

Radikal sistektomi sonrası nükslerin tanı ve tedavisi

Dr. Ali Tekin

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Düzce

ABSTRACT

In approximately 50% of patients will experience a local or distant recurrences following radical cystectomy, most within 24 months. The risk of both local and distant recurrence increases with advancing pathologic stage and nodal involvement. Postoperative monitoring for late surgical and diversion-related complications is mandatory. Also, with the assumption of close monitoring will result in earlier detection and thus better treatment of the recurrent disease regular follow-up is usually advocated. However, there is no sufficient evidence based data showing that diagnosis of cancer recurrence following cystectomy by routine follow up results in better survival than symptom driven diagnosis.

In this article both the risk and pattern of recurrence and treatment strategies for the progressive disease following radical cystectomy were reviewed in the light of current literature data.

ÖZET

Radikal sistektomi sonrası, büyük bir kısmı ilk 24 ay içinde olmak üzere, hastaların yaklaşık yarısında lokal veya uzak nüksler ortaya çıkacaktır. Hem lokal hem de uzak nüks riski patolojik evre arttıkça ve lenf nodu tutulumu ile birlikte artar. Cerrahi ve diversiyon ile ilişkili geç komplikasyonlar açısından postoperatif yakın izlem zorunludur. Bunun yanında, yakın gözetim sayesinde sistektomi sonrası nüks kansere daha erken tanı koyulması ve dolayısıyla daha iyi tedavi sağlanabileceği varsayımıyla genel olarak düzenli izlem önerilmektedir. Ancak, radikal sistektomi sonrası nüks hastalığın rutin izlemde yakalanmasının semptom temelli nüks takibine göre daha iyi sağkalım kazandırdığını gösteren yeterli kanıt dayalı veri yoktur.

Bu makalede, radikal sistektomi sonrası nükslerin risk ve ortaya çıkış biçimleri yanında progresif hastalığa tedavi yaklaşımları güncel literatür ışığında gözden geçirilmiştir.

İnvaziv mesane kanserinde bugün için en etkin tedavi seçeneği olarak kabul edilen radikal sistektomi, hastaların ancak yarısında kür sağlar. Diğer yarısında ise çoğunluğu uzak metastaz şeklinde nüks gelişir. Nükslerin %80-90'ı operasyondan sonraki ilk 2 yıl içinde ortaya çıkar (1-10). Kanser nükslerinin çoğu ölümcüldür. Sistektomi sonrası ortaya çıkış zamanına göre nüksler erken (<3 yıl) veya geç (>3 yıl) nüks olarak tanımlanabilir. Erken nükslerin %80'inden fazlası, çoğunlukla kemik pelvis içinde ve/veya uzak organ metastazı biçiminde olmak üzere üriner sistem dışında ortaya çıkar. Önemli bir kısmı rutin izlem sırasında yakalanmakla birlikte, erken nükslerde cerrahi girişim ve adjuvan tedaviye rağmen prognoz ne yazık ki kötüdür.

Geç nüksler ise daha çok üst üriner sistemde (ÜÜS) veya kalan üretrada gerçekleşir ve izlem protokollerine rağmen rutin taramada az bir kısmı yakalanabilir (10-21). Özellikle, rutin izlemde yakalanan üretra ve ÜÜS nükslerinin az bir kısmında erken tanı mümkün olabilir ki bunlarda sağkalıma katkı sağlanabilir. Ancak, ne yazık ki geç nükslere tanı koyulması hastaların yarısından çoğunda progresyon sonucu klinik semptomlar ortaya çıktıktan sonra mümkün olmaktadır. Bugün için, mevcut tanı araçlarıyla yapılan izlemin, klinik semptomlara dayanan kanser nüksü tanısına üstünlüğünü gösteren objektif kanıt fazla değildir. Fakat cerrahi komplikasyonların, diversiyonla ilgili işlevsel ve metabolik durumun hayat boyu yakından izlenmesi yaşamsaldır. Bunun yanında, performans durumu iyi olan bir hastada sistemik tedaviye iyi yanıt alınma şansı daha fazla olduğu için, henüz

klinik semptomlar oluşmadan kanser nüksünün tanısı çok önemlidir. Radikal sistektomi sonrası nüksleri lokalizasyonuna göre aşağıdaki gibi sınıflamak mümkündür:

“Nükslerin %80-90'ı operasyondan sonraki ilk 2 yıl içinde ortaya çıkar (1-10). Kanser nükslerinin çoğu ölümcüldür. Sistektomi sonrası ortaya çıkış zamanına göre nüksler erken (<3 yıl) veya geç (>3 yıl) nüks olarak tanımlanabilir. Erken nükslerin %80'inden fazlası, çoğunlukla kemik pelvis içinde ve/veya uzak organ metastazı biçiminde olmak üzere üriner sistem dışında ortaya çıkar. Önemli bir kısmı rutin izlem sırasında yakalanmakla birlikte, erken nükslerde cerrahi girişim ve adjuvan tedaviye rağmen prognoz ne yazık ki kötüdür.”

“Malign hücrelerin glukozu daha yüksek hızda yakalama ve kullanma özelliği olan pozitron yayıcı izotop 18fluorodeoxyglucose (18F FDG) ile gerçekleştirilen PET/CT primer mesane tümörü tanısında veya sistektomi sonrası ÜÜS izleminde pek yararlı değildir. Bunun en önemli nedeni 18F FDG'nin idrarla atılması nedeniyle tümörün görüntülenmesinde karışıklık yaratmasıdır (23, 24). Bununla birlikte, 18F FDG PET/CT lenf nodu ve uzak metastazların görüntülenmesinde yararlı olabilir (23). PET/CT, sistektomi sonrası izlemdaki yeri açısından henüz sistematik bir şekilde karşılaştırmalı olarak incelenmemiştir.”

1. Kalan üroepitelyumda nüksler
 - a) ÜÜS nüksleri
 - b) Üretral nüksler
3. Pelvik nüks
4. Uzak nüksler

Kalan üroepitelyumda nüksler

Ürotelyal kanserler, gerçekte tüm üroepitelyumu ilgilendiren bir alan defektidir ve farklı zaman ve lokalizasyonlarda sık ve multiple tümör gelişimleriyle karakterize bir hastalıktır. Bu nedenle radikal sistektomiden sonra geriye kalan üreterler ve böbrek toplayıcı sisteminden oluşan ÜÜS ve üretra, nüksün sık görüldüğü bölgelerdendir.

Üst üriner sistem nüksleri

Radikal sistektomi sonrası ÜÜS'de ürotelyal kanser nüksü ortalama %3 civarında olup, bugüne kadar farklı serilerde %0,7-8,3 arasında bildirilmiştir (11-20). ÜÜS nüksü tipik olarak geç bir onkolojik olaydır. Tanıya

kadar geçen ortalama süre 37,2 aydır (25-62 ay arası).

Sistektomi sonrası ÜÜS izleminde asıl amaç nüks kanser henüz yayılmamışken, mümkün olan en erken evrede ve kür şansı yitirilmeden tanı koymaktır. İzlem genel olarak görüntüleme ve idrar sitolojisi temelinde olmakla birlikte, ne sıklıkta, nasıl ve ne süreyle yapılması gerektiğine dair henüz prospektif veri bulunmamaktadır. Görüntüleme genellikle intravenöz ürografi (IVU) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılmaktadır. IVU ve BT ile ÜÜS nükslerinin sadece %0-55'inde doğru tanı koymak mümkündür (15-20). Bu iki yöntemin ÜÜS tümörlerine tanı koymada birbirlerine belirgin bir üstünlükleri olmamakla birlikte, BT'nin retroperitoneal lezyonları ve organ nükslerini daha iyi gösterme avantajı vardır (21, 22). Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi kombinasyonu (PET/CT), koronal, sagittal ve transaksyonel görüntüler elde edilebilmekle birlikte belirli bir referans aralıkta ayrıntılı anatomik bilgi vermeyen PET ile mükemmel anatomik ayrıntı ve 3 boyutlu görüntü sağlayan bilgisayarlı tomografinin (computerized tomography, CT) kombinasyonuyla “füzyon” görüntü oluşturma temeline dayanır. Son dönemde, onkolojik görüntüleme önemli bir yer tutmasına rağmen PET/CT'nin üroonkolojik kullanımı diğer kanser tiplerine göre daha az gelişmiştir. Malign hücrelerin glukozu daha yüksek hızda yakalama ve kullanma özelliği olan pozitron yayıcı izotop ¹⁸fluorodeoxyglucose (¹⁸F FDG) ile gerçekleştirilen PET/CT primer mesane tümörü tanısında veya sistektomi sonrası ÜÜS izleminde pek yararlı değildir. Bunun en önemli nedeni ¹⁸F FDG'nin idrarla atılması nedeniyle tümörün görüntülenmesinde karışıklık yaratmasıdır (23, 24). Bununla birlikte, ¹⁸F FDG PET/CT lenf nodu ve uzak metastazların görüntülenmesinde yararlı olabilir (23). PET/CT, sistektomi sonrası izlemdaki yeri açısından henüz sistematik bir şekilde karşılaştırmalı olarak incelenmemiştir.

Tek bulgu olarak pozitif sitoloji.

Radikal sistektomi sonrası izlemda yaygın kullanılan bir tarama aracı olan sitoloji ile ilgili tartışmalı konulardan biri de başka hiçbir pozitif bulgu yokken idrar sitolojisinin pozitif çıkmasıdır. Bu anksiyete yaratıcı durumla ilgili literatür bilgisi sınırlıdır. Raj ve arkadaşları, radikal sistektomi sonrası pozitif idrar sitolojisi saptadıkları 101 hastanın 57'sinde (%56,4) ortalama 2,1 yıl sonra üroepitelyal nüks belirlemişlerdir (25). Tek bulgu olarak pozitif sitoloji saptanan hastalar uzun süre dikkatle ve yakından izlenmelidir.

ÜÜS nüksleri için risk faktörleri pT evresi, sistektomide intramural veya distal üreter

“Radikal sistektomi sonrası izlemda yaygın kullanılan bir tarama aracı olan sitoloji ile ilgili tartışmalı konulardan biri de başka hiçbir pozitif bulgu yokken idrar sitolojisinin pozitif çıkmasıdır. Bu anksiyete yaratıcı durumla ilgili literatür bilgisi sınırlıdır. Raj ve arkadaşları, radikal sistektomi sonrası pozitif idrar sitolojisi saptadıkları 101 hastanın 57'sinde (%56,4) ortalama 2,1 yıl sonra üroepitelyal nüks belirlemişlerdir (25). Tek bulgu olarak pozitif sitoloji saptanan hastalar uzun süre dikkatle ve yakından izlenmelidir.”

tutulumu, üreter cerrahi sınır pozitifliği, mesanede CIS, yüksek dereceli, sık nüks eden, multiple, kasa invazyon göstermeyen mesane tümörü ve prostatik üretra tutulumudur (mukoza ve glandular) (11, 16, 26). İlginç olarak, prostat stromal tutulumunun ÜÜS nüks riskiyle ilişkisi gösterilememiştir. Bunun en olası nedeni, hastaların kötü prognoz nedeniyle ÜÜS nüksü ortaya çıkmaya fırsat kalacak kadar yaşama şanslarının düşük olmasıdır (11, 26). Sistektomide iyi prognostik özelliğe sahip organa sınırlı kanserde (\leq pT-2pN0) mesane dışı yayılım gösterenlere göre ÜÜS nüksü olasılığı daha yüksektir (2, 12). pT evresinin kendisi ÜÜS nüksü açısından bağımsız bir prognostik gösterge olmamakla birlikte düşük pT evresinin daha uzun sağ kalım sağlaması dolayısıyla geç onkolojik nüksler açısından yeterli süre kazandırdığı şeklinde açıklanabilir.

Sitoloji ve görüntüleme tanısız açıdan yetersiz olduğunda üreteroskopi hem gözlem hem de biyopsi olanağı sağlayan çok yararlı bir yöntemdir. Ancak, farklı diversiyon tiplerinde oryantasyon ve üretero-ileal anastomozdan giriş zor olabilir. Üretere giriş ve biyopsi almak mümkün olduğunda ise, elde edilen dokuların evreleme açısından yeter-sizliği önemli bir sorundur. Olguların yaklaşık

“ÜÜS nüksleri için risk faktörleri pT evresi, sistektomide intramural veya distal üreter tutulumu, üreter cerrahi sınır pozitifliği, mesanede CIS, yüksek dereceli, sık nüks eden, multiple, kasa invazyon göstermeyen mesane tümörü ve prostatik üretra tutulumudur (mukoza ve glandular) (11, 16, 26). İlginç olarak, prostat stromal tutulumunun ÜÜS nüks riskiyle ilişkisi gösterilememiştir. Bunun en olası nedeni, hastaların kötü prognoz nedeniyle ÜÜS nüksü ortaya çıkmaya fırsat kalacak kadar yaşama şanslarının düşük olmasıdır (11, 26).”

%50'sinde biyopsi evrelemesi nefroüretrektomi ile elde edilen patolojik evreden daha düşük bulunmaktadır (downstaging).

Intraoperatif frozen kesit incelemeleri veya kesit patolojik incelemede üreteral cerrahi sınır pozitifliği tartışmalı konulardan biridir. Frozen kesitlerin yalancı negatifliği yanında ÜÜS nüksünü ve ÜÜS nüksünden ölümü öngörmede yetersiz bulunmuştur. En son elde edilen veriler, üreter cerrahi sınır tutulumu ÜÜS nüks oranında artışa yol açmakla birlikte üretero-ileal anastomozda nüks riskini ve toplam sağkalımı etkilemediğini göstermektedir (27). Dahası, negatif cerrahi sınır elde edinceye kadar üreter eksizyonu yapılması da ÜÜS riskinde artışı durduramamaktadır. Bugün için üreter cerrahi sınırından frozen kesit incelemesi yapmanın ve “temiz” üreter cerrahi sınırı elde etmek için çaba göstermeyi destekleyecek objektif kanıt yetersizdir.

Mesanede CIS, kasa invazyon göstermeyen (Ta, T1, CIS) ürotelyal kanserde sistektomi sonrası ÜÜS nüksü riskini artıran bir faktördür. Tersine, yayınlanan serilerin çoğunda kasa invaziv hastalığa eşlik eden CIS'nun ÜÜS riskini etkilemediği bildirilmektedir. Çelişkili gibi görünen bu durumun en olası açıklaması gruplar arasında sağkalım açısından dengesizliktir. Daha uzun sağkalım saf mesane

CIS grubunda geç onkolojik nükslere fırsat yaratarak ÜÜS nükslerinde yapay bir artışa neden olabilir (28).

Katı izlem protokollerine rağmen olguların çoğunda ÜÜS nüksleri tümör yükünün düşük, dolayısıyla tedavi şansının daha yüksek olabileceği erken ve asemptomatik dönemde yakalanmamakta, daha geç dönemde klinik progresyon sonucu oluşan hematüri, ağrı, enfeksiyon ve kilo kaybı gibi semptomlarla tanı koyulabilmektedir. BT'nin tanı koydurucu gücü lezyonun ÜÜS'deki lokalizasyonu ve boyutu ile ilişkilidir. Örneğin renal pelvis yerleşimli lezyonlarda %78-94 civarında iken üreterde %17-53'tür (22, 29). ÜÜS'deki küçük (<2 cm) lezyonların da BT ile yakalanma şansı daha düşüktür (13). Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) ÜÜS nükslerinin tanısında yeri tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte, mevcut bilgilere göre BT'den daha üstün olduğunu söylemek çok zordur (13).

Nüks oranı düşük olmasından dolayı ÜÜS izlemi özellikle düşük riskli hastalarda maliyet-etkinlik açısından zaman zaman sorgulanmaktadır. Literatürde ÜÜS nüksü ile ilgili neredeyse tüm çalışmalarda sabit bir zaman noktasında nüks oranı verilmiştir. Ancak, “eşik noktası” analizi (landmark analysis), nüks riskinin uzun süre yüksek kaldığını göstermektedir (14). Tran ve arkadaşları, değişici epitel hücreli kanserli 1329 olgunun 80'inde (%6), sistektomiden ortanca 25 ay (1-107) sonra ÜÜS nüksü belirlemişlerdir. Herhangi bir nüks işareti yokken ölen veya izlemiden çıkan hastalarda yaptıkları “eşik noktası” analizinde ÜÜS insidansının 4-5 yıl boyunca değişmeden yüksek kaldığını, dolayısıyla sabit bir zaman noktasında elde edilen nüks riskinin gerçek durumu yansıtmayabileceğini göstermişlerdir. Bu araştırmacılar, sistektomi sonrası ÜÜS nüksü açısından uzun süre düzenli izlem önermektedirler (14).

ÜÜS nükslerinin tedavisi

Bugün için ÜÜS nükslerinde sağkalımı artırdığı gösterilmiş olan yegâne tedavi yöntemi açık radikal nefroüretrektomidir. Sistektomi sonrası ÜÜS nüksü nedeniyle radikal nefroüretrektomi yapılanlarda bölgesel lenf nodu tutulumu %32-83 arasındadır. Lenf tutulumu olan hastalarda genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu ve nefroüretrektomi sonrası adjuvan kemoterapi uygulanmasının yararı sınırlıdır. Uzun dönemde hastalısız sağkalım ne yazık ki sadece <%5'tir. Laparoskopinin nefroüretrektomi amacıyla bu hastalarda kullanımı önceki operasyona bağlı intraabdominal anatominin değişmiş olması, aşırı yapışıklıklar ve üretero-ileal anastomoz bölgesinde rekonstrüksiyon ge-

“En son elde edilen veriler, üreter cerrahi sınır tutulumu ÜÜS nüks oranında artışa yol açmakla birlikte üretero-ileal anastomozda nüks riskini ve toplam sağkalımı etkilemediğini göstermektedir (27). Dahası, negatif cerrahi sınır elde edinceye kadar üreter eksizyonu yapılması da ÜÜS riskinde artışı durduramamaktadır. Bugün için üreter cerrahi sınırından frozen kesit incelemesi yapmanın ve “temiz” üreter cerrahi sınırı elde etmek için çaba göstermeyi destekleyecek objektif kanıt yetersizdir.”

reği nedeniyle zordur ve şimdiye kadar rapor edilmemiştir.

Böbrek koruyucu minimal invaziv yöntemler (üreteroskopik girişimler ve perkütan yaklaşım, lokal ilaç instilasyonu) düşük dereceli ve düşük evreli primer ÜÜS tümörleri için güncel alternatifler gibi görünmektedir (30-33). Ancak, radikal nefroüretrektomi veya minimal invaziv tedavilerden sonra prognozu asıl belirleyen tümörün evresi, derecesi ve boyutlarıdır. Yüksek dereceli, ileri tümör evreli büyük tümörler kötü prognoza sahiptir (34). Bu kriterlere göre sistektomi sonrası ÜÜS nükslerinin en az %75'i kötü prognostik özelliklere sahiptir, dolayısıyla progresyon açısından yüksek risklidir. Dahası, tümör evre ve derecesi kontrol edildikten sonra bile nüks ÜÜS kanserleri primer ÜÜS tümörlerine göre daha kötü prognozudur. Ayrıca, perkütan tedavi sonrası giriş yerinde nüks riski de göz önünde bulundurulmalıdır (35, 36). Yeterli sayıda destekleyici çalışma yayınlanana kadar konservatif tedavilerin yaygın kullanımından sakınılmalıdır.

Radikal sistektomi sonrası ÜÜS nükslerinde sağkalım genellikle umut kırıcıdır. Üç yıldan daha uzun sağkalım oranı %0-25 arasında bildirilmiştir (13). ÜÜS nükslerinde prognozu belirleyen en önemli faktörlerden birisi tümör evresidir. Sanderson ve arkadaşları $\geq pT3$ için 1.3 yıl, pTa ve pT1 için 3.4 yıl ortalama sağkalım rapor etmişlerdir (26).

“Üretral tümör ile ilişkili klinik semptomlar üretral rahatsızlık hissi, kanlı akıntı, hematüri, işeme bozukluğu veya palpe edilebilen kitle olabilir. İzlemede bu semptomların sorgulanması önemlidir. Bununla birlikte, üretral nükslerin yarısından fazlasında tanı asemptomatik dönemde sadece pozitif yıkama sitolojisi ile elde edildiğinden izlem protokolü sitolojiyi de içermelidir (17, 38, 40). Tanı sonrası evrelendirmede yararlı olmakla birlikte, üretral nüks taraması amacıyla radyolojik görüntüleme kullanımı gereksizdir.”

Bunun yanında, tümör lokalizasyonu da sağkalım açısından önemli bir faktördür. Üretero-ileal anastomoz hattındaki nükslerin hızlı progresyon ve metastaz yapma potansiyeli anastomoz uzağındaki nükslere göre daha yüksektir (3).

Üretral nüks

Erkeklerde sistektomi sonrası üretrada nüks, bugüne kadar yayınlanmış literatür verilerine göre yaklaşık %8'dir. Ancak, eski serilerde bu oran daha yüksek (>%10) iken modern serilerde %4-5'e gerilemiştir (36-42). Bu düşüşte hem cerrahi teknikteki gelişmelerin hem de günümüzde sistektomi için daha iyi hasta seçilmesinin rolü muhtemeldir. Üretral kalıntıda ürotelyal kanser tekrarlamasının olası nedenleri arasında pozitif cerrahi sınırdaki tümör büyümesi, sistektomi sırasında üretrada gözden kaçan tümör, tümör hücresi implantasyonu, veya üroepitelyal alan defekti nedeniyle yeni tümör gelişimi sayılabilir (41). Üretral nüksün gerçekte hangi mekanizma sonucu oluştuğunu tam olarak belirlemek zordur. Ancak, üretral üroepitelyumda yeni tümör gelişiminin en sık mekanizma olduğuna inanılmaktadır.

Üretral nüks açısından risk faktörleri CIS, ÜÜS'de ürotelyal kanser, trigon veya mesane boynunda tümör, multifokal tümör ve prostatik üretra tutulumu olmasıdır (36-43). Üretral nüks riski doğrudan prostatik invazyon derinliğiyle orantılı gibi görünmektedir. Hardeman ve Soloway, 30 prostat değişici epitel hücreli kanser olgusunu inceledikleri çalışmada, sadece mukoza tutulumu varsa hiç üretral nüks olmadığını, duktal tutulumu varsa %25, prostatik stroma invazyonu olanlarda ise %67 üretral nüks belirlemişlerdir (37). Benzer şekilde, Freeman ve arkadaşları da 5 yıllık üretral nüks oranını prostatik tutulum yoksa %6, yüzeysel prostatik invazyonda %15, derin invazyonda ise %21 olarak rapor etmişlerdir (38). Üretral nüksler ortanca 2-2.5 yıl arasında, büyük çoğunluğu 5 yıldan önce gerçekleşmektedir. Ancak, 13 yıldan daha geç ortaya çıkabilir (40).

Üriner diversiyon tipinin (ortotopik diversiyona karşı kutanöz diversiyonlar) sistektomi sonrası üretral nüks riskini etkileyip etkilemediği merak edilen bir konudur. *University of Southern California*'dan Freeman ve arkadaşları 262 kutanöz diversiyonlu ve 174 ortotopik diversiyonlu hasta gruplarını karşılaştırdıkları çalışmada 5 yıllık üretral nüks riskini sırasıyla %11.1 ve %2.9 saptamışlardır ($p < 0.015$) (38). Aynı merkezin yakın zaman önce, ortanca 10 yıldan daha uzun izlem süreli güncellenmiş sonuçları da önceki bulguları destekler niteliktedir (40). Ortotopik diversiyonlarda “kuru” üretral diversiyonlara göre üretral nüksün daha az görülmesiyle ilgili bazı spekülasyon mekanizmaları öne sürülmüştür. Bunlar ileumdan koruyucu madde salgılanması, idrarla temas etmenin koruyucu etkisi ve ortotopik diversiyon sonrası bazı sistemik etkilerdir (41). Ancak, hasta gruplarında patolojik evre açısından uyumsuzluk giderildiğinde ortotopik yeni mesane ve ileal konduit sonrası üretral kanser nüksü riskinin pek de farklı olmayabileceğini gösteren çalışmalar da vardır (3).

Üretral tümör ile ilişkili klinik semptomlar üretral rahatsızlık hissi, kanlı akıntı, hematüri, işeme bozukluğu veya palpe edilebilen kitle olabilir. İzlemede bu semptomların sorgulanması önemlidir. Bununla birlikte, üretral nükslerin yarısından fazlasında tanı asemptomatik dönemde sadece pozitif yıkama sitolojisi ile elde edildiğinden izlem protokolü sitolojiyi de içermelidir (17, 38, 40). Tanı sonrası evrelendirmede yararlı olmakla birlikte, üretral nüks taraması amacıyla radyolojik görüntüleme kullanımı gereksizdir.

Üretral nüks sonrası prognoz genel olarak pek parlak değildir (36,41-46). Clark ve arkadaşları, 47 hastanın sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada ortanca genel sağkalımı 28

ay olarak rapor etmişlerdir (42). Prognozda en önemli faktör tanı sırasındaki evredir (non-invaziv tümöre karşı invaziv/metastatik kanser) (36,42,44). Tanı sırasındaki semptomatolojik durumun prognostik önemi iyi aydınlatılmamış bir konudur. Schellhammer ve Whitmore, 27 semptomatik üretral nükslü hastanın sadece dördünün (%15) hastalısız hayatta kaldığını bildirmiştir (45). Baron ve arkadaşları da benzer şekilde 12 semptomatik olgudan dokuzunun (%75) metastatik kanser nedeniyle öldüğünü rapor etmişlerdir (46). Hickey ve arkadaşlarının sitoloji ile tanı koydukları 7 asemptomatik hastanın tamamında ürektomi patolojisi CIS olarak rapor edilmiş ve hepsi hastalısız sağkalım elde etmişlerdir (47). Bununla birlikte, asemptomatik hastalarda kötü prognoz rapor eden çalışmalar da yok değildir (42, 48). Küçük hasta serileri ve farklı tarihsel dönemlere ait veriler nedeniyle doğrudan karşılaştırma olanağı bulunmaması bu konuda kesin yargıya varmayı daha da güçleştirmektedir.

Orijinal radikal sistektomi tekniği kadınlar da total ürektomiye de içerir. Ancak, kadınlarda ortotopik yeni mesane oluşturulmasının yaygınlaşmaya başladığı 1990'lardan sonra, kalan üretra kısmında nüks önemli bir soru haline gelmiştir. Kadınlarda sistektomi sırasında üretral tutulum %1.4-2'dir (49,50). Tartışmalı bir konu olmakla birlikte, kadınlarda üretral nüks ile en sık ilişkilendiren risk faktörü sistektomi sırasında mesane boynu tutulumudur. Ancak, hem mesane boynu

“Sistektomi sonrası kalan üretranın hayat boyu izlenmesi gerekir. Yılda bir kez işeme veya yıkama sitolojisi her hastada yapılmalıdır (bakınız tablo). İdrar sitolojisinin üretral nüks tanısında >%90 özgüllüğe sahip olması önemli bir avantajdır. Üretral nükslerin önemli bir yüzdesi sadece sitoloji ile yakalanabilir (17). Semptomatik ya da görüntülemeye şüphe olanlarda ise üretroskopi dahil olmak üzere geniş değerlendirme gerekir.”

Tablo. Radikal sistektomi sonrası izlem

	DÜŞÜK RİSK Organa sınırlı Lenf nodu (-)	YÜKSEK RİSK Organ dışı yayılım (+) Lenf nodu (+)
Öykü, fizik inceleme	x6 ay 3 yıl, sonra yılda bir	x3 ay 1 yıl, x6 ay 4yıl, sonra yılda bir
Tam kan sayımı, elektrolitler, BUN/Cre, B12, karaciğer fonk.	x6 ay 3 yıl, sonra yılda bir	x3 ay 1 yıl, x6 ay sonraki 4 yıl, sonra yılda bir
Sitoloji (işeme/kateter, üretral yıkama)	x6 ay 3 yıl, sonra yılda bir	x6 ay 5 yıl, sonra yılda bir
Akciğer grafisi, Akciğer BT (gerektiğinde)	x12 ay 2 yıl, sonra gerekirse	x6 ay 5 yıl, sonra yılda bir
abdomen, pelvis BT	Üçüncü ay, sonra x6 ay 2 yıl, daha sonra semptomlara göre	Üçüncü ay, sonra x4 ay 1 yıl, x6 ay sonraki 2 yıl, daha sonra yılda bir
Üriner USG	Böb.yetm. ve kontrast allerjisi varsa, BT yapılmadığında yılda bir	Böb.yetm. ve kontrast allerjisi varsa, BT yapılmadığında yılda bir
İntravenöz ürografi veya loopogram	Üriner sistemi görüntülemek için klinik indikasyona göre	Üriner sistemi görüntülemek için klinik indikasyona göre
Abdomen USG	Böb./karaciğer izlemi, böb. yetm. ve kontrast allerjisi varsa	Böb./karaciğer izlemi, böb. yetm. ve kontrast allerjisi varsa

tutulunun ortotopik yeni mesane açısından kesin kontraindikasyon sayılması gereği, hem de mesane boynu cerrahi sınırından intraoperatif frozen kesit yapmanın üretral nöks riskini aydınlatması açısından değeri tartışmalıdır (39,51).

Kimi araştırmacılar ortotopik yeni mesane adayı tüm kadınların preoperatif mesane boynu biyopsisiyle değerlendirilmesini, eğer mesane boynu invazyonu varsa total ürektomi yapılmasını ve ortotopik yeni mesane oluşturmaktan vazgeçilmesini önermektedirler (39, 50). Stein ve arkadaşları ise, prospektif bir çalışmada sistektomi sırasında üretra cerrahi sınırı pozitif kadın hastaların %60'ından çoğunda, izlemde üretral nöks oluşmadığını rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada, 47 hastanın tamamında intraoperatif frozen kesit inceleme bulguları kesin patoloji tanısı (45 normal, 2 üretra tutulumu) ile uyumludur. Bu yazarlar, kadınlarda intraoperatif frozen kesit incelemesine dayanarak ortotopik diversiyon kararı verilebileceğini önermektedirler (51). Bu tartışmalar bir yana, kadınlarda ortotopik diversiyon sonrası dökümanite edilmiş üretral nöks sadece birkaç olgu ile sınırlıdır (52-54).

Sistektomi sonrası kalan üretranın hayat boyu izlenmesi gerekir. Yılda bir kez işeme veya yıkama sitolojisi her hastada yapılmalıdır (bakınız tablo). İdrar sitolojisinin üretral nöks tanısında >%90 özgüllüğe sahip olması önemli bir avantajdır. Üretral nökslerin önemli bir yüzdesi sadece sitoloji ile yakalanabilir (17). Semptomatik ya da görüntüleme şüpheli olanlarda ise üretroskopi dahil olmak üzere geniş değerlendirme gerekir.

Üretral üroepitelyal kanser nökslerinin ideal tedavisi total ürektomidir. Üretral nöks nedeniyle ürektomi yapılan hastaların %27'sinde glandular üretra tutulumu vardır (45). Mea koruyucu subtotal ürektomi geç nöksler açısından riskli ve terk edilmiş bir tekniktir (45, 55).

Ortotopik diversiyonlu seçilmiş olgularda endoskopik tedavi ± intravezikal/intraüretral instillasyon uygulanabilir. Ancak, transüretral rezeksiyon Yoshida ve arkadaşlarının çalışmasında 4 hastanın sadece birinde üretra korumada başarılı olmuştur (56). Geçmişte, az sayıda olguda 5-fluorouracil veya intraüretral *bacillus Calmette- Guérin* (BCG) instillasyonu denenmiş, sınırlı başarı elde edilmiştir (42, 57-59). Bunun yanında intraüretral BCG veya sistemik kemoterapi ile daha umut verici sonuçlar da bildirilmiştir (60). Bugün için, yetersiz bilgi ve deneyim nedeniyle, üretral nökslerde üretra koruyucu tedavilere hasta seçiminde çok dikkatli olunmalı ve potansiyel riskler konusunda hastalar çok iyi bilgilendirilmelidir.

Pelvik ve uzak nöksler

Genel kabul gördüğü şekliyle pelvik nöks, başka bir bölgede (aort bifurkasyonu üzerindeki lenf nodları, yumuşak doku, uzak organlar, kemik, üretra, üst üriner sistem) nöks saptanmaksızın, sistektomi cerrahi sahasını ve pelvis duvarını içerecek şekilde aort bifurkasyonuna kadar olan bölgedeki nökslerdir. Tanı yöntemlerinde, evreleme ve cerrahi teknikte sağlanan ciddi gelişmelere rağmen radikal sistektomi sonrası pelvik nöks oranları yaklaşık 50 yıldır değişmeden %8-10 civarında sabit kalmıştır (4-10).

Bölgesel olmayan lenf nodları (aort bifurkasyonu üzeri), yumuşak doku, organ ve kemiklere yayılım ise uzak metastaz olarak tanımlanmaktadır. Otopsi sonuçlarına dayanarak uzak yayılım sıklık sırasına göre lenf nodları (%55-88), akciğer (%36-40), karaciğer (%13-51), kemik (%23-37), adrenal (%6-22) ve yumuşak doku ve beyine (%2-6) olmaktadır (61). Pelvik ve uzak nöks insidansı kanser evresine bağlı olarak önemli farklılık gösterir. Stein ve arkadaşları, şimdiki kadar yayınlanmış en geniş serilerden birinde, lokal nöks oranını organa sınırlı (\leq pT2pN0) kanser için %6, perivezikal yayılım varsa (\geq pT3pN0) de %13, lenf nodu tutulumu olmayan (pN0) ve olan (pN+) hastalarda sırasıyla %8 ve %53 rapor etmişlerdir (10). Uzak nöksler de evre ilerledikçe ve lenf nodu pozitifliğiyle birlikte artmaktadır. Uzak nöks oranı \leq pT2pN0, \geq pT3pN0 ve pN+ için sırasıyla %13, %32, %52'dir. Pozitif cerrahi sınır ve lenfovasküler invazyon varlığı da diğer önemli risk faktörleridir (9, 10, 43, 62).

Pelvik nöksler ortanca 12 (6-18) ay içinde, uzak nöksler ise 18 ayda ortaya çıkmaktadır. Olguların %90'ından çoğunda tanı 2 yıldan daha erken koyulur. Ancak, 10 yıldan daha geç tanı koyulan olgular da vardır (10, 43).

Pelvik bölgede ve rektal ağrı pelvik nökslerle ilişkili en sık yakınmalardır. Daha seyrek olmak üzere priapizm, genital ve alt ekstremitelerde ödem, vajinal veya üretral kanama, kabızlık ve barsak obstrüksiyonu gibi semptomlar tanı sırasında olabilir veya hastalık seyri sırasında ortaya çıkabilir.

BT görüntülemesi yanında pelvik nökslerin tanısında fizik muayene de yararlı bilgiler verebilir. MD Anderson Kanser Merkezi gru-

“Lokal nükslerin ortotopik yeni mesane çalışmasını olumsuz etkileyip etkilemediği ve diversiyon tipinin onkolojik sonuçlara etkisi sıkça dile getirilen sorulardır. Prospektif olmamakla birlikte, geniş serilerden karşılaştırmalı güncel veriler ortotopik diversiyon işlevlerinin lokal nüksten etkilenmediğini, lokal ve uzak nüks tedavisini de engellemediğini göstermektedir. Yossepowitch ve arkadaşları tarafından rapor edilen Memorial Sloan-Kettering Kanseri Merkezi deneyiminde onkolojik sonuçlar açısından iki diversiyon tipi de benzer sonuçlara sahiptir.”

bu pelvik nüks olgularının %42'sinde rektal muayenede kitle palpe edilebildiğini, bu nedenle parmakla rektal incelemenin izlemin bir parçası olması gerektiğini belirtmişlerdir (63). Pelvik nüksler ve uzak metastazlar için BT standart görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, lenf ve yumuşak doku metastazları BT'de bazen gerçek boyutundan daha küçük görülebilir veya sınırları net ayırt edilemez (63). MRG'nin ekstremitelerde yumuşak doku sarkomlarını belirlemede BT'ye olan üstünlüğü bilinmekle birlikte aynı avantajın pelvik nüksler için de geçerli olup olmadığını gösteren yeterli veri mevcut değildir (64).

Pelvik nüks gösteren kanserde prognoz kötüdür. Tedaviye objektif yanıt seyrek. Mevcut tedavi seçenekleri sağkalımda iyileşme sağlayacak kadar etkili değildir. Nükse kadar geçen sürenin kısa olması ve pelvik nüks gösteren kanserin başlangıçta ileri evre olma eğilimi ($\geq pT3$) zaten agresif kanser biyolojisini gösteren işaretlerdir. Tedavi alsın veya almasın ortalama genel sağkalım bir yıldan kısadır. İki yıldan uzun sağkalım nadirdir.

Lokal nükslerin ortotopik yeni mesane çalışmasını olumsuz etkileyip etkilemediği ve diversiyon tipinin onkolojik sonuçlara etkisi sıkça dile getirilen sorulardır. Prospektif ol-

mamakla birlikte, geniş serilerden karşılaştırmalı güncel veriler ortotopik diversiyon işlevlerinin lokal nüksten etkilenmediğini, lokal ve uzak nüks tedavisini de engellemediğini göstermektedir. Yossepowitch ve arkadaşları tarafından rapor edilen Memorial Sloan-Kettering Kanseri Merkezi deneyiminde onkolojik sonuçlar açısından iki diversiyon tipi de benzer sonuçlara sahiptir. Toplam 214 hastadan sadece birinde üreteroileal anastomoz hattında nüks nedeniyle ileal yeni mesaneyi çıkartmak ve konduit diversiyona dönmek gerekmiştir (3). Hautmann ve Simon da lokal nükslü 43 hastanın 40'ında ileal yeni mesane iyi fonksiyon görmeye devam ettiğini, sadece bir hastada fistül nedeniyle yeni mesaneyi çıkartmak gerektiğini bildirmişlerdir (65).

Tedavi

Radikal sistektomi sonrası pelvik ve uzak nükslerin standart bir tedavisi mevcut değildir. Üretelyal kanserin doğası gereği radikal sistektomi sonrası, kalan üroepitelyumdan kaynaklanan “yeni” tümörler dışındaki tüm lokal ve uzak nüksler sistemik hastalık olarak kabul edilmektedir. Genel durumu elverişli hastalara uygulanabilecek seçeneklerden biri sisplatin bazlı çoklu kemoterapidir. İleri evre mesane kanserinde güncel kemoterapi seçenekleri M-VAC (metotreksat, vinblastin, doksorubisin, cisplatin), GC (gemcitabin, cisplatin) veya CMV (cisplatin, metotreksat, vinblastin) olarak sayılabilir (66-69). Kemoterapi her ne kadar önemli bir sağkalım avantajı yaratmasa bile, etkin palyasyon sağlayabilir (63). Ancak, ileri evre kanser ve yaş nedeniyle düşük olan bu hastaların yarısından çoğu ağır sistemik tedaviyi kaldıramaz. Palyatif radyoterapi, yüksek doz narkotik analjeziklerle veya nonsteroid antiinflamatuar ve gabapentin kombinasyonu ile kontrol edilemeyen pelvik nüks ağrılarında çok iyi palyasyon sağlayabilir (70).

Pelvik nüks kitleye yönelik lokal tedavi (cerrahi veya radyoterapi) ancak az sayıda hasta için bir seçenek olabilir ve mutlaka sistemik kemoterapi ile kombine edilmelidir (63).

Metastatik mesane kanserinde daha agresif yaklaşımlar da denenmektedir. MD Anderson Kanseri Merkezi grubu uzak metastaz olarak sadece retroperitoneal lenf nodları tutulumu olan 11 mesane tümürlü hastaya sistektomi sırasında veya daha sonra kemoterapi ve arkasından retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yaparak, bu şansız hasta grubu için iyimser sayılabilecek uzun süreli (4 yıl) hastalığa özel ve nüksüz sağkalım (sırasıyla %36 ve %27) elde etmişlerdir (71). Ancak, aynı yaklaşımla Memorial Sloan-Kettering grubu sadece 2/11 hastada (%18) 5 yıllık hastaliksız sağkalım elde edebilmiştir (72).

Sistektomi sonrası izlem

Radikal sistektomi sonrası izlemede temel amaçlar (1) yeni üretelyal kanserlerin tanısı, (2) lokal ve uzak nüksleri yakalamak ve (3) cerrahi komplikasyonlar ve diversiyonla ilişkili fizyolojik-metabolik değişiklikleri izlemektir.

Nüks riski tüm hastalar için aynı değildir. Nüks lokalizasyonuna göre risk faktörleri bazı farklılıklar gösterebilir. Örneğin prostatik invazyon ile ve daha da önemlisi invazyon derinliği arttıkça üretral nüks riski de artmaktadır. ÜÜS nüksleri için distal ve intramural üreter tutulumu, üreter cerrahi sınır pozitifliği, mesanede CIS ve prostatik üretra tutulumu önemli risk faktörleridir. Lokal ve uzak nüks riski ileri evre ve bölgesel lenf nodları tutulumu olan hastalarda yüksektir. Sistektomi sonrası rutin bir izlem protokolü öneren yaklaşımlar olduğu gibi, risk kategorilerine göre uyarlanmış izlem şeması önerenler ya da semptomlarla yönlendirilen klinik ve radyolojik değerlendirmeyi tercih edenler vardır. Risk katmanlarına göre uyarlanmış izlemi savunanlara göre yüksek riskli hastaların daha sık ve detaylı izlenmesi, düşük riskli hastalarda ise gereksiz sık izlemden kaçınmak mümkün olabilecektir. Ancak, her üç yaklaşım da temelini retrospektif verilerden almaktadır ve klinik etkinlik ve maliyet açısından hangisinin üstün olduğu henüz tam olarak belirlenmemiştir.

Nüks riskine göre uyarlanmış örnek bir izlem şeması Tabloda sunulmaktadır.

“Pelvik nüks gösteren kanserde prognoz kötüdür. Tedaviye objektif yanıt seyrek. Mevcut tedavi seçenekleri sağkalımda iyileşme sağlayacak kadar etkili değildir. Nükse kadar geçen sürenin kısa olması ve pelvik nüks gösteren kanserin başlangıçta ileri evre olma eğilimi ($\geq pT3$) zaten agresif kanser biyolojisini gösteren işaretlerdir. Tedavi alsın veya almasın ortalama genel sağkalım bir yıldan kısadır. İki yıldan uzun sağkalım nadirdir.”

Kaynaklar

1. Slaton JW, Swanson DA, Grossman HB, Dinney CP. A stage specific approach to tumour surveillance after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1999. 162: 710-4.
2. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol.* 2006. 176: 486-92.
3. Yossepowitch O, Dalbagni G, Golijanin D, Donat SM, Bochner BH, Herr HW, Fair WR, Russo P. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol.* 2003. 169: 177-81.
4. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, and Studer UE. Radical cystectomy for bladder cancer today-a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2003. 21: 690-6.
5. 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 Rad Oncol.* 1995. 32: 331-40.
6. Greven KM, Spera JA, Solin LJ, Morgan T, Hanks GE. Local recurrence after cystectomy alone for bladder carcinoma. *Cancer.* 1992. 69: 2767-70.
7. Dhar N, Campbell S, Zippe CD et al. Outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder with limited pelvic lymph node dissection. *BJU Int.* 2006. 98: 1172-5.
8. Dhar NB, Jones JS, Reuther AM, Dreicer R, Campbell SC, Sanii K, Klein EA. Presentation, location and overall survival of pelvic recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int.* 2008. 101: 969-72
9. Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, Palapattu GS, Vazina A, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Rogers CG, Amiel G, Perotte P, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol.* 2005. 23: 6533-9.
10. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001. 19: 666-75.
11. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Dumont R, Monrós JL. Late oncological occurrences following radical cystectomy in patients with bladder cancer. *Eur Urol.* 2003. 43: 489-94.
12. Sanderson KM, Cai J, Miranda G, Skinner DG, Stein JP. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol.* 2007. 177: 2088-94.
13. Sanderson KM, Roupřet M. Upper urinary tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an update on the risk factors, surveillance regimens and treatments. *BJU Int.* 2007. 100: 11-6.
14. Tran W, Serio AM, Raj GV, Dalbagni G, Vickers AJ, Bochner BH, Herr H, Donat SM. Longitudinal risk of upper tract recurrence following radical cystectomy for urothelial cancer and the potential implications for long-term surveillance. *J Urol.* 2008. 179: 96-100.
15. Balaji KC, McGuire M, Grotas J, Grimaldi G, Russo P. Upper tract recurrences following radical cystectomy: an analysis of prognostic factors, recurrence pattern and stage at presentation. *J Urol.* 1999. 162: 1603-6.
16. Kenworthy P, Tanguay S, Dinney CP. The risk of upper tract recurrence following cystectomy in patients with transitional cell carcinoma involving the distal ureter. *J Urol.* 1996. 155: 501-3.
17. Sved PD, Gomez P, Nieder AM, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Upper tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: incidence and risk factors. *BJU Int.* 2004. 94: 785-9.
18. Huguet-Perez J, Palou J, Millan-Rodriguez F, Salvador-Bayarri J, Villavicencio-Mavrich H, Vicente-Rodriguez J. Upper tract transitional cell carcinoma following cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 2001. 40: 318-23.
19. Akkad T, Gozzi C, Deibl M, Müller T, Pelzer AE, Pinggera GM, Bartsch G, Steiner H. Tumor recurrence in the remnant urothelium of females undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: long-term results from a single center. *J Urol.* 2006. 175: 1268-71.
20. Meissner C, Giannarini G, Schumacher MC, Thoeny H, Studer UE, Burkhard FC. The efficiency of excretory urography to detect upper urinary tract tumors after cystectomy for urothelial cancer. *J Urol.* 2007. 178: 2287-90.
21. Slaton JW, Swanson DA, Grossman HB, Dinney CP. A stage specific approach to tumour surveillance after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1999. 162: 710-4.
22. Scolieri MJ, Paik ML, Brown SL, Resnick MI. Limitations of computed tomography in the preoperative staging of upper tract urothelial carcinoma. *Urology.* 2000. 56: 930-4.
23. Bouchelouche K, Oehr P. Positron Emission Tomography and Positron Emission Tomography/Computerized Tomography of Urological Malignancies: An Update Review. *J Urol.* 2008. 179: 34-45.
24. Jana S, Blaufox MD. Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder. *Semin Nucl Med.* 2006. 36: 51-72.
25. Raj GV, Bochner BH, Serio AM, Vickers A, Donat SM, Herr H, Lin O, Dalbagni G. Natural history of positive urinary cytology after radical cystectomy. *J Urol.* 2006. 176: 2000-5.
26. Sanderson KM, Cai J, Miranda G, Skinner DG, Stein JP. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol.* 2007. 177: 2088-94.
27. Raj GV, Tal R, Vickers A, Bochner BH, Serio A, Donat SM, Herr H, Olgac S, Dalbagni G. Significance of intraoperative ureteral evaluation at radical cystectomy for urothelial cancer. *Cancer.* 2006. 107: 2167-72.
28. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Dumont R, Casanova JL, Calabuig C. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis) : its impact on management. *Urology.* 1997. 49: 347-52.
29. Bretheau D, Lechevallier E, Uzan E, Rampal M, Coulangue C. Value of radiologic examinations in the diagnosis and staging of upper urinary tract tumours. *Prog Urol.* 1994. 4: 966-73.
30. Elliott DS, Segura JW, Lightner D, Patterson DE, Blute ML. Is nephroureterectomy necessary in all cases of upper tract transitional cell carcinoma? Long-term results of conservative endourologic management of upper tract transitional cell carcinoma in individuals with a normal contralateral kidney. *Urology.* 2001. 58: 174-8.
31. Park S, Meng MV. Endoscopic and minimally invasive approaches to upper tract urothelial carcinoma. *Curr Opin Urol.* 2005. 15: 336-41.
32. Goel MC, Mahendra V, Roberts JG. Percutaneous management of renal pelvic urothelial tumors: long-term followup. *J Urol.* 2003. 169:925-929.
33. Palou J, Piovesan LF, Huguet J, Salvador J, Vicente J, Villavicencio H. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and longterm followup. *J Urol.* 2004. 172: 66-9.
34. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology.* 1998. 52: 594-601.
35. Wang SS, Ho HC, Su CK, Chen WM, Cheng CL, Yang CR. Seeding of malignant renal tumor through a nephrostomy tract. *J Chin Med Assoc.* 2004. 67: 308-10.
36. Treuthardt C, Danuser H, Studer UE. Tumor seeding following percutaneous antegrade treatment of transitional cell carcinoma in the renal pelvis. *Eur Urol.* 2004. 46: 442-3.
36. Hendry WF, Gowing NF, Wallace DM. Surgical treatment of urethral tumours associated with bladder cancer. *Proc R Soc Med.* 1974. 67: 304-7.
37. Hardeman SW, Soloway MS. Urethral recurrence following radical cystectomy. *J Urol.* 1990. 144: 666-9.
38. Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, Stein JP, Elmajian DA, Chen SC, Groshen S, Lieskovsky G, Skinner DG. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol.* 1996. 156: 1615-9.
39. Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H. The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. *Eur Urol.* 2002. 41: 124-31.
40. Stein JP, Clark P, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol.* 2005. 173: 1163-8.
41. Clark PE, Hall MC. Contemporary management of the urethra in patients after radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 2005. 32: 199-206
42. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Miranda G, Cai J, Lieskovsky G, Skinner DG. The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol.* 2004. 172: 1342-7.
43. Donat SM. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective? *World J Urol.* 2006. 24: 557-64.
44. Spiess PE, Kassouf W, Brown G, Highshaw R, Wang X, Do KA, Kamat AM, Czerniak B, Dinney CP, Grossman HB. *Urology.* 2006. 67: 466-71
45. Schellhammer PF, Whitmore WF Jr. Transitional cell carcinoma of the urethra in men having cystectomy for bladder cancer. *J Urol.* 1976. 115: 56-60.
46. Baron JC, Gibod LB, Steg A. Management of the urethra in patients undergoing radical cystectomy for bladder carcinoma. *Eur Urol.* 1989. 16: 283-285.
47. Hickey DP, Soloway MS, Murphy WM. Selective urethrectomy following cystoprostatectomy for bladder cancer. *J Urol.* 1986. 136: 828-30
48. Stöckle M, Gökcebay E, Riedmiller H, Hohenfellner R. Urethral tumor recurrences after radical cystoprostatectomy: the case for primary cystoprostatectomy? *J Urol.* 1990. 143: 41-2.

49. Ashworth A. Papillomatosis of the urethra. *Br J Urol.* 1956. 28: 3-11.
50. Stenzl A, Draxl H, Posch B, Colleselli K, Falk M, Bartsch G. The risk of urethral tumors in female bladder cancer: can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? *J Urol.* 1995. 153 (3 Pt 2) : 950-5
51. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Cote RJ, Groshen S, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. *Urology.* 1998. 51: 951-5.
52. Jones J, Melchior SW, Gillitzer R, Fichtner J, El-Mekresh M, Thüroff JW. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma in a female patient after cystectomy and orthotopic ileal neobladder. *J Urol.* 2000. 164: 1646.
53. Stein JP, Hertz J, Nichols PW. Urethral recurrence in a woman after continent orthotopic urinary diversion for bladder cancer. *Urology.* 2008. 71: 755.
54. Kato S, Ito Y, Nishino Y, Ban Y, Deguchi T. Urethral recurrence and distant metastases of bladder cancer 9 years after cystectomy and neobladder. *Hinyokika Kiyo.* 2005;51:195-197.
55. Shinka T, Uekado Y, Aoshi H, Komura T, Ohkawa T. Urethral remnant tumors following simultaneous partial urethrectomy and cystectomy for bladder carcinoma. *J Urol.* 1989. 142: 983-7.
56. Yoshida K, Nishiyama H, Kinoshita H, Matsuda T, Ogawa O. Surgical treatment for urethral recurrence after ileal neobladder reconstruction in patients with bladder cancer. *BJU Int.* 2006. 98: 1008-11.
57. Witjes JA, Debruyne FM, van der Meijden AP. Treatment of carcinoma in situ of the urethra with intraurethral instillations of bacillus Calmette-Guérin. Case report and review of literature. *Eur Urol.* 1991. 20: 170-2.
58. Huguet J, Palou J, Serrallach M, Balcells FJS, Salvador J, Villavicencio H. Management of Urethral Recurrence in Patients with Studer Ileal Neobladder. *Eur Urol.* 2003;43:495-498.
59. Akkad T, Gozzi C, Deibl M, Müller T, Pelzer AE, Pinggera GM., Bartsch G and Steiner H Tumor Recurrence in the Remnant Urothelium of Females Undergoing Radical Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: Long-Term Results From a Single Center. *J Urol.* 2006. 175: 1268-1271.
60. Varol C, Thalmann GN, Burkhard FC, Studer UE. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol.* 2004. 172: 937-942.
61. Sengelov L, Kamby C, von der Maase H. Pattern of metastases in relation to characteristics of primary tumor and treatment in patients with disseminated urothelial carcinoma. *J Urol.* 1996. 155: 111-114.
62. Dotan ZA, Kavanagh K, Yossepowitch O, Kaag M, Olgac S, Donat M, Herr HW. Positive surgical margins in soft tissue following radical cystectomy for bladder cancer and cancer specific survival. *J Urol.* 2007. 178:2308-12.
63. Westney OL, Pisters LL, Pettaway CA, Tu SM, Pollack A, Dinney CP. Presentation, methods of diagnosis and therapy for pelvic recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1998. 59: 792-5.
64. Chang AE, Matory YL, Dwyer AJ, Hill SC, Girton ME, Steinberg SM, Knop RH, Frank JA, Hyams D, Doppman JL, Rosenberg SA. Magnetic resonance imaging versus computed tomography in the evaluation of soft tissue tumors of the extremities. *Ann Surg.* 1987. 20: 340-8.
65. Hautmann RE, Simon J. Ileal neobladder and local recurrence of bladder cancer: patterns of failure and impact on function in men. *J Urol.* 1999. 162: 1963-6.
66. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED, Bander N, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer.* 1989. 64: 2448-58.
67. Dimopoulos MA, Finn L, Logothetis CJ. Pattern of failure and survival of patients with metastatic urothelial tumors relapsing after cis-platinum chemotherapy. *J Urol.* 1994. 151: 598-600.
68. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, Palmer JM, Shortliffe LD, Hannigan JF, McWhirter KM, Torti FM. Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV) : an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1985. 3: 1463-70.
69. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Vissers-Grul CM, Conte PF. 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: 3068-77.
70. Yi SK, Yoder M, Zaner K, Hirsch AE. Palliative Radiation Therapy of Symptomatic Recurrent Bladder Cancer. *Pain Physician.* 2007. 10: 285-90.
71. Sweeney P, Millikan R, Donat M, Wood CG, Radtke AS, Pettaway CA, Grossman HB, Dinney CP, Swanson DA, Pisters LL. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol.* 2003. 169: 2113-2117.
72. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol.* 2001. 165: 811-4.