve özellikle radikal bir cerrahi geçirmek istemeyen ya da buna uygun olmayan hastalarda radikal sistektomiye benzer onkolojik sonuçların alındığı mesane koruyucu tedavi yöntemlerini de önemli bir alternatif haline getirmiştir. Bununla birlikte mesane koruyucu multimodal tedavi yöntemlerinin standardize edilebilmesi için prognostik faktörlerin daha iyi aydınlatılabilmesi ve etkili biomarkerların tanımlanması ve tedavinin kişiye özgü planlanması gibi üzerine yoğunlaşılması gereken konularda açıklığa kavuşturulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Merseburger AS, Kuczyk MA. The value of bladder-conserving strategies in muscle-invasive bladder carcinoma compared with radical surgery. *Curr Opin Urol*. 2007 Sep;17(5): 358-62.
- Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA Jr. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol*. 2003 Oct;170(4 Pt 1): 1085-7.
- Keegan KA, Resnick MJ, Clark PE. Multimodal therapies for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Curr Opin Oncol*. 2012 May;24(3): 278-83.
- Solsona E, Iborra I, Collado A, Rubio-Briones J, Casanova J, Calatrava A. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2010 Aug;184(2): 475-80.
- Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1): 89-93.
- Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefker-Radtke A, Munsell MF, et al. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol*. 2006 Jun;175(6): 2058-62.
- Tonoli S, Bertoni F, De Stefani A, Vitali E, De Tomasi D, Caraffini B, et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006 Feb;18(1): 52-9.
- Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1): CD002079.
- James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19;366(16): 1477-88.
- Pos F, Horenblas S, Dom P, Moonen L, Bartelink H. Organ preservation in invasive bladder cancer: brachytherapy, an alternative to cystectomy and combined modality treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 1;61(3): 678-86.
- van Onna IE, Oddens JR, Kok ET, van Moorselaar RJ, Bosch JL, Battermann JJ. External beam radiation therapy followed by interstitial radiotherapy with iridium-192 for solitary bladder tumours: results of 111 treated patients. *Eur Urol*. 2009 Jul;56(1): 113-21.
- Herr HW. Outcome of patients who refuse cystectomy after receiving neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2008 Jul;54(1): 126-32.
- Moran GW, Li G, Robins DJ, Matulay JT, McKiernan JM, Anderson CB. Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Chemotherapy with Transurethral Resection of Bladder Tumors as Definitive Therapy for Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2017 Oct 27;3(4): 245-258.
- Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol*. 1998 Nov;16(11): 3576-83.
- Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, Pilepich MV, Sandler HM; Radiation Therapy Oncology Group. Overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8 Suppl): 2115-9.
- Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Chetner MP, Souhami L, et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist*. 2000;5(6): 471-6.
- Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemi-erko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol*. 2012 Apr;61(4): 705-11.
- Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ 3rd, Tonkel LM, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology*. 2009 Apr;73(4): 833-7.
- Mitin T, George A, Zietman AL, Heney NM, Kaufman DS, Uzzo RG, et al. Long-Term Outcomes Among Patients Who Achieve Complete or Near-Complete Responses After the Induction Phase of Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Pooled Analysis of NRG Oncology/RTOG 9906 and 0233. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Jan 1;94(1): 67-74.
- Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, 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.
- Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014 Jul;66(1): 120-37.
- Wo JY, Shipley WU, Dahl DM, Coen JJ, Heney NM, Kaufman DS, et al. The results of concurrent chemo-radiotherapy for recurrence after treatment with bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer: is immediate cystectomy always necessary? *BJU Int*. 2009 Jul;104(2): 179-83.
- Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol*. 2002 Jul 15;20(14): 3061-71.
- Cahn DB, Ristau BT, Ghiraldi EM, Churilla TM, Geynisman DM, Horwitz EM, et al. Bladder Preservation Therapy: A Review of the Literature and Future Directions. *Urology*. 2016 Oct;96: 54-61.

Mesane Kanserinde pT1 Alt Tiplemenin Klinik Önemi

Turgay Turan, Asif Yıldırım

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı

Mesane kanseri erkeklerde görülen 7. en sık kanserdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılında 79.000 yeni mesane kanseri vakası görüleceği tahmin edilmiştir (1). Yeni tanı konulacak bu hastaların %75'i kasa invaze olmayan grupta yer alacaktır. Kas invaze olmayan mesane tümörleri nüks, progresyon ve hastalığa bağlı mortalite açısından oldukça heterojen bir hastalıktır. Kas invaze olmayan mesane tümörlerinde nüks oranı %50-70, progresyon ise %10-20 oranında görülür (2). Lamina propria invazyonu görülen ancak muskularis propria invazyonu olmayan papiller tümörler pT1 olarak evrelenir. Mesanenin yüksek dereceli T1 tümörleri nüks ve progresyon için en yüksek riske sahiptir (3). Radikal sistektomi yapılmayan ve konservatif tedavilerle takip yapılan pT1 evreli hastalarda 5 yıl içinde %20-40 oranında progresyon gelişecektir (4). Buna karşılık tüm pT1 evreli hastalara radikal sistektomi yapılması durumunda yaklaşık %50 hastaya fazladan tedavi verilmesi anlamına gelecektir (5). Tümör çapı ve sayısı, histolojik grade, karsinoma in situ varlığı ve erken nüks görülmesi pT1 mesane tümörleri için prognostik faktörler olarak belirlenmiştir (6). Lamina propria invazyonunun derecesi hastalık prog-

resyonu için yüksek potansiyel risk taşımaktadır (7). Avrupa Üroloji klavuzu mesane tümörü pT1 alt tiplemesini halen önermemekle birlikte, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 ürogenital kanserler patoloji sınıflamasında pT1 alt tipleme yapılmasını önermektedir (8, 9). Ancak pT1 alt tiplemenin nasıl yapılacağı konusunda fikir birliği yoktur. Bu derlemede pT1 alt tiplemenin klinik önemi değerlendirilecektir.

Kasa invaze hastalığa progresyon riskini öngörmede pT1, histolojik grade, tümör çapı ve sayısı, karsinoma in situ varlığı etkili faktörler olarak bildirilmiştir (10-11). Lamina propria invazyonu alt tiplendirmesi muskularis mukoza invazyon derecesine göre yapılmaktadır. Muskularis mukozaya kadar uzanan invazyon T1a, muskularis mukozayı tutulumu T1b ve muskularis mukozayı aşan ancak kas tutulumu göstermeyen tümör invazyonları T1c olarak sınıflandırılır. Lamina propria invazyon çapına göre ise T1m ve T1e olarak sınıflanmıştır. Tek bir odakta 0,5 mm ve küçük olması T1m, çok odaklı ve çap 0,5 mm fazla olan tutulumlar T1e olarak raporlanmaktadır (12).

Lee ve arkadaşları T1a/b olarak alt tipleme yaptıkları 183 mesane tümürlü hastanın 3 yıllık takibin-

de T1a hastaların %32,8'inde (39/119) ve T1b hastaların %40,6'sında (26/64) nüks bildirmiş ancak iki grup arasında anlamlı farklılık bulamamıştır. Buna karşılık progresyon gösteren hastalar T1a grubu için %5,8 (7/119) ve T1b için %21,9 (14/64) ($p=0,003$) olarak raporlanmıştır (13). Benzer şekilde Colombo ve ark.'nın çalışmasında 60 ay takipli 250 pT1 mesane tümörlü hasta 3 ayrı alt tiplere ile gruplanarak nüks ve progresyon üzerine etkileri incelenmiştir. Ta/b/c, T1m/e ve Rete Oncologica Lombarda (ROL) 1/2 (ROL1; $1 \leq \text{mm}$, ROL2; $1 >$) sistemleri ile yapılan alt tiplerede yalnızca ROL1/2 tiplere progresyon üzerine etkili bulunmuştur (HR: 2,01; 95% CI, 1,03–3,79; $p < 0,03$) (14). Patriarca ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada 3 farklı alt tiplere kullanılmıştır. Çalışmada T1a/b, Tm/e ve ROL1/2 sistemlerinin hastalık nüks ve progresyonu öngörüsü karşılaştırılmıştır. Ortalama 46 aylık takipte toplam 314 hastanın 115'inde nüks ve 33'ünde progresyon gözlenmiştir. ROL sistemi progresyonsuz sağkalımı öngörmeye etkili bulunurken, diğer sistemlerin hem nüksüz hem de progresyonsuz sağkalıma katkıları gösterilememiştir (15).

Rouprêt ve ark.'nın çok merkezli geniş hasta vakalı çalışmasında 388 hasta (%66) T1a ve 199 hasta (%34) T1b olarak sınıflanarak 35 ay takip edilmiş. T1a/b alt tiplere nüksüz sağkalım ($p = 0,03$), progresyonsuz sağkalım ($p = 0,0002$) ve kansere özgü sağkalım ($p = 0,02$) öngörmeye etkili bulunmuştur (16). Bununla birlikte Orsola ve ark.'nın prospektif olarak yaptıkları T1 high grade 200 hastalık çalışmasında 31 hastada progresyon olduğu bildirildi. Tümör çapı, karsinoma in situ varlığı ve T1a/b alt tiplere hem tek hem de çok değişkenli analizde hastalık progresyonu öngörmeye etkili bulunmuştur (7).

Soukup ve ark.'nın çalışmasında 166 hastanın 131'i T1a ve 35'i T1b olarak gruplanmış ve 3,1 yıllık takiplerinde 101 hastada nüks, 27 hastada progresyon görülmüştür. T1a/b alt tiplere ve histolojik grade hastalık progresyonunda etkili parametreler olarak bildirilmiştir. Bunun yanında çok odaklı tümör ve T1b alt tiplere varlığı hem tek hem de çok değişkenli analizde kansere özgü sağkalımı öngörmeye etkili bulunmuştur (17).

van Rhijn ve ark.'nın çalışmasında 134 pT1 mesane tümörlü hasta T1a/b/c ve Tm/e olarak ikiye farklı sistemle alt tiplere yapılarak progresyon ve kansere bağlı sağkalım yönünden değerlendirmişlerdir. Yaklaşık 6,5 yıllık takipte 40 hastada T2 hastalığa progresyon görülmüş ve 19 hasta hastalığa bağlı ölüm izlenmiştir. T1a/b alt tiplere tek değişkenli analizde progresyonu öngörmeye etkili bulunmuştur. T1m/e alt tiplere ise çok değişkenli analizde hem hastalığa özgü sağkalımda hem de progresyonu öngörmeye etkili olduğu bildirilmiştir (18). de Marco ve ark.'nın 9,5 yıllık takipli 40 hastalık serisinde hem T1a/b hem de T1 m/e sistemi kullanılarak alt tiplere yapılmıştır. Alt tiplere sistemlerinin hem hastalık progresyonu hem de hastaliksız sağkalım açısından prognostik değeri bulunamamıştır (19). Bizim en son yayınlanan çalışmamızda T1a/b ve T1m/e alt tiplere sistemlerinin nüks ve progresyon üzerine etkilerini karşılaştırdık. Toplam 106 hastanın değerlendirildiği ortalama 54 ay takipli retrospektif çalışmada T1a/b alt tiplere hastalık nüksünü öngörmeye etkili bir parametre olarak bulundu. T1m/e alt tiplere ise hastalık nüks ve progresyonunu öngörmeye etkili bulunmadı (20).

Kas invaze olmayan mesane kanserlerin özellikle pT1 evrenin histopatolojik değerlendirmesi patoloğlar arasında farklı yorumlanabilmektedir (21). Transuretral rezeksiyon (TUR) materyalinde termal hasar, teğetsel kesitleme, muskularis propria örneklenmemiş olması ve desmoplastik reaksiyon varlığı gibi nedenler her zaman alt tiplere yapılabilmesine izin vermeyebilir. Literatürde % 0-37 arasında değişen oranlarda alt tiplere yapılamadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (13,18). Patolojik olarak alt tiplendirme yapılmasının literatürde hastalık progresyonunu öngörmeye etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir. Yakın gelecekte alt tiplenenin nasıl yapılacağı konusunda fikir birliği sağlanırsa klavuz önerilerinde yer alabilir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017 Jan; 67(1): 7-30.
2. Isharwal S, Konety B. Non-muscle invasive bladder cancer risk stratification. Indian journal of urology: IJU: Journal of the Urological Society of India. 2015;31(4): 289-96.

3. Moyer VA. Screening for bladder cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2011;155(4): 246-51.
4. Stein JP: Indications for early cystectomy. *Urology*. 2003; 62: 591-595.
5. Stein JP, Penson DF: Invasive T1 bladder cancer: indications and rationale for radical cystectomy. *BJU Int*. 2008; 102: 270-275.
6. Nieder AM, Brausi M, Lamm D, et al: Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. *Urology*. 2005; 66: 108-25.
7. Orsola A, Werner L, de Torres I, Martin-Doyle W, Raventos CX, Lozano F, et al.: Reexamining treatment of high-grade T1 bladder cancer according to depth of lamina propria invasion: a prospective trial of 200 patients. *Br J Cancer*. 2015; 112(3):468-74.
8. Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al: EAU guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS)- Limited Update March 2017. <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer>.
9. Moch, H., et al.: WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. O. H. 2016, Lyon, France.
10. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUE-TO scoring model. *J Urol* 2009; 182:2195-203.
11. Sylvester R, van der Meijden A, Oosterlink W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49:466-77.
12. van der Aa MNM, van Leenders GJLH, Steyerberg EW, et al. A new system for substaging pT1 papillary bladder cancer: a prognostic evaluation. *Hum Pathol* 2005; 36:981-6.
13. Lee JY, Joo HJ, Cho DS, et al. Prognostic significance of substaging according to the depth of lamina propria invasion in primary T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Korean J Urol* 2012; 53:317-23.
14. Colombo R, Hurle R, Moschini M, Freschi M, Colombo P, Coleccchia M, et al. Feasibility and clinical roles of different substaging systems at first and second transurethral resection in patients with t1 high-grade bladder cancer. *Eur Urol Focus*. 2016 Jun 15. doi: 10.1016/j.euf.2016.06.004. [Epub ahead of print].
15. Patriarca C, Hurle R, Moschini M, Freschi M, Colombo P, Coleccchia M, et al: Usefulness of pT1 substaging in papillary urothelial bladder carcinoma. *Diagn Pathol*. 2016 Jan 20; 11: 6.
16. Roupret M, Seisen T, Comperat E, et al. Prognostic interest in discriminating muscularis mucosa invasion (T1a vs T1b) in nonmuscle invasive bladder carcinoma: French national multicenter study with central pathology review. *J Urol* 2013; 189:2069-76.
17. Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of T1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. *Urol Int* 2014; 92:150-156.
18. van Rhijn BWG, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 2012; 61:378-84.
19. De Marco V, Cerruto MA, D'Elia C, Brunelli M, Otte O, Minja A, et al: Prognostic role of substaging in T1G3 transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Mol Clin Oncol*. 2014 Jul; 2(4):575-80.
20. Turan T, Efiloğlu Ö, Günaydin B, Özkanlı Ş, Nikerel E, Atış G, et al Comparative differences between T1a/b and T1e/m as substages in T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Int Braz J Urol*. 2017 Dec 11;43. doi:10.1590/S1677-5538. IBJU. 2017.0424. [Epub ahead of print].
21. Compérat E, Egevad L, Lopez-Beltran A, Camparo P, Algaba F, Amin M, et al. An interobserver reproducibility study on invasiveness of bladder cancer using virtual microscopy and heatmaps. *Histopathology*. 2013 Dec;63(6): 756-66.

Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinde Varyant Histoloji ve Klinik Önemi

Emrah Yürük¹, Şule Özsoy²

SBÜ Bağcılar Sağlık Uygulama & Araştırma Merkezi, Üroloji Kliniği¹

SBÜ Bağcılar Sağlık Uygulama & Araştırma Merkezi, Patoloji Kliniği²

ÖZET

Mesane kanseri Dünya genelinde erkeklerde en sık gözlenen yedinci kanser türüdür. Avrupa ülkelerinde insidans yaklaşık olarak 100,000 erkek ve kadın olarak tahmin edilirken 30,000 civarında hastada da mesane kanserine bağlı ölüm görülmektedir. Mesane kanseri, hastaların yaklaşık %75'inde mukoza ile sınırlı aşamada tanı almaktadır ve bu hastalar sıklıkla minimal invaziv lokal tedavi yöntemleri ile tedavi edilmektedir. Kasa invaze olmuş ya da metastaz yapmış hastalarda ise daha agresif ve sistemik tedavi protokollerine ihtiyaç duyulmaktadır. Güncel tedavi kılavuzları genellikle en sık görülen histolojik tip olan ürotelyal karsinomları temel almaktadır. Varyant histoloji tanım olarak ürotelyumdan köken alan ve normal ürotelyal karsinoma ek olarak diğer morfolojilerin de bulunduğu tümörleri kapsamaktadır. Ürotelyal karsinomların varyant değişim gösterme eğiliminde oldukları uzun süredir bilinmektedir ve varyant histoloji sıklıkla daha yüksek dereceli (grade) ve lokal olarak ilerlemiş hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Sistektomi materyallerinde varyant histoloji görülme oranı çeşitli serilerde %33'lere kadar

çıkılmaktadır. Varyant histoloji çoğu zaman epitelyal kökenli olmakla beraber epitel dışı histolojiler de gözlenmektedir. Gözlenen agresif davranış ve başvurusu aşamasında daha ileri evrede yakalanma oranlarının yüksek olması bu hastalarda radikal tedavi tercihlerini ön plana çıkarmaktadır. Bu derleme güncel kanıtlar ışığında sık gözlenen varyant histoloji tiplerini ve tedavi yaklaşımlarını özetlemektedir.

GİRİŞ

Mesane kanserleri tüm Dünya'da erkeklerde en sık tanı alan yedinci kanser türüdür ve olguların %75'i kasa invaze olmayan aşamada tanı almaktadır (1,2). Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde (KİOMK) 5 yıllık progresyon ve rekürens oranları sırasıyla %45 ve %80 olarak bildirilmektedir. Yüksek progresyon ve rekürens oranları nedeniyle olguların çoğunda transüretral rezeksiyona (TUR) ek olarak intravezikal tedaviler ve hatta seçilmiş yüksek riskli hastalarda erken sistektomi önerilmektedir.

Ürotelyal karsinomların varyant değişim gösterme eğiliminde oldukları uzun zamandır bilinmektedir (3). Yakın geçmişe kadar varyant histolojiler sık-

lıkla kasa invaze mesane kanseri (KİMK) ile birlikte görülmekteydi (4). Ayrıca mevcut incelemeler varyant histolojilerin %44'üne genel patoloğlar tarafından tanı konulamadığı da göstermektedir (5). Eksik tanı konulmasında sınırlı doku çıkartılması nedeniyle TUR ile varyant histoloji tanısının konulmasındaki zorluğun etkisi büyüktür. Ancak zaman içerisinde artan farkındalık ile KİOMK hastalarında da varyant histolojiler tanınmaya başlanmıştır. Güncel bir çalışmada 760 mesane kanserli olgunun 79'unda varyant histoloji saptanmış, bunların da 22'sinin (%28) KİOMK hastalarında olduğu rapor edilmiştir (6). Benzer şekilde Hollanda'dan 28.807 hastanın dahil edildiği bir seride varyant histoloji %7,7 oranında saptanırken bu tümörlerin %23'ü KİOMK grubunda gözlenmiştir (7). Mevcut literatürden de anlaşıldığı gibi günümüzde tüm varyant histolojilerin yaklaşık %25'i KİOMK tümörlerde saptanmaktadır.

Peki neredeyse her dört hastadan birinde saptanan varyant histoloji gerçekten hastalığın klinik seyrini etkilemekte midir? Sonuç olarak tüm varyant histolojiler için bildirilen %40 progresyon oranı acaba varyant histoloji fazla mı önemseniyor sorusunu beraberinde getirmektedir (7,8). Zira genel olarak tüm KİOMK için de benzer bir progresyon oranı söz konusudur. Ancak varyant histolojinin önemini vurgulayan Shapur ve arkadaşlarının çalışmasında progresyon oranı saf ürotelyal karsinomlarla kıyaslandığında varyant histolojilerde daha yüksek saptanmıştır (6). İndüksiyon ve devam BCG tedavilerini de almış toplam 22 varyant histoloji tanısı almış KİOMK hastası ile benzer derece ve evrede 144 saf KİOMK ürotelyal karsinom hastası karşılaştırılmış ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları varyant grupta %63 ve saf ürotelyal karsinom grubunda %84 ($p=0,001$) olarak bildirilmiştir. Ayrıca progresyona kadar geçen süre de varyant grupta daha kısa bulunmuştur (sırasıyla 19,8 ay ve 56 ay, $p=0,001$).

Yüksek progresyon riskine ek olarak varyant histoloji saptanan hastaların %27'si KİOMK aşamasında tanı alsa bile okült metastaz riski taşımaktadır (9). Ayrıca varyant histolojisi olan hastalar daha fazla oranda tanı anında lokal ileri hastalık ile başvur-

maktadır. Ayrıca TUR ile bu hastalarda eksik evreleme ve hatta hiç tanı konulamama riskinin de daha yüksek olduğu bilinmektedir. Tüm bunlar dikkate alındığında bu hastaların KİOMK tanısı ile mesane koruyucu ve/veya intravezikal tedavi ile takip edilmesi beraberinde önemli riskleri de getirmektedir.

Yüksek riskli hastalarda erken sistektomi zaten önerilmektedir. Hatta tanı anında KİMK ile başvuran hastalar ile kıyaslandığında progresyon sonrası kasa invaze hale gelen hastaların daha kötü prognoza sahip olmaları bu hastalarda sistektominin tek tedavi olması gerektiğini söyleyenleri desteklemektedir (3 yıllık kansere özgü sağ kalım oranları %33 ve %67) (10,11). Diğer taraftan literatürde bu bulgunun aksini ortaya koyan çok sayıda retrospektif tek merkez çalışması bulunmaktadır (12,13). Benzer şekilde Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) datasının 8000 mesane kanserli hasta ile ilgili sonuçları incelendiğinde erken sistektomi yapılan %5 hastada genel sağ kalımın daha yüksek olduğu ancak kansere özgü sağ kalımın benzer olduğu görülmektedir (14).

Mesane kanserlerinde varyant değişim skuamöz, glandüler, küçük hücreli (nöroendokrin) ve hatta trofoblastik ve endodermal sinüs hücre serileri yönünde olabilmektedir. **Tablo-1**'de Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2014 yılında yayınlamış olduğu güncel ürotelyal tümör sınıflaması özetlenmektedir. Majör varyant histolojileri ürotelyal olanlar ve olmayanlar olarak iki temel gruba ayırmak mümkündür. En sık gözlenen ürotelyal varyantlar skuamöz/glandüler diferansiyasyon gösterenler, yuvalanan 'nested' karsinom, küçük tübüler karsinom, mikrokistik karsinom, lenfoepitelyoma benzeri karsinom, mikropapiller karsinom, plazmasitoid karsinom ve sarkomatoid karsinom olarak sıralanabilir. Ürotelyal olmayan grupta ise en sık skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve nöroendokrin karsinom (küçük hücreli) görülmektedir.

Tüm bu tartışmalı çalışmalar değerlendirildiğinde sorulması gereken temel soru; varyant histolojiler ile ortaya çıkan risk sistektomi ile agresif tedaviyi tercih etmeyi gerektiriyor mu? Özetlemek gerekirse

TABLO 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün ürotelyal tümör sınıflaması

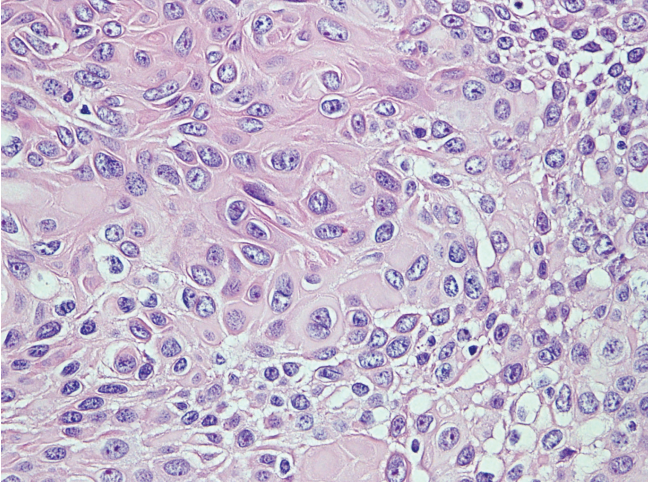
Ürotelyal Tümörler İnfiltratif ürotelyal karsinom Yuvalanan 'Nested', büyük 'nested' dahil Mikrokistik Mikropapiller Lenfoepitelyoma-benzeri Plazmositoid / Taşlı yüzük hücresi / yaygın sarkomatoid Dev hücreli Az diferansiye Yağdan zengin Berrak hücreli İnvaziv olmayan ürotelyal lezyonlar Ürotelyal karsinoma in situ İnvaziv olmayan papiller ürotelyal karsinom, düşük grade İnvaziv olmayan papiller ürotelyal karsinom, yüksek grade Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm Ürotelyal papillom Ters ürotelyal papillom Malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon Ürotelyal displazi Skumöz hücreli neoplaziler Saf skumöz hücreli karsinom Verrükoz karsinom Skumöz hücreli papillom Glandüler neoplaziler Adenokarsinom Villöz adenom Urakal karsinom Müllerian tip tümörler Berrak hücreli Karsinom Endometrioid karsinom	Nöroendokrin tümörler Küçük hücreli nöroendokrin karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom İyi diferansiye nöroendokrin karsinom Paraganglioma Melanositik tümörler Malign melanom Nevüs Melanozis Mezenkimal tümörler Rabdomiyosarkom Leyomiyosarkom Anjiyosarkom İnflamatuar miyofibroblastik tümör Perivasküler epitelioid hücre tümörleri • Benign • Malign Soliter fibröz tümör Leyomiyom Hemanjiyom Granüler hücre tümörü Nörofibroma Ürotelyal sistem hemopoietic and lenfoid tümörleri Çeşitli Tümörler Skene, Cowper ve Littre bezi tümörleri Metastik tümörler ve diğer organlardan uzanan tümörler Üst üriner sistem epitelyal tümörleri Mesane divertikülünden köken alan tümörler Üretradan kaynaklanan tümörler
---	---

güncel literatür ışığında bu soruya mikropapiller, sarkomatoid ve plazmasitoid varyantlar için evet cevabını verebiliriz.

Skumöz diferansiyasyon

Hücreler arası köprüler ve keratinizasyon ile karakterize olan skumöz diferansiyasyon en sık gözlenen varyant histolojidir ve invaziv ürotelyal karsinomların neredeyse %40'ında rapor edilmektedir (15-17) (**Şekil-1**). Yapılan çalışmalar skumöz diferansiyasyonun HPV enfeksiyonları ile ilişkisini ortaya koyamasa da ürotelyal karsinomların bazal hücre tiplerinde HPV16 genetik materyallerine rastlanmaktadır (18,19). Biyopsi ya da TUR ile elde edilen doku örneklerinde skumöz diferansiyasyon

saptanması lokal ileri hastalıkla karşılaşılma riskini arttırmaktadır (15,17). Ancak yapılan çalışmalarda bu durumun radikal sistektomi yapılan hastalarda kansere bağlı sağ kalım oranlarını azaltmadığı gösterilmiştir (15). Benzer şekilde, skumöz diferansiyasyon gözlenen tümörlerde kemoterapi ya da radyoterapiye cevabın azaldığını gösteren sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır (20-22). Güncel gen sıralama çalışmaları invaziv ürotelyal karsinomların bazal/skumöz benzeri, luminal ve p53-benzeri karsinomlar olmak üzere üç alt tipini belirlemiş ve bunlardan bazal alt tipinin kemoterapiye azalmış yanıt ve daha kötü kansere bağlı sağ kalım ile seyrettiğini göstermiştir (23,24). Bu bazal alt tipi skumöz ya da sarkomatoid morfolojiye sahip, CK20 yerine CK5 ekspres eden tümörler olarak tanımlanmıştır (23-26).

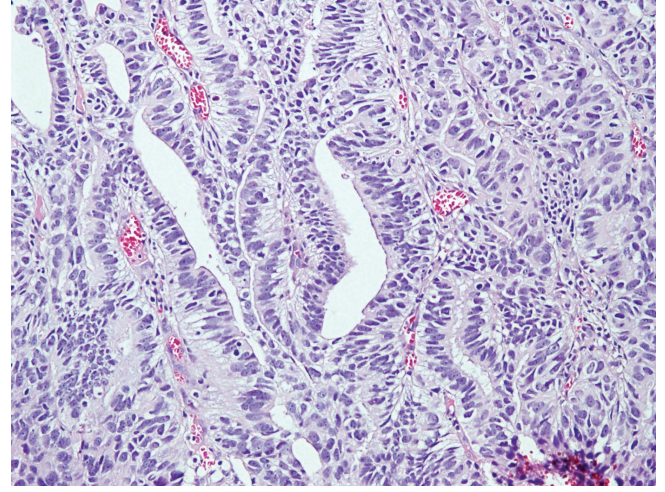


Şekil 1. Skuamöz diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom (Bağcılar EAH Patoloji Kliniği arşivinden)

Günümüzde skuamöz diferansiyasyon gösteren tümörlerin en uygun ne şekilde tedavi edileceği belirlenebilmiş değildir. Ancak bu hastalarda intravezikal tedavilerin etkinliğine dair yeterli kanıtın olmaması bu hastalarda cerrahi tedaviyi ilk sıraya taşımaktadır. Mevcut bulgular sistektomi yapılabilen hastalarda sağ kalım oranlarının kemoterapi ya da radyoterapi ile tedavi edilen hastalardan daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca intravezikal tedaviler ve mesane koruyucu tedavilerin tercih edildiği hastalarda da erken progresyon ve metastaz gözlenmesi de sistektomiye geçerli bir tercih haline getirmektedir. Yine de tüm bu kanıtların retrospektif, az sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalardan elde edildiği unutulmamalıdır.

Glandüler diferansiyasyon

Tümör içinde gland oluşumu ile tanımlı ve tüm invaziv ürotelyal karsinomların %18'inde gözlenen histolojik varyanttır (15,17) (**Şekil-2**). Sıklıkla kolon adenokarsinomunu andıran bir görünümü vardır. Taşlı yüzük hücreli tipin özelliklerini de barındırabilen müsinöz adenokarsinomlar da gözlenebilir. Glandüler diferansiyasyonda gözlenen gland oluşumunun normal ürotelyal karsinomlarda gözlenen psödoglandüler boşluklardan ayırt edilmesi gerekmektedir. Glandüler diferansiyasyonda CDX2 ve CK20 pozitifliğinin immünohistokimyasal olarak



Şekil 2. Glandüler diferansiyasyon gösteren invaziv ürotelyal karsinom (Bağcılar EAH Patoloji Kliniği arşivinden)

gösterilmesi tanı için yeterli olacaktır. Urakal adenokarsinom önceleri gladüler diferansiyasyon başlığı altında kabul edilse de DSÖ'nün 2014 güncellemesinde ayrı bir tip olarak sınıflanmıştır (**Tablo-1**).

Glandüler diferansiyasyonun prognostik önemli hala net olarak ortaya konulabilmiş değildir. Sınırlı sayıda çalışma bu tümörlerin tanı anında sıklıkla daha ileri evrede olduğunu ancak benzer evredeki saf ürotelyal karsinomlarla kıyaslandığında daha kötü prognoza sahip olmadığını göstermektedir (15,17). Kemoterapinin etkinliğini inceleyen tek çalışmada ise (21) Logothetis ve arkadaşları glandüler diferansiyasyon gösteren hastaların kemoterapi yanıtının azaldığını göstermiştir. Bu hastalarda intravezikal tedavinin etkinliğinin incelendiği bir çalışma ise bulunmamaktadır. Sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu en uygun tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Neoadjuvan ya da adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin etkinliğine dair çalışmalar ise net sonuçlar verememektedir.

Trofoblastik Diferansiyasyon

Rutin boyama yapılan kesitlerde nadiren saptanabilen bir varyanttır. Sinsityotrofoblastik dev hücrelere benzeyen dev tümör hücreleri ile karakterizedir ve koryokarsinomdan ayırmak oldukça zor olabilir (27,28). Trofoblastik değişim göstermeyen olguların yaklaşık %35'inde immünohistokimyasal olarak

beta-HCG ile boyanan tümör hücreleri gösterilebilir (27,29). Yapılan çalışmalar beta-HCG pozitif tümörlerin daha yüksek grade ve evreye sahip olduğunu göstermektedir (27,30,31). Diğer taraftan beta-HCG üretimi invaziv yüksek dereceli ürotelyal karsinomlarda çok da az rastlanan bir durum değildir. Metastatik ürotelyal karsinomu olan hastaların %20-76'sında beta-HCG üretimi rapor edilmektedir (32-34). Ayrıca beta-HCG üreten tümörlerde beta-HCG düzeyi düşükçe kemoterapiye yanıt da artmaktadır (32,33).

Yuvalanan 'Nested' Diferansiyasyon

Nested varyant büyük nested varyant ile birlikte invaziv ürotelyal karsinomların sitolojik olarak nispeten mülayim bir türünü oluşturur (35-41). En sık mesanede görülmekle beraber nadir olgularda üreter ve renal pelviste de bildirilmiştir. Ürotelyum altına yerleşik düzensiz proliferasyon gösteren ayrık ya da iç içe geçmiş yuvalardan oluşan yapılara tübüller ya da mikrokistik oluşumlar da eşlik edebilir (**Şekil-3**). Lezyonun tabanında düzensiz bir infiltratif tümörstroma etkileşimi gözlenir. Stromada fokal dezmozoplastik alanlar görülebileceği gibi tamamen yanıtız da olabilir. Nested karsinom, ürotelyal karsinom ile birlikte görülse de sıklıkla saf nested varyant olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayırıcı tanıda nefrojenik ade-

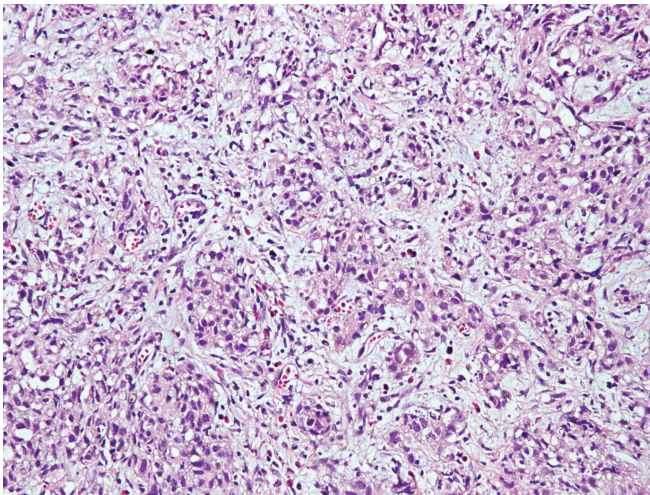
nom ve Von Brunn adacıkları akılda tutulmalıdır. İmmünohistokimyasal boyamalar ürotelyal karsinom ile benzer (GATA3, p63, CK7 ve CK20) olduğu için ayırıcı tanıda işe yaramamaktadır. Evre evre karşılaştırıldıklarında standart ürotelyal karsinom ile benzer prognoza sahip olsalar da hastalar sıklıkla daha ileri evrede başvurduğu için genel prognozları daha kötüdür (35,38).

Mikrokistik Ürotelyal Karsinom

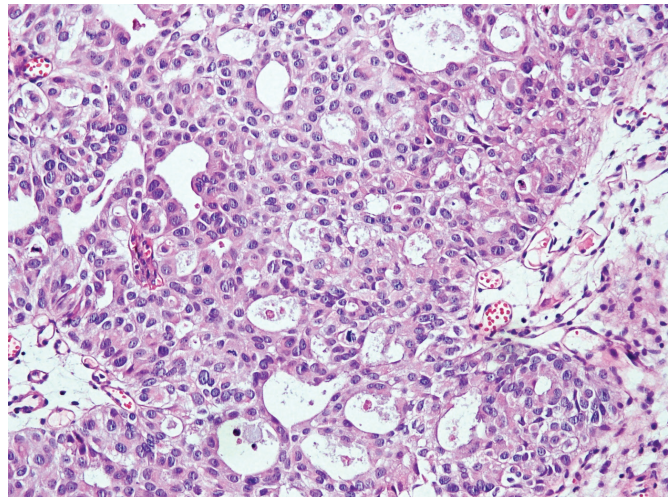
Mikrokistik ürotelyal karsinom benign olarak görülmesine rağmen sıklıkla ileri evrede tanı alan malign bir tümöral varyanttır. Morfolojik olarak 1-2mm çapında benign görünümlü yuvarlak ya da oval mikrokistlerden oluşur (**Şekil-4**). Lümen içine sekresyon ya da kalsifikasyon gözlenebilir. Sıklıkla stromada bir reaksiyon gözlenmez. Kistler infiltratif karakter sergiler ve sıklıkla detrusör invazyonu gözlenir. Sistitis sistika ya da sititis glandularis gibi yanlı tanılardan kaçınmak gerekir.

Mikropapiller Ürotelyal Karsinom

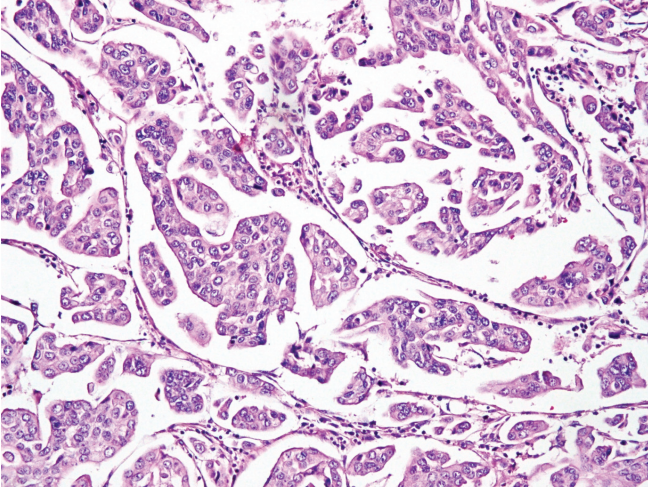
Mikropapiller ürotelyal karsinom tüm varyant histolojik tiplerin içerisinde belki de en kapsamlı tanımlanmış olanıdır. Tüm ürotelyal karsinomların %0.6-2.2'sini oluşturmaktadır (42,43). Erkek kadın oranı



Şekil 3. Yuvalanan 'nested' varyant (Bağcılar EAH Patoloji Kliniği arşivinden)



Şekil 4. Mikrokistik ürotelyal karsinom (Bağcılar EAH Patoloji Kliniği arşivinden)

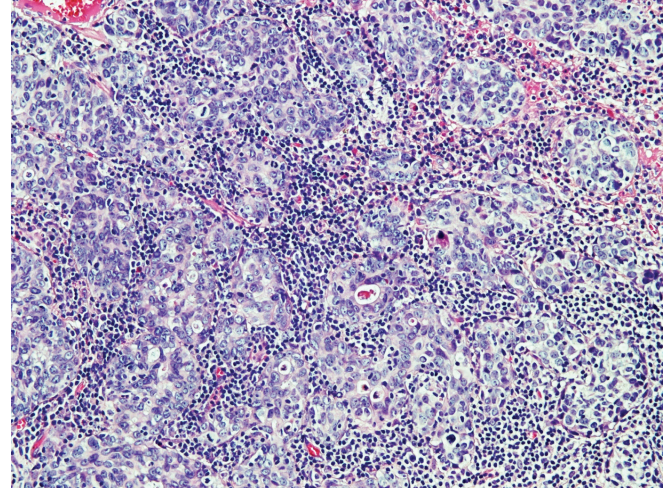


Şekil 5. Mikropapiller karsinom (Bağcılar EAH Patoloji Kliniği arşivinden)

3/1'dir ve 6. dekatta pik yapmaktadır. Mikropapiller karsinom vasküler invazyonu andırır şekilde etrafı boşluklarla çevrili küçük adacıklar ve birikintiler oluşturur (**Şekil-5**). Atipinin eşlik ettiği periferik yerleşimli çekirdekleri bulunur ve yüksek dereceli olarak kabul edilir. Lenfovasküler invazyona sık rastlanır ve olguların %50'sinden fazlasına CIS eşlik eder (44). Sıklıkla ileri evrede yakalanması agresif davranışını açıklayabilir. Mikropapiller varyant oranının hastalığın seyrine olan etkisi net değildir (44,45). Mikropapiller karsinom sıklıkla ürotelyal karsinom ya da diğer varyantlarla birlikte görülür. Hangi durumlarda tümörün mikropapiller karsinom olarak sınıflandırılması gerektiği net olarak belirli olmakla beraber %10'un altında bile tümör seyrini anlamlı olarak etkileyebildiği için mutlaka rapor edilmelidir (44,45).

Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom morfolojik olarak nazofarenks lenfoepitelyomasına benzer (**Şekil-6**). Erkeklerde daha sıktır ve sıklıkla ileri yaşlarda ortaya çıkar. Hematüri en sık başlangıç semptomudur ve hastalar genellikle T2-T3 hastalıkla başvurur (46-50). Lenfoepitelyoma-benzeri kanser saf olarak ya da baskın tip veya fokal olarak diğer ürotelyal

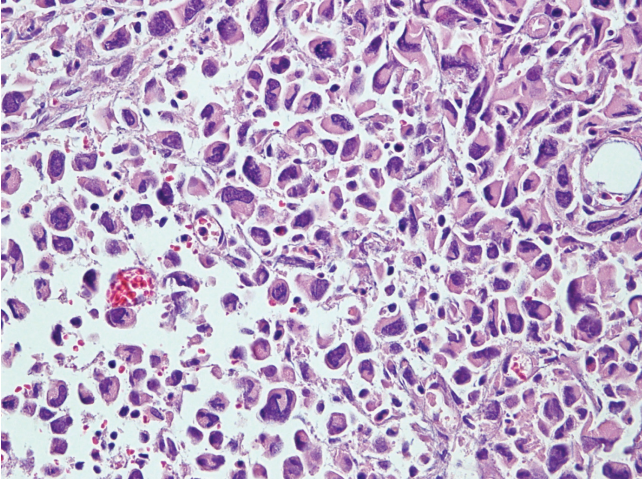


Şekil 6. Lenfoepitelyoma-benzeri ürotelyal karsinom (Bağcılar EAH Patoloji Kliniği arşivinden)

karsinom varyantları ile birlikte görülebilir. Lenfoproliferatif süreçlerle ve ciddi kronik sistitle karışabileceği için çok dikkatli olunmalıdır. Mesane dışında üreter, renal pelvis ve üretrada da görülebilmektedir. Baş-boyun bölgesi lenfoepitelyoma benzeri tümörlerinin aksine EBV ile ilişkisi gösterilememiştir (51-53). Saf ya da baskın tip olarak lenfoepitelyoma-benzeri karsinom saptanan hastalarda prognoz nispeten iyidir ve yüksek kemoterapi cevabı nedeniyle bu hastalarda mesane koruyucu tedavi alternatifleri denenebilir (37). Ancak sadece fokal bir bölgede saptanırsa bu hastaları standart ürotelyal karsinom gibi tedavi etmek gerekmektedir.

Plazmasitoid Ürotelyal Karsinom

Plazmasitoid ürotelyal karsinom plazma hücrelerine ya da monositlere benzer hücrelerden oluşan nadir bir histolojik varyanttır (**Şekil-7**). Epidemiyolojik özellikleri standart ürotelyal karsinom ile benzer özellikler taşır. Hematüri en sık başvuru nedenidir. Sistoskopide genellikle ödematöz alanlar dışında belirgin bir luminal kitle lezyon seçilemez. Sitolojik atipi genellikle minimal seviyededir. Bazı olgulara invaziv olmayan bileşenler de (CIS veya papiller karsinom) eşlik edebilir. Yaklaşık %50 hastada yüksek dereceli ürotelyal karsinom rapor edilmektedir. Plazmasitoid morfolojiye ek olarak taşı



Şekil 7. Plazmasitoid ürotelyal karsinom (Bağcılar EAH Patoloji Kliniği arşivinden)

yüzük hücrelerinin görünümünü taklit edecek şekilde sitoplazmik vakuol içeren tek hücreler de görülebilmektedir (54-57). Bu nedenle literatürde mesanenin taşlı yüzük hücreli karsinomu olarak rapor edilen olguların büyük bölümü artık plazmasitoid karsinom olarak sınıflandırılmaktadır (58). Bu hücreleri taşlı yüzük hücreli müsinöz adenokarsinomdan hücre dışı müsin üretimi olmaması ile ayırmak mümkündür. Plazmasitoid ürotelyal karsinomların büyük bölümü ileri evrede tanı alır ve perivezikal alana invazyon sık olarak görülür. Peritoneal yayılım ve sistektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliği riski oldukça yüksektir (59-61). Rekürens oranları ve hastalığa bağlı ölüm oranları standart ürotelyal karsinom ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (59,62,63).

Sarkomatoid ürotelyal karsinom

Karsinosarkomlar morfolojik olarak hem epitelyal (karsinomatöz) hem de mezenkimal (sarkomatöz) değişim gösteren bifazik malign tümörlerdir. DSÖ, terminoloji ve histogenetik özelliklerdeki karmaşayı ortadan kaldırmak için 2014 güncellemesinde sarkomatoid ürotelyal karsinom terimini getirmiştir. Sarkomlardan morfolojik olarak ayırt edilemeyen histolojik özelliklere sahip ürotelyal karsinomlar sarkomatoid varyant olarak kabul edilmektedir. Tüm mesane kanserlerinin %0,6'sını oluştururlar (64). Erkek - kadın oranı 3:1 olarak bildirilirken en sık 6. de-

katta gözlenmektedir (65,66). Radyasyon ve siklofosfamid tedavisi en önemli risk faktörleridir (67,68). Makroskopik olarak kanama ve nekroz alanlarının gözlemlendiği büyük ve polipoid lezyonlar olarak karşımıza çıkar. Mikroskopik olarak yüksek dereceli işi ya da pleomorfik hücrelerden oluşur (69,70). Osteosarkom, kondrosarkom, rabdomiyosarkom, leyomyosarkom, liposarkom ve anjiyosarkom gibi heterolog bileşenler de içerebilirler ve bu durumda prognoz daha kötü olduğu bildirilmiştir (71). Olguların %80'inde epitel hücrelerinde vimentin ekspresyonu gösterilebilmektedir. Tanı anında sıklıkla lenf nodu ve uzak organ metastazı mevcuttur. Sistektomi sonrası 5 yıllık sağ kalım ancak %20'dir ve ortanca sağ kalım 14 aydır (72). Benzer evredeki saf ürotelyal karsinom ile kıyaslandığında hastalığa bağlı mortalite neredeyse iki kat daha fazladır (72). İyi prognostik faktörler sistektomi sonrası negatif cerrahi sınır ve tanı anında metastaz olmaması olarak belirlense de bu hastalarda bile 2 yıllık mortalite oranları %70'lere kadar çıkmaktadır (65).

Küçük hücreli karsinom

Mesanenin küçük hücreli karsinomu oldukça nadir ve agresif seyreden bir histolojik varyanttır. Küçük hücreli kanserler akciğer küçük hücreli kanserlerine benzer ve ciddi hiperkalsemi ya da hipofosfatemiyeye ile seyreden ektojik hormon salgılamasına neden olabilirler (73). Patolojik incelemede yoğunluğundan bağımsız olarak hastalığın seyrini etkileyeceğinden mutlaka belirtilmeli ve hastalar bu şekilde sınıflandırılmalıdır. tedavi edilmeyen hastalarda akciğer küçük hücreli kanserlerinde olduğu gibi prognoz oldukça kötüdür ve tüm evreler için 18 aydan daha kısadır (73). Multimodal tedavi uygulanan hastalarda bile mesaneye sınırlı, pelvise sınırlı ve metastatik hastalar için 2-yıllık sağ kalım oranları sırasıyla; %36, %24 ve %0 olarak bildirilmiştir (74). Mesanenin küçük hücreli karsinomu saptanan hastalar saf ürotelyal karsinom hastaları ile kıyaslandığında daha ileri evrede ve lenf nodu tutulumu gerçekleşmiş olarak başvurmaktadır. Ancak evre ve grade açısından eşleştirilmiş hastalarda küçük hücreli kanser varlığı-

nın sağ kalıma etkisi tartışmalıdır. Ancak 960 küçük hücreli mesane kanserinde içeren Amerikan Ulusal Kanser Bilgi Bankasının verilerini inceleyen Geynisman ve arkadaşları M1 hastalarda sağ kalımın benzer olduğunu ancak N+M0 hastalarda sağ kalımın anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir (ortalanca sağ kalım sırasıyla 13 ve 17 ay) (75). TUR'a ek olarak lokal ve sistemik kontrol için radyoterapi ve kemoterapinin uygulandığı mesane koruyucu yaklaşımlarda metastazsız sağ kalımın düşük olması bu hastalarda ancak agresif cerrahi ve sistemik kemoterapi ile hastaların tedavi edilmesi gerekliliğini desteklemektedir (76).

SONUÇ

Varyant histoloji mesane kanserlerinin hem tanısı hem de tedavisi yeterli kanıt olmadığı için tartışmalı olmaya devam etmektedir. Mevcut öneriler büyük ölçüde retrospektif tek merkez serilerine dayanmaktadır. Özellikle radyoterapi ve sistemik kemoterapinin bu hastalardaki etkinliğine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca bu hastaların sıklıkla daha ileri evre hastalık ile başvurusu durumu daha da sıkıntılı yapmaktadır. Metastaz yapmamış, lokalize varyant histoloji saptanan hastalarda erken sistektomi günümüzde en uygun tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir. İleri evre hastalıkta da sistemik kemoterapiye ek olarak mümkün olan hastalarda radikal cerrahi yaklaşımlar uygulanmalıdır. Bu hastaların prognoz üzerine etkilerinin ve doğru tedavi yaklaşımlarının belirlenebilmesini sağlayacak çok merkezli, çok uluslu, prospektif çalışmaların başlatılabilmesi için gereken tüm efor sergilenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013; 63: 234-41.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11-30.
3. Grace DA, Winter CC. Mixed differentiation of primary carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1968; 21: 1239-43
4. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at trans-urethral resection. *Urology* 2007; 70:69-74.
5. Shah RB, Montgomery JS, Montie JE, Kunju LP. Variant (divergent) histologic differentiation in urothelial carcinoma is under-recognized in community practice: impact of mandatory central pathology review at a large referral hospital. *Urol Oncol* 2013; 31:1650-1655.
6. Shapur NK, Katz R, Pode D, et al. Is radical cystectomy mandatory in every patient with variant histology of bladder cancer. *Rare tumors* 2011;
7. Ploeg M, Aben KK, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Clinical epidemiology of nonurothelial bladder cancer: analysis of the Netherlands Cancer Registry. *J Urol* 2010; 183:915-920.
8. Wright JL, Black PC, Brown GA, et al. Differences in survival among patients with sarcomatoid carcinoma, carcinosarcoma and urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2007; 178:2302-2306.
9. Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, et al. Micropapillary bladder cancer: a review of the M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer* 2007; 110:62-67.
10. an den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, nonmuscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011; 60:493-500.
11. Schrier BP, Hollander MP, Van Rhijn BW, et al. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol* 2004; 45:292-296.
12. Badalato GM, Gaya JM, Hruby G, et al. Immediate radical cystectomy vs conservative management for high grade cT1 bladder cancer: is there a survival difference? *BJU Int* 2012; 110:1471-1477.
13. Hautmann RE, Volkmer BG, Gust K. Quantification of the survival benefit of early versus deferred cystectomy in high-risk nonmuscle invasive bladder cancer (T1 G3). *World J Urol* 2009; 27:347-351.
14. Canter D, Egleston B, Wong YN, et al. Use of radical cystectomy as initial therapy for the treatment of high-grade T1 urothelial carcinoma of the bladder: a SEER database analysis. *Urol Oncol* 2013; 31:866-870.
15. Kim Sp, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Weight CJ, Thapa P, et al. The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol* 2012; 188: 405-9.
16. Lopez-Beltran A, Requena MJ, Alvarez-Kindelan J, Quintero A, Blanca A, et al. Squamous differentiation in primary urothelial carcinoma of the urinary tract as seen by MAC387 immunohistochemistry. *J Clin Pathol*. 2007 Mar;60(3):332-5.
17. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, Kunju LP, Kinnaman M, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology*. 2007 Jul;70(1):69-74.
18. Alexander RE, Hu Y, Kum JB, Montironi R, Lopez-Beltran A, et al. p16 expression is not associated with human papillomavirus in urinary bladder squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2012 Nov;25(11):1526-33
19. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*. 2014 Mar 20;507(7492):315-22.
20. Akdaş A, Türkeri L. The impact of squamous metaplasia in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol*. 1991;23(4):333-6.
21. Logothetis CJ, Dexeus FH, Chong C, Sella A, Ayala AG, et al. Cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy for unresectable urothelial tumors: the MD Anderson experience. *J Urol*. 1989 Jan;141(1):33-7.

22. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, Blandly JP, Baithun SI. Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol.* 1989 Mar;42(3):250-3.
23. Choi W, Czerniak B, Ochoa A, Su X, Siefker-Radtke A, et al. Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol.* 2014 Jul;11(7):400-10.
24. Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, Fan C, Tiganelli CJ, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Feb 25;111(8):3110-5.
25. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 2014 Mar 20;507(7492):315-22.
26. Sjö Dahl G, Lauss M, Lövgren K, Chebil G, Gudjonsson S, et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012 Jun 15;18(12):3377-86.
27. Grammatico D, Grignon DJ, Eberwein P, Shepherd RR, Hearn SA, et al. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis with choriocarcinomatous differentiation. Immunohistochemical and immunoelectron microscopic assessment of human chorionic gonadotropin production by transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer.* 1993 Mar 1;71(5):1835-41.
28. Regalado JJ. Mixed micropapillary and trophoblastic carcinoma of bladder: report of a first case with new immunohistochemical evidence of urothelial origin. *Hum Pathol.* 2004 Mar;35(3):382-4.
29. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, Oliver RT, Baithun SI. Human chorionic gonadotrophin expression and histological findings as predictors of response to radiotherapy in carcinoma of the bladder. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1989;414(3):273-7.
30. Dirnhofer S, Koessler P, Ensinger C, Feichtinger H, Madersbacher S, et al. Production of trophoblastic hormones by transitional cell carcinoma of the bladder: association to tumor stage and grade. *Hum Pathol.* 1998 Apr;29(4):377-82.
31. Hotakainen K, Lintula S, Jarvinen R, Paju A, Stenman J, et al. Overexpression of human chorionic gonadotropin beta genes 3, 5 and 8 in tumor tissue and urinary cells of bladder cancer patients. *Tumour Biol.* 2007;28(1):52-6.
32. Dexeus F, Logothetis C, Hossan E, Samuels ML. Carcinoembryonic antigen and beta-human chorionic gonadotropin as serum markers for advanced urothelial malignancies. *J Urol.* 1986 Aug;136(2):403-7.
33. Douglas J, Sharp A, Chau C, Head J, Drake T, et al. Serum total hCGβ level is an independent prognostic factor in transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Br J Cancer.* 2014 Apr 2;110(7):1759-66.
34. Illes RK. Ectopic hCGβ expression by epithelial cancer: malignant behaviour, metastasis and inhibition of tumor cell apoptosis. *Mol Cell Endocrinol.* 2007 Jan 2;260-262:264-70.
35. Beltran AL, Cheng L, Montironi R, Blanca A, Leva M, et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch.* 2014 Aug;465(2):199-205.
36. Drew PA, Furman J, Civantos F, Murphy WM. The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology. *Mod Pathol.* 1996 Oct;9(10):989-94.
37. Holmäng S, Johansson SL. The nested variant of transitional cell carcinoma—a rare neoplasm with poor prognosis. *Scand J Urol Nephrol.* 2001 Apr;35(2):102-5.
38. Linder BJ, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Thapa P, Tarrell RF, Boorjian SA. Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. *J Urol.* 2013 May;189(5):1670-5.
39. 1984: Murphy WM, Deana DG. The nested variant of transitional cell carcinoma: a neoplasm resembling proliferation of Brunn's nests. *Mod Pathol.* 1992 May;5(3):240-3.
40. 2877: Volmar KE, Chan TY, De Marzo AM, Epstein JI. Florid von Brunn nests mimicking urothelial carcinoma: a morphologic and immunohistochemical comparison to the nested variant of urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003 Sep;27(9):1243-52.
41. Wasco MJ, Daignault S, Bradley D, Shah RB. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Hum Pathol.* 2010 Feb;41(2):163-71.
42. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, Lee KM, Troncso P, Silva EG, Ordóñez NG, Ayala AG. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1994 Dec;18(12):1224-32.
43. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE, Detry MA, Robinson TL, Pisters LL. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol.* 2006 Mar;175(3 Pt 1):881-5.
44. Compérat E, Roupert M, Yaxley J, Reynolds J, Varinot J, Ouzaid I, Cussenot O, Samaratunga H. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology.* 2010 Dec;42(7):650-4.
45. Samaratunga H, Khoo K. Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder; a clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology.* 2004 Jul;45(1):55-64.
46. Amin MB, Ro JY, Lee KM, Ordóñez NG, Dinney CP, Gulley ML, Ayala AG. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol.* 1994 May;18(5):466-73.
47. Holmäng S, Borghede G, Johansson SL. Bladder carcinoma with lymphoepithelioma-like differentiation: a report of 9 cases. *J Urol.* 1998 Mar;159(3):779-82.
48. Lopez-Beltrán A, Luque RJ, Vicioso L, Anglada F, Requena MJ, Quintero A, Montironi R. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 13 cases. *Virchows Arch.* 2001 Jun;438(6):552-7.
49. Shah RB, Montgomery JS, Montie JE, Kunju LP. Variant (divergent) histologic differentiation in urothelial carcinoma is under-recognized in community practice: impact of mandatory central pathology review at a large referral hospital. *Urol Oncol.* 2013 Nov;31(8):1650-5.
50. Tamas EF, Nielsen ME, Schoenberg MP, Epstein JI. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary tract: a clinicopathological study of 30 pure and mixed cases. *Mod Pathol.* 2007 Aug;20(8):828-34.
51. Fukunaga M, Ushigome S. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the renal pelvis: a case report with immunohistochemical analysis and in situ hybridization for the Epstein-Barr viral genome. *Mod Pathol.* 1998 Dec;11(12):1252-6.
52. Gulley ML, Amin MB, Nicholls JM, Banks PM, Ayala AG, Srigley JR, Eagan PA, Ro JY. Epstein-Barr virus is detected in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma but not in lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol.* 1995 Nov;26(11):1207-14.
53. Izquierdo-García FM, García-Díez F, Fernández I, Pérez-Rosado A, Sáez A, Suárez-Vilela D, Guerreiro-González R, Benítez-Alvarez M. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the bladder: three cases with clinicopathological and p53 protein expression study. *Virchows Arch.* 2004 May;444(5):420-5.

54. Lopez-Beltran A, Requena MJ, Montironi R, Blanca A, Cheng L. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol.* 2009 Jul;40(7):1023-8.
55. Mai KT, Park PC, Yazdi HM, Saltel E, Erdogan S, Stinson WA, Cagiannos I, Morash C. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder report of seven new cases. *Eur Urol.* 2006 Nov;50(5):1111-4.
56. Nigwekar P, Tamboli P, Amin MB, Osunkoya AO, Ben-Dor D, Amin MB. Plasmacytoid urothelial carcinoma: detailed analysis of morphology with clinicopathologic correlation in 17 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009 Mar;33(3):417-24.
57. Ro JY, Shen SS, Lee HI, Hong EK, Lee YH, Cho NH, Jung SJ, Choi YJ, Ayala AG. Plasmacytoid transitional cell carcinoma of urinary bladder: a clinicopathologic study of 9 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008 May;32(5):752-7.
58. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE. Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder. *Am J Clin Pathol.* 1991 Jan;95(1):13-20.
59. Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, Munsell MF, Millikan RE, Dinney CP, Siefker-Radtke AO. Plasmacytoid urothelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis, and peritoneal carcinomatosis. *J Urol.* 2013 May;189(5):1656-61.
60. Kaimakliotis HZ, Monn MF, Cheng L, Masterson TA, Cary KC, Pedrosa JA, Foster RS, Koch MO, Bihle R. Plasmacytoid bladder cancer: variant histology with aggressive behavior and a new mode of invasion along fascial planes. *Urology.* 2014 May;83(5):1112-6.
61. Ricardo-Gonzalez RR, Nguyen M, Gokden N, Sangoi AR, Presti JC Jr, McKenney JK. Plasmacytoid carcinoma of the bladder: a urothelial carcinoma variant with a predilection for intraperitoneal spread. *J Urol.* 2012 Mar;187(3):852-5.
62. Keck B, Stoehr R, Wach S, Rogler A, Hofstaedter F, Lehmann J, Montironi R, Sibonye M, Fritsche HM, Lopez-Beltran A, Epstein JI, Wullich B, Hartmann A. The plasmacytoid carcinoma of the bladder--rare variant of aggressive urothelial carcinoma. *Int J Cancer.* 2011 Jul 15;129(2):346-54.
63. Keck B, Wach S, Stoehr R, Kunath F, Bertz S, Lehmann J, Stöckle M, Taubert H, Wullich B, Hartmann A. Plasmacytoid variant of bladder cancer defines patients with poor prognosis if treated with cystectomy and adjuvant cisplatin-based chemotherapy. *BMC Cancer.* 2013 Feb 8; 13: 71.
64. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol.* 2009 Jun;22 Suppl 2:S96-S118.
65. Lopez-Beltran A, Pacelli A, Rothenberg HJ, Wollan PC, Zincke H, Blute ML, Bostwick DG. Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. *J Urol.* 1998 May;159(5):1497-503.
66. Reuter VE. Sarcomatoid lesions of the urogenital tract. *Semin Diagn Pathol.* 1993 May;10(2):188-201.
67. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Montironi R. Changes produced in the urothelium by traditional and newer therapeutic procedures for bladder cancer. *J Clin Pathol.* 2002 Sep;55(9):641-7.
68. Mukhopadhyay S, Shrimpton AE, Jones LA, Nsouli IS, Abraham NZ Jr. Carcinosarcoma of the urinary bladder following cyclophosphamide therapy: evidence for monoclonal origin and chromosome 9p allelic loss. *Arch Pathol Lab Med.* 2004 Jan;128(1):e8-11.
69. Jones EC, Young RH. Myxoid and sclerosing sarcomatoid transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 25 cases. *Mod Pathol.* 1997 Sep;10(9):908-16.
70. Lott S, Lopez-Beltran A, Montironi R, MacLennan GT, Cheng L. Soft tissue tumors of the urinary bladder Part II: malignant neoplasms. *Hum Pathol.* 2007 Jul;38(7):963-77.
71. Wright JL, Black PC, Brown GA, Porter MP, Kamat AM, Dinney CP, Lin DW. Differences in survival among patients with sarcomatoid carcinoma, carcinosarcoma and urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2007 Dec;178(6):2302-6.
72. Wang J, Wang FW, Lagrange CA, Hemstreet Iii GP, Kessinger A. Clinical features of sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma) of the urinary bladder: analysis of 221 cases. *Sarcoma.* 2010;2010. pii: 454792.
73. Oesterling JE, Brendler CB, Burgers JK, Marshall FF, Epstein JI. Advanced small cell carcinoma of the bladder Successful treatment with combined radical cystoprostatectomy and adjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer.* 1990 May 1;65(9):1928-36.
74. Pasquier D, Barney B, Sundar S, Poortmans P, Villa S, et al. Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder: A Retrospective, Multi-center Rare Cancer Network Study of 107 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Jul 15;92(4):904-10.
75. Geynisman DM, Handorf E, Wong YN, Doyle J, Plimack ER, et al. Advanced small cell carcinoma of the bladder: clinical characteristics, treatment patterns and outcomes in 960 patients and comparison with urothelial carcinoma. *Cancer Med.* 2016 Feb;5(2):192-9.
76. Bex A, de Vries R, Pos F, Kerst M, Horenblas S. Long-term survival after sequential chemoradiation for limited disease small cell carcinoma of the bladder. *World J Urol.* 2009 Feb;27(1):101-6.

Ürotelyal Kanser Dışı Mesane Kanserlerinde Tedavi

Sedat Çakmak, Serkan Akan, Ferhat Ateş

SBÜ, Sultan Abdülhamit Han Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Giriş

Mesane kanseri en sık görülen 4. kanserdir ve erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha sık görülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık ortalama 77.000 yeni vaka tespit edilmekte ve yaklaşık 16.000 hasta mesane tümörü nedeniyle ölmektedir (1). Mesane kanserinin %90'dan fazlasını ürotelyal mesane tümörü oluştururken, % 10'dan azını ise non-ürotelyal tümörler oluşturur. Pür non- ürotelyal mesane tümörleri yalnızca % 5'ini oluşturmaktadır. Non-ürotelyal mesane tümörlerinin %90'dan fazlası epitelyal kaynaklıdır (skuamoz hücreli karsinom (SHK), adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom). Lenfoma, sarkom ve melanom gibi epitelyal olmayan tümörler nadirdir (2). En sık görülenler sırasıyla SHK, adenokarsinom ve küçük hücreli karsinomdur. Bu nadir görülen histolojilerin etkili tedavisinin zorluğu, yalnızca agresif seyirleri olmasından değil bu konuda yeterince güçlü çalışmaların olmamasındandır.

Enflamatuvar miyofibroblastik tümör, postoperatif iğsi hücreli nodül, sistitis sistika benzeri fibro-epitelyal polip, leiomyom, hemanjiyoma, nörofib-

romai Shwannoma, psödokarsinomatöz hiperplazi, soliter fibröz tümör, inverted papilloma gibi benign davranışlı ve nadir görülen, rezeksiyonu yeterli olduğu düşünülen tümörlerin yanında, malignite potansiyeli net olmayan paragangliyoma, granüler hücreli tümör, perivasküler epitelioid hücreli tümör gibi yine nadir olup kesin davranışı bilinmeyen tümörler de vardır. Bunlar çok nadir görülmekte olup tedavileri hakkında kesin yargılar mevcut değildir. Bunların eksizyonundan sonra sistoskopik takibi önerilmektedir.

SKUAMOZ HÜCRELİ MESANE TÜMÖRÜ

ABD ve Avrupa'da SHK, mesane kanserinin %3-5'ini oluşturmaya rağmen prognozu oldukça kötüdür (3). Şistozoma hematobium enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde %75 oranında görülmektedir (4). Şistozomal SHK (ŞSHK) 5. dekatta sık görülürken, non şistozomal SHK (NŞSHK) ise 7. dekatta sık görülür. NŞSHK'ler kadın erkek oranı 3:2 iken, ŞSHK'de kadın erkek oranı 5:1 dir (5). ŞSHK 'nın erkeklerde daha sık görülmesinin nedeni, şistozomiazisin endemik olduğu bölgelerde tarım işlerinde

genelde erkeklerin çalışmasıdır. Kronik idrar yolu enfeksiyonları, mesane taşı, Bacillus Calmette-Guarin (BCG) tedavileri, pelvik radyasyon, siklofosfamid kullanımı, sigara risk faktörleri arasındadır. Kronik kalıcı katater kullanımıyla ilgili veriler literatürde tartışmalıdır. Keratinize skumöz metaplazi ve verrüköz skuamöz hiperplazi de ilerde invaziv SHK gelişimi için risk faktörlerindendir (6).

Tümörler tanı anında çoğunlukla lokal invazyon yapmıştır ve %8-10 uzak metastaz saptanır (7,8). Rogers ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladıkları çalışmada SHK nedeniyle sistektomi yapılan 26 hastanın %85'inde T3 veya T4 hastalık saptanmıştır. Yalnızca 3 hastada (%12) lenf nodu pozitif saptanmıştır (9).

SHK nadir görüldüğünden SHK tedavisiyle ilgili randomize kontrolü çalışma yapmak oldukça güçtür. SHK tedavisiyle ilgili çoğu öneri küçük gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Radikal sistektomi altın standart tedavi olmasına rağmen adjuvan/neoadjuvan kemoterapi (KT) ya da radyoterapi literatürde farklı başarı oranlarıyla uygulanmıştır.

Radikal Sistektomi

Radikal sistektomi (RS) ve lenf nodu diseksiyonu (LND) SHK'de standart tedavidir ve RT ve KT ye üstündür (10). Richie ve arkadaşları, NŞSHK olan 33 hastaya yalnızca RS ile 5 yıllık sağkalım oranını %48 olarak saptamışlardır (11). Kossouf ve arkadaşları cerrahiye uygun 20 hastada RS sonrası 2 yıllık genel sağkalımı % 47,6 olarak bulmuşlardır (12). RS ve LND altın standart olsa da rekürrens ve düşük sağkalım oranları multimodel tedavinin gerekliliğini doğurmuştur.

Radyoterapi

SHK tedavisinde primer radyoterapi (RT) düşük sağkalım oranları nedeniyle önerilmez. 1976 yılında Quality ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yalnızca RT yapılan hastalarda 3 yıllık genel sağkalım % 26,9 olarak saptanmış ve ortalama yaşam süreleri 14,3 ay olarak bulunmuştur (13). Prospektif rando-

mize kontrollü çalışmada, sistektomi öncesi yapılan RT'nin, ŞSHK'de hastalıksız sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (14). NŞSHK'de preoperatif RT'nin özellikle pelvik lenf nodu rekürrens oranını düşürdüğü gösterilmiştir (15). Yalnızca radyoterapi alan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım %16 saptanırken, RT sonrası RS yapılan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım %40 saptanmıştır (16). RS öncesi RT sağkalım avantajı sağlasa da RT sonrası operasyonda enflamasyon ve yapışıklığa sekonder komplikasyon gelişme riski olduğundan standart tedavi protokolüne girememiştir. 2011 yılında yapılan çalışmada, ŞSHK nedeniyle RS yapılan hastalarda adjuvan RT alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında 3 yıllık hastalıksız sağ kalım oranları adjuvan RT alan grupta istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (% 48'e %29) (17). Unrezektabl tümörü olan ya da mesanesinin alınmasını istemeyen hastalarda RT ile KT kombine verilebilir. Literatürde RT ile ilgili çalışmalar eski olduğundan ve RT tekniği ile ilgili yeni gelişmeler olduğundan, RT tedavisi prospektif randomize çalışmalarla yeniden araştırılmalıdır.

Kemoterapi

Sisplatin bazlı KT ürotelyal karsinomda rölatif başarılsa da, SHK'de başarısı çok düşüktür. Prospektif bir çalışmada TIP (Taksol yada paklitaksel, ifosfamid, platinum yada sisplatin) non- ürotelyal metastatik mesane kanserinde 20 hastaya uygulanmış ve SHK tanılı 8 hastanın 2'sinde tam yanıt alınmıştır. Çalışmada ortalama yaşam süresi 8,9 ay olarak bildirilmiş (18). T2-T4 rezektabl mesane tümörü olan 27 hastayla yapılan retrospektif bir çalışmada, neoadjuvan KT verilen 8 hastanın yalnızca 3'ü KT sonrası cerrahi olabilmıştır. Diğer 5 hastaya ise hastalığın ilerlemesi ya da ölüm nedeniyle cerrahi yapılamamıştır (12). 2000 yılında yapılan faz 2 çalışmada ŞSHK tanılı 33 hastaya gemsitabin ve sisplatin verilmiş, %55 oranında yanıt alınmıştır (19). Neoadjuvan KT'nin yararı net olmadığından radikal sistektomiye aday olan hastalara zaman kaybedilmeden radikal sistektomi önerilmelidir.

MESANENİN ADENOKARSİNOMU

Adenokarsinomlar tüm mesane kanserlerinin %2' sinden azını oluşturmaktadır (20). Mesanede adenokarsinom non-urakal ve urakal olarak karşımıza çıkar. Adenokarsinomların %10'unu urakal, %90'nını non-urakal adenokarsinomlar oluşturur (21). Non-urakal adenokarsinomların %10'undan şistozoma hematobium enfeksiyonu sorumlu iken mesane ekstrofisi, mesane augmentasyon operasyonu diğer risk faktörleridir. Urakal ve non-urakal adenokarsinomların klinik davranışları ve tedavisi farklı olduğundan ayrımı önemlidir.

Urakal Adenokarsinom

Urakus, tipik olarak doğumda oblitere olan umbilikal arterin kalıntısıdır. Urakal adenokarsinomlar, epitelyal karsinom ile karşılaştırıldığında daha genç yaşta görülür (21). Bazı çalışmalarda erkek popülasyonunda daha sık görüldüğü saptansa da çoğu çalışmada cinsiyet farkı saptanmamıştır. Literatürde herhangi bir risk faktörü saptanmamıştır. Hastalar gross hematüri ve irritatif işeme semptomları ile prezente olup idrarında mukus benzeri materyal gördüklerini ifade ederler. Bazı hastalar umbilikal ağrı ve umbilikal akıntı şikayeti ile de başvurabilir. Muayenede suprapubik ya da umbilikal bölgede kitle palpe edilebilir. Hastalar hematüri ile geldiklerinde genellikle hastalık ilerlemiştir.

Ürotelyal kanserlerde uygulanan TNM evreleme sistemi urakal kanserlerde kullanılamaz. Çünkü tümör mesanenin dışından içine doğru ilerlemektedir. Sheldon evreleme sistemi yaygın olarak kullanılır (22). Urakal karsinomun yerleşimi tipiktir, mesane kubbesinde kalsifiye kitle görüldüğünde adenokarsinomdan şüphelenilmelidir.

Metastaz bulgusu olmayan hastalarda parsiyel ya da radikal sistektomiyle birlikte urakal ligamanın en blok çıkartılması yeterlidir (23,24). Literatürde definitif tedavi alan hastalarda 5 yıllık sağkalım %45 - %49, ortalama yaşam süresi yaklaşık 48 ay olarak saptanmıştır. Parsiyel sistektomi sonrası kalan mesane dokusu mesane kapasitesi için genel-

de yeterlidir. Yüksek tümör grade ve pozitif cerrahi sınır rekürrens için risk faktörleridir. Rekürrens riski, pozitif cerrahi sınır olan hastalarda 3,8 kat, tümör grade yüksek olan hastalarda ise 3,7 kat daha fazla saptanmıştır.(24). Ek olarak lenf nodu pozitifliği ya da metastaz olması kötü prognoz ile ilişkilidir (23,24).

KT'nin objektif faydasını gösteren çalışmalar olmadığından neoadjuvan KT önerilmez. 1985 yılında Logethetis ve arkadaşları unrezektabl 8 hastaya kolon adenokarsinomda kullanılan 5-fluorouracil (5-FU), doksurubisin ve mitomisin vermiş ve 4 hastada parsiyel yanıt 1 hastada komplet yanıt almıştır (25). Bu umut verici çalışmaya dayanarak MD Anderson kliniğinde lokal ileri veya metastatik urakal karsinom hastalarında gemitabin, 5-FU, lökovorin, sisplatin kullanılmış ve üçte bir hastada kabul edilebilir objektif cevap alınmıştır (26). S-1/sisplatin, irinotekan, M-VAC gibi rejimler de litetarürde genelde vaka sunumları şeklinde bulunmaktadır (27).

Non-urakal Adenokarsinom

Nonurakal adenokarsinomlar epitelyal karsinomda olduğu gibi 5. ve 6. dekatda sık görülür. Erkek kadın oranı 2:1 'dir. Şistozomiazis mesane ekstrofisi ve enterosistopla risk faktörleridir. Şistozomiazisin endemik olduğu bölgelerde adenokarsinom insidansı %5 ile %11.4 arasındadır (28,29). Şistozomiazis mesane ekstrofisi ve enterosistoplasti ürotelyumda metaplazi yaparak tümör oluşumuna neden olmaktadır. (30). Sistoskopide tümörler sıklıkla papiller bir alanın üzerinde düz lezyonlar şeklinde görülür. Kas invazyonu neredeyse her zaman mevcuttur, diffüz veya çevresel mesane duvar kalınlaşması da görülmektedir (31). Kolon gastrointestinal sistem ve akciğer adenokarsinomlarının metastazları mutlaka ekarte edilmelidir.

Kas invaze olmayan adenokarsinom seyrek görülür. Kas invaze olmayan adenokarsinomun Bacillus Calmette-Guarin (BCG) tedavisine yanıt verdiği olgu sunumlarında saptanmıştır. T1 lezyonu olan 3 hastada, BCG tedavisi sonrası 53-82 aylık takipte nüks saptanmamıştır (32).

TABLO 1. Skuamöz ve adenokarsinomların tedavileri

Hastalık	Tedavi
Şistozomal Skuamöz Hücreli Karsinom	- Radikal sistektomi+Pelvik lenf nodu diseksiyonu Adjuvan RT'nin sağkalım arttırdığı gösterilmiştir (17). - KT'nin net yararı gösterilememiştir.
Non Şistozomal Skuamöz Hücreli Karsinom	- Radikal sistektomi+Pelvik lenf nodu diseksiyonu. - Lokal ileri hastalıkta adjuvan yada neoadjuvan RT önerilebilir. - KT'nin net yararı gösterilememiştir.
Urakal Adenokarsinom	- Radikal ya da parsiyel sistektomi+Pelvik lenf nodu diseksiyonu+urakal ligamanın en blok çıkartılması. - RT ve KT nin net faydası gösterilememiştir.
Non- Urakal Adenokarsinom	- Radikal sistektomi+Pelvik lenf nodu diseksiyonu. Postoperatif RT sağkalımı arttırmaktadır (34). - Olgu sunumlarında, nadir görülen non-invaziv hastalıkta BCG tedavisinin faydası gösterilmiştir.

Kasa invaze olan hastalıkta radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu primer tedavi seçeneğidir. Literatürde 2 büyük çalışmada radikal sistektomi sonrası 5 yıllık sağkalım %46-%48 olarak saptanmıştır (33-34). Mısır'da şistozomiazis ile ilişkili olan adenokarsinom nedeniyle sistektomi yapılan 185 hastada 5 yıllık sağ kalım %55 olarak bulunmuştur. Şistozomiazis ile ilişkili adenokarsinomların daha iyi prognoza sahip olmasının sebebi daha düşük dereceli olmalarıdır.(35). Sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler tümörün patolojik evresi ve pelvik lenf nodu tutulumudur (34,35).

Retrospektif 192 hastanın değerlendirildiği çalışmada radikal sistektomi sonrası radyoterapinin genel sağkalımı arttırdığı ve nüksü engellediği gösterilmiştir. Çalışmada yüksek evreli ve pelvik lenf nodu tutulumu olan olgularda radyoterapi verilmesi tercih edilmiştir. Hastaların genel sağkalımı yalnızca sistektomi yapılan hastalarda %37 iken, radyoterapi de verilen grupta % 61 olarak saptanmıştır (34).

Buraya kadar anlatılan tümörlerin tedavileri **tablo 1**'de özetlenmiştir.

NON-ÜROTELYAL EPİTELYAL MESANE TÜMÖRLERİ

Nöroendokrin tümörler: Küçük hücreli, büyük hücreli ve karsinoid tümörler alt tiplerini oluşturmakta olup en sık görülen küçük hücreli kanserler-

dir. Mesane tümörlerinin %1-1.7'sini oluşturmaktadırlar ve tanı anında %55 metastaz bulunmaktadır (36). Nöroendokrin tümörleri prognozu kötü seyretmekte olduğundan radikal cerrahi ile birlikte kemo-terapi önerilmektedir.

Küçük hücreli karsinomlar: Tüm mesane tümörlerinin %5'inden daha azını oluşturan küçük hücreli karsinomlar mikroskopik olarak akciğerin küçük hücreli karsinomu ile aynı özelliklere sahiptir. Primer mesane küçük hücreli karsinomu ayırıcı tanısında sekonder metastazlar dışlanmalıdır. Klinik bulguları ve sistoskopik görüntüsünde ayırt edici bir özelliği yoktur. İdrar sitolojileri çoğu zaman deskuame olan tümör hücreleri nedeniyle pozitifdir (37). Lokalize küçük hücreli karsinomlu hastalar için standart tedavi radikal sistektomi ve genişletilmiş pelvik lenfadenektomidir. Ancak çoğunlukla prognoz kötüdür. Trias ve ark. tarafından bildirilen seride medyan hasta sağ kalımı bir yıldan azdır; 5 yıl ve üzerindeki sağ kalım son derece nadirdir (38). Tanı anında hastaların yarısından fazlası bölgesel lenf bezlerine, karaciğere veya kemiğe metastatik yayılım göstermektedir. Metastatik hastalarda sistemik kemoterapi; mikst küçük hücreli karsinomada metotreksat, vinblastin, adriamisin ve sisplatin kombinasyonu, saf küçük hücreli karsinomada ise sisplatin ve etoposid kullanılmaktadır (39). Ek olarak küçük hücreli tümörlerin radyoterapiye duyarlı olduğu bilindiğinin-

den; lokalize hastalıkta agresif lokal rezeksiyon ile birlikte radyoterapiden yararlanılabileceği literatürde belirtilmiştir (40).

Büyük hücreli karsinomlar: Nöroendokrin kaynaklı tümörlerin oldukça nadir görülen bir alt grubudur. Sıklıkla küçük hücreli karsinomlar ile beraber görülmekte ve adenokarsinom, tranzisyonel karsinom ve sarkomatoid patern içermektedir. Tedavisiyle ilgili standardizasyon yoktur; küçük hücreli karsinomlar ile benzer yaklaşım uygulanmaktadır.

NON-ÜROTELİYAL NON-EPİTELİYAL MESANE TÜMÖRLERİ

Mesane sarkomu: Non-epitelyal mesane tümörlerinin tümü çok nadir görülürken, malign yumuşak doku tümörleri en sık görülen histolojik tiptir. Literatürdeki derlemelerde yaklaşık % 50'sini leiomyosarkom, % 20'sini rabdomyosarkom ve geri kalanını anjiyo-osteo-karsinosarkomlar oluşturmaktadır (41). Genellikle erkek hastalarda ve 6. ve 7. dekatlarda tanı konulur. Başka bir nedenle sistemik kemo-terapi ve radyoterapi öyküsü ve şistozomiyazis risk faktörleridir. Diğer sarkomlardan farklı olarak nispeten erken tanıya olanak sağlayan hematüri semptomu ile başvurabilirler. Prognoz hastanın yaşına ve sarkomun türüne değil tümörün boyutuna bağlıdır. Mesane sarkomu çoğunlukla yüksek dereceli yakalanmasına rağmen beş yıllık genel sağkalım % 80'e yaklaşmaktadır (42). Lokalize hastalık için tercih edilen tedavi radikal sistektomidir. Metastatik sarkomlar multimodal protokoller kullanılarak tedavi edilir. Doxorubisin ve ifosfamid şimdiye kadar mevcut en aktif ajanlar gibi görünmektedir.

Karsinosarkom ve sarkomatoid karsinom: Karsinosarkom terimi, hem malign epitelyal (karsinom) hem de malign yumuşak doku elemanlarının (sarkom) karışımından oluşan bifazik tipte primer mesane tümörünü tanımlamaktadır. Sarkomatoid karsinoma ise; iğsi hücreli tümördür ve yaygın olarak üro-epitelyal diferansiyasyona sahiptir (43). Bu tümörler son derece nadir görülmekte olup agresif se-

yir gösterirler. Literatüre bakıldığında en geniş seri Lopez-Beltran ve ark. bildirdikleri 26 sarkomatoid karsinom ve 15 karsinosarkom olgudan oluşan seridir (44). Bu seride her ikisi de yaşlı erkek hastalarda daha sık görülmüş, ileri evrede yakalanmış ve agresif cerrahi tedaviye rağmen rekürrens göstermiştir. Son zamanlarda, metastatik sarkomatoid tümörün sisplatin ve gempitabine karşı olumlu cevabı bildirilmiştir (45).

Paraganglioma: Detrusor kasının sempatik pleksusundaki kromafin hücrelerin embriyonik artıklarından ortaya çıktığı düşünülmektedir. Non-ürotelyal mesane kanserlerinin % 0,05'inden azını, ekstra-adrenal feokromasitomaların % 10'unu oluştururlar. Yaklaşık % 15'i maligndir. Miksiyon, defekasyon, mesane distansiyonu, cinsel ilişki gibi katekolaminlerin salınımı tetikleyen faktörler ile paroksizmal hipertansiyon, çarpıntı, baş ağrıları ve senkopa neden olabilir (46). Dikkat edilmesi gereken en önemli nokta ise bu tümörler vasküler olmasıdır; bu nedenle biyopsi sırasında kanama açısından dikkatli olunmalıdır. Eğer paraganlioma şüphesi varsa mesaneye yapılacak işlem adrenerjik blokaj altında yapılabilir.

Melanoma: Mesanenin melanomu en yaygın cilt melanomun metastazı olarak görülmesine rağmen üriner sistemin primer melanomu olarak bildirilen olgular mevcuttur (47). Primer mesane melanomu tanısı konulmadan önce hastanın cildi ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Mesane melanozu ise ürotelyum sitoplazmasında melanin birikiminden kaynaklanan hiperpigmentasyon ile karakterize benign bir durumdur; malign melanom ile ilişkili değildir. Mesanenin nadir görülen primer melanomasının tedavisi radikal sistektomidir.

Primer lenfoma: Mesane lenfoması en yaygın olarak sistemik hematolojik hastalığın metastazı olarak görülür. Mesane primer lenfoması nadirdir, 100'den az olgu bildirilmiştir (48). Kadın erkek oranına bakıldığında 3:1 kadın üstünlüğü gözükmemektedir (49). Mesane lenfomalarının çoğunluğunu mukoza ile ilişkili lenfomalar (MALT lenfoması-Maltoma) oluş-

turmaktadır. Bu tümörler kronik inflamasyon (kronik sistit) zemininde gelişebilirler. Genellikle erken tanı konulur ve düşük dereceli lokalize tümörler görülür. Bu sayede transüretal rezeksiyon, helicobacter pylori'ye yönelik antibiyotik tedavisi ve sistoskopik gözlem ile mükemmel prognoz sağlanabilir. Diğer primer mesane tümörlerinin aksine, büyük çoğunda remisyona neden olan ve nüksüz sağ kalımı uzatan lokalize radyoterapi ilk seçenek olabilir (50).

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom: Lenfoma düşündürülen lenfoid infiltrasyon ile karakterize nadir bir epitelyal tümördür. Literatürde 50'den az olgu bildirilmiştir. Genellikle tanı sırasında kas invaziv olmasına rağmen diğer primer mesane kanserlerine göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Hasta sayısının yetersizliği nedeniyle standardize bir tedavi yöntemi bulunmamakla birlikte transüretal rezeksiyon, parsiyel sistektomi veya radikal sistektomi (adjuvan kemoterapi veya radyoterapi uygulanan ya da uygulanmayan) ile uzun süreli sağ kalım bildirilmiştir (51).

Metastatik hastalık: Mesaneye metastaz yapan en sık kanserler başta melanoma ve lenfoma olmak üzere mide, göğüs, böbrek, akciğer ve pankreas kanserleridir. Tedavi primer tümörün tedavisine bağlıdır.

Ürotelyal olmayan mesane tümörleri için prognoz daha kötü olup olmadığı belirsizdir. Literatürde konu ile ilgili en geniş seri Nishiyama H ve ark. raporladığı 1042 ürotelyal karsinomlu ve 89 non-ürotelyal mesane kanserinden oluşan toplam 1131 hastalık seridir (52). Bu çalışmada cinsiyet, evre ve dereceyi kontrol ettikten sonra radikal sistektomiye takiben beş yıllık sağ kalımda fark görülmediği bildirilmiştir.

İkinci bölümde anlatılan tümörlerin tedavileri de **tablo 2'**de özetlenmiştir.

Sonuç

Mesanenin transizyonel hücreli kanseri dışında ve nadir görülen birçok tümörü vardır ve bunlarla ilgili protokollerin oluşması, nadir görülmeleri ve randomize prospektif çalışmalara konu olamamaları nedeniyle mümkün olmamıştır. Birçoğu literatürde bildiriler birkaç olgudan ibarettir. Mesanede görülen herhangi patolojik tümörün rezeksiyonu sonrası olası malign süreçler açısından dikkatli davranmak ve mesaneyi takipte tutmak doğru bir yaklaşım olacaktır. Hangi tümörün radikal tedavi gerektirdiği, hangisinin sadece takip gerektirdiğine dikkat edilmeli, her biri bireysel olarak değerlendirilmelidir.

TABLO 2. Diğer mesane tümörlerinin tedavileri

Hastalık	Tedavi
Küçük hücreli karsinom	- Radikal sistektomi+Pelvik lenf nodu diseksiyonu - Mikst küçük hücreli karsinomada metotreksat, vinblastin, adriamisin ve sisplatin kombinasyonu - Saf küçük hücreli karsinomada sisplatin ve etoposid Lokalize hastalıkta agresif lokal rezeksiyon ile birlikte radyoterapiden yararlanılabilir
Büyük hücreli karsinom	Küçük hücreli karsinomlar ile benzer tedavi uygulanır
Sarkom	- Lokalize hastalık için radikal sistektomi - Metastatik hastalık için multimodal protokoller (Doksorubisin ve İfosfamid)
Karsinosarkom ve sarkomatoid karsinom	- Lokalize hastalık için radikal sistektomi - Metastatik hastalık için multimodal protokoller (Sisplatin ve Gemsitabine)
Paraganglioma	Transüretal rezeksiyon, parsiyel sistektomi
Melanoma	Radikal sistektomi
Lenfoma	Düşük dereceli lokalize hastalık için transüretal rezeksiyon, helicobacter pylori'ye yönelik antibiyotik tedavisi ve radyoterapi
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	Transüretal rezeksiyon, parsiyel sistektomi veya radikal sistektomi
Metastaz	Tedavi primer tümörün tedavisine bağlıdır

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7–30.
2. Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol*. 2003;44:672–681.
3. Bessette PL, Abell MR, Herwig KR. A clinicopathologic study of squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1974;112:66–67.
4. Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, et al. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2007;19:158–162.
5. Martin, Jeremy W., et al. "Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches." *Arab journal of urology* 14.3 (2016): 183–191.
6. Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E, et al. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. *Eur Urol*. 2002;42:469–474.
7. Rundle, J. S. H., et al. "Squamous cell carcinoma of bladder. A review of 114 patients." *BJU International* 54.5 (1982): 522–526
8. Serretta, Vincenzo, et al. "Pure squamous cell carcinoma of the bladder in western countries." *European urology* 37.1 (2000): 85–89.
9. Rogers, Craig G., et al. "Clinical outcomes following radical cystectomy for primary nontransitional cell carcinoma of the bladder compared to transitional cell carcinoma of the bladder." *The Journal of urology* 175.6 (2006): 2048–2053.
10. Abol-Enein H, Kava BR, Carmack AJ. Nonurothelial cancer of the bladder. *Urology* 2007;69:93–104.
11. Richie J, Waisman J, Skinner D, Dretler S. Squamous carcinoma of the bladder: treatment by radical cystectomy. *J Urol* 1976;115:670–2.
12. Kassouf W, Spiess PE, Siefker-Radtke A, Swanson D, Grossman AM, Kamat AM, et al. Outcome and patterns of recurrence of nonbilharzial pure squamous cell carcinoma of the bladder: a contemporary review of The University of Texas M D Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2007;110:764–9.
13. Quilty PM, Duncan W. Radiotherapy for squamous carcinoma of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:861–5.
14. Ghoneim MA, Ashamallah AK, Awaad HK, Whitmore Jr WF. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. *J Urol* 1985;134:266–8.
15. Swanson DA, Liles A, Zagars GK. Preoperative irradiation and radical cystectomy for stages T2 and T3 squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1990;143:37–40.
16. Prempre T, Amornmarn R. Radiation management of squamous cell carcinoma of the bladder. *Acta Radiol Oncol* 1984;23:
17. Abdel Raheem AM, Hameed DA, ElGanainy EO, Mosad E, Abdelwanis ME, Kamel NA, et al. Can Bcl-XL expression predict the radio sensitivity of bilharzial-related squamous bladder carcinoma? A prospective comparative study. *BMC Cancer* 2011;11:16. 37–42.
18. Galsky MD, Iasonos A, Mironov S, et al. Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced non-transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Urology*. 2007;69:255–259.
19. Khaled HM, Hamza MR, Mansour O, Gaafar R, Zaghloul MS. A phase II study of gemcitabine plus cisplatin chemotherapy in advanced bilharzial bladder carcinoma. *Eur J Cancer* 2000;36 (Suppl. 2):34–7.
20. Dahm P, Gschwend JE: Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol* 2003, 44:672–681.
21. Wright, Jonathan L., et al. "Differences in survival among patients with urachal and nonurachal adenocarcinomas of the bladder." *Cancer* 107.4 (2006): 721–728.
22. Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, et al. Malignant urachal lesions. *J Urol*. 1984;131:1–8.
23. Siefker-Radtke, Arlene O., et al. "Multimodality management of urachal carcinoma: the MD Anderson Cancer Center experience." *The Journal of urology* 169.4 (2003): 1295–1298.
24. Ashley, Richard A., et al. "Urachal carcinoma: Clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy." *Cancer* 107.4 (2006): 712–720.
25. Logothetis, Christopher J., Melvin L. Samuels, and Sheryl Ogden. "Chemotherapy for adenocarcinomas of bladder and urachal origin: 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin-C." *Urology* 26.3 (1985): 252–255.
26. Siefker-Radtke, Arlene O., et al. "Phase III trial of fluorouracil, interferon alfa-2b, and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in metastatic or unresectable urothelial cancer." *Journal of clinical oncology* 20.5 (2002): 1361–1367.
27. Kojima, Yoshiyuki, et al. "Complete response of a recurrent advanced urachal carcinoma treated by S-1/cisplatin combination chemotherapy." *International journal of urology* 13.8 (2006): 1123–1125.
28. Zaghloul MS, Awwad HK, Omar S, et al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder. Improved disease-free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22:511–7.
29. Zaghloul MS, Abdel Aziz SA, Nouh A, et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. Risk factors and value of postoperative radiotherapy *J Natl Cancer Inst* 2003;13:193–200.
30. Allen TD, Henderson BW. Adenocarcinoma of the bladder. *J Urol* 1965;93:50–6.
31. Hughes, M. J., C. Fisher, and S. A. A. Sohaib. "Imaging features of primary nonurachal adenocarcinoma of the bladder." *American Journal of Roentgenology* 183.5 (2004): 1397–1401.
32. Holmang, Sten, and Frank Aldenborg. "Stage T1 Adenocarcinoma of the Urinary Bladder: Complete Response after Transurethral Resection and Intravesical Bacillus Calmette-Guerin." *Scandinavian journal of urology and nephrology* 34.2 (2000): 141–143.
33. Ghoneim MA, El Mekresh MM, El Baz MA, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: Critical evaluation of the results in 1026 cases. *J Urol* 1997;158:393–9.
34. Zaghloul, Mohamed S., et al. "Long-term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients." *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Vol. 24. No. 1. Elsevier, 2006.
35. El-Mekresh, M. M., et al. "Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report of 185 cases." *British journal of urology* 82 (1998): 206–212.
36. Vincendeau S, de Lajarte-Thirouard AS, Bensalah K, et al. Neuroendocrine differentiation of bladder tumors. *Prog Urol* 2003;13:375–384.
37. Acs G, Gupta PK, Baloch ZW. Cytomorphology of high-grade neuroendocrine carcinoma of the urinary tract. *Diagn Cytopathol* 2000;23:92–6.
38. Trias, I., Algaba, F., Condom, E., Espanol, I., Segui, J., Orsola, I. et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of

- 23 cases and review of 134 published cases. *Eur. Urol.* 2001; 39: 85–90.
39. Walther, P.J. Adjuvant/neoadjuvant etoposide/cisplatin and cystectomy for management of invasive small cell carcinoma. *J. Urol.* 2002; 167: 285.
 40. Karpman E, Goldberg Z, Saffarian A ve arkadaşları. Analysis of treatment for small cell cancer of the bladder and report of three cases. *Urology* 2004 Sep;64(3):494-8.
 41. Russo P, Singer S, Maki R. Adult genitourinary soft tissue sarcoma. In: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*, 4th ed, Scardino PT, Linehan WM, Zelefsky MJ, Vogelzang NJ (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2011. p.Chapter 52.
 42. Spiess PE, Kassouf W, Steinberg JR, et al. Review of the M.D. Anderson experience in the treatment of bladder sarcoma. *Urol Oncol* 2007; 25:38.
 43. Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol* 2003; 44:672.
 44. Lopez-Beltran A, Pacelli A, Rothenberg HJ, et al. Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. *J Urol* 1998; 159:1497.
 45. Froehner, M., Gaertner, H.J., Manseck, A., and Wirth, M.P. Durable complete remission of metastatic sarcomatoid carcinoma of the bladder with cisplatin and gemcitabine in an 80-year-old man. *Urology*. 2001; 58: 799.
 46. Tainio HM, Kylmälä TM, Haapasalo HK. Primary malignant melanoma of the urinary bladder associated with widespread metastases. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33:406.
 47. Helpap, B. Nonepithelial neoplasms of the urinary bladder. *Virchows Arch.* 2001; 439: 497–503.
 48. Bates AW, Norton AJ, Baithun SI. Malignant lymphoma of the urinary bladder: a clinicopathological study of 11 cases. *J Clin Pathol* 2000; 53:458.
 49. Al-Maghrabi J, Kamel-Reid S, Jewett M, et al. Primary low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the urinary bladder: report of 4 cases with molecular genetic analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:332.
 50. Abrahamson JS, Michaelson MD. Malignant lymphoma of the genitourinary tract. In: *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*, 4th ed, Scardino PT, Linehan WM, Zelefsky MJ, Vogelzang NJ (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2011. Chapter 53.
 51. Mayer EK, Beckley I, Winkler MH. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder--diagnostic and clinical implications. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4:167.
 52. Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J, et al. Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. *Eur Urol* 2004; 45:176.

Kasa İnvaze Mesane Kanserinde Sistemik İmmünoterapi

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Mesane kanserlerinin ilk tanı anında yaklaşık %75'i kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) şeklinde karşımıza çıkmakla birlikte, bu grubun %50-75'inde zaman içerisinde rekürrens gelişmekte ve %10-30'unda progresyon ortaya çıkmaktadır (1). Bir başka deyişle, her 4 mesane kanserinden birisi kasa invaze ve/veya metastatik evrede olmaktadır. Bu evrede, cerrahiye de içeren multimodal tedavi yaklaşımlarında sağkalım oranlarının hala yüz güldürücü olmaması, yeni arayışları da beraberinde getirmektedir.

Mesane kanserlerinde immünoterapi yaklaşımı, ilk kez 1976'de Morales'in KİOMK'lerinde intravenöz BCG uygulaması ile başlamıştır. Daha sonra 2000'li yılların başında BCG cevabının iyileştirilmesi amacıyla veya BCG yetersizliği olan hastalarda interferon uygulamaları başlamış ancak sonuçları iyi olmayıp KİOMK'lerinin tedavi algoritmasında yer bulamamıştır. Bu yazıda ağırlıklı olarak anlatacağımız immün checkpoint inhibitörlerinin, aradan geçen yaklaşık 30 yıllık süre sonrasında immünoterapi alanında belki de bu hastalarda dönüm

noktası olabilecek tedavi yaklaşımları olması ümit edilmektedir.

Kasa invaze mesane kanserleri (KİMK)'nde sistemik ajan olarak ilk US Food and Drug Administration (FDA) onayı 1978'de sisplatine verilmiştir. Daha sonra eklenen ilaçlarla günümüze gelen ve standart kemoterapi protokolü olarak anılan gemcitabine + cisplatin (GC) ve methotrexate + vinblastine + doxorubicin + cisplatin (MVAC) protokolleri oluşmuştur. Her iki protokolü pirimer metastatik evrede karşılaştıran faz III çalışmada GC ve MVAC'e ait genel sağkalım sırasıyla; 13.8 ve 14.8 ay ($p=0.51$) bulunmuştur (2). Tatminkar gözükse de bu sağkalım oranlarına rağmen 2. basamak (daha önce platin bazlı kemoterapi almasına rağmen progresyon gösteren hastalık) tedavide uygulanan kemoterapi rejimlerinin sonuçları maalesef kötüdür. Bu konuda yapılan faz I-II çalışmalarında; pemetrexed, vinflunine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine ifosfamide ve oxaliplatin gibi ajanlar denenmiş ancak genel çerçevede %0-29 gibi cevap oranları hayli umut kırıcı olmuştur (3). Tek faz III çalışma vinflunine'e ait olup tedavi verilmeyen gruba karşılaştırıldığında median 2.4 ay sağkalım avantajı sağlamış ancak istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (4).

Immune Check Point Inhibitors

KİMK'lerinde immünoterapi, platin bazlı kemoterapi sonrası progresyon gösteren hastalardaki tedavi boşluğunu doldurmak için ortaya atılmıştır. Burada rol model olarak alınan ise yine BCG olmuştur. Çünkü BCG, düşük patojenik potansiyelinin yanı sıra immün sistem hücrelerini tümör hücreleri ile karşı karşıya getirmek görevi görmektedir. Sistemik hastalıkta ise, tümör hücreleri, bağışıklık sisteminden kurtulmalarına yarayacak bir mekanizma üretmektedirler. Bunu da hücre yüzey moleküllerinin ekspresyonu değiştirerek yapmaktadırlar ki bu moleküller tümör hücresi ile bağışıklık hücresi arasındaki savaşta rol oynayan "kritik noktalar – check point"dır. Bu inhibisyon sayesinde antitümör mikroçevre oluşturmaktadırlar. İşte Immun Checkpoint inhibitor'leri, tümör lehine oluşan bu adaptasyonu bağışıklık sistemi lehine antagonize etmeye yaramaktadırlar (3).

Resim 1'de gözüktüğü gibi; T hücreleri üzerindeki programmed cell death protein 1 (PD-1), tümör hücresi üzerindeki PD-L1(programmed cell death ligand protein) ile birleştiğinde ortaya çıkan sonuç, T hücresinin inaktivasyonu şeklinde olmaktadır. İmmünoterapide kullanılan ajanların amacı da sağdaki resimde görüldüğü gibi bu birleşmeyi engellemektir.

Anti PD-L1 Monoklonal Antikorları

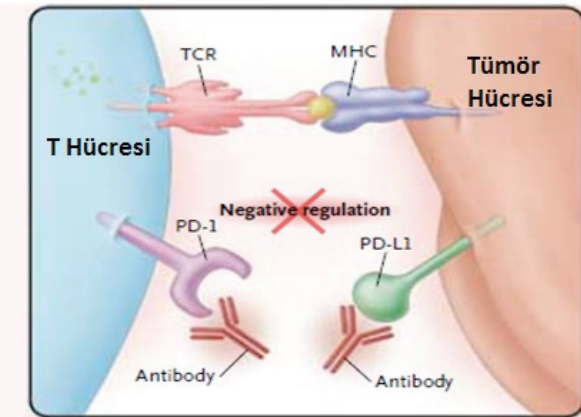
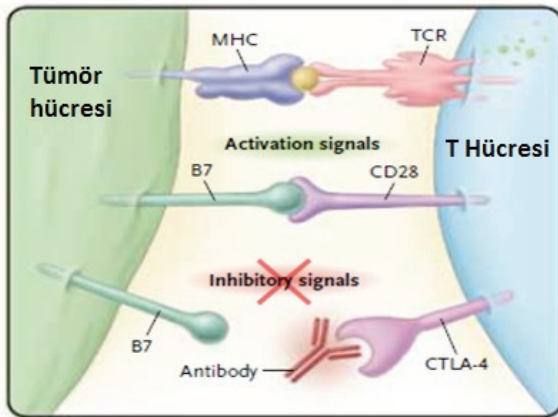
Atezolizumab

Atezolizumab, PD-L1'e karşı geliştirilen insan monoklonal antikorudur. 2016'da KİMK'lerinde platin

bazlı kemoterapiden sonra progresyon gösteren olgularda FDA onayı alan ilk ajandır. Bu onayın alınmasını sağlayan çalışmada; platin bazlı kemoterapi aldıktan en az 12 ay sonra ileri evre veya unrezektabl tümörü olan 312 hastada kullanılmıştır. Median 11.7 ay izlemde %15 genel cevap, %19 stabil hastalık izlenmiştir. Cevap alınan hastalardan %84'ünde takip eden 12 ayda sözkonusu cevabın devam ettiği de gösterilmiştir. Aynı çalışmada, atezolizumabın genellikle iyi tolere edildiği, hastaların sadece %5'inde ciddi yan etkiler (karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, pnömoni ve cilt lezyonları..) olduğu gösterilmiştir (4). Atezolizumabın 1. basamak metastatik hastalardaki etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada ise; 119 hastada, median 17.2 ay izlemde %23 objektif yanıt, %9 tam yanıt alındığı, median progresyonsuz sağkalımın 2.7 ay, median genel sağkalımın da 15.9 ay olduğu gösterilmiştir (5). Bu çalışma sayesinde atezolizumab, Nisan 2017'de sisplatin almaya uygun olmayan pirimer metastatik mesane kanserlerinde de FDA onayı almıştır.

Durvalumab

Durvalumab, human IgG1k ailesinden monoklonal antikor olup PD-L1 reseptörlerinin direk blokeri olarak görev yapmaktadır. Doz eskalasyon çalışması olarak planlanan faz I ve II çalışmalarında özellikle PD-L1 pozitif subgrubta etkili olduğu gösterilmiştir. Median 7.3 ay izlemde, PD-L1 negatif grubla karşılaştırıldığında en az %5 PD-L1 aktivitesi gösterenlerde 3 kat daha yüksek cevap oranları tespit edilmiştir (6).



Resim 1. Immun Checkpoint'lerin şematik görünümü.

Avelumab

PD-L1'e karşı geliştirilmiş olan bir diğer human IgG1 monoklonal antikorudur. Faz I çalışmasında 2. basamak metastatik veya unrezektabl tümörlü hastalarda denenmiştir ve; median 11.4 ay izlemde %18.2 objektif yanıt ve median 12.9 ay genel sağkalım gibi olumlu sonuçlar ortaya konmuştur (7). Genellikle iyi tolere edilmekte olup %9 hastada grade 3- 4 yan etki (karaciğer fonksiyon testlerinde ve kreatin fosfokinazda yükselme, lenfositopeni ve asteni) bildirilmiştir. Bunun paralelinde de Mayıs 2017'de FDA onayı almıştır. Faz 3 çalışması devam etmektedir.

Anti PD-1 Monoklonal Antikorları

Pembrolizumab

Bu gruptan faz III çalışması ilk tamamlanan ilaçtır. 542 2. basamak hastada paclitaxel, docetaxel veya vinflunine ile randomize edilmiş ve istatistiksel anlamlı oranda daha yüksek cevap oranları (%21 vs %11.4) elde edilmiştir. Progresyonsuz sağkalım oranları arasında fark bulunmazken median 10.3 aya 7.4 ay gibi bir sağkalım avantajı elde edilmiştir (p=0.002) (8). Beklenildiği gibi grade 3-4 yan etki de kemoterapi kolunda daha yüksek oranda gözlenmiştir (%15 vs %49.4). 1. basamakta kullanımına ait faz II çalışma sonuçlarında da yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiş olup; median 8 aylık izlemde %24 genel cevap oranı ve cevap alınanların %83'ünde en az 6 aydan uzun süreli stabil hastalık tespit edilmiştir (9).

Nivolumab

Nivolumab, PD-1'e karşı geliştirilmiş insan monoklonal IgG4 antikorudur. Umut verici faz I çalışmasından sonra, 2. basamak hastalarda (n=265) yapılan faz II çalışmasında; median 7 aylık izlemde progresyonsuz sağkalım median 2 ay, genel sağkalım ise 8.7 ay olarak bildirilmiştir. Cevap alınan hastaların %77'sinde durabl hastalığın devam ettiği gösterilmiştir. (10). Tedaviye bağlı grade 3-4 yan etki (hal-sizlik ve daire) hastaların %18'inde bildirilmiştir. 3 hasta ise kardiyovasküler ve pulmoner yetmezlik nedeniyle kaybedilmiştir.

CTLA-4 Reseptör İnhibitörleri

Ipilimumab

T hücre yüzeyindeki CTLA-4 reseptörlerini bloke eden IgG1 yapısında insan monoklonal antikorudur. İlk kez malign melanomda FDA onayı alan ipilimumab, küçük bir hasta grubunda yüksek riskli KİOMK'de uygulanmış ve hastaların %16.7'sinde radikal sistektomiye kadar geçen süreyi uzattığı, sistektomiye giden hastalardan %66'sında downstaging sağladığı gösterilmiştir (10). İleri evre veya metastatik hastalarda 1. basamakta Gemcitabine + Sisplatin ile kombine kullanımının araştırıldığı faz II çalışmasında; median 12 aylık sürede pirimer sonlanım noktası olan sağkalıma ulaşılamadığı ve yan etki profilinde artış (%38 hastada grade 3-4 nötroopeni, %28 anemi, %8 diare, %3 kolit) gözlemlendiği gösterilmiştir (11). 1. basamakta nivolumabla kombinasyonunun kemoterapi ile karşılaştırmasını içeren faz III çalışması sürmektedir.

TABLO 1. 2. Basamakta kullanılan PD-1 ve PD-L1 inhibitörlerine ait çalışmaların özeti

Çalışma Adı	IMvigor 210	KEYNOTE-045	Study 1108	JAVELIN	CheckMate 275
Ajan	Atezolizumab	Pembrolizumab	Durvalumab	Avelumab	Nivolumab
Hedef	PD-L1	PD-1	PD-L1	PD-L1	PD-1
Hasta sayısı	310	270	42	44	265
Median izlem (ay)	11.7	14.1	4.3	11	7
12 ay sağkalım (%)	36	43.9	NR	53.5	43
Grade 3-4 yan etki (%)	16	15	4.9	9.1	18

Sonuç

Kasa invaze mesane kanserlerinde sistemik immünoterapi uygulamaları, genel çerçevede umut vermektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar ağırlıklı olarak 1. Basamakta sisplatin bazlı kemoterapi rejimi almış ve takiplerinde progresyon göstermiş olan hastalardaki 2. Basamak tedavilere aittir. Bu konuda yapılan çalışmaların özeti tablo 1'de gösterildiği gibi sonuçlar benzerdir. Konu yeni olduğu için söz konusu ilaçların birbirleri ile karşılaştırmalı sonuçları henüz bulunmamaktadır.

1. basamakta kullanımları ile ilgili, atezolizumab ve ipilimumaba ait veri bulunmaktadır. Atezolizumabın bu konuda FDA onayı da bulunmaktadır. İpilimumab ise kemoterapi ile kombine denenmiştir. Ancak bu alanda yapılan çalışmalar, sistemik immünoterapinin KİMK'lerinin 1. basamak tedavisinde standart yaklaşım olarak kabul edilen kemoterapi rejimlerinin önüne geçecek boyutta olmadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Kamat AM, Hahn NM, Efsthathiou JA, et al. Bladder cancer. *Lancet* 2016;388(10061):2796-2810.
2. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, 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.
3. Karthik V. Giridhar, and Manish Kohli. Management of Muscle-Invasive Urothelial Cancer and the Emerging Role of Immunotherapy in Advanced Urothelial Cancer. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(10):1564-1582.
4. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016;387(10031):1909-1920
5. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017; 389(10064):67-76.
6. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an antieprogrammed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3119-3125.
7. Apolo AB, Infante JR, Hamid O, et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic urothelial carcinoma from the JAVELIN solid tumor phase 1b trial: analysis of safety, clinical activity, and PD-L1 expression. *J Clin Oncol.* 2016;34(15, suppl):4514.
8. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *Engl J Med.* 2017;376(11):1015-1026.
9. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1483-1492.
10. Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J, Kamat A, Ng Tang DS, Sun J et al. Preoperative CTLA-4 blockade: Tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. *Clin. Cancer Res.* 2010;16: 2861-2871.
11. Galsky, M.D, Hahn NM, Albany C, Fleming MT, Starodub A, Twardowski P et al. Phase II trial of gemcitabine + cisplatin + ipilimumab in patients with metastatic urothelial cancer. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 357-361.

Radikal Sistektomide İdeal Lenfadenektomi Genişliği Ne Olmalıdır?

Seyfettin Çiftçi, Özdal Dillioğlugil

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

1. Giriş

Mesane kanserli hastalarda radikal sistektomi (RS) ile beraber yapılan pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND), doğru evreleme ve yeterli lokal ve bölgesel kontrol sağlayan altın standart bir tedavidir. Mesane kanserli hastalarda en önemli prognostik faktörlerden biri LN statüsüdür (1-3). PLND'nun kasa invaze mesane kanserindeki önemi bilinmesine rağmen, ideal lenfadenektomi sınırları ve çıkarılması gereken LN sayısı üzerinde tartışmalar hala devam etmektedir. Son çalışmalar sağkalıma katkısı ve atlanabilecek mikrometazları da içerebilmesi nedeniyle ile genişletilmiş LND'nun yapılmasını önerse de, ideal sınırların ne olması gerektiği konusunda ortak bir görüş yoktur. Görüş birliği sağlanamamasının en önemli sebebi de, sınırlı ve genişletilmiş PLND karşılaştırması yapan prospektif randomize çalışmaların çok az olmasıdır.

Genel olarak LND için 4 farklı şablon tanımlanmıştır; sınırlı, standart, genişletilmiş ve süper genişletilmiş. Sınırlı LND, genellikle obturator sinirle eksternal iliak ven arasındaki obturator fossayı içeren bölgenin diseksiyonudur. Standart LND, ana ili-

ak arter bifurkasyonu üst sınır, üreter medial sınırı oluşturacak şekilde tüm pelvik LN'larının (internal iliak, presakral, obturator, eksternal iliak) çıkarılmasıdır (4). Genişletilmiş LND ise presakral ve ana iliak lokalizasyonunda, üreterin iliak damarları çaprazladığı alanın altındaki tüm LN'larının çıkarılmasıdır. Hem standart hem de genişletilmiş LND için lateralde sınır genitofemoral sinir, distalde (kaudalde) ise sirkumfleks iliak ven ve Cloquet LN'dur (4-8). Süper genişletilmiş LND ise, kranialde inferior mezenterik arter inferioruna kadar yapılan LND'dur (9, 10).

Biz bu yazımızda, RS ile beraber yapılan LND'nun ideal sınırlarını ve tanımlanan bu 4 farklı şablonun birbiri ile karşılaştırılmasını değerlendireceğiz.

Skinner 1982 yılında birkaç LN'unda mikrometastazların çıkarılması durumunda hastaların kür olabileceğini göstermiştir (11). Bu sonuç son yıllarda yapılan birçok çalışma ile de doğrulanmıştır ve LN metastazı olan hastaların %25'inde sadece RS + PLND ile başka adjuvan tedaviye gerek kalmaksızın tam kür sağlandığı gösterilmiştir (8,12,13). LN pozitif saptanan hastaların 5-yıllık sağkalım oranı literatürde %20-35 arasında belirtilmiştir (1, 14-16). Bu da LN pozitif olan hastaların prognozlarının kötü ol-

duğunu göstermektedir. EAU klavuzunda RS öncesi LN metastazının değerlendirilmesi için kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) yapılması önerilmektedir (17). Buna rağmen, preoperatif tetkiklerde N0 saptanan hastalarda LND spesmenlerinde metastatik LN'ları saptanmaktadır (1,3,18-22). BT ve MR mesane kanserinde LN metastazlarını %30-40 oranında kaçırabildiği için preoperatif görüntülemelerde N0 olarak tanımlanan hastalarda patolojik olarak LN pozitifliği saptanmaktadır (23-25). Bu görüntüleme tekniklerinde LN'nun şekil ve yapısını (boyut, şekil, içyapısı) değerlendirilerek metastaz olup olmadığına karar vermeye çalışılır. Ancak bu veriler çok keskin sınırlarla ayrılmamıştır. Çünkü patolojik bir LN boyutu için ortak bir görüş birliği yoktur. Dahası metastatik olmayan bir LN boyu çok geniş ölçülerde olabilir ki, bu boyut patolojik bir LN boyutunu içerebilir ("overlapping") (26). Yani çok büyük bir LN aslında reaktif olabilir. Bunun yanı sıra, görüntüleme yöntemleri çok küçük metastazları saptamakta da yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle preoperatif görüntüleme yöntemlerine bakarak hastalara yapılacak LND sınırları tam olarak belirlenememekte veya tahmin edilememektedir.

2. Mesane Kanserinde LN Haritalandırma Çalışmaları

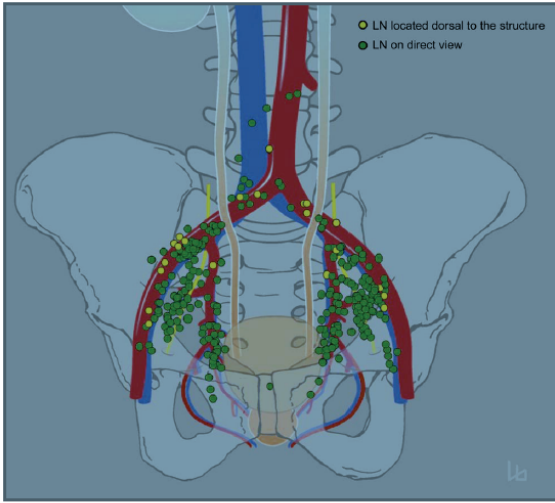
Mesane kanseri LN haritalandırma çalışmalarının 2 ana kısıtlılığı vardır. Bunlardan birincisi, bazı hastalarda, az da olsa diseksiyon yapılan bölgede geride bir miktar LN kalabilmektedir. Hangi alanda ne kadar LN bırakıldığı da kesinlikle bilinmemektedir. İkincisi ise çıkarılan LN bölgesinin tanımlanmasının cerrahlar arasında değişiklik gösterebiliyor olmasıdır.

Bir kanserin lenfatik drenajı ve LN metastazlarının olası lokalizasyonları LND'nun sınırlarını belirler. Sentinel LN (SLN) tekniği, lenfosintigrafi yöntemi ile kanserlerde LN havuzuna ulaşmadan önce ulaşması gereken, bu nedenle ilk etkilenen ve ilk LN istasyonu görevini gören SLN referans alınarak uygulanan tekniktir. Bu teknikte, lenfosintigrafi ile belirlenen SLN incelenir. Teorik olarak, SLN etkilendiyse, böl-

gesel LN havuzu da etkilenmiş olabilir, bu nedenle bölgesel LND yapılmalıdır. Eğer etkilenmemişse, o zaman bölgesel LN'larının etkilenmesi söz konusu değildir, LND'na da gerek olmaz. Bu durum birçok kanser türü için geçerlidir ve uygulanmaktadır. Ancak mesane kanseri ve prostat kanserinde birden, hatta ikiden fazla SLN olduğu için, lenfosintigrafi ve SLN konsepti uygulanamamaktadır (22). Leissner ve ark. (27) da yaptıkları çalışmada mesane kanseri için iyi tanımlanmış bir SLN belirleyememişlerdir. Buna karşın Abol-Enein ve ark. (28) yaptıkları çalışmada mesane kanserinin primer drenaj bölgesinin endopelvik bölge (obturator+internal iliak) olduğunu ve SLN'larının bu bölgede yer aldığını, dolayısıyla bu bölgenin LND'nun zorunlu olduğunu belirtmişlerdir. Aljabery ve ark. (29), radyoaktif işaretleme ve gama-prob yöntemi kullanılarak inceledikleri 103 RS hastasının LN'larında, SLN tekniği kullanmanın mesane kanseri için güvenli bir yöntem olmadığı sonucuna varmışlardır.

Perivezikal, internal iliak, eksternal iliak ve ana iliak LN'ları bölgesel, yüzeysel inguinal ve paraaortik LN'ları ise bölgesel olmayan LN'ları olarak tanımlanmıştır (26). Birçok çalışmada ise, internal iliak, eksternal iliak, obturator fossa ve presakral LN'ları mesanenin primer lenfatik drenaj bölgeleri olarak, ana iliak, paraaortik, interaortokaval ve parakaval LN'ları ise sekonder lenfatik drenaj bölgesi olarak tanımlanmaktadır (27, 28, 30). Özetle mesane kanserinde bölgesel LN'ları teorik olarak aort bifurkasyonu altındaki tüm pelvik LN'larını kapsar (27, 30-33). Vazina ve ark. (30) yaptıkları çalışmada, RS + genişletilmiş (yukarıdaki tarife göre süper genişletilmiş) PLND yapılan 176 hastanın 43'ünde (%24.4) LN metastazı saptamış. Bu metastazlar bölgelerine göre sırası ile pelvik bölgede %22.7, ana iliak nodlarda %8, presakral alanda %5.1 ve aort bifurkasyon üzerinde %4 olarak dağılmıştır. Yazarlar, hastaların patolojik evresi arttıkça kranialde görülen LN pozitifliği oranının arttığını göstermişlerdir.

Roth ve ark. (32), mesane kanserli hastalarda yapmış oldukları LN haritalandırma çalışmasında, RS'den bir gün önce mesane duvarına sistoskopi klavuzluğunda teknesyum Tc-99m enjekte etmiş-



Resim 1. Roth ve ark. yaptığı çalışmada radyoaktif sinyal alınan LN'larının kullanılan şablona göre pelvisin antero-posterior görüntüsünde dağılımı (32).

ler. Aynı gün alınan SPECT ("single positron emission tomography") ve BT görüntüleri ile peroperatif yapılan gama-prob klavuzluğunda mesanenin LN drenaj alanlarını belirlemişlerdir. Buna göre, eksternal iliak ven trasesini ve obturator fossayı kapsayan sınırlı bir LND ile bölgesel LN'larının sadece %52'si çıkartılırken, üreterin medial sınır kabul edildiği ve ana iliak damarları çaprazladığı yere kadar yapılan genişletilmiş LND ile LN'larının %92'sinin çıkarıldığı gösterilmiştir. Üreterin yukarısında kalan ana iliak damarların proksimal yarısı üzerinde %4, aort bifurkasyonu üzerinde ise %4 oranında metastatik LN saptanmıştır. Bu çalışmada radyoaktif sinyal alınan LN'larının kullanılan şablona göre pelvisin antero-posterior görüntüsünde dağılımı Resim 1'de gösterilmiştir. Aynı çalışmada 60 hastanın 16'sında (%26,6) LN metastazı saptanmış.

Aynı grubun bir başka çalışmasında (34), sağ veya sol yan duvarda tümörü olan 40 hastada operasyondan bir gün önce yine sistoskopi eşliğinde mesane duvarına teknesyum Tc-99m enjekte etmişler ve aynı yöntemle yaptıkları analizlerde, radyoaktif işaretli LN'larının %40'ının tümörün bulunduğu bölgenin karşı tarafında olduğu ("crossover") saptanmıştır. Ama hastaların hiçbirinde kontrolateral internal iliak bölgede radyoaktif işaretli LN saptanmamış. Bu nedenle de yazarlar kesin olarak tümörün

tek taraflı ve yan duvarda olduğu hastalarda, karşı tarafta yapılacak LND'nun eksternal iliak ve obturator fossa ile sınırlandırılmasının yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Mesane kanseri LN haritalandırma çalışmaları göstermektedir ki, aort bifurkasyonu altında metastaz olmadan, daha yukardaki LN'larında metastaz olması olası değildir (33, 35).

3. İntraoperatif Değerlendirme ve Frozen Uygulamaları

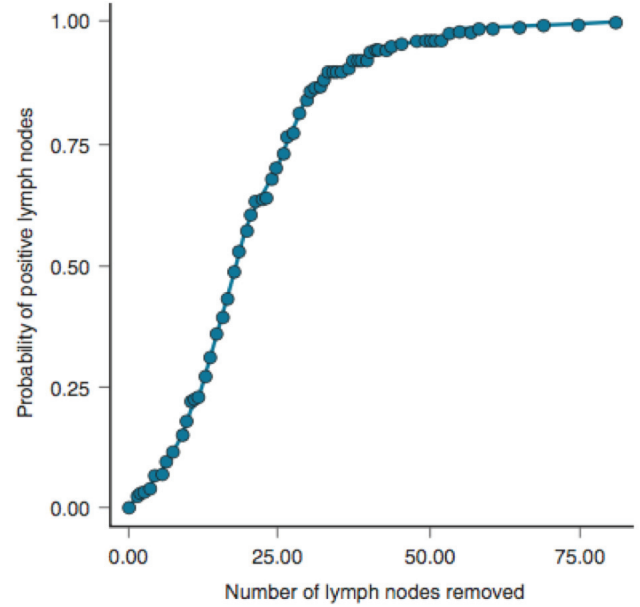
RS ile beraber yapılan PLND sınırlarının net olarak belirlenebilmesi için intraoperatif değerlendirme ve karar verme konusunda yardımcı olabilecek bazı çalışmalar yapılmıştır. Abol-Enein ve ark. RS + genişletilmiş PLND yapılan 200 hastalık çalışmanın sonucunda endopelvik bölgede mesanenin SLN'larının bulunduğunu, dolayısı ile buradan yapılan diseksiyonda hastalık bulunmaması durumunda proksimal diseksiyonun gereksiz olduğunu tespit etmişler (28). Aynı grubun yaptığı bir başka çalışma, bu sonucu doğrulamakta ve frozen kesiti ile endopelvik bölgede LN pozitifliği olması durumunda, mutlaka aort bifurkasyonuna uzanan genişletilmiş bir PLND yapılmasını önermektedirler (36).

Adsan ve ark. 6 farklı merkezden 360 hastanın dâhil edildiği çalışmada RS esnasında yapılan frozen incelemenin güvenilirliğini araştırdılar. Eksternal iliak, hipogastrik ve obturator LND yapılan hastalardan sağ ve sol LND bölgelerinin frozen incelemesi ile nihai patolojik inceleme sonucunu karşılaştırdılar. Kalıcı kesitlerde toplam 65 hasta da ve 88 LN bölgesinde metastaz saptanan hasta grubunda, frozen pozitif gelen tüm alanlarda kalıcı kesitlerde de metastaz saptanırken, frozen negatif gelen 26 hastada (%7,2) ve 29 bölgede kalıcı kesitlerde metastaz olduğunu ortaya koydular. Yazarlar bu sonuçlara göre istatistiksel olarak frozen incelemenin güvenilir olduğunu, yüksek özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerlere sahip olduğunu gösterdiler. Ama % 7,2 ne kadar göz ardı edilebilecek bir orandır, bu okuyucunun takdirine tabidir. Benzer sonuç Baltacı ve ark. (37) yaptıkları çalışmada da bulundu. Yazının ilerleyen kısımlarında daha

ayrıntılı bahsedilecek olan çalışmada, RS ile birlikte yapılan obturator LN frozen incelemesinin diğer bölgelerdeki LN'larının tutulumu ile ilgili güvenilir bilgi verdiğini tespit ettiler. Benzer bir frozen çalışmasında, Uğurlu ve ark. (38) RS + bilateral PLND yapılan 142 hastayı retrospektif olarak incelemişler. Toplam 284 bölgeden yapılan diseksiyonda 36 hastada (%25,3) LN pozitif saptanmış. Frozen çalışmasında 29 hastada LN metastazı saptanırken, bu hastaların tamamında kalıcı kesitlerde LN pozitifliği tespit edilmiş. Hastalara preoperatif görüntüleme için kullanılan BT ise sadece 2 hastada LN (+)'liği göstermiş, 34 hastayı atlamıştır. Tüm bunların aksine Thirairaja ve ark. (39) yaptıkları çalışmada frozen incelemesinin bazı doğal kısıtlılıkları nedeni ile mesane kanserli hastalarda uygulanması gerektiği ve tüm hastalara genişletilmiş LND yapılması gerektiği sonucuna vardılar. Yani, preoperatif değerlendirme ve frozen incelemesinin pozitif olması durumunda genişletilmiş LND yapılması kaçınılmazken, negatif gelmesi genişletilmiş yapılmamasını gerektirmez. SLN uygulamasının da zorluğu göz önüne alınırsa, frozen inceleme faydalı olabilir ancak LND sınırlarını belirlemede tam olarak güvenilir olmadığı da aşikârdır.

4. Doğru Evreleme için Yeterli Diseksiyon Önerileri

LND sırasında çıkarılan toplam LN sayısının sağkalım ile ilişkisi bilinmesine rağmen, (27, 40, 41) çıkarılması gereken minimum LN sayısı kesin olarak tanımlanmamıştır. Literatürde genel sağkalıma katkısı olması ve LN statüsünün tam olarak tanımlanması için en az 10 adet LN çıkarılması önerilmektedir (25, 41). Herr ve ark. (42) ≤ 5 LN çıkarılması durumunda 5-yıllık sağkalımın %33, 6-10 LN çıkarılması durumunda %44, 11-14 LN çıkarıldığında %73 ve >14 LN çıkarıldığında ise %79 olduğu gösterdi. May ve ark. (43) 1.291 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada çıkarılan LN sayısının, metastatik olup olmamasına bakılmaksızın sağ kalımı arttırdığını göstermişler, çıkarılan LN ≥ 16 ise 5-yıllık kansere özgü sağkalımı %83, <16 LN ise %70 olarak saptamışlardır ($p=0,01$).



Resim 2. Capitanio ve ark. tarafından yapılan çalışmada diseke edilen toplam LN sayısı ile LN pozitifliği olasılığı arasındaki ilişkiyi gösteren çizelge (44).

Çıkarılan LN sayısı arttıkça, metastatik LN sayısının arttığını gösteren bir çalışma ise Capitanio ve ark. (44) tarafından ortaya konuldu. RS + PLND yapılan 731 hastayı inceleyen yazarlar 174 hastada (%23,8) LN metastazı saptadılar. Ortalama 18,7 LN çıkarılan hastalarda genişletilmiş PLND'nun yeterli sayılabilmesi için en az 25 LN çıkarılması gerektiğini belirttiler. Çıkarılan LN sayısı ile LN metastazı tespit olasılığı arasındaki doğru ilişkiyi açıklayan bir çizelge belirleyen yazarlar (Resim 2), mevcut bir ya da 2 LN metastazını saptayabilme olasılığının 45 LN çıkarıldığında %90'dan, 25 LN çıkarıldığında %75'e ve 15 LN çıkarıldığında %50'ye düştüğünü hesapladılar.

Literatürde aynı zamanda, LN sayısının sağkalım ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (45, 46). Fransen van de Putte ve ark. (45) 274 hastaya RS + PLND yaptıkları çalışmada LN sayısı ile genel sağkalım, kansere özgü sağkalım ve hastaliksiz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulamadılar. Bu nedenle çıkarılan LN sayısının RS yapılan hastalarda sağkalıma katkısının olmadığı sonucuna vardılar. Stein ve ark. (46) RS + PLND yaptıkları toplam 244 hastalık çalışmada, >15 LN çıkarılan hastaların

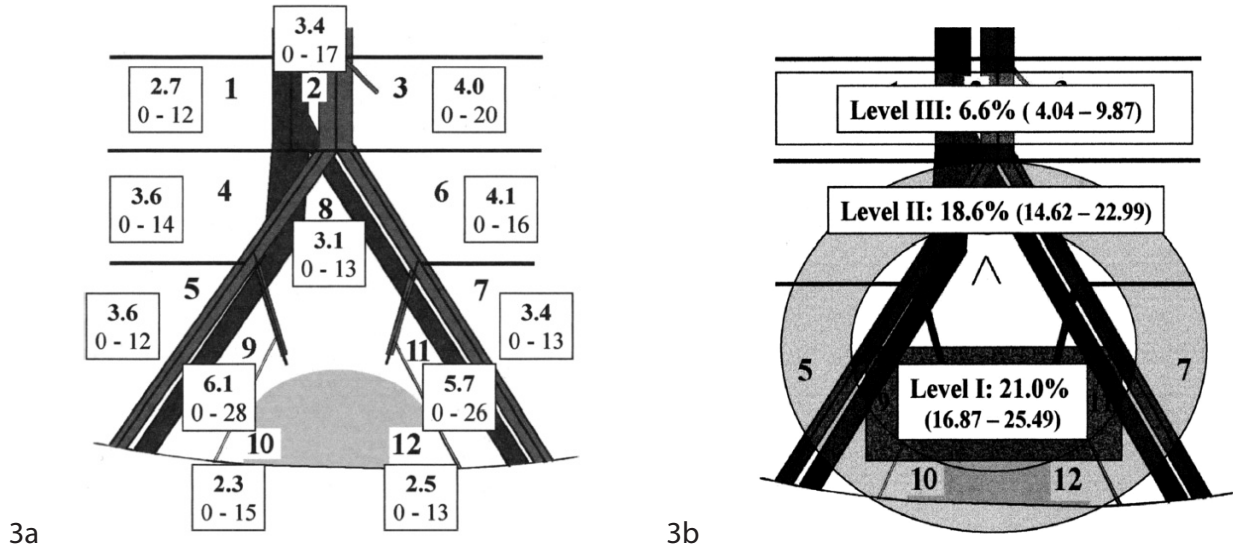
5-yıllık hastalıksız sağkalım oranı % 37 iken, <15 LN çıkarılan hastalarda bu oran %25 olarak saptanmıştır. Sayısal olarak >15 LN çıkarılan grupta sağkalım daha iyi olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmalar da göstermektedir ki, ne kadar fazla doku çıkarılırsa incelenecek LN sayısı artar ve böylece nodal hastalık saptamadaki duyarlılık artmış olur.

Mesane kanserinde doğru evreleme ile lokal ve bölgesel kontrol sağlanabilmesi için belirlenmiş kesin bir şablon olmamakla birlikte, eksternal iliak, internal iliak, Marcille fossasındaki (internal iliak ve eksternal iliak arter arası) LN'ları + obturator LN'larını içeren bilateral PLND birçok hastada yeterli cerrahi nodal evrelemeyi sağlayabilir (47). Bu, standart LND sınırlarını tarif etmekle beraber birçok çalışma LN metastazlarının standart diseksiyon sahasının dışında sıkça rastlanabileceğini göstermişlerdir (27, 30, 33). Örneğin Dorin ve ark. (33) yaptıkları çalışmalarında LN metastazlarının %41'ini standart LND sahasının dışında saptamışlardır. Bu nedenle yazarlar, çıkarılan LN sayısından ziyade, genişletilmiş LND şablonunun optimal onkolojik sonuca ulaşmada daha yararlı olduğunu belirtmişlerdir. LN pozitif olan hastalarda ana iliak ve presakral LND'nun daha doğru bir nodal evreleme sağladığını belirtmişlerdir.

Karl ve ark. toplam 65 çalışmayı inceleyerek yaptıkları meta-analiz sonucunda, genişletilmiş LND'nun, eksternal iliak damarları, obturator fossa, internal iliak damarların lateral ve medialini ve ana iliak damarların en azından distal yarısını kapsayacak şekilde genişletilmiş olarak yapılmasını önermekte ve bu şekilde yapılacak LND'nun, birkaç LN metastazlı veya mikro-metastazlı olgularda küratif olabileceğini belirtmişlerdir (48). Mills ve ark. da benzer şekilde PLND olarak ana iliak bifurkasyonu da içine alacak şekilde, internal iliak (presakral dâhil), obturator fossa, eksternal iliak ve distal ana iliak bölgesini tanımlamışlardır (49). Mills ve ark. da benzer şekilde eksternal iliak alanın bir parçası olarak üreterin iliak damarları çaprazladığı yerden distale, ana iliak bifurkasyona kadar olan

alanın diseksiyonunu da önermektedirler. Ayrıca, üreter medialinde kalan alandan (ana iliak damarların proksimal yarısı, aort bifurkasyonu) hipogastrik sinir pleksusu hasarını engellemek için kaçınılmasını önermişlerdir. Stein ve ark. ise genişletilmiş LND olarak aort bifurkasyonu ile ana iliak damarları içine alacak şekilde, lateralde genitofemoral siniri, distalde sirkumfleks iliak ven ve Cloquet LN, posteriorda hipogastrik pleksus ile sınırlandırılmış alanda, obturator, presakral ve presiyatik LN'larını da içine alacak bölgeyi önerdiler (50).

Leissner ve ark. (27) yaptıkları prospektif çok merkezli çalışmada RS + LND konusunda tecrübeli 6 merkezi çalışmaya dâhil ederek LND'nu toplam 12 adet iyi tanımlanmış LN bölgesine ayırarak (**Resim 3**) yaptılar. Çalışmaya dâhil edilen 290 hastanın 211'inde bu 12 alandan diseksiyon yapılırken, kalan 79 hastada en az 10 alandan LND yapılmış. Tüm hastaların %27,9'unda LN metastazı saptayan yazarlar hiçbir hastada genişletilmiş LND'na bağlı komplikasyon rapor etmedi. Çıkarılan ortalama LN sayısı 43,1 ($\pm 16,1$) olan çalışmada en fazla metastaz saptanan alan sağ obturator fossa (%14,1) iken, en az metastaz ise aort bifurkasyonunun üzerinde sağ parakaval alanda (%2,9) saptandı. Aort bifurkasyonunun üzerinde (sağda parakaval-interaortokaval ve solda paraaortik alan) metastaz oranı %12,9 idi. Aort bifurkasyonu ile ana iliak bifurkasyon arasında kalan bölgeden yapılan LND'unda ise toplam %18,6 oranında LN pozitifliği ortaya konuldu. Ana iliak bifurkasyon altını Level I, aort bifurkasyonu ile ana iliak bifurkasyon arasını Level II, aort bifurkasyon üzerini ise Level III olarak tanımlayan yazarlar, sırası ile %21, %18,6 ve %6,6 oranında LN pozitifliği saptadılar. Yani kraniale gidildikçe LN metastazı azalmasına rağmen, asla sıfır olmamıştır. Yazarlar, LND obturator fossa ile sınırlandırıldığında, yaklaşık %73 oranında pozitif LN'nun bırakıldığını, bununla beraber %7 hastanın daha düşük evrelendirildiğini saptadılar, bu nedenle hem doğru evreleme, hem hastalığın kür olabilmesi için genişletilmiş (yukarıdaki tanıma göre süper genişletilmiş) LND yapılmasını önerdiler.



Resim 3. Leissner ve ark.'nın (27 no'lu referans) 12 LND bölgesi ve her bir bölgeden çıkarılan LN (Ortalama, min-maks) sayısı (Resim 3a) ile kaudaldan kraniale doğru seviye belirlenmesi (Resim 3b).

Abol-Enein ve ark. (28) yine RS sırasında LND'nu, Leissner ve ark. ile aynı şekilde iyi tanımlanmış 12 bölgeye ayırdılar. Pelvik LND üzerinde yaptıkları çalışmada, 200 hastanın 48'inde (%24) LN pozitifliği vardı. Her bir hasta için ortalama 50,6 (± 14.4) LN çıkarılan çalışmada, LN metastazı gelen hastaların ortalama pozitif nod sayısı 8,08 (± 13.2) saptandı. Tüm lenfatik tutulumu olan hastalar içerisinde bilateral LN pozitifliği %39 oranında saptandı. Bu nedenle yazarlar, bilateral PLND yapılmasının zorunlu olduğunu belirttiler. Yazarlara göre, internal iliak ve obturator fossa mesanenin sentinel LN'ları bölgesi olduğu için bu alanın bilateral diseksiyonu zorunludur. Sadece bu bölgenin diseksiyonu ile ortalama 19 LN çıkarılabilmektedir. Yine yazarlara göre eğer frozen imkânı var ve bu bölgenin LN'ları frozen ile hastalısız olduğu gösterilirse, daha proksimal diseksiyonun yapılması gerekmez. Ancak bu bölgede hastalık saptanması halinde mutlaka aort bifurkasyonuna kadar LND yapılmasını önermektedirler.

Benzer sonuç obturator bölgeden frozen biyopsi gönderilen bir başka çalışmada bulunmuştur (37). Baltacı ve ark. RS + PLND yapılan hastalarda obturator fossadan frozen kesitin LND sınırları üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmada, 118 hastayı prospektif olarak incelediler. RS sırasın-

da obturator fossadan frozen kesit gönderdikten sonra, her hastaya aynı iyi tanımlanmış 12 bölgeyi kapsayan genişletilmiş PLND yaptılar. Yazarlar, obturator fossa frozen kesiti çalışmasının yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu tespit ettiler. Frozen kesitte 18 hastada sağ tarafta, 13 hastada sol tarafta, 6 hastada ise bilateral LN pozitifliği saptandı. Kalıcı kesitlerde ise 25 hastada tek taraflı, 18 hastada bilateral olmak üzere toplam 43 hastada LN metastazı saptadılar. Frozen kesitte metastaz saptanan tüm hastalarda kalıcı kesitlerde de metastaz saptanırken, frozenda hastalık saptanmayan %3,2'sinde kalıcı kesitlerde metastaz saptandı. Yazarlar sağ ve sol obturator fossa frozen kesiti için sırası ile %94,7 ve %86,7 sensitivite saptarken, spesifiteyi her iki taraf için de %100 olarak hesapladılar. Kalıcı kesitlerde obturator fossada LN negatif saptanan 90 hastanın 15'inde (%16,7) obturator fossa dışında metastaz saptandı ("skipped metastasis"). Yani sadece obturator bölgede hastalık olmadığı tespit edilip LND sonlandırılırsa %16,7 oranında, geride kalan LN'larında hastalık bırakılmış olacaktı. Yazarlar yaptıkları çok değişkenli analizde bu "skipped" metastazların patolojik T evresi ile yakından ilişkili olduğunu, $>pT2$ olan hastalarda bu riskin, $\leq pT2$ olanlara göre 3,62 kat daha yüksek olduğunu gösterdiler.

Genişletilmiş LND yapılmasının cerrahi morbiditesi ve onkolojik sonuçları iyi olmasına rağmen genişletilmiş ile sınırlı veya standart LND karşılaştıran prospektif çalışmaların eksikliği nedeni ile hâlâ üzerinde çalışmalar yapılması gereken bir alan olarak durmaktadır. Şu ana kadar, bilinen prospektif randomize çalışmalar olmamasına rağmen, literatürde tanımlanmış sınırlı, standart, genişletilmiş ve süper-genişletilmiş LND tiplerini karşılaştıran çalışmalar aşağıda incelendi.

4.1. LND Yapılması ile Yapılmamasının Karşılaştırılması

Brunis ve ark. (51) yayınladıkları derlemede 23 farklı çalışmadan 19.793 hastanın verilerini incelemişler. LND yapılmayan ile herhangi bir LND yapılan toplam 7 çalışmada 13.833 hasta tespit eden yazarlar herhangi bir LND yapılmasının, hiç yapılmamasına göre daha avantajlı olduğunu belirtmişlerdir (52-58). İncelenen çalışmalarda peroperatif komplikasyon rapor edilmezken, onkolojik sonuçlarda, her bir çalışmada en az bir parametrede LND yapılması lehine sonuç bildirildi. Bu sonuçlar eşliğinde herhangi bir LND yapılmasının, hiç yapılmamasına göre benzer komplikasyon oranları olmak ile birlikte onkolojik olarak daha avantajlı olduğu açıktır. Bu nedenle LND gereklidir.

4.2. Sınırlı LND ile Standart LND Karşılaştırılması

Bugünkü bilgilerimize göre, literatürde sınırlı ile standart LND'nu karşılaştıran bir çalışma yoktur.

4.3. Sınırlı LND ile Süper Veya Genişletilmiş LND Karşılaştırılması

Literatürde sınırlı ve süper veya genişletilmiş PLND karşılaştıran 4 çalışma (toplam 1.389 hasta) vardır (5, 7, 8, 59). Çalışmalardan bir tanesi (59) peroperatif komplikasyonların karşılaştırılmasına odaklanmıştır ve bu yazıda aşağıdaki komplikasyonlar bö-

lümünde (**5. bölüm**) ayrıntılı olarak bahsedilmiştir. Diğer çalışmalardan en fazla hasta sayısına (668 hasta) sahip olan Dhar ve ark. yaptığı çalışmadır (8). Bu çalışmada 2 farklı klinikteki 2 seri karşılaştırılmış ve sadece pT2 ve pT3 hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Sınırlı PLND yapılan grup (Grup I: 336 hasta, 1. klinik) ile genişletilmiş PLND yapılan diğer grup (Grup II: 332 hasta, 2. klinik) arasında yapılan karşılaştırmada, pozitif LN sayısı sırası ile Grup I'de %13 ve Grup II'de %26 olarak bulundu. Grup I'de, 5-yıllık hastalıksız sağkalım %7 iken, Grup II'de %35 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Sadece pT2N0 olan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada, Grup I'de %67, Grup II'de %77 oranında 5-yıllık hastalıksız sağkalım saptandı ($p>0,05$). Bu oranlar pT3N0 olan hastalar için sırası ile %23 ve %57, en fazla 2 LN pozitifliği olan pT3 hastalar arasında yapılan karşılaştırmada ise sırası ile %19 ve %49 saptandı ($p < 0,0001$). Bu veriler sonucunda yazarlar, sınırlı LND yapılmasının suboptimal evrelemeye, LN pozitif veya negatif olan hastalarda daha az hastalıksız sağkalımla ilişkili olduğunu, genişletilmiş LND yapılmasının daha doğru evreleme yapılabilmesini ve organa sınırlı olmayan (pT3) ve LN pozitif hastalarda yaşam süresini uzattığını gösterdiler.

Sınırlı ve genişletilmiş PLND karşılaştıran 469 hastanın olduğu bir başka çalışmada Jensen ve ark. (7) genişletilmiş LND yapılan grupta nüksün pelvik bölgenin dışında daha çok görüldüğünü, ama genişletilmiş ile sınırlı LND arasında, genelde nüks açısından bir avantaj olmadığını rapor ettiler. Bunun yanı sıra LN pozitif saptanan hastalarda, genişletilmiş grubun sınırlı gruba göre daha iyi 5-yıllık kansere özgü sağkalım sağladığını buldular (%29 vs. %8, $p<0,05$). Yazarlar aynı zamanda organa sınırlı olmayan (pT3) ama LN negatif olan hastalarda genişletilmiş LND'nun yine 5-yıllık kanser özgü sağkalımda faydası olduğunu ortaya koydular (%76 vs. %62). Benzer sonuçlar (5) Holmer ve ark. yaptığı çalışmada da ortaya konuldu. Yazarlar 170 hastalık serilerinde sınırlı ve genişletilmiş LND yapılan gruplar arasında sağkalım ve nüks için geçen süre

açısından farklılık olmadığını rapor ettiler. Ancak alt grup analizinde organa sınırlı olmayan (pT3) hastalarda genişletilmiş LND yapılmasının nüks süresini uzattığını buldular. Çok değişkenli analizde ise genişletilmiş LND yapılmasının kansere özgü sağkalım avantajı sağladığını ve nüks süresini uzattığını ortaya koydular.

Bu çalışmalara göre, sınırlı LND, düşük evrelendirme ve LN negatif ve pozitif olan hastalarda hastalığın daha kötü lokal kontrolü ile ilişkilidir. Genişletilmiş LND ise daha doğru evrelendirme ve görüntüleme ile saptanamayan mikro-metastazların çıkarılması açısından faydalı olup, hem LN negatif hem de LN pozitif olan hastalarda sağkalımı arttırmaktadır.

4.4. Standart LND ile Süper Veya Genişletilmiş LND Karşılaştırılması

Süper veya genişletilmiş LND ile standart LND karşılaştıran çalışmalarda, süper veya genişletilmiş LND'nun, daha yararlı olduğu gösterilmiştir (4, 6, 36, 60, 61). Simone ve ark. (4) genişletilmiş ve standart LND'nu karşılaştırdıkları 933 hastalık serilerinde, genişletilmiş LND'nu çok değişkenli analizde, hastaliksız ve kansere özgü sağkalımı etkileyen bağımsız bir parametre olarak buldular. Araştırmacılar patolojik evresi <pT2 olan alt grup hariç, tüm pT ve pN evrelerinde hastaliksız ve kansere özgü sağkalımda avantaj sağladığını buldular. Yazarlar doğru evreleme ve sağkalımdaki avantajları nedeni ile genişletilmiş LND'nun rutin bir şekilde RS ile beraber uygulanmasını önerdiler.

Poulsen ve ark. aynı sonucu kendi çalışmalarında doğruladılar (6). Yazarlar, aort bifurkasyonuna kadar genişletilmiş PLND yapılan 126 hasta ile ana iliak bifurkasyonun altında PLND (standart PLND) yapılan 68 hastayı karşılaştırdılar. Doğal olarak genişletilmiş PLND yapılan grupta çıkarılan LN sayısı daha fazla bulundu. Organa sınırlı hastalıkta, 5-yıllık hastaliksız sağkalım genişletilmiş grupta (%85), standart LND yapılan gruba göre (%64) daha yüksek bulundu. LN metastazı saptanmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada da, 5-yıllık hasta-

lıksız sağkalım genişletilmiş LND yapılan grupta (%90) yine standart gruba göre (%71) daha yüksek saptandı. Yazarlara göre, organa sınırlı hastalıkta ($\leq$ pT3a), LND'nun ana iliak bifurkasyondan, aort bifurkasyonuna kadar genişletilmesi hastaliksız sağkalımı uzatmaktadır.

Abol-Enein ve ark. (36) yaptıkları bir başka çalışmada, tek merkezde 2 ürolog tarafından yapılan 400 RS hastasının yarısına süper-genişletilmiş (inferior mezenterik artere kadar), diğer yarısına standart LN diseksiyonu (internal iliak, ektsternal iliak, obturator fossa) yaptılar. Yapılan analizde, 5-yıllık hastaliksız sağkalım genişletilmiş LND yapılan grupta %66,6, sınırlı LND yapılan grupta ise %54,7 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Sadece LN pozitif olan hastalar arasında yapılan analizde, genişletilmiş grupta 5-yıllık hastaliksız sağkalım %48, sınırlı grupta %28,2 saptandı ($p=0,029$). Yazarlar peroperatif değerlendirmede endopelvik bölgede LN pozitifliği saptanması durumunda LND'nun süper-genişletilmiş olması gerektiğini belirttiler. Ancak randomize olmaması ve genişletilmiş-sınırlı LND'na peroperatif değerlendirmede karar verilmesi bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

Bi ve ark. (60) yayınladıkları derlemede, 6 farklı çalışmadan RS + LND yapılan 2.824 hastayı incelediler. Sonucunda, genişletilmiş LND yapılan hastaların genişletilmiş yapılmayanlara göre (sınırlı veya standart LND) daha iyi hastaliksız sağkalıma sahip olduklarını saptadılar. Yapılan alt grup analizinde, aynı sonucun hem LN pozitif hem de LN negatif olan hastalar için geçerli olduğunu tespit ettiler. Patolojik T evrelemesine göre yapılan alt grup analizinde, pT3-4 olan hastalar için genişletilmiş LND yapılan hastaların daha iyi hastaliksız sağkalıma sahip oldukları gösterilmişken, pT1-2 hastalar için genişletilmiş ile genişletilmiş olmayan gruplar arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Mandel ve ark. (61) 2014 yılında yayınladıkları derlemede, serilerinde standart ve genişletilmiş LND veya her ikisinin de olduğu hastaları alan 11

çalışmayı inceleyerek 5-yıllık hastalıksız sağkalımları karşılaştırdılar. Yazarlar yaptıkları analizde, tüm çalışmaların 5-yıllık hastalıksız sağkalım oranlarında genişletilmiş LND yapılan grup lehine, güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu tespit ettiler. Ayrıca komplikasyon ve peroperatif mortalite açısından her iki grup arasında anlamlı fark belirtmediler.

Literatürdeki güncel verilere göre genişletilmiş LND'nun, daha sınırlı diseksiyonlara üstün olduğu ortadadır.

4.5. Genişletilmiş ve Süper Genişletilmiş LND Karşılaştırılması

Literatürde genişletilmiş ve süper-genişletilmiş PLND karşılaştıran 2 çalışma vardır (10, 62). Çok merkezli bu 2 çalışmada toplam hasta sayısı 1.462'dir. Her iki çalışmada da genişletilmiş ve süper-genişletilmiş PLND yapılan gruplar arasında tümör evresine ve nodal statüye bağlı olmaksızın 5-yıllık hastalıksız sağkalımda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu nedenle yazarlar süper-genişletilmiş PLND yapılmasının sağ kalıma faydası olmadığını belirttiler. Sonuç olarak bugünkü veriler göre, süper-genişletilmiş LND genişletilmişe göre ek bir avantaj sağlamamaktadır.

5. Çeşitli Şablonlarda PLND Komplikasyonlarının Karşılaştırılması

Genişletilmiş LND'nun tümör kontrolü ve sağ kalım üzerine olumlu etkileri bilinmesine rağmen cerrahinin taşıdığı riskler henüz tam olarak belirlenmemiştir ve bu nedenle genişletilmiş LND yapılırken vaka bazlı düşünerek, hasta yaşı, komorbiditesi gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Brossner ve ark. (59) genişletilmiş LND yapılan 46 hasta ile sınırlı LND yapılan 46 hastanın karşılaştırıldığı çalışmada, genişletilmiş grupta operasyon süresinin 63 dakika uzun olması dışında peroperatif ve erken postoperatif komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde Poulsen ve ark. (6) kendi serilerinde bu sonucu doğruladı ve genişletilmiş LND yapılan hastalarda peroperatif komplikasyon veya

lenfösel oluşumu açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptamadı. Leissner ve ark. (63) yapmış oldukları çalışmada >16 LN çıkarılan hastalarda %1 oranında lenfösel ve lenfödem rapor ederken, <16 LN çıkarılan hastalarda ise bu oranı %2 oranında saptadılar. Aynı grubun, 6 farklı klinikten hastaların dâhil edildiği çok merkezli bir diğer çalışmasında (27) genişletilmiş LND'na bağlı hiçbir klinikte uzamış lenfatik drenaj dışında yan etki veya komplikasyon rapor edilmedi. Uzamış lenfatik drenaj tespit edilmesine rağmen tüm hastalarda dren 3-10 gün arasında komplikasyonsuz çekildiği belirtilmiştir. Bu sonuçlara göre genişletilmiş LND, sınırlı LND ile benzer komplikasyon oranlarına sahiptir.

6. Sonuç

Sonuç olarak PLND, kasa invaze mesane kanserinde hastalığın lokal ve bölgesel kontrolünü sağlayan RS'nin önemli bir parçasıdır. Önemi bilinmesine rağmen, ideal lenfadenektomi sınırları üzerine henüz ortak bir görüş birliği yoktur. Buna rağmen, bu güne kadar yapılan çalışmalar dikkate alındığında genişletilmiş LND yapılması, daha sınırlı yapılanlara göre daha faydalı olmakla beraber süper-genişletilmiş LND'nun genişletilmiş LND'na göre sağkalım avantajı yoktur. Şu da bilinmelidir ki, hiç yapılmayan LND'na göre, yapılan herhangi bir LND daha faydalıdır. Bu nedenle hasta yaşı, komorbiditeleri, anestezi riski ve operasyon süresi de dikkate alınarak hastaya mutlaka bir LND yapılmalı ve bu diseksiyonun sınırları da mümkünse genişletilmiş LND sınırı olan, kranialde en azından üreterin ana iliak damarları çaprazladığı yere, ya da bazı çalışmalara göre aort bifurkasyonuna kadar olmalıdır. Literatürde ideal LND sınırları için görüş birliği sağlanamamasının en önemli sebebi prospektif randomize karşılaştırma çalışmalarının olmamasıdır.

KAYNAKLAR

1. 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 1,054 patients. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001 Feb 1;19(3):666-75.

2. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *European urology*. 2007 Jan;51(1):137-49; discussion 49-51.
3. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *The Journal of urology*. 2006 Aug;176(2):486-92; discussion 91-2.
4. Simone G, Papalia R, Ferriero M, Guaglianone S, Castelli E, Coltura D, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2013 Apr;20(4):390-7.
5. Holmer M, Bendahl PO, Davidsson T, Gudjonsson S, Mansson W, Liedberg F. Extended lymph node dissection in patients with urothelial cell carcinoma of the bladder: can it make a difference? *World journal of urology*. 2009 Aug;27(4):521-6.
6. Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *The Journal of urology*. 1998 Dec;160(6 Pt 1):2015-9; discussion 20.
7. Jensen JB, Ulhoi BP, Jensen KM. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2012 Jan;19(1):39-47.
8. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *The Journal of urology*. 2008 Mar;179(3):873-8; discussion 8. PubMed PMID: 18221953.
9. Zlotta AR. Limited, extended, superextended, megaextended pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy: what should we perform? *European urology*. 2012 Feb;61(2):243-4. PubMed PMID: 22119158.
10. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, Dorin RP, Cai J, Roth B, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *The Journal of urology*. 2011 Oct;186(4):1261-8.
11. Skinner DG. Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. *The Journal of urology*. 1982 Jul;128(1):34-6. PubMed PMID: 7109065.
12. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology*. 2002 Mar;167(3):1295-8. PubMed PMID: 11832716.
13. Zehnder P, Studer UE, Daneshmand S, Birkhauser FD, Skinner EC, Roth B, et al. Outcomes of radical cystectomy with extended lymphadenectomy alone in patients with lymph node-positive bladder cancer who are unfit for or who decline adjuvant chemotherapy. *BJU international*. 2014 Apr;113(4):554-60. PubMed PMID: 24131453.
14. Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J, Teramukai S, Tada H, Ono Y, et al. Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. *European urology*. 2004 Feb;45(2):176-81.
15. Herr HW, Donat SM. Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2001 Jan;165(1):62-4; discussion 4.
16. Liedberg F, Mansson W. Lymph node metastasis in bladder cancer. *European urology*. 2006 Jan;49(1):13-21.
17. Witjes JA CE, Cowan NC, Gakis G, Hernandez V, Lebre T, Lorch A, et al. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Arnhem, the Netherlands: European Association of Urology; 2017.
18. Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *European urology*. 2002 Apr;41(4):440-8.
19. Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd SD, Groshen SL, Zio-gas A, et al. The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. *The Journal of urology*. 1993 Apr;149(4):758-64; discussion 64-5.
20. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003 Feb 15;21(4):690-6. PubMed PMID: 12586807.
21. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Prognostic implications of extracapsular extension of pelvic lymph node metastases in urothelial carcinoma of the bladder. *The American journal of surgical pathology*. 2005 Jan;29(1):89-95. PubMed PMID: 15613859.
22. Kiss B, Thoeny HC, Studer UE. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. *Urology*. 2016 Oct;96:1-7. PubMed PMID: 26966038.
23. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Sep 10;27(26):4314-20. PubMed PMID: 19652070. Pubmed Central PMCID: 4035361.
24. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2000 Jun;163(6):1693-6. PubMed PMID: 10799162.
25. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Apr 1;23(10):2358-65. PubMed PMID: 15800327.
26. McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology*. 2010 Jan;254(1):31-46. PubMed PMID: 20032141.
27. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thuroff JW, Franzaring L, Fisch M, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *The Journal of urology*. 2004 Jan;171(1):139-44.
28. Abol-Enein H, El-Baz M, Abd El-Hameed MA, Abdel-Latif M, Ghoneim MA. Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a pathological anatomical study--a single center experience. *The Journal of urology*. 2004 Nov;172(5 Pt 1):1818-21. PubMed PMID: 15540728.

29. Aljabery F, Shabo I, Olsson H, Gimm O, Jahnson S. Radio-guided sentinel lymph node detection and lymph node mapping in invasive urinary bladder cancer: a prospective clinical study. *BJU international*. 2017 Sep;120(3):329-36. PubMed PMID: 27797436.
30. Vazina A, Dugi D, Shariat SF, Evans J, Link R, Lerner SP. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *The Journal of urology*. 2004 May;171(5):1830-4. PubMed PMID: 15076287.
31. Jensen JB, Ulhoi BP, Jensen KM. Lymph node mapping in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy and lymph node dissection to the level of the inferior mesenteric artery. *BJU international*. 2010 Jul;106(2):199-205. PubMed PMID: 20002670.
32. Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, Birkhauser FD, Thalmann GN, Krause TM, et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *European urology*. 2010 Feb;57(2):205-11. PubMed PMID: 19879039.
33. Dorin RP, Daneshmand S, Eisenberg MS, Chandrasoma S, Cai J, Miranda G, et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. *European urology*. 2011 Nov;60(5):946-52. PubMed PMID: 21802833.
34. Roth B, Zehnder P, Birkhauser FD, Burkhard FC, Thalmann GN, Studer UE. Is bilateral extended pelvic lymphadenectomy necessary for strictly unilateral invasive bladder cancer? *The Journal of urology*. 2012 May;187(5):1577-82. PubMed PMID: 22425077.
35. Wiesner C, Salzer A, Thomas C, Gellermann-Schultes C, Gilitzer R, Hampel C, et al. Cancer-specific survival after radical cystectomy and standardized extended lymphadenectomy for node-positive bladder cancer: prediction by lymph node positivity and density. *BJU international*. 2009 Aug;104(3):331-5. PubMed PMID: 19220265.
36. Abol-Enein H, Tilki D, Mosbah A, El-Baz M, Shokeir A, Nabeeh A, et al. Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A prospective single-center study. *European urology*. 2011 Sep;60(3):572-7. PubMed PMID: 21684070.
37. Baltaci S, Adsan O, Ugurlu O, Aslan G, Can C, Gunaydin G, et al. Reliability of frozen section examination of obturator lymph nodes and impact on lymph node dissection borders during radical cystectomy: results of a prospective multicentre study by the Turkish Society of Urooncology. *BJU international*. 2011 Feb;107(4):547-53.
38. Ugurlu O, Adsan O, Tul M, Kosan M, Inal G, Cetinkaya M. Value of frozen sections of lymph nodes in pelvic lymphadenectomy in patients with invasive bladder tumor. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2006 Jun;13(6):699-702.
39. Thuraiaraja R, Studer UE, Burkhard FC. Indications, extent, and benefits of pelvic lymph node dissection for patients with bladder and prostate cancer. *The oncologist*. 2009 Jan;14(1):40-51.
40. Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer*. 2006 Nov 15;107(10):2368-74.
41. Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer*. 2008 Jun;112(11):2401-8. PubMed PMID: 18383515.
42. Herr HW. Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcomes after radical cystectomy. *Urology*. 2003 Jan;61(1):105-8. PubMed PMID: 12559278.
43. May M, Herrmann E, Bolenz C, Brookman-May S, Tiemann A, Moritz R, et al. Association between the number of dissected lymph nodes during pelvic lymphadenectomy and cancer-specific survival in patients with lymph node-negative urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *Annals of surgical oncology*. 2011 Jul;18(7):2018-25.
44. Capitanio U, Suardi N, Shariat SF, Lotan Y, Palapattu GS, Bastian PJ, et al. Assessing the minimum number of lymph nodes needed at radical cystectomy in patients with bladder cancer. *BJU international*. 2009 May;103(10):1359-62. PubMed PMID: 19076140.
45. Fransen van de Putte EE, Hermans TJ, Werkhoven E, Mertens LS, Meijer RP, Bex A, et al. Lymph node count at radical cystectomy does not influence long-term survival if surgeons adhere to a standardized template. *Urologic oncology*. 2015 Dec;33(12):504 e19-24.
46. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *The Journal of urology*. 2003 Jul;170(1):35-41. PubMed PMID: 12796639.
47. Tilki D, Brausi M, Colombo R, Evans CP, Fradet Y, Fritzsche HM, et al. Lymphadenectomy for bladder cancer at the time of radical cystectomy. *European urology*. 2013 Aug;64(2):266-76. PubMed PMID: 23648149.
48. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, Knuchel R, Montorsi F, Stief CG, et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *European urology*. 2009 Apr;55(4):826-35. PubMed PMID: 19150582.
49. Mills RD, Fleischmann A, Studer UE. Radical cystectomy with an extended pelvic lymphadenectomy: rationale and results. *Surgical oncology clinics of North America*. 2007 Jan;16(1):233-45. PubMed PMID: 17336246.
50. Stein JP. The role of lymphadenectomy in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Current oncology reports*. 2007 May;9(3):213-21. PubMed PMID: 17430693.
51. Bruins HM, Veskima E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *European urology*. 2014 Dec;66(6):1065-77.
52. Liu J LJ, Shinghal R, Gill H, Presti J, Gonzalgo M. Practice, cystectomy poplndfr, Urol fVACCRVJ, 2011;185:e562.
53. Isaka S, Okano T, Sato N, Shimazaki J, Matsuzaki O. [Pelvic lymph node dissection for invasive bladder cancer]. *Nihon Hinyokika Gakkai zasshi The Japanese journal of urology*. 1989 Mar;80(3):402-6. PubMed PMID: 2733302.
54. Miyakawa M, Oishi K, Okada Y, Takeuchi H, Okada K, Yoshida O. [Results of the multidisciplinary treatment of invasive bladder cancer]. *Hinyokika kyo Acta urologica Japonica*. 1986 Dec;32(12):1931-9. PubMed PMID: 3825830.
55. Yuasa M, Yamamoto A, Kawanishi Y, Higa I, Numata A, Imagawa A. [Clinical evaluation of total cystectomy for bladder carcinoma: a ten-year experience]. *Hinyokika kyo Acta urologica Japonica*. 1988 Jun;34(6):975-81. PubMed PMID: 3223462.

56. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Djahangirian O, Tian Z, Jeldres C, et al. Stage-specific impact of pelvic lymph node dissection on survival in patients with non-metastatic bladder cancer treated with radical cystectomy. *BJU international*. 2012 Apr;109(8):1147-54.
57. Zhang F WF, Weng Z. Clinical significance of standard, cancer. *lircfb*, 2013;28:284–6. *JPO*.
58. Brunocilla E, Perneti R, Schiavina R, Borghesi M, Vagnoni V, Rocca GC, et al. The number of nodes removed as well as the template of the dissection is independently correlated to cancer-specific survival after radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *International urology and nephrology*. 2013 Jun;45(3):711-9. PubMed PMID: 23666588.
59. Brossner C, Pycha A, Toth A, Mian C, Kuber W. Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? *BJU international*. 2004 Jan;93(1):64-6.
60. Bi L, Huang H, Fan X, Li K, Xu K, Jiang C, et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU international*. 2014 May;113(5b):E39-48. PubMed PMID: 24053715.
61. Mandel P, Tilki D, Eslick GD. Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. *Urologic oncology*. 2014 Nov;32(8):1184-90.
62. Simone G, Abol-Enein H, Ferriero M, et al. Extended versus super-extended PLND during radical cystectomy: comparison of two prospective series. *J Urol*. 2012;187(Suppl 4): e708.
63. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU international*. 2000 May;85(7):817-23. PubMed PMID: 10792159.

Radikal Sistektomi Sonrası Üriner Diversiyon

Selçuk Erdem, Faruk Özcan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Üriner diversiyon, onkolojik amaçlı veya mesanenin bazı benign patolojilerine yönelik yapılan sistektomi sırasında uygulanmaktadır. Üriner diversiyonda temel amaç, renal fonksiyonları korumak ve yaşam kalitesini artırmaktır. En uygun üriner diversiyon tipinin hangisi olması gerektiği hususunda tartışmalar devam etmektedir. Bununla birlikte; hasta yaşı, cinsiyeti, sosyoekonomik durumu, hastalığın evresi, renal ve hepatik fonksiyonlar, sağlıklı barsağa ulaşılabilirlik, hasta tercihi ve üroloğun tecrübesi uygun diversiyon kararında önemli rol oynamaktadır. Diversiyon açık, laparoskopik veya robot-yardımlı laparoskopik teknikle uygulanabilmektedir.

Üriner diversiyon tipleri üç ana grupta incelenmektedir; 1-Inkontinan konduit diversiyonlar, 2-Kontinan ortotopik diversiyonlar (Neobladder) ve 3-Kontinan kataterize edilen kutanöz diversiyonlar.

Bu bölümde, her grubun sık tercih edilen diversiyon tipleri avantaj ve dezavantajları, komplikasyonları, renal, metabolik, onkolojik ve yaşam kalitesi sonuçları göz önünde bulundurularak değerlendirilecektir.

Üriner diversiyonların güncel kullanımı

Radikal sistektomi ve takiben yapılan üriner diversiyon, ürolojinin en kompleks operasyonu olarak kabul edilmektedir. Radikal sistektominin onkolojik endikasyonları ve prensipleri çok iyi tanımlanmış ve tüm dünyada standart olarak uygulanmaktadır. Öte yandan, mevcut üriner diversiyon teknikleri ve modifikasyonlarının kullanımı aynı derecede standardize edilememiştir. Bir inkontinan diversiyon tipi olan *ileal konduit* ve kontinan diversiyon tipi olan *ortotopik mesane* sık tercih edilen teknikler olarak öne çıkmaktadır. Nitekim, popülasyon temelli bir çalışmada 2001-2008 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde sistektomi yapılan 11214 hastanın %92'sinde inkontinan *ileal konduit*, %8'inde ise kontinan *ortotopik mesane* tercih edildiği gösterilmiştir (1). Bununla birlikte, aynı yıllar arasında kontinan ortotopik mesane kullanımının tedricen artış gösterdiği (% 6.6'dan % 9.4'e) bildirilmiştir. Son olarak; daha çok üçüncül merkez temsilcilerinden oluşan Uluslararası Ürolojik Hastalıklar Konsultasyonu (ICUD), akademik merkezlerde *ileal konduit*, *ortotopik mesane* ve kontinan *kutanöz diversiyonların* sırasıyla %

42.2, % 38.0 ve % 10.4 oranında kullanıldığını bildirmiş ve *ortotopik mesanenin* daha çok vurgulanması gerektiğini rapor etmiştir.¹ İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda son 10 yılda yapılan 277 Radikal Sistektomi hastası değerlendirildiğinde; sırasıyla 250 (%90.2) ve 22 (%7.9) hastada *ileal konduit* ve *ortotopik mesane* kullanıldığı saptanmıştır. Hastaların 5'inde (%1.9) ise çeşitli sebeplerle diversiyon yapılmadan radikal sistektomi uygulanmıştır. Bu sayılar; tüm dünyadaki sayılara benzer şekilde anabilim dalımızda da *ileal konduit* kullanım oranının yüksek olduğunu ve *ortotopik mesane* kullanımının yaygınlaştırılması gerektiğini göstermektedir.

İleal Konduit

Bir inkontinan diversiyon tipi olan *ileal konduit*, ilk defa Bricker tarafından 1950 yılında tanımlanmıştır ve en sık tercih edilen diversiyon tipidir. Teknik kısaca özetlenecek olursa; ileoçekal valf düzeyinin yaklaşık 15-20 cm gerisinden 15-20 cm uzunluğunda izope ristaltik ileum segmenti alınması ve bu segmentin, üreterlerin anostomoz edildiği kapalı bir uç ve idrarın dışarı açılacağı cilde ağzılaşacak açık bir uç olacak şekilde hazırlanmasıdır. Üreter ile barsak anostomozu Bricker tekniği ile ileumun her iki yan tarafına ayrı ayrı birleştirilebilir veya Wallace tekniği ile önce üreterler spatule edilip bir kenarı diğer ureter kenarı ile dikilip diğer yüzü de ileuma anostomoz yapılır.

İleal kondüitin kesin endikasyonları; renal fonksiyon bozukluğu, yetersiz fizik (kuadripleji, ağır nöromusküler hastalıklar vb.) ve mental (alzhemier vs.) kapasite durumları ile kontinan diversiyon tiplerine ilgi ve uyum eksikliğidir. Bununla birlikte, *ileal konduit* torbasının haftada 2-3 kez değiştirme gereği ve stoma bakımı bu hastaları bağımlı hale getirmekte; fizik olarak uyumlu hastaların kendi torbalarını değiştirebilir hale gelmeleri zamanla gelişmektedir. Göreceli endikasyonlar; ileri yaş, postoperatif kemoterapi gereği, pelvik radyasyon öyküsü, barsak hastalığı (kolit, enterit, malignite vs.) ve uretra anomalisi olarak gösterilmektedir. Ancak adjuvan kemoterapi ve radyoterapi gereğinde bile ortotopik diversiyon yapılabileceğine dair görüşler vardır, bizim de gö-

rüşlerimiz ve tecrübelerimiz bu durumlarda ortotopik diversiyonun yapılabileceği yönündedir.

İleal konduit'in kabul edilen en önemli avantajı kısa operasyon süresidir. Bu özellik, anestezi açısından ko-morbiditesi yüksek ve mesane kanser hastalarının önemli bölümünü oluşturan yaşlı hasta grubunda öne çıkmaktadır. Bu tekniğin avantajlı olduğu bir diğer hasta grubu ise operasyon öncesi renal fonksiyonların düşük olduğu gruptur. Çünkü, diğer diversiyon tiplerine kıyasla daha kısa barsak segmenti kullanılması idrar absorpsiyonuna sekonder asidoz riskini oldukça düşürmektedir. İleal konduit operasyon süresi bakımından avantajlı gibi görünse de; bizim sıklıkla kullandığımız Stanford pouch tipi ortotopik diversiyon ameliyat süresine 30-45 dakika eklemektedir. Benzer bir ortotopik diversiyon olan Studer pouch da aynı sürelerde yapılabilmektedir.

İleal konduit, renal fonksiyon bozukluğunda tercih edilen bir yöntemdir. Bununla birlikte, operasyon öncesi renal disfonksiyon ile operasyon sonrası gelişebilen renal fonksiyonlarda düşüş iyi ayırt edilmelidir. Bu hastalarda, üriner sistem obstrüksiyonuna (ör: uretero-ileal anostomoz darlığı), enfeksiyona ve ko-morbiditeye bağlı de-novo renal fonksiyon kaybı olabilmektedir. Günlük pratikte, operasyon öncesi renal fonksiyonlara yönelik kesin bir kestirim değeri olmamakla birlikte, 150 µmol/l kreatinin düzeyi ve 50 ml/dk glomerüler filtrasyon hızı *ileal konduit* tercihinde kestirim değeri olarak önerilmektedir.²

İleal konduit'in en belirgin dezavantajı ise external stoma aparatına (ileostomi) ihtiyaç duyulmasıdır. Bu durum, bazı hastalar için özellikle idrar kaçağı görüldüğü durumlarda kabul edilemez kozmetik problemlere yol açmaktadır. Hastalar, bu aparatları kullandığında sosyal aktivitelerinde kısıtlamaya gitmekte ve yaşam kalitelerinin düştüğünü hissetmektedir. Öte yandan hastalar, yaşam boyu stoma bakımına gereksinim duyarken; stomal darlık, retraksiyon, prolapsus ve stoma hernisi gibi komplikasyonlar hastaların % 15 – 65'ini etkilemektedir.^{3,4} Komplikasyon görülme oranındaki geniş aralık, bu hasta grubunun stoma açısından da belli aralıklarla takibini yapmayı gerektirmektedir. Kozmetik açıdan hastaların yeni vücut görünümüne alışmasının 6 ay kadar sürdüğü bildirilmiştir.

Ortotopik Mesane

Bir kontinan diversiyon tipi olan *ortotopik mesane*, birçok ürolog tarafından sistektomi uygulanmış hastalar için ilk diversiyon seçeneği ve 'altın standart' olarak kabul edilmekte ve diğer diversiyon tiplerinin *ortotopik mesane* için uygun olmayan hasta gruplarında düşünülmesi gerektiği savunulmaktadır.⁵ Ortotopik mesane; uygun fonksiyonel kapasite, düşük basınç sistemi ve minimal reflü prensipleri esas alınarak uygulanmaktadır. Buna göre, en az 40-50 cm'lik detubularize ileum segmenti bu prensipleri sağlamak için kullanılmaktadır. Bu segmentten oluşturulan bir poş, eksize edilen orijinal mesane lokalizasyonunda direkt nativ uretra ile anastomoz edilmektedir. Kolon kullanılarak yapılan W pouch gibi kolonik ortotopik diversiyon yöntemleri de vardır.

Ortotopik mesane uygulamak için iki önemli koşul sağlanması gerekmektedir;

1. Ekternal sfinkter (Rabdosfinkter) idrar depolayabilecek kapasitede intakt olmalı
2. Kalan uretra ya da uretroenterik anastomozda nüks olmaması için cerrahi sınır negatif olmalı

Bu diversiyon tipinde kontinans sağlaması ana hedeflerden biridir. Bunun için, cerrahi teknikte eksternal sfinkterik kas lifleri, fasyal yapışma noktaları, pudendal sinir, levator ani kası, erkekte puboprostatik ligaman ve kadında vajen ön duvarı çok iyi disseke edilerek korunmalıdır.

Ortotopik mesanenin tartışmasız en önemli avantajı external stoma aparatlarına ihtiyaç duyulmaması ve anatomik işemenin korunmuş olmasıdır. Bu diversiyon tipinde, hastanın kendi kendine kataterizasyon yapabilecek fiziksel ve mental kapasitede olması gerektiği yaygın olarak kabul edilmektedir. Öte yandan, kataterizasyon kullanımı düşük olan hastaların raporlandığı güncel çalışmalar bu genel kanyı sorgulamaktadır.⁶ Ortotopik mesane yapılan hastalarda kataterizasyon ihtiyacının cinsiyete göre farklılık göstermesi bir başka tartışma konusudur. Bu oran erkek hastalarda % 5-15 iken kadın hastalarda % 35-50 arasında değişmektedir. Dolayısıyla, 'hiperkontinans' olarak tanımlanan bu durum kadınlarda ortotopik mesane sonrası daha fazla oranda görülmektedir.^{7,8} Cinsiyet ile kataterizasyon ihtiyacı arasındaki bu ilişkinin sebebi de ke-

sin olarak bilinmemekle birlikte uretral anastomozda kink oluşması veya sfinkter disfonksiyonuna yol açan uretral denervasyon bu ilişkiye gerekçe olarak ön plana çıkmaktadır. İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'ndaki tecrübelerimiz yaklaşık 45 cm barsak uzunluğu kullanılarak yapılan pouchlarda kataterizasyon gerekliliğinin olmadığını göstermiştir.

Ortotopik mesane yapılan hastalarda bir başka tartışma konusu ise diüurnal ve nokturnal inkontinanstır. Günlük ped kullanmak zorunda kalan bu hastalar, ortotopik mesanenin istemli miksiyon avantajından faydalanamamaktadır ve bu durumun da cinsiyetler arasında farklı olduğu bilinmektedir. Diurnal kontinan erkek ve kadın hastaların oranı sırasıyla % 90 ve % 77 iken nokturnal kontinans oranı erkeklerde % 80 kadınlarda % 61 olarak bildirilmiştir.⁹ Bu konuda hastaların 1.5-2 saat aralıklarla uyanarak tuvalete gitmeleri önemlidir. Gerekirse saat kurarak uyanmaları önerilmekte ve gece sıvı kısıtlamasının önemi hastalara anlatılmalıdır. Kendi gözlemlerimiz gece kaçırmanın genellikle ilk uyku esnasında olduğu ve günün yorgunluğunun etkisi ile ilk 2-3 saatlik uyku sırasında kaçırmanın daha belirgin olduğu yönündedir. Pouch kapasitesi zamanla artmakta ve kullanılan barsak segmenti uzunluğuna bağlı olarak ortalama 900 ml kadar genişleyebilmektedir.

Ortotopik mesane hastaları da postoperatif dönemde yakın olarak takip edilmelidir. Uzun ileum segmenti kullanılması bu hastaların elektrolit imbalansı ve metabolik asidoza eğilimli olmasına yol açmaktadır. Bu eğilim, bazı hastalarda düzenli medikal destek tedavisine gereksinim ile neticelenmektedir. Uzun ileum segment eksizyonu, barsak disfonksiyonuna da yol açabilmektedir. Anormal amonyum metabolizması nadiren olsa da ortotopik mesane hastalarında hiperamonyemik ensefalopatiye yol açmaktadır. Diğer komplikasyonlar ise mukus üretimi, mukozal katlantılara bağlı geç üriner retansiyon, poş rüptürü ve poş-vajen fistülüdür.¹⁰

Kontinan Kutanöz Diversiyonlar

Bu diversiyon tipi çok sık tercih edilmese de seçilmiş hastalarda önemli rol oynamaktadır. Farklı ve değişen uzunlukta barsak segmentleri ile tanımlanmış cilde rezervuar şeklinde ağızlaştırılan ve kateterize

edilebilen teknikler mevcuttur. Mainz pouch, İndiana pouch bu tip diversiyonlardan bazılarıdır. İleokolonik valvi içine alan ileum ve asandan kolonun bir kısmı kullanılarak yapılan diversiyon tipleridir.

Kontinan kutanöz diversiyonlar, hastalığın uretrayı kapsadığı ortotopik mesane uygulanamayan hastalarda önerilmektedir. External stoma aparatlarına ihtiyaç duyulmaması ortotopik mesane ile benzer avantajı olarak ön plana çıkmaktadır. Bazı ürologlar, ortotopik mesanede % 50'lere ulaşan kataterizasyon gereksinimi nedeniyle kadın hastalarda bu diversiyon tipini önermektedir. Obez hastalar, sfinkterik disfonksiyonu ve ciddi uretral darlığı olan hastalar da diğer öneri grubundaki hastalardır.

Sistektomi yapılan hastalarda ideal diversiyon seçimi

Bu konu, ürolog ile hastanın birlikte karar vereceği ve en az sistektomi endikasyonuna eşdeğer detaylı düşünülmesi gereken bir durumdur. Daha önce bahsedildiği gibi, hastalığın evresi, hastanın yaşı, cinsiyeti, sosyoekonomik durumu, renal ve hepatik fonksiyonlar, ulaşılabilir sağlıklı barsak, uygun sfinkterik fonksiyon ve cerrahi deneyim bu konuda belirleyici faktörlerdir.

Öncelikle hastaya her tekniğin avantaj ve dezavantajı detaylı bir şekilde aktarılmalıdır. Kısa operasyon süresi ve kataterizasyon gereksiniminin olmaması yaşlı hastalarda ileal konduit tercihinin; işeme anatomisinin ve vücut estetiğinin korunması genç hastalarda ortotopik mesane tercihinin etkilemektedir.

Güncel olarak, sistektomi hastalarında ideal diversiyon tekniğini araştırmak amacıyla beş farklı randomize çalışmayı derleyen Cochrane veritabanı konu hakkında spesifik önerilerde bulunamamaktadır.¹¹ Bir diversiyon tipini diğerine üstün kılacak yeteri kadar standart çalışma olmaması da karar vermede hasta odaklı olmayı gerektirmektedir. Bununla birlikte, ortotopik mesane uygulanacak hastalarda % 8'lik uretral nüks oranı göz önünde bulundurulmalı ve preoperatif risk analizi yapıldıktan sonra karar verilmelidir.¹²

Öte yandan, operasyon sonrası yaşam kalitesi diversiyon tipini belirlemede önde gelen kriterlerden olmalıdır. Bunun yanında, yaşam kalitesi konusun-

da prospektif randomize çalışma eksiği bu hususta da objektif değerlendirme olanağı tanımamaktadır. Üriner diversiyon yapacak olan cerrahın genellikle birden fazla diversiyon tekniğine hakim olması faydalıdır. Diversiyon sırasında özellikle üreter cerrahi sınırlarında tümör olmaması önemlidir. Bununla birlikte; skip metastaz şeklinde üreterde yama alanları şeklinde sağlam ve karsinoma in situ (CIS) alanlarının olabileceği bilinmeli; bu nedenle ikinci defa gönderilen frozonda cerrahi sınırda CIS saptanması halinde diversiyona devam edilip sonrasında adjuvan kemoterapi uygulanabilir. Aksi takdirde çok kısa üreter kaldığında transvers kolon kullanılarak diversiyon yapılabilir.

Pratik olarak ideal diversiyon tipi; minimum morbidite, maksimum renal fonksiyon ve hasta memnuniyeti hedefleyen diversiyon olmalıdır. Gelecekte rejeneratif tıptaki gelişmeler, rekonstrüktif mesane cerrahisinde intestinal sisteme ihtiyacı ortadan kaldıracak ve hastaların uyum sürecini hızlandıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Hautmann RE, Abol-Enein H, Davidsson T, Gudjonsson S, Hautmann SH, Holm HV et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: urinary diversion. Eur Urol 2013; 63:67-70
2. Kassouf W, Hautmann RE, Bochner BH, Lerner SP, Colombo R, Zlotta A et al. A critical analysis of orthotopic bladder substitutes in adult patients with bladder cancer: is there a perfect solution? Eur Urol 2010; 58:374-383
3. Herlufsen P, Olsen AG, Carlsen B, Nybaek H, Karlsmark T, Laursen TN et al. Study of peristomal skin disorders in patients with permanent stomas. Br J Nurs 2006; 15:854-862.
4. Szymanski KM, St-Cyr D, Alam T, Kassouf W. External stoma and peristomal complications following radical cystectomy and ileal conduit diversion: a systematic review. Ostomy Wound Manage 2010; 56:28-35.
5. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1000 neobladders: the 90-day complication rate. J Urol 2010; 184:990-994.
6. Thuraija R, Studer UE. How to avoid clean intermittent catheterization in men with ileal bladder substitution. J Urol 2008; 180:2504-2509
7. Novara G, Ficarra V, Minja A, De Marco V, Artibani W. Functional results following vesicica ileale Padovana (VIP) neobladder: midterm follow-up analysis with validated questionnaires. Eur Urol 2010; 57:1045-1051.
8. Stein JP, Penson DF, Lee C, Cai J, Miranda G, Skinner DG. Long-term oncological outcomes in women undergoing radical cystectomy and orthotopic diversion for bladder cancer. J Urol 2009; 181:2052-2058
9. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. Eur Urol 2008; 53:834-842
10. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. 25 years of experience with 1000 neobladders: long-term complications. J Urol 2011; 185:2207-2212
11. Cody JD, Nabi G, Dublin N, McClinton S, Neal DE, Pickard R et al. Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy. Cochrane Database Syst Rev 2012; 2:CD003306
12. Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H. The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. Eur Urol 2002; 41:124-131

Radikal Sistektomi Sonrası Yaşam Kalitesi

Fikret Halis, Hacı Can Direk, Hacı İbrahim Çimen

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Mesane kanseri üriner sistemde prostat kanserinden sonra en sık görülen kanserdir. Tanı anında mesane kanserlerinin %20-40'ı kasa invazivdir. Kasa invaze mesane tümörlerinde en etkin tedavi, günümüzde altın standart olarak kabul edilen radikal sistektomi (RS) ve bilateral lenf nodu diseksiyonudur. RS, hastaların yaşamlarında büyük değişikliklere yol açan önemli bir cerrahi girişimdir. Hastaların hem üriner hem de seksüel fonksiyonlarını etkileyen RS, ayrıca sosyal hayatında, günlük aktivitelerinde ve kişinin vücut imajında da değişikliklere yol açmaktadır. Kas invaziv mesane kanserinde kesin çözüm olabilecek farklı tedavi şekilleri randomize ileriye yönelik herhangi bir çalışmayla yaşam kalitesi açısından değerlendirilmemiştir. Hangi tip diversiyon hastasının yaşam kalitesi ölçeğinin daha iyi olduğu halen tartışmalı bir konudur. Yaşam kalitesinin önemli belirleyicileri; hastanın kişiliği, baş etme becerileri ve sosyal destektir. Mesane kanseri hastalarında tedavi sonrası 'hastalısız yaşam süresi' veya 'beklenen yaşam süresi' yanında en az onun kadar önemli olan bir durum olan 'yaşam kalitesi' de unutulmamalıdır.

GİRİŞ

Mesane kanserleri erkeklerde akciğer, prostat ve kolon kanserinden sonra en sık görülen dördüncü kanserdir (1). Üriner sistemde ise prostat kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (2). Erkeklerde mesane kanseri kadınlardan 3-4 kat daha fazla görülmekte olup erkeklerin kadınlara oranla sigara ve çevresel toksinlere maruz kalma prevalansının yüksekliği sebep olarak gösterilmiştir (2,3). Histolojik olarak mesane kanserlerinin %90'ı ürotelyal kaynaklıdır, %5'i squamöz hücreli karsinom ve %2'den azı adenokarsinom veya diğer tipleridir (4).

Makroskopik hematüri, işeme bozuklukları ve pelvik ağrı gibi semptomlarla ortaya çıkan mesane kanserinde tanı, transüretral yoldan kas tabakasını da içerecek şekilde yapılan rezeksiyondan elde edilen doku örneklerinin patolojik değerlendirmesi sonucu konulmaktadır. Tedavideki amaç, hastaya tümörsüz ve konforlu bir yaşam sağlamaktır. Bu amaçla günümüzde bilateral pelvik lenfadenektomi ile beraber uygulanan radikal sistektomi (RS) altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilse de seçilmiş hastalara mesane koruyucu yaklaşımlar bir-

çok merkezde uygulanmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğuna yüzeysel evredeyken tanı konulmakla beraber %20–40 kadarı ise tanı anında kasa invaze olarak tespit edilmektedir (1). Bu derlemede amaç, güncel literatür eşliğinde invaziv mesane kanseri tedavisinde uygulanan RS sonrası hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesini yapmaktır.

RADİKAL SİSTEKTOMİ SONRASI YAŞAM KALİTESİ

Radikal sistektomi zamanlamasına yönelik net bir bilgi olmamasına rağmen tanı konulduktan itibaren cerrahi süresinin 90 günü geçmesi halinde ekstrevezikal hastalık riskinin %52'den %81'e yükseldiğini söyleyen çalışmalar mevcuttur (5). Yine yapılan çalışmalarda primer tanıdan sonra 12 hafta içinde yapılan cerrahinin sağkalım ve ekstrevezikal yayılım açısından daha avantajlı olduğu bulunmuştur (6-8).

Cerrahi teknikteki gelişmeler, uygulanan anestezinin iyileşmesi, daha etkin antibiyotikler ve ameliyat sonrası hasta bakımının daha üst düzeyde olması sistektomiye bağlı operasyon sırasındaki ve sonrasındaki mortaliteyi %1–2 ve morbiditeyi %14–20 düzeylerine indirerek seksenli yaşlarda bile bu operasyonun uygulanabilirliğini gündeme getirmiştir. Cerrahi yöntem tercihi açısından açık ve laparoskopik RS olgularının karşılaştırıldığı çalışmalarda, hasta konforu yönünden laparoskopik cerrahi öne çıkmakta iken lenfadenektomi açısından açık RS ile daha fazla LN sayısına ulaşılabildiği gösterilmiştir. İki yöntem karşılaştırıldığında histopatolojik sonuçlar, nüks ve sağkalım oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (9,10). RS'nin mortalite ve morbiditesini azaltmak amacıyla uygulanan robotik operasyonlar sayesinde daha az kan kaybı, transfüzyon oranı, hastanede kalış süresinin kısalması, bağırsak fonksiyonlarının daha erken geri dönmesi ve onkolojik sonuçlara pozitif katkıda bulunacak daha fazla lenf nodu diseksiyonu yapılabilmektedir (11). Robotik RS için açık ve/veya laparoskopik yöntem ile karşılaştırılması için daha çok veriye ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (12).

Komplikasyon oranlarının güncel serilerde %20–30 arasında görüldüğü; komplikasyonların %77'sinin minör, %23'ünün majör komplikasyon olduğu bildirilmiştir (13). Operasyondan sonra en erken görülen diversiyonla ilişkili olmayan komplikasyonlar dehidratasyon ve ileus olup hastaların %90'dan fazlasında herhangi bir ek cerrahi girişime gereksinim göstermeden konservatif yöntemlerle çözülebilmektedir. Diversiyonla ilgili olarak en sık görülen komplikasyonlarsa idrar kaçağı ve ekstrevezasyondur. RS sonrası sağkalımı ortaya koyma amacı ile yapılan bir çalışmada, 5 yıllık rekürrensiz sağkalım oranı %58, kansere özgü sağkalım oranı %66 olarak bildirilmiştir (14). Başka bir çalışmada, 5 yıllık rekürrensiz sağkalım %68, genel sağkalım ise %66, 10 yıllık sağkalım oranları ise sırası ile %60 ve %43 olarak raporlanmıştır. LN pozitif hastalarda ise 5 yıllık rekürrensiz sağkalım %33-34 olarak bulunmuştur (15).

Radikal sistektomi, hastaların yaşamlarında büyük değişikliklere yol açan önemli bir cerrahi girişimdir. Hastaların hem üriner hem de seksüel fonksiyonlarını etkileyen RS, ayrıca sosyal hayatında, günlük aktivitelerinde ve kişinin vücut imajında da değişikliklere yol açmaktadır. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi fiziksel, psikososyal, duygusal ve sosyal işlevselliği kapsamaktadır. Bu amaçla FACT (Kanser Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi) -G (16), EORTC QLQ-C30 (17), EORTC QLQ-BLM (kas invaziv mesane kanseri değerlendirme anketi) (18) dahil olmak üzere mesane kanserli hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için çeşitli anketler geçerlilik kazanmış ve SF (Kısa Form) -36 (19,20) ve son zamanlarda BCI (mesane kanseri endeksi) anketi mesane kanserli hastalar için özel olarak tasarlanmış ve onaylanmıştır (21). Mesane kanseri morbiditesinin kaydedilmesi için FACT-BL (mesane kanseri spesifik yaşam kalitesi ölçeği) gibi bir psikometrik test kullanılmaktadır. Yeni yoğun görüşme teknikleri, hastaların bireysel tercihlerine büyük ölçüde bağlı olan yaşam kalitesi hakkındaki bilgimize değerli bilgiler eklemiştir (22). Yapılan çalışmaların sonucunda da RS uygulanan hastaların toplumdaki benzer yaş grubundaki bireylere göre hayat kalitesi açısından

TABLO 1. Mesane kanseri tedavisinde uygulanan cerrahi girişimlerin hayat kalitesine etkisini değerlendiren çalışmalar (24)

	Hasta sayısı	Diversiyon tipi	Kullanılan değerlendirme formu	Sonuç
Gerharz (1997) (25)	192	61 kontinan kütanöz rezervuar 131 ileal konduit	Kendi geliştirdikleri sorgulama formu	Kontinan kütanöz rezervuar stomayla ilgili bölümlerde daha iyi, genel olarak fark yok
Bjerre (1994) (26)	76	50 ortotopik mesane 26 ileal konduit)	Kendi geliştirdikleri sorgulama formu	İdrar kaçağı ileal konduittelerde daha sık, genel olarak hayat kalitesi açısından fark yok
McGuire (2000) (27)	92	38 ortotopik mesane 16 kontinan kütanöz rezervuar 38 ileal konduit	SF-36	Yöntemler arasında genel olarak fark yok
Okada (1997) (28)	137	74 kontinan kütanöz rezervuar 63 ileal konduit	Kendi geliştirdikleri sorgulama formu	Kontinan kütanöz rezervuarda daha iyi hayat kalitesi
Hart (1999) (29),	224	103 ortotopik mesane 93 kontinan kütanöz rezervuar 25 ileal konduit	Ruh durumu profili, seksüel hikâye formu vücut imajı memnuniyetsizlik skalası, yaşam kalitesi değerlendirme formu	Genel yaşam kalitesinde üriner diversiyon tipleri arasında fark yok
Mansson (2002) (30)	64	29 ortotopik mesane 35 kontinan kütanöz rezervuar	FACT-BI ve HADS	İleal konduitte daha çok stomayla ilgili problemler ve idrar kaçağı, diğer ölçütler aynı
Hobisch (2000) (31)	102	69 ortotopik mesane 33 ileal konduit	EORTC-QLQ-30C ve kendi geliştirdikleri sorgulama formu	Ortotopik mesanede daha iyi hayat kalitesi
Hardt (2000) (32)	44	20 kütanöz kontinan diversiyon 24 ileal konduit	SF-36, yaşamsal memnuniyet sorgulama formu ve kendi geliştirdikleri sorgulama formu	Seksüel fonksiyonlarda fark yok, bir yıl sonrasında tüm SF-36 parametrelerinde normale dönüş
Henningssohn (2003) (33)	444	218 ileal kondüit 88 rezervuar 89 ortotopik mesane 49 radyoterapi	Kendi geliştirdikleri sorgulama formu	Ortotopik mesaneli hastalarda hayat kalitesinde düşüş
Dutta (2002) (34)	72	49 (ortotopik mesane) 23 (ileal konduit)	SF-36 ve FACT-G	Ortotopik mesanede ileal konduite göre marjinal avantajlar Joniau
(2005) (35)	58	Ortotopik mesane	EORTC-QLQ-30C	Fark yok

EORTC-QLQ-30C: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ) Core questions 30 (C-30); SF-36: Short Form Health Survey 36; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy General; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder Cancer; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale.

belirgin bir fark göstermedikleri saptanmıştır (**Tablo 1**). Her ne kadar bazı zihinsel ve fiziksel problemler görülsede hastaların cerrahiden sonraki iyileşme dönemini atlattıklarında kanserdende kurtulmanın verdiği rahatlıkla normal yaşamlarına geri döndükleri gözlenmiştir (23).

Hangi tip diversiyon hastasının yaşam kalitesi ölçeceği puanlarının iyi olduğu tartışmalıdır (36). Mesane kanseri için yapılan operasyonlardan sonra hayat kalitesine en çok etki eden unsur idrarın do-

ğal olmayan bir biçimde vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Bu nedenle çoğu hasta seçme şansı verilse ileal kondüit yerine ortotopik diversiyonu tercih edeceğini belirtmiştir. Yapılan bir çalışma göstermiştir ki; üriner fonksiyonlar ileal kondüit yapılan hastalarda daha iyi olmasına rağmen uzun süren izlem (>1 yıl) çalışmalarında üriner rahatsızlıklar her iki grupta da benzer şekilde bulunmuştur (37).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar ortotopik mesane ameliyatları ile ilgili cerrahi teknikteki geliş-

meler ve hekimin tecrübesi göz önüne alındığında, hasta tercihi açısından uygun hastalarda bu yöntemin seçimini popüler kılmıştır (18,38,39). Ortotopik diversiyon uygulanan hastalar ileal kondüit ile kıyaslandığında belirgin yüksek fiziksel işlevsellik ve daha aktif yaşam tarzı göstermektedirler. Ancak şu bilinmelidir ki üriner diversiyon uygulanan hastalarda genel sağkalım ve yaşam kalitesi açısından en önemli bağımsız prognostik faktörler yaşam kalitesi ölçüğü parametreleridir (40).

Kontinan mesane replasmanı yapılan hastaların inkontinan diversiyona göre beden imajı, sosyal aktivite ve fiziksel işlevsellik açısından daha olumlu sonuçlar verdikleri gösterilmiştir (39,41). Tüm çalışmalar genellikle erkek hastalarda yapılmış. Ancak yeni mesane yapılan kadınlardaki üriner rahatsızlıklarda büyük önem taşımaktadır. Bartsch ve arkadaşlarının 56 kadın hastada yaptıkları çalışmada, hastalardaki gündüz idrar kaçırma oranı %29.6, gece idrar kaçırma oranı ise %35.2 olarak bulunmuştur. 35 hastada (%62.5) temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) gerçekleştirilmiş olup bu oran yeni mesane yapılan erkek hastalara oranla çok daha yüksek bulunmuştur (42).

Ayrıca komorbiditesi olan ve üniversite mezunu olanların yaşam kalitesi sonuçları daha kötü bulunmuştur. Ancak yaşam kalitesi sonuçları hasta seçimi ile de ilişkilidir. Hastaların yaşam kalitesini arttırmak ve seksüel fonksiyonlarını da korumak amacıyla genç ve organa sınırlı hastalığı olanlarda sinir ve seminal vezikül koruyucu operasyonların uygulanması gündeme gelmiştir. Fakat sadece sınırlı sayıda deneyimli merkezlerde uygulanan bu girişimler hakkında yeterli yorumda bulunabilecek veriler günümüzde mevcut değildir. Daha yaşlı hastalarda ileal kondüit daha iyi sonuç verirken, beden imajı ve cinsellikle ilgili kaygıları ön planda olan genç hastalarda ortotopik diversiyon daha iyi olacaktır. Yapılan çalışmaların genel olarak değerlendirilmesi yapıldığında yeterli kanıt düzeyinde olabilecek randomize, prospektif ve kontrol grubu olan çalışma olmadığını görmekteyiz. Bunun sonucu olarak da yöntemler arasında kesin bir yorumda bulunup

hastalara da bu doğrultuda bir tavsiyede bulunmak oldukça zor olmaktadır. Tedavi kararı verilirken hastaların operasyonlar ve sonrasında meydana gelebilecek olaylar hakkında yeterince bilgilendirilmeleri duruma uyum sağlamalarını, memnuniyetlerini ve adaptasyonlarını arttıran en önemli faktördür. Hastaların kendi verecekleri kararlar doğrultusunda seçecekleri yönteme daha çabuk uyum sağladıkları görülmüştür (24).

SONUÇ

Sonuç olarak RS uygulanan hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için elimizde optimal bir yöntem olmamakla birlikte bu amaçla en sık validasyonu yapılmış ve yaşam kalitesi açısından objektif ve bağımsız prognostik veri sağlayan çeşitli yaşam kalitesi ölçekleri kullanılmaktadır. RS yapılan hastalarda seçilen üriner diversiyon tipine göre idrar kaçağının olması hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen en önemli parametre olup beklenen ise kontinan diversiyon hastalarında hayat tarzlarının daha az etkileneceği ve sağlığa bağlı memnuniyet ve tatminin daha iyi olacağı yönündedir. Ancak inkontinan diversiyon ve kontinan diversiyonu karşılaştıran birçok çalışma hayat kalitesi açısından bu ki yöntemi benzer bulmuştur. Kanser tedavisinde birincil amaç kür sağlamak olmakla beraber, semptom palyasyonu ve yaşam süresinde uzama diğer önemli hedeflerdir. Tedavi süresince kanser hastalığının adı, adının verdiği korku, gelecek kaygısı, hastalık ve tedavi sürecinde yaşanabileceklerin yarattığı stres tedaviye bağlı yan etkiler hasta ve hasta yakınlarını olumsuz etkiler. Bu nedenle uygulanacak tedavi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde temel kavramlar olan 'hastalısız yaşam süresi' veya 'beklenen yaşam süresi' yanında en az onun kadar önemli olan 'yaşam kalitesi' de olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69-90.
2. Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. Scand J Urol Nephrol Suppl 2008;218:12-20.

3. Jemal A, Center MM, DeSantis C, et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(8):1893–907.
4. Lopez-Beltran A. Bladder cancer: clinical and pathological profile. *Scand Urol Nephrol Suppl* 2008;218:95–109.
5. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, et al. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol*. 2003; 170: 1085-7.
6. Nielsen ME, Palapattu GS, Karakiewicz PI, et al. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU Int*. 2007; 100: 1015-20.
7. Ayres BE, Gillatt D, McPhail S, et al. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU Int*. 2008; 102: 1045.
8. Gore JL, Lai J, Setodji CM, et al. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer*. 2009; 115: 988-96.
9. Ha US, Kim SI, Kim SJ, et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy for the management of bladder cancer: mid-term oncological outcome. *Int J Urol*. 2010; 17:55-61.
10. Haber GP, Crouzet S, Gill IS. Laparoscopic and robotic assisted radical cystectomy for bladder cancer: a critical analysis. *Euro Urol*. 2008; 54: 54-62.
11. Tang K, Xia D, Li H, Guan W, Guo X, Hu Z, et al. Robotic vs. open radical cystectomy in bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 1399-411.
12. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, European Association of Urology 2017.
13. Kim SH, Yu A, Jung JH, Lee YJ, Lee ES. Incidence and risk factors of 30- day early and 90-day late morbidity and mortality of radical cystectomy during a 13-year follow-up: a comparative propensity-score matched analysis of complications between neobladder and ileal conduit. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 677-85.
14. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*. 2006; 176: 2414-22.
15. 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.
16. Cella, D.F., et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*, 1993. 11: 570.
17. Aaronson, N.K., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85: 365.
18. Sogni, F., et al. Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urology*, 2008. 71: 919.
19. Ware, J.E. Jr., et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 1992. 30: 473.
20. Ware, J.E. Jr., et al. Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA project. International Quality of Life Assessment. *Int J Technol Assess Health Care*, 1995. 11: 525.
21. Gilbert, S.M., et al. Development and validation of the Bladder Cancer Index: a comprehensive, disease specific measure of health related quality of life in patients with localized bladder cancer. *J Urol*, 2010. 183: 1764.
22. Saika, T., et al. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in elderly patients with an ileal conduit, ureterocutaneostomy, or orthotopic urinary reservoir: a comparative questionnaire survey. *Acta Med Okayama*, 2007. 61: 199.
23. Kulaksizoglu H, Toktas G, Kulaksizoglu IB, Aglamis E, Unluer E. When should quality of life be measured after radical cystectomy? *Eur Urol* 2002; 42: 350-5.
24. Mustafa K, Mustafa A, Emre K, Ugur Y, Mahmut GT et al. *Istanbul Med J* 2016; 17: 41-7.
25. Gerharz EW, Weingärtner K, Dopatka T, Köhl UN, Basler HD, Riedmiller HN. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: results of a retrospective interdisciplinary study. *J Urol* 1997; 158: 778-85.
26. Bjerre BD, Johansen C, Steven K. Health-related quality of life after urinary diversion: continent diversion with the Kock pouch compared with ileal conduit. A questionnaire study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994; 157: 113-8.
27. McGuire MS1, Grimaldi G, Grotas J, Russo P. The type of urinary diversion after radical cystectomy significantly impacts on the patient's quality of life. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 4-8.
28. Okada Y, Oishi K, Shichiri Y, Kakehi Y, Hamaguchi A, Tomoyoshi T, et al. Quality of life survey of urinary diversion patients: comparison of continent urinary diversion versus ileal conduit. *Int J Urol* 1997; 4: 26-31.
29. Hart S, Skinner EC, Meyerowitz BE, Boyd S, Lieskovsky G, Skinner DG. Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in patients with an ileal conduit, cutaneous or urethral kock pouch. *J Urol* 1999; 162: 77-81.
30. Månsson A, Davidsson T, Hunt S, Månsson W. The quality of life in men after radical cystectomy with a continent cutaneous diversion or orthotopic bladder substitution: is there a difference? *BJU Int* 2002; 90: 386-90.
31. Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, Kemmler G, Bartsch G, Höltl L, et al. Quality of life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. *World J Urol* 2000; 18: 338-44.
32. Hardt J, Filipas D, Hohenfellner R, Egle UT. Quality of life in patients with bladder carcinoma after cystectomy: first results of a prospective study. *Qual Life Res* 2000; 9: 1-12.
33. Henningssohn L1, Wijkström H, Steven K, Pedersen J, Ahlstrand C, Aus G, et al. Relative importance of sources of symptom-induced distress in urinary bladder cancer survivors. *Eur Urol* 2003; 43: 651-62.
34. Dutta SC, Chang SC, Coffey CS, Smith JA Jr, Jack G, Cookson MS. Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. *J Urol* 2002; 168: 164-7.
35. Joniau S, Benijts J, Van Kampen M, De Waele M, Ooms J, Van Cleynenbreugel B, et al. Clinical experience with the N-shaped ileal neobladder: assessment of complications, voiding patterns, and quality of life in our series of 58 patients. *Eur Urol* 2005; 47: 666-72.
36. Hautmann, R.E., et al. Urinary diversion. *Urology*, 2007. 69: 17.
37. Saika, T., et al. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in elderly patients with an ileal conduit, ureterocutaneostomy, or orthotopic urinary reservoir: a comparative questionnaire survey. *Acta Med Okayama*, 2007. 61: 199.

38. Stenzl, A., et al. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. *Int Braz J Urol*, 2010. 36: 537.
39. Singh, V., et al. Prospective comparison of quality-of-life outcomes between ileal conduit urinary diversion and orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: a statistical model. *BJU Int*, 2014. 113: 726.
40. Roychowdhury, D.F., et al. Health-related quality-of-life parameters as independent prognostic factors in advanced or metastatic bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 673.
41. Hedgepeth, R.C., et al. Body image and bladder cancer specific quality of life in patients with ileal conduit and neobladder urinary diversions. *Urology*, 2010. 76: 671.
42. Bartsch, G., et al. Urinary functional outcomes in female neobladder patients. *World J Urol*, 2014. 32: 221.

İki Olgu Eşliğinde Mesane Sarkomatoid Karsinomu

Yavuz Onur Danacıoğlu¹, Abdullah Aydın², Turgay Turan¹,
Berrin Güçlüer², Asif Yıldırım¹

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji A.D.

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji A.D.

Özet

Mesane sarkomatoid karsinomu nadir olarak görülmektedir ve mesane ürotelyal kansere göre daha agresif seyir ortaya koymaktadır. Bu olgu sunumunda 45 yaşında alt üriner sistem semptomları, makrohematüri ve 66 yaşında dizüri şikayetleri ile başvuran 2 erkek hastada saptanan mesane sarkomatoid karsinomu ve klinik seyri anlatılacaktır.

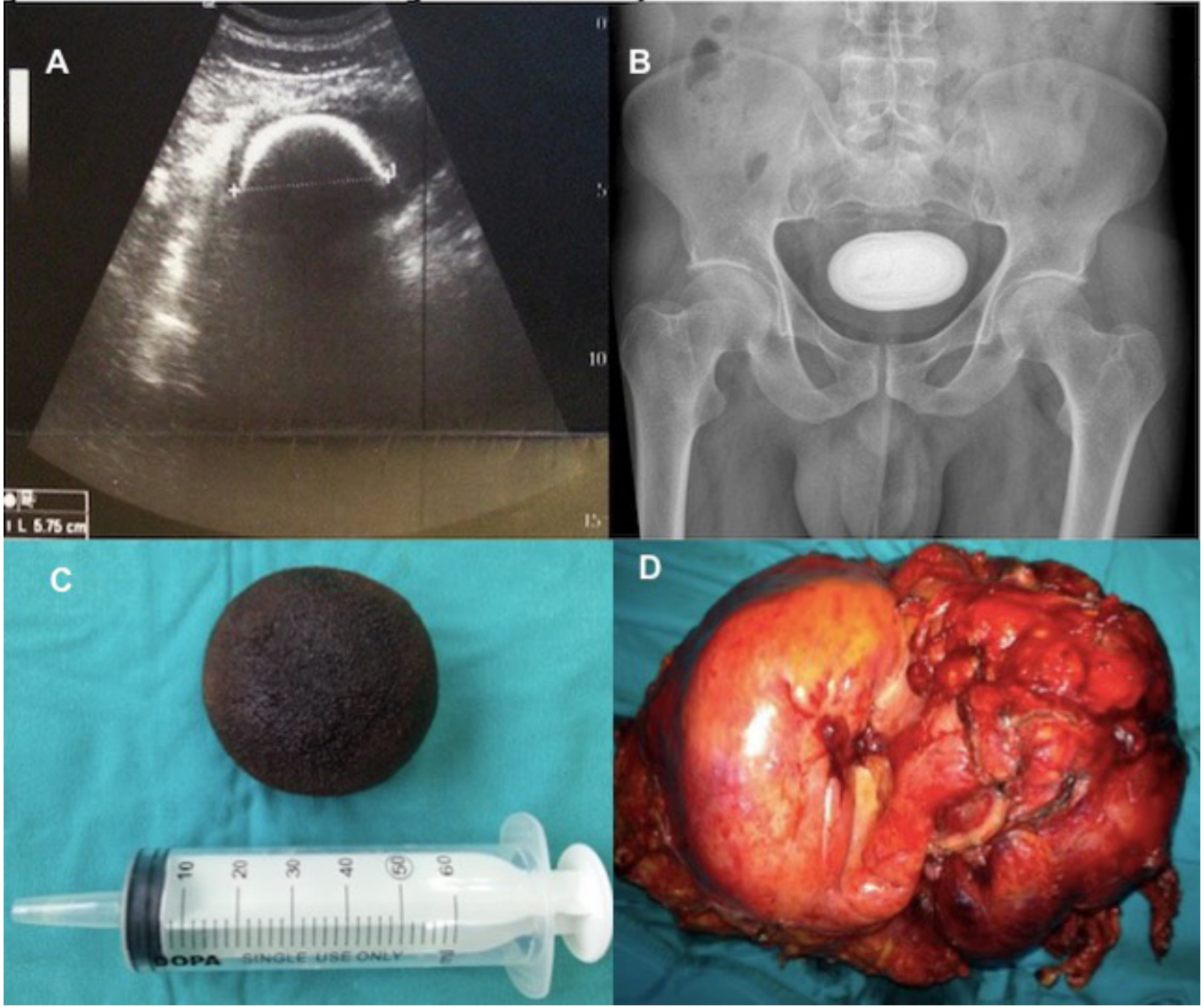
Giriş

Mesane kanseri en sık gözlenen on birinci kanserdir ve 2012 yılı GLOBOCAN verilerine göre dünya çapındaki insidansı 430.000 olarak tespit edilmiştir (1). Türkiye’de erkeklerde ise en sık gözlenen üçüncü kanser olarak yer almaktadır (2). Mesane kanseri çeşitli histolojik farklılıklar gösterse de histopatolojik sonuçlara göre yaklaşık %75’den transizyonel hücreli (ürotelyal) karsinom, % 25’den diğer varyant histolojiler sorumludur (3). Rutin hemotoksilen-eozin değerlendirmesinin yanında, yapılan çeşitli biyolojik değerlendirmeler sonucu sınıflandırılan varyant histolojilerden biri olan sarkomatoid karsi-

nom prevalansı % 0,3-0,6’dır (4,5). Varyant histolojili mesane kanserleri daha agresif olabilmekte ve multiparametrik prognostik özelliklere sahip olabilmektedirler. Bu özelliklerinden ötürü sarkomatoid karsinom (SC) tanısı alan hastaların klinik seyri ve tedavi yaklaşımları farklılık göstermektedir (6). Karsinomatoz ve sarkomatoz komponentlerin her ikisini de kendi içinde barındıran ve bu nedenle karsinosarkom (sarkomatoid karsinom) terimi kullanılan bu histopatolojik tanım literatürde küçük vaka serileri şeklide bildirilmektedir (7). Bu çalışmada; mesane-nin sarkomatoid karsinom (MSC) tanısı alan iki hasta güncel literatür değerlendirilmesi yapılarak sunulması amaçlanmıştır.

Olgu 1

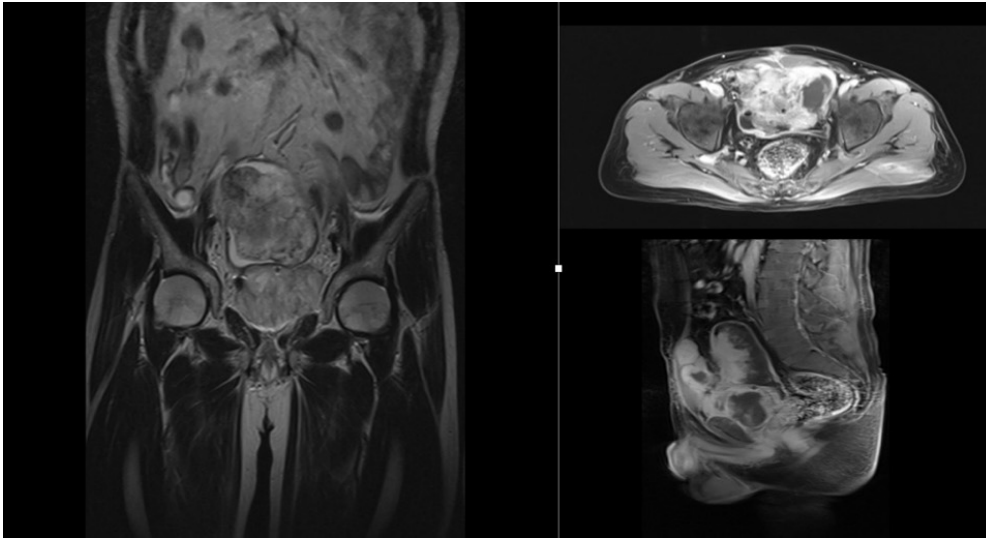
45 yaş erkek hasta, bir yıldır olan alt üriner sistem ve makrohematüri şikayetleri ile üroloji kliniğine başvurdu. Hastaya yapılan ultrasonografik ve üriner sistem grafisi değerlendirmesinde mesanede yaklaşık 7 cm çaplı hareketle yer değiştiren, hiperekojen ve gölge veren kalkül tespit edildi (**Resim 1A, B**). Hastanın yapılan fizik muayene ve laboratuvar testleri



Resim 1. A. USG'da mesanede izlenen taş görüntüsü, B. Direkt üriner sistem grafide taşın görünümü, C. Mesaneden çıkarılan 7 cm boyutlu taş, D. Sistektomi materyali

normal olarak tespit edildi. Parmakla rektal muayene (PRM)'de prostat +/-selim karakterli ve transrektal ultrasonografik (TRUS) incelemede prostat hacminin 15 cc olduğu gözlemlendi. Özgeçmişinde 25 paket/yıl sigara kullanım (2 yıldır kullanmıyor) ve koroner by-pass operasyon öyküsü olan, soygeçmişinde herhangi bir özellik bulunmayan hastaya operasyon planlandı. İlk aşamada endoskopik incelemesi yapılan hastanın prostat adenomunun lümeni kapatmadığı ve mesane içinde yer kaplayıcı lezyonun olmadığı gözlemlendi. Endoskopik olarak mesanede bulunan kalkülün komplet fragmentasyonunun sağlanmayacağı düşünülerek hastaya açık mesane

taş operasyonu uygulandı (**Resim 1C**). Operasyon esnasında ve operasyon sonrası dönemde herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hasta operasyon sonrası dördüncü gün taburcu edildi. Operasyon sonrası 20. günde makrohematüri ve karın ağrısı şikayeti ile kliniğimize başvuran hastanın mevcut antiagregan tedavileri kesilerek kliniğimizde gözlem altına alındı. Hastanın yapılan fizik muayenesinde suprapubik bölgenin ve karın ön duvarının oldukça sert ve fiks olduğu gözlemlendi. Makrohematürisi devam eden hastaya yapılan tüm abdomen manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde mesane anteriorunda 9,5x7,5 cm boyutlu ve rektus kası komşuluğunda 4



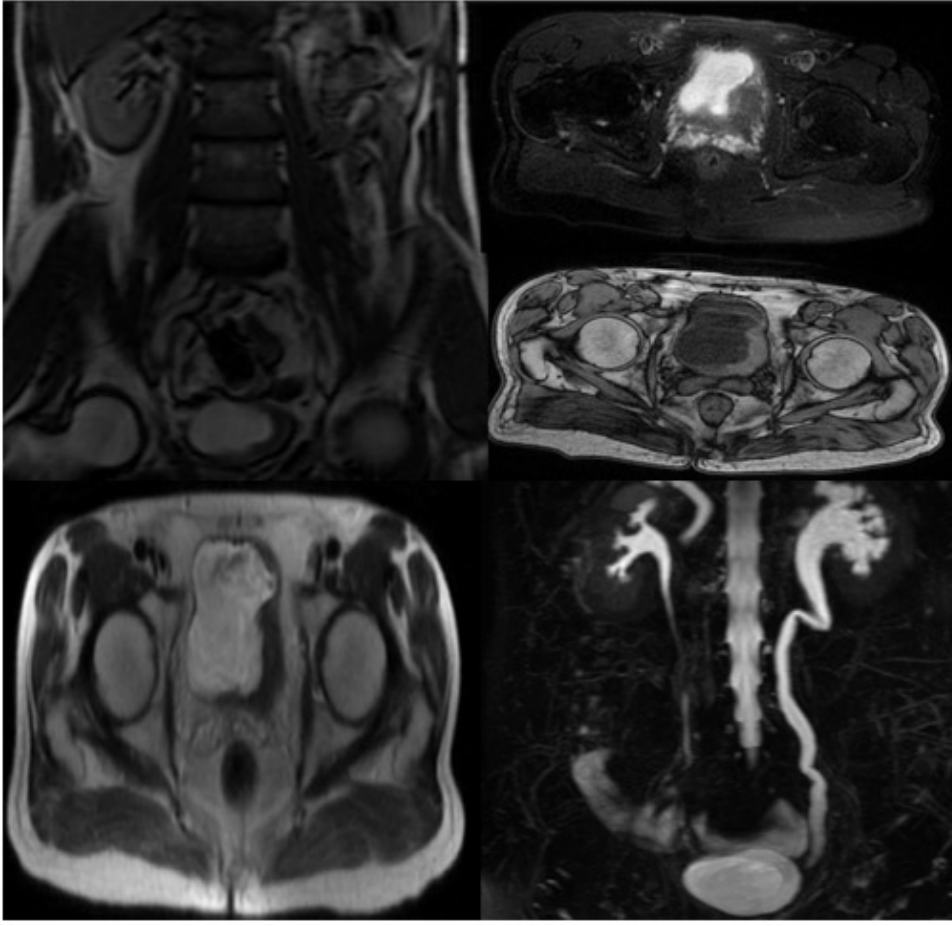
Resim 2. Mesanede ve rektus kası komşuluğundaki kitlenin tüm abdomen MR görüntüsü.

cm boyutlu abse, hematoma ayrımı yapılamayan iki adet lezyon tespit edildi (**Resim 2**). Suprapubik bölgede palpe edilebilen kitleden ince iğne aspirasyon biyopsisi alındı ve yapılan histopatolojik inceleme iğsi hücreli lezyon, SMA boyama pozitif, ki-67 proliferasyon indeksi %30 olarak sonuçlandı. Klinik takibinde bilateral böbreklerde hidroüteronefrozu gelişen ve progresif olarak büyüme gösteren lezyon nedeniyle hastaya radikal sistoprostektomi (RS), pelvik lenf nodu diseksiyonu ve karın ön duvarındaki kitlenin eksizyonu operasyonu uygulandı (**Resim 2**). Yapılan histopatolojik incelemede sistektomi patolojisi pT4bN1 karsinosarkom ve karın ön duvarındaki kitlenin de karsinosarkom özelliklerine sahip olduğu şeklinde raporlandı. Yapılan immunohistokimyasal değerlendirmede HMWCK ile epitelyal komponente ve vimentin ile iğsi hücrelerde boyanma pozitif olarak saptandı. SMA ile zayıf oranda pozitif boyanma ve Ki-67 ile proliferasyon indeksi %10 olarak tespit edildi. EMA ile epitelyal komponentte pozitif, iğsi hücreli komponentte negatif boyanma izlendi. CK-7, CK-20, S-100, Desmin ve Myo-1 ile her iki komponentte boyanma pozitif olarak saptandı. Operasyon esnasında ve operasyon sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hastada operasyon sonrası 10. günde genel durum bozukluğu gelişti. Hastaya yapılan FDG-PET/BT değerlendirmesinde pelvis bölgesinde cilt altına doğru uzanım gösteren, batın ön duvarında rektus kasını invaze

eden nüks kitlenin mevcut olduğu ve bu kitleye bilateral inguinal metastatik lenfadenopatilerin eşlik ettiği (peritonitis karsinomatoza?) tespit edildi. Operasyon sonrası 16. günde genel durum bozukluğu artan hastada kardiyak arrest gelişti ve resüsitasyona yanıt vermeyen hasta exitus oldu.

Olgu 2

66 yaş erkek hasta, 6 aydır mevcut olan suprapubik ağrı ve dizüri şikayeti ile üroloji kliniğine başvurdu. Hastanın yapılan fizik muayene ve laboratuvar testleri normal olarak tespit edildi. PRM'de prostat ++/selim karakterli olarak tespit edildi. Hastanın özgeçmişinde diabetes mellitus (DM), hipertansiyon ve 50 paket/yıl sigara kullanım öyküsü mevcuttu ve soygeçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Hastaya yapılan ultrasonografik değerlendirmede mesane sol yan duvarda 3 cm boyutlu lezyon tespit edildi. Hastaya transüretal rezeksiyon (TUR-M) uygulandı ve mesane sol orifis tutulumu gösteren ve sol yandardan kaynaklanan 3 cm boyutlu solid vasıflı tümör komplet rezeke edildi. Tümörün histopatolojik incelemesi inflamatuvar myofibroblastik tümör/psödosarkomatöz miyofibroblastik proliferasyon olarak sonuçlandı. Tümörün immünohistokimyasal incelemesinde düz kas aktin (SMA) fokal pozitif, Ki-67 proliferasyon indeksi %30-40, keratin Cam5.2'in fokal pozitif olarak boyandığı belirtilmiştir. Operas-



Resim 3. Mesane sol yan ve posteriordaki 5,5 cm boyutlu duvar kalınlaşması ve her iki böbrekte bulunan hidronefrozun tüm abdomen MR görüntüsü

yon sonrası ikinci ayda yapılan kontrollerinde sol böbrekte grade 1 hidroüreteronefrozu devam eden hastaya tüm abdomen MR görüntüleme yapıldı ve mesane içinde 5,5x6 cm boyutlu kitle tespit edildi (**Resim 3**). Hastaya yapılan transüretal rezeksiyonda, sol yan duvardan mesane kubbesine uzanan solid vasıflı lezyon komplet rezeke edildi. Yapılan histopatolojik inceleme karsinosarkom olarak raporlandı. Operasyon sonrası hastaya yapılan tüm abdomen MR görüntülemesinde mesane sol yan duvar ve posteriorda 5,5 cm boyutlu duvar kalınlaşması ve prostatik üretraya uzanım gösteren, her iki üreter orifisi invaze eden tümöral lezyon tespit edildi. Bu bulgular eşliğinde hastaya RS ve pelvik lenf nodu diseksiyonu operasyonu uygulandı. Histopatolojik incelemede sistektomi spesmeninde miyofibroblastik diferansiyasyon gösteren yüksek dereceli sarkomatoid karsinom, perivezikal yağlı dokuda ve prostat stromasında yüksek dereceli sarkomatoid karsinom infiltrasyonu izlenmesi üzerine patolojik

evrenin pT4N0 olduğu şeklinde raporlandı. İmmünohistokimyasal incelemede vimentin yaygın, pansitokeratin yaygın kuvvetli pozitif ve Ki-67 ile proliferasyon indeksi %30, ASMA, h-caldesmon, CD68 immün negatif olduğu şeklinde neticelendi. Operasyon esnasında ve operasyon sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Operasyon sonrası üroloji kliniğinde takip altında olan hastanın genel durumunda kötüleşme ve solunum sıkıntısı gelişmesi nedeniyle yoğun bakım ünitesine devredildi. Yoğun bakım ünitesinde takip altında olan hastada operasyon sonrası 35. gün solunum arresti gelişti ve resüsitasyona yanıt vermeyen hasta exitus oldu.

Tartışma

1935 yılında ilk olarak Robson tarafından tanımlanan sarkomatoid tümörler başlıca kadın genital sistemi olmak üzere vücudumuzdaki birçok organda bildirilmiştir (8). Son yıllarda immünohistokimyasal

yöntemlerin kullanımının artması ve ürotelyal karsinomların variant histolojilerine dikkatin artması insidansın giderek yükselmesine neden olmaktadır. Mesanenin pür sarkomatoid karsinoma göre variant histolojilerden biri olan sarkomatoid diferansiyasyon daha sık görülmektedir (%6) ve pür sarkomatoid özelliklere sahip olan tümörler ise daha agresif bir özelliklere sahiptir (5). Sarkomatoid karsinomların etiyolojisi ürotelyal tümörlerle ortak olsa da radyoterapi öyküsü ve siklofosamid kullanımına dikkat çekilmektedir (3,9). MSC'nin semptomları ürotelyal kanserlerle benzerdir ve hastalar genellikle hematüri, dizüri, noktüri, akut üriner retansiyon ve pelvik ağrı gibi şikayetlerle hekime başvurabilirler. Sarkomatoid karsinom ürotelyumun herhangi bir bölümünde saptanabilmektedir. Sıklıkla mesane tabanında, daha sonra trigon ve yan duvarlardan kaynaklanmakta ve sistoskopik olarak polipoid, büyük ve infiltratif özellikte bulunabilmektedirler (3). Ürotelyal karsinomun bir varyantı olan sarkomatoid karsinom tanımı epitelyal ve mezenkimal diferansiyasyona sahip bifazik tümörler için kullanılmaktadır (10). Genetik ve moleküler çalışmalar mesanenin sarkomatoid karsinomunun mezenkimal ve epitelyal komponentlerinin monoklonal orjinli olduğunu savunmaktadır. Epitelyal komponent yüksek dereceli ürotelyal kanserler, squamöz hücreli karsinom, adenokarsinoma ve küçük hücreli karsinomu içermektedir. Mezenkimal komponent sıklıkla osteosarkom, kondrosarkom, rabdomyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom, anjiosarkom ve diğer mikst mezenkimal diferansiyasyonları içermektedir (7, 11). Bu tümörlerden ayrımı yapabilmek için kullanılan immunohistokimyasal yöntemlerde epitelyal komponent EMA, pan-keratin ve vimentin ile pozitif boyanma sonucunda belirlenmektedir. Mezenkimal komponent ise vimentin veya spesifik markerlardan keratin AE1/AE3, keratin cam 5.2 ve EMA kullanılarak belirlenmektedir (10). Fakat tanıda genellikle konvansiyonel hemotoksilen eozin boyaması yeterli olmaktadır (12). Sarkomatoid karsinomlar histopatolojik tanıda bizim ikinci olgumuzda da olduğu gibi benign natürlü nonepitelyal bir tümör olan psödosarkomatöz miyofibroblastik

proliferasyon/inflamatuar miyofibroblastik tümör ile karışabilmektedir. Miyofibroblastik tümörler miyofibroblastik diferansiyasyon gösteren iğsi hücreler ve çeşitli inflammatuar hücreler içermektedir. İkinci olgumuzda görüldüğü gibi bazen sarkomatoid ürotelyal karsinomlar sitokeratin immunoreaktivitesine sahip olabilmektedirler ve miyofibroblastik tümörler ile karışabilmektedirler. Genitoüriner sistem içinde en çok mesanede saptanan miyofibroblastik tümörlerin immunohistokimyasal olarak ayrımını yapabilmek için h-caldesmon, myogenin ve özellikle ALK-1 kullanılmaktadır. Klinik seyirleri, tedavi yaklaşımları farklılık gösteren ve endoskopik veya radyolojik olarak ayırt edilemeyen psödosarkomatöz miyofibroblastik lezyonlar ile sarkomatoid karsinomların ayrımı histopatolojik olarak dikkatlice yapılmalıdır (13,14). Relaps oranı %10-30 arasında olan psödosarkomatöz miyofibroblastik lezyonların tedavi seçenekleri arasında TUR-M ve parsiyel sistektomi gibi konservatif yaklaşımlar bulunmaktayken, sarkomatoid karsinomların tedavisinde kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) ve radikal sistektomi seçenekleri bulunmaktadır (14,15). Agresif seyirli olan sarkomatoid ürotelyal karsinomlar, ürotelyal diğer kanser tiplerine göre daha kötü bir prognoza, daha ileri evreye ve daha fazla oranda metastaz riskine sahiptir (11,16). Bu çalışmada sunulan iki vakanın da invaziv karakterli tümörlere sahip olduğu gözlenmektedir. Perret ve ark yaptığı çalışmada tanı sırasında sarkomatoid karsinomların % 82,9'nun invaziv karakterli olduğu bildirilmiştir (17). Ürotelyal karsinoma göre daha invaziv karakterli olan MSC'nun ortalama sağ kalım süresi 14 aydır (18). RS'i takiben yapılan RT veya KT seçilebilecek tedavi seçeneklerinden biri gibi görünmektedir (19). Lopez-Beltran ve ark yaptığı çalışmada RS yapılan ve gemitabin-sisplatin KT alan hastalarda ortalama sağ kalımın 9,8 ay (1-73 ay) olduğu belirtilmektedir (20). Froehner ve ark yaptığı çalışmada MSC tanısı konulan ve gemitabin-sisplatin KT rejimi verilen bir vakada kür sağlandığı bildirilmektedir (21). MSC'da neoadjuvan KT'nin yerini değerlendirdiğimizde; RS öncesi neoadjuvan KT verildiğinde RS'de pT0 %45 hastada, neoadjuvan KT verilmedi-

ğinde TUR-M veya RS ile sadece %12 hastada pT0 elde edilebilmektedir (5). Mevcut literatürde MSC üzerine uzun takip süreli, geniş serili çalışmaların olmaması nedeniyle kesin tedavi seçeneğinin hangisi olduğu bilinmemektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda sunulan iki olguya tanı sonrası en kısa sürede radikal sistektomi uygulanmış olsa da hangi tedavi rejiminin hangi hastaya nasıl uygulanacağı hakkında bir fikir birliği bulunmamakta ve hastalar hala kısa sağ kalım sürelerine sahip olmaktadır.

Sonuç

İnvaziv karakterli ve kötü prognoza sahip mesane- nin sarkomatoid karsinomunun patolojik tanısında dikkatli olunmalı ve standart yöntemlerin yanında gerekli immunohistokimyasal yöntemlerden de yararlanılmalıdır. Literatürde radikal sistektomi, kemo- terapi veya radyoterapi ile kür sağlanan vaka serileri bildirilse de günümüzde kesin tedavi rejimi hakkın- da görüş birliği bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M. GLOBOCAN, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base no. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Aydın S, Boz MY. Rapid changes in the incidence of urinary system cancers in Turkey. *Turk J Urol* 2015; 41(4):215-20.
3. Moschini M, D'Andrea D, Korn S, Irmak Y, Soria F, Comperat E, et al. Characteristics and clinical significance of histological variants of bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2017; 14(11):651-68.
4. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* 2009; 22:96-118.
5. Klaile Y, Schlack K, Boegemann M, Steinestel J, Schrader AJ, Krabbe LM. Variant histology in bladder cancer: how it should change the management in non-muscle invasive and muscle invasive disease? *Transl Androl Urol* 2016; 5(5):692-701.
6. Bansal A, Kumar N, Sharma SC. Sarcomatoid variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *J Cancer Res Ther* 2013; 9(4):571-3.
7. Stamatiou K, Galarotis N, Michailidis I, Petrakopoulou, Mostou H, Sermpetzoglou AZ. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological study of 4 cases and a review of the literature. *Korean J Urol* 2010; 51(10):724-8.
8. Rabson SM. Atypical Carcinoma of the Urinary Bladder Simulating Myosarcoma: Report of Two Cases and Review of the Literature. *J Urol* 1935; 34(6):638-69.
9. Erdemir F, Uluocak N, Tunç M, Özcan F, Gökçe Ö, Kılıçaslan I. Mesanenin sarkomatoid kanseri. *Turk J Urol* 2006; 32:462-6.
10. Sanchez JEH, Figueira YR, Gonzalez RT, Lopez RM, Tejeda LMG. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: a case report and review of the literature. *J M Cases* 2014; 5(2):116-9.
11. Lu W, Wang Y, Li Y, Cao Y, Han H, Zhou F. Sarcomatoid urothelial carcinoma with chondrosarcomatous differentiation of the ureter: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2017; 13(3):1331-7.
12. Cappello F, Aragona F, Serretta V, Randazzo G, Melloni D. Sarcomatoid carcinoma of urinary bladder: immunohistochemical study of an uncommon case. *Urol Int* 2002; 69(2):141-4.
13. Lekas A, Parasi A, Papatthomas TG, Papatthoris AG, Mennonna MR, Chrisofos M, et al. Pseudosarcomatous myofibroblastic lesion of the urinary bladder: A rare entity posing a diagnostic challenge and therapeutic dilemma. *Diagn Pathol* 2008; 3(1):11.
14. Chatzidarellis E, Mazaris E, Skolarikos A, Maria D, Mitsogiannis I, Mousiou N, et al. Inflammatory Myofibroblastic Bladder Tumor in a Patient with Von Recklinghausen's Syndrome. *Case Rep* 2010, 4 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2010/523964>.
15. Kumar A, Bhatti SS, Sharma S, Gupta SD, Kumar R. Inflammatory pseudotumor of urinary bladder—a diagnostic and management dilemma. *Int Urol Neph* 2007; 39(3):799-802.
16. Nicolas MM, Nazarullah A, Guo CC. Sarcomatoid urothelial carcinoma with chondrosarcomatous differentiation of the ureter: a case report. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2014; 36(2):111-16.
17. Perret L, Chaubert P, Hessler D, Guillou L. Primary heterologous carcinosarcoma (metaplastic carcinoma) of the urinary bladder. *Cancer* 1998; 82(8):1535-49.
18. Humphrey PA. Sarcomatoid carcinoma of the bladder. *J Urol* 2013; 189(4):1534-5.
19. Fatima N, Canter DJ, Carthon BC, Kucuk O, Master VA, Nieh PT, et al. Sarcomatoid urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary clinicopathologic analysis of 37 cases. *Can J Urol* 2015; 22(3):7783-7.
20. Lopez-Beltran A, Pacelli A, Rothenberg H, Wollan P, Zincke H, Blute M, et al. Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. *J Urol* 1998; 159(5):1497-503.
21. Froehner M, Gaertner HJ, Manseck A, Wirth MP. Durable complete remission of metastatic sarcomatoid carcinoma of the bladder with cisplatin and gemcitabine in an 80-year-old man. *Urol* 2001; 58(5):799.

Radikal Sistoprostatektomi Sonrası Geç Dönem Yüksek Akımlı Priapizm Olgusu

Özer Güzel, Çağdaş Şenel, Tanju Keten, Yılmaz Aslan, Altuğ Tuncel

SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji A Kliniği, Ankara

Özet

Yüksek akımlı priapizm nadir bir durum olsa da, pelvik cerrahiden sonra lokal nüksün bir işareti olabileceği için önemlidir. Bir yıl önce kas invaziv mesane tümörü nedeniyle sistoprostatektomi yapılan 68 yaşındaki erkek hasta, bir ay süren semi-rijit ve ağrısız ereksiyon ile kliniğimize başvurdu. Penil Doppler Ultrasonografi ve kavernoza kan gazının analizi ile yüksek akımlı priapizm saptandı. Hastanın genel durumunun kötü olması nedeni ile planlanan selektif anjiyo-embolizasyon işlemi yapılamadı. Hastaya Winter şant operasyonu uygulanarak penil rijiditede kabul edilebilir azalma sağlandı. Biz bu olgu sunumunda pelvik cerrahi sonrasında geç dönemde saptanan yüksek akımlı priapizm olgusunu sunmayı ve literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Giriş

Priapizm cinsel istek veya uyarı olmaksızın gelişen uzamış ereksiyon halidir (1). Düşük akımlı, yüksek akımlı ve tekrarlayan priapizm olmak üzere 3 tipte olabilir. Yüksek akımlı priapizm nadir karşılaşılan bir

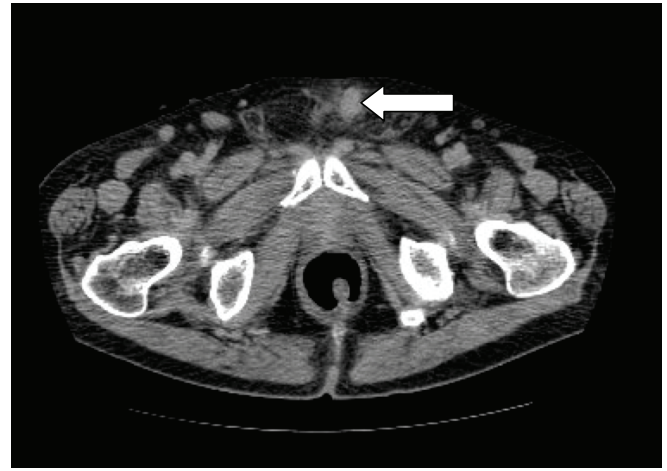
durum olmakla birlikte bazen pelvik tümör cerrahisi sonrası lokal rekürrensin işareti olabilir (2). Çalışmamızda; kas invaziv mesane tümörü nedeniyle radikal sistoprostatektomi operasyonu yapılan ve operasyondan yaklaşık 1 yıl sonra priapizm gelişen 68 yaşındaki erkek hastamızı sunmayı ve literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Olgu

Kas invaziv olmayan mesane kanseri tanısı ile kliniğimizde takip edilen hastaya kas invaziv mesane kanserine progrese olması nedeni ile radikal sistoprostatektomi operasyonu uygulandı. Patoloji raporunda mesanede perivezikal yağ dokusuna uzanım gösteren yüksek dereceli ürotelyal karsinom, prostatta Gleason 3+3 adenokarsinom, sağ ve sol iliak lenf nodlarında ürotelyal karsinom metastazı ile uyumlu olan ikişer adet metastatik lenf nodu olduğu belirtildi. Hasta postoperatif dönemde medikal onkoloji ve radyasyon onkoloji bölümleri ile konsülte edildi ve sisplatin bazlı kemoterapi (4 doz) ve lenf nodları ve operasyon lojuna pelvik 25 fraksiyonda 45 Gy dozunda radyoterapi uygulandı.



Resim 1. Suprapubik kitle.



Resim 2. Kavernoza korpuse invaze suprapubik kitle.

Hasta operasyondan yaklaşık 1 yıl sonra bir aydır devam eden uzamış ereksiyon şikayeti ile tekrar kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde ağrısız semi-rijit ereksiyon saptandı. Laboratuvar incelemesinde; idrar tetkikinin normal, hemoglobin 10.4 g / dl; üre 48 mg / dl; kreatinin 1.24 mg / dl; prostat spesifik antijen değerlerinin <0.003 ng / ml olduğu saptandı. Kavernoza kan gazının analizinde, arteriyel kan değerleriyle uyumlu olarak parsiyel oksijen basıncı (pO_2) 70.5 mmHg karbondioksit basıncının (pCO_2) 37.3 mmHg ve olduğunu ve pH değerinin 7.38 olduğu görüldü. Penil Doppler Ultrasonografide cilt ve cilt altı dokular, kavernoza ve spongioz dokuların ödemli olduğu saptandı. Kavernoza arter pik sistolik ve diyastol sonu hızı sağda 60/10 cm/saniye, solda 74/12 cm/saniye idi. Kavernoza cisimler çevresinde çeşitli arteriyel ve venöz yapılar ve kalsifikasyonlar izlendi ve klinik açıdan anlamlı bir fistül bulgusu gözlenmedi. Hastanın genel durumunun kötü olması nedeniyle planlanan selektif arteriyel embolizasyon yapılamadı bu nedenle Winter (T) şant operasyonu uygulanarak rijiditede kabul edilebilir azalma sağlandı. Sağ alt ekstremitedeki ödem ve ağrı nedeniyle, hasta Kalp ve Damar Cerrahisi ve Ortopedi ve Travmatoloji kliniklerine konsülte edildi. Alt ekstremitte venöz Doppler ultrasonografide net olarak ayırtılamayan akut veya kronik derin ven trombozu ve se-lülite ait belirtiler saptandı. Hastaya günde iki doz

enoksaparin (0.6 ml) ve tek doz asetilsalisilik asit (100 mg) ile tedavi verildi. Tüm vücut kemik sintigrafisinde sol tibiada, sağ pubik kemiğin ramusunda ve bilateral femurlarda metastatik lezyonlar görüldü. Pelvik manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi görüntülerinde karın sol ön duvarına komşu, simfiz pubis düzeyinde, kontrast tutulumu olmayan kavernoza cisme invaze görünümde 4x3 cm boyutlarında kitle lezyonu saptandı. (**Resim 1-3**) İzlem sırasında pulmoner emboli gelişen hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Genel durumu bozulan hasta kardiyo-pulmoner yetmezlik nedeni ile kaybedildi.



Resim 3. Korpus kavernozumda ödematöz görünüm, pubik ramusta metastatik patolojik fraktür.

Tartışma

Priapizm, çok nadir bir durum olarak, cinsel istek veya uyarı olmaksızın uzamış ereksiyon ile karakterizedir (1-3). Priapizm vakalarının yaklaşık %60'ı idiyopatiktir. Hastaların % 40'ında etiyolojik faktörler, erektil disfonksiyon değerlendirilmesi için kullanılan kavernoza enjeksiyonlar, orak hücre anemisi, pelvik hastalıklar, penis, pelvis veya omuriliği içeren travmalar ve pelvik enfeksiyöz durumlardır (4). İskemik priapizm (düşük akımlı priapizm) tüm olguların yaklaşık % 95'ini oluşturur. Priapizmin 4 saatten uzun sürmesi halinde, tıbbi müdahale önerilir (1, 5). Ereksiyonun 24 saatten fazla sürmesi halinde, kavernoza düz kas nekrozu ve fibrozisi başlar ve nihai olarak erektil disfonksiyon oluşur (6). Non-iskemik priapizm (yüksek akımlı priapizm), perineal travma, pelvik cerrahi, penil vasküler tanı yöntemi için kullanılan iğne komplikasyonları, korpustaki metastatik hastalığın vasküler erozyonu, yenidoğanlarda doğum kanalı travması gibi sebeplere bağlı olarak gelişebilmektedir (7-10). Genel olarak, bizim olgumuzda olduğu gibi, non-iskemik priapizm travma veya pelvik cerrahiye sekonder bir durum olarak gelişebilir. Bohlen ve ark. radikal retro-pubik prostatektomiye izleyen 10. günde başlayan, aralıklı olarak devam eden ve üç hafta sonra tamamen gerileyen bir priapizm olgusu sunmuşlardır. Yazarlar, priapizme, lokal hematoma veya tromboza bağlı venöz tıkanıklığın yol açmış olabileceğini bildirmişlerdir (11). Al-Mufarrej ve arkadaşları benzer olarak radikal sistoprostatektomiden 8 gün sonra gelişen penil metastaza sekonder bir priapizm olgusu sunmuşlardır. İlk olarak kısmi penektomi uygulanan ancak takipte hastaya trikorporeal tutulum nedeni ile total penektomi yapılması gerektiği bildirilmiştir. Yazarlar, priapizmin, lokal rekürrens ilk belirtisi olabileceğini vurgulamışlardır (12). Literatüre göre, priapizm genellikle ameliyat sonrası erken dönemde gelişmektedir (1, 2, 4). Ancak bizim olgumuzda priapizm, pelvik cerrahiden yaklaşık bir yıl sonra ortaya çıkmıştır.

Yüksek akımlı priapizmin düşük akımlı priapizmden farkı, nekroz veya fibrozis gelişiminin, yüksek

arteriyel akım nedeniyle çok daha geç ortaya çıkmasıdır. Buna ek olarak, yüksek akımlı priapizmde ereksiyon semi-rijit ve ağrısız olduğundan, sıklıkla hastanın hastaneye geç başvurusuna yol açabilir. Yüksek akımlı priapizmi olan hastalarda kavernoza cisimden aspire edilen kan, arteriyel kanda olduğu gibi, parlak kırmızıdır. Olgumuzda, yaklaşık 1 aydır devam eden ereksiyon mevcut idi. Bununla birlikte, ereksiyon yüksek akımlı priapizm vakalarında beklediği gibi semi-rijit ve ağrısız idi. Kavernoza kan gazı analizinin sonuçları arteriyel kan dolaşımıyla uyumlu idi. Bu durum bize priapizmin pelvik rekürrense sekonder kavernoza tutuluma bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Yüksek akımlı priapizmin tedavisinde kullanılan teknikler korpus-kavernoza şant ve selektif arteriyel embolizasyondur (13,14). Olgumuza pulmoner emboli ve genel sağlık durumunun kötü olması nedeniyle selektif embolizasyon prosedürü uygulanmadı. Bu nedenle biz olgumuza distal kavernoza şant operasyonu uyguladık ve kısmi bir cevap elde ettik.

Sonuç

Postoperatif geç dönemde gelişen priapizmin, özellikle pelvik-perineal cerrahi hikayesi olan hastalarda lokal rekürrensin bir bulgusu olabileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle pelvik cerrahi sonrası gelişen priapizm olgularının konservatif veya cerrahi olarak dekompresyonu ile birlikte nüks açısından daha dikkatli ve ileri incelemeler ile değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med* 2010;7:476-500.
2. Krco MJ, Jacobs SC, Lawson RK. Priapism due to solid malignancy. *Urology* 1984;23:264-6.
3. Eland IA, van der Lei J, Stricker BH, Sturkenboom MJ. Incidence of priapism in the general population. *Urology* 2001;57:970-2.
4. Melman A, Serels S. Priapism. *Int J Impot Res* 2000;12 Suppl 4:S133-9.
5. Burnett AL, Sharlip ID. Standard operating procedures for priapism. *J Sex Med* 2013;10:180-94.

6. Ajape AA, Bello A. Penile gangrene: an unusual complication of priapism in a patient with bladder carcinoma. *J Surg Tech Case Rep* 2011;3:37-9.
7. Jesus LE, Dekermacher S. Priapism in children: review of pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2009;85:194-200.
8. Burgu B, Talas H, Erdevi O, Karagol BS, Fitoz S, Soygur TY. Approach to newborn priapism: a rare entity. *J Pediatr Urol* 2007;3:509-11.
9. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Vardi Yet al. European Association of Urology. European Association of Urology guidelines on priapism. *Eur Urol* 2014;65:480-9.
10. Dubocq FM, Tefilli MV, Grignon DJ, Pontes JE, Dhabuwala CB. High flow malignant priapism with isolated metastasis to the corpora cavernosa. *Urology* 1998;51:324-6.
11. Bohlen D, Eberle J, Schmid HP. Spontaneous priapism after radical retropubic prostatectomy. *Urol Int* 2006;77:182-3.
12. Al-Mufarrej F, Kamel MH, Mohan P, Hickey D. Tricorporal priapism postradical cystoprostatectomy: first sign of recurrent urogenital malignancy. *Int J Urol* 2006;13(4):460-2.
13. Arbanas G. A case of painful erections after pelvic surgery. *Arch Sex Behav* 2011;40:465-7.
14. Aphinives C, Laopaiboon V, Chotikawanit A. Postsurgical high flow priapism treated by transarterial embolization: a case report. *J Med Assoc Thai* 2012;95:129-31.

Kasa İnvaze Mesane Kanseri Hastalara Uygulanan Mesane Koruyucu Üçlü Tedavi Sonrası Uzun Süreli Sonuçlar: Massachusetts Hastanesi Deneyimlerinin Güncellenmiş Bir Analizi

Çeviri: Özgür Elifoğlu

İstanbul Sultanbeyli Tacirler Eğitim Vakfı Devlet Hastanesi

Nicholas J. Giacalone, William U. Shipley, Rebecca H. Clayman et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. European Urology 2017;17: 952 – 960. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.020>

Giriş

Radikal sistektomi (RC) uzun zamandan beri kasa invaziv mesane kanseri (MIBC) tedavisinde standart tedavi olmuştur. Modern RC serilerinde 5 yıllık genel sağkalım oranı (OS) %56-%66 arasındadır. Son yıllarda kanser tedavisinde organ koruyucu terapilerin kullanılma eğilimi artmaktadır. Mesane kanserine multidisipliner yaklaşım, maksimal

transüretral rezeksiyonu (TURBT) takiben radyosensitize kemoterapi ve eşzamanlı radyoterapi uygulanması mesane koruyucu yaklaşımların geliştirilmesine yol açmıştır. RC ve üçlü tedavi modalitesini (TMT) karşılaştıran tamamlanmış randomize çalışma yoktur, ancak birçok yayın TMT'nin iyi seçilmiş hastalarda olumlu sonuçlar verebileceğini belirtmektedir.

Materyal ve yöntem

Çalışmada Massachusetts Hastanesi'nde Radyoterapi Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG) protokollerine ya da prospektif klinik protokollere göre tedavi edilmiş kasa invaze mesane kanserli 475 hastanın retrospektif bir analizi yapılmıştır.

TMT kararı, tüm tedavi seçeneklerinin multidisipliner bir şekilde tartışıldıktan sonra hasta se-

TABLO 1. Protokol tasarımı ve tedaviler

Protokol	Neoadj. kmt	İndüksiyon	Yanıt	Konsolidasyon veya RC	Tümör için maksimum RT dozu (Gy)	Adjuvan kmt	Pts., n (%)
MGH 180	MCV 2 döngü	CP + QD RT	CR	CP + RT	64,8	Yok	52 (11)
MGH 880, RTOG 8903 Kol 1	MCV 2 döngü	CP + QD RT	IR CR	Sistektomi CP + RT	64,8	Yok	56 (12)
MGH 880, RTOG 8903 Kol 2	Yok	CP + QD RT	IR CR	Sistektomi CP + RT	64,8	Yok	50 (11)
MGH 930A	Yok	CP + 5-FU + BID RT	IR CR	Sistektomi CP + 5-FU + BID RT	64,8	MCV 3 döngü	21 (4,4)
RTOG 9506	Yok	CP + 5-FU + BID RT	IR CR	Sistektomi CP + 5-FU + BID RT	44	Yok	15 (3,2)
RTOG 9706	Yok	CP + BID RT	IR CR	Sistektomi CP + BID RT	64,8	MCV 3 döngü	23 (4,8)
RTOG 9906	Yok	CP + pacl + BID RT	IR CR	Sistektomi CP + Pacl + BID RT	64,3	CP + gem 4 döngü	44 (9,3)
RTOG 0233 Kol 1	Yok	CP + 5-FU + BID RT	IR CR	Sistektomi CP + 5-FU + BID RT	64,3	CP + Pacl + gem 4 döngü	28 (5,9)
RTOG 0233 Kol 2	Yok	CP + Pacl + BID RT	IR CR	Sistektomi CP + Pacl + BID RT	64,3	CP + Pacl + gem 4 döngü	33 (6,9)
RTOG 0524 Grup 2	Yok	Pacl + QD RT	CR	CP + RT	64,8	Yok	3 (0,6)
RTOG 0712 Kol 1	Yok	CP + 5-FU + BID RT	IR CR	Sistektomi CP + 5-FU + BID RT	64,3	CP + gem 4 döngü	18 (3,8)
RTOG 0712 Kol 2	Yok	Gem + QD RT	IR CR	Sistektomi Gem + RT	64	CP + gem 4 döngü	14 (2,9)
Protokol başına	Çeşitli ^a	Çeşitli ^b	IR CR	Sistektomi Değişken ^b	64–66	Çeşitli ^c	118 (25)

BID = günde iki kez; CP = cisplatin; CR = tam yanıt; Gem = gemsitabin; IR = eksik yanıt; MCV = metotreksat, cisplatin, vinblastin; MGH = Massachusetts Genel Hastanesi; Pacl = paklitaxel; QD = günde bir kez; RT = radyoterapi; RTOG = Radyasyon Terapisi Onkoloji Grubu; 5-FU=5- Fluorourasil

^a10 hasta MCV iki kez aldı.

^bOtuzyedi hastaya eş zamanlı cisplatin verildi; 34 hasta eş zamanlı paklitaksel aldı; 25 hasta eş zamanlı cisplatin / 5-FU aldı; 16 hastaya eş zamanlı cisplatin / paklitaksel verildi; Dört hastada eş zamanlı 5- fluorourasil / mitomisin-C; Bir hastada eş zamanlı gemsitabin / cisplatin verildi; ve bir hastada eş zamanlı karboplatin verildi.

^c34 hasta adjuvan kemoterapi aldı.

çimine bırakılmıştır. Hastalara maksimal TURBT yapıldıktan sonra indüksiyon eş zamanlı kemoterapi ve radyasyon terapisi (RT) verilmiştir. Tedavi yanıt değerlendirmesi sistoskopi, tümör bölgesi rebiyopsi/TURBT ve idrar sitolojisi ile yapılmıştır. İndüksiyon tedavisine tam yanıt veren hastalar konsolidasyon kemoradyoterapisini tamamlarken, rezidüel invaziv hastalığı olanlarda erken RC uygulanması önerilmiştir. RTOG 8903, MGH 180, MGH 880, MGH 930A, RTOG 9506, RTOG 9706, RTOG 9906 ve RTOG 0233 için tedavi programı tablo 1'de tarif edilmiştir. 2008 ve 2011 yılları arasında,

32 hasta randomize bir faz 2 çalışması olan RTOG 0712'ye kaydolmuştur.

Kemoradyasyona tam yanıt, sistoskopide görünür tümör olmaması ve rebiyopsinin negatif gelmesi olarak tanımlanmıştır. Sistoskopi ilk yıl 3 ayda bir, 2. yılda 3-4 ayda bir, 3. ve 5. yıllar arası her 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir gerçekleştirilmiştir. Tümör bölgesi rebiyopsisi, anestezi altında bimanual muayene, idrar sitolojisi ve radyoloji takiplerde kullanılmıştır. İntravezikal tedavi invaziv olmayan rekürrenslerin tedavisinde tercih edilirken, invaziv rekürrenslerde kurtarma sistektomisi önerilmiştir.

Bulgular

1986 ile 2013 yılları arasında MIBC olan 475 hasta TMT uygulanmıştır. Ortalama takip süresi 4,55 yıl, hastaların 118 tanesi neoadjuvan KT almış, 57 hastada hidronefroz mevcutken, 116 hastada CIS patolojisi mevcuttur. Kemoradyasyona tam yanıt 356 hastada (%75) alınmıştır. Komplet TURBT olan hastalarda %84 tam yanıt alınırken, inkomplet TURBT olan hastalarda tam yanıt oranı %58 olarak saptanmıştır (p <0,001). cT2 evre hastaların, cT3-T4a evre hastalara kıyasla (%83'e %63, p <0,001) tam yanıtın belirgin şekilde daha yüksek oranlara ulaştığı görülmüştür.

Beş yılda ve 10 yılda kurtarma sistektomi riski sırasıyla %29 ve %31 olarak saptanmıştır. Hastalığa özgü sağkalım oranları sırasıyla 5 yıllık, 10 yıllık ve 15 yıllık %66, %59 ve %56 olarak saptanmıştır. Bu oranlar cT2 evre hastalıkta %74, %66 ve %60, cT3-T4a evre hastalık için %50, %45 ve %45 olarak bulunmuştur. Genel sağkalım oranları 5 yıllık, 10 yıllık ve 15 yıllık ise %57, %39 ve %25 olarak bulunmuştur.

Tedavi yıllara göre 3 döneme (1986-1995, 1996-2004 ve 2005-2013) bölündüğünde, tam yanıt oranı %66'dan %88'e yükselmiştir. Bu dönemlere de 5 yıllık genel sağkalım, sırasıyla %53, %53 ve %75 iken, 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları %60, %64 ve %84 olarak saptanmıştır. Hastalar için kurtarma sistektomisinin 5 yıllık riskleri sırasıyla; %42, %21 ve %16 olarak tespit edilmiştir. Ancak yazarlar son dönemde tedavi edilen hastaların, daha yaşlı, cT2 hastalık oranları daha yüksek, komplet TURBT oranlarının daha yüksek ve hastalarda hidronefrozun daha az saptandığına dikkat çekmektedir.

Neoadjuvan kemoterapiyi takiben 6 hastada tedaviye bağlı ölüm (hematolojik/bulaşıcı [örn., Nötropenik ateş] ve RC sonrası postoperatif dönemde bir kardiyopulmoner arrest) saptanmıştır. Bir hastada tedaviye bağlı toksisite (kalıcı hematüri ile birlikte radyasyon sistiti) için sistektomi yapılmıştır.

Genel sağkalım (OS) için yapılan çok değişkenli analizlerde; tanı anında ileri yaş, klinik T2 evre hastalık, kemoradyasyona tam yanıt, hidronefroz varlığı ve CIS varlığı genel sağkalım için prediktör olarak

saptanmıştır. Hastalığa özgü sağkalım (DSS) için yapılan çok değişkenli analizlerde ise; kemoradyasyona tam yanıt, klinik T2 evre hastalık ve CIS varlığı istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizlerde neoadjuvan metotreksat, cisplatin ve vinblastin kemoterapisinin iki siklus verilmesinin ya da adjuvan kemoterapi kullanımının OS veya DSS ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. Benzer şekilde, eşzamanlı sisplatin/5-florourasil, sisplatin/paclitaxel veya tek başına paclitaxel ile DSS veya OS arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Ayrı çok değişkenli bir modelde kemoradyasyona tam cevap, komplet TURBT ve hidronefroz varlığı mesanenin korunduğu DSS'nin iyileşmesiyle ilişkilendirilmiştir.

Çalışmayla TMT ile tedavi edilen büyük hasta kohortunda %70'ten fazla olasılıkla mesane korunarak uzun süreli olumlu DSS ve OS oranları olduğunu ortaya koyulmuştur.

Sonuçlar

Çalışma TMT ve RC için benzer uzun vadeli sonuçları göstermekte, iyi seçilmiş kas invazive mesane kanserli hastalarda TMT ile mesane koruyucu yaklaşımı desteklemektedir. Multidisipliner klinikler aracılığıyla hastalarla ortak karar alma süreci bu tedavi stratejisinin daha yaygın kullanımı için kilit önem taşır ve rutin olarak RC'ye alternatif olarak uygun adaylara sunmak mantıklı olacaktır. Gelecekteki çalışmalar, sistemik terapilerin entegrasyonundaki ilerlemeler ve prediktif biyolojik belirteçlerin tanımlanması yoluyla mesane koruyucu yaklaşımı iyileştirmek olmalıdır.

Yorum

Radikal sistektomi kas invaze mesane kanserinde altın standart tedavi olmasına rağmen radikal bir cerrahi olması nedeniyle çeşitli komplikasyonları mevcuttur (1). Ayrıca hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir cerrahi çeşididir (1,2). TMT günümüzde RC'ye alternatif bir tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çeşitli çalışmalar TMT ve RC'nin karşılaştırılabilir onkolojik sonuçları olduğunu bildirmiştir (3,4). Ancak TMT ve RC'yi karşılaştıran tamamlanmış kontrol-lü randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalar retrospektif ve bildirim dayalı datalardan oluşmaktadır.

TMT için ideal adaylar küçük, tek kas invaziv tümör, karsinoma-in-situ (CIS) olmaması, hidronefroz olmaması ve görünür rezidü tümör olmadan tam TURBT olan hastalar olarak tanımlanmıştır (5). Bu kriterleri karşılayan ya da radikal cerrahi tedavi için uygun olmayan hastalarda alternatif bir tedavi seçeneğidir. TMT uzun süreli ve sıkı bir takip gerektirmektedir, bu sebepten hasta seçiminde hasta uyu-mu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Yukarıda tanımlanan TMT kriterlerinin, özellikle TURBT kalitesinin retrospektif verilerle belirlenmesi zordur. Mesane tümörünün komplet rezeksiyonu, onkolojik kontrolün ve TMT başarısının güçlü bir öngörücüsüdür. Komplet TURBT yapılan hastalarda %22 oranında sistektomi gerekirken, inkomplet TURBT ile bu oran %42 olmaktadır ($p < 0,001$) (6).

Bu çalışmada kullanılan RT dozlarının dar bir aralıkta olması nedeniyle (64-66 Gy), TMT'deki radyasyon dozunun yükseltilmesinin etkisi hakkında yorum yapılamamıştır. Günümüzde azalmış toksisiteye sebep olan RT tekniğindeki iyileştirmeler dik-kate alındığında yeni çalışmaların yapılma gereklili-ği ortaya çıkmaktadır.

Çalışmada çok sayıda farklı kemoterapi rejimleri kullanılmıştır ve rejimlerin birbirleri üzerine üstün-lüğü tespit edilememiştir. Son zamanlarda sisplatin bazlı standart tedavi dışında yeni ajanlar da denen-mektedir. Yapılan bir faz II çalışmada radyasyon du-yarlılaştırıcı etkisi nedeniyle hipofraksiyone radyo-terapi ile birlikte gemitabin kullanılmış ve 3 yıllık

kansere özgü sağkalım %82, genel sağkalım %75 olarak saptanmıştır (7). Hoskin ve ark'nın yaptığı çalışmada ise nikotinamid ve karbogen ile hipoksik hücre sensitizasyonu yoluyla 3 yıllık genel sağka-lımda sadece RT uygulanan gruba göre avantaj sağ-lamıştır (%59 ve %46, $p = 0,04$) (8).

TMT, radyoterapi ve kemoterapideki gelişmeler sayesinde invaziv mesane kanserinde gelecek va-deden ve uygun hastalara sunulması gereken bir tedavi alternatifidir.

KAYNAKLAR

1. Lauridsen SV, Tonnesen H, Jensen BT, Neuner B, Thind P, Thom-sen T. Complications and health-related quality of life after robot-assisted versus open radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis of four RCTs. Systematic reviews. 2017;6(1):150.
2. Philip J, Manikandan R, Venugopal S, Desouza J, Javle PM. Orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion after cystectomy--a quality-of-life based comparison. Annals of the Royal College of Surgeons of England. 2009;91(7):565-9.
3. Sabaa MA, El-Gamal OM, Abo-Elenen M, Khanam A. Combined modality treatment with bladder preservation for muscle in-vasive bladder cancer. Urologic oncology. 2010;28(1):14-20.
4. Krause FS, Walter B, Ott OJ, Haberle L, Weiss C, Rodel C, et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radioc-hemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. Anti-cancer research. 2011;31(3):985-90.
5. Chen RC, Shipley WU, Efstathiou JA, Zietman AL. Trimodality bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Net-work : JNCCN. 2013;11(8):952-60.
6. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective blad-der preservation by combined-modality therapy for invasi-ve bladder cancer: the MGH experience. European urology. 2012;61(4):705-11.
7. Choudhury A, Swindell R, Logue JP, Elliott PA, Livsey JE, Wise M, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiot-herapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive blad-der cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(6):733-8.
8. Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM, Saunders MI. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carci-noma. Journal of clinical oncology : official journal of the Ame-rican Society of Clinical Oncology. 2010;28(33):4912-8.

Tekrarlayan Düşük Dereceli Ta Mesane Kanserinde Aktif İzlem Programının Uzun Dönem Onkolojik Sonuçları

Çeviri: Meftun Çulpan

Silopi Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Şırnak

Hernández V, Llorente C, de la Peña E, Pérez-Fernández E, Guijarro A, Sola I Long-term oncological outcomes of an active surveillance program in recurrent low grade Ta bladder cancer.

Urol Oncol. 2016 Apr;34(4):165.e19-23. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.11.005.

Giriş

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin (KİOMK) doğal seyri, takip süresince yüksek nüks ve daha düşük olasılıkla evre progresyonu ile karakterizedir (1). Tümörün klinik özelliklerine bağlı olarak Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Kurumu'nun (EORTC) önerdiği risk hesaplayıcısına göre 5 yıllık nüks oranı bu tümörlerde %30 ile %78 arasında değişmektedir (2). Bu durum da, KİOMK hastalarının takipleri boyunca birçok kez transüretal rezeksiyona maruz kaldıkları anlamına gelmektedir. Üroloji pratiğinde mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu (TUR-

MT) en sık uygulanan cerrahi prosedür olsa da bu uygulama morbiditelere yol açmaktadır (3). Bu hastalar hem perioperatif, hem de uzun dönem komplikasyonlar açısından risk altındadır ve bu durum hastaların yaşam kalitesi üzerine belirgin bir etkiye sahip olmaktadır (4).

Kliniğimiz küçük, tekrarlayan KİOMK'lerinde aktif izlem için 1999 yılından beri süregelen bir protokol uygulamaktadır. İlk deneyimlerimizin sonuçlarını 2009 yılında 64 hasta ve ortalama 38,6 ay takip süresi ile yayınladık (5). Kendi deneyimlerimiz ve diğer yazarlar tarafından bildirilen tecrübeler, bu protokole daha fazla hasta ekleyerek çalışmaya devam etmemizi sağladı (6-8).

Önemli klinik bulguları ile bu makale, bugüne kadar literatürde en geniş hasta sayısına ve en uzun takip süresine sahip güncellenmiş serimizi sunmaktadır. Çalışmanın amacı bu protokolün uzun dönemde onkolojik güvenliğini doğrulamak ve grade, evre progresyonu ile ilişkili muhtemel değişkenleri belirlemektir.

Materyal ve Yöntem

Bu çalışma, bilgilendirilmiş sözlü onam alınarak 1999 - 2014 yılları arasında mesane kanseri aktif izlem protokolüne dahil edilmiş ve elektronik olarak tıbbi kayıtları tutulmuş hastalardan oluşan bir prospektif kohort çalışmasıdır. Bu protokol hastanemizin kurumsal etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

Bu protokole, ilk TUR-MT operasyonunda pTa-T1, G1-2 ürotelyal mesane kanseri saptanan ve takiplerinde sistoskopik görünümü itibarıyla düşük riskli olduğu düşünülen tümör nüksü görülen hastalar dahil edildi.

Nüks tespit edildiğinde hastalara, daha sonra açıklanacak olan kriterlere göre lezyonun ilerlediği görülene kadar ameliyatın ertelenmesi için izlem protokolüne dahil edilmeleri önerildi. Birden fazla nüks görülen hastalarda, lezyonun sistoskopik görünümü daha önce açıklanan dahil edilme kriterlerini karşılıyorsa her seferinde izlem önerildi. Bu nedenle, bir hasta takibi sırasında birden fazla kez izlem protokolüne dahil edilebilir durumdadır ve bunun sonucu olarak çalışmanın bulgularında verilen izlem sayısı çalışmaya dahil edilen hasta sayısından fazladır.

Çalışmanın dahil edilme kriterleri: daha önce histolojik olarak kanıtlanmış pTa-T1, düşük veya orta dereceli (G1-G2, WHO 1973) KİOMK olanlarda sonrasında papiller tümör nüksü görülmesi; 1 cm'den küçük nükslerin olması, 5 tümörden az nüks olması. Hasta seçimi yapılırken komorbiditeler göz önüne alınmadı.

pT1 tümörlü hastalar yalnızca ilk örnekte veya gerekli ise Re-TUR örneğinde kas dokusu mevcut ise çalışmaya dahil edildi. İlk rezeksiyon inkomplet ise, tümör 3 cm'den büyükse veya multipl tümörler varsa, patolog spesmenin kas dokusu içermediğini bildirdi ise pT1 hastalara Re-TUR yapıldı.

Hastalar şu kriterlerden herhangi biri mevcut ise çalışmadan dışlandı: yüksek dereceli tümör (G3), karsinoma in situ (CIS) öyküsü veya pozitif sitoloji sonucu.

Tüm hastalar ilk 2 yıl boyunca her 3-4 ayda bir fleksible sistoskop ile yakın takibe alındı. Bu sü-

reden sonra, her 6 ayda bir sistoskopi ve ultrason dönüşümlü olarak kullanılarak takip yapıldı. İdrar sitolojisi her takip vizitinde yapıldı. Hastalığın özelliklerine bağlı olarak bazı hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce kemo/immünoterapi almış olsalar da hiçbir hastaya aktif izlem protokolü sırasında intravezikal tedavi verilmedi. Tüm patolojik incelemeler 2 deneyimli üropatolog ve sitolog tarafından yapıldı.

Lezyonların sayısı veya büyüklüğünde artış, semptom (çoğunlukla hematurî) ya da aktif izlem sırasında pozitif idrar sitolojisi saptandığında hastalar izlemiden çıkarıldı ve TUR uygulandı.

Bir bulgu olarak izlemin başında ve sonunda derece veya patolojik evre progresyonu değerlendirildi. Derece progresyonu, G1'den G2'ye dönüşüm veya herhangi bir zamanda G3 görülmesi olarak tanımlanırken, evre progresyonu, Ta'dan T1'e progresyon veya herhangi bir zamanda T2 veya daha yüksek evreli tümör saptanması olarak tanımlandı.

Bulgular

Toplamda, 186 hastada 252 aktif izlem periyodu ortanca 6 yıl takip (çeyrekler arası aralık: 4-9,1) ile analiz edildi. Aktif izlem periyodunun sayısı dahil edilen hasta sayısından daha yüksekti, çünkü her hasta takip sırasında birden fazla kez aktif izleme alınma şansına sahipti. Seride 161 erkek, 25 kadın vardı ve yaş ortalaması 66,6 yıl idi (standart sapma (SS) = 11,8)

İzlem öncesi patolojisi TaG1 olan 131 (%51,9), TaG2 olan 54 (%21,4), T1G1 olan 25 (%9,9) ve T1G2 olan 42 (%16,7) hasta vardı. Son TUR-MT operasyonundan nüks saptanıp aktif izlem protokolüne alınana kadar geçen ortalama süre 11,8 ay (SS = 13,4) iken, ilk TUR-MT'den nüks saptanıp aktif izlem protokolüne alınana kadar geçen ortalama süre 24,3 ay (SS = 27,1) idi. Bu hastaların tanısal TUR-MT'deki özellikleri **Tablo 1'de** gösterilmiştir.

Tüm periyotların 203'ünde (%80,6) nüks ve aktif izleme alınma sonrası ortanca 13,4 ay tedavisiz sağkalım ile aktif izlem uygulandı. Bu hastaların %17,1'i

TABLO 1. İlk TUR-MT’de hastaların özellikleri

Değişkenler	N (= 186)
Yaş, yıl	66,6 (11,8) ^a
Cinsiyet (erkek)	161 (% 86,6)
Tümör sayısı (tek)	118 (%63,4)
Boyut (< 3 cm)	132 (%71,0)
Evre	
Ta	124 (%66,7)
T1	62 (%33,3)
Tümör derecesi	
G1	109 (%58,5)
G2	77 (%41,4)
Postoperatif tek doz MMC (evet)	129 (%69,4)
Geçmiş adjuvan tedavi (MMC/BCG)	
MMC	54 (%29)
BCG	26 (%14)
BCG = Bacillus Calmette-Guerin; MMC = mitomisin C.	
^a Veri ortalama olarak verilmiştir.	

(43 hasta) 2, %8,7’si (22 hasta) 3 yıldan fazla tedavisiz aktif izlemde kaldı.

Daha önceki evre ve dereceye göre ortanca kümülatif insidans fonksiyon (CIF) zamanı T1’de 12,6 ay ve Ta’da 12,9 idi ($p = 0,375$). Ortanca CIF zamanı

G1 için 11,4 ay ve G2 için 13,8 ay olarak saptandı ($p = 0,899$).

Takip süresi boyunca 11 (%4,4) kanserle ilişkili olmayan ölüm ve 13 (%5,2) takipten çıkan hasta vardı. Takipten ayrılma nedenleri Tablo 2’de verilmiştir.

Aktif izlem altında 171 (%86,4) izlem protokolünde evre progresyonu ve 157 (%79,3) izlem protokolünde derece progresyonu görülmedi. Hastaların 9’unda (%3,6) G3’e, 6’sında (%2,4) CIS’ya ve 4’ünde T2’ye progresyon izlendi (**Tablo 3**). T2 progresyonu görülen hastaların tümü daha önce T1G2 patolojisi olan ve protokole dahil edildiklerinde 3mm altında tümörü olan hastalardı. Üç hastaya tümör sayısındaki artış (1’inde pozitif sitoloji) saptanması nedeniyle radikal sistektomi önerildi. Diğer hasta protokole uyumsuzluk nedeniyle takipten çıktı. Sistektomi spesmenlerinde 4 hastada pT2G3 tümör saptandı ve bunların 2’sinde lenf nodu tutulumu mevcuttu.

Derece progresyonu ile ilgili tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 4’de gösterilmiştir. İncelenen faktörlerin hiçbirisi evre progresyonu riski ile ilişkili değildi (**Tablo 4**).

TABLO 2. Aktif izlem programından ayrılma nedenleri. Veriler izlem altındaki zamana göre sunulmaktadır

Aktif izlem dışı kalma nedenleri	Aktif izlemde geçen süre					Toplam N, %
	<6 ay	6-12 ay	12-24 ay	24-36 ay	>36 ay	
Lezyon sayısı ya da boyutunda artış	36	47	45	15	13	156 (61,9)
Pozitif sitoloji	4	7	7			18 (7,1)
Artmış sayı/boyut ve pozitif sitoloji	5	6	7	3	1	22 (8,7)
Kanser dışı sebeplerle ölüm		4	6	1		11 (4,4)
Takipten çıkış	2	3	6		2	13 (5,2)
Takip sırasında tümörün artık görülmemesi	4	2		2	1	9 (3,6)
Semptom	1	1	2			4 (1,6)
Hasta isteği	2		1			3 (1,2)

TABLO 3. Aktif izlem periyodundan önce ve sonra histolojik bulgular

Aktif izlem öncesi	Aktif izlem sonrası										
	TaG1	TaG2	T1G1	T1G2	G3	CIS	T0	Tx	T2	NA	Toplam
TaG1	58	20	10	4	2	4	9	7	0	21	131
TaG2	8	13	1	8	1	1	6	8	0	9	54
T1G1	6	2	3	1	0	0	2	3	0	8	25
T1G2	3	4	1	6	6	1	0	2	4	16	42
NA: Hastanın hala aktif izlem altında olması, kanser dışı sebeplerle ölüm, takip kaybı gibi sebeplerle patolojik veri elde edilememiştir.											

TABLO 4. Tek değişkenli analiz

	T evre progresyonu					Tümör derecesi progresyonu				
	Evet	Hayır	OR	%95 GA	P	Evet	Hayır	OR	%95 GA	P
Yaş, y, X ± SS	68,6±12,1	65,1±12	1,03	0,99-1,07	0,182	66,7±11,4	65,3±12,2	1,01	1-1,03	0,043
Cinsiyet, n (%)			0,89	0,31-2,6	0,836			0,71	0,3-1,7	0,442
Erkek	23 (13,5)	148 (86,5)				34 (19,9)	137 (80,1)			
Kadın	4 (14,8)	23 (85,2)				7 (25,9)	20 (74,1)			
Son TUR'dan sonra geçen zaman, ay, X±SS	10,2±8,7	10,3±8,3	1	0,95-1,05	0,941	12±8,5	9,9±8,3	1,03	0,99-1,07	0,156
İlk TUR'dan sonra geçen zaman, ay, X±SS	30,2±31,1	29,5±27,5	1	0,99-1,02	0,907	38,1±31	27,4±26,7	1,01	1-1,03	0,043
Multipl/tek, n (%)			1,17	0,53-2,59	0,701			2,11	1,07-4,16	0,031
Multipl	13 (12,7)	89 (87,3)				14 (14,6)	82 (85,4)			
Tek	14 (14,6)	82 (85,4)				27 (26,5)	75 (73,5)			
Tümör çapı, cm, X ± SS	0,4±0,2	0,4±0,2	0,63	0,1-4,14	0,627	0,4±0,2	0,4±0,2	1,65	0,47-5,76	0,432
Önceki evre, n (%)			1,7	0,55-5,28	0,36			0,6	0,28-1,29	0,186
Ta	23 (14,8)	132 (85,2)				29 (18,7)	126 (81,3)			
T1	4 (9,3)	39 (90,7)				12 (27,9)	31 (72,1)			
Önceki tümör derecesi, n (%)			0,55	0,25-1,25	0,154			1,97	0,89-4,35	0,093
G1	15 (11,7)	113 (88,3)				31 (24,4)	96 (75,6)			
G2	12 (17,1)	58 (82,9)				10 (14,1)	61 (85,9)			
Önceki TUR sayısı	2 (1-3)	2 (1-3)	0,95	0,78-1,15	0,576	2 (1-4)	2 (1-3)	1,15	1,01-1,3	0,037

Tartışma ve Sonuç

Son 2 dekat boyunca düşük riskli ürolojik kanserlerde aktif izlem uygulamaları oldukça artış göstermiştir. Son 10 yılda aktif izlem küçük, düşük riskli mesane kanserlerinde de denenmiş ve kısa dönem takiplerde güvenli onkolojik sonuçlar bildirilmiştir (5, 8).

Bu yazıda 6,8 yıl ortalama takip süresi ve katı dahil edilme kriterleri ile küçük, düşük dereceli mesane kanserinde aktif izlemin sonuçları verilmiştir ve sonuç olarak progresyon oranının oldukça düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Toplamda 4 hastada T2 evreye progresyon görülmüş ve bu hastaların tamamının öncesinde T1G2 patolojiye sahip olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında da protokol değiştirilmiş ve T1 hastalar bundan böyle bu protokole dahil edilmemiştir. Bunun yanında erken nüks de kötü prognozu gösterebileceğinden bu protokol için bir dışlama kriteri olarak düşünülmelidir.

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından ilki aktif izleme katılan hastaların %21,4'ünde takipten kayıp ya da hala izlem altında olması gibi sebeplerle histolojinin bilinmemesidir. Bir diğer kısıtlılık ise randomizasyon yapılmamış olmasıdır ki bu durum çalışmada sunulan verilerin doğrulanması için randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Yine çalışmanın dizaynı nedeniyle bir hastanın yaşamı boyunca bu izlem protokolüne katılarak kaç TUR operasyonun önlenebileceği hesaplanamamaktadır. Son olarak TUR operasyonu ertelenen bu hastalarda tümör ile birlikte yaşama fikrinin getirdiği anksiyete objektif verilerle ölçülmemiştir.

Sonuç olarak nükseden KiOMK olan seçilmiş bir grup hastada aktif izlem uygulaması onkolojik olarak güvenle kullanılabilir. Ancak T1 hastalık öyküsü olanlar çok küçük nüksler tespit edildiğinde dahi bu protokole dahil edilmemelidir.

Yorum

Fazladan tedavinin muhtemel komplikasyonlarından kaçınmak amacıyla düşük riskli prostat kanserinde standart olarak kullanılan ve diğer bazı ürolojik kanserlerde de kullanım alanı bulan aktif izlem mesane kanserinde de kullanılabilir mi?(9) Yazarlar sunulan makalede kriterleri daha önce belirtilen 186 düşük riskli mesane kanseri hastasında 252 aktif izlem periyodunu incelemiş ve bu hastaların %86,4'ünün evre, %79,3'ünün tümör derecesi progresyonu göstermediğini saptamıştır. Ortanca 6 yıllık takipte 4 hastada T2 evreye progresyon görülmüş ve sistektomi uygulanan hastaların 2'sinde lenf nodu pozitifliği saptanmıştır. Bu bulgular eşliğinde dikkatle seçilmiş düşük riskli mesane kanseri hastalarında aktif izlemin uygulanabileceği savunulmuştur. Bilindiği gibi KİOMK 5 yıl içerisinde %31–78 gibi geniş bir ihtimal aralığında nüks edebilen ve %0,8–45 aralığında progresyon gösteren bir kanser türüdür (10). Bu kadar geniş aralıkta risk hesaplamaları bile bize ne kadar heterojen bir kanser türü ile uğraştığımızı göstermektedir. Yapılan kaliteli bir TUR bize tümörün evresi, derecesi, büyüklüğü, sayısı ve eşlik eden CIS varlığı gibi prognostik faktörleri belirlemeyi ve elbette ki optimal tedaviyi sağlamaktadır. Literatüre göre de mesane kanserinde yaşanan nükslerin birçoğunun ilk yapılan TUR'un eksik yapılmasına ya da flat lezyonların atlanmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (10). Mesane kanseri tedavisinde bu kadar önemli bir yeri olan TUR'un ve böylece operasyonun bize getirisi olan tedavi ve prognostik belirteçlerin elde edilmesi şansının atlanıp yerine yalnızca sistoskopik görüntü ile düşük riskli olduğu karar verilen lezyonların izlenmesi ile bazı klinik önemli tümörlerin atlanabileceği ve doğru risk

değerlendirmesinin yapılamayacağı mutlaka akılda tutulmalıdır. Düşük riskli dahi olsa KİOMK'nde doğru evreleme, titiz ve sıkı bir takip anahtar noktalardır. Bu bilgiler ışığında kanımca KİOMK'da aktif izlem mevcut literatür bilgileri ile tereddütte yaklaşılması gereken bir yöntemdir. Bu konuda daha geniş serilerle randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Sylvester RJ, Meijden APM Van Der, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables : A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *Eur Urol*. 2006;49:466–77.
3. Snyder C, Harlan L, Knopf K, Potosky A, Kaplan R. Patterns of care for the treatment of bladder cancer. *J Urol*. 2003;169(5):1697–701.
4. Collado a, Chéchile GE, Salvador J, Vicente J. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol*. 2000;164(5):1529–32.
5. Hernández V, Alvarez M, Peña E de la, Amaruch N, Martín MD, de la Morena JM, et al. Safety of Active Surveillance Program for Recurrent Nonmuscle-invasive Bladder Carcinoma. *Urology*. 2009;73(6):1306–10.
6. Soloway MS, Bruck DS, Kim SS. Expectant management of small, recurrent, noninvasive papillary bladder tumors. *J Urol*. 2003;170(2 Pt 1):438–41.
7. Pruthi RS, Baldwin N, Bhalani V, Wallen EM. Conservative management of low risk superficial bladder tumors. *J Urol*. 2008;179(1):87–90.
8. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, Katz R, Shapiro A. Watchful Waiting Policy in Recurrent Ta G1 Bladder Tumors. *Eur Urol*. 2006;49:303–7.
9. 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):618–29.
10. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol*. 2017;71(3):447–61.

Mesane Kanseri İzleminde Tanısal Keskinliği Artırılmış mRNA Bazlı Güncel İdrar Testi

Çeviri: İsmail Ulus

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Pichler R, Fritz J, Tulchiner G, Klinglmair G, Soleiman A, Horninger W, Klocker H, Heidegger I. Increased accuracy of a novel mRNA-based urine test for bladder cancer surveillance. BJU Int. 2018 Jan;121(1):29-37. doi: 10.1111/bju.14019.

Giriş

Mesane kanseri ürolojik kanserler içerisinde 2. sıklıkta olup, 2012 yılında tüm dünyada 430.000 yeni hastaya tanı konulduğu düşünülmektedir (1). İlk tanı anında vakaların %70-75'i mukoza ve submukozaya sınırlı KiOMK'dir (2). Komplet rezeksiyon uygulansa dahi tanıyı takiben ilk 1 yıl içerisinde %15-%61, ilk 5 yıl içerisinde %31-%78 nüks görülebilmektedir (3-5). KiOMK'lerinde farklı prognoz ve klinik davranışların, pleiotropik moleküler temelde geniş ve heterojen tümör spektrumundan kaynaklandığı düşünülmektedir (6).

Genel bir bilgi olarak sitoloji yüksek dereceli tümörlerde yüksek duyarlılığa sahipken, düşük dereceli tümörlerde düşük özgüllüğe (%16) sahip olduğu bilinmektedir (7,8). Paris klasifikasyonu kullanılması durumunda dahi düşük olan duyarlılık, gözlemciler arası değişkenlik nedeniyle %21 ile %53 gibi büyük farklılıklar gösterebilmektedir (9). Geçmişten günümüze mesane kanseri nüks tespitinde, sistoskopi ve sitolojinin yerini alması veya bu tetkiklerin sayısını azaltması beklenen birçok üriner moleküler belirteç ortaya konulmuştur (10,11). Bu belirteçlerin büyük bir bölümü sitolojiden daha yüksek duyarlılığa sahipken özgüllükleri daha düşüktür (4,10,11).

Xpert BC Monitor, real-time-PCR ile idrarda 5 farklı hedef mRNA düzeyini ölçmektedir. Xpert BC Monitor ile örneğin işlenmesi, nükleik asit amplifikasyonu ve hedef sekansların belirlenmesi otomatize ve entegre edilmektedir. Örneğin hazırlanması 2 dakikadan daha az zaman alırken, toplam PCR zamanı yaklaşık 90 dakika sürmektedir.

Bu prospektif çalışma ile KİOMK takibinde, Xpert BC Monitor'ün uygulanabilirliği ve tanısal etkinliği, sitoloji ile kıyaslanmak suretiyle ilk kez değerlendirilmiştir.

Materyal ve Yöntem

Yerel etik kurulu onayını takiben kliniğimizde KİOMK tanısı ile takip edilen hastalar, Ocak 2017 - Temmuz 2017 arasında prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Takipte altın standart olarak sistoskopi ve sitoloji kombinasyonu uygulandı. Kontrol sıklığı ve üst üriner sistem görüntülemeleri mevcut Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarına göre belirlendi (4). İdrar sitoloji incelemesi Paris klasifikasyonuna göre yapıldı (12,13).

Xpert BC Monitor testi idrar örneğinin Xpert Urine Transport Reagent Kit'de toplanmasını takiben, 1 saat içerisinde tek kullanımlık kartuşa aktararak yapıldı. Bu kartuş örneğin hazırlanması ve PCR işlemi için gereken tüm reaktanları içermektedir. Otomatik örnek hazırlanması; hücrelerin bir filtre üzerinde yakalanması, sonikasyon (ses dalgası) ile hücre lizisi, açığa çıkan nükleik asitlerin PCR reaktanları ile birleşmesi, reaksiyon çemberine aktarım ve multiplex PCR aşamalarından oluşmaktaydı. PCR işleminin başlangıcında GeneXpert Instrument System ile çekirdek rehidrasyonu, kartuş içerisine reaksiyon tüpü dolumu, prob bütünlüğü ve boya stabilitesi prob-lardan gelen floresans sinyaller ölçülerek monitörize edildi. Her kartuşta örnek ilişkili PCR inhibisyonu sağlayan Cepheid Internal Control bulunmaktaydı. Kalitatif test, linear discriminant analysis ile 'pozitif' veya 'negatif' sonuç vermektedir. Eksternal kontrol, düşük pozitif kontroller (hedef sekans taşıyan sentetik RNA) ve negatif kontroller (yalnızca endojen kontrol ABL1 sekansı taşıyan sentetik RNA) ile yapıldı.

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 22 kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ (two-tailed) olarak kabul edildi. Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler hesaplandı. AUC için DeLong metodu ile %95 güven aralığı, diğer parametreler için exact binominal güven aralığı hesaplandı.

Duyarlılık ve özgüllük McNemar testi ile kıyaslandı. Pozitif ve negatif prediktif değerler generalize skor istatistik testi ile kıyaslandı (14). Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi çizildi ve AUC hesaplanarak, istatistiksel anlamlılık için Mann-Whitney-U testi ile kontrol edildi.

Bulgular

KİOMK tanısı ile takip edilen toplam 140 (ortalama yaş: 71; yaş aralığı: 31-91) hastadan 155 idrar örneği prospektif olarak elde edildi. Negatif ABL1 sinyaline bağlı 15 (%10,7) hastada geçersiz sonuç elde edildi ve Xpert BC Monitor tekrar edildi. Hastalardan 78'i (%55,7) primer tümör rezeksiyonu sonrası, 62'si (%44,3) rekürren hastalık sonrası çalışmaya dahil edildi. Rekürren olan hastaların 37'si (%59,7) daha öncesinde tek nüksü olan hastalardı.

Takipte 43 (%30,7) hastada yeni tümör nüksü saptandı. Histopatolojik ve demografik veriler **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Xpert BC Monitor duyarlılık (%84 vs %33, $p < 0,001$) ve negatif prediktif değer (%93 vs %76, $p < 0,001$) açısından mesane yıkama sitolojisine istatistiksel anlamlı üstün bulunurken; özgüllük (%91 vs %94, $p = 0,41$) açısından üstünlük saptanmadı (**Tablo 2**). Xpert BC Monitor, işeme sitolojisi, mesane yıkama sitolojisi ve kombinasyonları farklı demografik ve tümör karakteristiği alt gruplarında analiz edildi. Histolojik yüksek dereceli hastalarda Xpert BC Monitor duyarlılığı mesane yıkama sitolojisine göre belirgin olarak üstün bulunurken (%100 vs %83); düşük dereceli tümörler (%77 vs %13), evre Ta tümörler (%82 vs %21), soliter tümörler (%68 vs %18) ve < 3 cm tümörlerde (%75 vs %29) de istatistiksel anlamlı üstünlük saptanmadı. Her 3 testin birbirlerine kıyasla tanısal etkinlik değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

ROC eğrisi analizlerinde Xpert BC Monitor'ün (AUC=0,87, %95 CI: 0,80-0,94, $p < 0,001$) mesane yıkama sitolojisi (AUC=0,63, %95 CI: 0,53-0,74, $p = 0,013$) ve işeme sitolojisine (AUC=0,55, %95 CI: 0,44-0,65, $p = 0,38$) tanısal üstünlüğü doğrulandı. Xpert BC Monitor'ün yıkama sitolojisi ile kombine edilmesi, Xpert BC Monitor'ün tek başına gösterdi-

TABLO 1. Tanımlayıcı ve histopatolojik özellikler

		Primer Tümör (n=140) n(%)	Rekürren Tümör (n=43) n(%)
Yaş	≤65	36 (25,7)	9 (20,9)
	>65	104 (74,3)	34 (79,1)
Cinsiyet	Kadın	34 (24,3)	7 (16,3)
	Erkek	106 (75,7)	36 (83,7)
Tümör Sayısı	Tek	72 (51,4)	22 (53,7)
	Multipl	68 (48,6)	19 (46,3)
Tümör Boyutu	<3 cm	112 (80)	28 (68,3)
	≥3 cm	22 (20)	13 (31,7)
Evre	Ta	110 (78,6)	33 (76,7)
	Tis	8 (5,7)	2 (4,7)
	T1	22 (15,7)	6 (14,0)
	>T1	0	2 (4,7)
Derece	Düşük	97 (69,3)	31 (72,1)
	Yüksek	43 (30,7)	12 (27,9)
Rekürrens sayısı	0	78 (55,7)	27 (62,8)
	1	37 (26,4)	11 (25,6)
	2	20 (14,3)	4 (9,3)
	3	5 (3,6)	1 (2,3)
İntravezikal Tedavi	Yok	81 (57,9)	33 (76,7)
	BCG	33 (23,6)	3 (7,0)
	MMC	26 (18,6)	7 (16,3)

TABLO 2. Xpert BC Monitor tek başına ve sitoloji ile kombine performans değerlendirilmesi

	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
Xpert BC Monitor vs İşeme sitolojisi	<0,001	0,003	0,05	<0,001
Xpert BC Monitor vs Mesane yıkama sitolojisi	<0,001	0,41	0,35	<0,001
Xpert BC Monitor vs Xpert/Yıkama sitolojisi	1,00	0,025	0,02	0,078
İşeme sitolojisi vs Yıkama sitolojisi	0,002	0,014	0,034	0,014

ği tanısal keskinliği artırmamaktadır (AUC: 0,85 vs 0,87).

Tartışma

Sitoloji yüksek dereceli tümörlerde sistoskopi ile birlikte yaygın bir tanı aracı olarak kullanılmaktaysa da düşük dereceli tümörlerde duyarlılığının düşük olduğu bilinmektedir (7, 8). Ayrıca patolog bağımlı subjektif yorumlar, yetersiz hacim/sellülarite nede-

niyle uygun olmayan spesimen, 'atipik' kavramı ile ilgili konsensusun ve çeşitli sınıflamalar için validasyonun olmayışı çeşitli sınıflandırma sistemlerinde sitolojinin performansını değiştirmektedir (15, 16). Bu problemleri göz önünde bulundurarak bir araya gelen Paris Çalışma Grubu yeniden tanımlanan tanı kategorileri ile sitoloji raporlama sistemini standardize etmeye çalışmıştır (12). Bu sınıflamada da düşük dereceli tümörler için NPV %57-67 ve duyarlılık %21-53 arasında değişmektedir (9).

Bir kısmı FDA tarafından kabul edilen alternatif testler geliştirilmişse de hematüri ile başvuran primer mesane tümörlü hastaların tespiti ve yüksek dereceli hastaların takibi için yüksek duyarlılık ile sitoloji halen değerli bir tanı aracıdır (17). BTA ve nmp-22 gibi protein bazlı belirteçler düşük dereceli tümörlerde sitolojiye göre daha duyarlı iken genel olarak özgüllükleri daha düşüktür (18). Beraberinde bu testler hematüri, nefrolityazis, inflamasyon ve intravezikal instillasyonlardan etkilenmekte ve yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (19, 20).

Mesane kanseri tanı ve takibinde umut vadeden bir diğer genetik test Cxbladder Monitor beş farklı mRNA hedefi tespit ederek, 803 hastanın dahil edildiği çalışmada sitoloji ile kıyaslanmış ve %91'lik duyarlılık, %96'lık negatif prediktif değerlere ulaşılmıştır (21). Bu test evre Ta, düşük dereceli hastalıkta %86'lık duyarlılığa ulaşırken, mikrohematüri nedeniyle tetkik edilen hastalarda sistoskopi ve BT görüntüleme sıklığını da azaltmıştır (22, 23).

Mengual ve ark. 2010 yılında, 14 gen ekspresyonunu içeren yeni bir panel raporlamışlardır. ANXA10, AHNK2, CTSE, CRH, IGF2, KLF9, KRT20, MAGEA3, POSTN, PPP1R14D, SLC1A6, TERT + ASAM ve MCM10 ekspresyonlarını belirleyen bu panel, düşük ve yüksek dereceli mesane kanserleri için sırasıyla %80 ve %93'lük duyarlılık oranlarına ulaşabilmişlerdir (24). Xpert BC Monitor için Mengual panelinde bulunan 3 test (ANXA10, CRH, IGF2) yanında ABL1 ve UPK1B gen ekspresyonları da incelenmiştir.

Bu çalışma ile Xpert BC Monitor sitoloji ile kıyaslanarak mesane kanseri tespitinde yüksek duyarlılık (%84 vs %33) ve özgüllük (%93 vs %76) oranlarına ulaşmıştır. Xpert BC Monitor düşük dereceli (%77 vs %13) ve Ta (%82 vs %21) tümörlerde de sitolojiye kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Yüksek dereceli tümörlerin tümü Xpert BC Monitor ile tespit edilirken bu tümörlerin %83'ü sitoloji ile bulunabilmiştir. Çalışmamızın sonuçları 255 mesane kanseri hastasında Xpert BC Monitor'ün etkinliğini inceleyen ve sonuçlarını EAU 2017 kongresinde sunan Van Valenberg ve ark. ile benzerdir (25).

Xpert BC Monitor'ün avantajları; otomatik oluşu, kolay taşınması, kısa preparat hazırlama süresi, tek kullanımlık disposable kartuşlar, PCR işlemini entegre ve otomatize eden GeneXpert sistemi ve yüksek standartlı örnek kalite kontrolüdür. Majör limitasyonlardan biri mRNA bazlı diğer testlerde olduğu gibi idrardan yeterli yüksek kalite mRNA elde edilmesinin zor oluşudur. Bu zorluğu aşmak için pozitif ABL1 sinyali ile testin geçerli bir sonuca sahip olup olmadığı denetlenmektedir. mRNA bazlı testler çok değişken fiyat aralığına sahip olup, Xpert BC Monitor'ün hasta başı maliyeti yaklaşık 150 Euro'dur ve bu fiyatın kullanımının yaygınlaşması ile azalması beklenmektedir.

Yorum

Xpert BC Monitor'ün altın standart sitoloji ile ilk kez kıyaslandığı bu çalışma, sonuçları ile yüksek derece tümörlerin yanında evre Ta ve düşük dereceli tümörlerin tespiti için de umut vericidir. Bu testin değerlendirildiği farklı çalışmalara olan ihtiyacın yanında benzer şekilde mesane kanseri tespitinde genetik belirteçleri değerlendiren farklı panellerin bir arada incelendiği ve konvansiyonel yöntemler ile etkinliğinin kıyaslandığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol*. 2017 Jan;71(1):96-108.
2. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):234-41.
3. Van Lingen AV, Witjes JA. Current intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Oct;13(10):1371-85.
4. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol*. 2017 Mar;71(3):447-461.
5. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006 Mar;49(3):466-5; discussion 475-7.
6. Kassouf W, Traboulsi SL, Schmitz-Dräger B, et al. Follow-up in non-muscle-invasive bladder cancer-International Bladder Cancer Network recommendations. *Urol Oncol*. 2016 Oct;34(10):460-8.
7. 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 Feb;33(2):66.e25-31.
8. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol*. 2009 Jun;22 Suppl 2:S53-9.
 9. McCroskey Z, Pambuccian SE, Kleithers S, et al. Accuracy and interobserver variability of the cytologic diagnosis of low-grade urothelial carcinoma in instrumented urinary tract cytology specimens. *Am J Clin Pathol*. 2015 Dec;144(6):902-8.
 10. Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Karakiewicz PI, Lotan Y, Shariat SF. Urine markers for detection and surveillance of bladder cancer. *Urol Oncol*. 2014 Apr;32(3):222-9.
 11. Tilki D, Burger M, Dalbagni G, et al. Urine markers for detection and surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2011 Sep;60(3):484-92.
 12. Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz Daniel FI, eds. *The Paris System for Reporting Urinary Cytology*. New York: Springer; 2016.
 13. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, et al. *The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology*. *Adv Anat Pathol*. 2016 Jul;23(4):193-201.
 14. Leisenring W, Alonzo T, Pepe MS. Comparisons of predictive values of binary medical diagnostic tests for paired designs. *Biometrics*. 2000 Jun;56(2):345-51.
 15. VandenBussche CJ, Rosenthal DL, Olson MT. Adequacy in voided urine cytology specimens: The role of volume and a repeat void upon predictive values for high-grade urothelial carcinoma. *Cancer Cytopathol*. 2016 Mar;124(3):174-80.
 16. Owens CL, Vandenbussche CJ, Burroughs FH, Rosenthal DL. A review of reporting systems and terminology for urine cytology. *Cancer Cytopathol*. 2013 Jan;121(1):9-14.
 17. 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 Jun;169(6):1975-82.
 18. Konety B, Lotan Y. Urothelial bladder cancer: biomarkers for detection and screening. *BJU Int*. 2008 Nov;102(9 Pt B):1234-41.
 19. Oge O, Atsu N, Sahin A, et al. Comparison of BTA stat and NMP22 tests in the detection of bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 349-51.
 20. Raitanen M, Hellström, Marttila T, et al. Effect of intravesical instillations on the human complement factor H related protein (BTA stat) test. *Eur Urol* 2001; 40: 422-6.
 21. Lotan Y, O'Sullivan, Raman JD, et al. Clinical comparison of noninvasive urine tests for ruling out recurrent urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2017 Mar 30. pii: S1078-1439(17)30108-4.
 22. Kavalieris L, O'Sullivan P, Frampton C, et al. Performance Characteristics of a Multigene Urine Biomarker Test for Monitoring for Recurrent Urothelial Carcinoma in a Multicenter Study. *J Urol*. 2016 Dec 14. pii: S0022-5347(16)31930-9.
 23. Darling D, Luxmanan C, O'Sullivan P, Lough T, Suttie J. Clinical Utility of Cxbladder for the Diagnosis of Urothelial Carcinoma. *Adv Ther*. 2017 Mar 24.
 24. Mengual L, Burset M, Ribal MJ, et al. Gene expression signature in urine for diagnosing and assessing aggressiveness of bladder urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2010 May 1;16(9):2624-33.
 25. Van Valenberg FJP, Bridge JA, Mayne D, et al. 119 – Performance characteristics of a mRNA-based urine test for the detection of bladder cancer recurrence. *European Urology Supplements*, Volume 16, Issue 3, Pages e193-e194.