



Ürolojik Onkoloji Bülteni

ÜROTELYAL KANSELER

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

Bülent Akduman

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

CİLT 4

SAYI 1

2020

Haziran

Yayınevi

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

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



Ürolojik Onkoloji Bülteni



ÜROTELYAL KANSELER

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 - Ürotelyal Kanseler” 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.

“Ürolojik Onkoloji Bülteni - Ürotelyal Kanseler,” Prof. Dr. Sakıp Erturhan editörlüğünde hazırlanmış olup on altı bölümden oluşmaktadır. Bülteneye 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 elektronik versiyonlarıda oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur. Saygılarımızla.

Dr. Ateş KADIOĞLU

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Faruk YAĞCI

Türk Üroloji Derneği Başkanı



Ürolojik Onkoloji Bülteni



ÜROTELYAL KANSELER

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Üroloji Derneği bünyesinde faaliyet gösteren Türk Üroloji Akademisi Üroonkoloji çalışma grubu tarafından yayınlanan Ürolojik Onkoloji Bülteni, "Ürotelyal Kanseler" konulu sayısını sizlerle buluşturduğumuz için büyük mutluluk duymaktayız. Bu sayımızın içeriğini üst üriner sistem ürotelyal kanseleri ve mesane kanseleri oluşturmuştur.

Operatif teknik bölümümüzde "Laparoskopik nefroüretrektomi + mesaneden cuff eksizyonunun" anlatıldı. Derleme bölümümüzde ise; "Üst Üriner Sistem Ürotelyal Tümörlerde Endoskopik Yaklaşımlar", "Kasa İnvazive Mesane Kanselerinde Mesane Koruyucu Yaklaşımlar" ve "Kasa İnvazive Mesane Kanselerinde Neoadjuvan ve Adjuvan Kemoterapiler" gibi ilgi çekici olduğunu düşündüğümüz 7 makale yer aldı.

Ürotelyal Kanseler 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 Bülteni Sorumlusu

Prof. Dr. Bülent AKDUMAN
TÜAK Üroonkoloji Sekreteri



Ürolojik Onkoloji Bülteni



ÜROTELYAL KANSELER

İÇİNDEKİLER

Operatif Teknik

1. Laparoskopik Radikal Nefroüretrektomi ve Mesane Kaf Eksizyonu 1
Yiğit Akın, Osman Köse

Derlemeler

2. Üst Üriner Sistem Ürotelyal Tümörlerde Endoskopik Yaklaşım ve Sonuçları 7
Rasim Güzel, Orhan Koca, M. İhsan Karaman
3. Mesane Ürotelyal Kanserde Varyant Histoloji ve Klinik Önemi 11
Sedat Soyupek
4. Kasa İnvaze Olmayan Ürotelyal Kanserde İntravezikal Tedavi Yaklaşımları 20
Fikret Halis, Deniz Gül, Hacı İbrahim Çimen
5. Kasa İnvazive Mesane Kanselerinde Mesane Koruyucu Yaklaşımlar 29
Mehmet Çağlar Çakıcı, Asif Yıldırım
6. Kasa İnvaze Mesane Kanselerinde Neoadjuvan ve Adjuvan Kemoterapiler 37
H. Cihan Demirel
7. Kasa İnvaze Mesane Kanselerinde Adjuvan ve Neoadjuvan Radyoterapi 45
Ozan Cem Güler, Cem Önal
8. Radikal Sistektomide Açık ve Robotik Yöntemlerde Gözlenen Komplikasyonların Karşılaştırılması 50
Sakıp Erturhan

Makale Özetleri

9. Radikal Sistektomi Yapılan Mesane Kanseri Hastalarında Sınırlı Lenf Nodu Diseksiyonuna Karşı Genişletilmiş Lenf Nodu Diseksiyonu: Sağkalım Sonuçları-Prospektif, Randomize Çalışma
Çeviri: Mehmet Solakhan

54

Laparoskopik Radikal Nefroüretrektomi ve Mesane Kaf Eksizyonu

Yiğit Akın, Osman Köse

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

Üst Üriner sistem ürotelyal tümörleri tüm ürolojik kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (1). Balkan ülkelerinde daha sık görülmekle birlikte bütün içmek etiolojide en önemli risk faktörüdür. Bu hastalığın tedavi sürecinde "radikal nefroüretrektomi" en etkili tedavi basamağını oluşturmaktadır. Günümüz endoüroloji alanındaki gelişmeler sayesinde laparoskopik ve robotik yardımcı laparoskopik yöntemler bu hastalığın cerrahi tedavisinde gelişmiş kliniklerde standart minimal invaziv cerrahi tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (2,3). Şimdiye kadar literatürde yayınlanan açık cerrahi ve minimal invaziv endoürolojik yöntemler arasında onkolojik açıdan istatistiksel ve klinik farklılıklar saptanmamıştır (4). Kısaca cerrahi teknik olarak böbreğin onkolojik prensiplere uygun olarak gerota fasyası ile birlikte, üreterin tamamının çıkartılması ve tespit edildiğinde lenf nodlarının çıkartılmasını içermektedir (5, 6). Üreterin çıkartılması için birçok metod tarif edilmesine karşın bu yöntemlerin sonuçları arasında onkolojik veya fonksiyonel farklılıklar belirlenememiştir (6).

Kısa bilgilerin ardından, bu yazımızda, laparoskopik radikal nefroüretrektomi ve laparoskopik

olarak mesane kaf eksizyon tekniğimizi tarif etmeyi amaçladık.

Günümüzde laparoskopik radikal nefroüretrektomi (LRNÜ), transperitoneal, retroperitoneal ve el yardımcı laparoskopik olarak yapılabilmektedir. Mesane kafının laparoskopik olarak çıkartılmasını da tarif edeceğimizden dolayı, transperitoneal LRNÜ tarif edilecektir.

LRNÜ genel kontrendikasyonları laparoskopinin kontrendikasyonlarını içermektedir; peritonit, hematoperitonetum/hematoretroperitoneum, karında asit, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, ileri derece kalp yetmezlikleri, düzeltilemeyen koagülasyon bozukluklarını içermektedir.

Klinik pratiğimizde, operasyon kararı verilen hastalarımızı operasyon sabahı kliniğimize bir gün önceden aç kalacak şekilde kabul edip operasyon hazırlıklarını yapmaktayız. Operasyon sabahı barsak temizliği, hasta yatağına operasyon beklemeye geçtiğinde orta basınçlı, kasığa kadar uzanana varis çorabı giydirmektedir. Uygun damar yolu açılması sonrasında hastayı operasyon salonuna kabul etmekteyiz.

Operasyon salonunda her ne kadar laparoskopik operasyon planlansa (**Resim-1**) da açık cerrahi



Resim 1. Laparoskopik cerrahi setlerin yerleşimi görülmektedir.

setlerimizi mutlaka operasyonumuzun herhangi bir aşamasında gerekli olabilir düşüncesi ile hazır tutmaktayız.

Güncel cerrahi tekniğimizde hastamıza önce sistoskopi/gereğinde transüretral mesane tümör rezeksiyonu yapmaktayız. Buradaki amacımız operasyon öncesi tanı anında gözden kaçabilecek herhangi bir mesane tümörünün atlamamak içindir. Hastamıza transperitoeal LRNÜ yapılacak ise mesane kaf eksizyonunu da laparoskopik olarak hastamıza ilk LRNÜ için verilen pozisyonunu değiştirmeden yapmaktayız.

Laparoskopik Transperitoneal Radikal Nefroüretrektomi ve Mesane Kaf Eksizyonu

Laparoskopik Transperitoneal Radikal Nefrektomi

Genel anestezi altında, öncelikle operasyon sonrası devamlı mesane irrigasyonuna ihtiyaç olabileceği için 20f 3 yollu foley sonda takılır. Ardından opere edilecek böbrek tarafı yukarı gelecek şekilde, hastaya 60 derece yan pozisyon verilir (**Resim- 2**). Aynı taraf kol karşıda sabit edilir. Daha sonra masa orta hattan kırılır ve masanın ayak ucu hafif yukarı kal-



Resim 2. Hastaya pozisyon verilmesi. Opere edilecek taraf yukarı gelecek şekilde 60 derece yan pozisyon verilmektedir.

dırılır. Pozisyon verilmesi sırasında ve operasyona başlamadan önce hastamızın eklem bölgelerine ve bası altında kalan yerlerine silikon yastıklar konularak desteklenmektedir. Ardından steril saha izolasyonu sağlanır ve steril örtüler ile operasyon sahasına uyan laparoskopik trokarların yerleştirileceği alanlar açıkta bırakılır. Ardından laparoskopik cerrahi ekipman tüm operasyon ekibi ile iş birliği içinde dikkat ile hazırlanır. Biz tüm kabloların aynı yönden gelmesine olanak sağlayarak şekilde bir operasyon saha düzeni sağlamaktayız. Bu sayede operasyon sırasında kablo karışıklığı daha az yaşanabilir düşüncesindeyiz.

LRNÜ için trokar yerleşimi **Resim-3**'de görülmektedir. Klinik pratiğimizde laparoskopik optik için 10 mm'lik trokar; mid-klaviküler hattın iz düşümünde umblikusun üzerindeki rektus kasının laterali-ne Hasson tekniği kullanarak açık olarak yerleştirmektediriz. LRNÜ sonrası mesane kaf eksizyonu da amaçladığımızdan umblikus seviyesinde veya bu seviyeye yakın trokar yerleşimi operasyonun devamında bize yardımcı olacaktır. Ardından pnömo-peritoneum oluşturulur. Gaz basıncının 12-14 mmHg arasında gaz gidiş hızını 4 ml/sn olarak tutmaktayız. Ardından dominant el tarafına, optik trokardan yaklaşık 4 parmak uzaklığa 10 mm'lik çalışma trokarı, diğer el tarafına ise yine optik trokardan 4 parmak uzaklığa 5mm'lik çalışma trokarı konulur.

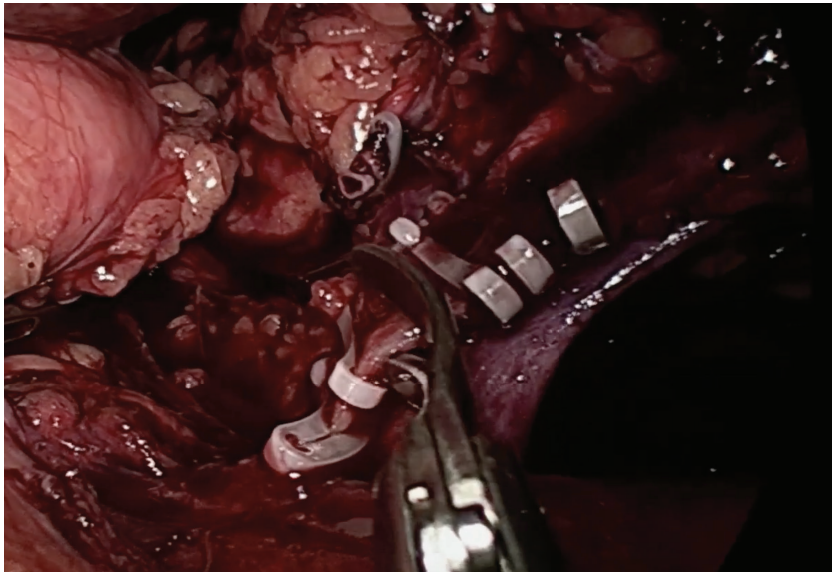
Resim 3. Trokarların yerleşimi.

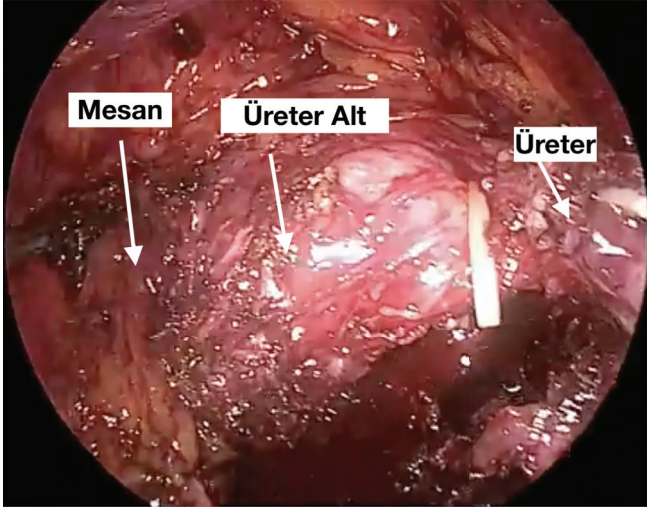
Daha sonra diseksiyona başlanır. Açık cerrahideki üroonkolojik prensipler akılda tutularak, White line'dan periton, böbrek lojundan aşağıda iliak çaprazaya kadar künt ve keskin diseksiyon ile, kesilir. Sağ tarafta açık cerrahideki Koher manevrasına benzer duodenum retroperitoneal kısmı dikkatlice böbrek alt pole yakın kısmından ayrılır ve periton karaciğer altına kadar keskin ve künt diseksiyon ile ayrılır. Sol tarafta ise dalak alt kısmına kadar periton künt ve keskin olarak ayrılır. Bu sayede retroperitoneal alan tamamen açığa çıkarılır.

Daha sonra üreter psoas kasının üzerinde bulunur ve distale ve proksimale künt ve keskin diseke edilir.

Ardından böbrek alt polü eleve edilir ve üreter proksimale künt ve keskin diseke edilerek renal hiluma ulaşılır. Renal ven ve arter künt ve keskin diseksiyon ile diseke edildikten sonra önce renal artere hemolog klipler konulur ve kesilir (**Resim-4**). Ardından aynı işlem renal vene uygulanır. Daha sonra gerota fasyası açılmadan böbrek çevre dokulardan künt ve keskin diseke edilir.

Böbrek laparoskopik transperitoneal radikal nefrektomi ile nihayetinde onkolojik prensiplere uygun gerota fasyası içerisinde çevre dokulardan tamamen ayrıldıktan sonra aşağıda üreter olabildiğince distale kadar diseke edilir. Daha sonra üretere hemolog klipler yerleştirilir Tamamen hemostaz

**Resim 4.** Böbrek pedikülünün diseke edilmesi ve arter ve vene hemolog kliplerin konulması



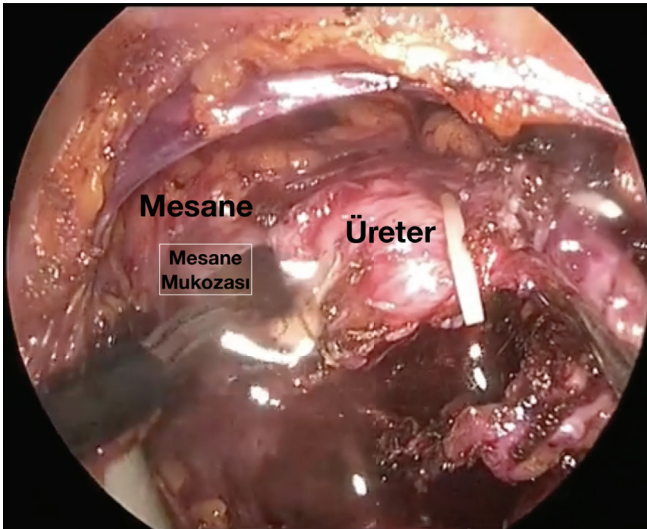
Resim 5. Üreterin mesaneye kadar diseksiyonu, üreter alt uca hemolog klip konulması

sağlandıktan sonra operasyonun diğer aşamasına geçilebilir.

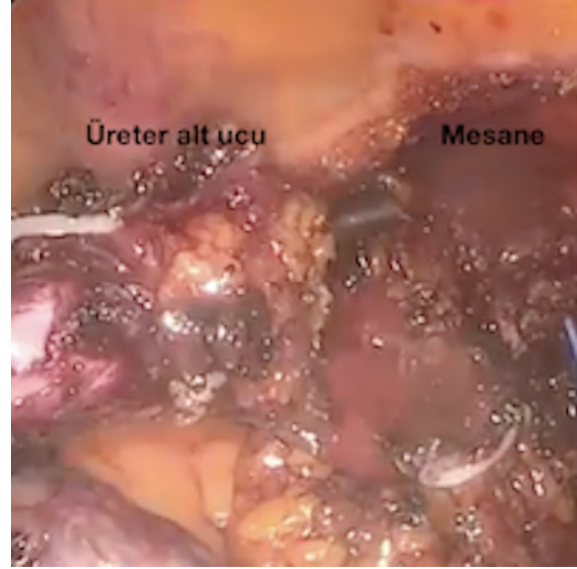
Biz güncel tekniğimizde genellikle 3 trokar kullanılmaktadır. Akılda tutulmalıdır ki ihtiyaç haline ek trokarlar yerleştirilebilir.

Laparoskopik Mesane Kaf Eksizyonu

Üreter mesaneye kadar künt ve keskin diseke edilir (**Resim-5**). Üreter alt uca hemolog klip yerleştirmek hem alt uçtan üreteri manipüle etmeyi kolaylaştırır hem de olası rüptürde idrarın operasyon sahasına gitmesine engel olabilir. Mesane kafından üreteri rezektore edebilmek için öncelikle üreter iyice traksiyona

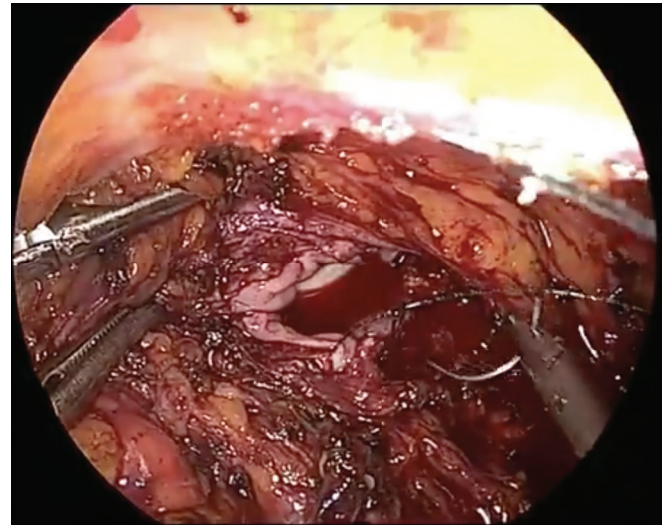


Resim 6. Mesane mukozasının kesilmesi



Resim 7. Üreterin tamamen mesaneden ayrılması

alınır. Eğer mümkünse yeni nesil hem koterizasyon hem de kesme işlemi yapabilen elektrokoter cihazlar kullanımı işimizi kolaylaştırır. Diseksiyon sırasında kaf etrafındaki kaslar tamamen ayrıldıktan sonra mesane mukozasına kadar ulaşılır. Mesane mukozası kesilerek mesane açılır (**Resim-6**). Bu sırada idrarın operasyon sahasına teması olabildiğince önlenmelidir. Ardından künt ve keskin diseksiyon ile üreter alt ucu tamamen çıkartılır (**Resim-7**). Daha sonra önce mesane mukozası ardından da detrüsör tabakası olmak üzere mesane 2 kat olarak kapatılır (**Resim-8**). Mesanenin su sızdırmazlığı mesaneye üretral foley sondadan 200cc serum fizyolojik verilerek kontrol edilir.



Resim 8. Mesanenin 2 kat olacak şekilde sütürler ile kapatılması



Resim 9. Tüm materyal

Operasyon materyalinin çıkartılması

Tüm böbrek ve üreter rezeke edildikten sonra 10mm'lik çalışma trokarından organ torbası gönderilir ve tüm materyal bu torbaya konulur. Daha sonra torbanın gönderildiği trokar insizyonu distale doğru insize edilir ve tüm materyal dışarı alınır (**Resim-9**). Loja bir adet dren konulur ve tabakalar anatomik planda kapatılır.

Operasyon sonrası servis takipleri için Birtle ve ark. önerilerini yayınlamışlardır (7). Biz de buna benzer takipleri yapmaktayız. Servis takibinde tüm nefroureterektomi yapılan hastalara düşük molekül

ağırlıklı heparin yapılır. Mobilizasyonlarını takiben varis çorapları çıkartılır. İlk günden itibaren solunum egzersizleri yaptırılır. LRNÜ yapılan hastalarımıza oral gıdayı operasyonun 8. saatinde başlamakta'yız. Loj dreni 2. gün alındıktan sonra, sondalı olarak eve gönderilebilir. Üretral foley sondayı ve cilt sütürlerinin operasyonun 7. gününde almaktayız ve miksiyonu gözlemekteyiz.

Patoloji raporuna göre tümör evrelemesi ardından Avrupa Üroloji Kılavuzuna uygun olarak olarak hastalarımızı takip etmekteyiz (8).

Laparoskopik operasyonlar sırasındaki komplikasyonların başında kanama ve komşu organ yaralanmaları gelmektedir. Genellikle %4-5 civarında seyreden bu durum her zaman açık cerrahiye geçişe sebep olabileceğinden, operasyon sırasında gerekli açık cerrahi ekipmana hızlı erişim önemlidir. Operasyon sonrası kısa dönemde komplikasyonlarda en çok operasyon sonrası ateş ve yara yeri enfeksiyonu görülmektedir. İleri dönemde ise trokar yeri metastazi açısından cerrahlar uyanık olmalı'dırlar.

Sonuç olarak, üst üriner sistem ürotelyal tümörlerinde transperitoneal LRNÜ seçilmiş hasta grubunda güvenle uygulanabilir, onkolojik olarak açık cerrahiye eşit sonuçlara sahip güvenilir bir yöntemdir. Bu yöntem için tabi olarak transperitoneal laparoskopik radikal nefrektomi öğrenme eğrisi göz önünde bulundurulmalıdır. Tekniğin yaygın kullanımı ise literatürde belirtildiği gibi etkin bir kısa dönem kurs arkasından fellowship eğitimi gerektirir.

KAYNAKLAR

1. Berz D, Rizack T, Weitzen S, Mega A, Renzulli J, Colvin G. Survival of patients with squamous cell malignancies of the upper urinary tract. Clin Med Insights Oncol 2012; 6: 11-8.
2. Rezaee ME, Shetty Z, Pridmore D, Dave CN, Shetty SD. Robot-Assisted Laparoscopic Nephroureterectomy for Transitional Cell Carcinoma of a Right Pelvic Kidney. J Endourol Case Rep 2016; 2: 131-4.
3. Gozen AS, Gherman V, Akin Y, Bolat MS, Elmussareh M, Rassweiler J. Evaluation of the complications in laparoscopic retroperitoneal radical nephrectomy; An experience of high volume centre. Arch Ital Urol Androl 2017; 89: 266-71.
4. Fang Z, Li L, Wang X, Chen W, Jia W, He F, Shen C, Ye G. Total retroperitoneal laparoscopic nephroureterectomy with bladder-cuff resection for upper urinary tract transitional cell carcinoma. J Invest Surg 2014; 27: 354-359.

5. Rai BP, Shelley M, Coles B, Somani B, Nabi G. Surgical management for upper urinary tract transitional cell carcinoma (UUT-TCC): a systematic review. *BJU Int* 2012; 110: 1426-1435.
6. Ubrig B, Boenig M, Waldner M, Roth S. Transurethral approach to the distal ureter in nephroureterectomy: transurethral extraction vs. "pluck" technique with long-term follow-up. *Eur Urol* 2004; 46: 741-747.
7. Birtle AJ, Lewis R, Johnson M, Hall E; POUT Trial Management Group (TMG). Time to define an international standard of postoperative care for resected upper urinary tract transitional cell carcinoma (TCC) - opening of the peri-operative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (POUT) Trial. *BJU Int* 2012; 110: 919-921.
8. Merseburger AS, Herrmann TR, Shariat SF, Kyriazis I, Nagele U, Traxer O, Liatsikos EN; European Association of Urology. EAU guidelines on robotic and single-site surgery in urology. *Eur Urol* 2013; 64: 277-91.

Üst Üriner Sistem Ürotelyal Tümörlerde Endoskopik Yaklaşım ve Sonuçları

Rasim Güzel, Orhan Koca, M. İhsan Karaman

Medistate Kavacık Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

GİRİŞ

Ürotelyal kanserlerin yaklaşık olarak %90-95'ini mesane kanseri oluştururken, %5-10 kadarını ise üst üriner sistem ürotelyal tümörleri (ÜÜST) oluşturmaktadır (1). Oldukça nadir görülen bu tümörlerin yıllık insidansı 2/100.000'dir. Erkeklerde daha sık görülmesine karşın kadınlarda daha ileri evrelerde tanı alma eğilimindedir. Üst üriner sistem tümörlerinin %75 kadarı böbrek toplayıcı kanalından kaynaklanırken, %25 kadarı da üreter kaynaklıdır (2). Üst üriner sistem tümörlerinin altın standart tedavisi hala radikal nefroüretrektomidir. Ancak minimal invaziv yaklaşım uygulamalarının kullanımı gittikçe artmaktadır. Antegrad (perkutan nefroskopi) ve retrograd (üretreorenoskopi) yaklaşım seçenekleri minimal invaziv yöntemler içinde sayılabilir. Geçmişte tanısal amaçlı yapılan üreterorenoskopi işlemleri günümüzde pek çok ürolog tarafından tedavi amaçlı kullanılmaya başlanmıştır.

ENDOSKOPİK YAKLAŞIM

Teknolojik gelişmelere paralel olarak özellikle son iki dekada endoskopik tedaviler oldukça hızlı bir

gelişme kaydetti. Bu gelişmeler ışığında ÜÜST'lerinin tedavisinde zorunlu haller dışında da endoskopik tedavilerin kullanımı gündeme gelmiştir. Tek böbrek, bilateral ÜÜST ve böbrek yetmezliği gibi durumlar endoskopik tedaviler açısından zorunlu uygulamalardır. Günümüzde ÜÜST tedavisinde endoskopik yöntemler zorunlu haller dışında da uygulanmaktadır. Bunun yanında kontrateral böbreği normal olan, uygun seçilmiş olgularda da endoskopik girişimler alternatif hale gelmiştir. ÜÜST'de prognozu daha iyi olan, düşük malign potansiyelli papiller üreteral neoplazmların görülme olasılığı, nefron koruyucu cerrahinin önemini daha da artırmıştır (2). Lucca ve arkadaşları nefron koruyucu cerrahi için rezeke edilebilecek düşük riskli tümörlerin tedavisinde endoskopik yaklaşımı standart olarak önermişlerdir (1). Güncel klavuzlara göre ÜÜST'leri risk durumlarına göre yüksek ve düşük riskli kategorilere ayrılmıştır. Bu ayrım sayesinde zorunlu endikasyonlar yanında, diğer böbreği normal olan ve düşük risk grubuna giren hastalarda da nefron koruyucu tedavinin uygulanabileceği ve radikal nefroüretrektominin sadece yüksek riskli tümörlerde altın standart olduğu bilinmektedir (2).

Düşük riskli ÜÜST (EAU klavuzu, 2019)

- Unifokal hastalık
 - Tümör boyutu < 2 cm
 - Düşük dereceli sitoloji
 - Düşük dereceli URS biyopsi
 - BT ürografide invazyon görünümünün olmaması
- Bu maddelerin tamamının olması durumunda hasta düşük riskli olarak sınıflandırılır.

Yüksek riskli ÜÜST

- Hidronefroz
- Tümör boyutu > 2 cm
- Yüksek dereceli sitoloji
- Yüksek dereceli URS biyopsi
- Multifokal hastalık
- Mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılmış olması
- Değişken histoloji

Bu maddelerden herhangi birinin olması durumunda hasta yüksek riskli olarak sınıflandırılır.

RETROGRAD YAKLAŞIM

Güncel teknolojik gelişmeler sayesinde ÜÜST tedavisinde endoskopik tedavi mümkün olmuştur. Ancak ilk uygulamalar teknik zorluklar nedeniyle sadece alt üreterde küçük tümörlere gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem ilk kez 1980'li yılların başında uygulanmaya başlanmış ve zaman içerisinde endoskop çaplarının azalması ve fleksibl üreteroskopların kullanıma girmesiyle endoskopik tedavi daha kolay hale gelmiştir (3, 4). Son yıllarda minimal invaziv tedavilerinin (nefron koruyucu cerrahi) popüleritesinin artmasıyla endoskopik tedavi yöntemlerinin değeri daha hissedilir hale gelmiştir. Gerek tanı ve gerekse de tedavi amacı ile bu uygulamalar artmıştır. Yüksek dereceli ve kasa invaze üst sistem ürotelyal tümörlerde standart yaklaşımda endoskopik tedaviler önerilmemektedir (5). Üreteri çepeçevre saran tümörlerde de üreter darlığı gelişebileceği için üreteroskopik yaklaşım önerilmemektedir (6).

Tanısal üreteroskopinin endikasyonları:

- Görüntüleme yöntemleri ile saptanmış dolum defektlerinde
- Mesanede tümörü bulunmayıp malign idrar sitolojisi tespit edilenlerde
- Üreter orifisinde endoskopik olarak tümör bulunanlarda

TEDAVİ

Tedavi amacı ile üreteroskopi veya perkütan yol seçiminde ise birkaç faktör rol oynar. Bunlar;

- Lezyon büyüklüğü (2 cm'den küçük tümörlerde üreteroskopi tercih edilmelidir).
- Tümörün lokalizasyonu (üreter, pelvis ve böbrek üst ve orta pol tümörlerinde üreteroskopik tedavi, böbrek alt pol ve üreteroskopi ile ulaşılamayan tümörlerde perkütan yaklaşım)
- Multifokal tümörler (çoğunlukla perkütan yaklaşım)

Retrograd yaklaşım amacı ile semirijid ve fleksible üreterorenoskoplar kullanılmaktadır. Distal ve orta üreterin görüntülenmesinde ince semirijid üreterorenoskoplar kullanılırken, fleksible üreterorenoskoplar ise özellikle üst üreter ve renal pelvis'e ulaşmada kolaylık sağlamaktadır.

Tümör ablasyonunda fleksible cihazlar ile kullanılabilmesi nedeni ile lazer kullanılmaktadır. Lazer yardımı ile hem ablasyon hem de koagülasyon yapılabilir. Düşük doku penetrasyonu olan lazerler daha çok tercih edilir. Bu amaçla en sık holmiyum YAG ve neodmiyum YAG lazerler kullanılır. Holmiyum YAG lazer neodmiyum YAG lazere göre 0,4 mm'den düşük doku penetrasyonunun sağlanması nedeniyle daha fazla tercih edilmektedir. Tümöral ablasyon sonrası en sık karşılaşılan problem ise üreteral darlıklardır. Tümör taban alanının genişliği arttıkça darlık riski de artmaktadır. Bu uygulama sonrasında ortalama %12,7 oranında darlık gelişimi bildirilmiştir (7). Darlık gelişim açısından elektrokoagülasyon ile lazer ablasyonu karşılaştırıldığında lazer kullanımı bir miktar ön plana çıkmaktadır (2).

Teknik olarak tümöral lezyonların ablasyonu ve taban koagülasyonu için farklı yöntemler tarif edilmiştir. Kavrama forsepsi (cold-cup) ya da basketi ile ezmeden tam kapamayarak dışarı alıp tabanını lazer ya da koter ile koagüle edilebilir. Üreter tümörlerinde intralüminal rezeksiyon amacı ile geliştirilmiş olan üreteral rezektoskop ile yüzeysel olarak rezeksiyon yapılabilir. Yine tümörün bir kısmından uygun biyopsi alındıktan sonra tabanına kadar lazer ile yakılması uygulanabilecek bir diğer yöntemdir. Bu yöntemlerin birbirlerine olan üstünlüğünü ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak günlük pratikte sıklıkla tercih edilen yöntem biyopsi sonrası tümör tabanın lazer ile fulgurasyonudur. Yüksek enerji kullanımı üreteral perforasyona neden olabilecekken dairesel fulgurasyon darlıklara neden olabilir (8). "Ureteral access sheath" kullanımı hem biyopsi alma kolaylığı sağlar hem de üreteral muakoza yaralanmasını önler ve irrigasyon nedeniyle oluşabilecek basıncı düşürür. Yüksek basınç teorik olarak pyelovenöz ve pyelolenfatik reflüye bağlı tümör yayılım riski içermektedir.

ANTEGRAD YAKLAŞIM

Üst üriner sistem tümörlerinde perkütan yaklaşım ilk kez 1982'de Tomera ve ark tarafından tanımlanmıştır (9). Bu yaklaşımın en önemli avantajı daha geniş çalışma alanı ile daha derin rezeksiyon şansına sahip olunması ve büyük tümöral lezyonların çıkarılabilmesidir. Antegrad yaklaşım, açılanma veya kaliks boynu darlığı nedeni ile retrograd olarak ulaşılamayan veya boyutu nedeni ile retrograd tedavi uygulanamayan hastalarda uygun bir yöntemdir. Uygulama, taş için uygulanan prosedüre benzerdir. Tümörün bulunduğu kaliks hedeflenerek giriş sağlanabilir. Tümörün lokalizasyonuna göre amplatz sheath perkutan olarak böbreğe yerleştirilir. Forsepsler, rezektoskop ve lazer, biyopsi ve tedavi amaçlı kullanılabilir. Bunlardan herhangi biri ile tümör rezeke edildikten sonra tümör tabanından ayrıca tümör taban biyopsisi alınması evelemede istenen bir işlemdir. Geniş çalışma alanı daha iyi biyopsi alınmasına ve tümörün daha doğru evrenmesine sebep olur.

Rezeksiyon sonrasında ise elektrokoter veya Bugbee elektrodu ile koterize edilmelidir. Rezeksiyon sonrasında kanama nedeniyle transfüzyon (%17), diyaliz ihtiyacı (%2), nefrektomi ihtiyacı (%1) ve nefrostomi traktı ya da pelvikaliksiyel sistem dışına tümör ekimi (<%1) gibi bazı komplikasyonlar gözlenebilir (5).

Forsepsler papiller ve nispeten küçük tümörlerde kullanılırken, rezektoskop daha büyük tümörlerde kullanılmalıdır. Hangi enstrüman kullanılırsa kullanılsın mutlaka nefrostomi tüpü bırakılmalıdır. Nefrostomi tüpü postoperatif dönemde olası rezidüel tümörlerin kontrolü ve adjuvan tedaviler için gerekebileceği akılda tutulmalıdır.

Endoskopik tedaviler açısından en büyük çekince rezidüel tümör ve rekürrensdir. Rekürrensin azaltılabilmesi amacı ile adjuvan uygulamalar gerekebilmektedir. Bu amaçla topikal kemoterapötik olarak en sık Mitomycin-C ve immünoterapötiklerden de en sık BCG tedavisi kullanılmıştır. Kullanım yolu retrograd yol ile veya antegrad yol ile yapılmaktadır.

Takip

Üst üriner sistem tümörlerinde endoskopik tedavi olan hastalara rekürrens riskinin %30' larda olması nedeniyle yakın bir takip gereklidir. Takiplerdeki amaç hem tedavi edilen tarafta hem de karşı tarafta tümör nüksünün tespittir. Karşı böbrek ve üreterde %1–4 oranında tümör görülme ihtimali vardır (10). Ayrıca mesanedeki olası nüksler de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle hastalar ilk yıl, 3 ayda bir sistoskopi, 6 ayda bir üreteroskopi (3 ayda bir önerenler de var) ile takip edilmelidir (11). Düşük gradeli hastalarda tanısal başarısı düşük olsa da her kontrolde rutin idrar sitolojisini önerilebilir. Radyolojik ilk yıl 6 ayda bir sonra gerektiği durumlarda başvurulabilir.

Sonuç

Sonuç olarak bugün özellikle yüksek riskli hastalar için ÜÜST'lerinde radikal nefroüretrektomi standart tedavi olarak yerini korumaktadır. Böbrek koru-

yucu yaklaşımlar seçilmiş hastalarda akla getirilmelidir. Bu hastalarda beş yılda %30 civarında kanser progresyon veya rekürrens riskinin varlığı bilinmeli, yakın endoskopik takip protokolünün de gerekliliği bastan kabul edilmelidir (12). ÜÜST'lerinde erken dönemde yüksek nüks ve progresyon riski olması nedeniyle, tümör derecesi, sayısı, büyüklüğü ve lokalizasyonu gibi prognostik parametrelerin dikkatlice değerlendirilerek nefron koruyucu cerrahiye uygun hastanın belirlenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Lucca I, Klatte T, Rouprêt M, Shariat SF. Kidney-sparing surgery for upper tract urothelial cancer. *Curr Opin Urol*. 2015;25:100-4.
2. Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Compérat E, Covan NC, Gontero P, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2019.
3. Shvarts O, Perry KT, Goff B, Schulam PG. Improved functional deflection with a dual-deflection flexible ureteroscope. *J Endourol* 2004; 18:141– 144.
4. Ankem MK, Lowry PS, Slovick RW, et al. Clinical utility of dual active deflection flexible ureteroscope during upper tract ureteropyeloscopy. *Urology* 2004; 64:430–434.
5. Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, Phipps S, Thomas BG, Tolley DA. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int*. 2012;110:614-28.
6. Keeley FX Jr, Bibbo M, Bagley DH. Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1997;157:1560– 5.
7. Bagley DH, Grasso M 3rd. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol*. 2010 Apr;28(2):143-9.
8. Scotland KB, Kleinmann N, Cason D, Hubbard L, Tanimoto R, Healy KA, Hubosky SG, et al. Ureteroscopic Management of Large ≥ 2 cm Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Comprehensive 23-Year Experience. *Urology*. 2018;121:66-73.
9. Tomera KM, Leary FJ, Kinke H. Pyeloscopy in urothelial tumors. *J Urol* 1982;127:1088–1089.
10. Seisen T1, Peyronnet B2, Dominguez-Escrig JL3, Bruins HM4, Yuan CY5, Babjuk M6, et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2016;70:1052-1068.
11. Upfill-Brown A, Lenis AT, Faiena I, Salmasi AH, Johnson DC, Pooli A, et al. Treatment utilization and overall survival in patients receiving radical nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma: evaluation of updated treatment guidelines. *World J Urol*. 2019 Jun;37(6):1157-1164.
12. Yakoubi R, Colin P, Seisen T, et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urethelial carcinoma: a meta-analysis and a systemic review of current evidence from comparative studies. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1629-1634.

Mesane Ürotelyal Kanserde Varyant Histoloji ve Klinik Önemi

Sedat Soyupek

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Mesane kanseri Dünya genelinde en sık gözlenen 10. sıradaki kanserdir. Vakaların %75'i tanı anında kasa invaze olmamış mesane tümörü (KİOMK) iken kalan vakalar kasa invaze (KİMK) tümörlerdir. Yine vakaların %75'i saf ürotelyal karsinom (ÜK) iken literatürde değişmekle beraber %25 vakada varyant histolojiler (VH) bulunur. Mesane kanseri büyük oranda tümöral heterojeniteye sahiptir. Histolojik varyantlar ürotelyumdan köken alırlar ancak farklı diferansiye olmuş yapılardır. Ürotelyumdan köken almayan; adenokanser, yassı hücreli kanser ve küçük hücreli kanser gibi tipler de vardır. VH'lere sistektomi spesmenlerinde %30-35 oranında rastlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda klinik olarak yüksek grade'li lokal ileri veya metastatik evrede VH varlığı daha sık gözlenmiş ve agresif hastalık göstergesi olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle tedavi seçimi yapılırken VH varlığı önemli bir faktördür. 2019 Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzunda mikropapiller, plazmositoid ve sarkomatoid tip VH'lerin pür ÜK'dan daha kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiş (kanıt düzeyi=3), KİOMK vakalarında VH tespit edildiğinde ise hastanın "en yüksek riskli" grupta değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Erken radikal sis-

tektomi bu grupta bir tedavi alternatifidir. HV varlığı kasa invaze tümörlerde, KİOMK vakalarına göre 4'e 1 gibi bir oranda daha siktir. Buna TUR materyalinde HV varlığının teknik nedenlerle tanınmasındaki güçlükler de neden olabilir. 589 TUR materyali deneyimli bir patolog tarafından tekrar değerlendirildiğinde VH'nin vakaların %44'ünde atlandığı tespit edilmiştir. Patologların VH farkındalığı zamanla artış göstermiştir. 1990'arda %21.3 olan HV tespit edilme oranı 2000'lerde %35.1 e çıkmıştır.

Farklı genetik mutasyonlar gösteren ve farklı moleküler özellikleri olan bu varyantlara sahip hastalara klinik yaklaşımda da farklılıklar olması gerektiği ağırlıklı retrospektif çalışmalar ve vaka serilerinde gösterilmiştir. Radikal sistektomi ve intravezikal tedavi gruplarında VH varlığının kansere özgü ve genel sağ kalımda etkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi aksini iddia eden yayınlar da bulunmaktadır. Genel olarak değerlendirildiğinde VH varlığıyla ilgili yayınlarda kanıt düzeyi düşük sonuçlar ve önerilerle karşılaşılır. Bunun nedenleri çalışmalarda ki vaka sayılarının azlığı, çalışmaların retrospektif ve az sayıda hasta ile yapılması, tanı kriterlerinin netleşmemesi, patologlar arasında tanı koyma farklılığı, aynı vakada çoklu varyant varlığında yaklaşım ve

bildirim farklılıklarıdır. VH tanısı geleneksel olarak hematoksilen eozin boyaması ile histopatolojik görünümle konulurken moleküler yapının ve genomik karakterlerin ortaya konulması sayesinde histoloji ile tanı konulmasının yarattığı karmaşa sona erebilir. Bu durum aynı zamanda uygulanan tedavilerin cevaplılığının ölçülmesi ve hedefe yönelik ilaç geliştirilmesinin de önünü açabilir. VH'ler arasında ve VH ile pür ÜK arasında da moleküler heterojenite vardır. Radikal sistektomi spesmenlerindeki tümörlerde ve VH'ler arasında moleküler heterojeniteler olduğu gösterilmiştir. Tümörün farklı bölgeleri farklı genetik yapıya sahip olabilir. Bu durum genomik

olarak agresif bölgenin atlanması halinde hastanın risk sınıflamasının yanlış yapılmasına neden olur.

Varyant histolojinin varlığının morfolojik tanımı, 2016'da Dünya Sağlık Örgütü'nün bildirdiği (WHO) ürotelyal kanserlerin klasifikasyonu başlığı altında VH, patolojik spesmendeki morfolojik özelliklere göre ürotelyal ve nonürotelyal olmak üzere iki ayrı grupta değerlendirildi. Ürotelyal VH tipleri, bunların ayırıcı tanıda karışabileceği patolojiler ve güncel tedavi önerileri **tablo 1**'de gösterilmiştir. 2004 ve 2016'daki VH'lerin sınıflamaları arasındaki farklılıklar **tablo 2**'de gösterilmiştir. Skuamöz ve glandüler varyantlar 2016 sınıflamasında "invaziv ürotelyal

Tablo 1. WHO'ya (2016) göre invaziv ürotelyal karsinom vakalarında histolojik varyantların ayırıcı tanıda karışabileceği patolojiler ve tedavi önerileri

Ürotelyal karsinoma (ÜK) ile birlikte görülen VH'ler	Ayırıcı tanı	Tedavi
ÜK+ yassı hücreli (skuamöz) diferansiyasyon %20-40	Pür Skuamöz hücreli karsinom	KİMK'de çoğu zaman agresif ÜK ile birlikte dir. Sistektomi tercih edilebilir. KİOMK'de intravezikal tedavi cevabı daha düşük olabilir. NAK tartışmalı, sağkalım faydası son yayınlarda gösterilmiş. TMT sonuçları pür ÜK'a benzer.
ÜK+ glandüler diferansiyasyon %18	Pür Adenokarcinoma	KİOMK'li vakalarda BCG etkinliği diğer intravezikal ajanlardan daha iyi NAK tartışmalı, sağkalım faydası son yayınlarda gösterilmiş. Genel yaklaşım skuamöz tiptekine benzer.
Trofoblastik diferansiyasyon	Koryokarsinom	Kemo/radyoterapi cevapları düşüktür.
Nest ürotelyal karsinoma (büyük nestler dahil)	Von Brunn's adacıkları, Sisititis sistika, Nefrojenik adenom	Erken sistektomi veya NAK gerekliliğine dair veriler yok. İleri evre hastalığa eşlik ederler.
Mikrokistik ürotelyal karsinoma %1.2	Nest ÜK, Mesane adenokarsinomu, Sisititis glandülaris, Sisititis sistika.	Tedavi aynı evredeki pür ÜK'dan farklı değildir. İleri evre hastalığa eşlik ederler.
Mikropapiller ürotelyal karsinoma % 0.6-2	Papiller nefrojenik adenom, Stromal reaksiyon gösteren invaziv ÜK.	KİOMK'de Mikropapiller varyantta BCG'ye cevap düşük, erken sistektomi yapılabilir, NAK'nin sağkalıma ek faydası yok KİMK de sistektomi önerilir.
Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinoma <%1	Kötü diferansiye ÜK, Kötü diferansiye skuamöz hücreli kanser, Lenfoma	Metastaz potansiyeli düşük, kemoterapi yanıtı iyi Sistektomi sağkalımı en iyi olan tedavi yöntemi Mesane koruyucu yaklaşımlar denenebilir
Plasmasitoid/yüzük hücreli/diffüz ürotelyal karsinoma %1-3	Taşlı yüzük hücreli müsinöz adenokarsinom, Lenfoma, Melanoma.	Kemoterapiye duyarlı olsa da sonuçlar iyi değil Rezeksiyon sınırlarının geniş tutulması rekürrens azaltılması için önemli Definitif cerrahiye rağmen prognozu kötü
Sarkomatoid ürotelyal karsinoma <%1	Primer mesane sarkomu, İnflamatuar miyofibroblastik tümör, Postoperatif iğsi hücreli nodül.	Sağkalım oranları pür ÜK'dan kötü NAK veya adjuvan kemoterapi cevapları iyi değil Erken sistektomi önerilir.

Tablo 2. WHO'ya göre ürotelyal traktus tümörlerinin 2004 ve 2016 (dördüncü ve son) sınıflandırılmasındaki farklılıklar.

Third edition	Fourth edition
<i>Invasive urethelial tumors</i>	<i>Invasive urothelial tumours</i>
Infiltrating urothelial carcinoma	Infiltrating urothelial carcinoma with divergent differentiation
with squamous differentiation	Nested, including large nested
with glandular differentiation	Microcystic
with trophoblastic differentiation	Micropapillary
Nested	Lymphoepithelioma-like
Microcystic	Plasmacytoid/signet ring cell/diffuse
Micropapillary	Sarcomatoid
Lymphoepithelioma-like	Giant cell
Lymphoma-like	Poorly differentiated
Plasmacytoid	Lipid rich
Sarcomatoid	Clear cell
Giant cell	Tumours of müllerian type
Undifferentiated	Tumors arising in a bladder diverticulum

karsinoma ile birlikte görülen farklı diferansiyasyon" başlığı altına alınmış, trofoblastik tümör yeni sınıflamaya alınmamıştır.

Sadece varyant histolojinin olduğu vakalar pür VH olarak tanımlanırken belli oranda spesimende ürotelyal karsinomun da olduğu VH vakaları ise miks VH olarak tanımlanır. Pür veya miks VH vakalarının prognozu pür ÜK vakalarından daha kötüdür. VH vakaları, ileri evreli ve yüksek grade'li tümöral özellik gösterir. VH tiplerine göre de prognostik özellikler değişir. Bazı tipleri (küçük hücreli, mikropapiller) daha agresiftir. Bu iki tipte lenfatik yolla yayılma eğilimi ve lenf nodu pozitifliği daha fazladır. Spesimende VH varlığı kadar tümöral dokuda VH'nin hangi oranda bulunduğu da önemlidir. Mesane tümöründe VH varlığı; ürotelyal VH ve non-ürotelyal VH başlıkları altında incelenir. Non-ürotelyal VH'ler skuamöz hücreli kanser, mesane adenokarsinomu ve mesane küçük hücreli (nöroendokrin) karsinomudur. Bunlar farklı etyoloji, histopatoloji ve kliniğe sahip tek tip tümörlerdir. Bu yazıda ürotelyal VH'ler irdelenecektir.

Ürotelyal Histolojik Varyantlar

1. ÜK + Skuamöz Diferansiasyon (SD): Mesane ürotelyal karsinomlarla beraber %20-40 vakada SD bildirilmektedir. Bu tip histopatolojik incelemede interselüler köprüler ve/veya keratinizasyonla karakterizedir. SD gösteren ürotelyal tümörler genellikle orta veya kötü diferansiye tümörlerdir. Genelde kasa invaze ileri evre tümörlerle birlikte gözlenirler. T1 mesane tümörlerinde SD olan ve pür ÜK gruplarına intravezikal tedavi uygulanmış, SD gösterenlerin rekürrensi pür ÜK'a göre daha yüksek (sırasıyla %75'e %64) olarak bulunmuştur. Tümör grade'i, sayısı ve boyutu SD grubunda daha yüksek bulunmuş, yüksek grade'li tümörler ayrı incelendiğinde SD'li grupta rekürrens ve progresyon oranları daha yüksek tespit edilmiştir. Antunes ve ark. radikal sistektomi vakalarında SD'nun rekürrens ve mortaliteyi arttırdığını gösterdiler. Kim ve ark. ise yine sistektomi vakalarında 10 yıllık kansere özgü sağkalıma skuamöz veya glandüler varyantları olan hastalarla pür ÜK'lu vakalar arasında bir farklılık olmadığını gösterdiler. Sonuç olarak KİMK'li ve SD'lu vakaların pür ürotelyal karsinommuş gibi tedavi edilmesi önerilebilir ancak KİOMK'li vakalarda daha agresif bir klinik gidiş olabileceği ve intravezikal tedavi yanıtlarının beklenenden daha az olabileceği unutulmamalıdır. Neoadjuvan kemoterapi (NAK) KİMK vakalarında uygulanan bir tedavidir. Klasik tip skuamöz hücreli mesane tümörünün kemoterapi ve radyoterapiye cevaplılığının düşük olduğu bilinen bir durumdur. Ancak yapılan bir çalışmada, lokal ileri mesane tümörü olan, skuamöz veya glandüler diferansiasyonlu hastalarla pür ÜK vakalarına neoadjuvan KT uygulandığında, miks histolojili vakalarda neoadjuvan KT ile sağkalım faydası gösterilmiştir. Trimodal tedavi (TMT) yani kemo-radyoterapi uygulanan SD ve glandüler diferansiasyonlu hastalarla pür ÜK vakaları karşılaştırıldığında 5 ve 10 yıllık sağkalımlar benzer bulunmuştur. Genel olarak SD vakalarına yaklaşım aynı evredeki pür ÜK'a benzerdir.

2. ÜK + Glandüler Diferansiasyon (GD): SD'dan daha az gözlenen GD'a mesane ürotelyal karsinom-

larının %6-18'inde rastlanır. Mesane tümör dokusu içinde gerçek glandüler, adenokanser benzeri alanlar şeklinde gözlenir. Genelde ileri evreli ÜK vakalarında gözlenir. SD'lu vakalarda olduğu gibi GD varlığı da tek başına erken sistektomi için bir endikasyon doğurmaz. SD vakalarında olduğu gibi TUR preparatlarında örneklem sorunu nedeniyle tanı konulması güç olabilir.

T1 tümörü ve GD'lu olan 82 hasta ile pür ÜK olan 166 hasta karşılaştırıldığında, GD grubunda daha yüksek rekürrens ve progresyon oranları saptanmış ve rekürren GD vakalarında erken sistektomi yapılması önerilmiştir. KİOMK ile birlikte GD'lu olan vakalarda BCG ile diğer intravezikal ajanların karşılaştırıldığı bir çalışmada ise sadece BCG tedavisi ile rekürrens ve hastalığa özgü sağ kalım açısından fayda gözlenmiştir. Kemoterapi tedavisi uygulanan GD'lu vakalarda tedavi cevaplılığının da daha düşük olduğu gösterilmiştir. Neoadjuvan MVAC kemoterapisinin skuamöz ve/veya glandüler diferansiasyonlu vakalarda postoperatif mortalite oranlarının düştüğü gösterilmiştir. GD, neoadjuvan kemoterapi için bir kontrendikasyon değildir. Nadiren karsinoma in situ (CİS) ile beraber veya CİS ve papiller ÜK ile beraber GD vakaları da literatürde bildirilmiştir.

TERT (Telomerase reverse transcriptase) mutasyonları ÜK+GD vakalarının %70'inde gözlenmiştir. Mesane pür adenokarsinomunda ise bu mutasyon yoktur. Bu vakaların ayırımında kullanışlı bir testtir. Bu aynı zamanda GD'nun pür adenokarsinomdan farklı bir antite olduğunu göstermektedir.

3. Trofoblastik Diferansiasyon (TD): ÜK vakalarının %28-35'inde, bol miktarda immünreaktif β -hCG salgılayan sinsityotrofoblastik dev hücrelerin görülmesi ile sinsityotrofoblastik (trofoblastik- TD) diferansiasyon tanısı konulur. Koryokarsinom ile karışabilir. Bu durumda germ hücre diferansiasyonunu gösteren izokromozom 12p, fluorescence in-situ hybridisation (FISH) yöntemi ile aranır. TD, yüksek kanser evresi ve grade'i ile birliktelik gösterir. Metastatik ÜK vakalarında beta-HCG üretimi %75 lere kadar çıkabilir. Serum β -hCG'sinin yüksek olması

radoterapiye rezistansın da bir göstergesidir ve bu hastaların takibinde de kullanılabilir. Metastatik hastalıkta β -hCG yüksekliği kemoterapi rezistansına da işaret eder. Eskiden bildirilen mesane primer koryokarsinomu vakaları muhtemelen TD gösteren ÜK vakalarıdır.

4. Nest ürotelyal karsinoma: Sıklıkla mesanede gözlenen bu tip üst üriner sistem üroepitelyumundan da kaynaklanabilir. Üroepitel içinde lamina propriya ya da müsküler tabaka içine doğru uzanan hücre adacıkları şeklindedirler. Bu şekilde invaziv görünimleri olsa da nestlerde, hücresel olarak hafif ya da orta derecede atipi gözlenir. İççe geçmiş küçük hücre adacıkları ve tübüler yapılardan oluşurlar ve çoğu zaman içlerinde ürotelyal hücreler gözlenir. Atipinin yoğun olmaması nedeni ile von Brunn's adacıkları, sistitis sistika ve nefrojenik adenom gibi benign patolojilerle karışabilirler. Genelde ileri evre hastalıkta ve kötü sağkalımlı hastalarda gözlenirler ancak kötü prognostik özellikleri yoktur. Linder ve ark. nest varyantlı ve pür ÜK'lu sistektomi yapılmış hastaları karşılaştırdıklarında, 11 yıla kadar takipte rekürrenssiz ve kansere özgü sağkalımı benzer bulmuşlar ancak nest varyantlı hastaların genelde T3-4 vakalar olduğunu ve %19'unda sistektomi sırasında lenf nodu pozitifliği saptamışlardır. T1 nest ÜK vakalarının pür ÜK ile kıyaslandığı bir çalışmada ise kansere özgü sağkalımın iki grupta da benzer olduğu gösterilmiş, sistektomiye giden hastalarda ise nest varyant grubunda evre yükselmesinin (upstage) %54'e kadar çıktığı saptanmıştır. Nest varyantta TERT (Telomerase reverse transcriptase) promotor mutasyonlarının görülebilmesi, benign tümörlerle ayırmda faydalı olabilir.

ÜK'un "büyük nest varyantı", ürotelyal karsinomun epitel içine büyümesi şeklinde tarif edilebilir ve bunun nest varyanttan ayrımı çok kolay değildir.

5. Mikrokistik Ürotelyal Karsinom: Son derece nadirdir ve ağırlıklı vaka takdimleri şeklinde literatürde yer alır. Yanlışlıkla benign tanı alabilirler. Bu varyant, ürotelyumla kaplı, 2mm'ye kadar büyüyen yuvarlak veya oval kistlerle karakterizedir. Nest var-

yant, sistitis glandularis ve mesane adenokarsinomu ile karıştırılabilirler. Tanı anında çoğu zaman ileri evreli hastalık olması agresif bir tip olduklarını düşündürür. Vakaların yaklaşık %40'ında fokal yüksek grade'li ÜK varlığı saptanmıştır. Sağkalım oranları klasik ÜK'dan farklı değildir. Nadiren gleason (3+3) prostat adenokanserini taklit edebilirler. TERT promotor mutasyonlarının tespit edilmesi ile kendisine benzeyen benign patolojilerden ayırt edilebilirler.

6. Mikropapiller ürotelyal karsinoma (MPÜK):

Overin papiller seröz karsinomuna benzeyen MPÜK, periferik yerleşimli atipik nükleuslu hücreli ada veya yığınlar şeklinde gözlenirler. Lenfovasküler invazyon sıklıkla gözlenir. Ürotelyal karsinom gibi keratin üretirler ancak farklı olarak MPÜK'larda genellikle CEA 125 (+) dir. Tüm mesane kanserlerinin % 0.6-2'sinde MPÜK gözlenir. Hastalar genelde ileri evrededir ve agresif klinik özellik gösterirler. Prognozları kötüdür, hastalar sıklıkla ileri evrededir, CİS ve nodal metastaz sıklığı artmıştır. Erkeklerde daha sık gözlenirler. Sıklıkla ÜK ve diğer VH'lerle birlikte gösterirler. Bazı çalışmalarda preparattaki MPÜK görülme oranının prognostik olduğunu iddia edilse de bunu doğrulamayan yayınlar da vardır. Mikropapiller vakalarda bildirilmiş en büyük seride Kamal ve ark.; kasa invaze olmayan MPÜK vakalarında BCG'nin faydasız olduğunu gösterdiler. Vakaların %67'sinde progresyon gelişmiş, bunların %22'sinde ise metastatik hastalık tespit edilmiştir. Genel olarak kasa invaze olmayan MPÜK vakaları, pür ürotelyal KİOMK vakalarına kıyasla daha düşük sağkalım oranları gösterirler. Bu fark ileri evre hastalıkta gözlenmemektedir. Bu nedenle kasa invaze olmayan MPÜK vakalarında agresif tedavi gereklidir. Bu vakalarda KİOMK'ne ve metastatik hastalığa progresyon ihtimali yüksektir. Bu yüzden KİOMK ve MPÜK varlığında erken sistektomi yapılması, BCG tedavisinden daha doğru bir yaklaşımdır.

İleri evreli hasta grubuna ise sistektomi veya neoadjuvan kemoterapi sonrası sistektomi yapılmış, 5 yıllık total sağkalımlar iki grupta da benzer bulunmuştur (sırasıyla %71 ve %63). Başka bir çalışmada

rezektabl tümörü olan 103 MPÜK vakasına neoadjuvan kemoterapi (NAK) ve sistektomi veya sadece sistektomi uygulanmış, hidronefrozu vakaların NAK'ye cevaplarının kötü olduğu ve kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir. Her iki grupta 5 yıllık sağkalımların benzer (%52'ye %58) bulunmuştur. En iyi sağkalımın da NAK almasına bakılmaksızın radikal sistektomi spesmeninde T1'den daha küçük evreli (down stage) tümörü olan (5 yıllık sağkalım %76) ve hidronefrozun olmadığı hastalarda gözlemlendiği bildirilmiştir. Sistektomi yapılan hastaların yaklaşık 1/3'ünde evre yükselmesi olduğu gösterilmiştir. NAK uygulanan hastalarda pT0 yani evre düşmesi (downstaging) uygulanmayanlara göre daha yüksek saptansa da bunun sağkalıma bir etkisi gösterilmemiştir. Yedi çalışmanın dahil edildiği yeni yayınlanan bir meta analizde de, radikal sistektomi materyalinde MPÜK olan vakaların rekürrensiz, kansere özgü ve total sağkalımlarının pür ÜK'larla benzer olduğu gösterilmiştir.

KİOMK ile MPÜK ayırımının yapılması da önemlidir. KİOMK'ni in situ MPÜK'den ayırt etmek gerekir. Mikropapiller benzeri yapılar KİOMK ve CİS vakalarında da gözlenebilir. Mikropapiller morfoloji gösteren KİOMK vakasının kötü prognoza sahip olduğu söylenemez.

Hedefe yönelik tedavi ÜK vakalarında denemektedir. ERBB2 onkogeni MPÜK vakalarının üçte ikisinde bulunmaktadır. ERBB2 (HER2) gen amplifikasyonu daha kötü kansere özgü sağkalım göstergesidir. Bu onkogen üzerinden etkili afatinibin progresyonsuz sağkalım faydası ÜK'larda faz 2 bir çalışmada gösterilmiştir. MPÜK varyantında da ERBB2 (HER2) gibi hedeflere yönelik tedavilerin etkisini gösterecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinoma:

Nazofarenksin lenfoepitelyomasına benzeyen bu tipe %1'den daha az oranda rastlanır. Sıklıkla diğer VH'lerle birlikte. Mesane veya üst üriner sistemde gözlenebilir. Yüksek grade'li ve nükleusları düzensiz kenarlı tümör agregatları şeklinde gözlenirler. Tipik olarak genellikle ileri yaşta erkek

bir hastada hematüri şeklinde prezente olurlar. İlk tanı anında vakaların çoğunun invaze hastalığı vardır. Epstein–Barr virüs pozitifliği diğer organlarda gözlenen tiplerinde gösterilmişse de mesanedeki tipte bu bulgu yoktur. 140 vakalık seride TUR veya parsiyel sistektomiye göre en yüksek hastaliksız sağkalım %67 ile sistektomide elde edilmiştir. Platin bazlı kemoterapilere ve immünoterapiye cevaplılığı pür ÜK'e benzer. Metastaz potansiyeli düşüktür. Miks formlarında prognoz diğer VH'nin karakterine bağlıdır.

Lenfoid inflamasyon gösteren kötü diferansiye ÜK, kötü diferansiye skuamöz hücreli kanser ve lenfoma vakaları ile karıştırılabilir. Bu varyantın pür formlarının prognozu iyidir ve düşük metastaz potansiyeli vardır. Pür formlar sadece kemoterapiyle bile tedavi edilebilir. Yeni serilerde immünoterapinin de faydalı olduğu bildirilmiştir.

8. Plasmasitoid/yüzük hücreli/diffüz ürotelyal karsinoma: 2016 WHO sınıflamasında yüzük hücreli ve plasmasitoid tip birleştirilerek aynı grupta değerlendirildi. Nadir gözlenen bir tiptir. Tipik olarak solid genişleyen adalar şeklinde veya alveolar yapılar şeklindedirler. Nükleus eksantrik yerleşimlidir ve yoğun eozinofilik sitoplazma gözlenir. Hastalar kasa invaze veya perivezikal bölgeye ulaşmış tümörle başvururlar yani vakaların %90'ına yakın bölümünde ileri evrede bir klinik tablo gözlenir. Lenf nodu tutulumu eğilimi vardır. 5 yıllık sağkalım %30'un altındadır. Buna rağmen aynı evredeki pür ÜK vakaları ile kıyaslandığında sağkalım oranları benzerdir.

Hematüri başvuru nedenidir. Vakaların yaklaşık yarısında yüksek grade'li ÜK veya CIS birlikteliği vardır. Taşlı yüzük hücreli müsinöz adenokarsinomla karışabilirler. Plazmositoid tipte ekstraselüler musin üretiminin olmamasıyla ayırıcı tanı yapılır. Bunun dışında lenfoma, multipl miyelom, paraganglioma, nöroendokrin karsinoma, melanom ve rabdomiyosarkomla karışabilir.

Vakaların %85'den fazlasının T2 ve daha yüksek evreli, hastaların yaklaşık yarısının metastatik veya

rezeke edilemeyecek lokal hastalığa sahip olduğu 31 hastalık bir seride, sisplatin bazlı neoadjuvan tedaviye yanıt %53 oranında bulunsa da sıklıkla rekürrens olduğu gözlenmiş, bu rekürrenslerin çoğunun da peritoneal karsinomatöz şeklinde olduğu bildirilmiştir. Total sağkalım ise 17.7 ay olarak bulunmuştur. Peritoneal karsinomatöz plazmositoid tipte sık rastlanan bir metastatik klinik tablodur ve CDH1 gen mutasyonu ile ilgilidir. CDH1 gen mutasyonu, artmış tümöral hücre migrasyonu ile ilgili olan E-cadherin ekspresyonunun kaybına neden olur. CDH1 gen mutasyonu plazmositoid tip için patognomonik bir bulgudur. Plazmositoid tipin definitif cerrahi öncesi tanınması önemlidir çünkü bu tipte ekstirpatif cerrahi sonrasında cerrahi sınır pozitifliği ihtimali yüksektir. Rekürrensin de buna bağlı olarak yüksek olduğu düşünülür. Tümörle normal doku arasında dezmozplastik reaksiyonun oluşmaması ve tanı anında ileri evreli tümör varlığı da bundan sorumlu tutulmuştur. Definitif cerrahi öncesi plazmositoid tipin saptandığı vakalarda rezeksiyon sınırlarının geniş tutulması önemlidir.

Keck ve ark.'nın NAK+kemoterapi uyguladıkları plazmositoid tümörlü hastalardaki ortalama sağkalım 27.4 ayken, mikropapiller tipte bu süre 64.2 ay, ÜK'da ise 62,6 ay olarak bulunmuştur. NAK'ın bu tipte çok etkili olmadığı belirtilmiştir. NAK veya adjuvan kemoterapinin etkinliği ile ilgili veriler kısıtlı olsa da plazmositoid tip kemosenitif bir tümördür ancak yeni yayınlarda sisplatin bazlı kemoterapi sonrası sistektomide pT0 olan vakalarda bile sağkalım avantajı elde edilememiştir.

9. Sarkomatoid ürotelyal karsinoma: ÜK'ların %0.3-0.6'sı sarkomatoid tiptedir. Erkeklerde daha sıktır ve ileri dekatlarda görülme sıklığı artar. Makroskopik olarak büyük, infiltratif, polipoid bir kitle görünümü vardır ve bu kitlede hemoraji, nekroz ve kaviteasyonlar mevcuttur. Epitelyal ve mezenşimal özellikleri birliktelik gösterirler. Karsinosarkom ve sarkomatoid tip eskiden ayrı antiteler olarak değerlendirilseler de artık bu başlık altında değerlendirilmektedir. Tanı konulması zor tümörlerdir ve

ürotelyal tümörlerle karıştırılabilirler. Mikroskopide yüksek grade'li iğsi veya pleomorfik hücreler saptanır. Heterojen komponent olarak en sık osteosarkom gözlenirken, kondrosarkom, rabdomiyosarkom, leomiyosarkom, liposarkom ve anjiyosarkom tarzında mezenşimal diferansiasyonlar gözlenebilir. Bu tiplerde prognoz daha kötüdür. Tanı konulması zor bir tümördür ve epitel dışı tümörleri taklit edebilir. Primer mesane sarkomu, inflamatuvar miyofibroblastik tümör ve postoperatif iğsi hücreli nodülle karışabilir. FoxC2, SNAIL, ZEB1, ve vimentin gibi mezenşimal geçiş markırları tanıda yardımcıdır.

Radyoterapi ve siklofosfamid kullanımı bu tip için risk faktörleridir. Pür ÜK'a göre 2 kat daha kötü sağkalım oranları vardır. Hastalar genelde ileri evrededir ve prognozları kötüdür. 489 hastalık büyük bir seride %41 vaka T2, %15 vaka T3 idi ve median sağkalım tanı sonrası ort. 18.4 ay bulundu. Sistektomi olanlarda NAK veya adjuvan KT'nin faydası gözlenmedi. Tanı konulduğunda uygun vakalarda beklemmeden sistektomi yapılması önerilmektedir.

10. Dev hücreli ürotelyal karsinoma: Pleomorfik dev hücreli ÜK nadir gözlenen agresif bir formdur. WHO'nun son sınıflamasında VH'lere dahil edilmiştir. Genelde ileri evrede tanınır. Vakaların çoğunda eş zamanlı ÜK vardır.

11. Lipitten zengin ürotelyal karsinoma: Liposarkoma benzeyen lipoblast benzeri hücrelerden oluşur ve bol vakuollü sitoplazma ile karakterizedir. Pür ÜK ile ve diğer VH'lerle birlikte gözlenir. Yüzük hücreli adenokarsinomlarla karışabilir. Yapılan bir çalışmada ÜK ile ortak bir klonal yapıya sahip oldukları gösterilmiştir. Az sayıdaki yayında vakaların ileri evrede oldukları ve sonuçların kötü olduğu bildirilmiştir.

12. Şeffaf hücreli (glikojenden zengin) ürotelyal karsinoma: Tübülökistik, papiller veya diffüz büyüme paterni gösterirler. Çok nadirdirler. Mesane ve üretranın şeffaf hücreli adenokarsinomu ile böb-

rek, prostat veya kadın genital traktının metastatik karsinomuyla karıştırılabilirler. Pür ÜK ile birliktelik gösterirler ve bu sayede tanı konulması kolaylaşır. Kötü prognozludurlar ve tanı sırasında çoğunlukla ileri evrededirler. Mesane tümörünün rezeksiyonu sonrasında oluşan termal artefakta bağlı olarak sitoplazmada şeffaflık oluşmasının yarattığı karışıklık nedeniyle patolojik tanı alan şeffaf hücreli tümör sayısı olduğundan daha azdır.

13. Kötü diferansiye ürotelyal tümörler: WHO'nun son klasifikasyonu ile VH'lere dahil edilen yeni bir tiptedir. Küçük hücreli karsinom, sarkomatoid karsinom, dev hücreli karsinom ve andiferansiye karsinom vakalarının karışımı şeklindedirler. Başka şekilde tanımlanamayan kanserlerden, osteoklasttan zengin dev hücreli undiferansiye karsinoma kadar geniş bir spektruma sahip bir tanı grubunu kapsarlar. Bu tümörler pür ÜK ile beraber gözlenebilirler veya glandüler, trofoblastik gibi diğer VH'lerle ve bunlarında kötü diferansiye tipleriyle birlikte olabilirler. Osteoklasttan zengin dev hücreli undiferansiye karsinoma çok nadir gözlenir. Mesane ve renal pelviste gözlenebilen bu tip genelde ileri evrede tanı alır ve CİS veya yüksek grade'li ÜK ile birlikte dir.

VH tanınırlığı artış göstermektedir ancak patologlar arasında tanı koyma oranlarının farklılığı, örneklem standardizasyonundaki sorunlar halen tam aşılamamıştır. Çoğu ileri evrede yakalansa da VH'lerin çoğunun prognozu aynı evredeki pür ÜK'dan anlamlı oranda farklılık göstermemektedir. Vaka serilerinin azlığı ve çalışmaların retrospektif natürde olması nedeniyle VH'li vakalarla ilgili bilimsel verilerin kanıt düzeyleri düşüktür.

Kaynaklar

1. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol. 2016; 70:106–19.
2. 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(8):1650–5.
3. Moschini M, Dell'Oglio P, Luciano R, Gandaglia G, Soria F, Mattei A, et al. Incidence and effect of variant histology on oncological outcomes in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *Urol Oncol.* 2017;35(6):335–41.
 4. Warrick JI, Sjudahl G, Kaag M, et al. Intratumoral heterogeneity of bladder cancer by molecular subtypes and histologic variants. *Eur Urol.* 2019;75:18–22.
 5. Moschini M, D'Andrea D, Korn S, Irmak Y, Soria F, Compérat E, Shariat SF. Characteristics and clinical significance of histological variants of bladder cancer. *Nat Rev Urol.* 2017 Nov;14(11):651–668.
 6. Black PC, Brown GA, Dinney CP. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. *Urol Oncol.* 2009;27(1):3–7.
 7. Li G, Hu J, Niu Y. Squamous differentiation in pT1 bladder urothelial carcinoma predicts poor response for intravesical chemotherapy. *Oncotarget* 2017; 9: 217–223.
 8. Antunes AA, Nesrallah LJ, Dall'Oglio MF, Maluf CE, Camara C, Leite KR, et al. The role of squamous differentiation in patients with transitional cell carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Int Braz J Urol.* 2007;33(3):339–45 discussion 46.
 9. 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(2):405–9.
 10. Scosyrev E, Ely BW, Messing EM, Speights VO, Grossman HB, Wood DP et al. Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum-based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer? A secondary analysis of Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Study (S8710). *BJU Int.* 2011 Sep;108(5):693–9.
 11. Krasnow RE, Drumm M, Roberts HJ, et al. Clinical outcomes of patients with histologic variants of urothelial cancer treated with trimodality bladder-sparing therapy. *Eur Urol* 2017;72:54–60.
 12. Zhao G1, Wang C2, Tang Y3, Liu X4, Liu Z5, Li G5, et al. Glandular differentiation in pT1 urothelial carcinoma of bladder predicts poor prognosis. *Sci Rep.* 2019 Mar 29;9(1):5323.
 13. Yorozyua W1, Nishiyama N1, Shindo T1, Kyoda Y2, Itoh N2, Sugita S3, et al. Bacillus Calmette-Guérin may have clinical benefit for glandular or squamous differentiation in non-muscle invasive bladder cancer patients: retrospective multicenter study. *Jpn J Clin Oncol.* 2018 Jul 1;48(7):661–666.
 14. 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.
 15. Scosyrev E, Ely BW, Messing EM, et al. Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum-based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer? A secondary analysis of Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Study (S8710). *BJU Int* 2011;108:693–699.
 16. Vail E, Zheng X, Zhou M et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in glandular lesions of the urinary bladder. *Ann. Diagn. Pathol.* 2015; 19: 301–305.
 17. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ et al. 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: 273–277.
 18. Monn MF, Kaimakliotis HZ, Pedrosa JA et al. Contemporary bladder cancer: variant histology may be a significant driver of disease. *Urol. Oncol.* 2015; 33; 18.e15–e20.
 19. Linder BJ, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Thapa P, Tarrell RF, et al. Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. *J Urol.* 2013;189(5):1670–5.
 20. Mally AD, Tin AL, Lee JK, Satasivam P, Cha EK, Donat SM, et al. Clinical outcomes of patients with T1 nested variant of urothelial carcinoma compared to pure urothelial carcinoma of the bladder. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;16:e23–7.
 21. Lopez-Beltran A, Montironi R, Cheng L. Microcystic urothelial carcinoma: morphology, immunohistochemistry and clinical behavior. *Histopathology* 2014; 64; 872–879.
 22. Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, Grossman HB, Siefker-Radtke AO, Tamboli P, et al. Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer.* 2007;110(1):62–7.
 23. Kamat AM, Dinney CPN, Gee JR, et al. Micropapillary bladder cancer. *Cancer* 2007;110:62–7.
 24. Fernandez MI, Williams SB, Willis DL, Slack RS, Dickstein RJ, Parikh S, et al. Clinical risk stratification in patients with surgically resectable micropapillary bladder cancer. *BJU Int.* 2017;119(5): 684–91.
 25. Abufaraj M, Foerster B, Schernhammer E, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis of disease characteristics and treatment outcomes. *Eur Urol* 2019;75:649–58.
 26. Choudhury NJ, Campanile A, Antic T, Yap KL, Fitzpatrick CA, Wade JL 3rd, et al. Afatinib activity in platinum-refractory metastatic urothelial carcinoma in patients with ERBB alterations. *J Clin Oncol.* 2016;34(18):2165–71.
 27. Yang AW, Pooli A, Lele SM, Kim IW, Davies JD, LaGrange CA. Lymphoepithelioma-like, a variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder: a case report and systematic review for optimal treatment modality for disease-free survival. *BMC Urol.* 2017;17(1):34.
 28. Keck B, Stoehr R, Wach S, et al. The plasmacytoid carcinoma of the bladder—rare variant of aggressive urothelial carcinoma. *Int J Cancer* 2011;129:346–354.
 29. Cockerill PA, Cheville JC, Boorjian SA, et al. Outcomes following radical cystectomy for plasmacytoid urothelial carcinoma: defining the need for improved local cancer control. *Urology* 2017;102:143–7.
 30. Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, Munsell MF, Millikan RE, Dinney CP, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis, and peritoneal carcinomatosis. *J Urol.* 2013;189(5):1656–61.
 31. Keck B, Wach S, Stoehr R, et al. Plasmacytoid variant of bladder cancer defines patients with poor prognosis if treated with cystectomy and adjuvant cisplatin-based chemotherapy. *BMC Cancer* 2013;13:71.
 32. Ericson KJ, Thomas L, Lee BH. Plasmacytoid variant urothelial carcinoma: clinicopathologic outcomes and experience with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2019;37:483.
 33. Diamantopoulos LN, Khaki AR, Vakar-Lopez F, et al. Patient characteristics, treatment patterns, outcomes and prognostic factors in plasmacytoid urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:e16007.
 34. Wright JL, Black PC, Brown GA, Porter MP, Kamat AM, Dinney CP, Lin DW. Differences in survival among patients with sarco-

- matoid carcinoma, carcinosarcoma and urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol*. 2007 Dec;178(6):2302-6.
35. Beltran AL, Cheng L, Montironi R, Blanca A, Leva M, Rouprêt M, et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch*. 2014;465(2):199–205.
36. Fox MD, Xiao L, Zhang M et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 49 cases. *Am. J. Clin. Pathol*. 2017; 147; 500–506.
37. Sui W, Matulay JT, Onyeji IC, et al. Contemporary treatment patterns and outcomes of sarcomatoid bladder cancer. *World J Urol* 2017;7:1055–61.
38. Lopez-Beltran A, Blanca A, Montironi R, Cheng L, Regueiro JC. Pleomorphic giant cell carcinoma of the urinary bladder. *Hum. Pathol*. 2009; 40; 1461–1466.
39. Lopez-Beltran A, Amin MB, Oliveira PS et al. Urothelial carcinoma of the bladder, lipid cell variant: clinicopathologic findings and LOH analysis. *Am. J. Surg. Pathol*. 2010; 34; 371–376.
40. Lopez-Beltran A, Cheng L, Comperat E et al. Large cell undifferentiated carcinoma of the urinary bladder. *Pathology* 2010; 42; 364–368.
41. Baydar D, Amin MB, Epstein JI. Osteoclast-rich undifferentiated carcinomas of the urinary tract. *Mod. Pathol*. 2006; 19; 161–171.

Kasa İnvaze Olmayan Ürotelyal Kanserde İntravezikal Tedavi Yaklaşımları

Fikret Halis¹, Deniz Gül¹, Hacı İbrahim Çimen¹

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji AD.

GİRİŞ

Mesane kanseri, Dünya genelinde erkeklerde en sık görülen 7, tüm cinsiyetler göz önüne alındığında ise en sık görülen 11. kanser türüdür. Dünya genelinde yaşa göre uyarlanmış insidansı erkeklerde 9, kadınlarda 2,2'dir (100000 kişi/yıl). Mortalite oranları ise erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla 3,2 ve 0,9 (100000 kişi/yıl) olarak saptanmıştır (1). Mesane kanserli hastaların yaklaşık %75'i, mukozaya (evre Ta, CIS) veya submukozaya (evre T1) sınırlıdır; genç hastalarda (<40) bu oran daha da yüksektir (2). Ta T1 ve karsinoma in situ (CIS) mevcut hastalar, uzun süreli sağ kalım nedeniyle yüksek prevalansa ve T2-4 tümörlere göre daha düşük kansere özgü mortalite riski taşırlar (1,3).

Kasa invaze olmayan mesane kanseri (KIOMK) nedir?

Mukozaya sınırlı olan ve lamina propria'yı invaze eden papiller tümörler, sırasıyla Ta ve T1 olarak sınıflandırılır (4). Mukoza ile sınırlı düz, yüksek dereceli (YD) tümörler CIS olarak sınıflandırılır. Bu tümörler,

KIOMK başlığı altında gruplandırılmıştır. "Kas invaziv olmayan mesane kanseri" terimi genel bir grup tanımlı olup; tüm tümörlerin T evresine ve histolojik derecelerine göre tanımlanması gerekir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) önerisine göre "yüzeyel mesane kanseri" terimi artık kullanılmamalıdır (5).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği'nin, 2004 yılında papiller ve yassı lezyonlar için yayınladığı ürotelyal karsinom sınıflaması Tablo 1'de özetlenmiştir (6,7).

Tablo 1. 2004 WHO sınıflaması

Papiller lezyonlar
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom
Yassı Lezyonlar
Malign potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon (atipi veya papiller yönleri olmayan yassı lezyon)
Reaktif atipi (atipi ile birlikte yassı lezyon)
Önemi belirsiz atipi
Ürotelyal displazi
Yüksek dereceli ürotelyal CIS

CIS: Karsinoma in situ

CIS; yassı, yüksek derecede ve invazyon özelliği göstermeyen bir ürotelyal karsinomdur. Sıklıkla multifokaldır ve mesanede görülür, fakat ayrıca üst üriner sistemde, prostat kanallarında ve prostatik üretrada da ortaya çıkabilir (8).

CIS'in klinik tiplere göre sınıflandırılması şu şekildedir:

- **Primer CIS:** Öncesinde papiller tümörün veya CIS'in bulunmadığı veya papiller tümörün eşlik etmediği izole CIS
- **Sekonder CIS:** CIS olmayan bir tümör nedeni ile takip sırasında ortaya çıkan CIS
- **Eş zamanlı CIS:** Mesanede herhangi bir ürotelyal tümör ile birlikte ortaya çıkan CIS

KIOMK'un başlangıç tedavisi transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-MT) ve bulunduğu risk grubuna göre intravezikal tedavilerdir (9) (**Tablo 2**). Ancak bu tedaviye rağmen, KIOMK hastala-

rın %50-70'inde nüks etmekte, 10-15'inde ise evre ve derece olarak progrese olmaktadır (10). Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından her hasta için uzun ve kısa dönem rekürrens ve progresyon risklerini tahmin etmek için bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Skorlama sistemi, Tablo 3'de gösterilen en önemli altı klinik ve patolojik faktöre dayanmaktadır. Tablo 4, 1 ve 5. yıldaki nüks ve progresyonun olasılıklarını yansıtan dört kategoride sınıflandırılan toplam puanları göstermektedir (11).

Mesane kanserinin tedavisinde; kasa invaze olmayan tümörlerde TUR-MT ile beraber veya sonrasında uygulanabilecek intravezikal ajanlar ile sağlanacak optimal tedavi evre ve derece progresyonunu azaltarak hastayı radikal sistektomi gibi daha invaziv cerrahi prosedürlerden koruyabilir, ayrıca beraberinde ülkeye sağlık ekonomisi yönünden fayda sağlayabilir.

Tablo 2. Uluslararası KIOMK risk sınıflamaları

Risk Grupları	EAU	AUA	NICE
Düşük	• Primer, soliter, DG/G1, CIS yok	• Düşük grade, soliter Ta≤3cm • PUNLMP	• Soliter pTaG1,3 cm • Soliter pTaG2 (DG) <3 cm • PUNLMP
Orta	• Düşük ve yüksek risk kategorisinde bulunmayan hastalar	• DG Ta olup 1 yıl içerisinde nüks eden hastalar • Soliter DG Ta>3cm • Multifokal DGTa • YG Ta≤3cm • DG T1	• Soliter pTa>3cm • Multifokal pTaG1 • Soliter pTa(DG)>3cm • Multifokal pTaG2
Yüksek	• T1 • YG/G3 • CIS • Multipl, tekrarlayan, büyük (>3cm) TaG1/G2 tumors En yüksek risk tümör subgrubu • T1G3/HG ve eşlik eden CIS • Multipl ve/veya büyük T1G3/ YG, prostatik üretrada T1G3/ YG ile birlikte CIS, varyant histolojinin bazı formatları, LVI • BCG başarısızlığı	• HGT1 • Tekrarlayan YGTa • YG Ta>3cm • Multifokal YGTa • Herhangi CIS • YG vakalarda BCG başarısızlığı • Herhangi bir varyant histoloji • Herhangi LVI • Prostat uretranın herhangi bir YG tutulumu	• pTaG3 • pT1G2 • pT1G3 • CIS • Agresif varyant histolojisi bulunan urotelyal kanser

CIS: Carcinoma in situ, DD: Düşük derece, YD: Yüksek derece, LVI: Lenfovasküler invazyon, PUNLMP: Papillary neoplasm of low malignant potential, AUA: Amerikan Üroloji Derneği, EUA: Avrupa Üroloji Birliği, NICE: Sağlık ve Klinik Mükemmellik Ulusal Enstitüsü.

Tablo 3. KIOMK'da rekürrens ve progresyon risk

skorlaması

Faktör	Rekürrens	Progresyon
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör çapı		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Rekürrens sıklığı		
İlk	0	0
≤1 rekürrens/yıl	2	2
>1 rekürrens/yıl	4	2
Evre		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS birlikteliği		
Yok	0	0
Var	1	6
Derece		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam skor	0-17	0-23

CIS: Karsinoma in situ

İNTRAVEZİKAL TEDAVİLER

TUR-MT kendi başına bir Ta, T1 tümörü tamamen ortadan kaldırılabile de, bu tümörler genellikle nüks eder ve kas invaziv mesane kanserine ilerleyebilir. Bu nedenle, tüm hastalarda adjuvan tedaviyi düşündürmek gerekir (5).

İntravezikal kemoterapi

Perioperatif ya da erken postoperatif instilasyonun TUR-MT sonrası dolaşımdaki tümör hücrelerini imha ederek ve rezeksiyon bölgesindeki rezidüel tümör hücrelerinde ve küçük göz ardı edilen tümörler üzerinde ablatif bir etki ile etki ettiği gösterilmiştir (12).

Sistematik bir derlemede 2278 hastanın meta-analizinde, erken instilasyonun 5 yıllık rekürrens oranını %14 (%59'dan %45'e) azalttığı gösterilmiş. EORTC nüks skoru >5 olan hastalarda ve/veya daha önce yılda bir kereden fazla nüks oranına sahip hastalarda erken instilasyon, tek bir adjuvan tedavi olarak etkili bulunmamış (13).

Mitomisin C (MMC), epirubisin veya pirarubisin içeren ajanlarla erken instilasyonun yararlı etkisi gösterilmiştir (13). Gemsitabinle erken instilasyonun yapıldığı, bir randomize kontrollü çalışmada plaseboya üstün saptanmıştır ve kayda değer derecede düşük toksisite oranları tespit edilmiştir (14).

Tablo 4. Total skora göre rekürrens ve progresyon ihtimali

Rekürrens skoru	1 yıl içinde nüks ihtimali		5 yıl içinde nüks ihtimali	
	%	%95 CI	%	%95 CI
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)
Progresyon skoru	1 yıl içinde progresyon ihtimali		5 yıl içinde progresyon ihtimali	
	%	%95 CI	%	%95 CI
0	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)
2-6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

CI: Confidence Interval

Tümör hücreleri mukozaya implante olduktan sonra süratle ekstraselüler matriks tarafından çevrilirler ve böylece dışarıdan ilaç uygulamalarına dirençli hale gelirler (15). Tümör hücre implantasyonunun önlenmesi için instilasyon TUR-MT'den sonraki ilk birkaç saat içinde başlatılmalıdır (16).

İdrar pH'sinin uyarlanması, idrar atılımının azaltılması ve MMC'nin intravezikal çözeltisinin tamponlanması tekrarlama oranını azaltır (17). 1 saatlik bir MMC uygulamasının süresi 30 dakikalık bir uygulamanıkinden daha etkili bulunmuştur (18). Epirubisin kullanan bir başka randomize kontrollü çalışma, konsantrasyonun tedavi süresinden daha önemli olduğunu belgelemiştir (19).

Yüksek riskli tümörleri olan hastalarda mikrodalgaya kaynaklı hipertermi kullanan MMC'nin etkinliğini arttırma konusunda umut verici veriler sunulmuştur (20). Orta ve yüksek riskli mesane kanseri hastalarında 1 yıl BCG ile 1 yıl MMC ve mikro dalga kaynaklı hipertermiyi karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışmada MMC grubunda 24 ayda azalmış rekürrensiz sağkalım gösterilmiştir (21).

İntravezikal BCG immünoterapisi

İntravezikal immünoterapi lokal immun yanıt oluşturarak etki göstermektedir. BCG, ürotelyuma ve mesane kanseri hücrelerine fibronektine bağlanır ve bu sayede mesanede sitokin salınımı başlar (22). İnflamatuar süreç hücrel immun yanıtın stimülasyonu ile başlar. Hücrel kaynaklı sitotoksik mekanizmalar immunolojik yanıt ile aktive olur ve hücrel bağışıklık tümör hücrelerini hedef alır (23).

BCG'nin etkinliği

Nüks oranı: Yapılan beş meta-analiz, TUR-MT sonrası BCG'nin nüksü önlemek için sadece TUR-MT'den veya TUR-MT + kemoterapiden daha üstün olduğunu doğrulamıştır (24-27). Yayınlanan bir meta-analizde, MMC ile BCG'yi karşılaştıran dokuz randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. BCG programı uygulanan çalışmalarda, MMC ile karşılaştırıldığında BCG için nüks riskinde %32 azalma, BCG prog-

ramı uygulanmayan çalışmalarda ise nüks riskinde %28 artış olduğu görülmüştür (28).

İlerleme hızı: İki meta-analiz, BCG tedavisinin, tümör ilerlemesini geciktirdiğini ve potansiyel olarak azalttığını göstermiştir (29,30). 24 randomize kontrollü çalışmanın yer aldığı 4863 hastanın verilerinin değerlendirildiği meta-analizde çalışmaların 20 tanesinde, bir çeşit BCG uygulaması kullanılmıştır. Ortalama 2,5 yıllık takip süresinde, tümörler BCG ile tedavi edilen hastaların %9,8'inde kontrol gruplarında ise %13,8 oranında progresyon göstermiştir (30).

BCG toksisitesi

Literatürde intravezikal tedavi için kullanılan 10 farklı BCG suşu tanımlanmış olup ancak herhangi bir BCG suşunun diğerine göre üstünlüğü doğrulanmamıştır (31).

BCG tedavisi sırasında olası yan etkiler nedeni ile dikkatli olunmalıdır. BCG intravezikal tedavisi, intravezikal kemoterapiden daha fazla yan etki ile ilişkilidir (30). Bununla birlikte, hastaların %5'inden azında ciddi yan etkilere rastlanır ve etkili bir şekilde tedavi edilebilir (32). İlacın sistemik absorpsiyonundan sonra majör komplikasyonlar görülebilir. Lökositüri varlığı, mikroskopik hematüri veya asemptomatik bakteriüri varlığı BCG uygulaması için kontrendikasyon değildir ve bu durumlarda antibiyotik profilaksisi gerekli değildir (33). İmmün sistemi baskılanmış hastalarda BCG dikkatli kullanılmalıdır (34).

BCG programı

İntravezikal BCG tedavisinin nasıl bir düzen içerisinde verileceği merak uyandırmıştır. İndüksiyon BCG uygulamaları, haftada bir kere olacak şekilde 6 haftalık ampirik programa göre verilmiştir (35). Optimum etkinlik için, BCG bir program dahilinde verilmelidir (27-30). Birçok farklı program kullanılmıştır, ancak Bohle ve Bock, BCG'nin MMC'ye üstünlüğünü elde etmek için en az 1 yıllık BCG programının gerekli olduğu sonucuna varmıştır (29).

Optimal indüksiyon instilasyonlarının sayısı ve idame için instilasyonların optimal sıklık ve süresi tam olarak bilinmemektedir. 1355 hastanın dahil olduğu randomize kontrollü çalışma; 3 yıllık programın (3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda, 3 haftalık instilasyon), 1 yıllık program ile karşılaştırıldığında orta riskli hastalarda değil fakat yüksek riskli hastalarda nüks oranını azalttığını göstermiştir. Progresyonda veya genel sağkalımda farklılık saptanmamış (36). 397 hastanın dahil olduğu bir başka randomize kontrollü çalışmada da, yüksek riskli tümörlerde, 3 yıl boyunca her 3 ayda tek bir instilasyon içeren bir programın suboptimal olabileceği öne sürülmüştür (37).

BCG yan etkiler

İntravezikal BCG tedavisinde, intravezikal kemoterapi ile karşılaştırıldığında daha fazla yan etki görülmektedir. Ancak, ciddi yan etkiler %5'in altında görülmektedir ve efektif bir şekilde tedavi edilebilmektedirler (32). Yan etkiler, genellikle tedavinin ilk yılında görülmektedir ve sıklıkla irritatif işeme semptomlarına yol açan BCG sistiti şeklinde ortaya çıkmaktadır. Nadir görülen ciddi lokal yan etkileri üreter darlığı, mesane kontraktürü, granülatöz prostatit ve epididimoorşit olarak sayılabilir (38). Sistemik yan etkiler ise daha az sıklıkta görülmektedir.

BCG toksisitesini azaltmak için, azaltılmış doz instilasyonu da gündeme gelmiştir. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda İspanyol ürolojik onkoloji grubunun (CUETO) yayınladığı çalışma, üçte bir BCG dozunu tam doz BCG ile karşılaştırdı ve etkinlikte genel bir fark bulunmadı. Bununla birlikte, tam bir BCG dozunun multifokal tümörlerde daha etkili olduğu öne sürülmüştür (39,40). EORTC, üçte biri BCG dozu ve tam doz BCG arasında toksisite açısından herhangi bir fark bulamadı, ancak üçte biri BCG dozu, özellikle sadece 1 yıl verildiğinde daha yüksek nüks oranı ile ilişkiliydi (36,38).

Kombinasyon tedavisi

Kombinasyon tedavisinin etkinlik-toksisitesini değerlendiren randomize kontrollü bir çalışma MMC-BCG kombinasyonunun nüksleri azaltmada daha etkili olduğunu ancak BCG monoterapisine kıyasla daha toksik olduğunu göstermiştir (41).

İntravezikal tedavi başarısızlığının tedavisi

İntravezikal kemoterapinin başarısızlığı: Bir kemoterapi rejiminden sonra KIOMK nüksü olan hastalar BCG uygulamalarından faydalanabilir. Önceki intravezikal kemoterapinin BCG uygulaması üzerine olumsuz bir etkisi yoktur (28).

İntravezikal BCG immünoterapisinden sonra nüks ve başarısızlık: BCG'den sonra ortaya çıkan yüksek grade KIOMK, BCG-refrakter, BCG-yanıtsız ve BCG'yle tekrarlayan KIOMK olarak sınıflandırılabilir (5) (Tablo 5). BCG başarısızlığının tedavisi için öneriler Tablo 6'da özetlenmiştir (5).

Tablo 5. İntravezikal BCG ile başarısız tedavi kategorileri

BCG başarısızlığı:
Takip sırasında KIOMK tespit edilmesi
BCG-refrakter tümör:
1. İlk 3 ayda T1G3 / YD kas-invaziv olmayan papiller tümör varlığı
2. TaG3 / YD veya CIS (eşlik eden papiller tümör olmadan) hem 3. hem de 6. ayda (ikinci bir indüksiyon dozundan veya BCG'nin ilk uygulamasından sonra) varlığı
3. BCG tedavisi sırasında yüksek dereceli tümör ortaya çıkarsa
BCG'yle tekrarlayan:
1. İlk cevaba rağmen, BCG tedavisinin tamamlanmasından sonra G3 / YD (WHO 2004/1973) tümör tekrarı
BCG'ye yanıtsız:
1. Son BCG dozundan sonraki 6 ay içerisinde BCG refrakter veya T1 Ta/YD BCG tekrarlayan tümör, veya 12 ay içerisinde CIS gelişmesi
BCG intoleransı
Tedaviyi tamamlamadan önce BCG instilasyonunu önleyen ciddi yan etkiler görülmesi

CIS: Karsinoma in situ; KIOMK: Kas invaziv mesane kanseri; YD:Yüksek derece;

Tablo 6. BCG başarısızlığında tedavi seçenekleri

Kategori	Tedavi seçenekleri
BCG yanıtı (Son BCG dozundan sonra 6 ay içinde BCG refrakter veya T1 Ta / YD tümör veya 12 ay içinde CIS)	1. Radikal sistektomi 2. Radikal sistektomi için uygun olmayan hastalarda mesane koruyucu stratejiler
BCG'yle tekrarlayan: Son BCG dozundan sonra T1Ta / YD nüksü > 6 ay veya CIS > 12 ay	1. Radikal sistektomi veya BCG programını hasta durumuna göre tekrarlayın 2. Mesane koruyucu stratejiler
Primer orta risk tümörde BCG sonrası DD rekürrens	1. BCG tekrarla veya intravezikal kemoterapi 2. Radikal sistektomi

CIS:Karsinoma in situ DD:Düşük derece YD: Yüksek derece

BCG-yanıtı olmayan hastaların daha fazla BCG tedavisine cevap vermesi muhtemel değildir; intravezikal immünoterapi (42), intravezikal kemoterapi (tek ajan veya kombinasyon tedavisi) (43), ci-haz yardımcı tedavi, kombinasyon kemoimmünoterapi içeren çeşitli mesane koruyucu stratejiler veya gen terapisi (44) seçenekler arasındadır. BCG'den bu seçeneklere geçmek, BCG-yanıtı olmayan hastaların seçilmiş vakalarda sonuç alınabilir. Bununla birlikte, radikal sistektomi dışındaki tedaviler, şu anda bu hastalarda onkolojik olarak daha az düşünülmelidir (45-46).

BCG uygulamalarını intoleransı nedeniyle tamamlayamayan, yüksek riskli tümörleri olan hastalarda optimal tedavi hakkında çok az şey bilinmektedir. BCG sırasında veya sonrasında düşük derece rekürrenste tedavi kararları tümör özelliklerine göre kişiselleştirilmelidir (5).

Alternatif İntravezikal Tedaviler

Kullanımda bulunan tedaviler: İntravezikal BCG başarısızlığı olan ancak komorbiditeleri nedeni ile radikal sistektomi yapılamayan veya radikal sistektomi istemeyen hastalar için alternatif tedaviler düşünülebilir. Bu başlık altındaki bazı tedaviler kullanımda olmakla birlikte, bazıları henüz araştırma aşamasındadır (47).

Mitomisin C, BCG başarısızlığı olan hastalarda, alternatif tedavi seçenekleri arasındadır. Mitomisin C ile BCG'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada ikinci düzey tedavi olarak mitomisin C alan grupta %19 oranında başarı sağlanmıştır. BCG tedavisinin tekrar edildiği gruba göre oran daha düşük olmasına rağmen, yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda tercih edilebilir (48).

BCG başarısızlığında FDA onayı olan tek ajan olan Valrubicin rekürren CIS tedavisinde uygulanabilmektedir ve %21 oranında başarı sağlanmıştır (49). Yüksek maliyeti nedeniyle idame tedavisinin uygulanmasında zorluklar mevcuttur ayrıca ülkemizde henüz bulunmamaktadır.

Sistemik kemoterapotiklerden olan Gemesitabin, kasa invaze mesane kanserinin tedavisinde neoadjuvan veya adjuvan terapi olarak kullanılmaktadır. KİOMK'da tedavideki yerini araştıran bir çalışmada yüksek dereceli KİOMK tanısı alan hastalarda, 2 yıllık rekürrens oranları BCG'ye göre daha yüksek, progresyon oranları ise benzer saptanmıştır (50). Mitomisin C ile karşılaştırıldığı BCG başarısızlığı olan hasta grubu ile yapılan bir çalışmada ise; nüks oranları daha düşük bulunmuştur. İlk basamak tedavi olarak düşünülmesine de; BCG başarısızlığı olan hasta grubunda, radikal sistektomi de yapılamıyorsa alternatif tedavi olarak intravezikal gemesitabin denenebilir (47).

Antimikrotübül aktivitesi etki mekanizmasına sahip olan taksan grubu kemoterapotikler bir diğer ilaç grubudur. BCG refrakter ya da sistektomiye uygun olmayan hasta grubunda yapılmış bir çalışmada 1 yıl boyunca intravezikal dosetaksel idame tedavisi şeklinde kullanılmış, 1 ve 3 yıllık rekürrenssiz sağ kalım oranları sırası ile %40 ve %25 olarak saptanmıştır (51).

İmmünoterapotiklerin de alternatif tedavi olarak kullanılması düşünülmüş olsa da KİOMK'da interferon (IFN) alfa ile yapılmış çalışmalarda BCG'ye üstünlüğü saptanmamış, beraber kullanımda da progresyon ve rekürrens oranlarına katkısı görülmemiştir (52-54).

Gelecekteki tedaviler: Son zamanlarda birçok malignite tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlar metastatik mesane kanserinde de kullanılmaktadır (55). Bu ajanların BCG tedavisi almamış veya BCG başarısızlığı olan hasta grubunda kullanımıyla ilgili çalışmalar sürmektedir (56).

Onkolitik virusler, kanser hücrelerini seçebilen rekombinant teknolojiyle üretilmiş virüslerdir (57). Bu şekilde geliştirilen CG0070 adenovirüsü ile sınırlı bir hasta grubunda yapılan faz 1 çalışmasında 10.4 ay sonunda %48.6 tam yanıt sağlanmıştır (58).

Kanser aşısı KIOMK'da immunoterapinin diğer bir araştırma konusudur. Bunlardan birisi olan Vesigenurtacel-L mesane kanseri antijenlerine karşı üretilen bir aşı olup, yapılan Faz 1 sonuçları gelecek vaat etmektedir (59).

Sonuç olarak, hem birinci basamak tedavide hem de BCG başarısızlığında, BCG'ye alternatif yan etkisi az tedaviler konusundaki arayışlar devam etmektedir. Gelecek yıllarda, Rho GTPase sinyal yolağı gibi; hücre döngüsü üzerinde önemli rol oynayan mekanizmalar üzerinden yeni ilaçlar gündeme gelecektir (60,61).

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. World Health Organisation International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Comperat E, Larré S, Roupert M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch* 2015;466:589-94.
3. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-41.
4. UICC International Union Against Cancer. In: Brierley JDGM, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumors. ed. 8. New York, NY: Wiley-Blackwell and UICC; 2017. p. 263.
5. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol*. 2019 Aug 20. pii: S0302-2838(19)30660-8.
6. Sauter G, Algaba F, Amin M, Busch C, Chevillon J, Gasser T, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. IARCC Press, Lyon, 2004. p. 29-34.

7. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1435-48.
8. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura M, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66:90-107.
9. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17022.
10. Babjuk M, Bohle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscleinvasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *European urology*. 2017;71:447-61.
11. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Boiffioux 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;49:466-5.
12. Brocks CP, Buttner H, Bohle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol* 2005;174:1115-8.
13. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation? *Eur Urol* 2016;69:231-44.
14. Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, Sahasrabudhe DM, Koppie TM, Wood DP Jr, et al. Effect of intravesical instillation of gemcitabine vs saline immediately following resection of suspected low-grade non-muscle-invasive bladder cancer on tumor recurrence: SWOG S0337 randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1880-8.
15. Pote D, Alon Y, Horowitz AT, Vlodavsky I, Biran S. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol* 1986;136:482-6.
16. Bohle A, Jurczok A, Ardelt P, Wulf T, Ulmer AJ, Jocham D, et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol* 2002;167:357-63.
17. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:597-604.
18. Giesbers AA, Van Helsdingen PJ, Kramer AE. Recurrence of superficial bladder carcinoma after intravesical instillation of mitomycin-C. Comparison of exposure times. *Br J Urol* 1989;63:176-9.
19. Kuroda M, Nijima T, Kotake T, Akaza H, Hinotsu S. 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 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. *Eur Urol* 2004;45:600-5.
20. 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.
21. Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemohyperthermia with mitomycin C versus ba-

- cillus Calmette-Guerin for adjuvant treatment of patients with intermediate- and high-risk non-muscleinvasive bladder cancer. *Eur Urol* 2016;69:1046–52.
22. Donin NM, Lenis AT, Holden S, Drakaki A, Pantuck A, Beldeg-run A, et al. Immunotherapy for the Treatment of Urothelial Carcinoma. *J Urol* 2017;197:14–22.
 23. Yi Luo EJA, Mark R. Newton, Jonathan R. Henning and, Michael A. O'Donnell (2013). Immunotherapy of Urinary Bladder Carcinoma: BCG and Beyond CT-CaIA, Prof. Letícia Rangel (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/55283. Available from: <https://www.intechopen.com/books/cancer-treatment-conventional-and-innovative-approaches/immunotherapy-of-urinary-bladder-carcinoma-bcg-and-beyond>.
 24. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001;88:209–16.
 25. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A metaanalysis of randomized trials. *Urology* 2006;67:1216–23.
 26. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004;93:485–90.
 27. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal metaanalysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169:90–5.
 28. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krega S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56:247–56.
 29. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682–6.
 30. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964–70.
 31. Boehm BE, Cornell JE, Wang H, Mukherjee N, Oppenheimer JS, Svatek RS. Efficacy of bacillus Calmette-Guerin strains for treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis. *J Urol* 2017;198:503–10.
 32. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III trial. *Eur Urol* 2003;44:429–34.
 33. Herr HW. Intravesical bacillus Calmette-Guerin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J Urol* 2012;187:435–7.
 34. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:596–600.
 35. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116:180–3.
 36. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462–72.
 37. Martinez-Pineiro L, Portillo JA, Fernandez JM, Zabala JA, Cadierno I, Moyano JL, et al. Maintenance therapy with 3-monthly bacillus Calmette-Guerin for 3 years is not superior to standard induction therapy in high-risk non-muscleinvasive urothelial bladder carcinoma: final results of randomised CUETO study 98013. *Eur Urol* 2015;68:256–62.
 38. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol* 2014;65:69–76.
 39. Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, Sebastián JL, Pertusa C, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002;89:671–80.
 40. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, Rodríguez RH, Gómez JM, Martín MG, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005;174:1242–7.
 41. Solsona E, Madero R, Chantada V, Fernandez JM, Zabala JA, Portillo JA, et al. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guerin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscleinvasive bladder cancer in intermediate- and high-risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. *Eur Urol* 2015;67:508–16.
 42. 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.
 43. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE, et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol* 2006;175:881–5.
 44. Shore ND, Boorjian SA, Canter DJ, Ogan K, Karsh LI, Downs TM, et al. Intravesical rAd-IFNalpha/Syn3 for patients with high-grade, bacillus Calmette-Guerin-refractory or relapsed non-muscle-invasive bladder cancer: a phase II randomized study. *J Clin Oncol* 2017;35:3410–6.
 45. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;164:685–9.
 46. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2009;27:155–9.
 47. Sanli O, Lotan Y. Alternative therapies in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Turk J Urol* 2017;43:414–24.

48. Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlen BJ. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1999;161:1124-7.
49. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, Middleton R, Wajzman Z, Wehle M. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol* 2000;163:761-7.
50. Di Lorenzo G, Perdoni S, Damiano R, Faiella A, Cantiello F, Pignata S, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guerin after initial bacille Calmette-Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multi-center prospective randomized trial. *Cancer* 2010;116:1893-900.
51. Barlow LJ, McKiernan JM, Benson MC. The novel use of intravesical docetaxel for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer refractory to BCG therapy: a single institution experience. *World J Urol* 2009;27:331-5.
52. Gallagher BL, Joudi FN, Maymi JL, O'Donnell MA. Impact of previous bacille Calmette-Guerin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guerin plus interferon intravesical therapy. *Urology* 2008;71:297-301.
53. Nepple KG, Lightfoot AJ, Rosevear HM, O'Donnell MA, Lamm DL. Bacillus Calmette-Guerin with or without interferon alpha-2b and megadose versus recommended daily allowance vitamins during induction and maintenance intravesical treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010;184:1915-9.
54. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 2006;24:344-8.
55. Ning YM, Suzman D, Maher VE, Zhang L, Tang S, Ricks T, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab for the Treatment of Patients with Progressive Advanced Urothelial Carcinoma after Platinum-Containing Chemotherapy. *Oncologist* 2017;22:743-9.
56. Siddiqui MR, Grant C, Sanford T, Agarwal PK. Current clinical trials in non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2017;35:516-27.
57. Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci* 2016;107:1373-9.
58. 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;188:2391-7.
59. Steinberg GD SN, Karsch LI, Bailen JL, Bivalacqua TJ, Charmie K, et al., editor Immune response results from vesigenurtacel-I (HS-410) in combination with BCG from a randomized phase 2 trial in patients with nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC). ASCO Annual Meeting; 2017 June 02-06, 2017; Chicago, Illinois.
60. Woldu SL, Hutchinson RC, Krabbe LM, Sanli O, Margulis V. The Rho GTPase signalling pathway in urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol*. 2018;15:83-91.
61. Bayrak A, Palanduz S, Coskunpinar E, Sanli O, Armagan A, Karakus S, et al. Roles of Signal Transducer Pathways in Investigation of Biopsies from Patients with Bladder Tumors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18:201-5.

Kasa İnvazive Mesane Kanserlerinde Mesane Koruyucu Yaklaşımlar

Mehmet Çağlar Çakıcı, Asif Yıldırım

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

Giriş

Mesane tümörü genitoüriner sistemin en sık görülen ikinci tümörü olup tüm dünyada kansere bağlı morbiditenin de 9. en sık nedenidir [1]. Batı toplumlarının değişen yaş dağılımı ve giderek artan sigara içme oranı, mesane tümörlerinin görülme sıklığının artması ve bunun da önemli bir ölüm nedeni olduğu anlamına gelmektedir [2].

Birleşik Krallık'ta 1970 ile 2009 yılları arasında en sık görülen malignitelerin 5 yıllık sağkalım oranları karşılaştırıldığında, tüm malignitelerin sağkalımları artış eğilimi gösterirken; sadece mesane tümöründe 1991'den 2009'a kadar olan dönemde sağkalımda %12,5 oranında bir azalma gözlemlendiği bildirilmiştir [3]. Kasa invaziv mesane kanseri (KİMK) yönetiminde, lokalize hastalığın ve mikrometastazların ortadan kaldırılması ile optimal yaşam kalitesinin sağlanması tedavinin temel unsurlarını oluşturmaktadır.

Ortalama tanı konma yaşı 70 olup, çoğunlukla da bilinen tek risk faktörü olarak sigara kullanımı bulunmaktadır. Hastalığın tanı konma yaşının ileri olması nedeniyle, beklendiği üzere eşlik eden hastalıkların bulunması da tedavi seçeneklerini kısıtlayabilmektedir.

Hastaların ilk başvuruda yaklaşık %30'unda kasa invaziv tümör saptanmaktadır. Kasa invaziv olmayan tümörlerin de takipte yaklaşık %30'u kasa invaziv tümöre ilerlemektedir [4]. Yüksek nüks ve progresyon ihtimali olduğu için bu malignitede tedaviyi başarılı bir şekilde sürdürebilmek için düzenli kontrole uyulması büyük bir öneme sahiptir [5]. Organa sınırlı KİMK'lerinde altın standart tedavi iki taraflı pelvik lenf bezlerinin diseksiyonu ile birlikte radikal sistektomidir. Bu tedavi planı içerisinde neoadjuvan kemoterapi uygulanabilirlik açısından mutlaka değerlendirilmelidir [6,7]. Radikal sistektomi ürolojik cerrahinin en zorlu prosedürlerden birisidir ve sağlık üzerinde uzun vadeli, kalıcı etkilere sahiptir. Yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak önemli komplikasyon risklerini de içinde barındırmaktadır.

Bu küratif tedaviden sonra dahi ilk 2 yıl içerisinde hastaların yarısında metastaz gözlenmektedir [8]. Üstelik radikal sistektomi sonrası üriner diversiyon için kullanılan gastrointestinal segmentin vücuda yüklenen önemli bir morbidite nedeni olduğu da göz ardı edilemez boyuttur [9,10]. Cerrahi müdahalenin %61 oranında üriner ve gastrointestinal sistemle ilişkili komplikasyon yarattığı bildirilmiştir

[11]. Postoperatif morbiditenin fazlalığı nedeniyle ilk 90 gün içerisinde hastaneye tekrar başvuru oranının %21 ve %32 olduğu bildirilmiştir [12,13].

Böylesine radikal bir ameliyattan kaçmak isteyen hastalar ile mevcut komorbiditeleri nedeniyle bu ameliyatı olamayan hastalar için KİMK'de mesane koruyucu yaklaşım son iki dekat içerisinde yaygınlaşmıştır. Mesanenin korunması, sistektomiye alternatif bir tedavi olarak önerilmektedir. Parsiyel sistektomi, radikal transüretal rezeksiyon (TUR-MT), kemoterapi ve radyoterapi bu yaklaşımın bileşenlerini oluşturmaktadır. Ortaya çıkan veriler, bu tedavilerin tek başına olmaktansa kombinasyonunun kullanımı en iyi onkolojik sonuçları sağladığını göstermektedir. Buradaki seçeneklerden olan maksimal TUR-MT, kemoterapi veya radyoterapinin tek başına uygulanması radikal sistektomiye göre daha kötü onkolojik sonuçlar ve daha kısa sağkalımla ilişkilidir. Bu seçeneklerin birlikte kullanıldığı ikili yada üçlü tedavi yöntemleri ise radikal sistektomi ile karşılaştırılabilir onkolojik sonuçlar sağlamaktadır [14,15]. Hatta multimodal bu tedavide hayat kalitesi açısından üstünlük barındırdığı da görülmektedir. Kemoterapi ve radyoterapi ile birlikte uygulanan maksimal TUR-MT yaklaşımı en çok tercih edilen mesane koruyucu yaklaşım seçeneğidir. Bu tedavi yöntemlerinden klinik olarak olumlu sonuç alan hastalar radikal cerrahiden uzak kalmış olacaklar.

1980'lerde yapılan faz I ve faz II çalışmalarda, metastatik mesane tümörlerinin kemoterapi duyarlı olduğu gösterilmiştir [16]. Sonrasında yapılmış olan çalışmalar KİMK'de kemo-radyoterapinin radikal sistektomiye benzer sonuçlar verdiğini öne sürse de radikal sistektomi ile mesane koruyucu yaklaşımı karşılaştıran prospektif, randomize, kontrollü çalışmalar henüz mevcut değildir. Bu derlemede, cerrahiye bağlı gelişebilecek olumsuzluklardan kaçınmak için KİMK'de mesane koruyucu yaklaşımları ve güncel literatürü gözden geçirmeyi hedefledik.

Parsiyel sistektomi

Parsiyel sistektomi için ideal adaylar, 5 cm'den küçük soliter tümörü olup mesane kubbesi gibi yeterli

rezeksiyon sınırına sahip bir bölgede lezyonu olan hastalardır. Daha büyük tümörler, çoklu lezyonlar veya karsinoma in-situ bulunan hastalar tipik olarak bu tedaviye uygun değildir [17]. Ek olarak, mesane fonksiyonları bozulmuş nörojenik mesane hastaları da bu tedavi için uygun olmayabilir. Tüm bu kriterler göz önüne alındığında, hastaların sadece %2,8-5'inin bu tedaviye uygun olduğu görülmektedir [18,19].

Pelvik lenfadenektomi, sağkalımı artırmak ve kanser evrelemesi için parsiyel sistektominin olmazsa olmaz bir bileşenidir. Ancak genel pratik uygulamada parsiyel sistektomi ile birlikte uygulanan lenfadenektominin radikal sistektomide yapılandan daha az kapsamlı ve yetersiz olduğu bilinmektedir [14]. Standart lenfadenektominin, sağkalımı önemli ölçüde artırdığı gösterildiğine göre ameliyatın bu aşamasının daha fazla önemsenmesi gerektiği de açıktır [20].

Parsiyel sistektominin sonuçları doğru hasta seçimiyle birlikte yüz güldürücü olabilmektedir. Capitanio ve ark.; parsiyel sistektomi ile radikal sistektomi hastalarının alındığı bir analizde 5 yıllık genel sağkalım ve kansere özgü sağkalım açısından iki yöntemin benzer sonuçları olduğunu saptamışlar [14]. KİMK için parsiyel sistektomi uygulanan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %50 ile %70 arasında değişmektedir ve 10 yıllık süreçte bu hastaların %81'i mesanelerini kaybetmemiş durumdadır [14,15,21,22].

Yapılan bazı çalışmalarda neoadjuvan kemoterapi ve ardından uygulanan parsiyel sistektominin neoadjuvan kemoterapi ve ardından radikal sistektomi uygulaması ile kıyaslandığında benzer onkolojik sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, bu yöntem özenle seçilmiş hastalarda bir alternatif olarak düşünülebilir [22,23]. Cerrahi sonrası mesane nüks açısından dikkatle sistoskopi takibine alınmalıdır.

Radikal TUR-MT

Radikal TUR-MT endoskopik olarak tüm görünür tümörlerin ve mesane duvarının perivezikal yağ dokuya kadar rezeksiyonunu içerir [24]. Bu rezeksiyonun

muskularis propria tabakasını da içerecek şekilde olması önemlidir. TUR-MT sonrası rezidüel tümör varlığı hastalık nüksü, progresyonu ve sistektomiye ilerlemenin bağımsız belirleyicileridir [17,25]. Bu radikal rezeksiyon mesane perforasyonu ve tümörün de batın içerisine yayılımı gibi çok önemli bir komplikasyona sahiptir [26].

Öncesinde TUR-MT yapılmış olan radikal sistektomi spesmenlerinin %10'dan fazlasında histopatoloji pT0 olarak raporlanmaktadır [27-30]. Yine bazı çalışmalarda cT2a mesane tümörlerinin %42'sinde TUR-MT sonrası yapılan radikal sistektomi spesmenleri pT0 olarak sonuçlanmış [30]. Ancak bu pT0'lar aslında tamamen tümörsüz değiller, çünkü bu hastaların 5 ve 10 yıllık nüksüz sağkalımları sırasıyla %92 ve %86'dır [29].

Çalışmalar radikal sistektomi spesmeninde cT2'den pT3'e evre yükselmesinin %39; lenf nodu metastazının da %23 civarında olduğunu bildirmişler [29,31,32]. Bu nedenle, hasta seçimi hayati önem taşımaktadır ve genellikle daha agresif bir tedaviye maruz kalmak istemeyen ya da uygun olmayanlar için son çare olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar uzun vadeli radikal TUR sonuçları için sınırlı veri olsa da, iki ileriye dönük çalışma, belirgin sonuçlarla radikal TUR monoterapisinin temelini oluşturmuştur. Bu çalışmalarda, klinik ileri evre olmayan, 3 cm'den küçük boyutlu, TUR-MT spesmeninden tümör tabanı patolojisi negatif olan hastalar ideal hastalar olarak tariflenmektedir. Ancak nüks gözlenen hastalarda sadece radikal TUR-MT tedavisi yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden bu hastalara multimodal tedavi veya radikal sistektomi uygulanmalıdır [33,34].

Trimodal tedavi sonuçlarının yayınlandığı geniş bir seride radikal TUR-MT uygulanan hastaların sadece %22'si sistektomiye ilerlerken; inkomplet TUR-MT yapılmış olan hastalarda bu oran %42'ye çıkmaktadır [35].

Radyoterapi

Faydalarına rağmen radyoterapinin kullanımı 1980'lerden bu yana belirgin bir şekilde azalmıştır ve artık tek başına radyoterapi kullanımı nadirdir.

Diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu durumlarda veya ileri hastalık durumlarında son çare olarak kullanılmaktadır. Kullanım protokollerine bakıldığında radyoterapi, uzun vadede eşit derecede etkili olduğu gösterilen 32 fraksiyonda 64 Gy'lik tipik bir doz programında ya da 20 fraksiyonda 55 Gy'lik hipofraksiyonlu programlarda uygulanır [36]. Bununla birlikte indüksiyon kemoterapisi ile 40-45 Gy radyasyonun uygulanmasını, ardından herhangi bir rezidüel tümörün varlığında ilave bir 25 Gy radyoterapiyi veya konsolidasyon kemoradyoterapisini içeren uygulama yöntemleri de bildirilmiştir [17,25]. Çok değişkenli analiz içeren çalışmalarda 57,5 Gy'den daha düşük dozların daha kötü sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir [37,38]. Geleneksel ya da hızlandırılmış hiperfraksiyon şemaları uygulanabilir tedavi seçenekleridir. Burada düşünülmesi gereken bir nokta da tam doz kemo-radyoterapi uygulanan hastada, kurtarma sistektomisinin teknik olarak daha zor olabileceğidir [17,25]. Bununla birlikte, artan radyoterapi dozajlarının toksisite ile yakından ilişkili olduğu, ancak modern rejimlerin çoğunluğunun iyi tolere edildiği bildirilmiştir [39].

Her ne kadar radikal cerrahi altın standart tedavi olsa da, mesane koruyucu yaklaşımlara olan artan ilgi radyoterapinin özellikle cerrahiye uygun olmayan hastalarda önemli bir alternatif olmasına yol açmıştır. Ancak kötü prognostik faktörlere sahip birden fazla ek hastalığı bulunan, düşük performans skorlu bu hastalarda yetersiz cevap ve %50'ye varan oranlarda nüks bildirilmiştir [40]. Dolayısıyla da bu hastaları radikal sistektomi hastalarıyla karşılaştırmak uygun olmamaktadır. Bazı çalışmalarda 5 yıllık sağkalımın %26-50, lokal kontrolün ise %50 düzeyinde olduğu bildirilmiştir [41-44]. Bu oranlar da multimodal tedaviye göre daha kötü düzeydedir. Bir başka çalışmada ise radyoterapinin evrelere göre cevabı değerlendirilmiş ve 5 yıllık sağkalım T2 tümörler için %40-59 iken; bu oran T3 tümörler için %0-50 idi. Bununla birlikte, hem toplum tabanlı çalışmaların hem de büyük cerrahi ve radyoterapi serilerinin benzer uzun süreli sağkalım oranları gösterdiğini ve tedavi yöntemine bağlı sağkalım farkı

göstermediği bildirilmiştir [29,43,45]. Geniş bir seride Munro ve ark. radikal sistektomi ve radyoterapi uygulanan KİMK'li 458 hastanın sonuçlarını değerlendirdiğinde sağkalımın her iki grupta da benzer olduğunu bildirdiler [46].

Kemo-radyoterapi yalnızca radyoterapiye göre üstün olsa da, bazı hastaların bu tedaviye uygun olmaması nedeniyle tek başına radyoterapi seçeneği de bir alternatif olarak bulunmaktadır.

Kemoterapi

Kemoterapi, KİMK'nin tedavisinde neoadjuvan veya adjuvan radikal sistektomiye ek olarak veya bir mesane koruyucu yaklaşımın parçası olarak kullanılmaktadır. Tek başına kemoterapi, KİMK'nin tedavisinde yer almaz. Mesane koruyucu yaklaşımda, radyoterapiye kemoterapinin eklenmesinin onkolojik sonuçlarda olumlu bir etki yarattığı güçlü bir şekilde gösterilmiştir [36]. Bunun altında, tümör rezeksiyonu ve lokal radyoterapi ile tam olarak kontrol edilemeyen uzak mikrometastazların ortadan kaldırılması yatmaktadır. Benzer şekildeki çalışmalarda kemoterapinin mikrometastaz riskini azalttığı ve genel sağkalımı artırdığı gösterilmiştir [47,48]. Çok merkezli, randomize faz III bir çalışmada, sistektomi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilen KİMK hastalarında neoadjuvan sisplatin, metotreksat ve vinblastin kemoterapisinin kullanımı araştırılmıştır [7]. Bu çalışma, sadece radyoterapi veya sadece radikal sistektomi ile karşılaştırıldığında, neoadjuvan kemoterapiden sonra 10 yıllık sağkalımda %6 oranında bir artış gösterilmiştir. Gemsitabin ve Sisplatine Paklitakselin eklenmesi ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir sağkalım avantajı sağlamıştır [49].

Senkron Kemo-radyoterapi

İlk mesane koruyucu tedavi yaklaşımı 1980'lerin başında yapıldı ve cesaretlendirici sonuçlar gösterdiği bulundu [43,50,51]. Radyoterapiye kemoterapi eklenmesini destekleyen dört ana prensip öne sürülmüştü. Bunlardan ilki, invaziv mesane kanseri ile mikrometastazların birlikteliğinin kanıtlanmış ol-

masıdır. Üç yüz altmış yedi kişilik bir otopsi serisinde % 68 oranında uzak metastaz görülmüş ve metastaz sıklığı evre ilerledikçe artmıştır (pT2-%36, pT3a-%45, pT3b-%69 ve pT4-%79) [52]. Bu da yalnızca sistektomi veya radyoterapi sonrası ilk iki yıl içerisinde hastaların yaklaşık yarısında gözlenme ihtimali olan uzak metastazın önlenmesi için kemoterapinin tedaviye eklenmesi gerekliliğini göstermektedir [29]. İkincisi, radyoterapinin tek başına kullanılması, aylar sonra vasküler skleroz gelişimine neden olarak kemoterapi başarısızlığı gelişmesine neden olabilir [53].

Üçüncü prensip, potansiyel mikrometastatik hücrelerin yok edilmesi için zaman kaybetmemek ve makroskopik duruma geçmeden önce tedaviden maksimum düzeyde yanıt almaktır. Son olarak da, bazı kemoterapötik ajanların radyoterapi duyarlılığını artırıcı özellikleri vardır [54]. Her ne kadar çeşitli faz I ve faz II çalışmalarda kemo-radyoterapi sadece radyoterapi ile karşılaştırılsa da veriler hala yetersizdir [40,43,55-60].

Aslında, bu yaklaşımın BC2001 [36] ve BCON'dan [61] önceki randomize edilmiş tek araştırması 1996 yılında Kanada Kanseri Topluluğu Araştırma Enstitüsü çalışma grubunda Coppin ve ark. [51] tarafından yapılan çalışmaydı. Bu çalışma 99 hastayı tek başına 20 fraksiyonda 40 Gy radyoterapi veya aynı radyoterapi programına ek olarak 3 hafta süreyle haftada iki kez sisplatin 100 mg/m² ile kombine edilmiş radyoterapi alacak şekilde randomize etmişti. Kombine tedavi alanların, yalnızca radyoterapi alanlara göre anlamlı olarak daha düşük bölgesel nüks oranı olduğu görülmüştür (%40-%59, p=0,026). İstatistiksel olarak, sağkalım için anlamlı bir sonuç elde edilmemişti (%47-%33 p=0,34). Bu umut verici sonuçlar kombine tedavinin daha fazla araştırılması için bir basamak oldu (**Tablo 1**) [36,51,61].

Trimodal tedavi

Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin birlikte kullanıldığı en yaygın kullanılan mesane koruyucu tedavi yöntemidir. KİMK tedavisi için uluslararası kılavuzlar tarafından desteklenmektedir [17,25]. Hasta

Tablo 1. Faz III Kemo-radyoterapi çalışmaları

Çalışma	Yıl	Hasta sayısı	Tümör evresi	Yöntem	Tam yanıt oranı	Sonuçlar
Coppin ve ark.	1996	99	T2-T4b N0	Radyoterapi+sisplatin ile sadece radyoterapi	%47/ %31	3 yıllık sağkalım %47/33 (p=0,04)
Hoskin ve ark.	2010	333	T2-T4a	Radyoterapi+nikotinamid+ karbogen ile sadece radyoterapi	%81/ %76 (p=0,3)	3 yıllık sağkalım %59/46 (p=0,04)
James ve ark.	2012	360	T2-T4a N0	Eşzamanlı kemoradyoterapi (5FU ve mitomisin C) ile sadece radyoterapi		5 yıllık sağkalım %48/35 (p=0,16) 2 yıllık hastalıksız sağkalım %67/54 (p=0,03)

seçiminde bazı kriterler önem arz etmektedir. Bunlar minimal invaziv T2 patolojiye sahip olması, mevcut transizyonel hücreli karsinomun varyant histoloji içermemesi, eşlik eden karsinoma insitu bulunmaması ve tümöre bağlı hidronefroz olmaması olarak öne çıkmaktadır. Ek olarak, klinik T3 ve T4 patolojiye sahip hastalarda da performans durumunun kötü olması veya radikal cerrahi reddetmesi halinde de bu yöntem önemli bir alternatiftir [17,25,62].

James ve ark. tarafından yapılan faz III randomize kontrollü bir çalışmada, lenf nodu tutulumu veya metastaz saptanmamış olan hastalarda, TUR-MT ile eş zamanlı kemo-radyoterapi (mitomisin C ve 5-FU) veya radyoterapi (20 fraksiyonda 55 Gy veya 32 fraksiyonda 64 Gy) karşılaştırıldı. Bölgesel kontrol açısından kemo-radyoterapi kombinasyonunun anlamlı ölçüde daha iyi olduğu ve yan etki bakımından anlamlı bir artış yaratmadığını gösterdiler [36]. Ortanca takip süresi 69,9 ay olan bu çalışmada, ikinci yılda lokal hastalıksız sağkalım, kemoradyoterapi kolunda, sadece radyoterapiye kıyasla daha üstündü (sırasıyla %67-%54). Kemoradyoterapi kolunda 5 yıllık total sağkalım oranı %48 iken, radyoterapi grubunda %35 olarak bulunmuştu (HR, 0,82; % 95 CI 0,63-1,09; p=0,16). Bu çalışma radyoterapi ve kemoterapinin, KİMK'de tek başına kemoterapi veya radyoterapiden daha üstün olduğu iddiasını vurgulamaktadır. Akut toksik yan etkiler karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0,07). Mesane fonksiyonlarının da kemo-radyoterapi kolunda daha fazla bozulmadığı gösterilmiştir. Yaşam kalitesine olumlu etki sağlayan bu faktör

de diğer olumlu faktörlerle birleşince; çoğu zaman düşük performans skoruna sahip olan ve birden fazla komorbiditesi bulunan KİMK hastalarında kemo-radyoterapi kullanımının anlamlı bir faydası olduğu görülmektedir. Hoskin ve ark.'nın yaptığı 333 lokal ileri mesane kanseri hastasının dahil olduğu faz III çalışmada, tek başına radyoterapiye kıyasla kemo-radyoterapi kombinasyonunun altıncı aydaki kontrolde istatistiksel anlamlı olmayan bir iyileşme sağladığı gösterildi. Ancak istatistiksel farklılık, 3. yılda total sağkalımda, ölüm riskini azaltmada ve lokal rekürrenste kemo-radyoterapi lehine daha olumlu olduğu bildirildi. Karbogen ve nikotinamid bazlı kemoterapi uygulanmış olan bu çalışmada da, akut gastrointestinal veya üriner yan etki açısından iki grup arasında farklılık gözlenmedi (**Tablo 1**) [61].

Gelecek alternatifler

Mesane koruyucu yaklaşımlar, kasa invaziv mesane kanserinin tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Sağkalımı iyileştirmek ve lokalize-bölgesel hastalıkların daha iyi kontrol altına alınabilmesi için yeni yaklaşımlar denenmeye devam etmektedir. Hiperfraksiyone radyoterapi kullanımı bunlardan birisidir. RTOG protokolünde, hiperfraksiyone radyoterapi (günde iki kez) kullanımı ile eş zamanlı sisplatin tedavisinin %85'ten fazla tam yanıt elde ettiği saptanmıştır [63]. Bununla birlikte diğer çalışmalar, kemoradyoterapinin sadece radyoterapi ile karşılaştırılmasında bölgesel hastalıksız sağkalım için fark olmadığını göstermiştir [36].

Radyoterapi seçeneklerinde yeni bir yaklaşım olan görüntü kılavuzlu radyasyon tedavisidir (IGRT). Bu konformal radyoterapi seçeneği, mesane gibi hareketli organlardaki tümörleri daha doğru hedeflemektedir [64]. TUR-MT sırasında yerleştirilen 3-4 adet belirteç radyoterapi sırasında izlenir. Böylece tümör alanının radyoterapi sahasında olduğundan daha emin olunabilir. Ancak bu belirteçler hastada ağrıya neden olabilir veya düşerek fonksiyonsuz hale gelebilir. Benzer şekilde kontrast madde lipodolü kullanımı da TUR-MT esnasında tümör lokalizasyonuna lipodol enjekte edilen ve radyoterapinin bu alanı odaklayabildiği bir seçenektir [65].

Günümüzde radyoterapinin yanısıra yeni ajanlar da araştırılmaktadır. Chakravarti ve ark. HER2/neu aşırı ekspresyonu ile azalmış cevap oranı arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermiştir [66]. HER2/neu pozitifliği, mesane tümörlerinin %40-80'inde bulunmaktadır. Yine EGFR aşırı ekspresyonu da ileri evrelerle ve kötü prognoz ile korelasyon göstermektedir. Devam etmekte olan bir faz II çalışmada EGFR'nin monoklonal antikoru olan cetuximab'ın kemo-radyoterapiyle birlikte kullanımının etkisi araştırılmaktadır [67].

Azuma ve ark. metastatik olmayan 134 KİMK hastasında sistektomi ile yeni bir yaklaşım olan mesane koruyucu OMC/BOAI-gemsitabin rejimini karşılaştırmışlar. Bu yaklaşımda radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapötik bir ajanın (sisplatin/gemsitabin) balonla kapatılmış arteriyel infüzyonu (BOAI) uygulanmaktadır. Sistemik yan etkiler olmadan tümöral alandaki kemoterapötik konsantrasyonunun en üst düzeye çıkması temeline dayanır. Bu çalışmada 10 yıllık sağkalım %70,7'ye %33,3 olarak mesane koruyucu grupta daha olumlu sonuçlanmıştır. Bu nedenle, OMC (Osaka Tıp Fakültesi) rejimi, lokal invaziv mesane kanserli yaşlı hastalar için yararlı bir mesane koruma stratejisi olarak bildirilmiştir. Bu yöntemin hem cerrahinin endike olduğu hastalarda hem de cerrahiye uygun olmayan hastalarda kullanılabileceği de belirtilmiştir. Yönteme bağlı olarak pelvik nöropati gelişebileceği akılda tutulmalıdır [68].

Yeni kombinasyonların veya moleküler prognostik belirteçlerin klinik sonuçlarının tanımlanabilmesi için randomize kontrollü değerli çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

Sonuç

Uygun şekilde seçilen hastalarda gerek parsiyel sistektomi gerekse de multimodal tedavi yöntemlerini içeren mesane koruyucu yaklaşımlar KİMK'nin tedavisinde yararlı bir rol oynayabilir. Eş zamanlı kemo-radyoterapinin sonuçları, lokal kontrol açısından radikal sistektomiye benzer gibi görünmektedir. Hatta, yaşam kalitesi açısından daha üstün sonuçlara sahiptir. Ancak bu çalışmalar randomize olmadığı için ve mesane koruyucu yaklaşım sistektomi ile doğrudan karşılaştırılmadığı için bu modalitenin daha üstün olup olmadığı sorusu tam olarak netliğe kavuşmamaktadır. Radikal cerrahiye reddeden veya bu cerrahiye uygun olmayan hastalar için çok önemli bir tedavi alternatifidir. Bu yöntemin seçilmesi durumunda hastalara uzun süreli sıkı bir takip zorunluluğu olduğu, sistoskopinin bu takibin merkezinde yer aldığı, uzun seneler nüks olmasa bile sonrasında sistektomiye ihtiyaç gelişebileceği konusunda mutlaka bilgi verilmelidir. Mesane koruyucu yaklaşımda hasta seçiminin doğru olması ve ürologlar, tıbbi onkologlar ile radyasyon onkologlarından oluşan multidisipliner ekip tarafından yapılan düzenli takip, hastalığın yönetimi açısından büyük bir öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr> [Accessed August 2015].
2. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. EurUrol. 2013;63(2):234-41.
3. Cancer Research UK. Bladder Cancer Survival Statistics; Available from: www.cancerresearchuk.org/cancerinfo/cancers-tats/?=5441 [Accessed August 2015].
4. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, et al. Treatment of muscle invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. EurUrol. 2011;59(6):1009-18.

5. Sievert KD, Amend B, Nagele U, Schilling D, Bedke J, Horstmann M, et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol.* 2009;27:295–300.
6. Yuh BE, Ruel N, Wilson TG, Vogelzang N, Pal SK. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2013;189:1682–6.
7. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:859–66.
8. Whitmore Jr WF. Management of invasive bladder neoplasms. *Semin Urol.* 1983;1(1):34–41.
9. Hyndman ME, Kaye D, Field NC, Lawson KA, Smith ND, Steinberg GD, et al. The use of regenerative medicine in the management of invasive bladder cancer. *Adv Urol.* 2012;2012:653652.
10. Shimko MS, Tollefson MK, Umbreit EC, Farmer SA, Blute ML, Frank I. Long-term complications of conduit urinary diversion. *J Urol.* 2011;185(2):562–7.
11. el Khalil SA. Long term complications following ileal conduit urinary diversion after radical cystectomy. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2010;22(1):13–8.
12. Goodney PP, Stukel TA, Lucas FL, Finlayson EV, Birkmeyer JD. Hospital volume, length of stay, and readmission rates in high-risk surgery. *Ann Surg.* 2003;238(2):161–7.
13. Aghazadeh MA, Barocas DA, Salem S, Clark PE, Cookson MS, Davis R, et al. Determining factors for hospital discharge status after radical cystectomy in a large contemporary cohort. *J Urol.* 2011;185(1):85–9.
14. Capitanio U, Isbarn H, Shariat SF, Jeldres C, Zini L, Saad F, et al. Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: A population-based matched analysis. *Urology.* 2009;74:858–64.
15. Knodler JJ, Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Thapa P, Tarrell RF, et al. Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched case-control analysis. *J Urol.* 2012;188:1115–9.
16. Douglas RM, Kaufman DS, Zietman AL, Althausen AF, Heney NM, Shipley WU. Conservative surgery, patient selection, and chemoradiation as organ-preserving treatment for muscle-invasive bladder cancer. *Semin Oncol.* 1996;23(5):614–20.
17. Clark PE, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian S, Buyyounouski M, et al. Bladder cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14:1213–1224.
18. 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;175:2058–62.
19. Sweeney P, Kursh ED, Resnick MI. Partial cystectomy. *Urol Clin North Am.* 1992;19:701–11.
20. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, de Vere White R, Sarosdy MF, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: A cooperative group report. *J Clin Oncol.* 2004;22:2781–9.
21. Smaldone MC, Jacobs BL, Smaldone AM, Hrebinko RL Jr. Long-term results of selective partial cystectomy for invasive urothelial bladder carcinoma. *Urology.* 2008;72:613–6.
22. Bazzi W, Kopp R, Donahue T, Bernstein M, Russo P, Bochner B, et al. Partial cystectomy post neoadjuvant chemotherapy: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center contemporary experience. *J Urol.* 2014;191:556.
23. Lyons MD, Smith AB. Surgical bladder-preserving techniques in the management of muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2016;34:262–70.
24. Grob BM, Macchia RJ. Radical transurethral resection in the management of muscle-invasive bladder cancer. *J Endourol.* 2001;15(4):419–23.
25. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2013;63:45–57.
26. Mydlo JH, Weinstein R, Shah S, Sollday M, Macchia RJ. Long-term consequences from bladder perforation and/or violation in the presence of transitional cell carcinoma: results of a small series and a review of the literature. *J Urol.* 1999;161(4):1128–32.
27. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol.* 1991;145(1):45–50.
28. Thrasher JB, Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Does of stage pT0 cystectomy specimen confer a survival advantage in patients with minimally invasive bladder cancer? *J Urol.* 1994;152(2 Pt 1):393–6.
29. 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. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):666–75.
30. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch Jr G, Straub M, de Petriconi R, Gschwend JE, et al. Effect of a pT0 cystectomy specimen without neoadjuvant therapy on survival. *Cancer.* 2005;104(11):2384–91.
31. 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. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4314–20.
32. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, Perrotte P, Lotan Y, Rogers CG, et al. Precystectomy nomogram for prediction of advanced bladder cancer stage. *Eur Urol.* 2006;50D6:1254–60. discussion 61–2.
33. 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;184(2):475–80.
34. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol.* 2001;19(1):89–93.
35. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: The MGH experience. *Eur Urol.* 2012;61:705–11.
36. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1477–88.
37. Moonen L, vd Voet H, de Nijs R, Horenblas S, Hart AA, Bartelink H. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(3):525–30.

38. Greven KM, Solin LJ, Hanks GE. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation. *Cancer*. 1990;65(4):908–12.
39. Majewski W, Tarnawski R. Acute and late toxicity in radical radiotherapy for bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009;21(8):598–609.
40. Cooke PW, Dunn JA, Latief T, Bathers S, James ND, Wallace DM. Long-term risk of salvage cystectomy after radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2000;38(3):279–86.
41. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, Brook S. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(2):247–54.
42. Choueiri TK, Raghavan D. Chemotherapy for muscle invasive bladder cancer treated with definitive radiotherapy: persisting uncertainties. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(8):444–54.
43. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn 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;20(14):3061–71.
44. Majewski W, Maciejewski B, Majewski S, Suwinski R, Miszczyk L, Tarnawski R. Clinical radiobiology of stage T2-T3 bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(1):60–70.
45. Hayter CR, Paszat LF, Groome PA, Schulze K, Mackillop WJ. The management and outcome of bladder carcinoma in Ontario, 1982–1994. *Cancer*. 2000;89(1):142–51.
46. Munro NP, Sundaram SK, Weston PM, Fairley L, Harrison SC, Forman D, et al. A 10-year retrospective review of a nonrandomized cohort of 458 patients undergoing radical radiotherapy or cystectomy in Yorkshire, UK. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(1):119–24.
47. International Collaboration of T, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working P, European Organisation for R, Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer G, Australian Bladder Cancer Study G, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials G et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2171–7.
48. Hall RR. International Collaboration of Trialist of the MRC. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:178.
49. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1107–13.
50. Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, Yi QL, Jewett MA, Warde PR, et al. Long-term outcome of radiation based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2007;25(4):303–9.
51. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(11):2901–7.
52. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ. Patterns of metastasis in muscle invasive bladder cancer (pT2-4): an autopsy study on 367 patients. *Urol Int*. 1999;62(2):69–75.
53. Basavaraju SR, Easterly CE. Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and the incidence of cardiovascular complications. *Med Phys*. 2002;29(10):2391–403.
54. Bentzen SM, Harari PM, Bernier J. Exploitable mechanisms for combining drugs with radiation: concepts, achievements and future directions. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;4(3):172–80.
55. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, Wajzman Z, Zietman AL, Heney NM, et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(3):665–72.
56. Shipley WU. Cisplatin and external beam radiation in patients with invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;16(6):1649–50.
57. Prout Jr GR, Shipley WU, Kaufman DS, Griffin PP, Heney NM. Interval report of a phase I-II study utilizing multiple modalities in the treatment of invasive bladder cancer. A bladder-sparing trial. *Urol Clin North Am*. 1991;18(3):547–54.
58. Shipley WU, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, Zietman AL. An update of combined modality therapy for patients with muscle invading bladder cancer using selective bladder preservation or cystectomy. *J Urol*. 1999;162(2):445–50.
59. Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS. Organ conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy. *Ann Med*. 2000;32(1):34–42.
60. Choudhury A, Swindell R, Logue JP, Elliott PA, Livsey JE, Wise M, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):733–8.
61. Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM, Saunders MI. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4912–8.
62. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, et al. Bladder cancer. *Lancet*. 2016;388:2796–2810.
63. Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol*. 2003;42(5-6):567–81.
64. Redpath AT, Muren LP. CT-guided intensity-modulated radiotherapy for bladder cancer: isocentre shifts, margins and their impact on target dose. *Radiother Oncol*. 2006;81(3):276–83.
65. Sondergaard J, Olsen KO, Muren LP, Elstrom UV, Grau C, Hoyer M. A study of image-guided radiotherapy of bladder cancer based on lipiodol injection in the bladder wall. *Acta Oncol*. 2010;49(7):1109–15.
66. Chakravarti A, Winter K, Wu CL, Kaufman D, Hammond E, Parliament M, et al. Expression of the epidermal growth factor receptor and Her-2 are predictors of favorable outcome and reduced complete response rates, respectively, in patients with muscle-invasive bladder cancers treated by concurrent radiation and cisplatin-based chemotherapy: a report from the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(2):309–17.
67. Nguyen PL, Swanson PE, Jaszcz W, Aeppli DM, Zhang G, Singleton TP, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. A multivariate survival analysis. *Am J Clin Pathol*. 1994;101(2):166–76.
68. Azuma H, Inamoto T, Ibuki N, Ubai T, Kotake Y, Takahara K, et al. Utility of the novel bladder preservation therapy, BOAI-CDDP-radiation (OMC-regimen), for elderly patients with invasive bladder cancer. *Int J Oncol*. 2011;38(1):13–24.

Kasa İnvaze Mesane Kanserlerinde Neoadjuvan ve Adjuvan Kemoterapiler

H. Cihan Demirel

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Özet

Mesane kanserleri, ürogenital sistemin en sık rastlanan malignitelerinden biridir. Mesane kanserli hastaların yaklaşık %75'inde hastalık tanı anında mukozaya veya submukozaya sınırlı iken geri kalan %25'inde ise kasa invaze haldedir. kasa invaze olmayan mesane kanserleri (KİOMK) nin tanı ve tedavisinde en önemli basamak tümörün transüretal rezeksiyonudur (TUR-M). Ancak kasa invaze mesane kanserleri (KİMK) nin tedavisinde TUR-M yeterli olmayacağından, altın standart yöntem "Radikal Sistektomi" (RS) dir. Standart RS sonrası görülen yüksek nüks oranları, neoadjuvan ve adjuvan tedavilerin gündeme gelmesine sebep olmuştur.

Bu güncelleme derlemesinde neoadjuvan ve adjuvan kemoterapiler güncel literatür ışığında tartışılacaktır.

Giriş

Mesane kanserleri, ürogenital sistemin ikinci en sık rastlanan malignitesidir. En güncel verilere göre Dünya çapında 10. en sık kanserdir, yıllık 549.393

yeni vaka tariflenmekte ve kanserle ilgili ölümlerin de 199.922' sinden sorumlu tutulmaktadır [1]. Erkeklerde yaklaşık dört kat daha yaygın görülmektedir. Dünyada en sık Güney ve Batı Avrupa ile Kuzey Amerika' da görülmektedir [2, 3]. Toplayıcı sistem epiteli kökenli mesane kanserlerinin etiyolojisinde en sık sigara içmek ve tütün ürünleri kullanımı sorumlu tutulmuştur (riski erkeklerde 4 kat, kadınlarda 4,7 kat arttırır ve erkeklerde görülen vakaların %50-65'inden, kadınlarda görülen vakaların %20 -30'undan sorumludur)[4]. Ayrıca mesleki maruziyet (metal, deri, kauçuk-plastik, petrol, tekstil, çimento, elektrik sanayii çalışanları, boyacılar vb.) de sorumlu tutulmaktadır [5-7].

Mesane kanserli hastaların yaklaşık %75'inde hastalık tanı anında mukozaya (Ta tümörler veya karsinoma in-situ (CIS)) veya submukozaya sınırlıdır. Bu tümörler kasa invaze olmayan mesane kanserleri (KİOMK) olarak tanımlanır. Mesane kanserlerinin geri kalan %25'i ise kasa invaze mesane kanserleri (KİMK) dir [4].

Mesane kanserlerinin tanı ve tedavisinde en önemli basamak tümörün transüretal rezeksiyonudur (TUR-M). Bu yöntem, özellikle düzenli sistoskopik kontrollerde nüks saptanan KİOMK'nin tedavi

devamında etkilidir. Ancak KİMK'nin tedavisinde TUR-M yeterli olmayacağından, altın standart yöntem "Radikal Sistektomi (RS)" (ve beraberinde uygulanacak olan üriner diversiyon) dir [8]. Radikal sistektomi (RS), temel olarak anterior pelvik organların eksizyonu olarak tanımlanabilir. Mesane ve distal üreterler, perivezikal yağ dokusu ve bölgesel lenf nodları, erkeklerde prostat ve seminal veziküller ile birlikte; kadınlarda ise uterus, serviks, vajenin bir kısmı ve genellikle overler ile birlikte eksize edilir [4]. Ancak son yıllarda, özellikle sağkalım avantajı açısından RS sırasında yapılan lenf nodu diseksiyonu sınırları giderek genişletilmiştir [9]. Organ koruyucu cerrahinin gündeme gelmesi ile, hastalığın evresi mutlaka göz önüne alınarak radikal sistektomi sınırları daraltılmış, premenopozal kadın hastalarda fertilite ve cinsel fonksiyonların korunması için overlerin, uterusun ve vajenin korunduğu [10], erkeklerde ise cinsel fonksiyonların korunması amacıyla prostatın korunduğu cerrahi yöntemler tanımlanmıştır [11]. Bu cerrahiler ile hastaliksız sağkalım oranları ve genel sağkalım oranları artmıştır [12]. Bilateral pelvik lenfadenektomi ile birlikte uygulanan RS, KİMK hastaları için standart tedavi olmaya devam etse de sadece sistektomiye takiben yüksek nüks oranları neoadjuvan tedavinin gündeme gelmesine yol açmıştır [13]. Uygun adaylarda tedaviye süratle başlanmalıdır [4]. Amerikan Ulusal Kanseri Veritabanı'ndan 2200'den fazla hastayı gözlemleyen bir çalışmada, tanı anından itibaren neoadjuvan kemoterapiye başlamada ≥ 8 haftalık bir gecikmenin, evre ilerlemesine sebep olabileceği belirtilmiştir [14]. Radikal sistektomi zamanlamasında zamanlamanın önemli olmadığını bildiren çalışmalar olsa da [15], optimal sonuçlar için radikal sistektominin, ilk tanıdan sonraki 3 ay içinde yapılması önerilmektedir [16, 17].

Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan kemoterapide hala etkin tedaviler, cisplatin bazlı kombinasyon rejimleridir. Cisplatin bazlı kemoterapinin ameliyattan önce uygulanmasının, sürekli olarak bir sağkalım yararı sağladığı

göstermiştir [18, 19, 20]. Bununla birlikte, henüz farklı neoadjuvan rejimler için yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma yoktur ve ideal neoadjuvan kemoterapi rejimi belirlenememiştir. 2003 yılında cisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapi ile birlikte uygulanan cerrahi tedaviyi sadece cerrahi ile karşılaştıran 11 büyük randomize çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analiz yayınlanmıştır [19]. Buna göre; platin bazlı kombinasyon kemoterapisi genel sağkalım için önemli bir fayda göstermiştir. Ölüm riskinde % 13 azalma olduğu, hastaliksız sağkalımda %7'lik bir iyileşme sağladığı ve ayrıca 5 yılda genel sağkalım %5'lik mutlak fayda sağladığı (% 45'den % 50'ye yükselmiş) gösterilmiştir.

Neoadjuvan kemoterapi rejimi seçimi

Mesane tümörlerinin kemoterapisinde, özellikle 70 yaşın altında, tedaviyi tolere edebilecek genel sağlık durumu iyi hastalar için MVAC (methotexate, vinblastine, doxorubicin ve cisplatin) protokolü tercih edilmektedir. Yaşlı hastalarda ve/veya ek hastalıkları olup bu tedaviyi tolere edemeyecek hastalarda, gemcitabine-cisplatin (GC) kombinasyonu da makul bir alternatiftir. Neoadjuvan tedavi olarak uygulanacak bu kemoterapi rejimlerini karşılaştıran prospektif bir çalışma yoktur ve retrospektif çalışmalarda da rejimler arasında önemli bir fark saptanmamıştır [21, 22]. Bu çalışmaların en büyüğü, Kuzey Amerika ve Avrupa'daki 19 merkezden yapılan, kas invaziv (T2 ila T4a), klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan (N0) mesane kanseri için neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen 935 hastanın sonuçlarını analiz eden, retrospektif, uluslararası bir çalışmadır [21]. Buna göre, vakaların %64'üne GC, %20'sine MVAC ve %15'ine de diğer kemoterapi rejimleri uygulanmış ve GC + MVAC ile patolojik tam yanıt (pTY) oranında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla %23.9 ve %24.5). Neoadjuvan kemoterapi ile ilgili en son güncellemelerden birinde bu çalışma ile ilgili olarak; bu oranların, MVAC ile yapılan INT-0800 çalışmasındakilerden daha düşük olduğunu, ancak bu durumun muhtemelen hasta popülasyonlarında altta yatan farklılıklardan kaynak-

lanabileceğini belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmanın klinik kullanım modellerini yansıttığını, vaka seçimi yanlılığı, destek değişkenliği, kurtarma terapisi kullanımı, T evrelemesindeki değişiklikler, tanısal çalışma gibi bir dizi faktörlerin de farklı rejimlerden elde edilen sonuçları büyük ölçüde etkileyebileceği de belirtilmektedir [18].

En yaygın kullanılan neoadjuvan rejimleri şunlardır:

Klasik MVAC protokolü:

Methotrexate	30 mg/m ² IV	1., 15., 22 günler
Vinblastine	3 mg/m ² IV	2., 15., 22 günler
Doxorubicin	30 mg/m ² IV	2. gün
Cisplatin	70 mg/m ² IV	2. gün

28 günde bir üç döngü halinde uygulanır [23].

Yoğun doz MVAC protokolü:

Methotrexate	30 mg/m ² IV	1. gün
Vinblastine	3 mg/m ² IV	2. gün
Doxorubicin	30 mg/m ² IV	2. gün
Cisplatin	70 mg/m ² IV	2. gün
G-CSF	240 mcg/m ² subkutan	4.-10. günler arası günlük

*Toksosite görülmezse, üç veya dört döngü halinde 14 günde bir tekrarlanır [24].

GC protokolü:

Gemcitabine	1000 mg/m ² IV	1., 8., 15. günler
Cisplatin	70 mg/m ² IV	2. gün

*28 günde bir en fazla altı döngü halinde uygulanır [25].

CMV protokolü:

Methotrexate	30 mg/m ² IV	1., 8. günlerde
Vinblastine	4 mg/m ² IV	1., 8. günlerde
Cisplatin	100 mg/m ² IV	2. gün
Leucovorin	6 saatte bir 15 mg, 4 doz	2. ve 9. günlerde

*28 günde bir, üç döngü halinde tekrarlanır [26].

MVAC ptotokolleri

Klasik MVAC, neoadjuvan kemoterapi için üzerinde en çok çalışılan rejimdir. Yoğun doz MVAC rejimleri ise, daha iyi hayatta kalma sonuçları için denenmektedir.

Klasik MVAC protokolü

MVAC rejiminin yararı ve toksisitesi en kesin olarak, T2-T4a mesane kanseri olan 307 hastada sadece radikal sistektomi ile cerrahi öncesi 28 günlük üç MVAC döngüsünü karşılaştıran randomize INT-0080 çalışmasında gösterilmiştir [23]. Çalışmanın sonucuna göre, pTY oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış (%38'e karşılık %15), genel sağkalımda iyileşme eğilimi (ortanca: 77 aya 46 ay, beş yıllık sağkalım oranı ise %57'ye %43, p = 0.06) saptanmıştır. Ancak, nötropeni (%57), stomatit (%10) ve bulantı ve kusma (%6) gibi yan etkileri içeren yüksek oranda ciddi (derece 3/4) hematolojik veya gastrointestinal toksite görülebilmektedir.

Yoğun doz MVAC protokolü

Metastatik veya ilerlemiş ürotelyal kanserli hastalarda granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) desteği ile her iki haftada bir tedavi yapılarak MVAC doz yoğunluğunun artırılması şeklinde uygulanmaktadır.

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü'nün (EORTC) 30924 çalışmasında, bu yaklaşım progressyonsuz sağkalımı arttırdığı, ancak genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı, ancak toksisitenin daha az şiddetli olduğu saptanmıştır [24]. Bu çalışmanın daha sonraki takibinde, beş yıllık genel sağkalım oranının doz-yoğun MVAC ile %21.8, klasik MVAC ile %13.5 olduğu bulunmuştur [27].

Neoadjuvan yoğun doz MVAC rejimleri ile ilgili randomize çalışmalar yoktur; ancak, iki tek kollu çalışma bu yaklaşımın uygulanabilir olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar, kas invaziv mesane kanseri olan hastalar için neoadjuvan olarak uygulandığında yoğun doz MVAC protokolünün etkili olduğunu göstermektedir.

Choueiri ve arkadaşlarının bir çalışmasında dört doz doz yoğun MVAC tedavisi ile tedavi edilen 39 hasta (%43'ü N1 hastalık) incelenmiştir [28]. Genel olarak, yüzde 95'i dört tedavi döngüsünü de tamamlamıştır. Patolojik yanıt oranı (pYO) %49 (39 hastanın 19'u), 10 hastada pTY saptanmış, ortalama 24 aylık takipte, bir yılda hastalıksızlık oranının patolojik yanıt alınanlarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Diğer bir çalışmada Plimack ve arkadaşları, üç kür hızlandırılmış MVAC tedavisi ile tedavi edilen 40 hastayı (hastaların %7'si N1) değerlendirmişler [29]. Patolojik tam yanıt oranının %38 olarak bulunduğu ve altı hastada da (%14) sistektomi spesimeninin patolojik incelenmesinde hastalığın KiOMK'ne gerilediğini bildirmişlerdir. Neoadjuvan MVAC tedavisine patolojik bir yanıt, hem hastalısız hem de genel sağkalımın önemli ölçüde uzaması ile ilişkili bulunmuştur.

GC protokolü

Metastatik ürotelyal kanseri olan hastalarda, MVAC kullanımına yönelik daha fazla bir eğilim olsa da, gemcitabine-cisplatin (GC) kombinasyonu, MVAC ile karşılaştırıldığında benzer etkinliğe ve daha az toksisiteye sahiptir. Ancak neoadjuvan kemoterapi ile ilgili yeteri kadar çalışma mevcut değildir. Ancak metastatik ve/veya ilerlemiş hastalıkta yapılan çalışmalarda;

- Benzer toplam yanıt oranları (GC-%49, MVAC-%46),
- Progresyona kadar geçen zamanda benzerlik (her iki kolda da yedi ay),
- Benzer genel sağkalım süreleri (GC-14ay, MVAC-15 ay),
- Benzer 5 yıllık sağkalım oranları (GC-%13ay, MVAC-%15),
- Benzer yaşam kalitesi, daha az kilo kaybı, daha iyi performans durumu ve daha az yorgunluk hissi,
- Daha az ciddi (derece 3/4) toksisite (nötrope-ni (GC-%71,1, MVAC-%82,3), nötropenik sepsis (GC-%2, MVAC-%14) ve mukozit (GC-%1, MVAC-%21,9) saptanmıştır [25, 30].

CMV protokolü

Bu konuda en kapsamlı çalışma 1999 yılında; neoadjuvan olarak üç kür CMV verilen hastalar ve hiç neoadjuvan KT verilmeyen hastaların sonuçlarının karşılaştırıldığı 976 hastayı kapsayan (T2-T4aN0-NXMO hastaları kapsayan) randomize faz III bir çalışmadır. Tüm hastalar daha sonra her merkezin seçimine göre (radikal sistektomi veya radyoterapi) tedavi edilmiştir [26]. CMV ile neoadjuvan tedavi %33'lük bir pTY oranı ile sonuçlanmıştır. Griffithhs ve arkadaşlarının çalışmasında ise; sekiz yıllık medyan takip süresinde

neoadjuvan CMV, sadece lokal tedaviye kıyasla ölüm riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu da, %6 (%30'a 36) toplam hayatta kalma süresinde mutlak bir iyileşmeye karşılık gelmektedir [31].

Böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulama

Böbrek yetmezliği ile başvuran mesane kanserli hastaların üst üriner sistemi de (özellikle obstrüktif patolojiler açısından) mutlaka değerlendirilmelidir. Bu durum, özellikle tümör bir veya her iki üreter orifisine yakın olduğunda sık karşılaşılan bir problemdir. Obstrüksiyonu olan tüm hastalara normal böbrek fonksiyonunu eski haline getirmek amacıyla üreteral stent yerleştirilmeli veya perkütan nefrostomi uygulanmalıdır. Böbrek fonksiyonları düzeltilirse, standart doz cisplatin dozlarının uygulanabilir hale gelebilir.

Böbrek yetmezliği obstrüksiyona bağlı değilse (yani öncü bir böbrek hastalığı varsa) veya stent yerleştirilmesi veya nefrostomi takılmasıyla böbrek fonksiyonları düzelmezse, cisplatinin carboplatin ile değiştirilmesi uygun olabilir [32].

Bununla birlikte, bu durumda mesane kanseri tedavisi için cisplatin carboplatin ile karşılaştıran yeterli sayıda randomize çalışma yoktur.

Ürotelyal kanser için carboplatin etkili olduğunu destekleyen umut verici klinik öncesi kanıtlara rağmen, veriler carboplatinin etkisinin cisplatinden daha düşük olduğunu göstermektedir [33-36].

Tromboembolik komplikasyonlar:

Kanserli hastalar tromboembolik olaylar için yüksek risk altındadır. Ordning ve arkadaşları yaptıkları bir meta-analizde, mesane kanserli hastalarda tromboembolik olaylar açısından bir yıllık riskin genel popülasyona kıyasla yaklaşık beş kat arttığını bulmuşlardır [37].

Şu anda, kılavuzlar pelvik veya abdominal cerrahi geçiren kanser hastaları için profilaksi önermektedir. Preoperatif neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda risk daha da artabilir [38]. Duivenvoorden

ve arkadaşlarının yaptığı, neoadjuvan kemoterapi ve ardından radikal sistektomi ile tedavi edilen 761 hastanın retrospektif çok merkezli analizinde, tromboembolik olayların (çoğunlukla derin ven trombozu ve pulmoner emboli) genel insidansını %13,8 olarak bulmuşlar; emboli vakalarının %58'inde de tromboembolik olayların neoadjuvan kemoterapi sırasında ve radikal sistektomiden önce meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Neoadjuvan kemoterapi sırasında profilaksinin faydalı olup olmadığını belirlemek için ek prospektif değerlendirmeler gereklidir.

Adjuvan Kemoterapi

Kas invazif mesane kanserlerinde tek başına radikal sistektominin başarı oranı %50-60 arasındadır, pT2 hastalıkta bu oran %80'lere kadar çıkabilmektedir [12]. Buna karşın lokal-ileri hastalıkta bu oranlar daha kötüdür (mesane etrafına yayılmış hastalarda bu oran %40, lenf nodu tutulumu olan hastalarda ise %35'dir). Adjuvan KT genellikle yüksek riskli hasta grubuna uygundur, ancak ne yazık ki hastaların %30'unda RS sonrası gelişen komplikasyonlar nedeniyle verilememektedir [39, 40]. Adjuvan KT ile ilgili çalışmalar vardır, ancak tamamlanmış güçlü çalışmalar mevcut değildir [41].

Şu anda, lokal ileri mesane kanserlerinde, sağ kalım avantajı sağlaması nedeniyle neoadjuvan KT kuvvetle önerilmektedir [4]. Hasta KT almaya uygunsa, özellikle neoadjuvan KT almamış yüksek riskli hastalarda adjuvan KT seçeneği hasta ile mutlaka konuşulmalıdır [4].

Hasta Seçimi

Genel durumu cisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi almaya uygun, yüksek riskli hastalığı olan ve daha önce neoadjuvan KT almamış hastalar adjuvan KT için uygun hasta grubudur. SEER verilerine göre; ürotelyal kanserler genelde ileri yaş grubunda görülür (median yaş 73) [42]. Yaş ilerledikçe hastanın renal fonksiyonları bozulur ve ek hastalıkları da artar, bu nedenle hasta seçimi ile ilgili kriterler belirlenmiştir [43].

Tıbbi uygunluk kriterleri:

- WHO/ECOG performans statusu <2, veya Karnofsky performans statusu >70
- Kreatinin klirensi ≥ 60 ml/dk
- Duyma kaybı olmayacak
- Periferik nöropati $\leq$ grade 1
- Konjestif kalp yetmezliği olmayacak

Obstrüktif üropati durumlarında, kemoterapi planlanmadan önce obstrüksiyon mutlaka giderilmeli ve tedaviye başlamadan önce kreatinin klirensi mutlaka yeniden hesaplanmalıdır.

Yukarıdaki tıbbi uygunluk kriterlerini karşılamayan hastaların cisplatin bazlı kombinasyon rejimlerine uygun olmadığı düşünülmektedir. Bu hastalar, toksisite açısından yüksek risk altındadır ve adjuvan kemoterapi çalışmalarına dahil edilmemişlerdir.

Adjuvan Kemoterapi Seçimi

Cisplatin bazlı kombinasyon tedavisi

Neoadjuvan KT'de olduğu gibi adjuvan KT için de, cisplatin bazlı bir kombinasyon önerilmektedir. Metastatik hastalığı olan hastalarda da klinik uygunluk durumlarında, üç ila dört kür methotrexate, vinblastine, doksorubicin ve cisplatin (MVAC) veya yoğun doz MVAC kemoterapi kombinasyonları uygulanmalıdır, eğer hastanın genel durumu cisplatin bazlı rejime uygun değilse gemcitabine-cisplatin (GC) kombinasyonu uygulanabilir, gemcitabine, cisplatin ve paclitaxel içeren üçlü ilaç rejimi de seçilmiş hastalarda düşünülebilir.

MVAC protokolü:

Methotrexate	30 mg/m ² IV	1., 15., 22 günler
Vinblastine	3 mg/m ² IV	2., 15., 22 günler
Doxorubicin	30 mg/m ² IV	2. gün
Cisplatin	70 mg/m ² IV	2. gün

*28 günde bir altı döngü halinde uygulanır [44].

Yoğun doz MVAC protokolü:

Methotrexate	30 mg/m ² IV	1. gün
Vinblastine	3 mg/m ² IV	2. gün
Doxorubicin	30 mg/m ² IV	2. gün
Cisplatin	70 mg/m ² IV	2. gün
G-CSF veya G-CSF (polietilen glikol ile işlem görmüş)	240 mcg/m ² subkutan veya 6 mg	4.-10. günler arası günlük veya 3. gün

*14 günde bir en fazla altı döngü halinde uygulanır [24].

GC protokolü:

Gemcitabine	1000 mg/m ² IV	1., 8., 15. günler
Cisplatin	70 mg/m ² IV	2. gün

*28 günde bir en fazla altı döngü halinde uygulanır [25].

Adjuvan KT ile ilgili yapılan en geniş randomize çalışmalardan biri olan EORTC 30994 çalışmasında da belirtildiği gibi; adjuvan KT'ye cerrahi sonrası hasta toparlandığında, mümkünse ilk 6-8 hafta içinde başlanmalıdır, ancak ertelenecekse üç aydan daha fazla beklenmemelidir [45]. Üç aydan daha geç başlanan kemoterapiler ile ilgili çalışmalar düşük kalitede olmaları nedeniyle, bu uygulama klinik pratikte yeterince kabul görmemektedir [46].

Alternatif kemoterapi seçenekleri

Her ne kadar elde sınırlı veri olsa da ve mevcut yayınlarda çok etkili olmadıkları belirtilse de, cisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi ile tedaviye bağlı toksisite açısından büyük risk taşıyan hastalar için, tek ajanlı cisplatin, carboplatin ve platin bazlı olmayan tedaviler de dahil olmak üzere alternatif seçenekler mevcuttur. Bu nedenle, cisplatin bazlı kombinasyon tedavisine aday olmayan hastaları, sistektomi sonrası sıkı takibe almak ya da adjuvan immünoterapiye yönlendirmek de önerilebilir.

Tek ajan cisplatin

Eldeki kısıtlı veriler, tek ajan cisplatin adjuvan tedavinin sadece cerrahi yapılan gruba göre sonuçlarda

anlamli bir iyileşme meydana getirmediğini vurgulamaktadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada; 77 KİMK hastası randomize edilerek sistektomi sonrası tek ajan cisplatin tedavisi (3 döngü boyunca ayda 3 gün 90 mg/m²) verilmiş, diğer grup sıkı gözlem altına alınmış, ve 5 yıllık genel sağkalım birbirine yakın bulunmuş (%57'ye %54) [47].

Carboplatin:

Her ne kadar eldeki sınırlı veriler özellikle yüksek riskli mesane kanserlerinde kansere bağlı hayatta kalma üzerinde etkisi olmadığını ifade etse de, cisplatin göre daha az renal toksisiteye sahip, alternatif bir ajandır [48].

Platin bazlı olmayan tedaviler:

Cisplatin bazlı kemoterapi rejimleri, invaziv mesane kanserinin tedavisinde en aktif olanlardır. Bununla birlikte, cisplatinin toksisiteeleri hakkındaki endişeler platin bazlı olmayan tedaviler üzerinde araştırmalara yol açmıştır. Şu anda, sınırlı veriler platin dışı tedavinin adjuvan ortamında uygulanmaması gerektiğini göstermektedir. Lehmann ve arkadaşlarının yaptığı bir faz III çalışmada, adjuvan cisplatin için uygun olmayan 115 hastaya, randomize bir şekilde adjuvan gemcitabine veya metastatik hastalıkta gemcitabine verilmiş [49].

Sonuçta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da üç yıllık progresyonsuz sağkalım, üç yıllık kansere özgü ve genel sağ kalım oranları adjuvan gemcitabine grubunda daha yüksek olarak saptanmış ancak lökopeni insidansı da ciddi (derece 3/4) düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

Özet

- Radikal sistektomiye rağmen KİMK, muskularis propria (T2), periferik doku (T3) veya pelvik yapılara (T4-prostatik stroma, seminal veziküller, uterus, vajina, pelvis duvarı dahil olmak üzere hastaların yaklaşık yarısında) yayılır ve iki yıl içinde metastatik hastalık geliştirir ve hastaların çoğu kaybedilir.

- Radikal sistektomi ve bilateral pelvik lenfadenektomi, hala KİMK tedavisi için standart tedavi olmaya devam etmektedir. Kılavuzlarda radikal sistektomi planlanan T2-T4a hastalığı olan hastalarda, sistektomi öncesi neoadjuvan kemoterapi önerilir (Kanıt düzeyi 1A).
- Neoadjuvan KT'de genellikle tercih edilen rejim MVAC'dir (methotrexate, vinblastin, doxorubicin ve cisplatin) ve kullanımı kılavuzlarda yüksek seviyede önerilmektedir (Kanıt düzeyi 1A). Bununla birlikte, sistektomiye kadar zaman aralığını kısaltan daha az toksisite ve daha hızlı olumlu etki oranları nedeniyle yoğun doz MVAC kullanımının arttığı görülmektedir. Gemcitabine-cisplatin (GC) gibi diğer cisplatin bazlı kombinasyonlar, özellikle yaşlı ve/veya tıbbi komorbiditeler nedeniyle MVAC tedavisini tolere edemeyen hastalarda iyi bir alternatiftir.
- Neoadjuvan KT tamamlandığında, tedaviye tam yanıt vermiş olsalar bile, tüm hastalara radikal sistektomi yapılmalıdır.
- Sistektomiye uygun olmayan ve radikal sistektomiye alternatif arayan hastalarda, mesane koruyucu tedaviler, radikal cerrahiye makul bir alternatif olarak düşünülebilir.
- Kısmi sistektomi veya mesane korunması durumunda, nüksün veya ürogenital sistemde ikinci primer ürotelyal malignitenin saptanması veya atlanmaması için çok dikkatli takip gereklidir.
- Neoadjuvan kemoterapi almadan sistektomi yapılan ve kemoterapi alabilecek yüksek riskli ürotelyal mesane kanseri olan hastalar için postoperatif adjuvan kemoterapi (Kanıt düzeyi 2B) önerilir. Kemoterapiye uygun olmayan hastalar için ise eğer hasta uygunsa, deneysel çalışmalar dahilinde check-point inhibitörleri önerilebilir (bu yazıda bahsedilmedi).
- Adjuvan kemoterapiye aday olan hastalar için, tek ajanlı cisplatin veya platin olmayan bir rejim yerine cisplatin bazlı bir kombinasyon önerilir (Kanıt düzeyi 2C).
- Adjuvan kemoterapiye, sistektomiden sonra ilk üç ay içinde mutlaka başlanmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Horwich, A., et al., *EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees*. Ann Oncol, 2019. **30**(11): p. 1697-1727.
2. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
3. Antoni, S., et al., *Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends*. Eur Urol, 2017. **71**(1): p. 96-108.
4. J.A. Witjes (Chair), M.B., R. Cathomas, E. Compérat, N.C. Cowan, G. Gakis, V. Hernández, A. Lorch, M.J. Ribal (Vice-chair), G.N. Thalmann, A.G. van der Heijden, E. Veskimäe and M.R. Guidelines Associates: E. Linares Espinós, Y. Neuzillet. *EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2019*; Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Muscle-invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2019.pdf>.
5. Kogevinas, M., et al., *Occupation and bladder cancer among men in Western Europe*. Cancer Causes Control, 2003. **14**(10): p. 907-14.
6. Gaertner, R.R., et al., *A case-control study of occupational risk factors for bladder cancer in Canada*. Cancer Causes Control, 2004. **15**(10): p. 1007-19.
7. Smalley, G., J. Kurtinaitis, and A. Andersen, *Mortality and cancer incidence among Lithuanian cement producing workers*. Occup Environ Med, 2004. **61**(6): p. 529-34.
8. Stein, J.P., *The role of lymphadenectomy in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer*. Curr Oncol Rep, 2007. **9**(3): p. 213-21.
9. Leissner, J., et al., *Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study*. J Urol, 2004. **171**(1): p. 139-44.
10. Buscarini, M. and J.P. Stein, *Training the urologic oncologist of the future: where are the challenges?* Urol Oncol, 2009. **27**(2): p. 193-8.
11. Stein, J.P., et al., *Prostate-sparing cystectomy: a review of the oncologic and functional outcomes. Contraindicated in patients with bladder cancer*. Urol Oncol, 2009. **27**(5): p. 466-72.
12. Stein, J.P., et al., *Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients*. J Clin Oncol, 2001. **19**(3): p. 666-75.
13. Apolo, A.B., et al., *Examining the management of muscle-invasive bladder cancer by medical oncologists in the United States*. Urol Oncol, 2014. **32**(5): p. 637-44.
14. Audenet, F., et al., *A delay ≥8 weeks to neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy increases the risk of upstaging*. Urol Oncol, 2019. **37**(2): p. 116-122.
15. Bruins, H.M., et al., *The effect of the time interval between diagnosis of muscle-invasive bladder cancer and radical cystectomy on staging and survival: A Netherlands Cancer Registry analysis*. Urol Oncol, 2016. **34**(4): p. 166.e1-6.
16. Ayres, B.E., et al., *A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome*. BJU Int, 2008. **102**(8): p. 1045.
17. Williams, S.B., et al., *Discerning the survival advantage among patients with prostate cancer who undergo radical prostatectomy or radiotherapy: The limitations of cancer registry data*. Cancer, 2017. **123**(9): p. 1617-1624.
18. Author: Derek Raghavan Section Editors: Philip W Kantoff, Seth P Lerner Deputy Editor: Sonali Shah Neoadjuvant treatment options for muscle-invasive urothelial bladder cancer Literature

review current through: Dec 2019. | This topic last updated: Nov 21, 2019 <https://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-treatment-options-for-muscle-invasive-urothelial-bladder-cancer>. 2020.

19. Collaboration, A.B.C.M.-a., *Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet*, 2003. **361**(9373): p. 1927-34.
20. Meeks, J.J., et al., *A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer*. *Eur Urol*, 2012. **62**(3): p. 523-33.
21. Zargar, H., et al., *Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer*. *Eur Urol*, 2015. **67**(2): p. 241-9.
22. Galsky, M.D., et al., *Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer*. *Cancer*, 2015. **121**(15): p. 2586-93.
23. Grossman, H.B., et al., *Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(9): p. 859-66.
24. Sternberg, C.N., et al., *Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(10): p. 2638-46.
25. von der Maase, H., et al., *Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(17): p. 3068-77.
26. *Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists*. *Lancet*, 1999. **354**(9178): p. 533-40.
27. Sternberg, C.N., et al., *Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours*. *Eur J Cancer*, 2006. **42**(1): p. 50-4.
28. Choueiri, T.K., et al., *Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(18): p. 1889-94.
29. Plimack, E.R., et al., *Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(18): p. 1895-901.
30. von der Maase, H., 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): p. 4602-8.
31. Griffiths, G., et al., *International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(16): p. 2171-7.
32. Mertens, L.S., et al., *Carboplatin based induction chemotherapy for nonorgan confined bladder cancer--a reasonable alternative for cisplatin unfit patients?* *J Urol*, 2012. **188**(4): p. 1108-13.
33. Raghavan, D., *Progress in the chemotherapy of metastatic cancer of the urinary tract*. *Cancer*, 2003. **97**(8 Suppl): p. 2050-5.
34. Trump, D.L., et al., *Randomized phase II evaluation of carboplatin and CHIP in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium*. *The Eastern Cooperative Oncology Group. J Urol*, 1990. **144**(5): p. 1119-22.
35. Raabe, N.K., S.D. Fossa, and G. Parø, *Phase II study of carboplatin in locally advanced and metastatic transitional cell carcinoma of the urinary bladder*. *Br J Urol*, 1989. **64**(6): p. 604-7.
36. Hansen, P.V., et al., *Paternity in patients with testicular germ cell cancer: pretreatment and post-treatment findings*. *Eur J Cancer*, 1991. **27**(11): p. 1385-9.
37. Ording, A.G., et al., *Venous thromboembolism and effect of comorbidity in bladder cancer: A danish nationwide cohort study of 13,809 patients diagnosed between 1995 and 2011*. *Urol Oncol*, 2016. **34**(7): p. 292.e1-8.
38. Duivenvoorden, W.C., et al., *Incidence, Characteristics and Implications of Thromboembolic Events in Patients with Muscle Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy*. *J Urol*, 2016. **196**(6): p. 1627-1633.
39. Authors: Jonathan E Rosenberg, Joaquim Bellmunt, Cora N Sternberg, Section Editor: Derek Raghavan, Deputy Editor: Sonali Shah *Adjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder Literature review current through: Dec 2019. | This topic last updated: Jan 08, 2020. 2020; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-chemotherapy-for-muscle-invasive-urothelial-carcinoma-of-the-bladder>*.
40. Donat, S.M., et al., *Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience*. *Eur Urol*, 2009. **55**(1): p. 177-85.
41. Sternberg, C.N., et al., *ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Chemotherapy for urothelial carcinoma-neoadjuvant and adjuvant settings*. *Eur Urol*, 2013. **63**(1): p. 58-66.
42. *Cancer of the Urinary Bladder- SEER Stat Facts <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>* (Accessed on April 20, 2012). 2012.
43. Galsky, M.D., et al., *A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy*. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(3): p. 211-4.
44. Loehrer, P.J., et al., *A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study*. *J Clin Oncol*, 1992. **10**(7): p. 1066-73.
45. Sternberg, C.N., et al., *Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(1): p. 76-86.
46. Corbett, C.J., et al., *Survival Benefit Persists With Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Following Radical Cystectomy for Locally Advanced Bladder Cancer*. *Urology*, 2019. **132**: p. 143-149.
47. Studer, U.E., et al., *Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial*. *J Urol*, 1994. **152**(1): p. 81-4.
48. Gallagher, D.J., et al., *Sequential adjuvant chemotherapy after surgical resection of high-risk urothelial carcinoma*. *Cancer*, 2009. **115**(22): p. 5193-201.
49. Lehmann J, et al. *Randomized phase III study of adjuvant versus progression-triggered treatment with gemcitabine (G) after radical cystectomy (RC) for locally advanced bladder cancer (LABC) in patients not suitable for cisplatin-based chemotherapy (CB C) (AUO-trial AB22/00)*. *J Clin Oncol* 21, 2013 (suppl 6; abstr 250).

Kasa İnvaze Mesane Kanserlerinde Adjuvan ve Neoadjuvan Radyoterapi

Ozan Cem Güler¹, Cem Önal¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr Turgut Noyan Uygulama ve
Araştırma Merkezi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Özet

Kasa invaze mesane kanserinde standart tedavi yaklaşımı radikal sistektomi olup medikal nedenler veya hasta isteği nedeni ile cerrahi tedavi uygulanamayacak olgularda alternatif olarak organ koruyucu yaklaşım (trimodaliter tedavi) önerilebilmektedir. Organ koruyucu yaklaşımda hastaya maksimal transüretral rezeksiyon sonrası eşzamanlı kemoterapi ile birlikte radyoterapi (RT) uygulanmaktadır. Kasa invaze mesane kanserli hastalarda gerek trimodaliter tedavi gerekse cerrahi sonrası lokal kontrol ve sağkalım sonuçları benzer olup hastalarda en sık başarısızlık ve ölüm nedeni uzak metastazlardır. Bu nedenle perioperatif tedavi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır ancak şu ana kadar neoadjuvan kemoterapi dışında sağkalım avantajı gösteren bir modalite bulunamamıştır. Neoadjuvan RT ile ilgili veriler oldukça eski, heterojen ve retrospektif olup bu hastalarda klinik çalışma haricince neoadjuvan RT önerilmemektedir. Adjuvan RT ile ilgili elimizdeki veriler ışığında lokal kontrolü artırdığını bilmekteyiz ancak bu durum sağkalım sonuçlarına yansımamakta ve gastrointestinal toksisiteler oldukça yüksek düzeyde olduğu için rutin olarak önerilmemekte ve seçili

hastalarda kullanılabilmektedir. Yürümekte olan klinik randomize çalışmaların postoperatif RT konusuna ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Adjuvan radyoterapi, neoadjuvan radyoterapi, mesane kanseri, preoperatif radyoterapi, postoperatif radyoterapi.

GENEL BİLGİLER

Kasa invaze mesane kanseri tanı anında mikroskopik metastatik hastalık potansiyeline sahip olması nedeni ile kötü prognozudur. Sistemik metastazı olmayan düşük tümör yüklü olgularda radikal sistektomi altın standart tedavi seçeneğidir. Lokal ileri olgularda ise radikal sistektomi öncesinde sağkalım avantajı nedeni ile neoadjuvan kemoterapi uygulanabilmektedir (1). Kasa invaze mesane kanserinde radikal sistektomiye alternatif olarak organ koruyucu yaklaşım çerçevesinde radyoterapi uygulanabilmektedir. Mesanede organ koruyucu tedavi trimodaliter tedavi olarak geçmekte olup maksimal transüretral rezeksiyon (TUR) sonrası mesaneye küratif radyoterapi ve eşzamanlı kemoterapi esasına

dayanmaktadır. Organ koruyucu yaklaşım ve cerrahi tedavi sonuçları benzer olup 5 yıllık sağkalım oranları %45-50 arasındadır (2, 3). Hastaların prognozu lokal evre ve tümör diferansiasyonuna göre farklılık göstermekle birlikte çoğu hasta uzak metastaz nedeni ile kaybedilmektedir (4). Bu bölümde kasa invaze mesane kanserinde radikal sistektomi öncesinde (neoadjuvan/preoperatif) veya sonrasında (adjuvan/postoperatif) radyoterapi uygulamaları incelenmiştir. Radikal sistektomiye alternatif olarak uygulanan organ koruyucu yaklaşım kapsamındaki definitif eşzamanlı kemoradyoterapi konu kapsamı dışındadır.

KASA İNVAZE MESANE KANSERİNDE PREOPERATİF RADYOTERAPİ

Kasa invaze mesane kanserinde neoadjuvan radyoterapi geçtiğimiz yıllarda birçok çalışmada denenmiş ancak hiçbirinde anlamlı bir klinik katkı saptanamamıştır (Tablo 1). Mesane kanseri kemosensitif bir hastalık olup lokal ileri hastalıkta neoadjuvan kemoterapi ile sağkalım katkısı gösterilmiştir (1). Günümüzde eğer cerrahi öncesi hastaya tedavi planlanıyorsa altın standart kemoterapi olup neoadjuvan radyoterapi klinik çalışma dışında önerilmemektedir (5).

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)'de 451 hastada radikal sistektomi öncesi RT alan ve almayan olgular karşılaştırılmış, sonuç olarak bu hastalarda lokal kontrol RT kolunda daha iyi olarak görülse de rutin olarak önerilmediği belirtilmiştir (6). Bu çalışma 1977 yılında yayınlanmış olup 1949-1971 arası tedavi edilen hastalar ince-

lenmiştir. Hastalarda preoperatif RT dozu 20 Gy (1 hafta) ve 40 Gy (4 hafta) olmak üzere iki farklı şema tanımlanmıştır. RT ve cerrahi teknikleri, RT dozu, eşzamanlı kemoterapi kullanılmaması göz önüne alındığında günümüz şartlarında dikkatle yorumlanmalıdır (6). Massachusetts General Hospital (MGH)'de invaziv mesane kanserinde radikal sistektomi öncesi preoperatif RT ile ilgili prospektif bir çalışma yapılmıştır (7). Bu çalışmada 2Gy/40 Gy preoperatif RT uygulanan hastalarda patolojik yanıt oranları RT kolunda daha iyi bulunmuş, hataların tedaviyi iyi tolere ettiği ve adjuvan kemoterapi alabildiği bildirilmiştir.

MSKCC'nin retrospektif çalışması ve MGH'nin prospektif fizibilite çalışmasının ardından kasa invaze mesane kanserlerinde preoperatif RT'nin sağkalım avantajını sorgulayan iki faz III randomize çalışma yayınlanmıştır. Bunlardan ilki Bloom ve arkadaşları tarafından yapılmış olup T3 mesane kanserli hastalarda preoperatif RT sonrası cerrahi ile definitif RT karşılaştırılmıştır (8). Çalışmaya 189 hasta randomize edilmiş, 40 Gy preoperatif RT uygulanmış ve preoperatif RT'nin sağkalım katkısı olmadığı bildirilmiştir (8). İkinci çalışma ise MD Anderson Cancer Center (MDACC)'den yapılmış olup 1960-1983 yılları arasında kasa invaze mesane kanserinde preoperatif RT sonrası cerrahi ile direk cerrahi olmak üzere iki kol karşılaştırılmıştır (9). Bu çalışmada preoperatif RT dozu 2Gy/fr total 50 Gy olarak planlanmıştır. Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım RT kolu lehine olsa da istatistiksel anlamlılığa erişmemiştir. Sonuç olarak preoperatif RT'nin lokal kontrolü %72'den %91'e çıkarması (p:0.003) nedeni ile T3b hastalara önerilebileceği belirtilmiştir (9).

Tablo 1. Preoperatif RT Çalışmalar

Yazar / Yıl	n	Dizayn	RT Doz	Konkomitan KT	Yorum
Whitmore, 1977	451	Retrospektif	20 Gy / 40 Gy	Yok	LK RT kolunda daha iyi, GS aynı
Shipley, 1982	64	Prospektif	40 Gy	Yok	RT ile patolojik downstaging
Bloom, 1982	189	Prospektif	40 Gy	Yok	GS fark yok
Cole, 1995	531	Prospektif	50 Gy	Yok	LK RT kolunda daha iyi, GS aynı

Kısaltmalar: GS: genel sağkalım, Gy: Gray, KT: kemoterapi, LK: lokal kontrol, n: hasta sayısı, RT: radyoterapi

Tablo 2. Postoperatif RT Endikasyonlar

Majör Endikasyonlar	Cerrahi sınır pozitifliği
	Lenf nodu metastaz varlığı
Rölatif Endikasyonlar	pT3, pT4 tümör
	Yetersiz lenf nodu örnekleme (<10)

KASA İNVAZE MESANE KANSERİNDE POSTOPERATİF RADYOTERAPİ

Kasa invaze mesane kanseri, gerek organ koruyucu trimodaliter tedavi sonrası gerekse radikal sistektomi sonrası yineleme oranları yüksek bir kanser olduğu için adjuvan tedavi alması gerekmektedir. Cerrahi veya kombine tedavi sonrası %90'a varan lokal kontrol sağlanabilmektedir. En sık yineleme şekli uzak metastaz olması nedeni ile adjuvan kemoterapi ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Adjuvan kemoterapinin en belirgin fayda sağladığı grup lenf nodu metastazı bulunan olgulardır (ref). Postoperatif RT ise lokal ileri seçili olgularda önerilmektedir. Postoperatif RT için majör ve minör endikasyonlar Tablo 2'de belirtilmiştir (10).

Postoperatif RT ile ilgili risk stratifikasyonuna göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk olmak üzere üç grup olarak tanımlanmıştır (11, 12). Buna göre pT0-T2 düşük risk grup olup 5 yıllık lokal yineleme (LY) %8; pT3-T4 ve 10'dan fazla lenf nodu diseksiyonu yapılan orta risk grupta 5y LY %20; pT3-T4, cerrahi sınır pozitif ve yetersiz lenf nodu diseksiyonu (<10) uygulanan yüksek riskli grupta ise 5y LY %40 olarak bildirilmiştir (11, 12). Tablo 1'de geçen majör endikasyonlar yüksek risk grubunu, rölatif endikas-

yonlar ise orta risk grubunun temelini teşkil etmektedir.

Postoperatif RT ile ilgili tek randomize çalışma Mısır'dan Zaghloul ve ark. tarafından yapılmıştır (13). Bu çalışmaya göre T3-T4 tümörü olan 236 hasta üç kola randomize edilmiştir.

İlk kolda hastalara yalnızca sistektomi uygulanırken diğer iki kolda ise postoperatif RT uygulanmıştır. Postoperatif RT 1.25 Gy/ fr total 37.5 Gy 12 gün ve 2Gy/50 Gy konvansiyonel şema olmak üzere iki farklı fraksiyonayomn ile verilmiştir. 5 yıllık LK (%87-93 vs. %50) ve HS (%44-49 vs. %25) oranları istatistiksel anlamlı olarak postoperatif RT lehine bulunmuştur. Ancak bu çalışmada hastaların büyük çoğunluğunun (%68) SCC histolojiye sahip olduğu unutulmamalıdır. Günümüzde bu şekilde lokal ileri hstalara çoğunlukla neoadjuvan kemoterapi verilmektedir.

Sistektomi sonrası postoperatif RT'nin morbiditesi yüksek olup omental pedikül flep, mesh veya diğer yöntemler ile ince barsağın pelvis içine girmesini engelleyecek herhangi bir cerrahi teknik kullanılmadığında RT ilişkili GİS toksisitesi ciddi oranda artabilmektedir. Konvansiyonel fraksiyonlar ile 50 Gy doz verilen hastaların yaklaşık %30'unda ince barsak obstrüksiyonu izlenebileceği gösterilmiştir (14). Her ne kadar postoperatif RT'nin lokal kontrolü artırdığı gösterilmiş olsa da modern tekniklerle rağmen yüksek morbidite riski nedeni ile rutin olarak uygulanmamaktadır. NRG-GU001 (NCT02316548) faz II prospektif randomize çalışma olup sistektomi sonrası pT3-pT4 hastalarda postoperatif (yoğunluk

Tablo 3. Postoperatif RT Çalışmalar

Yazar / Yıl	n	Dizayn	RT Doz	Konkomitan KT	Yorum
Zaghloul, 1992	236	Prospektif	37.5 Gy 50 Gy	Yok	LK ve HS RT kolunda daha iyi (%68 hasta SCC histoloji)
Corrazini, 1999	165	Retrospektif	50.4 Gy	Yok	RT'de HS avantajı var
El-Monim, 2013	100	Prospektif	50 Gy	Yok	Preop vs. Postop aynı etkinlik (%51 hasta TCC histoloji)
Zaghloul, 2018	120	Prospektif	45 Gy	Yok	LK ve HS RT lehine (%53 hasta TCC histoloji)

Kısaltmalar: GS: genel sağkalım, Gy: Gray, HS: hastalıksız sağkalım, KT:kemoterapi, LK: lokal kontrol, n: hasta sayısı, RT: radyoterapi, SCC: squamoz cell carcinoma, TCC: transitional cell carcinoma

Tablo 4. Postoperatif RT volümleri (NRG-GU001)

Adjuvan Volüm	Komponent	Tanımlama
CTVp (Sistektomi yatağı)	Üst sınır	Simfizis pubis 2 cm üstü
	Ön sınır	Simfizis pubis ve pubik ramus arkası
	Arka sınır	Rektum, Anorektal bileşke
	Lateral sınır	Obturator internus kası mediali, vajen duvarı, prostat yatağı
	Alt sınır	Erkek: penil bulb 2-3 mm üstü Kadın: obturator foramen inferior sınırın 1 cm altı
CTV LN (Lenf nodu)	Genel	Yüksek risk prostat ca LN atlasına benzer, 7 mm PTV marjini verilir, L5-S1 aralığından başlar
	Pelvik LN	Distal common iliak, internal iliak, eksternal iliak, obturator
	Presakral LN	CS+ veya LN met + hastalarda dahil edilir, S2-3 aralığına kadar çizilir
OAR (Riskli organlar)	Ostomi	Non-kontinent diversiyon ise boş torba ile simulasyon önerilir.
	Barsak	CTVp ve CTV LN'nin 3 cm üstünden başlayacak şekilde ince barsak, kolon, çekum
	Rektum	Rektosigmoid bileşkeden inferior iskial tuberositasa kadar
	Pelvik kemikler	CTVp ve CTV LN'nin 1 cm altı ve 1 cm üstü, Femur başları ayrı çizilir

ayarlı RT) YART'nin rolünü araştırmaktadır. Benzer şekilde yürümekte olan klinik randomize çalışmaların sonuçları açıklanana kadar rutin pratik yerine seçili hastalarda postoperatif RT önerilmektedir.

RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ

Kasa invaziv mesane kanserinde preoperatif RT klinik çalışma haricinde önerilmemekte olup uygulanacak ise trimodaliter tedavideki RT hacimleri geçerlidir. Adjuvan RT'de ise durum definitif RT'den oldukça farklı olup teknik olarak yan etki profilinin daha az olması nedeni ile YART önerilmektedir. Adjuvan YART'de lenf nodu istasyonları olarak hipogastrik, obturator, eksternal iliak, perivesikal,

presakral ve lenf nodu metastazı olan olgularda common iliak lenf nodları göz önünde bulundurulmalıdır. Cerrahi sınır pozitif ve/veya lokal ileri olgularda sistektomi yatağı da tedavi alanına dahil edilmelidir. RT dozu olarak konvansiyonel (1.8-2.0 Gy) fraksiyonlar ile total 54-60 Gy RT önerilmektedir. RT volümler, tanımlamaları Tablo 4'de (NRG-GU001; NCT02316548), örnek bir postoperatif hastanın RT plan görüntüleri ise Resim 1'de verilmiştir.

SONUÇ

Günümüz literatürü göz önünde bulundurulduğunda kasa invaziv mesane kanserinde RT'nin rolü organ koruyucu yaklaşımda maximal TUR sonrası

**Resim 1.** Postoperatif RT uygulanan hastada (A) aksiyal, (B) koronal ve (C) sagittal plan görüntüleri

kemoradyoterapi ile sınırlı olarak görülmektedir. Hastalarda en sık başarısızlık ve ölüm nedeni uzak metastaz olduğu bilinmekte ve perioperatif tedaviler ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak, neoadjuvan kemoterapi dışında sağkalım avantajı gösteren bir modalite bulunamamıştır. Neoadjuvan RT ile ilgili veriler oldukça eski, heterojen ve retrospektif olup bu hastalarda klinik çalışma haricince neoadjuvan RT önerilmemektedir. Adjuvan RT ile ilgili elimizdeki veriler ışığında lokal kontrolü artırdığını bilmekteyiz ancak bu durum sağkalım sonuçlarına yansımamakta ve gastrointestinal toksisiteler oldukça yüksek düzeyde olduğu için rutin olarak önerilmemekte ve seçili hastalarda kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9373):1927-34.
2. 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. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):666-75.
3. 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;20(14):3061-71.
4. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol*. 2009;55(4):815-25.
5. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(9):859-66.
6. Whitmore WF, Jr., Batata MA, Ghoneim MA, Grabstald H, Unal A. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J Urol*. 1977;118(1 Pt 2):184-7.
7. Shipley WU, Cummings KB, Coombs LJ, Hawkins IR, Einstein AB, Penick G. 4,000 RAD preoperative irradiation followed by prompt radical cystectomy for invasive bladder carcinoma: a prospective study of patient tolerance and pathologic downstaging. *J Urol*. 1982;127(1):48-51.
8. Bloom HJ, Hendry WF, Wallace DM, Skeet RG. Treatment of T3 bladder cancer: controlled trial of pre-operative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. *Br J Urol*. 1982;54(2):136-51.
9. Cole CJ, Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, Swanson DA, von Eschenbach AC. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32(2):331-40.
10. Baumann BC, Sargos P, Eapen LJ, Efstathiou JA, Choudhury A, Bahl A, et al. The Rationale for Post-Operative Radiation in Localized Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2017;3(1):19-30.
11. Baumann BC, Guzzo TJ, He J, Keefe SM, Tucker K, Bekelman JE, et al. A novel risk stratification to predict local-regional failures in urothelial carcinoma of the bladder after radical cystectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(1):81-8.
12. Christodouleas JP, Baumann BC, He J, Hwang W-T, Tucker KN, Bekelman JE, et al. Optimizing bladder cancer locoregional failure risk stratification after radical cystectomy using SWOG 8710. *Cancer*. 2014;120(8):1272-80.
13. Zaghoul MS, Awwad HK, Akoush HH, Omar S, Soliman O, el Attar I. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(3):511-7.
14. Reisinger SA, Mohiuddin M, Mulholland SG. Combined pre- and postoperative adjuvant radiation therapy for bladder cancer--a ten year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24(3):463-8.

Radikal Sistektomide Açık ve Robotik Yöntemlerde Gözlenen Komplikasyonların Karşılaştırılması

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Radikal sistektomi (RS) ve üriner diversiyon (ÜD), ürolojinin en geniş kapsamlı cerrahisidir. Operasyonda birden fazla önemli aşamaya (sistektomi-prostatektomi- seminal veziküllerin çıkarılması, üretranın diseksiyonu ve korunması, üreterlerin beslenmesini bozmadan diseksiyonu ve lenf nodu diseksiyonu) ek olarak cerrahi sahası intestinal sisteme de kaydırılarak ileoileal anastomoz, üretero-intestinal anastomoz gibi komplikasyon risklerini de beraberinde getiren aşamaları da mevcuttur.

Gerek göreceli uzun operasyon ve hastanede kalış süresi ve gerekse uygulanan işlemlerin kompleksitesi zaten komplikasyona açık bir ortam oluşturmaktadır. Ayrıca invaziv mesane ca olan hastanın taşıdığı genel düşünlük hali de bu ortamı daha da zorlaştırmaktadır. Yapılan uzun takip süreli çalışmalarda ve cohort verilerinde perioperatif mortalite oranları ilk 30 gün için %1.2-3.2, 90 gün için %2.3-8 arasında bildirilmektedir. Buna karşın ilk 3 ayda oluşan erken komplikasyon oranı %58-60 arasındadır. Geç morbidite oranları ise değişken olup uygulanan diversiyon yönteminin tipine göre değişkenlik göstermektedir (1-4). RS sonrası görülen komplikasyonların kabaca %60'ı ÜD'a bağlı ortaya çıkmaktadır (5,6).

Görülen komplikasyonların yaklaşık %50'si taburculuktan sonraki ilk birkaç haftada ortaya çıkmaktadır. Komplikasyonları modifiye Clavien Dindo klasifikasyon sistemine göre sınıflandırdığımızda (Tablo 1); büyük çoğunluğunun minör (grade1-2)

Tablo 1. Modifiye Clavien-Dindo sınıflaması Türkçe versiyon

Grade 1	Normal postoperatif gidişattan herhangi bir sapma (farmakolojik, cerrahi, endoskopik, radyolojik girişim gerektirmeyen). İzin verilen ilaçlar: antiemetikler, antipiretikler, analjezikler, diüretikler, elektrolitler ve fizyoterapi. Bu grade aynı zamanda açık yatak yarası enfeksiyonlarını da kapsar
Grade 2	Grade 1 komplikasyonlarda kullanımına izin verilen ilaçlar dışında ilaçların kullanımını gerektiren komplikasyonlar. Kan transfüzyonu ve total parenteral nütrisyon dahi.
Grade 3	Cerrahi, endoskopik veya radyolojik girişim gerektiren komplikasyon
Grade 3a	Genel anestezi verilmeksizin uygulanan girişim gerektiren komplikasyon
Grade 3b	Genel anestezi altında girişim gerektiren komplikasyon
Grade 4	Yaşamı tehdit eden komplikasyon
Grade 4a	Tek organ disfonksiyonuna yol açan komplikasyon
Grade 4b	Çoklu organ disfonksiyonuna yol açan komplikasyon
Grade 5	Hastanın ölümüne yol açan komplikasyon

Tablo 2. Radikal sistektomide genel komplikasyon oranları (7-11).

Komplikasyon	%
Genel	49-64
Minör komplikasyon	34-51
Majör komplikasyon	13-22
Sisteme göre	
Gastrointestinal sistem	15-29
İnfeksiyöz	7-30
Yara yeri problemi	5-21
Genitoüriner sistem	7-17
Kardiyak	1-11
Pulmoner	1-9
Kanama (transfüzyon gerektiren)	1-16
Tromboemboli	1-8
Nörolojik	2-5
Sekonder prosedür gerektiren	7-14

komplikasyon olduğu, buna karşın yaklaşık %20'sinin majör (grade 3-4) komplikasyon grubuna girdiği gösterilmiştir. Geniş serili 5 çalışmaya ait komplikasyon verileri **tablo 2**'de gösterilmiştir. Genel çerçevede RS+ÜD operasyonlarında komplikasyon riski oluşturan faktörler; ek ko-morbid hastalık, uzun operasyon süresi, kadın cinsiyet, yüksek tümör evresi, kötü mental durum, intraoperatif kanamanın çok olması, yüksek vücut kitle indeksi ve düşük volümlü merkezde operasyon olarak bildirilmektedir. Buna karşın neoadjuvan kemoterapinin perioperatif mortalite ve morbidite üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir.

Yöntemsel Karşılaştırma

2014'de yayınlanan prospektif randomize çalışmada 60 hastaya açık RS, 58 hastaya robotik(Ro) RS ve tüm hastalara açık ÜD uygulanmıştır. Clavien grade 2-5 komplikasyon oranları her iki teknikte benzer olup istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (RoRS ve açık RS için sırasıyla; %62 ve %66, $p=0.7$). Grade 3-5 komplikasyonlar açısından da aynı şekilde fark bulunmamıştır (RoRS ve açık RS için sırasıyla; %22 ve %20, $p=0.9$). RoRS kolunda daha uzun operasyon süresi (456 vs 329 dk, $p<0.001$) tespit edilir-

ken daha az kanama olmuştur (500 cc vs 681 cc, $P=0.012$). Buna karşın; hastanede kalış süreleri, cerrahi sınır pozitifliği ve lenf nodu pozitifliği açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.5$) (12). 2016'da yayınlanan 4 prospektif randomize çalışmaya ait verilerin toplandığı sistematik derleme ve metaanalizde ise 239 hastaya ait veriler değerlendirilmiştir. Bir önceki çalışmaya benzer şekilde açık RS ve RoRS ile açık ÜD yapılan hastaların karşılaştırmasında; perioperatif morbidite, hastanede kalış süreleri, cerrahi sınır pozitifliği ve lenf nodu pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunmazken RoRS kolunda daha az kanama ve yara yeri problemleri tespit edilmiştir ($p<0.001$). Buna karşın RoRS operasyonunun daha uzun operasyon süresi ve yüksek maliyet gerektirdiği belirtilmiştir (13). 2018'de yayınlanan retrospektif serilerin toplandığı cohort çalışmasında toplam 1887 (1197 RoRS, 690 açık RS) hastaya ait veriler toplanmıştır. Bu hastalardan 15'ine üreterokuteneostomi, 862'sine ileal conduit, 911'ine ise kontinan diversiyonlar uygulanmıştır. İlk 30 ve 90 gün içerisinde oluşan grade 1-2 ve grade 3-4 komplikasyon oranları ile re-operasyon gerekliliği ve mortalite oranları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmazken RoRS kolunda yeniden hastaneye yatış gerektiren durum ortaya çıkma oranı ilk 30 günde 2 kat, ilk 90 günde 3 kat daha fazla bulunmuştur ($p<0.004$ ve $p<0.001$)(14). Karşılaştırmalı değerlendirmede literatürde benzer içerikli retrospektif veriler mevcuttur. Özetle açık RS veya RoRS yapıldıktan sonra açık ÜD yapıldığında; erken ve uzun dönemde komplikasyonlar açısından farklılık bulunmamakta, buna karşın RoRS kolunda daha az kanama görülmekte, daha kozmetik bir ameliyat sağlanmakta ama buna karşın daha yüksek maliyet gerektirmekte ve operasyon süresi uzamaktadır.

Ancak belki de okurların daha çok merak ettiği, "RoRS'de ÜD kısmı da intrakorporeal yapılsa sonuçlar nasıl değişmektedir?" sorusudur. 2014'de 18 merkezin oluşturduğu Uluslar arası Robotik Sistektomi Konsorsiyumunun yaptığı çalışmaya toplam 935 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan 167'sine intrakorporeal ($n=106$ ileal conduit, $n=61$ neobladder)

der), 768'ine ekstrakorporeal (n=570 ileal konduit, n=198 neobladder) ÜD uygulanmıştır. İlk 30 günde oluşan komplikasyonlara bakıldığında intra ve ekstrakorporeal ÜD grubunda sırasıyla %35 ve %43, ilk 90 günde ise %41 ve %49 oranları tespit edilmiştir. İstatiksel anlamlılığa ulaşmasa da intrakorporeal lehine tam sınırdaki p değerlerinin olduğu görülmüştür (p=0.077 ve p=0.055). Buna karşın yeniden hastaneye yatış gerektiren komplikasyonlar ilk 30 günde (%5 vs %15) ve 90 günde (%12 vs %19) intrakorporeal ÜD kolunda istatistiksel anlamlı oranda daha az bulunmuştur (p<0.001 ve p=0.016) (15). Yeni tarihli bir çalışmada, aynı klinikten ekspert iki farklı cerrah tarafından yapılan RS + intrakorporeal ÜD (n=60) ve RS + ekstrakorporeal ÜD (n=66)'nın karşılaştırıldığı çalışmada; 30 ve 90 gün içerisinde oluşan genel komplikasyon oranları %26.7 ve %34.8 olarak bulunmuştur. Majör komplikasyon oranları ise aynı zaman periyodunda sırasıyla %16.7 ve %21.2 olarak tespit edilmiş olup her iki grup arasındaki bu farklılıklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0.3 ve p=0.6). Çoklu değişken analizinde Charlson's Comorbidity Index ≥ 3 ve kan kaybının >600 mL olmasının perioperatif komplikasyon açısından prediktif olduğu (P = 0.02), ilk 30 günlük periyotta ise;erkek cinsiyet, yüksek BMI ve üreteral tutulumun olmasının komplikasyon riski açısından risk taşıyan grubu tanımlamada anlamlı olduğu bulunmuştur (P = 0.04)(16). Fransa'da yapılan çok merkezli 108 hastanın (34 ekstrakorporeal, 74 intrakorporeal) verilerinin derlendiği retrospektif çalışmada olguların %58'ine ileal konduit, %42'sine ileal neobladder uygulanmıştır.Yazarlar yüksek cerrahi risk içeren (ASA skoru ≥ 3) hastalarda ekstrakorporeal tekniğin kullanıldığını ifade etmişlerdir.İlk 30 gün içerisinde oluşan komplikasyonlar intra ve ekstrakorporeal ÜD grubunda sırasıyla %47.3 ve %38.2 (p=0.4) iken, >30 günde oluşan komplikasyon oranları %18.9 vs %29.4 olarak bulunmuştur (p=0.2). Majör komplikasyonlar (Grade III-V) açısından bakıldığında da her iki grup açısından erken ve geç dönemde anlamlı fark saptanmamıştır (%9.5 vs %5.9 ve %17.6 vs %12.2, p=0.4 ve p=0.5)(17).

Sonuç

Başta da belirtildiği gibi RS +ÜD operasyonu birden fazla önemli aşamayı bir arada barındıran ve hem üriner hem de intestinal sistemde çalışılan geniş çaplı ve komplikasyona açık bir ameliyattır. Komplikasyon gelişimi, cerraha ve uygulanan tekniğe bağlı olduğu kadar hastaya ait faktörlerle de oluşabilmektedir. Örneğin ileri yaşta diyabetik, kalp yetmezliği olan bir hastada doku perfüzyonu ve yara iyileşmesi bozuk olacağı için daha çok problem oluşabileceği beklenirken ek hiçbir hastalığı olmayan bir hastada uygulanan RS'i aynı kefeye koyamayız. Cerraha bağlı risk faktörlerini değerlendirirken de elbette en önemli faktör, cerrahın o ameliyatı yapma sıklığıdır. Bu açıdan bakıldığında robotik RS'nin, açık cerrahiye göre dezavantajlı olduğu düşünülebilir. Ancak yukarda da paylaşıldığı gibi mevcut literatür verilerine göre RoRS'de açığa kıyasla komplikasyon oranlarının yüksek olduğu yönünde bir veri yoktur. Burada belirleyici olan nokta, RoRS yapan cerrahların genellikle (belki de her zaman...) belirli sayıda robotik radikal prostatektomi yaptıktan sonra RoRS'e başlamaları olarak düşünülebilir. Benzer şekilde, RoRS yapan merkezlerde bir diğer temayül, ilk olarak açık ÜD ile başlamak, yeter sayıda operasyon yaptıktan sonra intrakorporeal diversiyona geçmek şeklinde olmaktadır. Kısacası RoRS + intrakorporeal ÜD, sıfırdan başlanılan bir operasyon olmayıp öğrenme eğrisi olarak belirli aşamalardan geçmektedir. Bu nedenle de açık RS ile kıyaslandığında komplikasyon oranlarının yüksek olmadığı şeklindeki literatür verilerine şaşırmamak gerekir.

Sonuç olarak açık veya robotik radikal sistektomi ve intrakorporeal veya ekstrakorporeal ÜD yöntemleri, ehil ellerde itinalı bir cerrahi ile yapıldığında komplikasyon oranları düşük ameliyatlardır. Erken evrede ve uygun hastalarda neoadjuvan kemoterapi ile birlikte uygulandığında onkolojik sonuçları da yüz güldürücü olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hautmann, R.E., et al. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate.J Urol, 2010. 184: 990.

2. Stein, J.P., et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol*, 2006. 24: 296.
3. Nielsen, M.E., et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. *BJU Int*, 2014. 114: 46.
4. Porter, M.P., et al. Hospital volume and 90-day mortality risk after radical cystectomy: a population based cohort study. *World J Urol*, 2011. 29: 73.
5. Madersbacher S et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol*. 2003 Mar;169(3):985-90.
6. Shimko MS et al. Long-term complications of conduit urinary diversion. *J Urol*. 2011;185(2):562-7.
7. Hautmann RE et al. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol* 2010;184(3):990-4
8. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55(1):164-74.
9. Novara G, De Marco V, Aragona M, et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol* 2009;182(3):914-21.
10. Schiavina R, Borghesi M, Guidi M, et al. Perioperative complications and mortality after radical cystectomy when using a standardized reporting methodology. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(2):189-97.
11. Takada N, Abe T, Shinohara N, et al. Peri-operative morbidity and mortality related to radical cystectomy: a multi-institutional retrospective study in Japan. *BJU Int* 2012;110(11 Pt B):E756-64.
12. Bochner BH et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol*. 2015 Jun;67(6):1042-1050.
13. Tan WS et al. Robotic Assisted Radical Cystectomy with Extracorporeal Urinary Diversion Does Not Show a Benefit over Open Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS One*. 2016 Nov 7;11(11):e0166221.
14. Soria F et al. Comparative Effectiveness in Perioperative Outcomes of Robotic versus Open Radical Cystectomy: Results from a Multicenter Contemporary Retrospective Cohort Study. *Eur Urol Focus*. 2018 Nov 16. pii: S2405-4569(18)30334-1.
15. Ahmed K et al. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):340-7.
16. Bertolo R et al. Perioperative Outcomes and Complications after Robotic Radical Cystectomy With Intracorporeal or Extracorporeal Ileal Conduit Urinary Diversion: Head-to-head Comparison From a Single-Institutional Prospective Study. *Urology*. 2019 Jul;129:98-105
17. Lenfant L et al. Perioperative outcomes and complications of intracorporeal vs extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer: a real-life, multi-institutional french study. *World Journal of Urology* (2018) 36:1711-1718

Radikal Sistektomi Yapılan Mesane Kanseri Hastalarında Sınırlı Lenf Nodu Diseksiyonuna Karşı Genişletilmiş Lenf Nodu Disseksiyonu: Sağkalım Sonuçları- Prospektif, Randomize Çalışma

Çeviri: Mehmet Solakhan

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. Eur Urol. 2019 Apr;75(4):604-611. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.047>

GİRİŞ

Bugüne kadar, radikal sistektomi (RS) yapılan hastalarda lenf nodu diseksiyonunun (LND) optimal anatomik kapsamı ve RS geçiren mesane kanserli (MK) hastalarda LND' na karşılık gelen terapötik faydası ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir. Tanı ve tedavi açısından bakıldığında, obturator, external,

internal iliak bölge de dahil olmak üzere sınırlı bir LND gerçekleştirmek yeterli görünüyor. Haritalama çalışmaları, eğer sınırlı LND alanından çıkarılan lenf nodları tümör içermiyorsa, ana iliak bifurkasyonun üzerinde metastatik lenf nodu bulmanın nadir olduğunu ortaya koymuştur (1-4). Bununla birlikte, erken metastatik mesane kanserinin lenfatik yayılım yerleri inferior mezenterik arter (İMA) seviyesine kadar tanımlanmıştır (2,3,5). Şimdiye kadar, LND' nun sınırlı alan dışındaki uzantısının onkolojik sonuca faydası olup olmadığı konusunda fikir birliği sağlanmamıştır (6-8). Tartışma prospektif randomize çalışmaların eksikliğinden kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada, İMA seviyesine kadar uzatılmış bir LND, RS geçiren mesane kanseri hastalarında sınırlı bir LND ile karşılaştırıldığında rekürrensiz sağkalıma katkısını değerlendirmek amacıyla prospektif, randomize, çok merkezli bir faz-III çalışması yapılmış.

MATERYAL-METOD

Lokal olarak rezektabil, histolojik olarak doğrulanmış T1G3 veya kas invaziv ürotelyal MK (T2-T4a) olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş. Pelvis veya diğer organ sistemlerinin infiltrasyonu, aort bifürkasyonunun üzerinde saptanan LN (>1 cm) ve kemik veya visseral metastazları olan bir T4b tümörünün radyolojik bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakılmış. Ayrıca MK için neoadjuvan kemoterapi, pelvik radyoterapi yapılan veya pelvik LND öyküsü veya birlikte başka malign hastalığı olanlarda çalışma dışı bırakılmış. Preoperatif evreleme ile lokal tümör uzantısının değerlendirilmesi ve uzak metastatik hastalığın dışlanması için tüm hastalara bilgisayarlı tomografi yapılmış.

Hastalar 1:1 oranında randomize edilmiş. LND, sınırlı LND yapılan hastalarda altı alan tanımlayan bir şablona göre gerçekleştirilmiş (bilateral obturator ve external ve internal iliak lenf nodları). Genişletilmiş LND yapılanlarda ise 14 alanda (ek olarak, bilateral derin obturator fossa ve common iliak lenf nodlarının yanı sıra presakral, parakaval, interaortokaval ve inferior mezenterik artere kadar para-aortal lenf nodları) LND yapılmış (**Şekil 1**). Her alanın histopatolojik incelemesi ayrı ayrı yapılmış. Sınırlı LND grubunda, altı LND alanından en az dördünün çıkarılması ve dört veya daha fazla LN rezeksiyonu yapılması, genişletilmiş LND grubunda ise 14 LND alanından en az 10' unun çıkarılması ve 12 veya daha fazla LN rezeksiyonu yapılması zorunlu tutulmuş.

Postoperatif adjuvan kemoterapi, histolojik olarak doğrulanmış lokal ileri hastalığı (pT3/4) veya bölgesel LN metastazları olan hastalarda cerrahi sonrası 12 hafta içinde hekimin takdirine bağlı olarak verilmiş. Tavsiye edilen adjuvan tedavi rejimi, her 3 haftada bir gemesitabin ve Sisplatin ile kemoterapi (1 ve 8 günlerinde gemesitabin 1200 mg/m² ve 2.günde sisplatin 70 mg/m²) veya her 4 haftada bir (1, 8 ve 15 günlerinde gemesitabin 1000 mg/m² ve 2. günde sisplatin 70 mg/m²) dört kür olacak şekilde uygulanmış. Bilgisayarlı tomografi de dahil olmak üzere takip muayeneleri 1. yılda her 3 ayda

bir, daha sonra her 6 ayda bir 5 yıla kadar yapılmış.

Primer son nokta, RS'den tümör nüksüne veya mesane kanserinden ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanan rekürrens free sağkalım (RFS) olarak belirlenmiş. Önceden belirlenmiş sekonder son noktalar, kansere özgü sağkalım (KSS), genel sağkalım (GS), komplikasyon oranı, adjuvan kemoterapinin etkisi, histopatolojik N evresinin etkisi ve tümör nüksünün lokalizasyonu (pelvis içinde lokal nüks, metastatik nüks-pelvis dışında) olarak belirlenmiş. Clavien-Dindo kriterleri 30 ve 90 günlük komplikasyon oranlarını sınıflandırmak için kullanılmış.

BULGULAR

Hastalar Şubat 2006'dan Ağustos 2010'a kadar takip edilmiş. Genel olarak, 401 hasta uygunluk kriterlerini karşılamış ve sınırlı bir LND (203 hasta) ve genişletilmiş LND (198 hasta) şeklinde randomize edilmiş. LND, sınırlı LND grubundaki 203 (%94) hastanın 190' nında ve genişletilmiş LND grubundaki 198 (%87) hastanın 173' ünde çalışma protokolüne göre yapılmış.

Son histopatolojide 196 (%49) hastada lokal sınırlı hastalık (pT2 pN0) ve 100 (%25) hastada LN metastazı (pN+) saptanmış. Medyan disseke LN sayısı sınırlı LND yapılan grupta 19 ve genişletilmiş LND grubunda 31 saptanmış (p < 0.001). Adjuvan kemoterapi sınırlı LND grubunda 30 (15%), genişletilmiş LND grubunda 28 (14%) hastaya verilmiş.

Hastalık nüksü olmadan hayatta kalan hastaların ortalama takip süresi 43.0 ay saptanmış. Takipler sırasında, 115 (% 29) hastada (genişletilmiş LND grubunda 52 (26%), sınırlı LND grubunda 63 (% 31)) tümör nüksü gözlenmiş. Mesane kanserine bağlı ölümle birlikte toplam 153 hasta hayatını kaybetmiş.

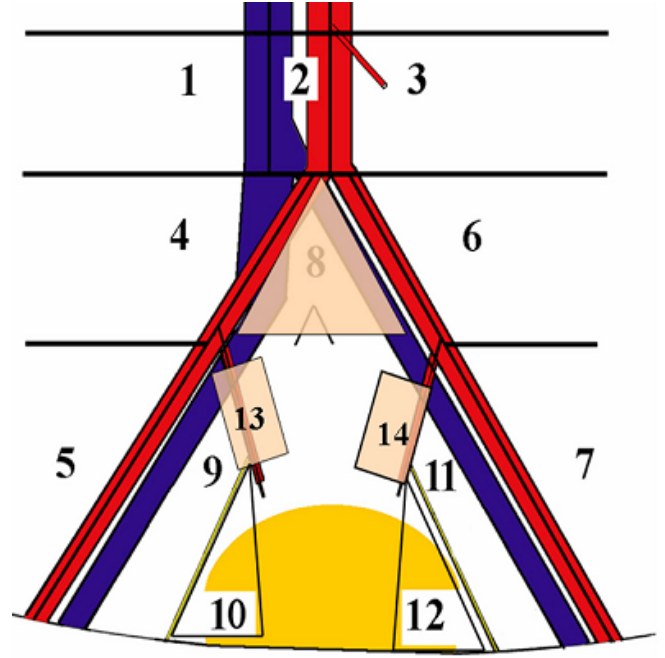
Beş yıllık RFS, sınırlı LND grubunda %59.2 iken genişletilmiş LND grubunda %64.6 saptanmış. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış (p = 0.36). Her iki çalışma kolunda medyan RFS' ye ulaşılamamış. Beş yıllık KSS oranı, genişletilmiş LND grubunda %75.9 iken sınırlı LND grubunda %64.5 saptanmış (p = 0.10). Medyan KSS' a her iki çalışma

kollarında ulaşılamamış. Yine GS açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış ($p=0.12$). Mortalite ve major komplikasyonlar açısından her iki grupta anlamlı fark saptanmamış. Sadece genişletilmiş LND yapılan grupta müdahale gerektiren lenfösel oranı daha yüksek saptanmış ($p=0.04$). PT3/4 ve/veya pN+ MK olan 205 (28%) hastanın 58'inde adjuvan kemoterapi uygulaması RFS'a önemli ölçüde katkı sağladığı gösterilmiş. Medyan RFS, adjuvan kemoterapi ile 35.4 ay iken, kemoterapi almayan grupta 11.5 ay saptanmış ($p=0.004$). Genişletilmiş LND yapılan 198 hastanın 17'sinde genişletilmiş alanda lenf nodu metastazı saptanmış.

TARTIŞMA VE YORUM

Bu çalışmanın, RS uygulanan mesane kanseri hastalarında genişletilmiş ve sınırlı bir LND'nun terapötik rolünü araştıran ilk prospektif randomize cerrahi faz-III çalışması olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, genişletilmiş LND'nun, primer endpoint RFS ve sekonder endpoint KSS ve GS'da sınırlı LND üzerinde istatistiksel olarak önemli bir avantaj göstermemiştir.

Farklı çalışmalar LN sayısının prognostik etkisini doğrulamış, önerilen disseke LN sayısı 9 ile 16 arasında değişmiştir (9-11). Özellikle, LN sayısı, bireyler arası değişkenlik gösterebilir ve patolojik değerlendirmede dahil olmak üzere bir dizi faktöre bağlı olarak değişebilir. Bu nedenle, LN sayısı, diseksiyonun titiz olması koşuluyla anatomik LND şablonundan daha az önemli olduğu belirtilmiştir. Buna ek olarak, çalışmaya T1G3 hastalığı olan hastaların dahil edilmesi, bu hastalarda LN pozitif oranının düşük olma ihtimali yüksek olduğu için negatif sonuca katkıda bulunmuş olabilir. Yapılan bir sistematik derlemede, RS ile tedavi edilen toplam > 19 000 MK hastasını içeren 22 retrospektif ve bir prospektif, randomize olmayan çalışmanın sonuçları özetlenmiştir. Bu çalışmada LND'nun aort bifürkasyonunun ötesine uzatılmasının daha fazla fayda sağlamasına rağmen, her türlü LND'nun, LND yapılmayanlara göre daha avantajlı olduğu ve en azından common iliak bölge de dahil olmak üzere daha uzun bir LND'nun daha az diseksiyon derecesinden daha üstün olabileceği sonucuna varıl-



Şekil 1. Lenf nodu diseksiyonu için anatomik şablon. Obturator (9, 11), internal (13, 14) ve external iliak (5, 7), derin obturator (10, 12), presakral (8), common iliak (4, 6), parakaval (1), interaortokaval (2), inferior mezenterik arter'e kadar para-aortik (3) lenf nodları.

mış (12). Yapılan prospektif, nonrandomize başka bir çalışmada Abol-Enein ve ark.ları RS uygulanan 400 MK'li hastada genişletilmiş LND ile sınırlı LND yapılan hastaları karşılaştırmışlar. LND alanlarının anatomik sınırları bu çalışma ile benzer imiş. Yazarlar, genişletilmiş LND grubunda 5 yıl hastalıksız sağkalımda %11.9 (%54.7'den %66.6'ya) anlamlı bir fark olduğunu bildirmişlerdir ($p = 0.04$) (13).

Sonuç olarak çalışmada hastaların yaklaşık dörtte biri LN pozitif olmakla birlikte, bu çalışmadaki veriler adjuvan tedavinin tetikleyicisi olarak uygun bir LND'nun tanısol rolünün altını çizmektedir. Uzatılmış bir LND, hastaların %11'inde metastazları tespit etme avantajına sahip bulunmuş. Morbidite açısından, cerrahi sonrası 90 gün içinde müdahale gerektiren lenfösel oranı, sınırlı LND grubundakine kıyasla genişletilmiş LND yapılanlarda (%8.6) daha yüksek saptanmış. Bununla birlikte, 30 ve 90 gün sonrası majör komplikasyon oranları (Clavien grade 3) sınırlı ve genişletilmiş LND yapılan hastalar arasında farklılık göstermemiş. Bu nedenle, genişletilmiş LND ilgili ek morbiditeye yol açmadığı saptanmış.

KAYNAKLAR

1. Vazina A, Dugi D, Shariat SF, Evans J, Link R, Lerner SP. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol* 2004;171:1830–4.
2. Abol-Enein H, El-Baz M, Abd El-Hameed MA, Abdel-Latif M, Gho-neim MA. Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study—a sin-gle center experience. *J Urol* 2004;172(5 Pt 1):1818–21.
3. Jensen JB, Ulhøi BP, Jensen KME. Lymph node mapping in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy and lymph node dissection to the level of the inferior mesenteric artery. *BJU Int* 2010;106:199–205.
4. Tarin TV, Power NE, Ehdaie B, et al. Lymph node-positive bladder cancer treated with radical cystectomy and lymphadenectomy: effect of the level of node positivity. *Eur Urol* 2012;61:1025–30.
5. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004;171:139–44.
6. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guide-lines. *Eur Urol* 2014;65:778–92.
7. Retz M, Gschwend JE, Maisch P. [Short version of the German S3 guideline for bladder cancer]. *Urologe A* 2016;55:1173–87.
8. Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline. *J Urol* 2017;198:552–9.
9. Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000;85:817–23.
10. May M, Herrmann E, Bolenz C, 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. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2018–25.
11. 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. *J Urol* 2002;167:1295–8.
12. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergo- ing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66:1065–77.
13. Abol-Enein H, Tilki D, Mosbah A, et al. Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival?. A prospective single-center study. *Eur Urol* 2011;60:572–7.

