

ISSN 2564-6699



Ürolojik Onkoloji Bülteni

MESANE KANSERLERİ

CİLT 7
SAYI 1

2023
Şubat



Ürolojik Onkoloji Bülteni

MESANE KANSERLERİ

ISSN 2564-6699

Türk Üroloji Akademisi Adına Sahibi

Ateş Kadiođlu

Istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Istanbul

Türk Üroloji Akademisi/Üroonkoloji Çalışma Grubu Sekreteri

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

CİLT 7

SAYI 1

2023
Şubat

Yayınevi

NOBEL TIP KİTABELERİ LTD. ŞTİ. Millet Cad. No: 111 Çapa/Istanbul

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



Ürolojik Onkoloji Bülteni



MESANE KANSERLERİ

SUNUŞ

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Ürolojik Onkoloji Bülteni - Mesane Kanseri” bültenini üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

“Ürolojik Onkoloji Bülteni – Mesane Kanseri,” Prof. Dr. Sakıp Erturhan editörlüğünde hazırlanmış olup on 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 versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur.

Saygılarımızla.

Dr. Ateş KADIOĞLU

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Volkan TUĞCU

Türk Üroloji Derneği Başkanı



Ürolojik Onkoloji Bülteni



MESANE KANSERLERİ

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Üroloji Derneği bünyesinde faaliyet gösteren Türk Üroloji Akademisi Üroonkoloji çalışma grubu tarafından 2017'den bugüne yayınlanan bültenimizin Mesane Kanseri içerikli bu sayısını da sizlerle buluşturduğumuz için büyük mutluluk duymaktayız. Bu sayımızda; operatif teknik bölümümüzde giderek popülerleşen endoskopik en blok rezeksiyon ve ilgi çekebilecek seksüel fonksiyon koruyucu radikal sistektomi bölümü bulunmaktadır. Yine ilgi duyacağınızı umduğumuz 7 derleme ve bugüne kadar yapılmış en geniş serili mesane koruyucu yöntem çalışmasına ait literatür özeti bulunmaktadır. Mesane sayımızın yazımında emeği geçen tüm yazarlarımıza teşekkür eder, bültenimizin Üroonkoloji ile ilgilenen tüm meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerimize faydalı olmasını dileriz.

Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN
Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Doç. Dr. Çağatay ÇİÇEK





Ürolojik Onkoloji Bülteni



MESANE KANSERLERİ

İÇİNDEKİLER

Operatif Teknik

1. Endoskopik En-Blok Rezeksiyon 1
Özgür Kazan, Asıf Yıldırım
2. Sexüel Fonksiyon Koruyucu Radikal Sistektomi 6
Sakıp Erturhan

Derlemeler

3. Mesane Kanserinde Önlenebilir Risk Faktörleri 11
Sedat Soyupek
4. İkinci Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu Endikasyonları ve Güncel Yaklaşımlar 21
Murat Beyatlı, Erdem Öztürk
5. Ürotelyal Karsinoma İnsutu'ya Yaklaşım 24
Yavuz Mert Aydın, Mehmet Çağatay Çiçek
6. Kas İnvaziv Mesane Kanserlerinde Radikal Sistektomi Dışı Tedaviler 28
Rasim Güzel, Orhan Koca
7. Üriner Diversiyon Metodlarının Uzun Dönem Karşılaştırılması 33
Halil Demirçakan, Cüneyt Özden

8. Metastatik Kasa İnvaze Mesane Kanserlerinde Cerrahi Tedavi 39
Mustafa Dinçkal, Bülent Semerci
9. Metastatik Ürotelyal Karsinomların Güncel Tedavi Seçenekleri 43
Seda Sali, Adem Deligönül
- Literatür Özeti**
10. Kas İnvaziv Mesane Kanserinde Kemoradyoterapi: Faz 3 Randomize Kontrollü BC2001 49
Çalışmasının 10 Yıllık Takibi
Çeviri: Görkem Buyuran

Endoskopik En-Blok Rezeksiyon

Özgür Kazan¹, Asıf Yıldırım²

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, Kütahya, Türkiye

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mesane kanserinin histopatolojik tanısını koymada altın standart yöntem olan transüretal rezeksiyon (TUR-BT), uzun yıllardır kullanılmaktadır. Rezeksiyon sonucunda tümörlerin %75'i kasa invaze olmayan mesane kanseri, geri kalan %25 kısmı ise kasa invaze olan mesane kanseri olarak evrenmektedir (1). Standart transüretal rezeksiyonda tümör, özellikle büyük tümörler, parçalar halinde rezeke edilip çıkarılmaktadır. Aynı zamanda bu rezeksiyon yöntemi ile tümörde koterizasyon artefaktları sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle patoloğların incelemesinde ve raporlamasında uyumsuzlıklara yol açmaktadır. Özellikle invazyon derinliğinin belirlenmesinde, muskularis propria tanımlanması aşamasında aksaklıklara yol açabilmektedir (2).

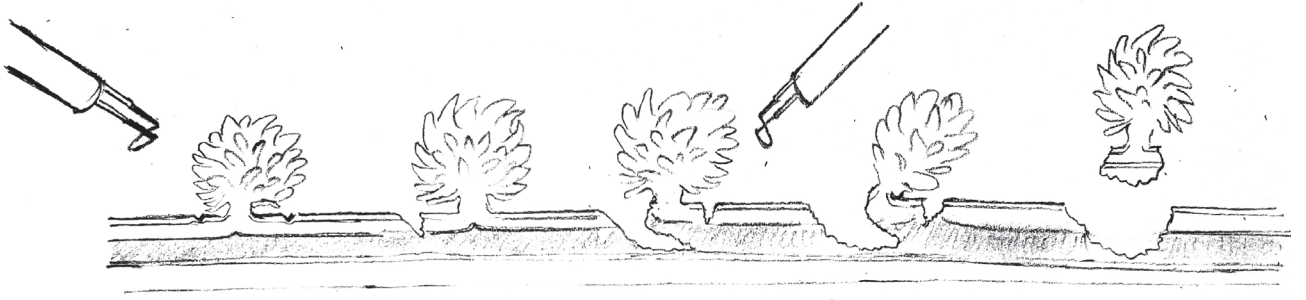
Transüretal rezeksiyonu geliştirmek amacıyla ilk kez 1997 yılında en-blok rezeksiyon (ERBT) yöntemi tanımlandı. Kavisli bir elektrot ve rezektoskop bağlantısıyla ilk teknik tanımlandı (3). Kawada ve ark. loop elektrot ucunun aslında prostat rezeksiyonu amacıyla tasarlandığı ve TUR-BT için uygun olmadığını belirtmişlerdir. Bu tekniğin ortaya çıkmasında asıl amaç tümör derinliğinin histopatolojik olarak

optimal incelenmesine olanak sağlamak, rezeksiyon sırasında tümör saçılmasını engellemek, koter artefaktını önlemek ve tekniğin daha güvenli hale getirilmesidir.

İlk tekniğin tanımlanmasının ardından birçok farklı teknik tanımlanmıştır. Temelde bu teknikler rezeksiyon kaynağının farklılığından ileri gelmektedir. Elektrokoter, lazer, hidrodiseksiyon/elektrokoter, polipektomi en-blok rezeksiyon kullanılan farklı tekniklerdir. Her bir tekniğin transüretal rezeksiyona göre belirli avantaj ve dezavantajları yapılan çalışmalarda tanımlanmıştır.

Teknik

En-blok rezeksiyon yönteminde TUR-BT' ye benzer şekilde 22, 24 veya 26, 27 Fr. rezektoskoplar kullanılmaktadır. Elektrokoter kullanımında monopolar ve bipolar enerji kaynağı tercih edilebilir ve monopolarlarda irrigasyon sıvısı olarak mannitol veya glicin, bipolarda sodyum klorür kullanılmaktadır. Yine lazer kaynağı kullanımında ise sodyum klorür veya distile su tercih edilmektedir. Rezeksiyona başlarken



Figür 1. Mesane tümörünün en-blok rezeksiyonu tekniği

ilk olarak tümör çevresinde bir demarkasyon hattı oluşturulur, bu hattın güncel yayınlarda 2-10 mm normal mesane mukozası sınırından yapılması önerilmektedir (4,5). Bu sınır hattının daha geniş olması gerektiğini belirten yayınlar mevcut olsa da henüz belirlenmiş standart bir sınır yoktur. Demarkasyon hattı dikey olarak muskularis propria' ya kadar derinleştirilir. Hem künt olarak anterior/posterior diseksiyon hem de enerji kullanılarak diseksiyon uygulanır. Diseksiyon elektrokoter kullanımında elektrotun ucuyla uygulanırken, lazer kullanımında lazerin ucuyla uygulanmaktadır. Tümör havaya kaldırılarak diseksiyon sonlandırıldıktan sonra tümör tabanına koagülasyon/fulgurasyon uygulanır. Ardından tümör, rezektoskop kılıfının içerisinden serbest akışla, başarılı olunamazsa ellik evakatörü, forseps, laparoskopik grasper veya organ torbası yardımıyla dışarı alınıp patolojik incelemeye gönderilir (Figür-1).

Elektrokoter ERBT tekniği

Elektrokoter tekniği tanımında hem monopolar hem de bipolar enerji kaynağı kullanılmaktadır. Elektrot seçiminde ise klinisyenlerin birçok farklı tipte elektrotu bu teknikte kullandığı görülmektedir. En sık kullanılan standart transüretal rezeksiyon loop'udur. Standart rezeksiyondan tek farkı, loop'un ERBT' de 30 veya 45 derece defleksiyon halinde bükülerek yapılan uygulamadır (4,6). Collin's bıçağı da sıklıkla kullanılmıştır (7,8). Mantar loop, düz uçlu loop da kullanılan diğer elektrot tipleridir (5,9). Elektrokoter ERBT tekniğinde 2-6 cm arası tümörlerle yapılan çalışmalar mevcuttur (4,10)

Lazer ERBT tekniği

Lazer ERBT' de birçok farklı lazer tipi kullanılmıştır. Tüm tiplerde benzer şekilde tümörün benzer şekil-

de muskularis propria' ya kadar insizyonu ve tabanının vaporizasyonu amaçlanmış ve lazer çeşitlerinin birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. Elektrokoter yöntemine göre avantajı, derin doku penetrasyonu sayesinde antikoagülan veya antiagregan kullanan hastalarda ilaç kesilmesine gerek kalmadan operasyonun mümkün olmasıdır (11).

Holmium, thulium, greenlight lazer tipleri ERBT' de kullanılan çeşitli lazer çeşitleridir (12–19). Farklı lazer tiplerinin birbirlerine üstünlükleri bulunmamaktadır. Özellikle anterior ve kubbede yerleşimli tümörler teknik olarak daha zorlayıcı olabilir. Bu nedenle literatürde flexibl sistoskop yardımıyla da lazer ERBT tanımlanmıştır (20). Önceki çalışmalarda 5,5 cm' e kadar boyutta tümörler dahil edilerek yapılan çalışmalar mevcuttur.

Waterjet hidrodiseksiyon ERBT tekniği

Çalışma prensibi olarak yüksek sıvı basıncı uygulayan su-jeti ünitesi ve Hybridknife probuyla doku hidrodiseksiyonu uygulanmaktadır. Benzer şekilde tümör çevresinde demarkasyon hattı oluşturulur. Ardından su-jeti fonksiyonuyla tümör mukozasında bir yastık oluşturulur. Ardından da elektrokoter fonksiyonuyla tümör en-blok rezeke edilir (21).

Polipektomi tekniği

Bu teknikte özellikle saplı tümörlerde, punch biyopsi benzeri, tümörü sıkıştırarak en-blok olarak kopartılması amaçlanmaktadır. Bu teknikte özel olarak 7 Fr. monopolar polipektomi loop'u kullanılabilirdiği gibi, taş basketi veya punch kullanılarak da yapılabilir (22–24).

ERBT ve standart TUR-BT karşılaştırılması

Güncel çalışmalarda ERBT ve TUR-BT karşılaştırması, cerrahinin güvenliği, rekürrens oranları, detrusör kas elde edilmesi, muskularis mukoza elde edilmesi, rezidü tümör varlığı üzerinden yapılmıştır. Yanagisawa ve ark.' nin sistematik derlemesinde 13 randomize

kontrollü çalışma incelenmiş. Her iki grupta 12. ve 24. aylarda benzer rekürrens oranları saptanmış. En-blok rezeksiyon grubunda mesane perforasyon oranı daha düşük bulunmuş (0,13 daha düşük risk oranı). En-blok rezeksiyon grubunda hem detrusör kası elde edilmesi (RR 1,31), hem de muskularis mukoza elde edilmesi oranı (RR 2,69) daha yüksekti. İkinci rezeksiyon ERBT grubunda daha düşük düzeyde rezidü tümör görüldü (RR 0,47) (25).

ERBT tekniklerini karşılaştıran çalışmalarda belirgin farklılıklar saptanmamıştır. Elektrokoter ERBT ve lazer ERBT' nin benzer detrusör kas elde etme, benzer komplikasyon oranları ve benzer kateterizasyon süresine sahip olduğu görülmüştür. Aynı zamanda benzer rekürrens düzeyi saptanmıştır (26). Li ve ark.' nin 115 hastalık retrospektif çalışmasında elektrokoter ERBT' nin hem holmium lazer ERBT, hem de standart TUR-BT' ye göre daha düşük 24 aylık rekürrens oranına sahip olduğu belirtilmiştir (27).

Tümör boyutu

En-blok rezeksiyonda kesin bir tümör boyutu üst limiti bulunmamaktadır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ortalama tümör boyutu genellikle 2 cm' in altındadır (25). Genellikle de üst limit 3 cm veya 4 cm olarak belirlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda 6 cm' e kadar yapılan ERBT görülmektedir, fakat 3 cm ve üzerinde başarı düzeyi düşmektedir (10). Üç cm ve üzerindeki tümörlerde temel problem en-blok diseksiyonu tamamlanan tümörü mesaneden çıkartılmasıdır. Büyük tümörlerde en sık kullanılan metot öncelikle tümörün egzofitik kısmının diseksiyonu ardından tümör tabanının en blok rezeksiyonu şeklinde aşamalı bir operasyondur (28). Bir diğer seçenek de ERBT' nin ardından tümörün parçalara ayrılarak çıkartılmasıdır (29).

Sonuç

Mesane tümöründe en-blok rezeksiyon yöntemi tüm dünyada giderek yaygınlaşmaktadır. İki aşamalı Delphi konsensus toplantısında ERBT ile ilgili 103 ifadeden 99'u üzerinde uyum görülmüştür. Konsensu-

sa göre kasa invaze olmayan mesane kanseri tedavisinde ERBT mutlaka ilk planda değerlendirilmelidir. Üç cm'den büyük tümörlerde de ERBT planlanabilir. Tümör sayısı ve yeri ERBT için kısıtlama teşkil etmemektedir. Tümör demarkasyon hattı için sınır en az 5 mm olmalıdır. ERBT'yi takiben ayrıca tümör tabanı örnekleme gerekli değildir. ERBT sonrasında tek doz intravezikal kemoterapi verilmesi güvenlidir (30).

Sonuç olarak en-blok rezeksiyon kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde ilk planda tercih edilmelidir. En-blok rezeksiyonda amaç detrusör kası ve muskularis mukozanın daha yüksek oranda tespit edilmesiyle, daha optimal bir patolojik evrelemenin sağlanmasıdır. Aynı zamanda ikinci rezeksiyonda daha düşük rezidü tümör oranları elde edilebilir.

NOT

Figürler için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'ndan, Dr. Mustafa Kaan Akalın'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol* [Internet]. 2022 Jan;81(1):75–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283821019783>
- Schraml J, Silva JDC, Babjuk M. Current concept of transurethral resection of bladder cancer. *Curr Opin Urol* [Internet]. 2018 Nov;28(6):591–7. Available from: <https://journals.lww.com/00042307-201811000-00018>
- Kawada T, Ebihara K, Suzuki T, Imai K, Yamanaka H. A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode. *J Urol* [Internet]. 1997 Jun;157(6):2225–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146621>
- Eissa A, Zoeir A, Ciarlariello S, Sarchi L, Sighinolfi MC, Ghaith A, et al. En-bloc resection of bladder tumors for pathological staging: the value of lateral margins analysis. *Minerva Urol e Nefrol* [Internet]. 2020 Dec;72(6). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R19Y2020N06A0763>
- Lodde M, Lusuuardi L, Palermo S, Signorello D, Maier K, Hohenfellner R, et al. En bloc transurethral resection of bladder tumors: use and limits. *Urology* [Internet]. 2003 Dec;62(6):1089–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429503007611>
- Mandhani A, Upadhyay R, Kapoor R, Srivastava A, Krishnani N. Does En-bloc transurethral resection of bladder tumor give a better yield in terms of presence of detrusor muscle in the biopsy specimen? *Indian J Urol* [Internet]. 2012;28(3):275. Available from: <http://www.indianjurol.com/text.asp?2012/28/3/275/102700>
- Yanagisawa T, Miki J, Sakanaka K, Fukuokaya W, Iwatani K, Sato S, et al. Clinical Significance of Horizontal and Vertical Margin of En Bloc Resection for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol* [Internet]. 2021 Aug;206(2):252–9. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1097/JU.0000000000001735>
- Bangash M, Ather MH, Khan N, Mohammad S, Uddin Z. Comparison Of Recurrence Rate Between “EN BLOC” Resection Of Bladder Tumour And Conventional Technique For Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Ayub Med Coll Abbottabad* [Internet]. 32(4):435–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33225639>
- Bălan GX, Geavlete PA, Georgescu DA, Ene CV, Bulai CA, Păunescu MA, et al. Bipolar en bloc tumor resection versus standard monopolar TURBT - which is the best way to go in non-invasive bladder cancer? *Rom J Morphol Embryol* [Internet]. 2018;59(3):773–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30534816>
- Teoh JY-C, Mayor N, Li K-M, Lo K-L, Ng C-F, Mostafid H. En-bloc resection of bladder tumour as primary treatment for patients with non-muscle-invasive bladder cancer: routine implementation in a multi-centre setting. *World J Urol* [Internet]. 2021 Sep 28;39(9):3353–8. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00345-021-03675-9>
- Croghan SM, Compton N, Manecksha RP, Cullen IM, Daly PJ. En bloc transurethral resection of bladder tumors: A review of current techniques. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 2021 Dec 21;16(5). Available from: <https://cuaj.ca/index.php/journal/article/view/7539>
- Hashem A, Mosbah A, El-Tabey NA, Laymon M, Ibrahim E-H, Elhamid MA, et al. Holmium Laser En-bloc Resection Versus Conventional Transurethral Resection of Bladder Tumors for Treatment of Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2021 Sep;7(5):1035–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405456920303035>
- Razzaghi MR, Mazloomfard MM, Yavar M, Malekian S, Mousapour P. Holmium LASER in Comparison with Transurethral Resection of the Bladder Tumor for Non-muscle Invasive Bladder Cancer: Randomized Clinical Trial with 18-month Follow-up. *Urol J* [Internet]. 2021 Apr 11;18(4):460–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33840086>
- Enikeev D, Taratkin M, Margulis V, Sorokin N, Severgina L, Paramonova N, et al. Safety and Short-Term Oncological Outcomes of Thulium Fiber Laser En Bloc Resection of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Prospective Non-Randomized Phase II Trial. *BI Cancer* [Internet]. 2020 Jun 11;6(2):201–10. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/BLC-200275>
- Li K, Xu Y, Tan M, Xia S, Xu Z, Xu D. A retrospective comparison of thulium laser en bloc resection of bladder tumor and plasmakinetic transurethral resection of bladder tumor in primary non-muscle invasive bladder cancer. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2019 Feb;34(1):85–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10103-018-2604-8>
- Liu Z, Zhang Y, Sun G, Ouyang W, Wang S, Xu H, et al. Comparison of Thulium Laser Resection of Bladder Tumors and Conventional Transurethral Resection of Bladder Tumors

- for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Urol Int* [Internet]. 2022;106(2):116–21. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/514042>
17. Migliari R, Buffardi A, Ghabin H. Thulium Laser Endoscopic En Bloc Enucleation of Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer. *J Endourol* [Internet]. 2015 Nov;29(11):1258–62. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/end.2015.0336>
 18. Fan J, Wu K, Zhang N, Yang T, Liu N, Jiang Y, et al. Green-light laser en bloc resection versus conventional transurethral resection for initial non-muscle-invasive bladder cancer: A randomized controlled trial. *Int J Urol* [Internet]. 2021 Aug 19;28(8):855–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iju.14592>
 19. Liang H, Yang T, Wu K, He D, Fan J. En bloc resection improves the identification of muscularis mucosae in non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* [Internet]. 2019 Dec 4;37(12):2677–82. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00345-019-02672-3>
 20. Zhang Z, Zeng S, Zhao J, Lu X, Xu W, Ma C, et al. A Pilot Study of Vela Laser for En Bloc Resection of Papillary Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2017 Jun;15(3):e311–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1558767316301501>
 21. Cheng Y, Sun Y, Li J, Liang L, Zou T, Qu W, et al. Transurethral endoscopic submucosal en bloc dissection for nonmuscle invasive bladder cancer: A comparison study of HybridKnife-assisted versus conventional dissection technique. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2018;14(7):1606. Available from: <http://www.cancerjournal.net/text.asp?2018/14/7/1606/247729>
 22. Maurice MJ, Vricella GJ, MacLennan G, Buehner P, Ponsky LE. Endoscopic Snare Resection of Bladder Tumors: Evaluation of an Alternative Technique for Bladder Tumor Resection*. *J Endourol* [Internet]. 2012 Jun;26(6):614–7. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/end.2011.0587>
 23. Adam A, Sookram J, Bhattu AS, Wadee R, Perera M, Lawrentschuk N. Trans-Urethral Snare of Bladder Tumor (TUSnBT) with Stone Basket Retrieval: A Novel Time-Saving Technique in the Endoscopic Management of Papillary Bladder Lesions. *Curr Urol* [Internet]. 2018 Jun;11(4):189–95. Available from: <https://journals.lww.com/01330296-201811040-00004>
 24. Hayashida Y, Miyata Y, Matsuo T, Ohba K, Sakai H, Taba M, et al. A pilot study to assess the safety and usefulness of combined transurethral endoscopic mucosal resection and en-bloc resection for non-muscle invasive bladder cancer. *BMC Urol* [Internet]. 2019 Dec 24;19(1):56. Available from: <https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-019-0486-0>
 25. Yanagisawa T, Mori K, Motlagh RS, Kawada T, Mostafaei H, Qahal F, et al. En Bloc Resection for Bladder Tumors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Its Differential Effect on Safety, Recurrence and Histopathology. *J Urol* [Internet]. 2022 Apr;207(4):754–68. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1097/JU.0000000000002444>
 26. Kramer MW, Rassweiler JJ, Klein J, Martov A, Baykov N, Lusuardi L, et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol* [Internet]. 2015 Dec 25;33(12):1937–43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00345-015-1568-6>
 27. Li S, Jia Y, Yu C, Xiao H, Guo L, Sun F, Wei D, Zhang P, Li J LJ. Influences of Different Operative Methods on the Recurrence Rate of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Urol J*. 1(18(4)):411–6.
 28. Zhang K-Y, Xing J-C, Li W, Wu Z, Chen B, Bai D-Y. A novel transurethral resection technique for superficial bladder tumor: retrograde en bloc resection. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2017 Dec 6;15(1):125. Available from: <http://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-017-1192-6>
 29. Chen J, Zhao Y, Wang S, Jin X, Sun P, Zhang L, et al. Green-light laser en bloc resection for primary non-muscle-invasive bladder tumor versus transurethral electroresection: A prospective, nonrandomized two-center trial with 36-month follow-up. *Lasers Surg Med* [Internet]. 2016 Nov;48(9):859–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lsm.22565>
 30. Teoh JY-C, MacLennan S, Chan VW-S, Miki J, Lee H-Y, Chiong E, et al. An International Collaborative Consensus Statement on En Bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. *Eur Urol* [Internet]. 2020 Oct;78(4):546–69. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283820303274>

Sexüel Fonksiyon Koruyucu Radikal Sistektomi

Sakıp Erturhan

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Radikal sistektomi (RS), kasa invaze mesane kanserlerinin standart tedavi yaklaşımıdır. Ayrıca; BCG cevapsız, yüksek ve çok yüksek riskli veya unrezektabl kasa invaze olmayan tümörlerde de önerilen tedavi biçimidir. Orijinal tanımlamada RS; mesane ile birlikte prostat, seminal veziküller, cerrahi sınırı negatif olacak şekilde distal üreterlerin çıkarılması ve pelvik lenf nodu diseksiyonunu içerir (1). Standart yaklaşım olmakla birlikte RS ve beraberinde uygulanan üriner diversiyonların yadsınamayacak bir morbidite ve yaşam kalite skorlarında (QoL) değişime yol açtığı açıktır. Vücut imajında değişim ve psikolojik olumsuzluğun yanısıra; inkontinans, metabolik bozukluklar ve en nihayetinde sexüel disfonksiyona yol açması QoL skorlarında bozulmayı açıklayan nedenlerdir. Zaman içerisinde özellikle seksüel fonksiyonların korunmasına yönelik 4 farklı operasyon yöntemi tanımlanmıştır (2).

1. *Prostat koruyucu RS*: Prostatla birlikte seminal veziküller, vaz deferensler ve nörovasküler bundle (NVB)'ın korunduğu bir yöntemdir. Bu sayede ereksiyonla birlikte ejakülasyonun da devamı hedeflenir.

2. *Prostat kapsül koruyucu RS*: Prostattın kapsülü veya periferal kısmı kalacak şekilde operasyon öncesi TURP ile veya RS esnasında açık prostatektomidekine benzer şekilde büyümüş prostat lobları çıkarılır. Prostat koruyucudaki gibi; seminal veziküller, vaz deferensler ve NVB bu yöntemde de korunur.

3. *Seminal vezikül koruyucu RS*: Prostat çıkarılmasına rağmen seminal veziküller, vaz deferensler ve NVB korunur. Tanımlanan 4 teknik içerisinde en az taraftar toplayan tekniktir.

4. *NVB koruyucu RS*: Sinir koruyucu radikal prostatektomidekine benzer şekilde NVB korunurken prostat, seminal veziküller ve vaz deferensler cerrahi plana dahil edilirler.

Bu 4 teknik içerisinde prostat kapsül koruyucu yöntem en ideali gibi gözükmektedir. Çünkü prostattın zaman içerisinde mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturmaya engel kısmı çıkarılırken, seminal veziküller ve NVB korunduğu için ereksiyon ve ejakülasyonun devamı mümkün olmakta ve ayrıca çizgili sfinkter bölgesinden uzak çalışıldığı için inkontinans riski olmamaktadır (3).

Hasta Seçim Kriterleri

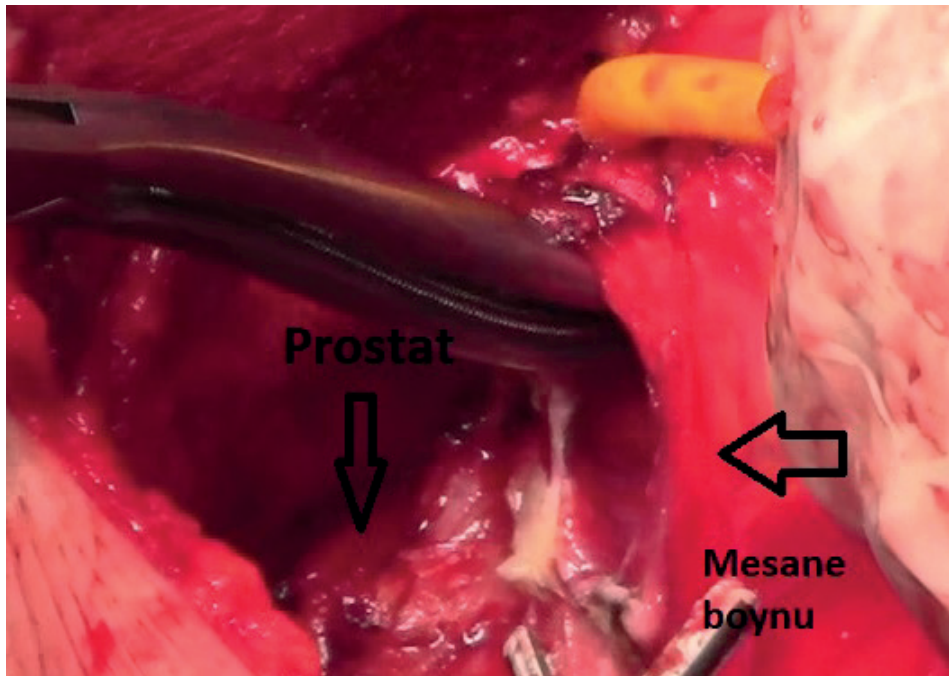
Prostat kapsül koruyucu operasyonun tüm hastalarda değil, seçilmiş hasta grubunda uygulanması gerektiği açıktır. Hasta seçim kriterleri;

- <65 yaş ve iyi performans statüsünde hasta
- Preoperatif kontinans ve ereksiyonun devamını isteyen hasta
- Prostat kanseri olmaması (PSA ve normal parmakla rektal muayene ile dışlanmış)
- ≤cT2b hastalık
- Mesane boynu ve trigonda tümör olmaması
- Peroperatif prostatik üretra ve mesane boynu biyopsileri negatif olan hasta

Cerrahi Teknik

Hastaya genel anestezi uygulandıktan sonra supin pozisyonunda orta hat subumblikal insizyonla (gerekli görülürse sol umblikus çevresine doğru insizyon uzatılarak) cilt-cilt altı, rektus fasyası ve rektus adelesi keskin-künt insizyonla geçildikten sonra periton insize edilerek batına girilir. Periton insizyonuna mesane superior sınırına yakın orta hattan devam edildikten sonra her iki tarafta mesane yan duvarlarına doğru insizyon uzatılır. Ameliyat masası 25-30° Trandelenburg pozisyonuna getirilerek batın

içi barsaklar bir gaz kompres ile yukarı doğru ittirilip posterior periton görünür hale getirilir. Rektumun her iki yan tarafında üreter reflesinin üzerinden posterior periton insize edilip üreterler serbestleştirilir. Üreterleri serbestleştirmeye başlamadan önce sonraki aşamada anastomoz yaparken karışıklık çıkmaması için üreterin saat 12 hizasına 5/0 pds ile belirteç sütür koyan cerrahlar vardır. Üreterler beslenmelerine dikkat edilerek kraniokaudal ekseninde serbestleştirilir. Mesaneye yakın konumdan kesildikten sonra üreteral güdük 0/0 serbest vikril ile bağlanır. Üreter distal uçlardan 0.5 cm kesilerek frozen için örnek gönderilir ve üreter çapına göre 6 veya 8 fr beslenme sondası ile kateterize edilerek tüp üretere sabitlenir ve idrar çıkışının takibi açısından eldivene bağlanır. Daha sonra mesane posterior duvarı örten periton tabakası horizontal olarak insize edilir ve mesanenin lateral pedikülleri açığa çıkarılır. Sonrasında klasik radikal sistektomide endopelvik fasya insizyonu ve derin dorsal ven kontrolü ile devam edilirken bu teknikte direk mesane boynu insizyonu ile devam edilir. Mesane boynu prostat sınırından insizyona başlanır ve keskin diseksiyonla mesane boynu komplet açığa çıkarılır (**Resim 1**). Yukarda da bahsedildiği gibi mesane boynunda tümör varlığı bu ameliyat için kontrendikasyon olmasına rağmen bu aşamada yine de



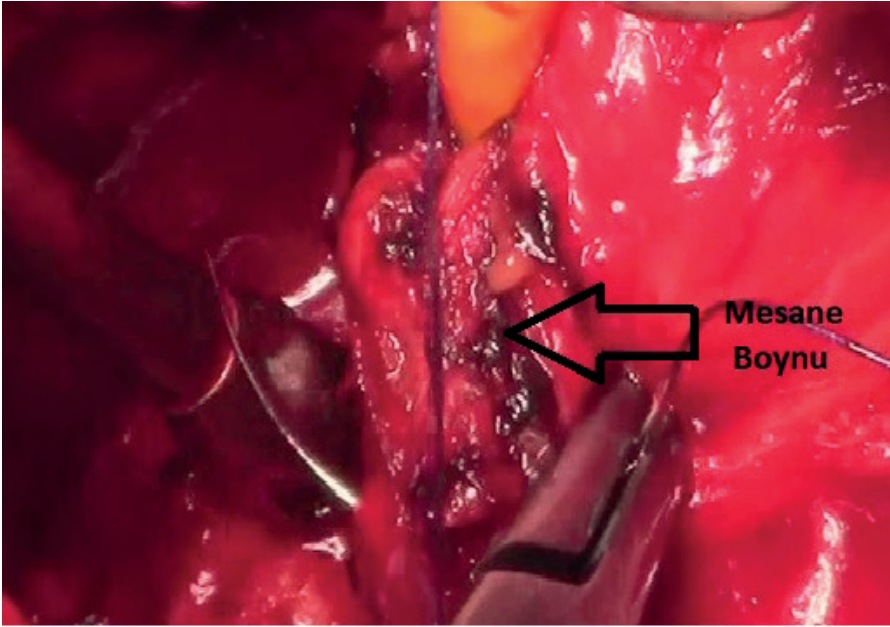
Resim 1. Mesane boynunun açığa çıkarılması

mesane boynundan örnekleme yapılarak frozen değerlendirmeye gönderilir. Sonrasında loja tümör ekimini engellemek için mesane boynu 0/0 vikril ile kapatılır (**Resim 2**). Takibinde, mesane posterior duvardan künt diseksiyonla ilerlenir ve lateral pediküller açığa çıkarılarak 0/0 serbest vikril ile bağlanıp kesildikten sonra sistektomi tamamlanır (**Resim 3**).

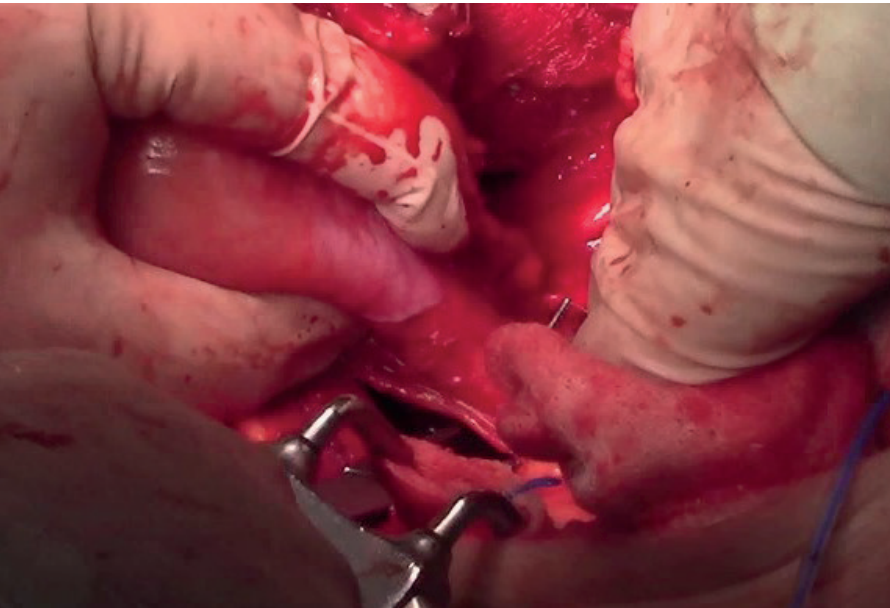
Kanama kontrolünü takiben prostat çıkarılacaksa, açık prostatektomideki benzer şekilde saat 12 seviyesinden prostat ile kapsül arası insize edildikten sonra dijital enükleasyonla prostat lobları çıkarılabilir.

Prostatın çıkarılma endikasyonu, benign prostat hiperplazisindeki endikasyonlarla aynıdır.

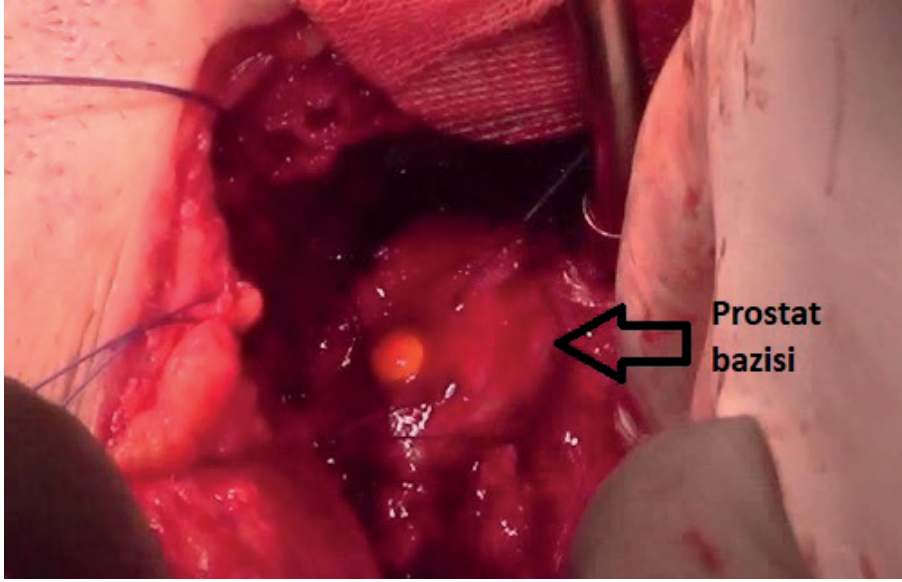
Ameliyatın sonraki lenf nodu diseksiyonu ve üreter diversiyon aşamaları standart olup hazırlanan neobladder (**Resim 4**) prostatın üst kısmına 4 adet 2/0 vikril ile saat 3-6-9 ve 12 hizalarından (**Resim 5**) separe anastomoz edilir. Üreteroileal anastomozda 6 fr double j stent kullanılabileceği gibi başlangıçta takılan feding tüpleri neobladder gövdesinden çıkarılıp cilde tespit edildiği yöntemi kullanan cerrahlar da vardır.



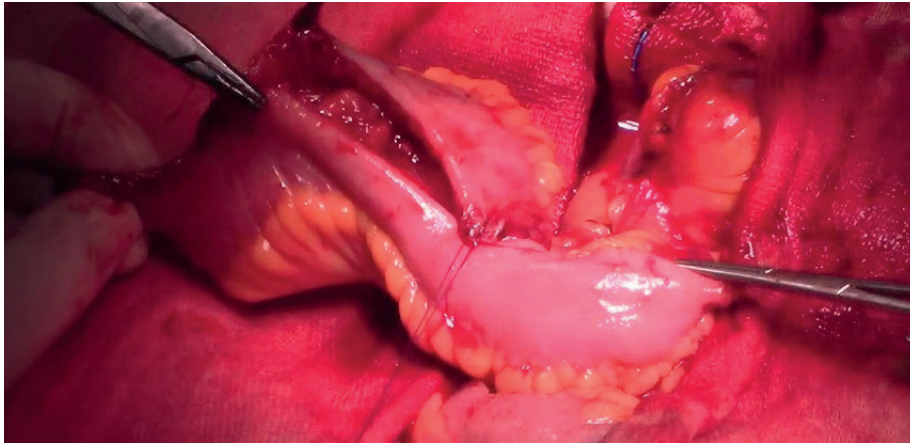
Resim 2. Mesane boynunun kapatılması.



Resim 3. Lateral pediküllerin bağlanması



Resim 4. Studer tekniğine uygun neobladder hazırlanması



Resim 5. Prostat bazisinden anastomoz süturlarının geçilmesi

Onkolojik Sonuçlar

Muto ve ark.'nın $\leq T2$ hastalığı olan 91 hastaya uyguladıkları prostat kapsül koruyucu teknik sonrası 102 haftalık izlemde, lokal rekürrens ve uzak metastaz gelişimini sırasıyla %2.2 ve %6.6 olarak bildirmişlerdir (4). Mertens ve ark. ise benzer teknik uyguladıkları 110 hastada aynı oranları %10 ve %34 olarak bildirmişlerdir (5). Rozet ve ark.'nın 106 hastalık prospektif serisinde 5 yıllık genel sağkalım %67 iken hastalığa özgü sağkalım $\leq pT2$ hastalarda %77, $\geq pT3$ hastalarda %44 ve pN+ hastalarda %22 olarak bulmuşlardır (6).

Bu oranları EAU kılavuzuna da giren geniş serili klasik RS serileri ile karşılaştırıldığında; Stein ve

ark.'nın 1054 hastalık klasik RS serisinde 5 yıllık rekürrenssiz ve genel sağkalım sırasıyla %68 ve %66, 10 yıllık ise %60 ve %43 olarak bildirilmiştir (7). Patolojik evrelere göre rekürrenssiz sağkalım oranları değerlendirildiğinde ise; pT2 in %74, pT3 için %52 ve pT4 için de %36 olmuştur. Söz konusu bu oranların prostat koruyucu RS sonuçları ile karşılaştırılabilir olduğu görülebilir.

Sexüel fonksiyonların Karşılaştırılması

Sexüel fonksiyonların korunması ile ilişkili RS serilerini karşılaştıran derlemede, sexüel fonksiyonları klasik RS ile karşılaştıran 6 çalışmanın verileri toplanmış ve potensi oranları; prostat koruyucu ve prostatik

kapsül koruyucu teknik uygulanan hastalarda sırasıyla; %89 vs %59 ve %93 vs %77 olarak bildirilmiştir (8). Aynı derlemede ejakülasyonun değerlendirildiği iki çalışmada %7-35 antegrad, %63-100 retrograd ejakülasyon olabildiği tespit edilmiştir.

Seksüel fonksiyonların değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalar çoğaltılabilir ancak hemen hepsinde klasik RS'e karşı prostat koruyucu RS'nin seksüel fonksiyonların korunması açısından üstün çıkacağı ifade edilebilir.

Sonuç

Seksüel fonksiyonları korumaya yönelik uygulanan RS'lerde cerrahi anatominin sınırlarına bağlı birtakım avantaj ve dezavantajlar oluşmaktadır. Avantajları; klasik RS'e kıyasla daha az invaziv bir yöntem olması, inkontinans ve empotansın olmaması, ejakülasyon ve hatta fertilitenin korunmasıdır. Elbette bu avantajların getirmiş olduğu daha yüksek QoL skorları da tahmin edilebilir. Dezavantajları ise; standart yaklaşımın dışına çıkılıyor olması ve kanser kontrolü ile ilgili çekingeler ve okült prostat kanserinin postop aktive olmasıdır.

Sonuç olarak, başta sayılan seçim kriterlerine sıklıkla riayet edildiğinde prostat koruyucu tekniklerin RS'nin hasta açısından kabulünü artırabilecek alternatif bir yöntem olduğu ifade edilebilir.

KAYNAKLAR

1. EAU guidelines: www.uroweb.org/guidelines/prostate-cancers
2. Mertens, L.S., et al. Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience. *J Urol*, 2014. 191: 1250.
3. Kefer JC, Campbell S.C. Current status of prostate-sparing cystectomy. *Urol Oncol*. 2008 ; 26(5):486–93.
4. Muto G, Collura D, Rosso R, Giacobbe A, Muto GL, Castelli E. Seminal-sparing cystectomy: technical evolution and results over a 20-year period. *Urology*. 2014;83:856–61.
5. Mertens LS, Meijer RP, de Vries RR, Nieuwenhuijzen JA, van der Poel HG, Bex A, et al. Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience. *J Urol* 2014;191: 1250–5.
6. Rozet F, LesurG, Cathelineau X et al. Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy:the Montsouris long-term results. *J Urol* 2008;179:2170–2174-2175
7. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):666–675.
8. Hernandez V, Espinos E, Dunn L et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* ;35(2017):537–539.

Mesane Kanserinde Önlenebilir Risk Faktörleri

Sedat Soyupek

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Mesane kanseri (MK), hastalık yüküyle ilişkili potansiyel morbidite ve mortalite oranları nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Mesane kanseri gelişimi; ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı ile mesleki ve çevresel toksin maruziyeti gibi çeşitli risk faktörlerinden etkilenmektedir. Kişisel ve çevresel nedenlere bağlı gelişebilen çok sayıda vaka nedeniyle mesane kanserinde önlenebilir risk faktörlerinin yönetimi, halk sağlığını ilgilendiren önemli bir hedeftir.

Epidemiyoloji

Mesane kanseri (MK), Dünya çapında en yaygın saptanan onuncu sıradaki kanserdir ve prevalansı özellikle endüstrileşmiş ülkelerde artmaktadır. Mesane kanseri, özellikle zengin ülkelerde, küresel kanser yüküne önemli ve artan oranda bir katkıda bulunmaya devam etmektedir (1). Bir hastanın mesane kanseri için yaşam boyu tedavi maliyeti başka herhangi bir maligniteden daha yüksektir. Genel tedavi maliyeti hasta başına 129.000 \$ ile 251.000 \$ arasında değişmektedir. Yıllık tıbbi harcamaların Amerika Birleşik Devletleri'nde 4 milyar doları ve Avrupa Birliği'nde 4,9 milyar avroyu aşacağı tahmin

edilmektedir (2). Yüksek maliyet, yüksek mortalite ve morbiditeye neden olması sebebiyle mesane kanserinin önlenmesi ve yükünün azaltılması için epidemiyolojisinin ve risk faktörlerinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir (3).

2020'deki GLOBOCAN veri tabanı sonuçları incelendiğinde 573.278 yeni MK tanısı alan hasta, 212.536 MK'ne bağlı ölüm kayıtlara geçti (4). MK Dünya'da en sık teşhis edilen onuncu kanserdir. Mesane kanseri, erkeklerde kadınlardan yaklaşık dört kat daha yaygındır ve yaşa standardize edilmiş MK insidansı (ASR) 100.000 erkekte 9.5 ve 100.000 kadında 2.4'tür (5). En düşük ASR'ler Güney-Orta Asya ve Orta Afrika'da iken en yüksek değerlere Güney ve batı Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da (100 000'de 10-15) rastlanır. Erkeklerde MK en yaygın gözlenen altıncı kanserdir ve kansere bağlı ölüm nedenlerinde dokuzuncu sıradadır.

Son epidemiyolojik çalışmalarda sanayileşmiş ve zengin ülkelerde daha yüksek MK insidansı ancak daha düşük mortalite oranları tespit edilmiştir. Bu ülkelerde onkolojik tedavinin daha doğru ve yaygın uygulanması, BCG gibi ilaçlara ulaşımın daha kolay

olması, toplumsal farkındalığın fazla olması, kaliteli sağlık hizmetleri ve daha erken tanı konulması gibi faktörlerle düşük mortalite oranları açıklanmaya çalışılmıştır.

ABD’de MK’li hastalarda beş yıllık sağkalım oranı %77,1 olarak bulundu. Bu oran lokal hastalığı olanlarda %69, bölgesel ve metastatik hastalıklarda sırasıyla %36 ve %4’e düşmektedir (6).

Buna karşılık gelişen ekonomilerin olduğu Asya’da, MK insidansında düşüş gözlenirken erkeklerde kansere özgü mortalitede artış görülmektedir (7). Bu durum insidans verilerinin yetersiz bildirim nedeniyle düşük kalması ve yukarıda bahsedilen tedavilere ulaşımın kısıtlılığıyla açıklanabilir. Hava kirliliği, endüstriyel toksinler, düzensiz kontrollere bağlı çevresel ve iş ortamındaki toksinlere maruziyetin fazla olması az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde daha sık gözlenir. Epidemiyolojik çalışmaların tespit yanlılığına (selection bias) duyarlı olduğu da bilinmelidir. Ölüm ve hastalık kayıtlarındaki bildirim sorunları, bu ülkelerdeki hastalık ve mortalite oranlarının yorumlanmasında ve gelişmiş ülkelerle kıyaslamada sağlıklı bir karşılaştırmayı güçleştirebilir.

Mesane mukozasını oluşturan ürotelyal hücreler idrardaki karsinojenlere sürekli maruz kalırlar. Mesane kanseri vakaları çevresel, mesleki ve sigaraya bağlı toksinlere maruz kalırlar. Erkeklerin sigara dumanına ve mesleki toksinlere daha çok maruz kalması, mesane kanseri insidansındaki dört kat erkek predominansını açıklamaya yardımcı olabilir. Tütün kullanımını takiben, mesane kanseri olasılığı akciğer kanseri riskine yaklaşır. Tipik olarak hastalarda ağrısız pıhtılı intermittan hematüri vardır.

Etiyoloji

Etiyolojide en çok suçlanan faktörler sigara ve mesleki toksinlere maruziyettir. İş güvenliğine yönelik gelişmelerle mesleki karsinojen maruziyeti azaltılabilir ancak artarak devam eden sigara kullanımı sigarayı en önemli aynı zamanda önlenebilir risk faktörü yapmaya devam etmektedir. En sık gözlenen ürotelyal karsinom (ÜK) sigara ile ilişkilendirilmiştir. Kuzey

Afrika’da sık gözlenen yassı hücreli kanser ise endemik şistozoma enfeksiyonunun mesanede oluşturduğu kronik enfeksiyona ikincil gelişmektedir.

Risk faktörleri

Sigara

Mesane kanseri vakalarının yaklaşık %50’sinde sigara kullanımı hikayesi bulunur. Dünya’da 1 milyardan fazla aktif sigara içicisi vardır ve sigara içenlerin mesane kanseri geliştirme olasılığı iki ila üç kat daha fazladır. Sigara dumanında beta-naftilamin ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi tanımlanmış karsinojenler bulunmaktadır. Bu karsinojenlerin metabolizması ile açığa çıkan ürünlerin DNA’da yarattığı kalıcı genetik mutasyonlar, onkogen aktivasyonu veya tümör supressör gen inhibisyonu ile karsinogenezi uyarabilir. Kalıtsal geçişli defektif detoksifikasyon enzimlerine sahip sigara içicilerinde kanser yatkınlığının arttığı gösterilmiştir (8). Mesane kanseri insidansı ile ilgili en yaygın tütün ürünü sigara olmasına rağmen, pipo ve puro tüketimi de ürotelyal karsinom gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (9). Sigara içme süresi ve miktarı da önemlidir. Otuz paket/yıl ve üzerinde sigara içenlerde kasa invaze mesane kanseri görülme riski 5 kat artmaktadır (10). Sigaranın bırakılması kanser riskini 25 yılda %60 oranında azaltır. Pasif içicilik de riski artırır. Elektronik sigaraların da riski artırdığı gösterilmiştir. E-sigara kullanıcılarının idrarlarında MK ile ilgili bileşenlerin daha yüksek miktarlarda olduğu gözlenmiştir (11), e-sigaraya maruz kalan farelerin MK geliştirme eğilimlerinin arttığı gösterilmiştir (12).

Cinsiyet

Mesane kanseri insidansı erkeklerde kadınlara göre dört kat daha yüksektir ancak kadınlardaki MK’leri tipik olarak daha ileri evrelerde tespit edilirler ve onkolojik sonuçlar daha kötüdür (13). Cinsiyete bağlı bu farklı sonuçlar şimdiye kadar tümör biyolojisi ve karsinojen maruziyetinde farklılıklar, tanı ve tedavide gecikmeler, farklı biyolojik yapı ile açıklanmaya

çalışılmıştır. Yeni bulgular arasında; tümör genetiği, seks hormonları ve tümöral mikrobiyomların farklılığı gibi kadının tümöre olan immün cevabını cinsiyete göre etkileyecek faktörler vardır (14). Erkekler daha çok sigara tüketirler. Kadınlarda kanserojenlerin fizyolojik yıkımı farklı olabilir. Aromatik amin yıkımı ve yabancı madde detoksifikasyonunda yer alan enzimlerin erkeklerde ve kadınlarda farklı eksprese edildiği gösterilmiştir (15). Onbeşden büyük menarş yaşı, çoklu parite ve östrojen veya progesterin ilacı kullanımı kadınlarda daha düşük mesane kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular seks steroid maruziyetinin mesane kanseri riskini azalttığını düşündürmektedir (16). Androjen reseptör ekspresyonundaki bir down regülasyonun artmış tümör evre ve derecesi ile ilgisi gösterilmiştir (17). Kadın veya erkek, halen aktif sigara içicilerde mesane kanserinin 6 yıl daha erken geliştiği gösterilmiştir.

Genetik Faktörler

Sporadik mesane kanserinde bariz genetik faktörler tespit edilememiş olsa da genomik çalışmalarda mesane kanserine genetik yatkınlığa neden olabilecek birçok genetik lokuslar saptanmıştır (18). N-asetiltransferaz 2 (NAT2) ve glutatyon S-transferazın (GSTM1) silinmesi aromatik aminlerin metabolize edilmesi kapasitesiyle ilgilidir. Çevresel karsinojenlere maruz kalan bireylerde bu enzimler önemli bir rol oynar. Bu iki enzim sigaranın kanserle ilişkisinde de önemlidir (19). NAT2 asetilasyon durumunun ve GSTM1 kopya sayısının (20) daha yüksek MK riski ile ilgisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, sigara içme ve NAT2 asetilasyon ilişkisinde gen-çevre etkileşimlerinin de önemli olduğu gösterilmiştir. NAT2 yavaş asetilleyiçi olan ve sigara içenler için daha yüksek risk vardır (19).

Mesane kanseri hastalarının birinci derece akrabalarında ürotelyal mesane kanseri olma olasılığı iki kat daha fazla olmasına rağmen, mesane kanseri açısından yüksek risk taşıyan aileler son derece nadirdir. Kalıtsal mesane kanserinde Mendel kalıtım modelinin olmaması, geleneksel aile ağacı bağlantı analizlerini etkisiz hale getirir. Belirli genlerin çev-

resel faktörlerin etkinliğini artırması da başka bir hipotezdir. Ürotelyal ve skuamöz mesane kanseri insidansındaki artış, Cowden ve Lynch sendromlarında görülen tümör baskılayıcı gen fosfataz ve tensin homologu (PTEN) ve DNA uyumsuzluk onarım geni MutS homolog 2'deki (MSH2) mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir (21). Günümüzde DNA uyumsuzluk onarım genleri MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 ve EP-CAM'daki germline mutasyonlarının neden olduğu Lynch sendromu, daha yüksek MK riski ile ilişkili tanımlanmış tek kalıtsal kanser sendromu olmaya devam etmektedir.

Genomla ilgili yakın zamanda yapılmış bir meta-analizde, KİOMK'de nüks ve progresyon ile ilişkili birkaç tek nükleotid polimorfizmi tanımlamıştır. Dört gen (IFT140, UBE2I, FAHD1 ve NME3) progresyonsuz sağkalım ile güçlü bir şekilde ilişkiliyken, SCFD1'in yüksek ekspresyonu daha fazla nüksüz sağkalım ile ilişkili bulundu. Bu genler, KİOMK'de nüks ve progresyon mekanizmalarının keşfinde önemli bir kaynak olabilir (22).

Mesleki Etkenler

Deri ve akciğerler gibi mesane de sürekli olarak çevresel toksinlere ve inflamasyona maruz kalmaktadır. Mesane kanseri için sigaradan sonra kaçınılabılır ikinci önemli risk faktörü, tüm mesane kanseri vakalarının %5-10'undan sorumlu olan aromatik aminler (2-naftilamin, 4-aminobifenil ve benzidin) toluen, perkloroetilen, PAH'lar ve metal işleme sıvıları gibi karsinojenlere mesleki maruziyettir (23). Bu bileşikler imalat boya, metaller, kauçuk ve petrol ürünleri imalatında sıklıkla kullanılmaktadır. 263 çalışmanın sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, aromatik aminlere maruz kalan işçilerin en yüksek MK insidansına sahip olduğunu, PAH ve ağır metal maruziyeti olan mesleklerde ise MK ölüm risklerinin en yüksek olduğunu ortaya koydu (24). Kimyasallar ve boya ile çok yakın çalışmak yaşam boyu yüksek riskle hayat sürmek anlamına gelir. Aromatik aminlere maruz kalma açısından en riskli meslekler arasında tütün, boya, kauçuk çalışanları, kuaförler, ressam ve deri işçiliği vardır. Baca temizleyicileri,

hemşireler, petrol işçileri ve denizciler gibi polisiklik aromatik hidrokarbonlarla teması olanlar da tehlike altındadır. Ek olarak, mesleki olarak dizel egsoz dumanına yüksek düzeyde maruz kalan işçiler (otobüs ve kamyon sürücüleri, demiryolu çalışanları ve ağır ekipman motor tamircileri) de daha yüksek MK riskine sahiptir (25).

Çevresel Etkenler

Arsenik. İçme suyunda yüksek düzeyde arseniğe maruziyet MK'nin bilinen bir nedenidir. Düşük ve orta düzeylerde arsenik maruziyeti de MK gelişimi ile ilişkilendirilmiştir ancak sekiz çalışmanın meta-analizinde, içme suyunda arseniğe düşük düzeyde maruz kalma ile daha yüksek bir MK oluşma riskine dair bir kanıt gösterilemedi (26).

İçme suyu temizleyicileri. İçme suyu dezenfeksiyonunun bir yan ürünü olan klorlu trihalometanlara (THM'ler) uzun süreli maruz kalma, daha yüksek MK riski ile ilişkilendirilmiştir. Vaka-kontrol çalışmalarının bir meta-analizinde, >25 µg/l yıllık ortalama THM seviyelerine maruz kalan erkeklerde MK görülme sıklığının arttığı gösterildi (27). Ancak MK ile ilişkinin prospektif olarak araştırıldığı geniş kohort çalışmaları sınırlıdır ve bu yüzden nedensel bir ilişki kurulması zorlaşır. 28 Avrupa ülkesinin içme sularındaki ortalama nüfus ağırlıklı THM konsantrasyonu 12 µg/l civarındadır ve bu değer MK ile ilişkilendiren seviyelerin altındadır. Nitratlar da içme sularında bulunabilir. Azotlu pestisitler ve gübrelerin yaygın kullanımının MK ile ilişkisine dair epidemiyolojik kanıtlar çelişkilidir. Yakın tarihli bir meta-analizde içme suyundaki nitrat içeriği ile MK arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (28).

Kişisel saç boyalarının rutin kullanımı. Kişisel saç boyası kullanımı ile MK riski arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. 117.000'den fazla kadının yer aldığı prospektif bir kohort çalışmasında Zhang ve ark. (29) kalıcı saç boyası kullanımı ile MK riski arasında herhangi bir ilişki saptayamadı. Bu sonuç, herhangi bir renkte saç boyası kullanımının MK riskinde artışla

ilgisi olmadığının bildirildiği diğer çalışmalarını doğrulamaktadır. Koyu renkli boya kullanıcılarında risk yüksek bulunsa da bu çalışmadaki bulgular çoğunlukla beyaz ABD'li kadınlardan oluşan bir kohorttan gelir ve bu durum bir genelleme yapılmasını engellemektedir (30).

Hava kirliliği. Ortam hava kirliliği; genel popülasyonda DNA hasarına neden olabilen PAH'lar, geçiş metalleri ve dizel motor egsoz dumanları dahil olmak üzere çeşitli kanserojenleri içerir (31). Onbeş Avrupa kohortunun analizinde, yerleşim yerindeki dış hava kirliliği seviyelerine uzun süre maruz kalma ile MK riski arasında herhangi bir ilişki bulunamadı (32). Ancak benzen ve toluen gibi hava kirleticilerinin daha yoğun olduğu petrol rafinerilerine yakın konutlarda oturanlarda daha yüksek MK riski saptandı. Rafineriye 21–30 mil yerine 0–10 mil mesafede yaşayanlarda hastalık riskinin arttığı gösterildi (33).

Enfeksiyonlar ve Patojenler

Persistan veya rekürren bakteriyel idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) mesane kanseri gelişme riskini arttırabileceği varsayımı çoğu klinisyence kabul görmektedir. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, kronik İYE'lerinin orta derecede artmış mesane kanseri riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak eşlik eden mesane taşı, sigara ve mesleki karsinojenlere maruziyet durumlarının da hastada olması durumu karmaşıktır (34).

Tipik olarak, kalıcı inflamasyon ve yassı hücreli metaplazi oluşumu mesanede doğrudan karsinogenezi tetikler. Ek olarak mesane taşlarının, idrar çıkış obstrüksiyonunun, tekrarlayan İYE'lerinin ve doğrudan katater hasarından kaynaklanan irritasyonun metaplazi gelişimine katkıda bulunduğu ve mesanenin yassı hücreli karsinomu (YHK) riskini artırdığı varsayılmıştır (35).

Tekrarlayan gonore enfeksiyonlarının da mesane kanseri gelişimi ile ilgisi olduğu öne sürülmüş ve prospektif bir çalışmada gonore öyküsü olan erkeklerde mesane kanseri gelişme riskinin kabaca iki kat arttığı ve bu tümörlerin agresif olmaya daha yatkın

olduğu gösterilmiştir (36). Bu durum nitrozaminler gibi kanserojenlerin oluşumuyla ilişkilendirilir. Bir diğer önemli patojen, 76 kadar fakir ülkede yaygın olan ve 236 milyon kadar insanı etkileyen protozoal bir hastalık olan şistozomiazis'tir. Şistozomlar, hem memeliler hem de ara konakçılarda (örneğin tatlı su salyangozları) bulunan hematogen parazitlerdir. Şistozoma haematobium YHK ile ilişkili tek insan şistozomudur. Ş. haematobium memeli mesane ve nülllerinde bulunur, burada yumurtalarını bırakarak mesane duvarında inflamasyona ve fibrozise yol açarlar. YHK oluşum süreci, muhtemelen T helper-2 hücrelerince oluşturulan proinflamatuvar immün yanıtla ilgilidir (37). Şistozomiazisin baskın olduğu Orta Doğu ve Afrika ülkelerinde, mesanenin YHK'ü, yine hastalıkla ilişkili olan hepatoselüler karsinomdan sonra ikinci en yaygın kanser türüdür.

Beslenme ve Diyetle ilgili faktörler

Sıvı alımı

Mesane kanseri insidansı ile diyet değişkenleri arasındaki ilişki kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. İlk retrospektif çalışmalar, daha yüksek su tüketimi ile daha düşük mesane kanseri insidansını gösterdi (38). Buna karşılık, Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırması (EPIC), toplam sıvı tüketimi ile mesane kanseri riski arasında bir ilişki bulamadı (39). Sıvı alımı konusundaki anlaşmazlık devam etmektedir. Sıvı tüketimine ek olarak, birçok kanserojen oral yolla vücuda alınarak absorbe edilir ve idrarla atılır bu da ürotelyum ile temas ve yüksek mesane kanseri riskine yol açmaktadır. Bol su tüketiminin idrar yapma sıklığını artırarak mesane ürotelyumunun karsinojenlerle temas süresini azaltabileceği yönünde görüşler olsa da asıl dikkat edilmesi gereken, içme sularındaki yüksek miktardaki klor, trihalometan ve arsenik düzeylerini engellemektir.

Diyet

Birçok diyet faktörü MK gelişimi ile ilişkilendirilmiştir de, ilk çalışmalarda küçük örneklem sayıları ve

hatırlama yanlılığı dezavantajları bulunmaktaydı. Diyet ve MK ile ilgili gözlemsel çalışmalardan elde edilen bireysel hasta verilerini bir araya toplayan Mesane Kanseri Epidemiyolojisi ve Beslenme Belirleyicileri (BLEND) çalışmasının sonuçları, diyet modelleri ve MK riski arasındaki ilişkiye dair yeni bilgiler sağlamıştır (40). Akdeniz diyeti, MK riskinde bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Oniki çalışmanın meta-analizinde, Akdeniz diyetinin MK riski üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (41). Ayrıca, 11 prospektif kohort çalışmasının birleştirilmiş bir analizinde, daha yüksek tekli doymamış yağ asitleri alımının daha düşük KİOMK riski ile ilişkili olduğu, yüksek kolesterol alımının sadece erkeklerde daha yüksek MK riski ile ilişkili olduğu gösterildi (42). Benzer bir analizde, yüksek kırmızı et tüketiminin daha yüksek MK riski ile ilişkilendirilmiştir, ancak diğer et türleri için herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (43). Bununla birlikte EPIC çalışmasında yarım milyondan fazla katılımcı arasında kırmızı et tüketimi ile mesane kanseri riski arasında bir bağlantı bulunmadı (39).

Daha fazla meyve tüketiminin MK riskini azalttığı öne sürülse de, bu ilişki sadece kadınlar için gösterilmiştir (44). Epidemiyolojik çalışmalarda, çay ve kahve tüketimi ile MK riski arasında değişken sonuçlar elde edilmiştir. Erkek sigara içicilerinde artmış kahve tüketimiyle (>500 ml/gün) daha yüksek MK riski gösterilmişken aksine artmış çay tüketimi daha düşük MK insidansı ile ilişkilendirilmiştir (45). Alkol tüketimi ile ilgili olarak, 1.9 milyon kişiyi içeren dokuz prospektif kohort çalışmasının bir meta-analizi, erkek içicilerde dozdan bağımsız olarak daha yüksek MK riski olduğunu göstermiştir (46).

Dahili hastalıklar

Diabetes mellitus ve antidiyabetik ilaçlar. Birçok meta-analizde diabetes mellitus (DM) ile MK riski arasındaki ilişkiyle ilgili birbirleriyle tutarsız sonuçlar yayınlanmıştır. Alt grup analizinde DM, özellikle erkeklerde MK riskini artırmaktadır (47). Metformin ve tiyazolidindionlar tip 2 DM tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Üç milyondan fazla hastayı içeren

13 çalışmanın meta-analizinde, metforminin MK insidansını etkilemediği bildirilmiştir (48). 2005 yılında, PROactive randomize çalışmasında, pioglitazon grubunda plasebo grubuna göre daha fazla mesane kanseri vakasının gözleendiğine dair beklenmedik bir sonuç bildirildi (49). Meta-analizlerde özellikle yüksek doz ve uzun süre pioglitazon kullananlarda daha yüksek MK riski göstermiş olsa da, bu çalışmaların birçoğu önemli heterojenite ve zamanla ilgili yanlılık göstermektedir. Yirmialtı çalışmanın meta-analizinde pioglitazon kullananlar ve kullanmayanlar arasında MK riskinde bir fark bulunmadı (50). Günümüzde birkaç Avrupa ülkesi bu ilacı piyasadan kaldırmış veya reçeteler için uyarılar eklemiştir. Ayrıca ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), aktif MK'li hastalarda pioglitazon kullanılmamasını önermektedir. Son zamanlarda, SGLT2 inhibitörleri, yeni bir antihiperглиsemi ilacı olarak ortaya çıkmıştır. MK ile ilişkilerine ait veriler çelişkilidir. Kırkaltı randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizi, plaseboya kıyasla SGLT2 inhibitörü kullanımıyla artmış MK riski olduğu iddia edilmiştir (51). Daha sonraki bir meta-analizde bu bulgu doğrulanmadı (52).

Kemoterapötikler ve radyoterapi

Siklofosamid, mesane kanserine neden olduğu kanıtlanmış tek kemoterapötiktir. Fosforamid mustard, siklofosamidin neden olduğu mesane kanserine neden olan başlıca mutajenik metabolittir. Siklofosamid tedavisi alan hastalarda mesane kanseri gelişme riski 4.5 kat artmıştır. Bu etki doz bağımlı görünmektedir ve 20 gramdan fazla alanlarda en fazladır (53). Radyoterapi sonrası ürotelyal karsinomun oluşumu yaşa bağılı görünmemektedir ancak yine de tahmini latent süre 15-30 yıldır. Rahim ağzı kanseri için eksternal ışın radyoterapisi, ışınlanmamış grupla karşılaştırıldığında mesane kanseri insidansını iki ila dört kat artırmaktadır (54).

Vücut Kitle İndeksi

Giderek artan sayıda veri, Vücut Kitle İndeksinin (VKİ) 30 kg/m²'nin üzerinde olması olarak tanım-

lanan obezitenin kanserojen olabileceğini ve birçok kanser türünün artmış BMI ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Çok sayıda çalışmada artan VKİ'nin mesane tümörünün progresyonu için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (55). Bu ilişkinin bir nedeninin sigara ve obezite arasındaki yüksek birliktelik olsa da, sigara içme durumunu düzelttikten sonra bile, VKİ mesane kanseri ile ilişkili olmaya devam etmektedir. Obezitenin tümör büyümesini uyarabilen insülin üretimini artırarak karsinogenezini indüklediği sonucuna varılmıştır. Yağ dokusunun artması proinflatuvar proteinlerin ve sitokinlerin (tümör nekroz faktörü ve interlökin-6 gibi) sentezini arttırırken protein adiponektin sentezini azaltır. Bu metabolik düzensizlikler hiperinsülinemi ve insülin direnci ile sonuçlanır. Hiperinsülinemi, insülin benzeri büyüme faktörü 1'in ekspresyonunu arttırır, bu da hücre proliferasyonu, ölümü ve anjiyogenezde bir dengesizliğe neden olur, dolayısıyla mesane kanseri gelişimini etkiler (56).

Riski azaltma ve önleme

Sigarayı bırakma

Son araştırmalara ve analizlere göre, son 20 yıldaki mesane kanserlerinin yaklaşık %82'si bilinen önenebilir faktörlerle ilişkili olabilir. Mesane kanseri oluşumlarının sadece %7'sinin kalıtsal genetik faktörlerden kaynaklandığı tahmin edilmektedir (57). Mesane kanseri önleyici tedbirler için ideal bir hedeftir. Sigara içmek mesane kanseri için açık ara en büyük potansiyel risktir ve tüm vakaların üçte ikisinden sorumludur. Sigarayı bırakmanın kanser insidansını azalttığı kanıtlanmıştır. Benzer şekilde, pasif sigara maruziyeti de tehlike yaratır ve engellenmelidir (58). Sigarayı bırakma, MK'li hastalarda yaşam kalitesini ve süresini iyileştirmek için en etkili müdahale olabilir. Bununla birlikte, hastalar genellikle MK ile sigara içme arasındaki bağlantının farkında değildir (59). Bu nedenle MK tanısı sigarayı bırakmak için önemli bir fırsattır ve bu fırsat üroloji uzmanınca değerlendirilmelidir.

Mesleki maruziyeti önleme

Mesane kanseri için ikinci sıklıkta önlenabilir risk mesleki maruziyettir. İmalat, nakliye, yangınla mücadele ve saç şekillendirme endüstrilerinde çalışanlarda, solunum ve temas yolu ile oluşan kimyasal maruziyeti en aza indirmek için önlemler alınmalıdır (38).

Mesleki MK vakaları, karsinojenlere maruz kalmanın ortadan kaldırılması veya tehlikeli maddelerin ortadan kaldırılmasının mümkün olmadığı durumlarda mesleki toksinlere maruz kalma limitlerinin (OEL) düşürülmesi ile önlenabilir. Bu limitlere uyumun artırılmasının, kanserojen maruziyeti azaltmada en etkili yöntem olduğu gösterilmiştir (60). Avrupa Birliğinde, çalışanların işyerinde karsinojenlere veya mutajenlere maruz kalmayla ilgili risklerden korunmasına ilişkin 2004/37/EC sayılı yönerge ile mesleki kanser risklerini azaltmak için ortak bir yasal çerçeve oluşturulmuştur (61). Yönerge, işyeri risk yönetimi için asgari koşulları belirler ve risk değerlendirmesi, önleme ve/veya azaltma gerekliliklerini içerir. Mart 2022'de yayınlanan bir değişiklik ile, MK gelişimi ile ilişkili olan benzen dahil olmak üzere üç temel kanserojen için sınır değerleri revize edilmiştir (62). Bu yönerge ile ayrıca AB Komisyonu'nun 2022'nin sonundan önce en az 25 madde veya madde grubu için OEL değerlerine ilişkin yasal teklifler sunması şart koşulmuştur. Önerilen bu değişiklikler ile MK gelişimiyle bağlantılı olanlar da dahil olmak üzere 25 mesleki karsinojen için bağlayıcı OEL'ler belirlenecektir (63).

Çevresel maruziyeti azaltma

Erken teşhise ek olarak, genel popülasyonda MK insidansı ve mortalitesini azaltmak, çevresel karsinojenlerin kullanımı ve bunlara maruz kalmanın azaltılması yoluyla sağlanabilir. Çevresel kanserojenler ile MK riski arasındaki bağlantı bilim camiasında açıkça bilinmesine rağmen, genel nüfus bu bağlantının daha az farkındadır. Bu nedenle, çevresel maruziyetlerin MK riskini nasıl etkilediğine ilişkin halk eğitimi ve çevresel maruziyetleri azaltmak için ek politika

müdahaleleri için ulusal politika yapıcılarla etkili bir ilişki kurmak çok önemlidir. Ancak şu anda, bu müdahalelerin MK insidansını ve riskini nasıl etkilediğini gösteren veriler mevcut değildir.

Diğer önlemler

Meyve ve sebze açısından zengin bir diyetin mesane kanserini ne ölçüde azaltabileceği hala tartışmaya açıktır. Nar, kıvılcık, turunçgiller, armut ve elma dahil olmak üzere meyvelerin MK önleme ve tedavisinde rolü deneysel çalışmalarda gösterilse de klinik çalışmalarla bu tezin desteklenmesi gerekir (64). Fiziksel egzersizin, sigara ve VKİ'den bağımsız olarak mesane kanserine karşı küçük bir koruyucu etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Kilo verme ile bu etki potansiyalize edilebilir (65).

Endemik yerlerde dezenfeksiyona dikkat etme, içme sularının temizliği, duş alma ve tatlı suda yüzmekten ve sığ suda yürümekten kaçınma şistozomiyaz insidansını önemli ölçüde azaltabilir (66). Antihelmintik ilaç prazikuantelin toplu kullanımı hastalığı kontrol altına alabilir ve mesane kanserine yakalanma riskini önemli ölçüde azaltabilir.

Tarama

Tarama, hastalığı daha erken bir aşamada yakalamayı ve böylece morbiditeyi ve sağkalımı iyileştirmeyi amaçlar. Erken tespit progresyon ve metastaz ihtimalini azaltabilir ve sağkalımı iyileştirebilir. Randoimize kontrollü bir çalışma olmasa da bu konuda yapılan yayınlar vardır. Britton ve ark. yaptığı çalışmada (67), 60 ila 85 yaşları arasındaki 2356 erkekten, 10 hafta boyunca haftada bir evde test çubuğu ile idrar tetkiki yapması istendi. Erkeklerin %3,5'inde MK saptandı ve hiçbir hastada kasa invaze MK (KİMK) tanısı konmadı. Başka bir çalışmada 7 yıl takip edilen düşük dereceli KİOMK hastalarının hiçbir MK'den ölmedi veya KİMK'ne ilerlemedi (68). Bununla birlikte yüksek riskli KİOMK olan dokuz hastadan üçü MK'den öldü ve ikisi KİMK'ne ilerledi. Bu çalışmalarda asemptomatik bireylerde hematüri taramasının MK'nin evresinin düşmesine yol açtığını ve sağkalımı artırabileceği-

ni öne sürse de, MK insidansının çok düşük olması, dolayısıyla fizibilite ve maliyet-etkinlik sorunlarının aşılammaması nedeniyle genel popülasyonda MK için tarama rutin uygulamada önerilmemektedir. İnsidans düşük olduğundan tarama yüksek riskli popülasyonlarda mantıklı bir yaklaşım olabilir. Mesleki maruziyetler nedeniyle yüksek risk altındaki popülasyonlarda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Lotan ve ark. (69), NMP22 BladderChek testini kullanarak 1502 hastadan oluşan asemptomatik yüksek riskli bir popülasyonu (≥ 10 yıl sigara içme veya ≥ 15 yıl mesleki maruziyet) taradılar ve sadece iki kanser ve bir displazi saptadılar (%0.16). Prostat, Akciğer, Kolorektal ve Yumurtalık (PLCO) kanseri tarama çalışmasındaki MK verilerini kullanan Vickers ve ark. (70), yüksek dereceli veya invaziv hastalık olasılığını belirlemek ve bir MK çalışmasına hangi popülasyonların dahil edilmesi gerektiğini saptamak için bir çalışma yürüttüler ve MK için çoklu risk faktörlerini içeren bir risk skoru belirlediler. Risk grubuna göre yapılan taramanın genel popülasyonun taranmasına kıyasla hastalık saptama oranlarını artırdığını gösterdiler. Krabbe ve ark. (71), PLCO verilerini kullanarak, >30 paket-yıl sigara içme öyküsü olan 60 yaşından büyük erkeklerde MK taramasının, yılda her 1000 kişide insidans oranını ikinin üzerine çıkarttığını gösterdiler. Tarama yapmasının klinik sonuçlar üzerine etkilerini tam olarak anlamak için randomize çalışmalar veya uygun tasarlanmış kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. Yapılacak çalışmalarda sigara içme durumuna ve mesleki veya çevresel maruziyete bağlı olarak daha yüksek risk gruplarına odaklanılmalıdır. Hematüri tespiti için kullanılan dipstick çubuk testi, %5-8'lik düşük pozitif prediktif değeri nedeniyle MK taramasında hiçbir zaman benimsenmemiştir (67). İdrar bazlı bir biyobelirteç kullanılarak MK taraması yapılmasının faydalı olup olmayacağı ve böyle bir biyobelirtecin bir triyaj testi işlevi görüp görmeyeceğini belirlemek için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Mesane kanseri vakalarının yaklaşık %80'i değiştirilebilir risk faktörleriyle ilişkilendirilebilir. Bu neden-

le, sigarayı bırakma, uygun iş yeri güvenliği uygulamaları, beslenme, kilo verme ve şistozomiyazisin önlenmesi gibi yaklaşımlar artan küresel mesane kanseri insidansını önemli ölçüde azaltabilir. Genel popülasyonda düşük MK insidansı nedeniyle rutin kanser taraması önerilmemektedir. Ancak, yüksek riskli bireylerin hedefli taranması (sigara içme öyküsüne veya mesleki maruziyete göre) MK mortalitesini azaltabilir ve prospektif randomize çalışmaların odak noktası olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71:209-249.
2. Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA: Economic burden of bladder cancer across the European Union. *Eur Urol.* 2016; 69:438-447.
3. Halaseh SA, Halaseh S, Alali Y, Ashour ME, Alharayzah MJ. A Review of the Etiology and Epidemiology of Bladder Cancer: All You Need To Know. *Cureus.* 2022 Jul 27;14(7):e27330.
4. Global Cancer Observatory. GLOBOCAN 2020 v1.0: cancer incidence and mortality worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2021.
5. Lobo N, Afferi L, Moschini M, Mostafid H, Porten S, Psutka SP, Gupta S, Smith AB, Williams SB, Lotan Y. Epidemiology, Screening, and Prevention of Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2022 Dec;5(6):628-639.
6. Recent Trends in SEER Age-Adjusted Incidence Rates, 2000-2019. (2019). Accessed: July 1, 2022: [http://SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics \[Internet\]. Surveillance Research Program, Na...](http://SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, Na...)
7. Teoh JY, Huang J, Ko WY, et al. Global trends of bladder cancer incidence and mortality, and their associations with tobacco use and gross domestic product per capita. *Eur Urol* 2020;78:893-906.
8. Islami F, Stoklosa M, Drope J, Jemal A: Global and regional patterns of tobacco smoking and tobacco control policies. *Eur Urol Focus.* 2015, 1:3-16.
9. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C: The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol.* 2016, 70:458-466.
10. Pietzak Ej, Mucksavage p, Guzzo Tj, Malkowicz SB. Heavy cigarette smoking and aggressive bladder cancer at initial presentation. *Urology.* 2015;86:968-72.
11. Bjurlin MA, Matulewicz RS, Roberts TR. Carcinogen biomarkers in the urine of electronic cigarette users and implications for the development of bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol Oncol* 2021;4:766-83.
12. Tang M, Wu X, Lee H, et al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116:21727-31.
13. Kluth LA, Fajkovic H, Xylinas E, et al. Female gender is associated with higher risk of disease recurrence in patients with primary T1 high-grade urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol.* 2013;31:1029-36.

14. Koti M, Ingersoll MA, Gupta S, et al. Sex differences in bladder cancer immunobiology and outcomes: a collaborative review with implications for treatment. *Eur Urol Oncol* 2020;3:622–30.
15. Karagas MR, Park S, Warren A, Hamilton J, Nelson HH, Mott LA, Kelsey KT: Gender, smoking, glutathione-S-transferase variants and bladder cancer incidence: a population-based study. *Cancer Lett.* 2005, 219:63–69.
16. Daugherty SE, Lacey JV Jr, Pfeiffer RM, Park Y, Hoover RN, Silverman DT: Reproductive factors and menopausal hormone therapy and bladder cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer.* 2013, 133:462–472.
17. Li P, Chen J, Miyamoto H: Androgen receptor signaling in bladder cancer. *Cancers (Basel).* 2017,9
18. Gu J, Wu X: Genetic susceptibility to bladder cancer risk and outcome. *Per Med.* 2011, 8:365–374.
19. García-Closas M, Malats N, Silverman D, et al.: NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet.* 2005, 366:649–659.
20. Bell DA, Taylor JA, Paulson DF, Robertson CN, Mohler JL, Lucier GW. Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1159–64.
21. van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ, et al.: Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet.* 2010, 47:464–470.
22. Galesloot TE, Grotenhuis AJ, Kolev D, et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel genes associated with recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Oncol* 2022;5:70–83.
23. Cumberbatch MG, Cox A, Teare D, Catto JW: Contemporary occupational carcinogen exposure and bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015, 1:1282–1290.
24. Daniels RD, Kubale TL, Yiin JH, et al. Mortality and cancer incidence in a pooled cohort of US firefighters from San Francisco, Chicago and Philadelphia (1950–2009). *Occup Environ Med* 2014;71:388–97.
25. Koutros S, Kogevinas M, Friesen MC, et al. Diesel exhaust and bladder cancer risk by pathologic stage and grade subtypes. *Environ Int* 2020;135:105346.
26. Boffetta P, Borron C. Low-level exposure to arsenic in drinking water and risk of lung and bladder cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Dose Response* 2019;17.
27. Costet N, Villanueva CM, Jaakkola JJK, et al. Water disinfection byproducts and bladder cancer: is there a European specificity? A pooled and meta-analysis of European case-control studies. *Occup Environ Med* 2011;68:379–85.
28. Picetti R, Deeney M, Pastorino S, et al. Nitrate and nitrite contamination in drinking water and cancer risk: a systematic review with meta-analysis. *Environ Res* 2022;210:112988.
29. Zhang Y, Birmann BM, Han J, et al. Personal use of permanent hair dyes and cancer risk and mortality in US women: prospective cohort study. *BMJ* 2020;370:M2942.
30. Turati F, Pelucchi C, Galeone C, et al. Personal hair dye use and bladder cancer: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2014;24:151–9.
31. International Agency for Research on Cancer. Outdoor air pollution. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 109. Lyon, France: IARC; 2015.
32. Pedersen M, Staffoglia M, Weinmayr G, et al. Is there an association between ambient air pollution and bladder cancer incidence? Analysis of 15 European cohorts. *Eur Urol Focus* 2018;4:113–20.
33. Williams SB, Shan Y, Jazzar U, et al. Proximity to oil refineries and risk of cancer: a population-based analysis. *JNCI Cancer Spectrum* 2020;4:pkaa088.
34. Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, et al.: Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. *Br J Cancer.* 2015, 112:594–600.
35. Ho CH, Sung KC, Lim SW, Liao CH, Liang FW, Wang JJ, Wu CC: Chronic indwelling urinary catheter increase the risk of bladder cancer, even in patients without spinal cord injury. *Medicine (Baltimore).* 2015, 94:e1736.
36. Michaud DS, Platz EA, Giovannucci E: Gonorrhoea and male bladder cancer in a prospective study. *Br J Cancer.* 2007, 96:169–171.
37. Bernardo C, Cunha MC, Santos JH, et al.: Insight into the molecular basis of *Schistosoma haematobium* induced bladder cancer through urine proteomics. *Tumour Biol.* 2016, 37:11279–11287.
38. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al.: Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013, 63:234–241.
39. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, et al.: Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2011, 128:2695–2708.
40. Goosens ME, Isa F, Brinkman M, et al. International pooled study on diet and bladder cancer: the Bladder Cancer, Epidemiology and Nutritional Determinants (BLEND) study: design and baseline characteristics. *Arch Pub Health* 2016;74:30.
41. Dianatinasab M, Forozani E, Akbari A, et al. Dietary patterns and risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2022;22:73.
42. Dianatinasab M, Wesselius A, Salehi-Abargouei A, et al. Dietary fats and their sources in association with the risk of bladder cancer: a pooled analysis of 11 prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2022;151:44–55.
43. Dianatinasab M, Wesselius A, de Loeij T, et al. The association between meat and fish consumption and bladder cancer risk: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2021;36:781–92
44. Jochems SHJ, Reulen RC, van Osch FHM, et al. Fruit consumption and the risk of bladder cancer: a pooled analysis by the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants Study. *Int J Cancer* 2020;147:2091–100.
45. Al-Zalabani AH, Wesselius A, Yu EYW, et al. Tea consumption and risk of bladder cancer in the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants (BLEND) study: pooled analysis of 12 international cohort studies. *Clin Nutr* 2022;41:1122–30.
46. Lao Y, Li X, He L, et al. Association between alcohol consumption and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Front Oncol* 2021;11:696676.
47. Xu Y, Huo R, Chen X, Yu X. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine* 2017;96:e8588.
48. van Hattum J, de Ruiter BM, Oddens J, et al. The effect of metformin on bladder cancer incidence and outcomes –a systematic review and meta-analysis. *Bladder Cancer* 2022;8:211–28.
49. Tang H, Shi W, Fu S, Wang T, Zhai S, Song Y, Han J: Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2018, 7:1070–1080.

50. Filipova E, Uzonova K, Kalinov K, et al. Pioglitazone and the risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetes Ther* 2017;8:705–26.
51. Tang H, Dai Q, Shi W, et al. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 2017;60:1862–72.
52. Dicembrini I, Nreu B, Mannucci E, et al. Sodium-glucose cotransporter- 2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes ObesMetab* 2019;21:1871–7.
53. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al.: Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1995, 87:524-530.
54. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M: Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol.* 2005, 174:107-110.
55. Choi JB, Lee EJ, Han KD, Hong SH, Ha US: Estimating the impact of body mass index on bladder cancer risk: stratification by smoking status. *Sci Rep.* 2018, 8:947.
56. Zhao H, Grossman HB, Spitz MR, Lerner SP, Zhang K, Wu X: Plasma levels of insulin-like growth factor-1 and binding protein-3, and their association with bladder cancer risk. *J Urol.* 2003, 169:714-717.
57. Al-Zalabani AH, Stewart KF, Wesselius A, Schols AM, Zeegers MP: Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2016, 31:811-851.
58. Kurahashi N, Inoue M, Liu Y, Iwasaki M, Sasazuki S, Sobue T, Tsugane S: Passive smoking and lung cancer in Japanese non-smoking women: a prospective study. *Int J Cancer.* 2008, 122:653-657.
59. Westhoff E, de Oliveira-Neumayer JM, Aben KK, et al. Low awareness of risk factors among bladder cancer survivors: new evidence and a literature overview. *Eur J Cancer* 2016;60:136–45.
60. Hutchings S, Cherrie JW, Van Tongeren M, et al. Intervening to reduce the future burden of occupational cancer in Britain: what could work? *Cancer Prev Res* 2012;5:1213–22.
61. Cherrie JW, Hutchings S, Gorman Ng M, et al. Prioritising action on occupational carcinogens in Europe: a socioeconomic and health impact assessment. *Br J Cancer* 2017;117:274–81.
62. European Parliament and the Council of the European Union. Directive (EU) 2022/431 of the European Parliament and of the Council of 9 March 2022 amending Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work. *Off J Eur Union* 16.3.2022:L88/1.
63. Rushton L. Occupational cancer: recent developments in research and legislation. *Occup Med* 2017;67:248–50.
64. Clinical Potential of Fruit in Bladder Cancer Prevention and Treatment. Wigner P, Bijak M, Saluk-Bijak J. *Nutrients.* 2022 Mar 8;14(6):1132.
65. Keimling M, Behrens G, Schmid D, Jochem C, Leitzmann MF: The association between physical activity and bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014, 110:1862-1870.
66. Inobaya MT, Olveda RM, Chau TN, Olveda DU, Ross AG: Prevention and control of schistosomiasis: a current perspective. *Res Rep Trop Med.* 2014, 2014:65-75.
67. Britton JP, Dowell AC, Whelan P, Harris CM. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol* 1992;148:788–90.
68. Mayfield MP, Whelan P. Bladder tumours detected on screening: results at 7 years. *Br J Urol* 1998;82:825–8.
69. Lotan Y, Elias K, Svatek RS, et al. Bladder cancer screening in a high risk asymptomatic population using a point of care urine based protein tumor marker. *J Urol* 2009;182:52–7.
70. Vickers AJ, Bennette C, Kibel AS, et al. Who should be included in a clinical trial of screening for bladder cancer? A decision analysis of data from the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer* 2013;119:143–9.
71. Krabbe LM, Svatek RS, Shariat SF, Messing E, Lotan Y. Bladder cancer risk: use of the PLCO and NLST to identify a suitable screening cohort. *Urol Oncol* 2015;33:65.e19–e25.

İkinci Transüretal Mesane Tümörü Rezeksiyonu Endikasyonları ve Güncel Yaklaşımlar

Murat Beyatlı¹, Erdem Öztürk²

¹ Sakarya Yenikent Devlet Hastanesi

² Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi

Mesane tümörü erkeklerde 7. her iki cinsiyette ise 10. sıklıkta görülen tümörlerdir. (1) Mesane tümürlü hastaların %75' i submukoza veya mukoza ile sınırlı hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. (2) Bu evredeki hastalar uygun tedavi protokolleri ile uzun sağkalım prevalansına sahiptir. (1,3)

Mesane tümörleri sıklıkla polikliniklere; ağrısız hematüri ile başvurmaktadır. Aynı zamanda bu tür hastaların dizüri, pollaküri, urgency gibi irritatif semptomlarla da başvurabileceği unutulmamalıdır. (4)

Mesane tümöründen şüphelenilen hastalarda kesin tanı için sistoskopi yapılmalıdır. Sistoskopinin yerini herhangi bir biyobelirteç veya görüntüleme tutmamakta olup altın standart tanı yöntemidir. (4) Yapılacak sistoskopi işlemini tolere edebilmesi açısından özellikle erkek hastalarda fleksibl sistoskop kullanılmalıdır. (5-6) Özellikle irritatif semptomu olan hastalarda sistoskopi esnasında karsinoma in situ (CIS) varlığı olabileceği akılda tutulmalı ve sistoskopiye ilaveten sitoloji mutlaka alınmalıdır. (7) Aynı zamanda sistoskopi sonrasında mutlaka mesane diyagramı kullanılmalı ve görülen lezyonun tipi, boyutu ve sayısı mutlaka not edilmelidir.

Sistoskopi veya sitoloji bulguları ile mesane tümörünü düşündüren olgularda mutlaka Transüretal Mesane Tümör Rezeksiyonu (TUR-MT) planlanmalıdır. Tümör patolojileri ayrı ayrı kaplarda ve tümör tabanı rezeksiyonu da yapılarak patolojik incelemeye gönderilmelidir. Ek olarak patoloji kağıdına hastanın daha önceki tedavi bilgileri, tümörün yeri, boyutu, sayısı ve lezyonun tipi mutlaka yazılmalıdır.

Kasa invaze olmayan mesane tümörleri; CIS, Ta ve T1 tümör olarak sıralanabilir.

Hangi Hastalara İkinci Transüretal Mesane Tümörü Rezeksiyonu Yapılmalıdır

Transüretal Mesane Tümör Rezeksiyonu sonrası rezidü tümör varlığı olan veya patoloji raporunda kas tabakası izlenmediği durumlarda hastalığın ilerlemesi ve nüks açısından risk oluşturmaktadır. (8)

Tüm kılavuzlar, patolojik inceleme sonucunda kas tabakası görülmeyen veya TUR-MT sırasında rezidü tümör varlığı durumlarında ikinci Transüretal Mesane Tümörü Rezeksiyonu (Re-TURMT) planlanmasını

önermektedir. Güncel Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzuna göre kas tabakası görülmeyen hastalarda Re-TURMT endikasyonu için iki istisna bulunmaktadır. Bunlar primer CIS veya yalnızca TaLG olan hastalardır. Bu hasta grubunda kas tabakasının olmaması durumunda Re-TURMT yapılması endikasyon dahilinde değildir. (4)

EAU kılavuzunun yanı sıra National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve Japon Üroloji Derneği (JUA) de tüm pT1 tümörlerinde tekrar rezeksiyon önermektedir. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzu, patolojisinde kas örneği olsun veya olmasın tüm yüksek riskli mesane tümörlerine ikinci bir rezeksiyon önermektedir. (9-11)

İkinci Transüretal Mesane Tümörü Rezeksiyonu Ne Zaman Yapılmalıdır

Baltacı ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada TUR-MT' nin ardından 14-42 gün sonra Re-TURMT yapılan hastalarda 43-90 gün sonra Re-TURMT yapılan hastalara kıyasla daha uzun nüksüz ve progresyonsuz sağkalım olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple Re-TURMT planlanan hastalarda yapılacak ikinci rezeksiyon ilk ameliyattan sonra 2-6 hafta içinde yapılması önerilmektedir. (12)

Tümör Evrelerine Göre Değerlendirme

CIS: Karsinoma in situ; düz, yüksek dereceli ve invaziv olmayan bir tümördür. Sıklıkla multifokal olarak görülebilmekte, aynı zamanda üst üriner sistemde veya prostatik üretrada da görülebilmektedir. Zaman zaman sistoskopi esnasında inflamasyon ile karışabilmektedir. Bu sebeple şüpheli alanlardan biyopsi alınması gerektiği akılda tutulmalıdır.

Primer CIS	Daha önceki dönemde veya eş zamanlı CIS ile birlikte papiller tümör olmadan mesanede CIS olmasıdır.
Sekonder CIS	CIS haricinde mesanede tümörü olup takip esnasında CIS ortaya çıkması durumudur.
Eşzamanlı CIS	Mesanede CIS' a ek olarak eş zamanlı herhangi bir ürotelyal tümör varlığı durumudur.

Güncel EAU Kılavuzuna göre Primer CIS durumunda Re-TURMT gerekmemektedir.

Ta Tümörler: Lamina propria (Subepitelyal bağ doku) invazyonu olmayan mesane tümörlerini temsil etmektedir. TaLG tümörü olan hastalara güncel EAU kılavuzuna göre Re-TURMT gerekmemektedir. TaHG tümörü olan hastalarda ise rezidü tümör; hastaların %50' sine kadarında tekrar rezeksiyon sırasında görülebilmekte ve bu tümörlerin %15' e kadarında yeniden evrelenme riski bulunmaktadır. (13-16) Bu sebeplerle patolojisi TaHG olan hastalara Re-TURMT önerilmektedir.

T1 Tümörler: Lamina propria (Subepitelyal bağ doku) invazyonu olup kas dokusu invazyonu olmayan mesane tümörlerini temsil etmektedir. Bu hastalarda yapılan Re-TURMT' nin prognostik ve terapötik açıdan fayda sağlamanın yanı sıra bu grup hastalarda sıklıkla görülen düşük evrelemenin de önüne geçebilmektedir. (8,14)

Cumberbatch ve ark. yaptığı sistematik derlemede T1 tümörü olup TUR-MT sonrasında Re-TURMT yapılan hastaların %51 (%20 -71)'inde rezidü tümör görüldüğü ve %8 inde ise düşük evrelendirilme riski olduğunu ortaya koymuştur. (8)

Herr ve ark. tarafından yapılan ve 150 hastanın dahil edildiği çalışmada ise olguların 36'sında (%24) Re-TURMT patolojilerinde tümör görülmezken, 114'ünde (%76) ise rezidü tümör görülmüştü. Alt grup analizlerinde TUR-MT patolojileri CIS veya Ta veya T1 olan mesane tümürlü 96 olgunun 72'sinde (%75) rezidüel tümör varlığı görülmüş ve 28'inde (%29) ise tümör yeniden evrelendirilerek invaziv tümör saptanmıştı. (13)

Divrik ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise; patoloji sonucu T1 tümör gelen ve ameliyat sonrası tek doz Mitomisin C uygulaması yapılan mesane tümürlü hastalarda Re-TURMT' nin önemli ölçüde daha az nüks oranı (Re-TURMT yapılan: %25.6' ya vs Re- TURMT yapılmayan: %63.2) ve daha az progresyon varlığı olduğunu göstermişti. (Re- TURMT yapılan: %4.05 vs Re-TURMT yapılmayan: %11.8) or-

talama 31.5 aylık takipte ise Re-TURMT yapılmayan hastalarda daha kötü genel sağkalıma yol açtığı görülmüştü. (Re- TURMT yapılan: %91.9 vs Re- TURMT yapılmayan: %89.7) (17)

Re-TURMT endikasyonları;	
1	TUR-MT sırasında rezidü tümör varlığı veya şüphesi
2	T1 tümörler
3	Patoloji örneklerinde kas tabakasının olmadığı hastalar. Ek not: Primer CIS veya yalnızca TaLG olan hastalarda kas tabakası olmaması durumunda Re-TURMT nin endikasyon dahilinde olmadığı unutulmamalıdır.

Sonuç

Sonuç olarak Re-TURMT nin endikasyonu olan hastalarda yapılmasının nüks ve progresyon oranını azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. IARC, Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages.2022.
2. Comperat, E., et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*, 2015. 466: 589.
3. Burger, M., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 2013. 63: 234.
4. European Association of Urology non-muscle invasive bladder cancer guidelines 2022

5. Krajewski, W., et al. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial. *Qual Life Res*, 2017. 26: 625
6. Aaronson, D.S., et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int*, 2009. 104: 506.
7. Kurth, K.H., et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol*, 1995
8. Cumberbatch, M.G.K., et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2018. 73: 925.
9. National Comprehensive Cancer Network Bladder Cancer Guidelines
10. The Japanese Urological Association Bladder Cancer Guidelines
11. National Institute for Health and Care Excellence Bladder Cancer Guidelines
12. Baltaci, S., et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2015. 116: 721.
13. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999;162:74–6.
14. Herr HW: Role of repeat resection in non-muscle invasive bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13:1041.
15. Vianello A, Costantini E, Del Zingaro M et al: Repeated white-light transurethral resection of the bladder in nonmuscle-invasive urothelial bladder cancers: systematic review and meta-analysis. *J Endourol* 2011; 25:1703.
16. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003; 170:433.
17. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006;175:1641–4.

Ürotelyal Karsinoma İnsutu'ya Yaklaşım

Yavuz Mert Aydın¹, Mehmet Çağatay Çiçek²

¹T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Nevruz Erez İğdir Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

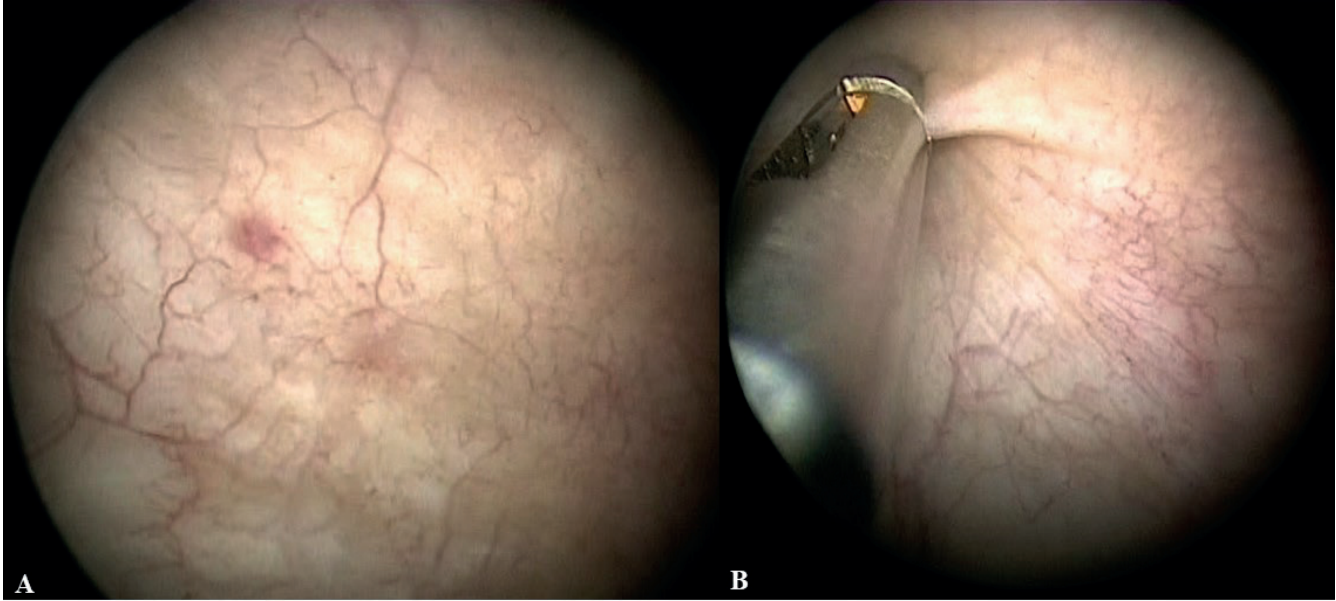
²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Mesane kanseri erkeklerde 6. en sık görülen kanser-
ken, her iki cinsiyet dahil edildiğinde 10. en sık gö-
rülen kanser türüdür (1). Dünya genelinde mesane
kanserin tahmini yaşa uyarlanmış insidans hızı;
erkeklerde $9,5/10^5$ iken kadınlarda $2,4/10^5$ seviyesin-
dedir (1). Türkiye' de mesane kanseri insidansı Dünya
ortalamasından daha yüksektedir. Ülkemizde erkek-
lerde tahmini yaşa uyarlanmış insidans hızı $22,9/10^5$
olup akciğer, prostat, kolorektal kanserlerin ardın-
dan 4. sırada yer almaktadır (1). Kadınlarda ise $3,1/10^5$
tahmini yaşa uyarlanmış insidans hızı ile 15. sırada
yer almaktadır (1).

Karsinoma in situ (CİS) genel tanım olarak; düz,
yüksek dereceli, invaziv olmayan bir ürotelyal tü-
mördür (2). Mesane ürotelyal kanserlerinin %3,6' lık
kısmını oluşturmaktadır (3). Çoğunlukla multifokal-
dır (4). Klinik bulguları klasik mesane kanseri semp-
tomları ile benzer olsa da CİS hastalarında irritatif
septomlar daha yaygın görülmektedir. CİS 3 şekil-
de karşımıza çıkmaktadır. Primer CİS; daha önce pa-
piller tümör yada CİS öyküsü olmayan ve papiller bir
tümörün eşlik etmediği prezantasyondur. Sekonder
CİS; daha önce CİS öyküsü olmayan hastada klinik

takip sırasında yeni gelişen CİS olmasıdır. Eşzamanlı
CİS ise mesanede herhangi bir papiller tümör ile be-
rabere tanı alan CİS prezantasyonudur. Eşzamanlı CİS
prezantasyonu aralarında en kötü prognozu olanıdır
(5). Ürotelyal CİS diğer solid organ tümörlerinin ak-
sine bir kanser öncül lezyonu olmayıp yüksek prog-
resyon potansiyeli taşıyan bir tümördür (6). Ayrıca
düz bir lezyon olduğu için konvansiyonel sistosko-
pide gözden kaçabilmektedir. Yapılan çalışmalarda
tedavi edilmeyen CİS olgularının yaklaşık %50'sinin
kasa invaziv mesane kanserine progrese olduğu
gösterilmiştir (4,6).

CİS tanısı idrar sitolojisi, sistoskopi ve sistoskopi
sırasında alınan biyopsilerin histopatolojik değerklen-
dirilmesi ile konmaktadır (**Resim-1**). CİS sistoskopide
hiperemik, kadifemsi düz bir lezyon olarak görül-
mektedir. Ancak bu non spesifik bulguları nedeniyle
inflamasyon ile karışabilmekte ve hatta gözden kaçı-
rılmaktadır. Bu nedenle Avrupa Üroloji Derneği
(EAU) kılavuzlarında şüpheli görünen lezyonlardan
biyopsi alınması önerilmektedir (2). Ayrıca idrar sito-
lojisinin malign olduğu ve daha önce CİS öyküsünün
olduğu durumlarda mesane mukozasında lezyon



A: Mesane karşı duvarda karsinoma in situ şüphesi olan kadifemsi düz lezyon

B: Lezyondan biyopsi forsepsi ile biyopsi alınması

Resim 1. Sistoskopi sırasında görülen CİS şüphesi olan lezyon ve bu lezyondan biyopsi alınması

tespit edilemediyse dahi mesanenin tüm duvarlardan hatta prostatik üretradan rastgele biyopsi alınması önerilmektedir (2). Özellikle mesane boynu ve trigonda yerleşen tümörlerde prostatik üretrada CİS bulunabilmektedir. CİS mesane ve prostatik üretra haricinde üst üriner sistemde de görülebilmektedir. Prostatik ve panüretelyal tutulumlarda onkolojik sonuçlar daha kötüdür (7).

EAU 2022 kasa invaze olmayan mesane kanseri kılavuzunda yer alan yeni risk grup şeması incelen-

diğinde CİS varlığının hastalığı direkt yüksek veya çok yüksek riskli gruba taşıdığı görülmektedir (**Tablo-1**) (2). Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) risk tablolarına bakıldığında ise CİS varlığının progresyona etki eden en önemli faktör olduğu görülmektedir (8). Tüm bu bilgiler CİS tespit ve tedavisinin önemini vurgulamaktadır.

Fotodinamik tanı; 5-aminolaevulinik asit (ALA) veya hexaminolaevulinik asitin (HAL) intravezikal uygulanmasından sonra menekşe rengi bir ışık altın-

Tablo 1. EAU 2022 Kasa İnvaze olmayan Mesane Kanseri Risk Grupları (2)

EAU 2022 Kasa İnvaze olmayan Mesane Kanseri Risk Grupları	
Düşük Risk	Primer, Tek, <3 cm, ≤70 yaş hasta, TaT1 LG/G1, CİS (-) hastalar
	Primer, TaT1 LG/G1, CİS (-) tümör ve ek risk faktörlerinden * sadece bir tanesi mevcut olan hastalar
Orta Risk	Diğer hiçbir gruba girmeyen CİS (-) hastalar
Yüksek Risk	Çok yüksek risk grubuna girmeyen tüm T1 HG/G3 CİS (-) hastalar
	CİS (-) ve 3 risk faktörü de mevcut olan Ta LG/G2 veya T1G1 hastalar
	CİS (-) ve en az 2 risk faktörü mevcut olan Ta HG/G3 veya T1 LG hastalar
	CİS (-) ve en az 1 risk faktörü mevcut olan T1 G2 hastalar
	Çok yüksek risk grubuna girmeyen tüm CİS (+) hastalar
Çok Yüksek Risk	CİS (-) ve 3 risk faktörü de mevcut olan T1 HG/G3 hastalar
	CİS (+) ve 3 risk faktörü de mevcut olan Ta HG/G3 hastalar
	CİS (+) ve en az 2 risk faktörü mevcut olan T1 HG/G3 hastalar
	CİS (+) ve en az 1 risk faktörü mevcut olan Ta HG/G3 hastalar

* Ek risk faktörleri; > 70 yaş, multipl papiller tümör varlığı, ≥ 3 cm tümör

da mesane mukozasının incelenmesi işlemidir. CİS saptanması için konvansiyonel beyaz ışık sistoskopi-den daha duyarlı ancak daha az spesifik bir yöntem-dir (9,10). İnflamasyon, geçirilmiş trans üretral rezek-siyon (TUR) ve intravezikal BCG öyküsü yanlış pozitif tanının başlıca sebeplerindendir (11,12). Literatürde genel kanı fotodinamik tanı eşliğinde yapılan TUR mesanenin rekürrensi azalttığı ancak; progresyon ve mortaliteyi etkilemediğidir (13). Sadece bir rando-mize kontrollü çalışmada fotodinamik tanı eşliğinde yapılan TUR mesanenin progresyonu azalttığı gös-terilmiştir (14).

CİS tedavisinde tek başına TUR-mesane yeterli değildir. Yüksek riskli hastalarda tanı sonrası 6 haf-talık (Bacillus Calmette-Guerin) BCG indüksiyonun-dan sonra 3 yıllık idame tedavisi (3, 6, 12, 18, 24, 30, 36) önerilmektedir (2). İdame dozlarındaki aylarda üç hafta boyunca haftada bir BCG uygulaması öne-rilen tedavi şemasıdır. CİS hastalarında intravezikal kemoterapi, BCG' ye göre daha düşük komplet ce-vap oranına (%72-93 vs %48) sahip olduğu için öne-rilmemektedir (5,6,15,16). Yüksek riskli hastalarda BCG tedavisine ek ilk iki yıl boyunca 3 ayda bir, ikinci ve beşinci yıllar arası 6 ayda bir, sonrasında ise yıllık sistoskopi ve sitoloji kontrolleri önerilmektedir (2). Bu hastalarda ayrıca bilgisayarlı tomografi ürografi (BTÜG) ile yıllık üst üriner sistem taraması yapılma-lıdır (2). Bu hastaların taliplerinde gözle görünen bir tümör olmasa dahi tüm mesane duvarlarından ve prostatik üretradan rastgele biyopsiler alınmalıdır. Ne yazık ki intravezikal BCG tedavisine tam cevap veren olguların yaklaşık yarısında rekürrens veya progresyon gelişmektedir (2,16). Bu durumda öne-rilecek tedavi radikal sistektomidir. Çok yüksek riskli hastalara ise fayda ve yan etkileri hasta ile iyi tartışı-larak ilk planda radikal sistektomi önerilmelidir (2). Radikal sistektomi sonrası hayat kalitesinde azalma olsa da onkolojik sonuçlar daha iyidir (6). Hastalık kasa invaze evreye geçmeden yapılan radikal sistek-tomi sonrası 5 yıllık hastalıksız sağkalım %80 sevi-yesine ulaşmaktadır (2). Ayrıca non invaziv mesane kanseri ile gelip kasa invaze mesane kanserine prog-rese olan vakalarda onkolojik sonuçlar primer kasa

invaze hastalık ile başvuran hastalardan daha kötü-dür (2). Bu yüzden tümör progrese olmadan uygun tedaviyi vermek sağkalım açısından çok önemlidir. Radikal sistektomi istemeyen hastalarda başta BCG olmak üzere mesane koruyucu tedavi stratejileri tartışılmalıdır. Son zamanlarda BCG yanıtı ve çok yüksek riskli CİS hastalarında sistematik pembrolizu-mab, %40'lık tam yanıt oranı ile bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır (17).

CİS hastaların %63' ünde ya başlangıçta ya da ta-kipte prostatik üretra veya üst üriner sistemde CİS tespit edilmektedir (7). Bu hastalardaki onkolojik so-nuçlar izole mesane CİS hastalarından daha kötü ol-maktadır (7). CİS hastaları üst üriner sistem tutulumu açısından sitoloji + BTÜ ile takip edilmeli ve prostatik üretra tutulumu açısından ise kontrol sistoskopi sı-rasında rastgele biyopsiler alınmalıdır (2). Prostatik üretrada CİS saptanan olguların tedavisinde lezyo-nun TUR ile eksize edilmesi ve intravezikal BCG uy-gulaması yapılabileceği gibi radikal sistektomi de uygulanabilir (2).

Sonuç

CİS kolaylıkla atlanabilecek ancak progresyon potan-siyeli yüksek bir tümördür. Takip ve tedavide gerekli özen gösterilmelidir. Aksi halde hastalık progrese olacak ve onkolojik sonuçlar dramatik olarak kötü-leşecektir. Bu yüzden CİS tanı ve tedavisinde üroloji uzmanlarına önemli sorumluluk düşmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) EAU Guidelines. *Eur Urol [Internet].* 2022;31:1–48. Available from: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/%0Ahttp://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer-TaT1-CIS-2018.pdf>
3. Andreassen BK, Aagnes B, Gislefoss R, Andreassen M, Wahlqvist R. Incidence and Survival of urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway 1981-2014. *BMC Cancer [Internet].* 2016;16(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2832-x>

4. Sylvester RJ, Van Der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*. 2005;66(6 SUPPL. 1):90–107.
5. Griffiths TRL, Charlton M, Neal DE, Powell PH. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol*. 2002;167(6):2408–12.
6. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*. 1992 Aug;19(3):499–508.
7. Solsona E, Iborra I, Ricós J V, Monrós JL, Dumont R, Almenar S. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: Biological and therapy implications. *J Urol*. 1996;155(3):895–900.
8. Sylvester RJ, Van Der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix 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(3):466–77.
9. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol*. 2010 Apr;57(4):595–606.
10. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011 Jan;27(1):3–10.
11. Draga ROP, Grimbergen MCM, Kok ET, Jonges TN, van Swol CFP, Bosch JLHR. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol*. 2010 Apr;57(4):655–60.
12. Ray ER, Chatterton K, Khan MS, Chandra A, Thomas K, Dasgupta P, et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guérin. *BJU Int*. 2010 Mar;105(6):789–94.
13. Chou R, Selph S, Buckley DI, Fu R, Griffin JC, Grusing S, et al. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2017 Mar;197(3 Pt 1):548–58.
14. Rolevich AI, Zhegalik AG, Mokhort AA, Minich AA, Vasilevich VY, Polyakov SL, et al. Results of a prospective randomized study assessing the efficacy of fluorescent cystoscopy-assisted transurethral resection and single instillation of doxorubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol*. 2017 May;35(5):745–52.
15. Losa A, Hurle R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol*. 2000 Jan;163(1):62–8.
16. Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol Off J Japanese Urol Assoc*. 2008 Apr;15(4):309–13.
17. Balar A V, Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Roumiguié M, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):919–30.

Kas İnvaziv Mesane Kansерlerinde Radikal Sistektomi Dışı Tedaviler

Rasim Güzel, Orhan Koca

Medistate Kavacık Hastanesi, İstanbul

Mesane kanseri (MK) erkeklerdeki en sık 7. kanserdir. Erkeklerde kadınlara nazaran yaklaşık 4 kat daha sık görülür. Etyolojisinde sigara, kimyasal maruziyeti, radyoterapi, metabolik hastalıklar, diyet, enfeksiyon ve genetik faktörler etkilidir. Tanı anında hastaların yaklaşık %25inde kasa invaze olarak gözlemlenir.

Yapılan evreleme sonucunda kasa invazyon tespit edilen lokalize hastalarda standart tedavi yaklaşımı radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonudur. Ancak organ koruyucu yöntemler diğer birçok kanser türünde olduğu gibi mesane kanserinde de güncelliğini korumaktadır. Üriner diversiyon gerektirmemesi, cinsel fonksiyonların korunması ve idrar kaçırma problemlerinin olmaması nedeni ile bu konuda araştırmalar devam etmektedir.

İleri yaş ve komorbiditesi olan kasa invaze mesane kanserli (KİMK) hastalarda, tedavi seçiminde komorbidite varlığına göre karar vermek yaşa göre karar vermektен daha iyi sonuçlar vermektedir. Radikal sistektomiye (RS) uygun olmayan veya kabul etmeyen hastalarda alternatif tedavi protokolleri uygulanmaktadır.

Mesane Koruyucu Yaklaşımlar

Holmang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada KİMK olgularının %60'tan fazlasının radikal sistektomi için uygun olmadığı gösterilmiştir (1). Bu durum farklı tedavi modalitelerinin araştırılmasını elzem kılmıştır. Ayrıca, hayat kalitesi, daha iyi fonksiyonel sonuçlar ve de doğal mesane fonksiyonlarının korunması gibi parametreler göz önünde bulundurulduğunda sistektomi dışı tedavilere olan ilgi artmaktadır.

Radikal sistektomi erkeklerde mesane, distal ureter, pelvik periton, uretra ve pelvik lenf nodlarının, kadınlarda ise ayrıca uterus, fallop tüpleri, overler ve ön vajinal duvarın topluca çıkarılmasını içerir. Radikal sistektominin 5 yıllık sağkalım sonuçlarına bakıldığında %54-68 arasında bir başarı görülmektedir (2). Bu cerrahide perioperatif mortalite %3, erken komplikasyon oranı da %28 olarak bildirilmiştir. Ayrıca tercih edilen üriner diversiyon tipine göre de farklı geç morbiditeler de olabilir. Bu komplikasyonlar asit baz dengesi bozuklukları, elektrolit anormallikleri, idrar yolu enfeksiyonu, üst üriner sistem hasarlanması, üreteral tıkanma, stoma daralması, anastomoz dar-

lığı, taş hastalığı, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) ihtiyacı, barsak anastomoz problemleri olabilir.

Farklı tedavi alternatiflerinin birlikte uygulanması ile organ korunması birçok kanserin tedavisinde uygulanan bir yöntemdir. Standart tedavi olmaması durumunda özellikle seçilmiş hastalarda organ korunması gözetilerek yapılan tedavilerde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Mesane kanserinde transüretal rezeksiyon (TUR), kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) tedavileri tekli olarak kullanılmış, ancak radikal sistektomi ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşük sağkalım oranları elde edilmiştir (3). Ancak bu her üç yöntemin kombine kullanımı sonucunda kabul edilebilir sağkalım oranları elde edilebilmiştir.

Parsiyel Sistektomi

Mesanenin kanserli alanın güvenli cerrahi sınır gözetilerek arkasındaki peritonla beraber tam kat geniş olarak çıkarılması durumudur. Cerrahi tekniğinin radikal sistektomiye kıyasla daha basit olması, diversiyon gerektirmemesi, potensin korunması, kontinansın devamı, vücut imajının bozulmaması gibi nedenlerden dolayı parsiyel sistektomi cazip görünmektedir. Ancak mesane kanserli olguların sadece %3-10'u parsiyel sistektominin (PS) şartlarını karşılayabilir (4). Klasik olarak tek ve mesanenin yeterli emniyet sahasının da tümörle eksize edilebilmesine olanak sağlayacak lokalizasyonda yerleşen ve CIS' in eşlik etmediği hastalar parsiyel sistektomiye adaydır. Yine bir diğer endikasyon ise hastanın radikal sistektomiyi kabul etmemesi ya da hastanın radikal bir cerrahiye tolere edemeyecek tıbbi risklerinin olmasıdır (5). Ayrıca lokalizasyon nedeniyle yeterli transüretal rezeksiyon yapılamayan yüzeysel mesane tümörü olguları ile divertikül içi tümör olguları da PS için aday olabilmekteler. Mesane kanseri tedavisinde nüks oranının yüksek olması ve cerrahi alana ekilim riski nedeni ile hekimler, PS operasyonunu uygulamaktan kaçınmaktadırlar. Parsiyel sistektomi sonrası lokal nüks oranları çalışmalarda %38-78 arasında değişmektedir (6). Ancak cinsel işlevlerin korunması, lenfadenektomi ve tam tümör eksizyonu ve sağlam cerrahi sınırlar oluşturulmasına imkan

sağlaması nedeni ile seçilmiş hastalarda ideal bir tedavi biçimi olabilmektedir. Yapılan retrospektif bir çalışmada hastalardan %78'inin T2, %22'sinin T3b tümörü olup %51 hastada rekürrens oluşmamıştır (7). Mesane kanseri tedavisinde PS sık uygulanan bir yöntem değildir. Özellikle de KT ile kombine edildiğinde, invaziv mesane tümürlü hastalardaki yerinin tam ortaya konabilmesi için, yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ülkemizde sosyokültürel problemler nedeniyle günlük pratikte bazı hastaları özellikle radikal sistektomi ve üriner diversiyona ikna etmekte sıkıntılar yaşanmaktadır. Bu hastalarda parsiyel sistektomi akılda tutulması gereken bir yöntemdir.

Brakiterapi

Mesane kanseri tedavisinde brakiterapi 20. yüzyılın ilk yarısında kullanılmaya başlanmıştır. Ancak teknik zorluklar nedeni ile popülaritesini yitirmiştir. Sonrasında özellikle 1980ler den sonra teknolojik gelişmeler ışığında tekrar popülarliğini kazanmaya başlamıştır. Brakiterapi, kombinasyon tedavisine bir alternatif olarak düşünülebilir. Ancak iyi seçilmiş hasta popülasyonunda ve deneyimli merkezlerde yapılabilir. Özellikle soliter ve 5 cm'den küçük, mesane duvarını aşmamış tümörlerde kabul edilebilir sonuçlar elde edilebilir (8). Son yıllarda mesane kanserinde manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan evreleme sonucunda daha doğru hasta seçimi yapılabilmektedir.

Brakiterapinin kabul edilmesindeki isteksizliğin bir nedeni, hastaların sadece küçük bir azınlığının bu tür bir tedavi için aday olduğuna inanılması olabilir. Neo-adjuvan kemoterapinin değerini değerlendiren EORTC/MRC çalışmasından bir tahmin yapılabilir (9). Çalışmaya alınan 976 hastanın 796'sı (%82) 5 cm'den küçük ve %92'si evre T2-T3 olarak raporlandırılmış. Yine MD Anderson Kanseri Merkezi'nin bir sistektomi serisinden yayınladığı yayında, tümörlerin %78'inin 5 cm'den küçük olduğu ve %63'ünün soliter olduğu bildirilmiştir (10). Bu bilgiler ışığında bakıldığında invaziv mesane kanserli hastaların önemli bir oranı brakiterapi ile mesane koruyucu bir yaklaşım için potansiyel adaylardır.

KİMK' li hastalarda, hastalığın lokal kontrolü %70-90 oranındadır. Yine 5 yıllık sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım oranları, güncel sistektomi serileri ile karşılaştırılabilir oranlardadır (11). Brakiterapi ile RS tedavisinin randomize olmayan karşılaştırmasının sınırlamalarına rağmen, bu durumun brakiterapi ile mesanenin korunmasının sağkalımı tehlikeye atmadığını ve bu nedenle radikal sistektomiye alternatif arayan hastalara önerilebileceğini göstermektedir (11).

Transüretal Rezeksiyon

Mesane tümörünün standart tedavisi tanı ve evreleme amaçlı yapılan transüretal rezeksiyon (TUR) ile başlar. Ancak bu hastada yapılan TUR ile düşük evreleme yapılabilir. Yalnızca TUR' un tedavi edici bir seçenek olabilmesi için tümörün yüzeysel kas tabakasını geçmemiş olması ve tekrar evreleme amaçlı biyopsiye artık tümör olmaması gerekir. Bu hasta grubunun yaklaşık yarısı tekrarlayan hastalık nedeni ile radikal sistektomiye gidecektir (12). Kas tutulumu olan mesane tümöründe sadece TUR-MT ile lokal kontrol oranı %20'yi aşmamaktadır. Bu nedenle KİMK tedavisinde tek başına TUR standart tedavi amacı ile önerilmemekle birlikte sistektomi için uygun olmayan, radikal cerrahiye kabul etmeyen veya mesane koruyucu yaklaşımın bir parçası olarak düşünülmelidir.

Radyoterapi

Çoklu tedavinin bir parçası olarak küratif amaçla veya yalnız başına palyatif amaçla yapılabilir. Hedef doku sadece mesanedir, pelvik alan ışınlanmasının yararı gösterilememiştir. Görüntü kılavuzluğunda yapılan radyoterapi neticesinde çevre dokuların daha az ışın alması sağlanır. Küratif doz 64-66 Gy' dir (13). Lenf nodu ışınlanması opsiyoneldir. Hasta komorbiditesi ve toksisitesi göz önünde bulundurulmalıdır. Lenf nodu pozitif hastalık için etraf doku kısıtlamaları göz önünde bulundurularak ulaşılabilir en yüksek dozda ışınlama yapılmalıdır. Radyoterapiye yanıtta tümör çapı, hidronefroz, CIS varlığı ve başlangıçtaki TUR'

un tam yapılmasının etkisi bulunmaktadır. Ek prognostik faktörler yaş ve tümör evresidir.

Modern teknikler ile birlikte tedavi başarısı artmıştır. RT alan hastalarda 2 yıllık sağkalım %42 iken KT+RT kombinasyonu için bu oran %50'lerin üzerine çıkmaktadır (14). Radyoterapi başarısı daha yüksek doz ve düşük evre ile ilişkilendirir. RT başarısı her ne kadar zamanla artsa da cerrahi veya kombinasyon tedavi düzeylerinde olmadığı bilinmelidir. Hasta seçiminde tedavi başarısını etkileyen faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Radyoterapi daha çok küratif amaçla tercih edilse de, kanama durdurma amacı ile yapılan palyatif tedavilerde de akılda tutulmalıdır.

Kemoterapi

Kemoterapi (KT) nadiren tek başına kür sağlamaktadır. Yine RT gibi seçilmiş hasta grubunda çoklu tedavinin bir parçası olarak küratif amaçla kullanılabilir. Başlangıçtaki tam TUR sonrası sisplatin bazlı KT ile tam yanıt oranı %8-26'dır. Neoadjuvan KT sonrasında yapılan sistektomilerin yaklaşık %10 unda T0 patoloji elde edilmesi göz önünde bulundurulduğunda tek başına yetersiz lokal kontrol sağladığı söylenebilir (15). KİMK bulunan 1538 hastanın dahil edildiği çalışmada TUR sonrası verilen KT ile 5 yıllık sağkalım sadece %36 olarak bildirilmiştir (29879397). Bu sonuç göz önünde bulundurulduğunda standart tedavi protokolleri içinde sunulmaması gereklidir.

Kombinasyon Tedaviler

Kombinasyon tedavisi TUR, RT ve KT' nin birlikte kullanımı esasına dayanır. Bu yaklaşımda TUR ve RT ile lokal tümör kontrolü hedeflenir. Sistemik olarak KT uygulanması ise tedavi başarısını arttırmak amacı ile uygulanır. Kemoterapi amacıyla genellikle gemstabin ve sisplatin kombinasyonu kullanılır. Bir yandan radyoterapi duyarlılığını artırırken diğer taraftan mikrometastazların yok edilmesi hedeflenir. Radikal sistektomiye kabul etmeyen veya komorbiditeler nedeniyle bu tedaviye uygun olmayan hastalara tedavi seçeneği olarak sunulabilir. Yapılabilecek geniş bir

TUR ile tedaviye başlanır. İlk TUR da komplet rezeksiyon yapılmış olsa bile ikincil TUR yapılması tedavi başarısını arttırmaktadır.

Kombinasyon tedavisi ile radikal sistektominin karşılaştırılabilir sonuçları elde edilebilir. Yanıt alınamayan hastalarda erken sistektomi göz önünde bulundurulmalıdır. Mesane koruyucu çoklu tedaviler için hasta seçimi önemlidir. Geniş CIS varlığı ve yetersiz mesane fonksiyonu bulunan hastalar bu tedavi seçeneği için uygun değildir. Kombinasyon tedavisinin uygulamasında mesanenin korunmasına karşın hastalık nüksü için risk taşır, izlem ve invaziv girişim gerektirebilir. Ancak sistektominin geciktirilmesi ile hastalarda lenf nodu tutulumunun %26'ya kadar arttığı bildirilmiştir (16).

Beş yıllık genel sağ kalım %36-74 iken kurtarma sistektomisi gerekliliği %10-15 arasındadır (17). Kombinasyon tedavisi sonrası nükslerin çoğu non-invazivdir ve konservatif olarak yönetilebilir. Kombinasyon ve RS 'i karşılaştıran randomize bir çalışma olmamakla birlikte karşılaştırılabilir sonuçlar mevcuttur. Kombinasyon tedavisi sonrası geç pelvik toksisite oranları anlamlı daha düşüktür ve hayat kalitesi ölçeği daha iyidir.

Genel anlamda kombinasyon tedavisinin radikal sistektomi ile karşılaştırılabilir sonuçları mevcuttur. Ancak hasta seçiminde dikkatli olunması gereklidir. Özellikle iyi bir mesane fonksiyonu bulunan hastalarda tek ve küçük tümörler, geniş CIS alanları ve hidronefrozu bulunmayan durumlarda mesane koruyucu yaklaşım tercih edilebilir.

Sonuç

Radikal sistektomi dışındaki tedavilerin tek başına kullanılması ile yapılan tedaviler lokal ve uzak kontrolü sağlamada yetersiz kalmıştır. Bu tedavilerin birlikte kullanımı ile uygun hasta seçimi yapıldığında radikal sistektomi ile kıyaslanabilir lokal kanser kontrolü ve sağkalım oranları elde edilmiştir. Mesane koruyucu yaklaşım ile tedavi sonrası daha iyi bir yaşam kalitesi hedeflenmiştir. Ancak nüks ihtimalinin yüksek olması nedeniyle belirli aralıklarla sistoskopik takip gerektiği akılda tutulmalıdır. Kombinasyon

tedavisi umut verici olmasına rağmen, diversiyon yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde, sistektomili hastalarda, hayat kalitesi eski sonuçlara göre daha iyi durumdadır.

KAYNAKLAR

1. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Johansson SL. Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol.* 1997 Aug;158(2):389-92. PMID: 9224309.
2. Merseburger AS, Kuczyk MA. The value of bladder-conserving strategies in muscle-invasive bladder carcinoma compared with radical surgery. *Curr Opin Urol.* 2007 Sep;17(5):358-62. doi: 10.1097/MOU.0b013e3282c4afa0. PMID: 17762631.
3. Efstathiou JA, Zietman AL, Kaufman DS, Heney NM, Coen JJ, Shipley WU. Bladder-sparing approaches to invasive disease. *World J Urol.* 2006 Nov;24(5):517-29. doi: 10.1007/s00345-006-0114-y. PMID: 17082940.
4. Sweeney P, Kursh ED, Resnick MI. Partial cystectomy. *Urol Clin North Am.* 1992 Nov;19(4):701-11. PMID: 1441027.
5. Laufer M. Transurethral resection and partial cystectomy for invasive bladder cancer. *Semin Urol Oncol.* 2000 Nov;18(4):296-9. PMID: 11101093.
6. Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, Dalbagni G, Sogani PC. Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J Urol.* 2004 Sep;172(3):878-81. doi: 10.1097/01.ju.0000135530.59860.7d. PMID: 15310988.
7. Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefker-Radtke A, Munsell MF, Grossman HB, Dinney CP. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol.* 2006 Jun;175(6):2058-62. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00322-3. PMID: 16697803.
8. Pos F, Horenblas S, Dom P, Moonen L, Bartelink H. Organ preservation in invasive bladder cancer: brachytherapy, an alternative to cystectomy and combined modality treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Mar 1;61(3):678-86. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.06.249. PMID: 15708245.
9. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet.* 1999 Aug 14;354(9178):533-40. Erratum in: *Lancet* 1999 Nov 6;354(9190):1650. PMID: 10470696.
10. 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 May 15;32(2):331-40. doi: 10.1016/0360-3016(95)00086-E. PMID: 7751174.
11. Pos F, Moonen L. Brachytherapy in the treatment of invasive bladder cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2005 Jan;15(1):49-54. doi: 10.1016/j.semradonc.2004.07.012. PMID: 15662607.
12. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 1;19(1):89-93. doi: 10.1200/JCO.2001.19.1.89. PMID: 11134199.
13. Korpics, M., Block, A.M., Altoos, B. et al. Maximizing survival in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing curative bladder-preserving radiotherapy: the impact

- of radiotherapy dose escalation. *J Radiat Oncol* 6, 387–395 (2017).
14. Korpics MC, Block AM, Martin B, Hentz C, Gaynor ER, Henry E, Harkenrider MM, Solanki AA. Concurrent chemotherapy is associated with improved survival in elderly patients with bladder cancer undergoing radiotherapy. *Cancer*. 2017 Sep 15;123(18):3524-3531. doi: 10.1002/cncr.30719. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28581675.
 15. Zietman AL, Grocela J, Zehr E, Kaufman DS, Young RH, Althausen AF, Heney NM, Shipley WU. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology*. 2001 Sep;58(3):380-5. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01219-5. PMID: 11549485.
 16. Cathomas R, Lorch A, Bruins HM, Compérat EM, Cowan NC, Efstathiou JA, Fietkau R, Gakis G, Hernández V, Espinós EL, Neuzillet Y, Ribal MJ, Rouanne M, Thalmann GN, van der Heijden AG, Veskimäe E, Alfred Witjes J, Milowsky MI; EAU Muscle-invasive, Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Metastatic Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*. 2022 Jan;81(1):95-103. doi: 10.1016/j.eururo.2021.09.026. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34742583.
 17. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, Niemierko A, Drumm M, Heney NM, Michaelson MD, Lee RJ, Saylor PJ, Wszolek MF, Feldman AS, Dahl DM, Zietman AL, Efstathiou JA. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol*. 2017 Jun;71(6):952-960. doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.020. PMID: 28081860.

Üriner Diversiyon Metodlarının Uzun Dönem Karşılaştırılması

Halil Demirçakan¹, Cüneyt Özden²

¹Konya Çumra Devlet Hastanesi

²Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

Üriner Diversiyon Kimlere Yapılır?

Mesane kanseri Dünya genelinde her iki cinsiyette de en sık görülen 10. kanser türüdür (1,2). Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde en sık teşhis edilen 4. kanserdir (3). Üriner diversiyon (ÜD), en sık kas invaziv mesane tümörlerinde, yüksek progresyon riski olan kas invaziv olmayan mesane tümörlerinde ve bazı benign patolojilere (nörojenik mesane, radyasyon sistiti, interstisyel sistit ve tekrarlayan fistül defektleri) yönelik yapılan sistektomi sırasında uygulanmaktadır (4,5,6). Radikal sistektominin (RC), öncelikle mesanenin çıkarılmasından sonra gerekli olan üriner rekonstrüksiyon nedeniyle karmaşık ve morbid bir prosedür olduğu iyi bilinmektedir (7). Üriner diversiyon, RC'den sonraki ikinci önemli adımdır. Renal fonksiyonları korumak ve hastanın yaşam kalitesini artırmak ÜD'deki temel amaçtır.

Birkaç çalışma, farklı tipte ÜD'li hasta kohortlarında cinsel işlev, üriner kontinans ve vücut imajı gibi Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesinin (HRQoL) belirli yönlerini karşılaştırmıştır. Bununla birlikte, ameliyat öncesi tümör evresinin, fonksiyonel ve sosyo-eko-

nomik durumun ve primer cerrahiye kadar geçen zaman aralığının etkisini değerlendiren daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (8).

Üriner Diversiyonda Hasta Seçimi

Uygulanan diversiyon tipine bağlı olarak ameliyat sonrası kısa ve uzun dönemde bazı komplikasyonlar görülebilir. Bu nedenle radikal sistektomi sonrası seçilen üriner diversiyon tipi önemlidir. Hastaların üriner diversiyon tipi hakkında iyi bilgilendirilmiş bir karar vermelerini sağlamak, seçilen yöntemden bağımsız olarak ameliyat sonrası daha az karar pişmanlığı ile ilişkilidir (9).

Öncelikle ideal bir üriner rezervuarın depolama fazında düşük basınçta olması, fonksiyonel idrar depolama kapasitesinin yeterli olması, tam kontinans sağlanması, işemenin kontrollü olarak yapılabilmesi ve rezervuar duvarından üriner metabolitlerin absorbe edilmemesi gerekir (10,11).

Birkaç üriner diversiyon tekniği tanımlanmış olmasına rağmen, temel olarak 3 tip rekonstrüksiyon vardır: ileal konduit (İK) ve kontinan poş (CP) ve ortotopik yeni mesane (NB).

Uygulanacak ideal ve doğru diversiyon tipi çeşitli faktörlere bağlı olarak belirlenir. Üriner diversiyon tipinin belirlenmesi genellikle tümörün lokal nüks riski ile ilgili bazı onkolojik özellikleri, uzun vadeli fonksiyonel sonuçlar ve cerrahın tecrübesi temelinde gerçekleştirilir. Prosedürden kaynaklanan komplikasyon riskinin ve potansiyel morbiditenin algılanması, daha fazla risk altındaki hastalarda daha basit tekniklerin tercih edilmesine olanak sağlar (12). Yaş, komorbidite, kardiyo-pulmoner fonksiyon, kognitif fonksiyon, hastanın sosyal desteği ve tercihi, üriner diversiyon tipini seçerken dikkate alınması gereken diğer önemli faktörlerdir (13).

Kontinan üriner diversiyon uygulanan hastalar, diversiyonları hakkında bilgi edinmek ve diversiyonlarını manipüle etmede manuel olarak becerikli olmak için motive edilmelidir. Daha karmaşık ÜD teknikleri için bazı kontrendikasyonlar vardır; hastanın fonksiyonel kapasitesini kısıtlayan nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar, sınırlı yaşam beklentisi, ciddi derecede bozulmuş karaciğer veya böbrek fonksiyonu, ürotelyal karsinom pozitif cerrahi sınırlar. NB'ye özgü rölatif kontrendikasyonlar ise ameliyat öncesi yüksek doz radyoterapi öyküsü, kompleks üretral striktür hastalığı ve üretral sfinkter ile ilişkili ciddi inkontinanstır (14).

Günümüzde en sık uygulanan ÜD tekniği İK veya NB'dir (15). 1940'larda uygulanmaya başlanmasından bu yana İK, muhtemelen cerrahi basitliği ve CP ve NB'ye kıyasla daha düşük komplikasyon oranı nedeniyle en yaygın ÜD tipi olmuştur (16). Şu anda İK'ler en yaygın ÜD iken, NB teknik karmaşıklığı nedeniyle öncelikle deneyimli merkezlerde gerçekleştirilir (17). Bununla birlikte, cerrahi teknik ve postoperatif bakımındaki gelişmeler göz önüne alındığında, kontinan diversiyonlar popülerlik kazanmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde sistektomi yapılan 112.214 hastanın değerlendirildiği popülasyon temelli bir çalışmada bu hastaların %92'sinde inkontinan İK, %8'inde kontinan NB tercih edildiği gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada üriner diversiyon tiplerinden İK, NB ve kontinan kutanöz diversiyonların sırasıyla %42.2, %38.0, %10.4 oranında kullanıldığını bildirmiştir (18).

ÜD tipi uzun dönem onkolojik sonucu etkilemeye de hangi ÜD tipinin en iyi genel yaşam kalitesini sağladığı bilinmemektedir (11).

Üriner Diversiyon Tipleri

İleal kondüit: En eski, en basit ve en sık uygulanan tekniktir. Tüm yeni ÜD'ler ile karşılaştırıldığında standart olmaya devam etmektedir. Nispeten kolay olması ve daha kısa ameliyat süresi nedeniyle, ameliyat sonrası komplikasyonları ve yeniden ameliyat ihtiyacını en aza indirmek amacıyla sıklıkla önemli tıbbi sorunları olan hastalarda uygulanır. İleoçekal bileşkedeki terminal 10 ila 15 cm ileum tipik olarak safra tuzları, vitamin B12 ve yağda çözünen vitaminlerin yeterli emilimini sağlamak için korunur. İleum segmenti, karın duvarından bir stoma şeklinde dışarı çıkarılır ve etrafına idrarın sürekli olarak akması için bir torba ile sabitlenir, bu da hastanın vücut imajını etkiler (19).

İleal kondüit, iyi bilinen ve öngörülebilir sonuçları olan bir seçenektir. Bununla birlikte, hastaların %48'inde İYE, piyelonefrit, üreteroileal sızıntı ve stenoz gibi erken komplikasyonlar gelişir (20). Uzun süreli takip çalışmalarında ana komplikasyonlar, hastaların %24'ünde stoma komplikasyonları ve %30'unda üst üriner sistemin fonksiyonel ve/veya morfolojik değişikliklerdir (20,21).

En az beş yıl (medyan takip süresi 98 ay) takip edilen 131 hastadan oluşan Bern serisinde daha uzun takip sonucunda komplikasyonlarda artış görüldü. Beş yılda görülen komplikasyonlar %45 iken, 15 yılda bu oran %94 olarak tespit edilmiştir. Hastaların %50'sinde üriner sistem değişiklikleri, %38 'inde ürolithiazis tespit edilmiştir (22).

Ortotopik Neoblader: Son on yılda NB, uygun şekilde seçilmiş hastalarda benzer onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarla hem erkeklerde hem de kadınlarda tercih edilen üriner diversiyon çeşidi olarak yaygın bir popülerlik kazanmıştır (23).

Temel ilke, üriner depolama için detübüleri ze barsak segmentlerinden küresel bir poş oluşturulmasıdır. Üreterler keseye anastomoz edilir

ve daha sonra bir foley kateteri üzerinden doğal üretraya anastomoz edilir. Bu, esasen karın duvarı stoması ve torba ihtiyacını ortadan kaldırır ve dolayısıyla vücut imajını korunur. Üriner kontinans için doğal sfinkter mekanizması korunmaya çalışılır (24). Üretraya anastomoz yapan rezervuarın boşaltılması, abdominal ıkmama, intestinal peristaltizm ve sfinkter gevşemesi gerektirir. Hastaların %22'sine varan oranda erken ve geç morbidite bildirilmiştir (25,26).

Üretrada veya üretral diseksiyon düzeyinde tümörü olan hastalara ortotopik mesane diversiyonu önerilmemelidir (27).

Uzun vadeli komplikasyonlar arasında diüurnal (%8-10) ve noktüurnal inkontinans (%20-30), üreterointestinal stenoz (%3-18), üriner retansiyon (%4-12), üretral rekürrens (%1.5-7), metabolik bozukluklar ve vitamin B12 eksikliği yer alır (28).

Kontinan kutanöz diversiyon: İdrarın dışarı akmasını önlemek için keseyi cilde bağlayan konik bir aperistaltik barsak veya apendiks segmenti ile üriner depolama için detübülerize hale getirilmiş bağırsak segmentlerinden yapılmış bir kese oluşturmaya dayanır. Bu, hem rezervuarı boşaltmak hem de mukusu yıkamak için stomadan aralıklı temiz kendi kendine kateterizasyon gerektirir. Genellikle stomal aparat gerekmez.

Üriner Diversiyon Komplikasyonları

Yaşam boyu süren postoperatif komplikasyonlar herhangi bir üriner diversiyon tipinde daha yaygın olabilir. Komplikasyonlar; bağırsak segmentinin rezorbsiyon kapasitesinden kaynaklanan metabolik komplikasyonlar, depolama hacmini ve diversiyon kompliyansını etkileyen nöromekanik komplikasyonlar ve ameliyat sonrası morbidite ile sonuçlanan teknik-cerrahi komplikasyonlar olarak üç geniş gruba ayrılabilir (29).

Sistektomi ve üriner diversiyonun cerrahi komplikasyonları, tek tip bir derecelendirme sistemi kullanılarak bildirilmelidir. Şu anda sistektomi için en iyi uyarlanmış derecelendirme sistemi Clavien derecelendirme sistemidir (27).

Ortotopik yeni mesane veya İK diversiyon sonrası onkolojik sonuçlar, lokal veya uzak metastaz nüksü açısından benzerdir, ancak sekonder üretral tümörler, NB li hastalarda, İK veya kontinent kutanöz diversiyonlu hastalara kıyasla daha az yaygın görülmektedir (30).

Üriner diversiyon sonrası komplikasyonlar erken, orta dönem ve geç dönem olarak sınıflandırılabilir.

Erken dönem komplikasyonlar (<30 gün)

En sık görülen erken minör komplikasyonlar ateş, pnömoni, yüzeysel yara ayrılması, kan transfüzyonu, ileus ve idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olarak görülürken, en sık görülen erken majör komplikasyonlar ise yeniden ameliyat gerektiren bağırsak anastomoz kaçağı, ürosepsis, eviserasyon nedeniyle yeniden laparotomi ve pulmoner enfeksiyondur. Yapılan bir çalışmada minör ve majör kısa vadeli komplikasyonlar İK'ler ve NB'ler ile benzer oranlarda meydana geldi. Pulmoner sistem (dispne ve enfeksiyon) ve yara yeri ile ilgili komplikasyonlar İK'lerde NB'lere göre önemli ölçüde daha sık meydana geldiği görüldü (31).

Bir başka çalışmada ise, RC sonrası ilk 30 gün içerisinde %8,3 yeniden yatış oranı olduğu gösterildi. NB uygulanan hastalarda İK'ye kıyasla 30 gün içinde planlanmamış yeniden hastaneye yatış olasılığı daha yüksekti (%10,3,%8,1). Bunda, düşük medyan hasta yaşı (69 yıl), düşük komorbidite insidansı (%31), RC uygulayan merkezlerin %56'sının akademik olması etken olarak gösterildi. Akademik olmayan bir merkezde gerçekleştirilen cerrahi, yeniden yatışın bağımsız bir öngördürücüsüydü. Yine NB hastalarının İK hastalarına göre 30 günlük mortalite olasılığı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşüktü (32). Bu durumun İK yapılan hastaların daha yaşlı olması, daha fazla komorbiditeye sahip olması ve daha ileri hastalık ile başvurularının sonucu olduğu belirtildi.

Erken postoperatif dönemde görülen metabolik asidoz NB olan hastada işeme sonrası rezidü miktarının fazla oluşuna, üriner enfeksiyon varlığına ve azalmış renal fonksiyona bağlı olarak görülebilir (33).

Orta dönem komplikasyonlar (30-90 gün)

Her iki diversiyon tipinde de daha çok genitoüriner kaynaklı komplikasyonlar görülürken en yaygın olanı İYE'ydi. Her iki grupta da en sık görülen minör komplikasyonlar gastrointestinal komplikasyonlar, İK grubunda ise herniasyon ve stoma sorunlarıydı. Her iki grupta da en sık görülen majör komplikasyonlar üreteral stentleme veya nefrostomi tüpü yerleştirilmesini gerektiren üst üriner sistem (ÜÜS) tıkanıklıkları ve tekrar ameliyat gerektiren fistüllerdi. Total gastrointestinal, genitoüriner ve yara komplikasyonları ve herniasyonlar NB'lerde İK'lerden daha yaygındı (31).

Geç dönem komplikasyonlar (<90 gün)

Genel olarak, uzun vadeli minör komplikasyonlar NB ve İK yapılan hastalarda benzer oranlarda meydana gelir. Yapılan bir çalışmada, İYE her iki grupta da en sık görülen minör komplikasyon olarak bildirilmiştir. İshal gibi gastrointestinal komplikasyonların NB'lerde İK'lerden daha yaygın olduğu gösterilirken; majör uzun vadeli komplikasyonların NB'lerde İK'lere göre daha sık meydana geldiği ve 3 ay sonra ÜÜS tıkanıklıklarına bağlı olarak her iki grupta da majör komplikasyonlar arttığı bildirilmiştir (31).

NB'ler, işeme sonrası yüksek rezidüel idrar hacmi veya işeme güçlüğü nedeniyle üretral dilatasyon gerektiren neovezikouretral anastomoz darlığına (%5.6) yatkındır. Üreterolitiazis oranları uzun dönemde iki grup için benzerdir. Toplam herniasyon oranları arasında benzer olmasına rağmen gruplarda insizyonel herniler, NB'lerde İK'lere göre önemli ölçüde daha sık meydana gelmişken ($P=0.022$), İK'ler parastomal hernilere eğilimliydi (31).

Diğer bir sistematik derlemede ise, NB uygulanan hastalara kıyasla IC olan hastalarda yeniden ameliyat oranı ve postoperatif morbidite insidansının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Clavien-Dindo 1-2 (minör) komplikasyonları olan hastaların alt grup analizi İK uygulanan hastaların NB üriner diversiyonu uygulananlara göre minör komplikasyon

yaşama olasılığının daha düşük olduğunu gösterdi, bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine Clavien-Dindo 3-5 (majör) komplikasyonlarından muzdarip olanların alt grup analizi, İK olan hastaların, NB olanlara göre majör bir komplikasyondan önemli ölçüde daha fazla muzdarip olduğunu gösterdi (34).

İYE insidansı ve üreter darlığı insidansı, İK olan hastalarda NB olan hastalara göre anlamlı olarak daha azdı. Potansiyel olarak NB'li hastalar sıklıkla kendi kendine kateterizasyona ihtiyaç duyar ve ilişkili bakteriyel inokülasyon riski vardır. İleal conduit uygulanan hastalarda hidronefroza sahip olma olasılığının NB olanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Mukus üretimi, metabolik değişiklik insidansı ve üriner taş insidansı ise IC hastalarda NB hastalardan daha azdır. İleal conduit uygulanan hastaların NB uygulananlara göre aktif reflü riskinin daha düşük olduğunu göstermektedir. NB olan hastalarda İK yapılanlara göre üreteroileal darlık riskinin, muhtemelen üreterointestinal sistemde bir anti-reflü mekanizmasının kullanılmasına bağlı olarak, önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir (34).

Bu sistematik derleme ve meta-analiz, NB nin artmış post-operatif morbidite riski ile ilişkili olduğuna dair yaygın olarak kabul edilen algıyı desteklemektedir. Ancak bunun nedeni çok faktörlü olabilir. Nitekim bu derlemede, NB'nin İK'e göre daha düşük oranda majör (Clavien-Dindo 3-5) komplikasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, hangi tür diversiyonun daha üstün olduğu konusunda kesin bir sonuca varmak için daha büyük kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. İK üriner diversiyonu olan hastalardaki mortalite oranı, NB uygulanan hastalardan önemli ölçüde daha yüksektir. Bununla birlikte, İK uygulanan hastalar daha yaşlı olma ve daha yüksek dereceli tümörlere sahip olma eğilimindedir, bu da diversiyon türünden bağımsız olarak ölüm riskini artırabilmektedir (34).

Metabolik komplikasyonlar tercih edilen gastrointestinal segmente göre farklılık gösterir. İleum ya da kolon kullanımında görülen hiperkloremik metabolik asidoz, bağırsak malabsorpsiyonu ve idrarla

bağırsak mukozasının temasına bağlıdır ve kontinan diversiyonlarda daha sık görülür. Metabolik asidoz İK'de <%15, kontinan diversiyonda ise <50 oranında görülmektedir (35).

Diğer bir çalışmada 90 gün içindeki ölüm oranı; İK için %7,1, NB için %1,9 olarak bildirilse de, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (32).

Ortotopik mesane yapılan hastalarda bir başka tartışma konusu ise diüurnal ve nokturnal inkontinanstır. Günlük ped kullanmak zorunda kalan bu hastalar, ortotopik mesanenin istemli miksiyon avantajından faydalanamamaktadır. Bu durumun cinsiyetler arasında farklı olduğu bilinmektedir. Diüurnal kontinan erkek ve kadın hastaların oranı sırasıyla % 90 ve % 77 iken nokturnal kontinans oranı erkeklerde % 80 kadınlarda % 61 olarak bildirilmiştir (20).

Hayat kalitesi çalışmalarında ise ortotopik neobladder ile hayat kalitesinin kontinan olmayan diversiyonlardan daha iyi olduğu saptanmıştır (34,36,37). Ancak hayat kalitesi çalışmalarındaki en büyük sorun ortotopik neobladder hastalarının daha genç oluşu ve bu çalışmaların prospektif ve iyi yapılandırılmış çalışmalar olmamasıdır. Eldeki veriler yetersiz olsa da NB ile hayat kalitesinin daha iyi olduğu düşünülmektedir. NB ile normal vücut imajının korunması önemli bir etkidir (36,37).

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.)
2. Poli G, Brancorsini S, Cochetti G, et al. Expression of inflammation-related genes in bladder cancer and their association with cytokeratin 20 messenger RNA. *Urol Oncol* 2015;33:505.e1-7.)
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: Cancer J Clin*. 2020;70:7-30.
4. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol*. 2020.
5. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, et al. European Association of Urology. EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014;65:778-92.
6. Urinary Diversion: Core Curriculum 2021 Author links open overlay panel Colin D.Sperling¹ Daniel J.Lee¹ SandeepAggarwal²
7. Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M, Rischmann P, Sarramon J, Schulman C (2001) Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. *Eur Urol* 39(1):79-84.
8. Yang, L.S., et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Surg Oncol*, 2016. 25: 281. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27566035/>
9. Check, D.K., et al. Decision Regret Related to Urinary Diversion Choice among Patients Treated with Cystectomy. *J Urol*, 2020. 203: 159.
10. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol* 2010;184:990-994.
11. Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer options, patient selection and outcomes. *BJU Int* 2014;113:11-23.
12. Hautmann RE, Abol-Enein H, Davidsson T, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: urinary diversion. *Eur Urol* 2013; 63: 67-80.
13. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol*. 2020.
14. Hautmann, R.E., et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*, 2006. 24: 305.
15. Almassi N, Bochner BH. Ileal conduit or orthotopic neobladder: selection and contemporary patterns of use. *Curr Opin Urol*. 2020;30:415-420.
16. Gore JL, Saigal CS, Hanley JM, Schonlau M, Litwin MS (2006) Variations in reconstruction after radical cystectomy. *Cancer* 107(4):729-737.
17. Renzo C, Richard N. Ileal conduit as the standard for urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2010;9:736-44.
18. Hautmann RE, Abol-Enein H, Davidsson T, Gudjonsson S, Hautmann SH, Holm HV et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: urinary diversion. *Eur Urol* 2013; 63:67-70
19. Turnbull RB Jr: Intestinal stomas. *Surg Clin North Am* 38:1361-1372, 1958
20. Nieuwenhuijzen, J.A., et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol*, 2008. 53: 834.
21. Neal, D.E. Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985. 290: 1695/
22. Long-term outcome of ileal conduit diversion Stephen Madersbacher¹, Jochen Schmidt, Johannes M Eberle, Harriet C Thoeny, Fiona Burkhard, Werner Hochreiter, Urs E Studer
23. Parekh DJ, Gilbert WB, Smith JA Jr: Functional lower urinary tract voiding outcomes after cystectomy and orthotopic neobladder. *J Urol* 163:56-58, 2000) / (Hautmann RE: Urinary diversion: Ileal conduit to neobladder. *J Urol* 169:834-842, 2003
24. Ali-el-Dein B, el-Sobky E, Hohenfellner M, et al: Orthotopic bladder substitution in women: Functional evaluation. *J Urol* 161:1875-1880, 1999
25. Stein, J.P., et al. The orthotopic T pouch ileal neobladder: experience with 209 patients. *J Urol*, 2004. 172: 584.
26. Abol-Enein, H., et al. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *J Urol*, 2001. 165: 1427.
27. Guideline 2022

28. Yossepowitch, O., *et al.* Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol*, 2003. 169: 177.
29. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, *et al.* *Campbell-Walsh urology*. Philadelphia, PA: Elsevier 2016.
30. Gerharz, E.W., *et al.* Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int*, 2003. 91: 143.
31. Demaegd L, Albersen M, Muilwijk T, Milenkovic U, Moris L, Everaerts W., *et al.* Comparison of postoperative complications of ileal conduits versus orthotopic neobladders. *Transl Androl Urol*. 2020 Dec;9(6):2541-2554. doi: 10.21037/tau-20-713. PMID: 33457228; PMCID: PMC7807350.
32. Nahar B, Koru-Sengul T, Miao F, Prakash NS, Venkatramani V, Gauri A., *et al.* Comparison of readmission and short-term mortality rates between different types of urinary diversion in patients undergoing radical cystectomy. *World J Urol*. 2018 Mar;36(3):393-399. doi: 10.1007/s00345-017-2140-3. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29230495.
33. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW., *et al.* Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012 Aug;62(2):290-302. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.008. Epub 2012 May 12. PMID: 22609313.
34. Browne E, Lawrentschuk N, Jack GS, Davis NF. A systematic review and meta-analysis of the long-term outcomes of ileal conduit and orthotopic neobladder urinary diversion. *Can Urol Assoc J*. 2021 Jan;15(1):E48-E57. doi: 10.5489/cuaj.6466. PMID: 32701445; PMCID: PMC7769520.
35. Mills RD, Studer UE, Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol* 1999;161:1057-1066
36. Gerharz EW, Månsson A, Hunt S, *et al.* Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. *J Urol* 2005;174:1729-1736
37. Porter MP, Penson DF. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. *J Urol* 2005;173:1318-1322.

Metastatik Kasa İnvaze Mesane Kanserlerinde Cerrahi Tedavi

Mustafa Dinçkal, Bülent Semerci

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Mesane kanseri dünya genelinde en sık teşhis edilen onuncu kanserdir ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir[1]. Mesane kanseri hastalarının yaklaşık %25'i kasa invaze mesane kanseri (KİMK) veya metastatik hastalığa sahiptirler[2]. Günümüzde lokalize KİMK'de yaklaşık %60'lık genel sağkalım oranına sahip olan radikal sistektomi ile birlikte yapılan genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu altın standart tedavi yöntemidir[3]. Hastaların %5 ile %15'i tanı anında rezeke edilemeyen veya metastatik hastalıkla başvurur[4]. Mümkün olduğunda, birincil veya ikincil metastatik kanseri olan tüm hastalar için, sistemik platin bazlı kombinasyon kemoterapisi standart tedavidir[2]. Platin bazlı kemoterapi için ilk yanıt oranları %40-70 arasında değişmekle birlikte uzun dönem sağkalımı 5 yıl içinde %15'ten azdır[5, 6]. Ayrıca hastaların neredeyse yarısı böbrek yetmezliği ve diğer komorbid durumlar nedeniyle bu rejimi alamamaktadır.

Primer tümörün veya metastazlarının cerrahi olarak çıkarılması, daha iyi sağkalım avantajı ve/veya yaşam kalitesi sağlaması adına çeşitli maligniteler-

de multimodal yaklaşımın bir parçasıdır. Bu kavram, testis ve böbrek tümörleri gibi kabul görmüş anti-telerden yakın zamanda prostat kanserinde de ele alınmaya başlanarak ürolojide giderek düşünölmeye başlanmıştır[7, 8]. Bununla birlikte, deneyimin çoğu retrospektif kontrolsüz çalışmalardan elde edildiğinden, metastatik ürotelyal karsinomda cerrahinin rolü henüz belirlenememiştir[2]. Bu konuyla ilgili herhangi bir prospektif randomize çalışma yayımlanmamıştır. Bu nedenle, metastatik hastalıkta primer tümörün cerrahi olarak çıkarılmasının ve metastazektominin kanıta dayalı potansiyel onkolojik faydasını daha iyi tanımlamaya ihtiyaç vardır. Bu derlemede metastatik KİMK'de cerrahinin rolüne ilişkin literatürü gözden geçirip sunmayı amaçladık.

Lenf nodu metastazı olan hastalarda cerrahi tedavi

Klinik lenf nodu pozitif KİMK hastalarının tedavisinde sistemik platin bazlı indüksiyon kemoterapisi düşünölmür. Bu hastalarda visseral metastaz olmasa bile 5 yıllık genel sağkalım oranı %20'den azdır[9]. İzole

klirik lenf nodu metastazı olan KİMK hastalarında mevcut kanıtlar, radikal sistektomi ve perioperatif kemoterapiyi (esas olarak indüksiyon kemoterapisi) içeren multimodal tedavinin tercih edilen tedavi yaklaşımı olarak popülerlik kazandığını göstermektedir[10]. Literatürde sistemik platin bazlı indüksiyon tedavisine tam veya önemli derecede yanıt alınan hastalarda radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonunu tamamlayıcı tedavi olarak değerlendirilen çalışmalar mevcuttur.

Yayımlanan en geniş serilerden biri olan indüksiyon kemoterapisi alan 304 hastanın verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada lenf nodu ve mesane spesmenlerinin kombine değerlendirilmesinde patolojik tam yanıt oranı %14,5 olarak bulunmuştur[11]. Bu oran neoadjuvan kemoterapi serilerinde belirtilen %23-38 oranından daha düşük olup bu çalışmalar klinik lenf nodu pozitif (cN1-3) hastaları içermemektedir[12, 13]. Lenf nodunda tam patolojik yanıt (pN0), çıkarılan lenf nodu sayısı (≥ 15), negatif cerrahi sınır ve sisplatin bazlı kombinasyon tedavisi bağımsız olarak daha iyi genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte cN1 ve cN2-3 hastalar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Klinik olarak lenf nodu pozitif olup platin bazlı kombinasyon kemoterapisi ve/veya radikal sistektomi uygulanan hastaları değerlendiren bir çalışmada, kemoterapi ile birlikte radikal sistektominin kombine edilmesi, tek başına cerrahiye göre daha iyi sonuçlarla ilişkili bulunmuştur[14]. 5 yıllık genel sağkalım, preoperatif kemoterapi ve radikal sistektomi, radikal sistektomi ve adjuvan kemoterapi ve tek başına radikal sistektomi için sırasıyla %31, %26 ve %19 olarak saptanmıştır.

Luca Afferi ve ark. indüksiyon veya adjuvan kemoterapi ile birlikte veya bunlar olmadan radikal sistektomi ve bilateral lenf nodu diseksiyonu ile tedavi edilen klinik lenf nodu pozitif (cN1-3) ve uzak organ metastazı olmayan (cM0) 639 mesane kanseri hastasının verilerini retrospektif olarak incelediler[15]. İndüksiyon kemoterapisi sonrası radikal sistektomi yapılan grupta diğer iki gruba göre; cerrahi sınır po-

zitifliği, lenfovasküler invazyon ve pozitif lenf nodu sayısı daha düşük oranda bulunmuştur. Ortanca takip süresi 25 ay olan bu çalışmada, genel mortalite oranı yalnızca cerrahi geçiren, cerrahi+adjuvan kemoterapi alan ve indüksiyon kemoterapisi+cerrahi geçiren hastalarda sırasıyla %50,6, %53,3 ve %44 olarak saptanmıştır. Klinik lenf nodu pozitif (cN+) hastalarda indüksiyon kemoterapisi+cerrahi geçiren hastaların genel sağkalımı tek başına cerrahi geçirenlere göre daha uzun bulunmuştur (%50 vs %35, $p=0.004$). Ancak hem klinik lenf nodu pozitif (cN+) hem de patolojik lenf nodu pozitif (pN+) hastalarda 5 yıllık genel sağkalım cerrahi+adjuvan kemoterapi alan grupta, indüksiyon kemoterapisi+cerrahi geçiren ve yalnızca cerrahi geçiren hastalardan daha uzun saptanmıştır (%40 vs %28 vs %23, $p=0.002$).

Literatürdeki çalışmalar tedavi protokolleri açısından birtakım farklılıklar gösterdiğinden sonuçları dikkatli yorumlanmalıdır. Ayrıca klinik lenf nodu pozitif hastalar (cN+) ile patolojik lenf nodu pozitif (pN+) hastaların sağkalım avantajları farklılık gösterdiğinden bu konuyla ilgili randomize kontrollü prospektif çalışmaların sonuçları beklenmelidir. Bununla birlikte iyi seçilmiş hastalarda platin bazlı kombinasyon kemoterapisine tam veya majör yanıtta sonra cerrahinin faydası olabilmektedir.

Uzak metastazı olan hastalarda sitoredüktif radikal sistektominin rolü

Sitoredüktif cerrahi, renal hücreli karsinomda uygun hastalarda standart tedavi yaklaşımı[16] olmakla birlikte günümüzde metastatik KİMK'de radikal sistektomi ya da radyoterapi gibi lokal tedavi seçenekleri standart tedavi yaklaşımının bir parçası değildir. Ancak sitoredüktif radikal sistektomi, düşük metastaz yüklü hastalarda araştırılmaktadır[17].

Seisen T ve ark. yaptığı bir çalışmada metastatik KİMK için çok ajanlı sistemik kombinasyon kemoterapisi alan 3753 hastada lokal tedavinin sonuçları incelenmiştir[18]. Çalışmada suprarejyonel lenf nodu yanı sıra visseral ya da kemik metastazı olan hastalar araştırılmıştır. 297 (%7,9) hasta yüksek yo-

ğunluklu lokal tedavi (radikal sistektomi veya 50 Gy radyoterpi) ile sistemik kombinasyon kemoterapisi ve geri kalanı konservatif tedavi (tedavi yok, <50 Gy radyoterapi veya transüretral rezeksiyon) almıştır. Sistemik tedaviye ek olarak lokal tedavi alanların, lokal tedavi almayan gruba göre daha iyi sağkalım avantajına sahip olduğu gösterilmiştir (14,92ay vs 9,95ay, p<0.001). Moschini M ve ark. yaptığı bir başka çalışmada da benzer şekilde multimodal rejimin bir parçası olarak sitoredüktif cerrahi, metastatik KİMK'li hastalarda konservatif tedavilere kıyasla önemli sağkalım avantajı ile ilişkilendirilmiştir[19]. Sistemik tedaviden sonra lokal tedavi yapıldığında (konsolidatif strateji) genel sağkalım daha iyi bulunmuştur. Bugüne kadar hiçbir çalışma, sitoredüktif radikal sistektominin visseral metastazı olan hastalardaki etkisini özel olarak incelememiştir.

Metastazektomi

Primer tümörün ve metastazlarının cerrahi rezeksiyonu, kolorektal karsinom ve renal hücreli karsinom gibi diğer malignitelerde iyileştirilmiş sağkalım ile ilişkili bulunmuştur[20, 21]. Metastatik KİMK'li hastalarda metastazektominin sağkalım üzerine etkisi araştırılmaktadır. Bir meta-analizde, cerrahi olmayan tedaviye kıyasla metastazektominin daha iyi genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur[22]. Ancak meta-analizde incelenen çalışmaların %90'dan fazlası retrospektif olması nedeniyle bu kanıtın kalitesi sınırlıdır. Literatür, daha düşük tümör yükü, visseral metastaz olmaması, perioperatif kemoterapi kullanımı ve kemoterapiye hasta yanıtının metastazektomiye olumlu yanıtın göstergesi olduğunu öne sürmektedir[4].

Oligometastatik mesane kanseri rekürrensi olan hastalarda metastazektominin uygulanabilir bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir[23]. Hepatik metastazlar, 8 mm'den büyük pulmoner lezyonlar ve mesane kanseri ile üst üriner sistemin birlikte tutulumu, metastazektomi sonrası genel sağkalım için kötü prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Bu nedenle, metastazektomi yapılarak kanser kontrolü sadece seçilmiş vakalarda denenmelidir[23].

Amerika Ulusal Kanser Veritabanı kullanılarak yapılan eşleştirilmiş kohortta, metastazektomi yapılan hastalar için medyan genel sağkalım 9,1 ay ve yapılmayanlar için 7,7 ay olarak bulunmuştur[24]. Metastazektomi yapılan hastalar ile yapılmayanlar arasında 2 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalımda fark saptanmamıştır.

Mevcut kılavuzlar, uzak metastazı olan mesane kanseri hastalarında cerrahi müdahalenin palyatif bir seçenek olarak kalmasını öne sürmektedir[2].

Sonuç

Metastatik KİMK, her ne kadar sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapilerinin kullanımı ile bir miktar sağkalımda iyileşme gösterse de halen mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Literatürdeki sınırlı kanıtlar, metastatik KİMK'li hastaların belli alt gruplarında, seçilmiş vakalarda (özellikle kemoterapi sonrasında tam ya da majör yanıt alınan düşük volümlü hastalığa sahip olanlarda) sağkalım avantajı sağladığını öne sürmektedir. Randomize kontrollü prospektif çalışmaların eksikliği, metastatik KİMK'de cerrahi tedaviyi standart tedavi yaklaşımı olarak düşünebilmemizin önündeki en büyük engeldir. Ayrıca günümüzde hızla gelişen immünoterapötik ajanların kullanımının, mesane kanserindeki rolü ortaya konuldukça, cerrahinin rolünü belirlemek için daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F: **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.** *CA Cancer J Clin* 2021, **71**(3):209-249.
2. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Comperat EM, Cowan NC, Gakis G, Hernandez V, Linares Espinos E, Lorch A, Neuzillet Y et al: **European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines.** *Eur Urol* 2021, **79**(1):82-104.
3. Mitra AP, Cai J, Miranda G, Bhanvadia S, Quinn DI, Schuckman AK, Djaladat H, Daneshmand S: **Management Trends and Outcomes of Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder: Evolution of the University of Southern California Experience over 3,347 Cases.** *J Urol* 2022, **207**(2):302-313.
4. Abufaraj M, Dalbagni G, Daneshmand S, Horenblas S, Kamat AM, Kanzaki R, Zlotta AR, Shariat SF: **The Role of Surgery in**

Metastatic Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2018, **73**(4):543-557.

5. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG: **Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy.** *J Clin Oncol* 1999, **17**(10):3173-3181.
6. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M: **Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(21):4602-4608.
7. Heidenreich A, Wilop S, Pinkawa M, Porres D, Pfister D: **Surgical resection of urological tumor metastases following medical treatment.** *Dtsch Arztebl Int* 2012, **109**(39):631-637.
8. Abufaraj M, Gust K, Moschini M, Foerster B, Soria F, Mathieu R, Shariat SF: **Management of muscle invasive, locally advanced and metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a literature review with emphasis on the role of surgery.** *Transl Androl Urol* 2016, **5**(5):735-744.
9. Urakami S, Yuasa T, Yamamoto S, Sakura M, Tanaka H, Hayashi T, Uehara S, Inoue Y, Fujii Y, Masuda H *et al*: **Clinical response to induction chemotherapy predicts improved survival outcome in urothelial carcinoma with clinical lymph nodal metastasis treated by consolidative surgery.** *Int J Clin Oncol* 2015, **20**(6):1171-1178.
10. Abufaraj M, Al-Ani A, AlQudah A, Shariat SF: **Surgical intervention in patients with urothelial carcinoma of the bladder and lymph node metastasis.** *Curr Opin Urol* 2021, **31**(3):220-225.
11. Zargar-Shoshtari K, Zargar H, Lotan Y, Shah JB, van Rhijn BW, Daneshmand S, Spiess PE, Black PC: **A Multi-Institutional Analysis of Outcomes of Patients with Clinically Node Positive Urothelial Bladder Cancer Treated with Induction Chemotherapy and Radical Cystectomy.** *J Urol* 2016, **195**(1):53-59.
12. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP, Jr., Raghavan D *et al*: **Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer.** *N Engl J Med* 2003, **349**(9):859-866.
13. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, Mertens LS, Dinney CP, Mir MC, Krabbe LM, Cookson MS, Jacobsen NE, Gandhi NM *et al*: **Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer.** *Eur Urol* 2015, **67**(2):241-249.
14. Galsky MD, Stensland K, Sfakianos JP, Mehrazin R, Diefenbach M, Mohamed N, Tsao CK, Boffetta P, Wiklund P, Oh WK *et al*: **Comparative Effectiveness of Treatment Strategies for Bladder Cancer With Clinical Evidence of Regional Lymph Node Involvement.** *J Clin Oncol* 2016, **34**(22):2627-2635.
15. Afferi L, Zamboni S, Karnes RJ, Roghmann F, Sargos P, Montorsi F, Briganti A, Gallina A, Mattei A, Schulz GB *et al*: **The impact of treatment modality on survival in patients with clinical node-positive bladder cancer: results from a multicenter collaboration.** *World J Urol* 2021, **39**(2):443-451.
16. Bex A, Ljungberg B, van Poppel H, Powles T, European Association of U: **The Role of Cytoreductive Nephrectomy: European Association of Urology Recommendations in 2016.** *Eur Urol* 2016, **70**(6):901-905.
17. Galsky MD, Domingo-Domenech J, Sfakianos JP, Ferket BS: **Definitive Management of Primary Bladder Tumors in the Context of Metastatic Disease: Who, How, When, and Why?** *J Clin Oncol* 2016, **34**(29):3495-3498.
18. Seisen T, Sun M, Leow JJ, Preston MA, Cole AP, Gelpi-Hammerschmidt F, Hanna N, Meyer CP, Kibel AS, Lipsitz SR *et al*: **Efficacy of High-Intensity Local Treatment for Metastatic Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Propensity Score-Weighted Analysis From the National Cancer Data Base.** *J Clin Oncol* 2016, **34**(29):3529-3536.
19. Moschini M, Xylinas E, Zamboni S, Mattei A, Niegisch G, Yu EY, Bamias A, Agarwal N, Sridhar SS, Sternberg CN *et al*: **Efficacy of Surgery in the Primary Tumor Site for Metastatic Urothelial Cancer: Analysis of an International, Multicenter, Multidisciplinary Database.** *Eur Urol Oncol* 2020, **3**(1):94-101.
20. Mir MC, Matin SF, Bex A, Spiess PE, Thompson RH, Grob B, van Poppel H: **The role of surgery in the management of metastatic kidney cancer: an evidence-based collaborative review.** *Minerva Urol Nefrol* 2018, **70**(2):109-125.
21. Penna C, Nordlinger B: **Colorectal metastasis (liver and lung).** *Surg Clin North Am* 2002, **82**(5):1075-1090, x-xi.
22. Patel V, Collazo Lorduy A, Stern A, Fahmy O, Pinotti R, Galsky MD, Gakis G: **Survival after Metastasectomy for Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Bladder Cancer* 2017, **3**(2):121-132.
23. Muilwijk T, Akand M, Van der Aa F, Dumez H, De Meerleer G, Van Raemdonck D, De Leyn P, Van Poppel H, Albersen M, Joniau S: **Metastasectomy of oligometastatic urothelial cancer: a single-center experience.** *Transl Androl Urol* 2020, **9**(3):1296-1305.
24. Dursun F, Mackay A, Guzman JCA, Wenker E, Klaassen Z, O'Malley P, Bhindi B, Perez CO, Xu J, Roh T *et al*: **Utilization and outcomes of metastasectomy for patients with metastatic urothelial cancer: An analysis of the national cancer database.** *Urol Oncol* 2022, **40**(2):61 e21-61 e28.

Metastatik Ürotelyal Karsinomların Güncel Tedavi Seçenekleri

Seda Sali, Adem Deligönül

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Üreter, mesane ve üretranın yanı sıra renal toplayıcı tübüllerin, kalikslerin ve pelvisin mukozal yüzeylerinin tümü aynı embriyolojik kökene sahiptir. "Ürotelyum" terimi de bu mukozal yüzeyi tanımlamak için kullanılır (1). Mesane kanseri üriner trakt kanserlerinden en sık görüleni olup tüm kanserler içinde ise 9. en sık kanserdir. Mesane kanserlerinde en sık histolojik alt tip ürotelyal karsinom olup Amerika ve Batı Avrupa da vakaların yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Ortadoğu ve dünyanın diğer bölgelerinde ise şistozomiasis enfeksiyonunun da görülmesine bağlı olarak non-ürotelyal histolojik tip de görülebilmektedir (2). Ürotelyal kanserler daha az sıklıkta üreter, renal pelvis ve üretra da da görülebilmektedir.

Vakaların yaklaşık %25'i kasa invaze dönemde tanı almakta olup tanı anında ya da sonrasında metastatik olabilmektedir. Lokal ileri ya da metastatik hastalıkta öncelikli tedavi sistemik kemoterapidir. Ancak multiajan tedavi modalitelerine rağmen median sağkalım 15 ay civarındadır. Modern sistemik tedavilerin kullanımından önce ise bu süre yaklaşık 6 ay olduğu bilinmekteydi (3,4).

Prognostik Faktörler:

■ Klinik faktörler;

Hastanın performans durumu ve visseral metastaz durumu prognozu belirleyen faktörlerdendir. Kötu performans durumu ve kemik ya da karaciğer metastazları ise bunların en önemlilerindendir (5). İkinci seri tedaviye geçilen hastalarda da; karaciğer metastazı olması, kötu performans durumu ve düşük hemogloblin seviyesi kötu prognostik faktörlerdendir. Ayrıca bu faktörlerden bağımsız olarak ilk seri tedavi sonrasında geçen zaman da prognoz açısından oldukça önemlidir (6).

■ Genetik faktörler;

Fibroblast büyüme faktör reseptörü (FGFR) 2 ve 3 mutasyonu olan hastalarda sisplatin bazlı kemoterapi sonrası 'erdafitinib' in etkili olduğu gösterilmiştir (7). Bunun dışında p53 gen mutasyonu, ERCC1-ERCC2 gen mutasyonları, multi ilaç direnci ilişkili glikoproteinler ile ilgili çalışmalar yapılmış olup; bunların tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmesi veya prognostik faktör olarak kullanılmasıyla ilgili net sonuçlar elde edilememiştir (8-11).

İlk Seri Sistemik Tedavi:

Metastatik ürotelyal karsinom hastalarında tedavi planlanırken öncelikle hastalar sisplatin tedavisinin uygun olup olmamasına göre ayrılırlar. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu 2 ve üstü olan, kreatinin klirensi 60 mL/dk altında olan, odiyometri ile kanıtlanmış duyma kaybı olan, grade 2 ve üstü periferik nöropatisi olan ve New York Heart Association (NYHA) sınıflamasına göre sınıf 3 ve üstü kalp yetmezliği olan hastalar sisplatin tedavisine uygun değildir (12). Metastatik ürotelyal karsinomu olan hastalarda birinci seçim tedavi protokolleri Tablo.1 ' de özetlenmiştir.

■ Sisplatin tedavisine uygun olan hastalarda sistemik tedavi rejimleri;

MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubisin, sisplatin) protokolü; Metastatik ürotelyal karsinomu olan hastalarda standart birinci seçim tedavi protokolüdür. 269 hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada MVAC tek ajan sisplatin ile karşılaştırılmış; belirgin objektif yanıt oranı, progresyonsuz sağ kalım farkı ve genel sağ kalım faydası sağladığı gösterilmiştir (5).

Doz yoğun MVAC protokolü; Tedavinin etkinliğinin artırılması amaçlanarak MVAC protokolünün 14 günlük intervaller ile granülosit koloni uyarıcı faktör (g-csf) desteği verilerek uygulanmasıdır. Genel sağ kalım faydası gösterilemese de klinik tecrübenin artması ve daha iyi tolere edilebilir olması nedeniyle

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klavuzunda öncelikle önerilen tedavi protokolüdür (13).

GC (Gemsitabin, Sisplatin) protokolü; Metastatik ürotelyal karsinom tedavisinde kullanılan diğer birinci seçim kemoterapi protokolüdür. 405 hastanın randomize edilerek karşılaştırıldığı bir çalışmada; GC protokolünün MVAC kemoterapi protolüne göre daha tolere edilebilir bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir. Çalışmada her iki kemoterapi kolunda benzer objektif yanıt oranı ve genel sağ kalım katkısı (14 ay-15 ay) olduğu bildirilmiştir. MVAC ile karşılaştırıldığında daha az febril nötropeni ve mukozit riski olması nedeniyle bu hastalarda öncelikle GC tedavi rejimi tercih edilmektedir (4).

PGC (Paklitaksel, Gemsitabin, Sisplatin) protokolü; GC rejimine paklitaksel eklenmesi metastatik ürotelyal karsinomu olan hastalarda bir diğer tedavi seçeneğini oluşturur. 626 hastanın değerlendirildiği European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) çalışmasında PGC tedavi rejimi GC tedavi rejimi ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada üçlü rejim ile tedavi edilen hastaların objektif yanıt oranlarının daha yüksek olduğu ve progresyonsuz sağ kalım sürelerinin ise daha uzun olduğu gösterilmiştir. Genel sağ kalım farklarına bakıldığında ise; üçlü tedavide 16 aylık median sağ kalım süresine karşılık ikili tedavide 13 aylık median sağ kalım görülmüştü. Bu fark mesane orjinli ürotelyal karsinomu

Tablo 1. Metastatik Ürotelyal Karsinom Hastalarında Birinci Seçim Tedaviler

Birinci Seçim Tedaviler		
Sisplatin Tedavisine Uygun Hastalar	Sisplatin Tedavisine Uygun Olmayan Hastalar	Platin Tedavisine Uygun Olmayan Hastalar
MVAC	Karboplatin ve Gemsitabin	Pembrolizumab
Doz yoğun MVAC	MCAVI	Atezolizumab (PDL-1 pozitif ise)
GC	Gemsitabin ve Paklitaksel	
PGC	Gemsitabin ve Dosetaksel	
	Atezolizumab (PDL-1 pozitif ise)	

* MVAC=metotreksat, vinblastin, doksorubisin, sisplatin, GC=Gemsitabin, Sisplatin, PGC=Paklitaksel, Gemsitabin, Sisplatin, MCAVI=Metotreksat, karboplatin, vinblastin, PDL-1=Programmed death-ligand1

olan hasta grubunda daha belirgindi (16 ay ve 12 ay). Bununla beraber ciddi yan etki ve nötropeni sıklığı ise üçlü rejim ile artmıştı. Sonuç olarak PCG; özellikle mesaneden kaynaklanan metastatik ürotelyal karsinomlu hastalarda ilk sıra tedavi seçeneği olarak tercih edilebilmektedir (14).

■ **Sisplatin tedavisine uygun olmayan hastalarda sistemik tedavi rejimleri;**

Karboplatin bazlı tedaviler; Böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, duyma kaybı gibi sisplatinin kullanılmadığı hastalarda; özellikle bulky hastalık gibi nedenlerle hızlı sistemik kemoterapi cevabı bekleniyorsa gemsitabin ve karboplatin kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Metotreksat, karboplatin, vinblastin (MCAVI) protokolü de karboplatin kombinasyon tedavileri arasında yer alır. Bu iki tedavi rejiminin karşılaştırıldığı bir EORTC çalışmasında 238 hasta değerlendirilmiş ve benzer genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım gözlenmiş. Ancak daha iyi yönetilebilir yan etki profili nedeniyle gemsitabin ve karboplatin tedavisi sisplatin alamayan hastalarda öncelikle önerilmiş (15).

Platinsiz tedaviler; Karboplatinin tercih edilmediği hastalarda gemsitabin ile paklitaksel ya da dosetaksel kombinasyonunun da tedavide etkin olabileceği gösterilmiştir. Gemsitabin ve paklitaksel kombinasyonu ile genel sağ kalımın 13-16 ay; gemsitabin ve dosetaksel kombinasyonu ile ise 13-15 ay civarında olduğu gösterilmiştir (16,17). Gemsitabin ve eribulin kombinasyon tedavisi ile ilgili ise faz 2 bir çalışma mevcut olup etkinlik ile ilgili net bir yorum yapılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu savunulmuştur (18).

Atezolizumab (Programmed death-ligand 1 (PD-L1) pozitif hastalarda); Sisplatine uygun olmayan hastalarda karboplatin bazlı tedavilere alternatif tedavidir. PD-L1 pozitif olan, daha yavaş seyirli hastalıkta; otoimmün tedavinin kontrendike olmadığı durumlarda ilk seri tedavi seçeneği olabilir. Sisplatin tedavisine uygun olmayan 119 hastanın dahil edildiği bir faz 2 çalışmada; ilk seri tedavide uy-

gularan atezolizumab tedavisi ile %23 objektif yanıt elde edilmiş ve genel sağ kalımın 16 ay civarında olduğu gösterilmişti (19).

Platin tedavisine uygun olmayan hastalarda sistemik tedavi ajanları;

Pemrolizumab; 370 hastanın dahil edildiği faz 2 KEYNOTE-052 çalışmasında platin tedavisine uygun olmayan ileri evre ürotelyal karsinom hastalarda birinci seçim tedavide pembrolizumab tedavisinin sağ kalım katkısının olduğu gösterilmiş. Ayrıca bu çalışmada PDL-1 kombine pozitif skoru (CPS) >10 olan hastalarda objektif yanıt oranının da daha yüksek olduğu gösterilmiştir (20). Bunun yanı sıra KEYNOTE-361 çalışmasında ilk seçim tedavide kemoterapiye pembrolizumab eklenmesinin sağ kalım faydası olmadığı gösterilmiştir (21).

Atezolizumab; Sisplatine uygun olmayan hastalarda olduğu gibi, hiçbir platin bazlı tedaviye uygun olmayan hastalarda da PDL-1 exprese eden ileri evre ürotelyal karsinom hastalarında ilk tedavi ajanı olarak atezolizumab tercih edilebilir (19). Ancak birinci seçim tedavide kemoterapiye eklenmesinin faydası gösterilememiştir (22).

İdame Tedavi:

Avelumab; İleri evre mesane kanseri hastalarında idame avelumab tedavisinin etkinliği bilinmektedir. Faz 3 çalışma olan 'JAVELIN Bladder 100' çalışmasında gemsitabin ve platin kombinasyonu sonrası progresyon göstermeyen hastalarda idame avelumab tedavisinin sağ kalım katkısı gösterilmiştir (23). Bu çalışma sonrasında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından avelumab tedavisinin metastatik ürotelyal karsinom hastalarında platin bazlı tedavi sonrası idame tedavide kullanımı onaylanmıştır (24).

İkinci Seri Tedaviler;

Platin bazlı tedaviler sırasında ya da sonrasında progresyon gösteren ürotelyal karsinom hastalarında beklenen sağ kalımın 5-7 ay arasında olduğu

bilinmektedir. Ancak ikinci ve üçüncü seçim tedaviler ile daha iyi sağ kalım sonuçları elde edilmeye çalışılmaktadır (25). İkinci ve sonraki seçim tedaviler Tablo.2 de özetlenmiştir.

Pembrolizumab; Faz 3 KETNOTE-045 çalışmasında platin sonrası progresse olan metastatik ürotelyal karsinomu olan 542 hasta PDL-1 skorundan bağımsız olarak randomize edilmiş; pembrolizumab kolundaki hastaların median sağ kalımı 10.1 ay iken, araştırmacının seçtiği diğer kemoterapi kolunda ise 7.3 ay olduğu görülmüştür. Sağ kalım katkısından dolayı pembrolizumab, platin bazlı tedavi sonrası ikinci seri tedavide kullanım onayı almıştır (26).

Nivolumab; Platin bazlı tedavi sırasında ya da sonrasında progresyon gösteren; neoadjuvan-adjuvan tedavilerin bitiminden sonraki 12 ay içinde progresyon gösteren metastatik ürotelyal karsinom hastalarında kullanım onayı mevcuttur. Bu hastalarda etkinliği kanıtlanmıştır (27).

Avelumab; 161 hastanın değerlendirildiği bir çalışma ile avelumab tedavisinin etkinliği platin tedavisi sırasında ya da sonrasında progresyon gösteren hastalarda gösterilmiş. 2017 yılında bu hastalarda kullanımı için onaylanmıştır (28).

Sonraki Seri Tedaviler;

■ **FGFR mutasyonu negatif ise;** Platin bazlı kemoterapi ve immunoterapi sonrası progresse olan hastalarda ilaç-antikor konjugatları olan enfortumab

vedotin ve sacituzumab govitecan tedavileri gündeme gelmektedir.

Enfortumab vedotin; Bir mikrotübül inhibitör konjugatına bağlanan hücre adezyon molekülü nektin-4'ü hedefleyen ilaç antikor konjugatıdır. Daha önce platin bazlı tedavi ve anti-PD-1/PDL-1 ajanlar ile tedavi sonrası progresyon gösteren hastalarda kemoterapiye kıyasla sağ kalıma belirgin katkı sağladığı gösterilmiştir (13 ay-9 ay) (29). Ancak bu çalışmaya avelumab idame tedavisi altında progresse olan hastalar dahil edilmemiştir.

Sacituzumab govitecan; Bir transmembran glikoprotein olup ürotelyal karsinom hastalarında yüksek seviyede ifade edilen Trop-2'yi hedefleyen ve irinotekanın aktif metaboliti olan SN38'i de içeren bir ilaç antikor konjugatıdır. Yapılan çalışmalarda bu ajanın da platin bazlı tedavi ve anti PD-1/PDL-1 tedaviler sonrası etkinliği gösterilmiştir (30).

■ **FGFR mutasyonu pozitif ise;** FGFR2 yada FGFR3 mutasyonu tespit edilen ürotelyal karsinom hastalarında tedavide bir anti fibroblast büyüme faktör reseptörü (FGFR) inhibitörü olan erdafitinib ya da ilaç antikor konjugatı olan enfortumab vedotin kullanılabilir. Enfortumab vedotin tedavisinin bu hastalarda ikinci seri sonrası etkinliği bilinmekteydi (29).

Erdafitinib; Bir FGFR inhibitörü olan bu ajanın platin bazlı tedavi sonrası progresse olan ya da neoadjuvan-adjuvan tedaviler sonrası 12 ay içinde progresse olan hastalarda bilinen FGFR2 ya da FGFR3 genetik

Tablo 2. Metastatik Ürotelyal Karsinom Hastalarında İkinci Ve Sonraki Seçim Tedaviler

İkinci Seçim Tedaviler	Sonraki seri tedaviler		Diğer tedaviler
Pembrolizumab	FGFR Mutant	FGFR Mutant Olmayan	Vinflunin
Nivolumab	Erdafitinib	Enfortumab Vedotin	Dosetaksel-Paklitaksel
Avelumab	Enfortumab Vedotin	Sacituzumab Govitecan	İfosfamid
Erdafitinib (FGFR Mutant İse)			Pemetrexed
Enfortumab Vedotin (Platin Alamayan Hastada İmmunoterapi Sonrası)			Gemsitabin

*FGFR: fibroblast büyüme faktör reseptörü

bouklugu olması halinde ikinci seçim tedavi olarak kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak bu ajan klinik pratikte genellikle immunoterapi sonrası üçüncü basamak tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır (31,32).

Sisplatin uygun olmayan immunoterapi refrakter hastalar;

Enfortumab vedotin; 91 hastanın değerlendirildiği faz 2 çalışmada bu ajanın sisplatin tedavisi alamayan, immunoterapi sonrası progrese olan hastalarda kullanımının etkin olduğu gösterilmiştir (33).

Tek ajan kemoterapiler:

Kombinasyon tedavisi alamayan hedefe yönelik ajanlara ve immunoterapiye uygun olmayan hastalarda tek ajan kemoterapi de tedavi seçeneği olabilir. Vinflunin, pemetrexed, paklitaksel, nab paklitaksel, dosetaksel, ifosfamid ve gemcitabin gibi tedaviler tek ajan olarak ya da kombinasyon şeklinde kullanılabilirler (34-41). Tek ajan vinflunin tedavisinin sağ kalım katkısı faz 3 çalışma ile kanıtlanmıştır (35).

KAYNAKLAR

- Melicow MM. Tumors of urinary drainage tract: urothelial tumors. *J Urol* 1945; 54:186.
- Amin HAA, Kobaisi MH, Samir RM. Schistosomiasis and Bladder Cancer in Egypt: Truths and Myths. *Open Access Maced J Med Sci* 2019; 7:4023.
- von der Maase, H., Hansen, S. W., Roberts, J. T., Dogliotti, L., Oliver, T., Moore, M. J., 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; 18:3068.
- von der Maase, H., Sengelov, L., Roberts, J. T., Ricci, S., Dogliotti, L., Oliver, T., et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4602.,
- Loehrer Sr, P. J., Einhorn, L. H., Elson, P. J., Crawford, E. D., Kuebler, P., Tannock, I., et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992; 10:1066.
- Bellmunt, J., Choueiri, T. K., Fougerey, R., Schutz, F. A., Salhi, Y., Winkvist, E., et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010; 28:1850.

- Loriot, Y., Necchi, A., Park, S. H., Garcia-Donas, J., Huddart, R., Burgess, E., et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381:338.
- Lorenzo-Romero, J. G., Salinas-Sanchez, A. S., Gimenez-Bachs, J. M., Sánchez-Sánchez, F., Escribano-Martínez, J., Segura-Martín, M., et al. Prognostic implications of p53 gene mutations in bladder tumors. *J Urol* 2003; 169:492.
- Bellmunt, J., Paz-Ares, L., Cuello, M., Cecere, F. L., Albiol, S., Guillemin, V., et al. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2007; 18:522.
- Kim WJ, Kakehi Y, Yoshida O. Multifactorial involvement of multidrug resistance-associated [correction of resistance] protein, DNA topoisomerase II and glutathione/glutathione-S-transferase in nonP-glycoprotein-mediated multidrug resistance in human bladder cancer cells. *Int J Urol* 1997; 4:583.
- Van Allen, E. M., Mouw, K. W., Kim, P., Iyer, G., Wagle, N., Al-Ahmadie, H., et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov* 2014; 4:1140.
- Galsky, M. D., Hahn, N. M., Rosenberg, J., Sonpavde, G., Hutson, T., Oh, W. K., et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011; 12:211.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on March 20, 2017)
- Bellmunt, J., von der Maase, H., Mead, G. M., 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; 30:1107.
- De Santis, M., Bellmunt, J., Mead, G., Kerst, J. M., Leahy, M., Maroto, P. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30:191.
- Sternberg, C. N., Calabrò, F., Pizzocaro, G., Marini, L., Schnetzer, S., Sella, A. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001; 92:2993.
- Gitlitz, B. J., Baker, C., Chapman, Y., Allen, H. J., Bosserman, L. D., Patel, R., et al. A phase II study of gemcitabine and docetaxel therapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 2003; 98:1863.
- Sadeghi, S., Groshen, S. G., Tsao-Wei, D. D., Parikh, R., Mortazavi, A., Dorff, T. B., et al. Phase II California Cancer Consortium Trial of Gemcitabine-Eribulin Combination in Cisplatin-Ineligible Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma: Final Report (NCI-9653). *J Clin Oncol* 2019; 37:2682.
- Balar, A. V., Galsky, M. D., Rosenberg, J. E., Powles, T., Petrylak, D. P., Bellmunt, J et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389:67.
- Vuky, J., Balar, A. V., Castellano, D., O'Donnell, P. H., Grivas, P., Bellmunt, J., et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisp-

- latin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38:2658.
21. Powles, T., Csösz, T., Özgüroğlu, M., Matsubara, N., Géczi, L., Cheng, S. Y. et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22:931.
 22. Galsky, M. D., Ariba, J. Á. A., Bamias, A., Davis, I. D., De Santis, M., Kikuchi, E., et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395:1547.
 23. Powles, T., Park, S. H., Voog, E., Caserta, C., Pérez-Valderrama, B., Gurney, H. et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): Long-term follow-up results from the JAVELIN Bladder 100 trial. *J Clin Oncol* 2022; 40:6S.
 24. Avelumab injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761049s009lbl.pdf (Accessed on July 02, 2020).
 25. Bellmunt, J., Théodore, C., Demkov, T., Komyakov, B., Sengelev, L., Daugaard, G., et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27:4454-4461.
 26. Fradet, Y., Bellmunt, J., Vaughn, D. J., Lee, J. L., Fong, L., Vogelzang, N. J., et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of > 2 years of follow-up. *Ann Oncol*, (2019) 30(6), 970-976.
 27. Nivolumab: US Food and Drug Administration (FDA) Prescribing Label https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125554s090lbl.pdf (Accessed on July 27, 2021).
 28. Patel, M. R., Ellerton, J., Infante, J. R., Agrawal, M., Gordon, M., Aljumaily, R., et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017.
 29. Powles, T., Rosenberg, J. E., Sonpavde, G. P., Loriot, Y., Durán, I., Lee, J. L., et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384:1125.
 30. Tagawa, S. T., Balar, A. V., Petrylak, D. P., Kalebastay, A. R., Loriot, Y., Fléchon, A., et al. TROPHY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. *J Clin Oncol* 2021; 39:2474.
 31. Erdafitinib tablets. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212018s000lbl.pdf (Accessed on April 19, 2019).
 32. Siefker-Radtke, A. O., Necchi, A., Park, S. H., García-Donas, J., Huddart, R. A., Burgess, E. F., et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381:338.
 33. Evan, Y. Y., Petrylak, D. P., O'Donnell, P. H., Lee, J. L., van der Heijden, M. S., Loriot, Y., et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22:872
 34. de Wit, R., Kruit, W. H. J., Stoter, G., De Boer, M., Kerger, J., & Verweij, J. Docetaxel (Taxotere): an active agent in metastatic urothelial cancer; results of a phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. *Br J Cancer* 1998; 78:1342.
 35. Bellmunt, J., Théodore, C., Demkov, T., Komyakov, B., Sengelev, L., Daugaard, G., et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27:4454.
 36. Vaughn, D. J., Broome, C. M., Hussain, M., Gutheil, J. C., & Markowitz, A. B. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:937.
 37. Sweeney, C. J., Roth, B. J., Kabbinavar, F. F., Vaughn, D. J., Arning, M., Curiel, R. E., et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 2006; 24:3451.
 38. Ko, Y. J., Canil, C. M., Mukherjee, S. D., Winqvist, E., Elser, C., Eisen, A., et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14:769.
 39. Witte, R. S., Elson, P., Bono, B., Knop, R., Richardson, R. R., Dreicer, R., et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15:589.
 40. Lorusso, V., Pollera, C. F., Antimi, M., Luporini, G., Gridelli, C., Frassinetti, G. L., et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34:1208.
 41. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-urothelial-cancer-of-the-bladder-and-urinary-tract-search>, 20 Nov 2022.

Kas İnvaziv Mesane Kanserinde Kemoradyoterapi: Faz 3 Randomize Kontrollü BC2001 Çalışmasının 10 Yıllık Takibi

Çeviri: Görkem Buyuran

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Chemoradiotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: 10-yr Follow-up of the Phase 3 Randomised Controlled BC2001 Trial. Hall E, Hussain SA, Porta N and BC2001 Investigators. Eur Urol 2022 Sep;82(3):273-279.

Özet

Amaç: KİMK (Kasa İnvaziv Mesane Kanseri) için radyoterapiye kemoterapi eklemenin faydasının uzun vadede korunup korunmadığını belirlemektir.

Tasarım, ayarlama, katılımcılar: 2001 ve 2008 yılları arasında, T2-T4a N0M0 KİMK'li 458 hasta kaydedildi; 360'ı radyoterapiye (178) veya kemoradyoterapiye (182) randomize edildi ve 218'i standart tüm mesane radyoterapisine (108) veya azaltılmış yüksek doz hacimli radyoterapiye (RHDVRT) (111) randomize edildi. Medyan takip süresi 9,9 yıldır.

Girişim: Radyoterapi: 4 haftanın üzerinde 20 fraksiyonda 55 Gy veya 6,5 haftanın üzerinde 32 fraksiyonda 64 Gy ve eşzamanlı kemoterapi: 5-florourasil ve mitomisin C.

Sonuç ölçümleri ve istatistiksel analiz: Lokal-bölgesel kontrol (birincil son nokta), invaziv lokal-bölgesel kontrol, toksisite, kurtarma sistektomisi oranı, hastalıksız sağkalım (DFS), metastazsız sağkalım (MFS), mesane kanserine özgü sağkalım (BCSS) ve genel sağkalım. Cox regresyonu kullanıldı. Etkinlik sonuçlarının analizi tedavi amacına göre yapılmıştır.

Sonuçlar ve sınırlamalar: Kemoradyoterapi lokal-bölgesel kontrolü (tehlike oranı [HR] 0.61 [%95 güven aralığı {GA} 0.43-0.86], $p = 0.004$) ve invaziv bölgesel kontrolü (HR 0.55 [%95 GA 0.36-0.84], $p = 0.006$) iyileştirdi. Bu fayda, anlamlı olmasa da, hastalıkla ilgili sonuçlar için çevrilmiştir: hastalıksız sağkalım (HR 0.78 [%95 GA 0.60-1.02], $p = 0.069$), metastazsız sağkalım (HR 0.78, [%95 GA 0.58-1.05], $p = 0.089$), ge-

nel sağkalım (HR = 0.88 [%95 GA 0.69–1.13], p = 0.3) ve mesane kanserine özgü sağkalım (HR 0.79 [%95 GA 0.59–1.06], p = 0.11). 5 yıllık sistektomi oranı kemoradyoterapi ile %14 (%95 GA %9-21) iken, sadece radyoterapi ile %22 (%95 GA %16-31) idi (HR 0,54, [%95 GA 0,31-0.95], p = 0.034). Standart ve azaltılmış yüksek dozlu radyoterapi arasında hiçbir fark görülmedi.

Özetler: Uzun dönemli bulgular, KİMK için radyoterapiye eşzamanlı 5-florourasil ve mitomisin C eklenmesinin yararını doğrulamaktadır.

Hasta özeti: İnvaziv mesane kanserli hastalarda kemoterapili veya kemoterapisiz radyoterapiyi test eden bir faz 3 klinik çalışmanın uzun vadeli sonuçlarına baktık. Radyoterapiye kemoterapi eklemenin yararının 10 yıl boyunca korunduğu sonucuna vardık.

1. Giriş

Dünya çapında mesane kanseri erkeklerde en sık görülen altıncı kanserdir ve kadınlarda en yaygın on yedinci kanserdir. Her yıl 550 000 civarında vaka teşhis edilir ve 5 yıllık sağkalım kasa invaziv hastalık için (insidansın yaklaşık %20'si) <%50 dir [1]. Kas invaziv mesane kanseri tedavisi cerrahi veya radyoterapi (RT) olabilir [2]. Cerrahi ile mesane korumayı karşılaştıran güçlü bir çalışma yoktur ve vaka karışımı, retrospektif seriler arasında önemli ölçüde farklılık gösterme eğilimindedir ve bu da karşılaştırmaları problemlile hale getirir.

Mesane Kanseri 2001 (BC2001) kasa invaziv mesane kanserinde en büyük organ koruma çalışmasıdır. Bu çalışma, 5-florourasil (5FU) ve mitomisin C (MMC) ile kemoradyoterapi kullanılarak radyosensitizasyonun tek başına RT ile karşılaştırıldığında sonuçları iyileştirip iyileştirmediğini ve ayrıca standart ve düşük yüksek doz hacimli RT'yi karşılaştırmak için tasarlanmıştır.

69.9 aylık medyan takip ile birincil analiz, lokal bölgesel kontrol için kemoradyoterapi lehine bir tehlike oranı (HR) bildirdi: 0.68 (%95 güven aralı-

ğı [GA] 0.48-0.96, p = 0.03) [3]. En yüksek dozlarda RT' ye maruz kalan mesane hacminde bir azalma, geç yan etkileri önemli ölçüde azaltmadı [4]. Yakın zamanda yayınlanmış hasta tarafından bildirilen sonuçlar, tedaviden sonra hastaların çoğunluğu için sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin, kemoterapinin eklenmesinden kaynaklanan herhangi bir olumsuz etki kanıtı olmaksızın, başlangıca kıyasla arttığını göstermiştir [5]. Burada, medyan takip süresi 10 yıl olan uzun vadeli sonuçları bildiriyoruz.

2.Hastalar ve Metod

2.1. Çalışma tasarımı ve katılımcılar

BC2001 denemesi, 45 Birleşik Krallık ulusal sağlık hizmetleri hastanesinde yürütülen kısmi 2*2 faktöriyel tasarımı açık etiketli bir faz 3 denemesiydi. Katılımcılar merkezi olarak 1:1 oranında (1) tek başına RT veya eşzamanlı 5FU/MMC kemoterapili RT (cRT; kemoterapi randomizasyonu) ve (2) standart tüm mesane RT (sRT) veya tümör takviyesi kullanılarak azaltılmış yüksek doz hacimli RT' ye (RT randomizasyonu) randomize edildi. Tedavi tahsisi, bilgisayar tarafından oluşturulan rastgele izin verilen blokları kullandı. Her iki randomizasyon kategorisine giriş teşvik edildi, ancak hasta uygunluğu ve tercihinine göre isteğe bağlıydı.

Deneme tasarımı, uygunluk kriterleri, randomizasyon prosedürleri ve tedavi programlarının tüm detayları daha önce bildirilmiştir [3,5]. Kısaca, hastalar en az 18 yaşında ve histolojik olarak doğrulanmış evre T2-T4a N0 M0 mesane kanserlerdi (adenokarsinom veya transizyonel veya skuamöz hücreli karsinom). Platin bazlı neoadjuvan kemoterapiye izin verildi ancak zorunlu değildi ve bir kademelendirme faktörüydü. Tanı anında birden fazla tümörü olan hastalar RT randomizasyonu için uygun değildi ancak kemoterapi randomizasyonuna girebilirdi; kemoterapi için uygun olmayan hastalar RT randomizasyonuna girebilirdi. Hastalar, tedavinin sonunda deneme sonuçları açısından değerlendirildi; randomizasyondan sonra 6, 9 ve 12. aylarda ve bundan sonra yıllık olarak.

Çalışma, Kuzey Batı Çok Merkezli Araştırma Etik Komitesi (00/8/075) ve İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu (EudraCT 2004-000164-26) tarafından onaylandı. Deneme kayıtlıdır (ISRCTN68324339 ve NCT00024349). Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

2.2. Sonuçlar

Bu uzun vadeli takip analizi için, kemoterapi karşılaştırması için birincil son noktanın yanı sıra ilgilenilen kilit son nokta, pelvik düşümlerde veya mesanede (yeni kas invaziv olmayan hastalık dahil) nüksüz oran olarak tanımlanan lokal-bölgesel hastalık kontrolü (LRC) idi, metastazda sansürlenmiş verilerle (bu, lokal-bölgesel başarısızlıktan 30 gün ve/veya daha fazla önce meydana geldiyse) ikinci birincil tümör veya ölüm. RT karşılaştırması için birincil son noktalar, geç RT ile ilişkili tedaviyle ilişkili yan etkiler (1. ve 2. yılda ve 5 yıllık takip boyunca) ve lokal-bölgesel hastalık kontrolü (LRC) idi. Geç toksisite, Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG) [6] ve Normal Dokunun Geç Etkileri (Öznel, Amaç ve Yönetim unsurları; LENT/SOM) kriterleri [7,8] kullanılarak en kötü toksisite derecesi ile değerlendirildi.

İkincil son noktalar arasında hastalısız sağkalım (ikinci primer tümör veya mesane dışı kanser ölümlerinde sansürlenmiş verilerle), metastazsız sağkalım, kurtarma sistektomisi oranı (sistektomiye kadar geçen süre, ölümlerde sansürlenmiş) ve genel sağkalım yer aldı. Ayrıca invaziv lokal-bölgesel kontrol ve mesane kanserine özgü sağkalımın (BCSS) keşifsel son noktalarını da analiz ettik. Olay bitiş noktalarına kadar olan tüm süreler, randomizasyon tarihinden itibaren ölçülmüştür. Hasta tarafından bildirilen sonuçlar ayrı ayrı ayrıntılı olarak rapor edilmiştir [5].

2.3. İstatistiksel Analiz

Kemoterapi karşılaştırması, 2. yılda lokal-bölgesel kontrolde kemoterapi randomizasyonunun (cRT) üstünlüğünü göstermek için planlandı. RT karşılaştırması, daha düşük olmayan 2-yıllık lokal-bölgesel kontrol ile azaltılmış yüksek doz hacimli RT

(RHDVRT) gelişmiş toksisite profili gösterecek şekilde planlandı. Bu karşılaştırmalar için birincil sonuçlar daha önce bildirilmiştir [3,5] ve burada, daha uzun takip ile güncellenmiş tahminleri rapor ediyoruz.

Tüm zaman ve olay bitiş noktalarına yönelik analizler tedavi amaçlıdır; RT eşitsizlik karşılaştırması için, protokol başına popülasyon için de lokal-bölgesel hastalık kontrolü (LRC) rapor edildi. Toksikite son noktaları, alınan tedaviye göre rapor edildi. 0.05'lik bir p değerinin istatistiksel anlamlılığı gösterdiği kabul edildi ve aksi belirtilmedikçe %95 GA kullanıldı. Tüm analizler, kısmi 2*2 tasarımındaki alternatif randomizasyon için, yani RT grubuna göre ayarlanan kemoterapi karşılaştırması için (RHDVRT, sRT, randomize değil) ve kemoterapi grubu tarafından ayarlanan RT karşılaştırması için (cRT, RT, randomize değil) ayarlama yapıldı.

Olay bitiş noktalarına kadar geçen süreyi analiz etmek için katmanlı log-rank testi kullandık. Kaplan-Meier sağkalım tahminlerini çizdik ve tehlike oranları (HR) hesaplamak için Cox modelini kullandık (HR <1 deney grubu lehine). Schoenfeld artıklarının kullanımıyla test edilen Cox modelinin orantılı tehlike varsayımı, RT karşılaştırmasındaki tüm son noktalar için ve kemoterapi karşılaştırmasındaki çoğu son nokta için tutuldu. Genel sağkalım varsayımlarında küçük farklılıklar vardı, bu nedenle müdahalenin zamanla etkisini daha iyi anlamak için her iki karşılaştırmada da zamanla değişen etkileri olan keşif analizleri yaptık.

Neoadjuvan kemoterapi kullanımı, yaş, RT dozu, tümör evresi, performans durumu ve tümör derecesi için ayarlanan tehlike oranları (HR), sonuçların sağlamlığını değerlendirmek için önceden planlanmış bir analizde hesaplandı (Wald p değerleri ile). Merkez için ayarlanan bir kırılma modeli uygulandı, ancak herhangi bir sonuç üzerinde önemli bir merkez etkisi göstermedi. Farklı ölüm türlerinin daha fazla araştırılması, geçici rekabet risk analizi yoluyla ve yıllık tehlike oranlarının grafiği çizilerek yapılmıştır. RT randomizasyonu için, aşağı olmama hipotezi, 2 yıllık nokta sağkalım tahminlerindeki mutlak fark hesaplanarak test edildi, sRT kontrol grubu için Kap-

lan-Meier sağkalım tahminleri ile birlikte ana modelin tehlike oranı (HR) kullanılarak hesaplanmıştır.

Toksosite, tabakalı bir Mantel-Haenszel testi kullanılarak her bir randomize tedavi grubunda 3. veya 4. derece yan etkilerin oranı karşılaştırılarak analiz edildi. Hastalık semptomlarını yan etkiler olarak yorumlamaktan kaçınmak için geç toksisite verileri nüks, ikinci primer tümör veya mesane kanserinden ölümden 3 ay önce sansürlendi. Ayrıca, LENT/SOM mesane skalası ve RTOG genitoüriner öğelerine ilişkin veriler, sistektomiden sonra rapor edildiysen kayıp olarak kabul edildi.

Analizler STATA sürüm 13 veya üzeri (StataCorp, College Station, TX, ABD) kullanılarak yapıldı.

3. Sonuçlar

Ağustos 2001 ile Nisan 2008 arasında, 45 Birleşik Krallık merkezinden 458 hasta alındı. Bu hastalardan 360'ı (178 RT ve 182 cRT) kemoterapi randomizasyonuna girdi; 219 hasta (108 sRT ve 111 RHDVRT) RT randomizasyonuna girdi, bunların 121'i her iki randomizasyon tipine de girdi. Hasta ve tümör özellikleri ve tedavi detayları, randomize karşılaştırma ile Ek Tablo 1'de verilmiştir. Ters sansürleme ile hesaplanan medyan takip 9,9 yıldır (çeyrekler arası aralık, 8,4–11,4).

Kemoradyoterapi ile hastalık sonuçları düzeldi. Lokal-bölgesel hastalık kontrolü, cRT grubunda RT grubuna göre anlamlı derecede daha iyiydi, 5 yıllık

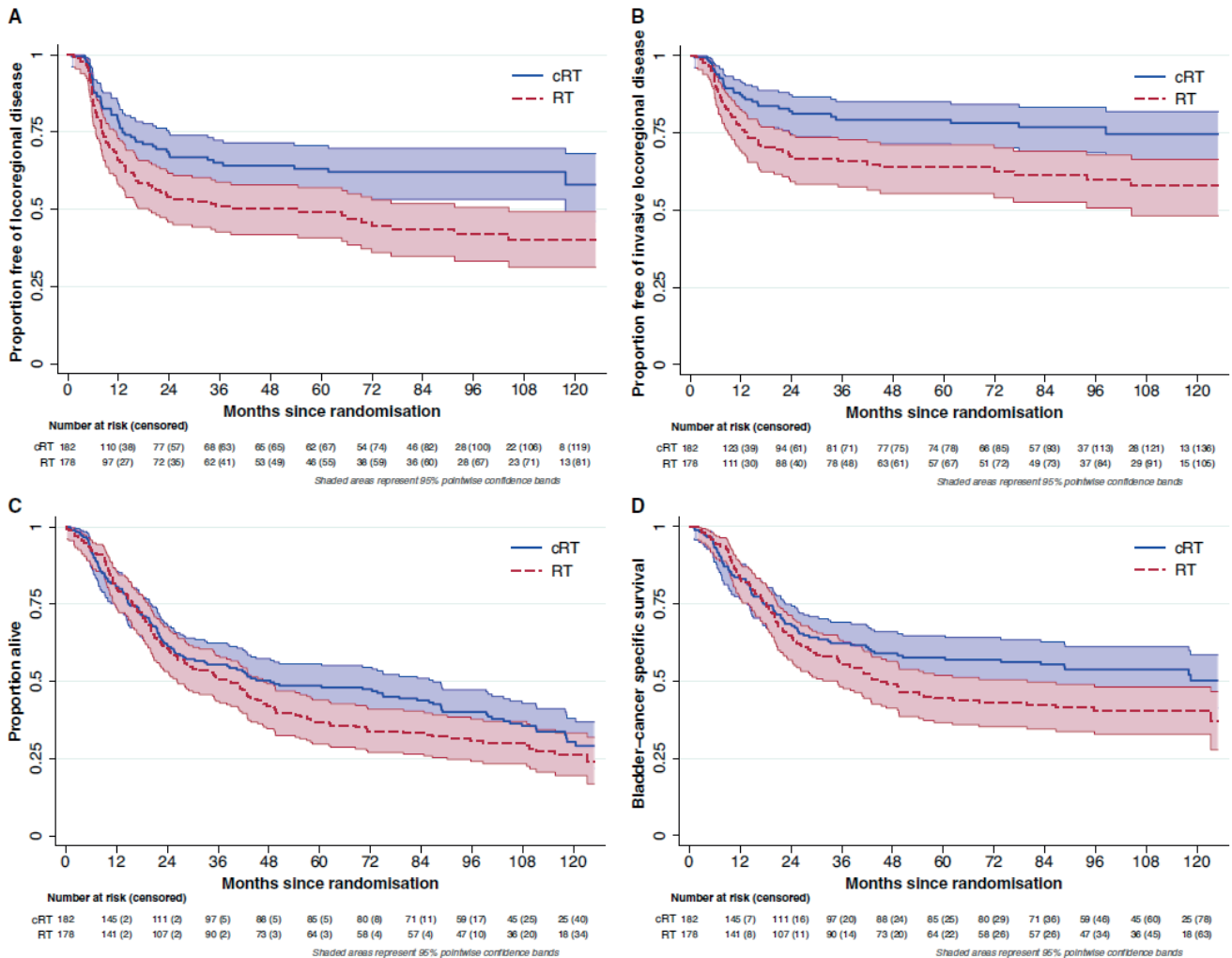


Fig. 1 – Disease outcomes for the chemotherapy comparison: (A) locoregional control; (B) invasive locoregional control; (C) overall survival; and (D) bladder cancer-specific survival. cRT = chemoradiotherapy; RT = radiotherapy.

rekürrensiz oranlar cRT grubunda %63'e (%95 GA %54-71) karşı sadece RT grubunda (katmanlı log-rank $p = 0,004$) (HR 0,61 %95 GA 0,43-0,86; Şekil 1A) ile %49'a (%95 GA %41-57) sahipti. İlgili prognostik faktörler için ayarlama yapıldıktan sonra, HR 0,59'du (%95 GA 0,42-0,84, $p = 0,004$). Bu tür farklılıklar, 0,55'lik bir ayarlanmamış HR (%95 GA 0,36-0,84, $p = 0,006$; Şekil 1B) ve 0,52'lik bir ayarlanmış HR (%95 GA 0,33-0,81, $p = 0,004$) ile invaziv bölgesel kontrol için de mevcuttu. Hem hastalısız sağkalım (HR 0.78 [%95 GA 0.60-1.02], $p = 0.069$) hem de metastazsız sağkalım (HR 0.78 [%95 GA 0.58-1.05], $p = 0.089$), kemoradyoterapinin anlamlı olmayan bir yararı sergilemekte, ayrıca düzeltilmiş modellerde vurgulanmıştır (Ek Tablo 2). Tedavi grubuna göre tüm son noktalar için 2, 5 ve 10 yıllık sonuç oranları da Ek Tablo 2'de bildirilmiştir.

Kemoradyoterapi, RT grubunda (HR) %22 (%95 GA %16-31) iken, cRT grubunda 5 yıllık sistektomi oranı %14 (%95 GA %9-21) ile sistektomide azalma ile ilişkilendirilmiştir. 0.54 [%95 GA 0.31-0.95], $p = 0.034$). Sistektomilerin çoğu (43/53, %81) hastalığın tekrarlaması için, beşi (%9,4) RT'nin geç etkileri ve beşi (%9,4) diğer/bilinmeyen nedenlerle yapıldı. Randomizasyondan 2 yıl sonra, cRT grubundaki 18/182 (%9.8) hasta, uzak nüks kanıtı olmaksızın invaziv bir lokal nüks yaşadı. Bu 18 hastadan altısı

(%33) daha sonra sistektomi geçirdi ve bu altı hastanın ikisinde (%33) daha sonra metastaz gelişti. İnvaziv nüksü olan ancak sistektomi yapılmayan 18 hastanın 12'sinden beşinde (%42) metastaz gelişti. RT grubunda, randomizasyondan 2 yıl sonra 33/178 (%19) uzak hastalık olmaksızın invaziv nükse sahipti; bu 33 hastanın 15'inde (%46) sistektomi yapıldı ve bunların altısında (%40) sonradan uzak nüks gelişti. RT grubunda invaziv nüks olan ancak sistektomi yapılmayan 33 hastanın 18'inden yedisinde (%39) metastaz gelişti.

Genel olarak, kemoterapi randomizasyonunda 250 ölüm (%69) olmuştur. Beş yıllık genel sağkalım oranları, cRT grubunda %49 (%95 GA %41-56) ve tek başına RT grubunda %37 (%95 GA %30-44), 10 yıllık oranlar sırasıyla %30 (%95 GA %23-38) ve %26 idi (%95 GA %19-33). Ana modelde (HR 0.88 [%95 GA 0.69-1.13], $p = 0.3$; Şekil 1C) veya önemli prognostik değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra (HR 0.81 [%95 GA 0.62-1.04], $p = 0.10$) anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında sağkalım eğrilerinin ayrılması yaklaşık 2 yıl sonra başladı. Düzeltilmiş modellerde zamanla değişen etkileri olan duyarlılık analizleri bunu yansıtıyordu: 2 yıldan önce, HR 0,94 (%95 GA 0,67-1,32, $p = 0,71$); 2 yıl sonra, HR 0.66 (%95 GA 0.45-0.98, $p = 0.037$), ancak tedavi etkileşimine göre zaman anlamlı değildi ($p = 0.19$).

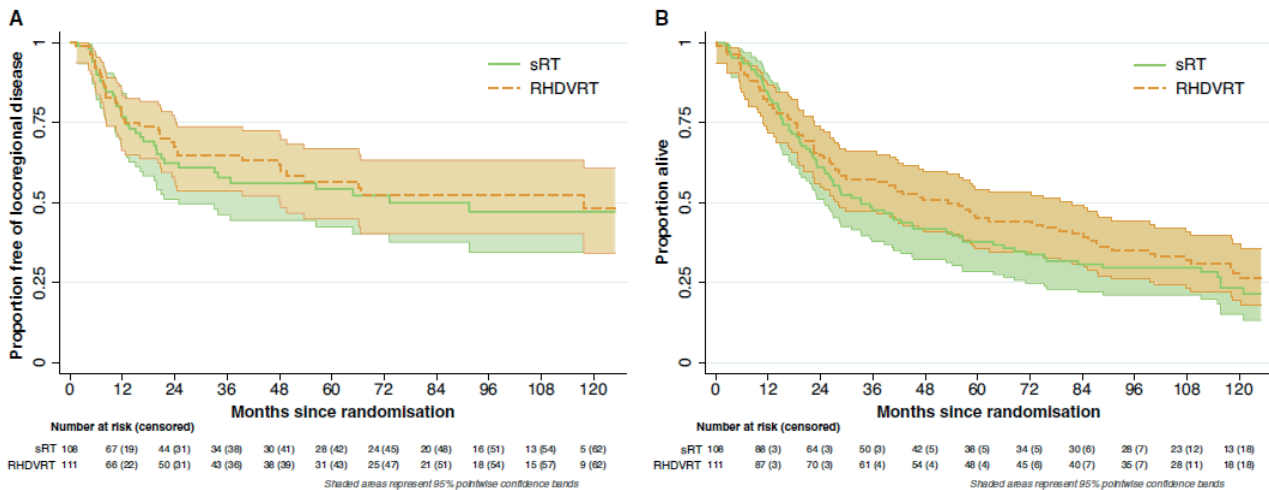


Fig. 2 - Disease outcomes for the radiotherapy comparison: (A) locoregional control and (B) overall survival. RHDVRT = reduced high-dose-volume RT; RT = radiotherapy; sRT = standard whole-bladder RT.

Table 1 – Late toxicity: RTOG and LENT/SOM grades at 1, 2, and 5 yr and over the entire follow-up period^{a,b}

	Worst grade ≥ 3	Chemotherapy comparison			Radiotherapy comparison						
		cRT (N = 178)	RT (N = 182)	p value	sRT (N = 120)	RHDVRT (N = 95)	p value				
RTOG	At 1 yr	3/94	3.2%	2/80	2.5%	0.7	3/56	5.4%	2/53	3.8%	0.5
	At 2 yr	3/69	4.3%	3/60	5.0%	0.9	1/43	2.3%	3/37	8.1%	0.3
	At 5 yr	2/53	3.8%	1/38	2.6%	0.9	0/24	0	1/17	5.9%	0.2
	After 5 yr	2/44	4.6%	1/34	2.9%	0.8	1/25	4%	1/15	6.7%	0.8
	Over all follow-up ^c	11/120	9.2%	19/110	17%	0.06	12/86	14%	13/67	19%	0.5
RTOG GU	At 1 yr	3/94	3.2%	1/80	1.3%	0.3	2/56	3.6%	1/53	1.9%	0.5
	At 2 yr	3/69	4.3%	3/60	5.0%	0.9	1/43	2.3%	2/37	5.4%	0.5
	At 5 yr	2/52	3.9%	1/37	2.7%	0.9	0/24	0	1/17	5.9%	0.2
	After 5 yr	2/44	4.6%	1/33	3.0%	0.8	1/25	4%	1/15	6.7%	0.8
	Over all follow-up ^c	10/120	8.3%	14/110	13%	0.3	9/86	11%	11/67	16%	0.4
LENT/SOM	At 1 yr	29/79	37%	24/77	31%	0.5	17/53	32%	18/42	43%	0.3
	At 2 yr	21/64	33%	21/55	38%	0.5	11/36	31%	14/33	42%	0.2
	At 5 yr	13/47	28%	7/33	21%	0.5	5/23	22%	4/16	25%	1
	Over 5 yr	65/117	56%	55/101	55%	0.9	39/78	50%	38/61	62%	0.18

cRT = chemotherapy; LENT/SOM = Late Effects of Normal Tissue (Subjective, Objective, and Management elements); RHDVRT = reduced high-dose-volume RT; RT = radiotherapy; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; sRT = standard whole-bladder RT.

^a Analysis performed by treatment received (safety population) rather than by treatment allocated.

^b The p values were calculated by means of the stratified Mantel-Haenszel chi-square test.

^c For LENT/SOM, follow-up includes all visits from 6 mo to 5 yr after randomisation, and for RTOG, it includes long-term follow-up (>5 yr).

Mesane kanserine bağlı 180 ölüm, cRT grubunda 82 ve tek başına RT grubunda 98 ölüm olmuştur (Şekil 1D). Bilinen prognostik faktörlerle ayarlandığında sınırdan anlamlı olan cRT grubunda mesane kanserine özgü sağkalımda anlamlı olmayan bir fayda vardı (HR 0.79 [%95 GA 0.59-1.06], $p = 0.11$) (HR 0.73 [%95 GA 0.54-0.99], $p = 0.043$). Ayarlanan modele zamanla değişen bir etki dahil edildikten sonra, 2 yıldan önce HR 0,86 (%95 GA 0,59-1,25, $p = 0,7$) iken 2 yıl sonra HR 0,54 (%95 GA 0,33-0,90, $p = 0,019$), yine de, tedavi etkileşimi ile zaman anlamlı değildi ($p = 0.15$). Mesane kanserine özgü ölüm oranları da benzer sonuçlar veren rakip bir risk analizi ile tahmin edildi (Ek Şekil 1 ve 2 ve Ek Tablo 3).

Herhangi bir olay bitiş noktası için sRT ve RHDVRT arasında hiçbir fark bulunmadı (2, 5 ve 10 yıllık oranları ve ayarlanmamış ve düzeltilmiş tehlike oranları (HR) tahminlerini içeren Ek Tablo 4'e bakınız). 2 yıllık lokal-bölgesel hastalık kontrolü (LRC) oranları, RHDVRT için %67 (%95 GA 57-76) ve sRT için %62 (%95 GA 51-72) idi (Şekil 2A). Tedavi amaçlı popülasyonda, 2 yılda lokal-bölgesel hastalık kontrolü (LRC) oranındaki mutlak fark, %2,6'lık bir RHDVRT iyileşmesidir (%95 GA -11,2 ila 13), ancak protokol başına popülasyonda bu, RHDVRT' nin %1,9'luk bir kötüleşmesidir (%95 GA -17 ila 11). Her iki güven aralığında %10'luk eşitsizlik marjini içerir; bu nedenle, eşitsizlik

sonucuna varılamaz. Genel sağkalım için tedavi karşılaştırması için HR 0.91 (%95 GA 0.67-1.24; $p = 0.4$; (Şekil 2B), mesane kanseri özgü sağkalım HR ise 0.80 (%95 GA 0.54-1.17, $p = 0.18$) idi. Rakip bir risk analizi bu karşılaştırma için Ek Şekil 3 ve 4 ve Ek Tablo 5'te sunulmuştur.

Rastgele grupların herhangi biri arasında LENT/SOM veya RTOG derecelendirmesi ile geç toksisitede istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1 ve Ek Şekiller 5-8). Genel kümülatif RTOG G3/4 toksisite oranı, tek başına RT için %17'ye karşılık cRT alan hastalarda %9.2 idi ($p = 0.06$); RT karşılaştırması için, sRT alan hastaların %14'ü G3/4 toksisitesi sergilerken, RHDVRT ile oran %19'du ($p = 0.5$).

Her iki karşılaştırmaya da rastgele atanan 121 hastada, herhangi bir sonuç için anlamlı etkileşim bulunmadı.

4. Tartışma

BC2001 çalışmasında tedavi edilen hastaların uzun süreli takibi ile güncellenmiş bir analiz, daha önce tek başına RT yerine kemoradyoterapi için bildirilen gelişmiş lokal-bölgesel kontrolü doğrulamaktadır [3]. Şimdi ek olarak, yalnızca RT ile karşılaştırıldığında kemoradyoterapi ile daha iyi mesane kansere özgü sağkalım ve azaltılmış kurtarma sistektomi

oranı rapor ediyoruz. Sonuçlar ayrıca, gelişmiş bölgesel kontrolün, 2 yıldan itibaren daha iyi genel sağkalıma dönüştüğüne işaret etmektedir. Bu “gecikmiş” etki mantıklıdır, çünkü erken sağkalıma, yerel kontrolün iyileştirilmesinden önemli ölçüde etkilenmeyen mevcut subklinik metastatik hastalığın hakim olması muhtemeldir. İnvaziv lokal nüksü olan hastaların %50’sinden fazlasının kurtarma sistektomisi olmaması dikkat çekicidir. Bu, çalışma katılımcılarının yaşını ve komorbiditesini yansıtabilir (dolayısıyla orijinal radyasyon tedavisi seçimi) ve kurtarma seçeneklerinin mevcut olmayabileceği hastalarda lokal kontrolü en üst düzeye çıkarmanın özel önemini vurgular.

Güncellenen toksisite sonuçları daha önce bildirilenlere benzerdir ve RT’ye kemoterapi eklenmesinden kaynaklanan klinisyen tarafından değerlendirilen toksisitede artış olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur; Güven verici bir şekilde, şiddetli geç toksisite nispeten nadirdir. Bu, tedavi süresine karşılık gelen sağlıklı ilgili yaşam kalitesinde bir düşüşün ardından 6 ayda başlangıca hızlı bir şekilde iyileşme gösteren ve kemoterapi eklenmesiyle ilişkili hiçbir yaşam kalitesi kötü etkisi olmayan, yakın zamanda yayınlanmış hasta raporlu sonuçlarımızla uyumludur [5]. Sonuçlarımız, kısmi mesane RT kullanılmasının tümör kontrolüne herhangi bir zararı olmadığını göstermekle birlikte, bir toksisite avantajını da tanımlayamadı. Bu nedenle, bu daha hedefe yönelik yaklaşım şu anda bakım standardı olarak önerilemez. Sonuçlarımız, mevcut RAIDER denemesinde olduğu gibi, tüm mesanenin tedavisine alternatif olarak modern RT teknikleri kullanılarak azaltılmış hacimlerin daha fazla değerlendirilmesini desteklemektedir (Uyarlamalı Görüntü kılavuzlu standart veya Doz Arttırılmış tümör takviyesinin Randomize faz II denemesi Transizyonel hücre tedavisinde Radyoterapi mesane karsinomu; NCT02447549).

BC2001, “gerçek dünyadaki” hastaları yansıtan hasta özellikleriyle İngiltere’deki 30’dan fazla tesiste tamamlanan en büyük mesane koruma denemesidir. Popülasyon, mesane tümörünün tam transüretal rezeksiyonu olan hastalarla sınırlı değildi ve

bu nedenle “trimodalite tedavisi” hakkında rapor veren çalışmalardan farklıdır. BC2001 verilerinin temel sınırlaması, azaltılmış hacim kolunun yavaş iyileşme nedeniyle erken kapanması ve randomize hastaların bir kısmının tahsis edilen tedaviyi almamasıdır [4]. Bu, herhangi bir azaltılmış toksisite sinyalinin tanımlanma olasılığının, bu karşılaştırmaya kayıt işleminin planlandığı gibi tamamlanmasından daha düşük olduğu anlamına geliyordu. Çalışma 2000’lerde yürütülmüştür ve bu nedenle, büyük ölçüde görüntü kılavuzluğunda olmayan konformal RT alan hastalara dayanmaktadır; bu, mevcut en iyi uygulama olarak kabul edilmeyecektir ve ayrıca azaltılmış toksisite sinyalinin olmamasına katkıda bulunmuş olabilir.

İlk yayınımız olan eş zamanlı kemoterapi, alım tutarsız olmasına rağmen, bir dizi ulusal ve uluslararası kılavuzda bakım standardı olarak önerilmiştir [21]. BC2001 kemoradyoterapi programı ile 10 yıllık sağkalım oranı %30’du (%95 GA 23-38, bkz. Ek Tablo 2). Yakın zamanda BCON’den elde edilen on yıllık sonuçlar [22], karbojen ve nikotinamid ile RT için aynı %30 (%95 GA 23-39) 10-yıllık genel sağkalım oranı ile rapor edilmiştir ve BC2001’de olduğu gibi sonuçlar ile tutarlıdır. Bu güncellenmiş sonuçlar, mesane koruyucu tedavi alan hastaların aynı zamanda radyosensitize edici tedavi almalarını sağlamak için daha fazla ivme sağlamalıdır. BC2001 ve BCON’den alınan ve 20 fraksiyonda 55 Gy RT programı için 32 fraksiyonda 64 Gy üzerinde üstün invaziv lokal-bölgesel kontrol gösteren yakın tarihli bir meta-analiz ile birlikte [23]; radikal tedaviye cerrahi veya mesane koruma yaklaşımı arasında seçim yapanlar için bilinçli karar vermeyi desteklemek için kanıt tabanını genişletirler. Bu veriler ayrıca, kemoradyoterapiye yeni ajanların eklenmesini test eden gelecekteki denemelerde kontrol kolu olarak 5FU ve mitomisin ile birlikte RT kullanımını da desteklemektedir. Örneğin, Keynote-992 (KIMK’da tek başına kemoradyoterapiye karşı pembrolizumabın kemoradyoterapi ile kombinasyon halindeki etkinliği ve güvenliği; NCT04241185) ve RADIO (standart kemoradyoterapi tedavisinin durvalumab ile kombinasyon halinde verilen standart kemorad-

yoterapi tedavisinin karşılaştırması ile ilgili gelecek iki randomize çalışma; durvalumab eklenmesinin daha iyi sağkalıma yol açıp açmadığını görmek için; ISRCTN43698103) bu programı benimsemiştir.

5.Sonuçlar

10 yıllık takipli büyük bir randomize çalışmanın bu güncellenmiş raporu, kasa invaziv mesane kanser-

ri için organ koruma tedavisini tercih eden hastalarda standart bakım olarak MMC ve 5FU kullanan eşzamanlı kemoradyoterapi için güçlü kanıtlar sunmaktadır. Bu sonuçlar, bu hasta grubu için radikal sistektomiye geçerli bir alternatif olarak organ korunmasını desteklemektedir.

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

1. Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi
2. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi
3. Mesane Kanseri Güncelleme
4. Böbrek Kanseri Güncelleme
5. Testis Kanseri Güncelleme
6. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı
7. Uretra Darlıklarına Yaklaşım
8. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı
9. Güncel Üroloji
10. Robotik Üroloji Güncelleme
11. Pratik Ürodinami
12. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı 2. Baskı
13. Tıp Hukuku
14. Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi
15. Çocuk Ürolojisi Güncelleme
16. Ürolojide Lazer Kullanımı
17. Üroonkoloji El Kitabı
18. Güncel Üroloji 2. Baskı
19. Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri
20. Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası
21. Üroonkoloji Operatif Atlas
22. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri
23. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı
24. Ürolojik Aciller
25. Güncel Üroloji Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı
26. Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu: Teşhis ve Tedavi
27. Prematür Ejakülasyon Kontrol ve Takip Algoritmi
28. Sorularla AAM ve Fesoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler
29. Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri
30. Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler
31. Mesane Kanseri İntravezikal Tedaviler
32. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri
33. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi
34. Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu
35. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Fitoterapi
36. Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri
37. Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?
38. Sorularla AAM Tedavisinde Oksibutinin Transdermal Flaster
39. Multiparametrik MRG/TRUS Füzyon Biyopsi Cihazları
40. Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi
41. Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar
42. Tribulus Terrestris (TT)'in Eretil disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı
43. Üroloji Pratiğinde Florokinolonların Kullanım Endikasyonları, Yan Etkileri ve Riskleri (TÜD-2019)
44. Sorularla Eretil Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernoza Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi
45. Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu
46. Nitrofurantoin: Eski Aktör Yeni Rol
47. Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler
48. Üroloji Pratiğinde Fosfomisin Güncel Durumu (TÜD-2020)
49. Videolar Eşliğinde Uretra Darlığı Cerrahi Tedavileri
50. Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü
51. Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını
52. BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı
53. Rosgenyl Man'in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
54. Asistan Eğitimi ve Burs İmkanları Kılavuzu
55. Güncel Literatür Eşliğinde (2021-2022) Eretil Disfonksiyon Tedavisinde Tadalafil

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ BÜLTENLERİ

KB Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni

Ürolojik Onkoloji Bülteni

Pediyatrik Üroloji Bülteni