

# ÜRÖNKOLOJİ

## bülteni

BULLETIN OF UROONCOLOGY

galenos  
yayınevi

ÜRÖNKOLOJİ  
DERNEĞİ - 1999



Mart / March

**2015**

Cilt/Volume

**14(1)**



# How Much Digital Rectal Examination is Valuable for the Decision of Biopsy in Patients with PSA $\leq 4$ ng/ml?

## Dijital Rektal Muayene PSA $\leq 4$ ng/ml Olan Hastalarda Biyopsi Kararı Vermede Ne Kadar Önemli?

Özgü Aydoğdu MD, İbrahim Halil Bozkurt MD, Tarık Yonguç MD, Tansu Değirmenci MD, Salih Polat MD, Bülent Günlüsoy MD, İbrahim Küçüktürkmen MD, Yasin Ceylan MD, Süleyman Minareci MD  
Bozyaka Education and Research Hospital, Clinic of Urology, Izmir, Turkey

### Summary

**Objective:** In this study we aimed to investigate the importance of digital rectal examination (DRE) for the decision of prostat biopsy with transrectal ultrasound (TRUS) in patients with Prostate specific antigen (PSA)  $\leq 4$  ng/ml.

**Materials and Methods:** We retrospectively evaluated the data of 287 patients who underwent prostat biopsy with TRUS between 2009 and 2014 and had DRE findings recorded and PSA value  $\leq 4$  ng/ml. PSA values, DRE findings, biopsy results and gleason grades were noted.

**Results:** Mean age of the patients was 61.8 (38-85) years. Mean PSA value was 3.1 (0.17-4.0) ng/ml. DRE findings were noted as induration, nodularity, irregularity and stiffness. Prostate cancer was detected 78 (27%) in patients with positive DRE findings according to prostate biopsy results. Of the patients with prostate cancer 32 underwent radical prostatectomy in our clinic. Mean biopsy gleason score was 6.23 $\pm$ 1.2 mean radical prostatectomy gleason score was 6.1 $\pm$ 0.67.

**Conclusion:** DRE is an important parameter and guides clinicians in the decision of biopsy and management of patients with PSA  $\leq 4$  ng/ml.

**Key Words:** Prostate specific antigen (PSA), digital rectal examination, prostate cancer

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada prostat spesifik antijen (PSA)  $\leq 4$  ng/ml olan hastalarda transrektal ultrasonografi (TRUSG) eşliğinde prostat biyopsisi kararı vermede dijital rektal muayenenin (DRM) öneminin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya kliniğimizde 2009 ve 2014 tarihleri arasında prostat kanseri şüphesi nedeniyle TRUSG eşliğinde prostat biyopsisi yapılan, kayıtlarına ulaşılabilen, DRM bulgusu olan ve total PSA değeri  $\leq 4$  ng/ml olan 287 hasta dahil edildi. Tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, PSA değerleri, DRM bulguları, biyopsi sonuçları ve gleason gradeleri not edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 61,8 (38-85) idi. Ortalama PSA değeri 3,1 (0,17-4,0) ng/ml olarak hesaplandı. DRM bulgusu olarak endürasyon, nodül varlığı, düzensizlik ve sertlik not edildiği izlendi. Şüpheli DRM bulguları nedeniyle TRUSG eşliğinde prostat biyopsisi yapılan hastalardan 78'inde (%27) prostat kanseri teşhisi konuldu. Bu hastalardan 32'sine kliniğimizde radikal prostatektomi operasyonu yapıldığı tespit edildi. Hastaların prostat biyopsisi histopatoloji sonuçlarına göre ortalama gleason skoru 6,23 $\pm$ 1,2 idi. Radikal prostatektomi ameliyatı olan 32 hastanın patoloji sonuçları incelendiğinde ortalama gleason skoru 6,1 $\pm$ 0,67 olarak tespit edildi.

**Sonuç:** PSA  $\leq 4$  ng/ml olan hastalarda DRM biyopsi kararı vermede ve tedavinin yönlendirilmesi açısından önemli bir parametre olarak yerini korumakta ve klinisyenlere yol göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat spesifik antijen (PSA), dijital rektal muayene, prostat kanseri

## Introduction

Prostate cancer is one of most important health problems suffered by the male population. It's considered as the second most common cause of cancer-related death after lung cancer. Prostate cancer is the fifth most common cancer in the world (1). Prostate specific antigen (PSA) is a widely used marker for prostate cancer diagnosis and monitoring. PSA is a prostate-specific marker and not cancer-specific, and so any prostate disease including infection and benign enlargement, as well as cancer can cause PSA levels to rise (2). PSA level of 4.0 ng/ml was accepted as the threshold value for the diagnosis of prostate cancer at the beginning of 1990. This value is considered as the border for prostate biopsy indication in men with normal digital rectal examination (DRE) (3,4). However, prostate cancer was detected in %5-20 of patients with PSA level of 4.0 ng/ml or less (5,6). Prostate cancer was detected in %5-30 of patients with PSA level of 2.0 ng/ml or less. Nowadays, there is no clear PSA value for prostate biopsy in guidelines. DRE, transrectal ultrasonography (TRUS) and risk assessment is recommended for biopsy with PSA (7).

In this study, we aimed to investigate the significance of DRE for the decision of biopsy in patients with PSA level of  $\leq$ 4 ng/ml.

## Materials and Methods

We retrospectively analyzed the data of 3781 patients who underwent transrectal prostate biopsy between 2009 and 2014, due to suspicion of prostate cancer. A total of 287 patients with abnormal DRE and PSA level of  $\leq$ 4 ng/ml were enrolled in the study. Demographic parameters, DRE findings, PSA value, biopsy results and gleason score were noted for all patients. We have categorized the patients into different groups according to their PSA values (in ng/ml: 0-0.9, 1-1.9, 2-2.9, 3-4), clinical stage (in stage: II (T1cN0M0, T2N0M0), III (T3N0M0), and IV (N1 or M1)) and Gleason scores (in GS: 2-6, 7, 8-10). Patient data were collected from computer-based patient record system. Patients who used dutasteride were excluded from the study.

Serum PSA levels were measured using Beckman Hybritech Prostate Specific Antigen (PSA) Kit. Palpable induration, nodularity, irregularity and stiffness was accepted as abnormal DRE findings. Prostate volume was measured by TRUS using formula (height x width x length x 0.52). TRUS-guided systematic 12-core biopsy was performed, and if TRUS revealed any abnormal findings, we were performed additional biopsies from abnormal area. All biopsies were performed using a 6.5 MHz transrectal ultrasound-guided biopsy probes and 18-gauge needle with automatic biopsy gun. Patients were treated with 500 mg ciprofloxacin twice daily before the biopsy and were recommended to continue for at least 3 days after the biopsy. Rectal enema was administered before biopsy. Transrectal injection was performed with %2, 20 ml lidocaine for local anesthesia. Statistical analyses were performed with SPSS 17.0. Statistical comparisons were performed using independent sample t test and Chi-square test. Statistical significance was set at a p value of <0.05.

## Results

Clinical characteristics of 407 patients who underwent prostate biopsy for PSA less than 4 ng/ml and/or DRE suspicious for

cancer, according to PSA value, are shown in Table 1. 287 patients had both abnormal DRE findings and a PSA level of  $\leq$ 4 ng/ml. A total of 99 prostate cancers (24.3%) were detected with prostate biopsy. The cancer detection rate was 8.6% (2 of 23) and 7.1% (1 of 14) in patients with PSA value of 0-0.9 ng/ml and 1.0-1.9 ng/ml, respectively. However, the detection rate of prostate cancer was comparatively high at 19.5% (17 of 87) and 27.9% (79 of 283) in patients with PSA value of 2.0-2.9 ng/ml and 3.0-4.0 ng/ml, respectively. 78.8% of patients with prostate cancer in biopsy had positive and 21.2% had negative DRE findings. The proportion of clinical Stage II (T1cN0M0, T2N0M0), III (T3N0M0), and IV (N1 or M1) was 85.8%, 12.1%, and 2.1%, respectively. Clinically insignificant prostate cancer was detected in two cases with 5% or less of one biopsy core. In two patients with PSA value of 0.48 ng/ml and 0.17 ng/ml, squamous cell carcinoma and undifferentiated carcinoma of prostate was detected, respectively. Distant metastasis was determined in both of these patients by bone scintigraphy. These patients were accepted as stage 4 disease. Detection rates of prostate cancer relative to positive digital rectal examination at varying prostate specific antigen levels are shown in Table 2. In patients with abnormal DRE findings,

**Table 1. Clinical characteristics of all man and those with prostat cancer relative to Prostate spesific antigen range**

	PSA (ng/ml)				Total
	0.0-0.9	1.0-1.9	2.0-2.9	3.0-4.0	
Patients (n)	23	14	87	283	407
Age (yr)					
Means	62.8	61.8	61.9	60.6	61.7
Range	44-85	55-79	48-79	38-83	38-85
Anormal DRE (n)	17	12	60	198	287
Prostate cancer cases (n) DRE+	2	1	14	61	78
Prostate cancer cases (n) DRE-	0	0	3	18	21
Total of prostate cancer cases (n)	2	1	17	79	99
Detection rate (%)	8.6	7.1	19.5	27.9	24.3
Clinical stage					
T1c/T2N0M0	0	1	15	69	85
T3N0M0	0	0	2	10	12
N1 or M1	2	0	0	0	2
Gleason score					
2-6	0	0	11	57	68
7	0	0	4	17	21
8-10	0	1	2	5	8
Other*	2	0	0	0	2

DRE: Digital rectal examination, PSA: Prostate spesific antigen  
\*: Squamous cell carcinoma, undifferentiated carcinoma

the detection rate was low in patients with PSA level of  $<2$  ng/ml. The detection rate was 11.8%(2 of 17), 8.3%(1 of 12), 23.3%(14 of 60) and 30.8% (61 of 198) in men with PSA value of 0-0.9 ng/ml, 1.0-1.9 ng/ml, 2.0-2.9 ng/ml and 3.0-4.0 ng/ml, respectively.

Statistical analysis of abnormal DRE in the detection of prostate cancer at varying prostate specific antigen levels are shown in Table 3. Overall, an abnormal DRE had 27.1% positive predictive value (PPV), 82.5% negative predictive value (NPV), 78.7% sensitivity and 32.1% specificity.

## Discussion

Prostate cancer patients are usually asymptomatic unless it is very advanced. Elevation of serum PSA or detection of abnormal DRE findings suggests the possibility of prostate cancer. Prostate needle biopsy is the most commonly used diagnostic method for definitive and differential diagnosis of these patients. Nevertheless, threshold value of PSA for prostate biopsy is still controversial (8). For less than 20% of patients, DRE is the only indicator for prostate biopsy. Among patients with suspicious DRE and low PSA ( $<2$  ng/ml), the mean volume of tumors and Gleason score were less than 0.5 cc and 6, respectively (9). DRE is an inexpensive and simple test, but sensitivity and specificity is relatively low (10). The PPV for DRE ranges from 21% to 53% depending on the degree of suspicion for cancer and whether the population studied are referred or screened (11,12,13). DRE and serum PSA are useful first line tests for assessing the risk of prostate cancer (13,14,15).

Some studies on the importance of DRE in patients with PSA

levels of 4.0 ng/ml or less have been done. In USA, the detection rate of prostate cancer in patients with a PSA level of 4.0 ng/ml or less and abnormal findings on DRE were found between 10% and 26% (13,16,17). In our study, the detection rate of prostate cancer was 24.3% in parallel to previous studies. Catalona and colleagues reported cancer detection rate was 22% on 363 men who underwent prostate biopsy with PSA levels between 2.6 and 4.0 ng/ml. 81% of those prostate cancer patients undergoing surgery demonstrated organ-confined disease. Relatively few cancers (17%) were clinically insignificant at the time of surgery (18).

Previous studies have demonstrated that the proportion of patients with a Gleason score of 8 to 10 is between 3.3% and 10.8% in white Americans and 18.4% in black Americans with the same findings on DRE and the same PSA level (16,17). In a previous study, the rate of patients with a Gleason score of 8 to 10 on the radical prostatectomy specimen was reported 0% in Dutchmen with abnormal DRE and/or TRUS and PSA level of less than 4.0 ng/ml (19). In our study, %8.1 (8 of 99) of patients had a gleason score between 8 and 10 on biopsy which was similar previous studies. In the present study only one patient had a gleason score between 8 and 10 on radical prostatectomy specimen.

The rate of patients with stage II disease was 87.3%, 88.2%, and 100% in men with prostate cancer and PSA levels of 3.0-4.0 ng/ml, 2-2.9 ng/ml and 1-1.9 ng/ml, respectively. In our study, the rate of stage II disease in patients with PSA level between 2.0 and 4.0 ng/ml was significantly lower than patients with PSA levels between 1.0 and 1.9 ng/ml ( $p<0.05$ ). Although this result is statistically significant, it is not correct to evaluate due to the lack of patients with psa level of 1.0-1.9 ng/ml. Stage IV non-adenocarcinoma prostate cancer was observed in two patients with PSA level of less than 0.9 ng/ml. In previous studies organ-confined disease was between 84% and 87.9% in patients who underwent radical prostatectomy with PSA levels of 4.0 ng/ml or less (7,8,9,10)

In some studies, the detection rate for men with PSA levels of 1.0 to 1.9 ng/ml, 2.0 to 2.9 ng/ml, and 3.0 to 3.9 ng/ml was 8.6% to 13.5%, 13.4% to 27.2%, and 25.4% to 28.7%, respectively. Previous studies have demonstrated that accuracy of the DRE in patients with PSA levels of 4.0 ng/ml or less increased with an increase in PSA levels (16,17,19). In the present study prostate cancer detection rate in patients with a PSA level of 0 to 0.9 ng/ml, 1.0 to 1.9 ng/ml and 2.0 to 4.0 ng/ml were 8.6%, 7.1% and 25.9%, respectively. These rates were similar with previous studies. In our study ,the positive predictive value of abnormal DRE findings in patients with PSA levels of 1.0 ng/mL or less was low at 11.8%; it was 8.0% in other studies (13,16). Because of the PPV of abnormal DRE findings in patients with a PSA level of less than 2.0 ng/ml is very low and NPV of abnormal DRE findings is very high, we do not recommend routine biopsy in men with a PSA level of less than 2.0 ng/ml and without marked abnormal DRE findings.

It is not clear whether to perform biopsy in men with first PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml immediately. We think that patient age is the most important points to consider in the decision to perform prostate biopsy to detect prostate cancer. Patients with PSA levels between 2.0 to 4.0 ng/ml without abnormal DRE findings should perform prostate biopsy at least once if their PSA level is higher than their age reference range.

**Table 2. Detection rates of prostate cancer relative to positive digital rectal examination at varying prostate specific antigen levels**

PSA (ng/ml)	DRE Positive Patients (n)	PCa Cases (n)	Detection Rate (%)
0-0.9	17	2	11.8
1.0-1.9	12	1	8.3
2.0-2.9	60	14	23.3
3.0-4.0	198	61	30.8
Total	287	78	27.2

PCa: Prostate cancer

**Table 3. Statistical analysis of abnormal Digital rectal examination in the detection of prostate cancer at varying prostate specific antigen levels**

PSA (ng/ml)	Diagnostic Parameters			
	PPV	NPV	Sensitivity	Specificity
0-0.9	11.8	100	100.0	28.5
1.0-1.9	8.3	100	100.0	15.3
2.0-2.9	23.3	88.8	82.3	34.2
3.0-4.0	30.8	78.8	77.2	32.8
Total	27.1	82.5	78.7	32.1

PCa: Prostate cancer, PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value

## Conclusion

DRE, PSA and patient age are important parameter and guides clinicians in the decision of biopsy and management of patients. Because the detection rate of prostate cancer is high in patients level between 2.0-4.0 ng/ml, even though normal digital rectal examination, prostate biopsy should be performed. However prostate biopsy should not be performed patients with normal DRE findings and PSA levels of less than 2.0 ng/ml.

**Conflict of interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.**

## References

- Printz C. Many unknowns in low-risk prostate cancer treatment. Ongoing studies and biomarker research may shed light on best approach. *Cancer* 2009;115:4645-4646.
- Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery—what we have learned and where we are going. *J Urol*. 1999;162:293-306.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-1161.
- Ng TK, Vasilareas D, Mitterdorfer AJ, et al. Prostate cancer detection with digital rectal examination, prostate-specific antigen, transrectal ultrasonography and biopsy in clinical urological practice. *BJU Int* 2005;95:545-548.
- Colberg JW, Smith DS, Catalona WJ. Prevalence and pathological extent of prostate cancer in men with prostate specific antigen levels of 2.9 to 4.0 ng./ml. *J Urol* 1993;149:507-509.
- Lodding P, Aus G, Bergdahl S, et al. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng./ml. Prostate specific antigen. *J Urol* 1998;159:899-903.
- National Collaborating Centre for Cancer. Prostate cancer: diagnosis and treatment. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (Clinical guideline; no. 175);2014.
- Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen testing for early diagnosis of prostate cancer: formulation of guidelines. *Urology* 1999;54:780-786.
- Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1817-1823.
- Brawer MK. The diagnosis of prostatic carcinoma. *Cancer*. 1993;71:899-905.
- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography. *J Urol* 1990;143:1146-1152.
- Ellis J, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma; the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994;152:1520-1525.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283-1290.
- Bangma CH, Kranse R, Blijenberj BG, Schroeder FH. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part 1. Results of a retrospective evaluation of 1726 men. *Urology* 1995;46:773-778.
- Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ, et al. Cost-effective prostate cancer detection. Reduction of low yield biopsies. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1994;74:3146-3158.
- Carvalho GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999;161:835-839.
- Fowler JE, Bigler SA, Farabaugh PB, et al. Prostate cancer detection in black and white men with abnormal digital rectal examination and prostate specific antigen less than 4ng/ml. *J Urol* 2000;164:1961-1913.
- Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277:1452-1455.
- Schröder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ, et al. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000;163:806-812.



# Radikal Prostatektomi Sonrası Ekstraprostatik Yayılım ve Seminal Vezikül İnvazyonu Saptanan Hastaların Prostat İğne Biyopsisinde Perinöral İnvazyon Varlığı ve Klinik Önemi

## Clinical Significance of Perineural Invasion in Prostate Needle Biopsy in Patients Diagnosed with Extraprostatic Extension and Seminal Vesicle Invasion after Radical Prostatectomy

Dr. Ozan Bozkurt<sup>1</sup>, Dr. Serdar Çelik<sup>1</sup>, Dr. Ömer Demir<sup>1</sup>, Dr. Özgür Gürboğa<sup>1</sup>, Dr. Burçin Tuna<sup>2</sup>, Dr. Kutsal Yörükoğlu<sup>2</sup>, Dr. Güven Aslan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada prostat iğne biyopsilerinde perinöral invazyon (PNI) bulgusunun ekstraprostatik yayılım ve derecesi ile seminal vezikül invazyonu üzerine olan etkileri araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** 2005-2014 tarihleri arasında radikal retropubik prostatektomi (RRP) patolojisinde ekstraprostatik yayılım (pT3a, grup 1) ve seminal vezikül invazyonu (pT3b, grup 2) saptanan prostat kanserli hastalar retrospektif değerlendirildi. Grup 1 ise fokal (grup 1a) ve yaygın (grup 1b) ekstraprostatik yayılım saptanan hastalar diye ikiye ayrıldı. Gruplar; PSA, PSA dansitesi, prostat iğne biyopsi patolojisi (Gleason skoru, biyopsi odak sayısı ve tümör yüzdesi ve PNI varlığı) ve RRP patolojisi (Gleason skoru, tümör hacmi, Cerrahi sınır pozitifliği ve Lenf nodu pozitifliği) verilerine göre karşılaştırılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup 1'de 92 (grup 1a'da 49, 1b'de 43 hasta), grup 2'de 37 olmak üzere toplam 129 hasta değerlendirildi. Prostat iğne biyopsisindeki Gleason skoru, tümör yüzdesi ve PNI varlığı grup 2'de grup 1'e göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (7,2±0,8 vs 6,7±0,6; %60,9±29,9 vs %48,8±31,6; %62,2 vs %29,4; p<0,05). Grup 1a ve 1b karşılaştırıldığında ise PNI varlığı grup 1b'de 1a'ya göre belirgin olarak daha yüksekti (%39,5 vs %20,4; p<0,05).

**Sonuç:** PNI varlığının pT3a hastalarda ekstraprostatik yayılım derecesi ve pT3b hastalık oranı ile arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu saptandı. Prostat biyopsisinde PNI olan hastalarda özellikle sinir koruyucu cerrahi planlarken yaygın ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül invazyon riski göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Ekstraprostatik yayılım, perinöral invazyon, prostat kanseri, radikal prostatektomi, seminal vezikül invazyonu

### Summary

**Objective:** The impact of perineural invasion (PNI) finding in prostate needle biopsy on extraprostatic extension and grade and seminal vesicle invasion were investigated in this study.

**Materials and Methods:** Prostate cancer patients diagnosed with extraprostatic extension (PT3a, group 1) and seminal vesicle invasion (PT3b, group 2) after radical retropubic prostatectomy (RRP) between 2005-2014 were evaluated retrospectively. Group 1 was further divided in two subgroups as patients with focal (group 1a) and diffuse (group 1b) extraprostatic extension. PSA, PSA density, prostate needle biopsy findings (Gleason score, core number and percent and PNI) and RRP final pathological findings (Gleason score, tumor volume, positive surgical margin and positive lymph nodes) were compared between groups.

**Results:** A total of 129 patients were included; 92 in group 1 (49 in group 1a and 43 in group 1b) and 37 in group 2. Patients in group 2 had significantly higher Gleason scores, tumor percent and PNI presence when compared to patients in group 1 (7.2±0.8 vs. 6.7±0.6; 60.9±29.9% vs. 48.8±31.6%; 62.2% vs. 29.4%; p<0.05). Presence of PNI was significantly higher in group 1b compared to group 1a (39.5% vs. 20.4%; p<0.05).

**Conclusion:** It was demonstrated that there was a significant relationship between the presence of PNI and both the grade of extraprostatic extension in PT3a disease and the presence of PT3b disease. Risk of diffuse extraprostatic extension and seminal vesicle invasion should be kept in mind especially while planning nerve sparing surgery for patients with PNI in prostate biopsies.

**Key Words:** Extraprostatic extension, perineural invasion, prostate cancer, radical prostatectomy, seminal vesicle invasion



## Giriş

Lokalize prostat kanserinde küratif tedavi seçeneklerinden birini radikal retropubik prostatektomi (RRP) oluşturmaktadır (1,2). RRP sonrası patolojik incelemede ekstraprostatik yayılım saptanması ek tedavi gereksinimine yol açan faktörlerden birisidir. Bu yüzden tedavi öncesi planlama açısından ekstraprostatik yayılımı öngörmek adına bazı parametreler araştırılmıştır (1,2). Bu parametrelerden biri prostat biyopsisindeki ekstraprostatik yayılım bulgusudur. Fakat bu bulgu çok nadir bir bulgudur (1,2,3). Ekstraprostatik yayılımı ve prostat kanseri nüksünü öngörebilen ve en yaygın kullanılan parametreler; tedavi öncesi prostat spesifik antijen (PSA) değeri, prostat biyopsisindeki Gleason skoru ve klinik evredir (4,5).

Prostat biyopsilerinde prostat kanser hücrelerinin sinir demeti boyunca yayılımını gösteren perinöral invazyon (PNI) bulgusu biyopsi patolojilerinde rutin olarak raporlanmaktadır (6). PNI varlığının ekstraprostatik yayılım ve cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (7,8,9).

Bu çalışmada RRP materyalinde pT3 prostat kanseri saptanan hastaların prostat biyopsisindeki PNI bulgularının ekstraprostatik yayılımın derecesi ve seminal vezikül invazyonu ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

2005-2014 tarihleri arasında kliniğimizde RRP yapılan ve patolojisinde ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül invazyonu (pT3) saptanan erkek hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş, PSA, PSA dansitesi, prostat iğne biyopsi patolojisi (Gleason skoru, biyopsi odak sayısı ve tümör yüzdesi ve PNI pozitifliği) ve RRP patolojisi (Gleason skoru, tümör hacmi, Cerrahi sınır pozitifliği ve Lenf nodu pozitifliği) ile değerlendirildi.

Hastalar RRP patolojisindeki ekstraprostatik yayılım (pT3a) ile seminal vezikül invazyonu (pT3b) saptanan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. pT3a hastalar grup 1, pT3b hastalar ise grup 2 şeklinde adlandırıldı. Bu iki gruptaki hastalar PSA değerleri, prostat iğne biyopsi ve RRP patoloji verilerine göre karşılaştırıldı. Grup 1 hastalar ise ayrıca ekstraprostatik yayılım derecesine göre fokal (grup 1a) ve yaygın (grup 1b) ekstraprostatik yayılım saptanan hastalar diye iki alt grupta incelendi. Bu iki grubun verileri de karşılaştırıldı.

### İstatistiksel Analiz

Hastalar önce grup 1 ve grup 2 olarak iki grupta incelendi. Bu iki grubun verileri t-test analizi ve Pearson  $\chi^2$  test ile karşılaştırmalı değerlendirildi. Sonra grup 1 iki alt grupta incelendi. Grup 1a ve 1b hasta verileri ise t-test ve Pearson  $\chi^2$  test ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 20.0; SPSS, Chicago, Ill) kullanıldı ve p değeri <0,05 olan değerler anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

RRP patolojisinde pT3 prostat kanseri saptanan 129 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 92'si pT3a (grup 1), 37'si pT3b (grup 2) olarak raporlanmıştı. Grup 1 ve grup 2 hastaların yaş, PSA, prostat iğne biyopsi ve RRP patoloji verileri ile biyokimyasal nüks oranları Tablo 1'de verilmiştir. Prostat iğne biyopsi patolojisindeki Gleason skoru, en yüksek tümör yüzdesi ve özellikle PNI varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak

anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). RRP patoloji verileri açısından ise Gleason skoru, tümör hacmi ve lenf nodu pozitifliği oranları arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ). Ortalama 31,8 aylık takip süresi olan hastaların biyokimyasal nüks oranları arasında da iki grup arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Grup 1 hastalar kendi içerisinde fokal (grup 1a) ve yaygın (grup 1b) ekstraprostatik yayılım saptanan hastalar olarak iki alt grupta incelendi. Grup 1a'da 49, grup 1b'de ise 43 hasta mevcuttu. Grup 1 hasta verileri bu iki alt grupta ayrı ayrı değerlendirilerek karşılaştırıldı (Tablo 2). Prostat biyopsi patolojisi değerlendirildiğinde grup 1a ve 1b arasında en önemli fark PNI varlığıydı ( $p<0,05$ ). Bunun dışında RRP patolojilerine bakıldığında yaygın ekstraprostatik yayılımın gözlemlendiği grupta cerrahi sınır pozitifliği anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ).

Tablo 1. Grup 1 ve grup 2 hastaların karşılaştırmalı analizi

	Grup 1 (n=92)	Grup 2 (n=37)	p
Yaş (yıl)	63±5,8	64,7±4,7	0,128
PSA (ng/ml)	11,2±8,8	14,3±10,9	0,094
PSA dansitesi (ng/ml/cc)	0,3±0,3	0,4±0,2	0,080
Biyopsi Gleason skoru	6,7±0,6	7,2±0,8	0,001
Tümör yüzdesi (%)	48,8±31,6	60,9±29,9	0,049
Odak sayısı	3,2±2,5	4,1±2,2	0,053
PNI varlığı (n)	%29,4 (27)	%62,2 (23)	<0,001
RRP Gleason skoru	7±0,5	7,5±0,9	0,003
Tümör hacmi (cc)	3,8±3,2	7,3±7,3	0,001
Cerrahi sınır pozitiflik oranı (n)	%39,1 (36)	%54 (20)	0,121
Lenf nodu pozitiflik oranı (n)	%0 (0)	%8,1 (3)	0,022
Biyokimyasal nüks oranı (n)	%26,1 (24)	%62,2 (23)	<0,001

PSA: Prostat spesifik antijen, PNI: perinöral invazyon, RRP: retropubik prostatektomi

Tablo 2. Grup 1a ve grup 1b arasında genel verilerin karşılaştırmalı sonuçları

	Grup 1a (n=49)	Grup 1b (n=43)	p
Yaş (yıl)	63,3±5,8	62,7±5,9	0,666
PSA (ng/ml)	9,7±6,7	12,8±10,5	0,092
PSA dansitesi (ng/ml/cc)	0,2±0,2	0,3±0,3	0,052
Biyopsi Gleason skoru	6,7±0,6	6,7±0,6	0,937
Tümör yüzdesi (%)	42,7±28,2	55,8±34,2	0,051
Odak sayısı	2,9±2,2	3,6±2,7	0,155
PNI varlığı (n)	%20,4 (10)	%39,5 (17)	<0,001
RRP Gleason skoru	7,1±0,4	7±0,6	0,287
Tümör hacmi (cc)	3,6±3,6	4,1±2,6	0,498
Cerrahi sınır pozitiflik oranı (n)	%18,4 (9)	%62,8 (27)	<0,001
Lenf nodu pozitiflik oranı (n)	%0 (0)	%0 (0)	
Biyokimyasal nüks oranı (n)	%49,0 (24)	%53,5 (23)	0,185

PSA: Prostat spesifik antijen, PNI: perinöral invazyon, RRP: retropubik prostatektomi

Biyokimyasal nüks açısından bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

## Tartışma

Prostat kanserinin en doğru evrelemesi RRP patolojisi ile mümkündür. Prostat biyopsisi ile doğru evreleme yapabilmek tek başına mümkün değildir. Bu yüzden RRP öncesi ekstraprostatik yayılımı, seminal vezikül invazyonunu ve lenf nodu metastazını öngörebilmek için prostat biyopsi bulgularını da içeren bazı nomogramlar kullanılmaktadır (1,3,10,11,12,13). PNI'nin kanser hücrelerinin sinir demetleri boyunca prostat parankiminden periprostatik yumuşak dokuya uzanımını gösteren, önemli mekanizmalardan biri olduğu gösterilmiştir (14). Bu yüzden prostat biyopsi patolojisindeki PNI bulgusunun ekstraprostatik yayımda önemli bir bulgu olabileceği saptanmıştır (15). Yapılan çalışmalarda prostat biyopsisindeki PNI pozitifliği ile ekstraprostatik yayılım, cerrahi sınır ve lenf nodu pozitifliği araştırılmış ve anlamlı sonuçlar saptanmıştır (7,8,9). Bu çalışmalardan birinde 3226 hasta değerlendirilmiş olup PNI pozitifliğinin ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal nüks ile aralarında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (7). Bu hastalarda tedavi öncesi PSA değeri, prostat biyopsisindeki Gleason skoru ve klinik evreye PNI pozitifliğinin eklenmesiyle ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül invazyonunu öngörmeye daha anlamlı sonuçlar saptanmıştır (7). Yine bu çalışmada PNI pozitif saptanan hastalarda hastalısız sağkalım, kansere özgü sağkalım ve toplam sağkalım oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (7). Bizim hasta grubumuz T3a ve T3b hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmamızda lokal ileri evre prostat kanseri olgularında prostat biyopsisinde PNI varlığının ve diğer bulguların tümör evre ve yaygınlığına olan etkileri incelenmiş olup, tümör yaygınlığı ve invazyonu arttıkça PNI pozitiflik oranının artmış olduğu saptandı. Seminal vezikül invazyonunu öngörmeye prostat biyopsisindeki Gleason skoru ve tümör yüzdesi ile birlikte PNI pozitifliğinin önemli bir bulgu olduğu saptandı. Ayrıca özellikle T3a hastalarda ekstraprostatik yayılımın fokal ya da yaygın yayılım olduğunu gösteren tek parametrenin PNI olduğu saptandı. Sonuç olarak; PNI pozitifliğinin pT3a hastalarda ekstraprostatik yayılımın derecesini ve pT3b hastalığı öngörmeye önemli faktörlerden birisi olduğunu düşünmekteyiz. Prostat biyopsisinde PNI pozitifliği saptanan hastalarda özellikle sinir koruyucu cerrahi planlarken ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül invazyon riski göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca bu hastalarda RRP sonrası artmış cerrahi sınır pozitiflik oranları ve biyokimyasal nüks ile buna bağlı ek tedavi gereksiniminde artış olabileceği bilinmelidir.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

## Kaynaklar

1. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766-771.
2. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1499-1507.
3. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol* 2001;165:1562-1568.
4. Huland H, Hammerer P, Henke RP, et al. Preoperative prediction of tumor heterogeneity and recurrence after radical prostatectomy for localized prostatic carcinoma with digital rectal, examination prostate specific antigen and the results of 6 systematic biopsies. *J Urol* 1996;155:1344-1347.
5. Peller PA, Young DC, Marmaduke DP, et al. Sextant prostate biopsies. A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. *Cancer* 1995;75:530-538.
6. Hassan MO, Maksem J. The prostatic perineural space and its relation to tumor spread: an ultrastructural study. *Am J Surg Pathol* 1980;4:143-148.
7. DeLancey JO, Wood DP Jr, He C, et al. Evidence of Perineural Invasion on Prostate Biopsy Specimen and Survival After Radical Prostatectomy. *Urology* 2013;81:354-357.
8. Gutierrez C, Terrasa F, Briones G, et al. Prognostic role of perineural invasion in prostate biopsy. *Actas Urol Esp* 2011;35:347-353.
9. Miller JS, Chen Y, Ye H, et al. Extraprostatic extension of prostatic adenocarcinoma on needle core biopsy: report of 72 cases with clinical follow-up. *BJU Int* 2010;106:330-333.
10. Badalament RA, Miller MC, Peller PA, et al. An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level. *J Urol* 1996;156:1375-1380.
11. Ukimura O, Troncoso P, Ramirez EI, et al. Prostate cancer staging: correlation between ultrasound determined tumor contact length and pathologically confirmed extraprostatic extension. *J Urol* 1998;159:1251-1259.
12. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Combination of the preoperative PSA level, biopsy Gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000;55:572-577.
13. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445-1451.
14. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989;142:763-768.
15. Bismar TA, Lewis JS Jr, Vollmer RT, et al. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg Pathol* 2003;27:432-440.





# Ürostomili Hasta Bakımı

## The Care of Patient with Urostomy

Dr. Deniz Harputlu

*Izmir Ekonomi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İzmir, Türkiye*

### Özet

Ürostomi ameliyatı hastaların sadece vücut yapısını değil aynı zamanda yaşam şeklini de değiştirmektedir. Yeni yaşama uyum sürecinde hastaların zihinsel ve ruhsal olarak desteklenmelerinin yanı sıra el becerileriyle stoma bakımı yönünden gelişimleri büyük önem taşır. Sürecin bu boyutunda stoma ve yara bakım hemşirelerinin çalışmaları çok özel bir yer işgal eder.  
**Anahtar Kelimeler:** Ürostomi, stoma ve yara bakım hemşiresi, stoma

### Summary

Urostomy surgery changes not only body structure but also lifestyle of the patients. Supporting patients both spiritual and mental as well as the development of their dexterity for the stoma care is important in the adaptation of their new life. During this process, stoma and wound care nurses have very special place.  
**Key Words:** Urostomy, stoma and wound care nurse, stoma

### Giriş

Erkekler arasında daha yaygın olan mesane kanseri yaşamı tehdit edebilen önemli bir sağlık sorunudur (1). Bu kanser tüm maligniteler arasında ülkemizde üçüncü, Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise dördüncü sıklıkta görülmektedir (2,3).

Üriner diversiyon ameliyatları ileri evre mesane kanseri hastalarının cerrahi tedavisinde sistektomi sonrasında zorunlu olarak gerçekleştirilir. Ayrıca nörojenik mesane bozukluklarının ve doğumsal anomalilerin sağaltımında uygulanır. Farklı üriner diversiyon tekniklerinin tanımlanmış olmasına karşın ureterlerin kısa bir bağırsak segmenti aracılığıyla deriye ağızlaştırılması (ürostomi) hekimler tarafından daha fazla tercih edilmektedir (4,5).

Stoma açılması bireyin ikinci bir kişiye bağımlılığını arttırdığı gibi fiziksel, psikolojik ve manevi anlamda kendini iyi hissetmesini engelleyerek yaşam kalitesinde bozulmaya yol açar (6,7,8,9). Stoma ile yaşama uyum sorunları, stoma komplikasyonları, cinsel sorunlar, uyku bozukluğu, yorgunluk, beden imajında bozulma, sosyal yaşam ve çalışma koşullarının etkilenmesi, maddi kaygılar gibi faktörlerden dolayı da bireylerin yaşam kalitesi azalır (10,11,12,13).

Ürostomi ameliyatı ile hastaların çoğu yeni hayatlarına uyum süreci yaşamaya başlar. Sürecin sağlıklı kısa zamanda tamamlanabilmesi ameliyat öncesi ve sonrası dönemde mevcut hemşirelik bakımının yanı sıra stoma ve yara bakım hemşirelerinin desteğini gerektirir.

### Ameliyat Öncesi Dönem Hemşirelik Bakımı

Ürostomi ameliyatı öncesi verilecek hemşirelik bakımı hasta eğitimi ve stoma bölgesinin işaretlenmesini olmak üzere iki bölümdür.

#### Hasta Eğitimi

Ameliyat öncesi hasta eğitimi, cerrahi sonrası kaygı, anksiyete ve ağrı düzeylerinin yanı sıra kullanılan analjezik miktarının, normal aktivitelere dönüş süresinin azaltılmasını sağlamaktadır (14,15,16,17). Ayrıca hastanın ameliyat sonrası dönemde stomaya uyumu ve bakımına katılımının sağlanması açısından da oldukça etkilidir.

Ürostomi ameliyatı öncesinde hastanın stoma ve yara bakım hemşiresi tarafından değerlendirilmesi önemlidir. Bu sayede hastaya verilecek eğitimin içerik ve yöntemi belirlenir. Hasta ile ilk görüşmede "Doktorunuz hastalığınız ile ilgili size neler söyledi" ve "Hiç ürostomisi olan biri ile tanıştınız mı?" gibi sorular sorularak hastanın bilgi düzeyi değerlendirilmelidir. Tablo 1'de ameliyat öncesi değerlendirme kriterleri (18,19,20) ve Tablo 2'de değerlendirme sonrası hastaya özel eğitim planının içeriği verilmektedir (14,18,19,21,22).

#### Ürostomi Bölgesinin İşaretlenmesi

Stomaya uyumun ilk basamağı stomanın açılacağı bölgenin cerrahi öncesinde işaretlenmesidir (23). Böylece, ameliyat sonrası dönemde görülebilecek stomal ve peristomal komplikasyon oranları azalır ve yaşam kalitesinde artış sağlanır (24,25,26). Bu nedenle, tüm hastalarda stoma bölgesi ameliyat öncesinde konusunda uzman ve deneyimli hemşireler tarafından

işaretlenmelidir (23,27). Stoma bölgesinin işaretlenmesi hasta güvenliği açısından da önemlidir (28). Ürostomi bölgesinin işaretlenmesi belirli basamaklardan oluşur (14,18,23):

- Stoma bölgesinin işaretlenmesi için gerekli olan malzemeler (işaretleme kalemi, işaretleme diskleri veya standart boy bir adaptör, transparan film örtü) hazırlanır.
- Hastaya stoma bölgesi işaretleme süreci hakkında bilgi verilir.
- Hasta sırt üstü düz yatar pozisyona getirildikten sonra karın bölgesi umblikus orta nokta olacak şekilde, sağ alt, sağ üst, sol alt ve sol üst olmak üzere dört kadrana ayrılır.
- Yetişkin bireylerde ürostomi için en uygun alan sağ alt

kadrandır. Kemiklerden, göbekten ve skar dokusundan, kemer çizgisinden uzak, rektus kası içindeki bir alan stoma bölgesi olarak seçilir. Stoma ağzı insizyon hattından yaklaşık 5 cm uzakta olmalıdır.

- Daha sonra hasta sandalyeye oturtulur. Yatarken seçilmiş olan stoma bölgesi deri kıvrımları altında kalmışsa başka bir bölge seçilmelidir.

- Hastanın karın bölgesinde yağ dokusunun oluşturduğu kıvrımları varsa ve karındaki yağ kıvrımları üzerinde açılması gerekiyorsa stoma bölgesi olarak, kıvrımın en yüksek bölümü işaretlenmelidir.

**Tablo 1. Ameliyat öncesi değerlendirme**

Değerlendirme Kriteri	Önemi
Hastanın öyküsü (özellikle geçirdiği ameliyatlara, hastalıklar)	Hastanın geçmiş deneyimlerinin bilinmesi ile ameliyat konusundaki korku ve yanlış inanışlar düzeltilebilir.
Tıbbi tanı ve uygulanacak cerrahi teknik	Verilecek eğitimin içeriğinde gereksiz bilgiler yerine hastanın tanısına ve uygulanacak cerrahi tekniğe özel bilgilerin verilmesini sağlar.
Hastanın eğitim düzeyi	Hastanın eğitimine uygun, anlayabileceği düzeyde eğitimin planlanması için değerlendirilmesi gereken bir kriterdir.
Destek sistemleri/ Psikososyal destekler	Hem hastanın sosyal güvencesinin kapsamının hem de bu süreçte hastanın yanında olacak arkadaş ve aile bireyinin belirlenmesi için gereklidir.
İş/Meslek/Aktiviteler/Hobiler	Özellikle, stoma bölgesinin hastanın iş ve sosyal yaşamına engel olmasını önleyebilmek için değerlendirilmesi gereken bir kriterdir.
Kültürel ve manevi inançları	İnançların değerlendirilmesi ile ürostomi ameliyatı sonrası ibadetler ile ilgili hastanın endişelerinin sorgulanması ve hemşiresinin de hastanın hassasiyetleri konusunda bilgi sahibi olmasını sağlar.
Dil, görme, duyma durumu	Hastanın sınırlılıkları ve özel durumlarına uygun eğitim planlanmasını sağlar.
El ve motor beceriler	Hastanın stoma bakımı yaparken neleri yapabileceğine ve hangi ürünü kullanabileceğine karar verilmesinde yardımcı olur.
Deri hassasiyeti/alerjileri	Hassas veya alerjik deri yapısı olan bireylere ameliyat öncesi basit bir duyarlılık testi yapılarak, hassasiyet veya alerjik reaksiyon oluşturmayan ürünün seçimini sağlar.
Diğer fiziksel sorunlar/engeller	Özellikle immobil veya tekerlekli sandalyede olan hastaların stoma bölgelerinin belirlenmesi için önemli bir değerlendirme kriteridir.
Cinsellik	Hastanın mevcut cinsel yaşantısı hakkında bilgi sahibi olunması, ameliyat sonrası ne gibi sorunlar yaşayacağı konusunda verilecek eğitimin kapsamı açısından önemlidir.

**Tablo 2. Ameliyat öncesi eğitim konuları ve eğitimin içeriği**

Eğitim Konusu	Eğitimin İçeriği
Stoma ve yara bakım hemşiresinin görevleri	Stoma ve yara bakım hemşiresi öncelikle kendini tanıtır, hastanede ve taburcu edildikten sonra hasta ile ne sıklıkta görüşeceğini, hangi durumlarda kendisi ile iletişime geçmesi gerektiğini ve bir sonraki görüşmelerinin ne zaman olacağını hastaya aktarmalıdır.
Basit anatomi ve fizyoloji	Basit olarak üriner sistemin anatomi ve fizyolojisinden bahsedilmelidir. Eğitim süresince görsel materyal kullanılması hastanın daha rahat anlamasını sağlayacaktır.
Stomanın yeri	Ürostominin normal koşullarda, vücudun hangi bölgesinde olacağı hasta veya maket üzerinde gösterilmelidir.
Stomanın fonksiyonu	Ürostomi açılması ile hastanın idrarının artık buradan geleceği ve kontinansının olmayacağı net olarak açıklanmalıdır.
Stomanın süresi	Hastanın hekimi ile de görüşülerek net olarak ürostominin kalıcı mı geçici mi olacağı hastaya açıklanmalıdır.
Stoma malzemeleri ve temini	Ameliyat sonrasında hastanın ürostomi malzemelerine nasıl ulaşacağı, sosyal güvence kapsamı konularında bilgi verilmelidir.
Günlük yaşam aktiviteleri	Özellikle yemek yeme, giyinme, banyo, seyahat, cinsellik ve sosyal yaşam gibi konularda bilgi verilmelidir. Mümkünse bu konularla ilgili bir eğitim kitapçığı verilmesi yararlı olacaktır.

- Son olarak hasta ayakta tekrar değerlendirilir.
- Otururken ve ayakta hastanın seçilen bölgeyi görüp göremediği dikkatle değerlendirilmelidir.
- Bölge belirlendikten sonra hasta sırt üstü yatırılarak öksürmesi istenir ve seçilen bölgenin rektus kası içinde olduğu kontrol edilir.
- En uygun bölge seçildikten sonra cerrahi işaretleme kalemle belirginleştirilir ve işaretlenen bölge transparan film örtü ile kapatılır.

## Ameliyat Sonrası Dönemde Hemşirelik Bakımı

Bu dönemde mevcut hemşirelik bakımının yanı sıra ürostominin değerlendirilmesi, ürostomi bakımı ve hasta eğitimi yapılmalıdır.

## Ürostominin Değerlendirilmesi

Bakım yapılmadan önce, mevcut durumu belirlemek ve kullanılacak ürünlere karar vermek için aşağıdaki özelliklere göre ürostominin değerlendirilmesi gerekir.

## Ürostominin Tipi

Hastalar genellikle ameliyathaneden, temiz, stomanın ve stoma içeriğinin görülebilmesini sağlayan şeffaf bir stoma torbası ile çıkar. Hastaya hangi tipte stoma yapıldığına ilk anda karar verilemeyebileceği için ameliyat kayıtları incelenmelidir. Böylece üriner, ince bağırsak veya kolon stoması mı olduğu öğrenilir. Stomadan gelecek olan çıktının zamanını öngörerek karar verebilmek için tipini bilmek gerekir. Beklenen sürede ürostomiden idrar çıkışının olmaması, acil olarak değerlendirilmesi gereken bir durumdur ve bu durumda hastanın hekimi hemen bilgilendirilmelidir.

Ürostomilerde genellikle cerrahın tercihine göre, anastomoz yapılan alanları korumak için bir veya iki stent konulur. Bu stentler ameliyat tipine göre değişim gösterse de genellikle 7-14 gün içinde çekilir ya da kendiliğinden düşer (14,18).

## Ürostominin Genel Görünümü

Ürostominin oluşturulduğu dokuya göre stomanın görünümü değişiklik gösterir; kolon veya ince bağırsaktan oluşturulan ürostomiler, kırmızı veya koyu kırmızı görünümde ve deride peristomal süturlar görülebilir. Üreterlerden veya mesaneden oluşturulan ürostomilerin rengi pembe olabilir. Eğer ürostomi koyu kahverengi veya siyah görünümde ise bu durum iskemi veya nekroz yönünden dikkate alınmalıdır (20).

Ürostomiler genellikle nemlidir (14), oval, yuvarlak veya düzensiz şekilli olabilir. Ürostominin şeklini saptamak uygun ve doğru adaptör seçimi için önemlidir. Ürostomiler, ameliyattan hemen sonra ödemlidir ve bu giderek azalır. Bu nedenle de stoma çapının düzenli olarak ölçülmesi ve adaptör açıklığının stomaya göre tekrar şekillendirilmesi gerekir. Değerlendirilmesi gereken bir diğer husus da ödemin azalması ile değişebilmesine bağlı ürostominin deriden yüksekliğidir. Ürostomi yüksekliği deriden kabarık, deri ile aynı seviyede veya deri yüzeyinin altında olabilir (29). Deri ile aynı seviyede veya deri seviyesinin altında olan ürostomilerde sızıntı gibi bakımı zorlaştıran sorunlar yaşanabilir. Deriden kabarık olan ürostomiler, uzunluğu 3 cm den fazla ise, travmalara açık ve kıyafetin altında fark edilme olasılığı yüksektir. Bu nedenle ürostominin yüksekliğini

değerlendirmek, kullanılacak ürüne karar verebilmek için büyük önem taşımaktadır (18).

## Ürostominin Fonksiyonu

Ürostomilerden idrar çıkışı, ameliyattan itibaren ilk 24-36 saat içerisinde olur. İlk gelen idrarda kan ve mukus bulunabilir. Değişebilmekle birlikte, günlük olarak hastaların 4-6 kez stoma torbalarını boşaltmaları gerekmektedir (14). Bu nedenle hastalar gün içinde bacağa yerleştirilebilen ek torbalar kullanabilir.

## Peristomal Deri

Ürostomi çevresi deride (peristomal deri), erozyon, laserasyon veya renk değişikliği olmamalıdır. Peristomal alan, deri ile stomanın birleşme hattında bulunan süturlarda herhangi bir ayrılma açısından ve deri değişiklikleri yönünden her adaptör değişiminde gözlenmelidir. Özellikle ameliyat sonrası erken dönemde stomanın deri ile birleştiği hatta herhangi bir ayrılma varsa bu durum mutlaka hastanın hekimine iletilmelidir (18).

## Torba-Adaptör Seçimi

Ameliyat sonrası erken dönemde kullanılacak torbalar, hem ürostominin hem de idrarın görülmesini sağlayacak şekilde şeffaf ve temiz olmalıdır (14,19,20). Ayrıca alttan boşaltılabilen ve altına çıkan idrar miktarını ölçme olanağı sağlayan ölçülü idrar torbaları tercih edilmelidir. Ölçülü idrar torbaları, hastadan çıkan idrar miktarının net olarak belirlenmesi ve normalden sapma durumlarının erken fark edilerek gerekli müdahalenin yapılabilmesi açısından önemlidir.

Önceden kesilmiş olan adaptörlerin ameliyat sonrası erken dönemde kullanılması uygun değildir. Stoma ödemi azaldıkça stoma çapı değişecektir. Bu nedenle, hastanın ürostomi çapına göre kesilip ayarlanabilen adaptör kullanımı gerekmektedir. Aynı zamanda, ameliyat sonrası erken dönemde peristomal deriyi basınca bağlı oluşabilecek deri erozyonundan korumak ve stoma çevresi dikişlere baskı oluşturmamak için konveks ve sert adaptörden kaçınılmalıdır. Bunun yerine düz, elastik ve yumuşak adaptörler tercih edilmelidir (18).

## Ürostomi Bakımı

Ürostomi bakımı, birbirini takip eden aşağıdaki adımlara göre yapılmalıdır (14,18,20,30,31):

1. İlk olarak bakımda kullanılacak olan torba, adaptör, makas, stoma ölçüm cetveli, stomayı temizlemek için mendil veya gazlı bez, çöp poşeti, eldiven, pasta gibi malzemeler hazırlanır. Gerekli ise deri bariyeri, stoma pudrası ve yapışkan kaldırıcı mendil ya da sprey de bulundurulur.
2. Hastanın derisinde takılı olan adaptör yukarıdan aşağıya doğru yavaşça çekilerek deriden ayrılır ve çöp poşetine atılır.
3. Ürostomi çevresi ılık suyla ıslatılmış gazlı bez ile silinir, kurulanır ve gerekli ise deride bulunan tüyler kesilir.
4. Stoma ve peristomal deri değerlendirilir. Kanama, mukokutanöz ayrılma, deri değişiklikleri gözlenir. Bu arada, temizleme esnasında hafif, bastırmakla duran kanamalar normaldir.
5. Ürostomi çapı stoma cetveli yardımıyla ölçülür. Uygun olan ölçü, torbanın kenarı ile stoma arasında 2 mm boşluk olmasıdır.
6. Ölçülen ürostomi çapına göre adaptör makas yardımıyla kesilir.
7. Kesilen adaptörün yapışkan kısmındaki kağıt çıkartılır ve iç kısmına dış macunu kıvamında "pasta" sürülür. Pasta, stoma ile

**Tablo 3. Ürostomi torba ve adaptör değişimi eğitimi**

Ziyaret	Eğitim İçeriği
1. Ziyaret	- Hatanın evde kullanacağı malzemeler konusunda bilgi verilmesi - Bir maket üstünde deri bakımının ve adaptör/torba değişiminin gösterilmesi, - Hastaya ürostomi ile yaşam konusunda görsel ve yazılı eğitim materyallerinin verilmesi, - Hastaya torbanın boşaltılmasının öğretilmesi, - Diyet ile ilgili bilgi verilmesi.
2. Ziyaret	- Hastaya adaptör değişiminin hangi basamakları içerdiğinin hatırlatılması, - Hastanın derisinde bulunan ürostomi torba ve adaptörünün çıkarılması ve hastaya gösterilmesi, - Hastaya ürostomisinin üzerinde normal ve normal dışı durumların açıklanması, - Stoma bakımının yapılması, yeni adaptör torbanın takılması ve hastaya işlem basamaklarının uygulanarak anlatılması.
3. Ziyaret	- Hastanın bağımsız olarak kendi adaptör ve torbasını değiştirmesi, - Hasta değişimi yaparken izlenmesi, yanlış veya eksikliklerin giderilmesi, - Taburcu olduğunda hangi malzemeleri kullanacağını belirlenmesi ve malzeme temini konusunda bilgi verilmesi, - Gerekli ise bir ziyaretin daha planlanması.

torba arasında bariyer oluşturarak idrarın deriye bulaşmasını ve sızıntıyı önler, böylelikle stoma etrafındaki deri idrardan korunur.

8. Adaptöre uygun olan stoma torbası bir noktadan başlanarak dairesel hareketle adaptöre yerleştirilir.

9. Torba yerleştirildikten sonra torbanın altı kapatılır.

10. Son olarak, torba hafifçe geri çekilerek adaptöre iyice yerleşip yerleşmediği kontrol edilir.

## Ürostomi Ameliyatı Sonrası Hasta Eğitimi

Ürostomi ameliyatı geçiren bireylere, malzeme temini, stomanın değerlendirilmesi, torbanın boşaltılması, torba ve adaptörün değişimi, komplikasyon yönetimi, ilaç kullanımı, acil durumlar, günlük yaşam aktiviteleri (beslenme, giyinme, banyo, cinsellik, ibadet, seyahat), gerekli telefon ve iletişim adresleri, taburculuk sonrası kontroller gibi konularda eğitim verilmelidir. Aynı zamanda bireylere taburculuk sonrası dönemde rehber olması açısından eğitim kitapçıklarının verilmesi de gerekli ve öğrenmeye yardımcı yöntemlerdir (20,22).

Ürostomi torbası ve adaptörünün değişimi konusunda, beceri geliştirmeyi de içeren eğitim, tekrarlı ve ortalama üç aşamada verilmelidir. Hastane sürecinde yapılacak en az üç ziyaret hastanın öğrenmesini kolaylaştırır (Tablo 3) (18,20).

Sonuç olarak; ürostomi ameliyatı bireylerin yaşam kalitelerini olumsuz olarak etkileyebilen bir girişimdir. Ürostomi ile yaşama uyum, ameliyat öncesi dönemde başlayıp, taburculuk sonrası evde veya poliklinik izlemleri ile desteklenen bir süreci içermektedir. Eğitim, bakım ve izlemler ile ürostomi ile yaşama uyum sağlanmasında, özel eğitim almış ve uzmanlaşmış stoma ve yara bakım hemşirelerinin önemi büyüktür. Ürostomi ameliyatlarının yapıldığı merkezlerde, konu hakkında eğitim almış hemşirelerin görevlendirilmesi, hastaların zor olan bu süreci daha rahat geçirmelerini sağlayacaktır.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

## Kaynaklar

1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kansere Araştırmaları Kurumu. Dünya kanser raporu (Boyle P, Levin B, ed), Lyon, 446, 2008.
2. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kansere İstatistikleri, 2014, <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>, erişim tarihi: 29.08.14.

3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M ve ark. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Erişim Adresi: <http://globocan.iarc.fr>, Erişim tarihi: 29.08.2014.
4. Çelik SŞ. Yaşlı bireylerin ürostomi öncesi ve sonrası bakımı. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi, 59, 2009.
5. Sarı U, Cangüven Ö, Selimoğlu A, ve ark. Mesane kanseri tedavisinde radikal sistektomi ile mesane koruyucu yaklaşımların sağ kalım ve yaşam kalitesi yönünden karşılaştırılması: Geriye dönük bir çalışma. Türk Üroloji Dergisi 2010;36:18-24.
6. Harris RP, Daly KJ, Jones LS, Kiff ES. Stoma formation for functional bowel disease. Colorectal Disease, 6: 280, 2004.
7. Karadağ A: Stoma ve Yara; Hemşirelik Bakımı. Kolon ve Rektum Cerrahisinde Güncel Tedavi. (Fazio VW, Church JM., Delaney CP Akçal T. ve Buğra D, Çev. Ed.), 1. Baskı, İstanbul, 579-590, 2006.
8. Ayaz S. Stomal Bireylerde Hemşirenin Rolü. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007;27:86-90.
9. Kılıç E, Taycan O, Belli AK, Özmen M. The effect of permanent ostomy on body image, self-esteem, marital adjustment, and sexual functioning. Turk Psikiyatri Derg 2007;18:302-310.
10. Gooszen AW, Geelkerken RH, Hermans J, et al. Quality of life with a temporary stoma: ileostomy vs. colostomy. Dis Colon Rectum 2000;43:650-655.
11. Kuzu MA, Topçu Ö, Uçar K, et al. Effect of sphincter-sacrificing surgery for rectal carcinoma on quality of life in muslim patient. Dis Colon Rectum 2002;45:1359-1366.
12. Sideris L, Zenasni F, Vernerey D, et al. Quality of life of patients operated on for low rectal cancer: impact of the type of surgery and patients' characteristics. Dis Colon Rectum 2005;48:2180-2191.
13. Ross L, Abild-Nielsen AG, Thomsen BL, et al. Quality of life Danish colorectal cancer patients with and without a stoma. Support Care Cancer 2007;15:505-513.
14. Wright S, Burch J. Pre- and Post-operative care. Stoma Care (Burch J, ed). Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell, 2008;119-141.
15. Özberksoy A, Özbayır T, Taşdemir N. Meme kanseri olan hastalarda ameliyat öncesi eğitimin ameliyat sonrası ağrı ve kaygı düzeylerine etkisi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2009;29:1605-1611.
16. Ronco M, Iona L, Fabbro C, et al. Patient education outcomes in surgery: a systematic review from 2004 to 2010. Int J Evid Based Healthcare 2012;10:309-323.
17. Danielsen AK, Burchard J, Rosenberg J. Patient education has a positive effect in patients with a stoma: a systematic review. Colorectal Dis 2013;15:e276-283.
18. Carmel JE, Goldberg MT. Preoperative and postoperative management. Fecal and urinary diversions management principles. (Colwell JC, Goldberg MT, Carmel JE, ed): 207-236, Mosby, 2004.
19. Vujnovich A. Pre and Post-operative assessment of patients with stoma. Nurs Stand 2008;22:50-56; quiz 58.

20. Geng V, Cobussen-Boekhorst H, Fillingham S ve ark. Good practice in health care: Incontinent urostomy. European Association of Urology Nurses, erişim adresi: <http://www.uroweb.org/professionalesources/guidelines>, 2009.
21. O'Shea HS. Teaching the adult ostomy patient. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2001;28:47-54.
22. Ostomy Guidelines Task Force, Goldberg M, Aukett LK, Carmel J, et al. Management of the patient with a fecal ostomy: Best practice guideline for clinicians. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2010;37:596-598.
23. American Society of Colon and Rectal Surgeons Committee Members; Wound Ostomy Continence Nurses Society Committee Members. ASCRS and WOCN joint position statement on the value of preoperative stoma marking for patients undergoing fecal ostomy surgery. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2007;34:627-628.
24. Karadağ A: Stomaterapi ve Stoma Bakım Hemşireliği. Kolon ve Rektum Kanseri. (Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C, ed). 1.baskı. İstanbul: 693-712, 2010.
25. Millan M, Tegido M, Biondo S, Garcia-Granero E. Preoperative stoma siting and education by stomatherapists of colorectal cancer patients: a descriptive study in twelve Spanish colorectal surgical units. *Colorectal Dis* 2010;12(7 Online):e88-92.
26. Baykara ZG, Demir SG, Karadağ A, et al. A Multicenter, retrospective study to evaluate the effect of preoperative stoma site marking on stomal and peristomal complications. *Ostomy Wound Manage* 2014;60:16-26.
27. AUA and WOCN society joint position statement on the value of preoperative stoma site marking for patients undergoing creation of an incontinent urostomy. *J Wound Ostomy and Continence Nurs* 2009;36:267-268.
28. World Health Organization: Guidelines for safe surgery: 2009: safe surgery saves lives. Erişim adresi: [www.who.int](http://www.who.int). Erişim tarihi: 8 Ekim 2014.
29. Erwin-Toth P, Doughty D: Principles and procedures of stomal management. *Ostomies and continent diversions: Nursing Management*, (Hampton B, Bryant R, ed), St Louis, Mosby, 1992.
30. Pullen RL Jr. Replacing a urostomy drainage pouch. *Nursing* 2007;37:14.
31. Kristensen SA, Laustsen S, Kiesbye B, Jensen BT. The urostomy education scale: a reliable and valid tool to evaluate urostomy self-care skills among cystectomy patients. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2013;40:611-617.





# Mesane Kanserinde Pozitron Emisyon Tomografi/ Bilgisayarlı Tomografi

## Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Bladder Carcinoma

Dr. Recep Bekiş<sup>1</sup>, Dr. Emine Acar<sup>1</sup>, Dr. Uğur Mungan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Özet

Bu derlemenin amacı; literatürdeki sistemik derleme ve meta-analizler kılavuzluğunda mesane kanserinde pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografinin (PET-BT) rolünü tartışmaktır. Florodeoksiglukozun (FDG) idrar ile atılması nedeniyle üriner sistem kanserlerinin tanısında FDG PET-BT sınırlı role sahiptir. Fakat diüretik ve oral hidrasyonla F-18 FDG'nin mesaneden uzaklaştırılmasının, PET-BT ile mesane kanseri görüntüleme ve yeniden evrelemede rolü vardır. Lokal lenf nodu metastazı mesane kanserinde önemli prognostik değere sahiptir. Preoperatif metastatik hastalık tanımlayabilmek tedaviyi belirleyen en önemli noktadır. Preoperatif evrelemeye bağlı tedavi, yaşam süresini değiştirebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT), mesane kanseri

### Summary

The purpose of the current review was to conduct a systemic review and meta-analysis of the published literature to discuss the role of positron emission tomography (PET) or positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) in urinary bladder cancer. PET/CT has a limited role in the detection of urinary system cancers because fluorodeoxyglucose (FDG) is excreted with urine. However removal of F-18 FDG from the bladder with diuretic and oral hydration has a role in the detection and restaging of bladder cancer with PET/CT. Locoregional lymph node metastasis is an important prognostic factor in patients with bladder cancer. The ability to identify metastatic disease preoperatively is of utmost importance in determining treatment. Multimodal treatment, depending on preoperative stage, may improve survival.

**Key Words:** Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), bladder cancer

### Giriş

Mesane kanseri; üriner sistemin en sık malignitesidir. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'nın Ocak 2014 de yayınladığı Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu'na göre, mesane kanseri tüm yaş gruplarındaki erkeklerde 3. sırada, kadınlarda ise 13. sırada yer almaktadır (1). En sık semptom ağrısız hematüridir (2). Mesane kanserlerinin %70'i nüks etme eğiliminde olan fakat yaşamı tehdit etmeyen süperfisial tümör iken, %30'u metastaz ve ölüm riski ihtimali yüksek olan kas invazyonu yapmış tümörlerdir. Mesane kanserlerinin %90'dan fazlasını transizyonel hücreli karsinom, %5'ini skuamoz hücreli karsinom, %2'den azını ise adenokarsinom oluşturur (3). Mesane kanseri en sık 5.-7. dekatlar arasında görülür. 2008 yılında dünyada 386,300 yeni tanı mesane kanseri, 150,200 mesane kanseri nedeniyle ölüm olduğu tahmin edilmiştir (4). Sigara, mesleki maruziyet, şistozoma enfeksiyonu en önemli risk faktörleridir. Şistozoma enfeksiyonu skuamoz hücreli mesane kanserine neden olur. Mesane kanseri evresi ve derecesine göre cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ya da immünoterapi ile tedavi edilebilir (5).

En sık metastaz alanları pelvik ve retroperitoneal lenf nodları, akciğerler, karaciğer, kemikler ve böbrek üstü bezleridir (6).

### F-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

Kanser hücrelerindeki aşırı glukoz tüketiminin keşfi (Warburg etkisi) kanserin metabolik olarak görüntülenmesini sağlamıştır (7). F-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) artmış glukoz uptake'inin göstergesidir. F-18 FDG, glukoz analogu olarak tümör hücrelerine glukoz transporter (GLUT) aracılığı ile alınır. Hücre içerisine alınmasının ardından heksokinaz enzimi tarafından fosforilize edilir fakat hücre tarafından metabolize edilmez (8). F-18 FDG tutulumu kanserin canlılığı, proliferasyon oranı ve agresifliği ile doğru orantılı olarak artmaktadır. PET görüntülerinin değerlendirilmesinde görsel değerlendirme yanında tutulum bölgelerinin Standardize Uptake Değeri (Standardized Uptake Value: SUV) hesaplanarak kantitatif değerlendirme de yapılmaktadır. Mesane kanserinde primer tümör ve metastatik lezyonlar için malignite SUV eşik değeri

yoktur. Ancak SUV arttıkça kanserin daha saldırgan gidiş göstereceği ve sağkalımın daha az olacağı öngörülebilmektedir. F-18 FDG pozitron emisyon tomografisi ile bilgisayarlı tomografi kombinasyonu (PET-BT) uzun yıllardır çeşitli kanserlerin tanısı, evrelemesi, yeniden evrelemesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

### Mesane Kanseri Tanısında F-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

F-18 FDG glukoz analogudur, glukoz gibi glomerüler filtrasyona uğrar. Ancak glukoz proksimal tübülden geri emilim gösterirken F-18 FDG geri emilmez, atılır. Fizyolojik atılımından kaynaklı mesanede F-18 FDG akümüasyonu olması nedeniyle standart protokol ile görüntüleme primum mesane tümörü görüntülemek oldukça güçtür (9). Bu sınırlama bu konuda planlanan çalışmaların yetersiz oluşunun bir nedenidir. Bunu yanında, görüntüleme farklı prosedürlerin kullanılmasını da sağlamıştır. Bunlar; diüretik kullanımı, idrar sonrası ek çekim, kataterizasyon, retrograd mesane irrigasyonudur (10). Mesane kanserinde F-18 FDG tutulumu ilk kez Harney ve ark. tarafından farelerde gösterilmiştir. Bu çalışmada tümörün normal mesaneye olan tutulum oranı 13,1 olarak bulunmuştur (11).

Mesane kanserinin tanısında F-18 FDG'nin fizyolojik üriner atılımından kaynaklanan sınırlamalarından dolayı F-18 FDG PET-BT kullanımı genellikle önerilmez. Ancak literatürde bu sınırlamaların üstesinden gelebilmek için dizayn edilmiş çalışmalar mevcuttur. Anjos ve ark. (12) transizyonel hücreli mesane kanseri olduğu bilinen, transüretal rezeksiyon veya sistektomi ile primer tümörün rezeke edildiği, rekürrens semptomları göstermeyen ve radyolojik çalışmalarda anormallik izlenmeyen 17 hastada yeniden evreleme amacıyla PET-BT görüntülemesi yaptılar. Hastalar iki gruba bölündü, 1. grup sistektomi yapılmayan kişilerden (11 hasta), 2. grup ise total sistektomi ve üriner diversiyon yapılanlardan oluşmaktaydı (6 hasta). Tüm hastalara PET-BT'den sonra Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) veya sistoskopi ile rutin yeniden evreleme tetkikleri yapıldı. Dört saatlik açlık sonrası ölçülen kan şekeri 120 mg/dL'nin altında olan hastalara yaklaşık 500 mL serum fizyolojinin intravenöz (IV) verilmesinin ardından 10 mili Curie (mCi) F-18 FDG IV verildi. Bir saat sonra tüm vücut görüntüleme yapıldı. Tüm vücut görüntülemenin ardından IV 20 mg furosemid enjeksiyonu yapıldı, 800-1000 mL kadar oral hidrasyon sağlandı. Bir saat sonra diürez sağlanıp, ek pelvik görüntüleme alındı. Furosemid öncesi ve sonrası görüntüleme bulguları ile yapılan diğer yeniden evreleme tetkiki (MR/sistoskopi/biyopsi) karşılaştırıldı. Beklendiği üzere standart görüntüleme sonrasında mesanede yoğun artmış aktivite izlendi. Furosemid enjeksiyonu ve oral hidrasyon sonrası görüntülemelerde ise aktivitede belirgin azalma dikkati çekti. Sistektomi yapılmayan 11 hastanın 6'sının mesanesinde hipermetabolik lezyon izlendi (%54). Lezyonların hepsi sadece furosemid, oral hidrasyon ve diürez sonrası alınan görüntülerde izlendi. PET-BT çekiminden önce bu lezyonların varlığı bilinmiyordu. Lezyonların 2'si MR ve sistoskopik biyopsi ile 4'ü sadece sistoskopik biyopsi ile konfirme edildi. PET-BT bulgusu izlenmeyen 5 hastada diğer tetkiklerle de pozitif bir bulgu elde edilemedi. On yedi hastanın 6'sında furosemid enjeksiyonu öncesi alınan görüntülerde metastatik pelvik

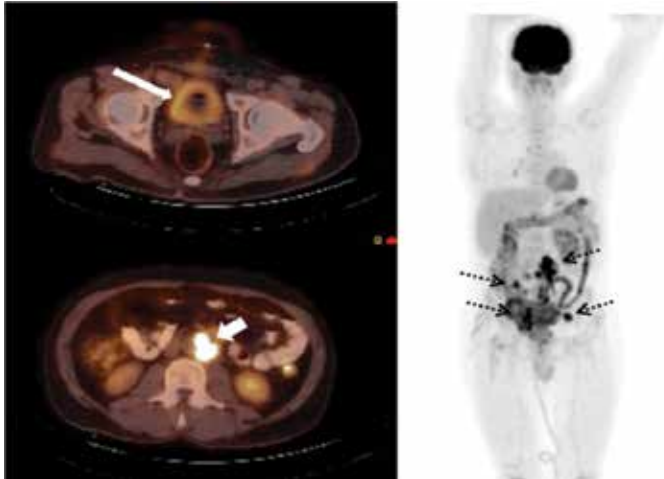
lenf nodu saptandı. Furosemid enjeksiyonu ardından alınan görüntülerde ise 2 hastada daha, mesaneye yakın komşulukta olan metastatik pelvik lenf nodu saptandı. Beş hastada standart görüntüleme uzak metastaz izlendi. Bir hastada prostat lezyonu sadece ek pelvik görüntüleme izlendi. Ek pelvik görüntüleme 7 hastada PET-BT sonucunu değiştirdi.

Harkirat ve ark. (10) transizyonel hücreli invaziv mesane kanseri olduğu bilinen 29 hastada yeniden evreleme amacıyla PET-BT görüntülemesi yaptılar. Hastalar iki gruba bölündü. Birinci grubu sistektomi yapılan hastalar oluştururken (22 hasta), 2. grubu ise sistektomi+üriner diversiyon yapılan hastalar oluşturmaktaydı (7 hasta). Dört saat açlık sonrası ölçülen kan şekeri değerinin 140 mg/dl'nin altında olan hastalara 10 mCi F-18 FDG enjeksiyonundan 1 saat sonra tüm vücut görüntüleme yapıldı. Görüntüleme sonrası hastaların hemodinamik stabilitesi sağlandığında IV furosemid (0,5 mg/kg) enjeksiyonu yapıldı. Oral 1000-1500 ml hidrasyondan 60-90 dakika sonra gecikmiş pelvik görüntülemeler elde edildi. Standart görüntüleme mesanede yoğun F-18 FDG akümüasyonu gözlenirken, geç çekimlerde 22 hastanın 21'inde (%95) mesane aktivitesi zemin aktiviteye yakın olarak izlendi. Üriner diversiyon yapılan 2 hastada üriner aktivite background seviyeye inerken, diğer 5 hastada aktivite akümüasyonu devam etti. Birinci grupta yer alan 13 hastada, 16 hipermetabolik intravezikal lezyon gözlemlendi. Lezyonların hepsi geç çekimlerde saptandı. Bu lezyonların 9 tanesinde BT bulgusu izlenirken, diğer 7'sinde BT bulgusu olmaksızın F-18 FDG tutulumu izlenmiş olup bütün PET-pozitif lezyonlar sistoskopik biyopsi ile konfirme edildi. Yanlış pozitif PET bulgusu mevcut değildi. İki hastada BT'de duvar kalınlığı izlendi, bu lezyonlarda PET bulgusu mevcut değildi, sistoskopik biyopsi ile maligniteye rastlanmadı. PET bulguları negatif olan 9 hastanın 7'sinde sistoskopi normaldi. İki hastada ise sistoskopik biyopsi ile rekürren lezyon saptandı (PET-BT yalancı negatif). Hasta tabanlı rekürrenste PET-BT duyarlılığı %86,7, özgüllüğü %100, pozitif öngörü değeri (PPV) %100, NPV (NPV) %77,8 olarak hesaplandı. BT duyarlılığı %53,8, özgüllüğü %77,8, PPV %77,8, NPV %53,8 olarak hesaplandı. Yirmi dokuz hastanın 6'sında pelvik lenf nod metastazı düşündürülen hipermetabolik tutulum izlendi. Geç çekimler sonrasında 2 hastada daha mesane komşuluğundaki lenf nodlarında hipermetabolizma izlendi. İki hastada PET-BT ile multipl kemik metastazı izlendi (pelvik kemikler/vertebra). Grup 2'de yer alan 7 hastadan 1'inde PET-BT'de pelvik lenf nodunda metastaz görüntülendi ve BT eşliğinde yapılan biyopsi ile doğrulandı.

Mertens ve ark. (13) ise cT1-4 mesane kanseri tanısı almış, 6 saat açlık ve oral hidrasyon sonrası kan şekeri 10 mmol/L nin altında olan 38 hastaya 190-240 megabecquerel (MBq) F-18 FDG IV enjeksiyonunda 1 saat sonra standart PET-BT tetkiki yapıldı. Enjeksiyondan yaklaşık 90 dakika sonra 20 mg furosemid enjeksiyonu yapıp, 500 mL oral hidrasyon ve diürez ardından F-18 FDG enjeksiyonunun 2,5-3 saat sonrasında geç pelvik çekim yapıldı. Primer mesane kanseri tanımlamada 3 skala oluşturuldu; 1: negatif, 2: indeterminate, 3: pozitif. Sonuçlar histopatolojik çalışma ile kıyaslandı. Prosedür 37 hastada başarılı olarak tamamlanabildi. Başarısız olan 1 hastada tümör cT4 ve bilateral üreter obstrüksiyonu yaptığı için, hastada perkütanöz nefrostomi vardı ve standart protokolda mesanede idrar görüntülenemedi. Geç çekimler sonrasında 37 hastanın 17'sinde mesane aktivitesi background aktiviteye yakın olarak

izlendi (%46). Standart PET-BT görüntüleme ile 15 hastada hipermetabolik lezyon izlenirken (%40,5), geç çekimlerde 30 hastada hipermetabolik lezyon izlendi (%81,1). Standart referans ile 37 hastanın 26'sında tümör izlendi. Diğer 11 hastada patolojik ve klinik olarak lezyon yoktu. Üç skala 2 ayrı kategoriye bölündüğünde (1: tümör yok, 2-3: tümör var), standart protokol duyarlılığı %46, özgüllüğü %72, PPV %80, NPV %36 iken geç çekim duyarlılığı %88, özgüllüğü %36, PPV %77, NPV %57 olarak hesaplandı. Geç çekimlerde yanlış negatiflik sayısında azalma izlenirken (14'ten 3'e), yalancı pozitiflikte artış izlendi (3'ten 7'ye). İndeterminate lezyonlar negatif olacak şekilde 3 skala 2 ayrı kategoriye bölündüğünde (1-2: tümör yok, 3: tümör var); standart protokol duyarlılığı %23, özgüllüğü %91, PPV %86, NPV %33 iken geç çekim duyarlılığı %85, özgüllüğü %73, PPV %88, NPV %67 olarak hesaplandı. Bu şekilde geç çekimlerdeki yanlış negatiflik sayısında daha da azalma (20'den 4'e), yalancı pozitiflikte daha az artış izlendi (1'den 3'e). Her iki kategorizasyonda da geç çekimlerin lezyon görüntülemesinde anlamlı bir artış dikkati çekti.

Mevcut çalışmalara bakıldığında standart yöntemlerle yapılan F-18 FDG PET-BT görüntülemesi üriner sistemde fizyolojik F-18 FDG atılımı nedeniyle primer mesane tümörünü tanımada yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği Ek 2D-1'e (PET görüntüleme klinik uygulamaları) göre mesane kanserinde F-18 FDG PET-BT'nin yeniden evreleme ve tedaviye yanıt amaçlı kullanımının geri ödeme kapsamına gireceği belirtilmiştir (14). Mesane kanserinin tanısında sistoskopi altın standart olarak görülmektedir. Ancak sistoskopinin ve konvansiyonel yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda mesane lezyonlarının değerlendirilmesinde, lokal evrelemenin yapılmasında ve olası uzak metastazın saptanmasında F-18 FDG PET-BT akılda tutulmalıdır. Bu amaçla yapılan görüntüleme diüretik uygulaması, yeterli hidrasyon ve mesane kataterizasyonu eşliğinde olmalıdır. Resim 1'de hematürisi olan ve batin BT'de paravertebral kitle saptanan bir



Resim 1. Mesane kanseri tanısı alan bir hastada primer tümöre ait mesane duvar kalınlığı alanlarında sağda daha belirgin F-18 FDG tutulumu (SUVmaks: 3,8) (ince beyaz ok) ve sol paravertebral (SUVmaks: 11,4) (kalın beyaz ok), batin ve pelvis içinde multiple metastatik lenf nodları (SUVmaks: 8,5) (kesik çizgili oklar) izlenmektedir

hastada yapılan F-18 FDG PET-BT görüntüleri izlenmektedir. Mesane katateri uygulaması ile yapılan görüntülemelerde primer tümöre ait mesane duvar kalınlığı izlenen alanlarda artmış F-18 FDG tutulumu izlenirken ek olarak batin ve pelvis içinde multiple metastatik lenf nodları görülmektedir.

### Mesane Kanserinin Takibinde F-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

Mesane kanserinde lenf nodu pozitifliği kötü prognoz göstergesidir. Beş yıllık beklenen yaşam süresi yaklaşık olarak %20-35'tir (15). Evrelemede standart yöntem BT'dir. Son yıllarda yapılan çalışmaların gözden geçirildiği meta-analizler sonucunda F-18 FDG PET-BT'nin mesane kanserini evreleme ve yeniden evrelemede duyarlılığı %82, özgüllüğü ise %89 bulunmuştur (16). Özellikle lenf nodu metastazlarının ve uzak hastalığın saptanmasında F-18 FDG PET-BT yüksek doğruluğa sahiptir. BT ile karşılaştırılmalı çalışmalara bakıldığında ise F-18 FDG PET-BT ve yalnız BT'nin mesane kanserinde evrelemede duyarlılığı konusunda uyumsuz sonuçlar mevcuttur.

Swinnen ve ark. (17) endoskopik olarak transizyonel hücreli mesane kanseri tanısı alan, kemik sintigrafisi ve BT ile uzak metastaz saptanmayan 51 hastaya evreleme amaçlı F-18 FDG PET-BT yaptılar. Sonrasında tüm hastalara radikal sistektomi ve lenf nodu disseksiyonu uygulandı. Her hastadan 6-37 lenf nodu olmak üzere toplam 853 lenf nodu disseksiyonu yapıldı. Elli bir metastatik lenf nodunun (çap: 1-25 mm) 6'sında F-18 FDG doğru pozitif, 37'sinde ise doğru negatif, 7 hastada yanlış negatif 1 hastada ise yanlış pozitif bulundu. PET-BT'nin doğru pozitif olduğu 6 hastanın 5'inde abdomen BT'de pozitif, PET-BT'nin yalancı negatif olduğu 7 hastadan 6'sında BT'de yalancı negatifken, 1 hastada doğru pozitif saptandı. PET-BT duyarlılığı %46, özgüllüğü %97, PPV %86, NPV %84, doğruluğu %84 iken, BT duyarlılığı %46, özgüllüğü %92, PPV %67, NPV %83 ve doğruluk %80 olarak hesaplandı. Sonuç olarak operasyon öncesi evrelemede iki yöntem arasında anlamlı bir fark bulunamamış olup PET-BT'nin 1 cm altı lezyonları göstermekte kısıtlı olduğu ve lenf nodu evrelemede duyarlılığının düşük olduğu bildirildi.

Kibel ve ark. (18) cT2/T3N0M0 olduğu bilinen radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu disseksiyonu planlanan, hasta geçmişinde, muayenede, kemik sintigrafisinde ve BT'de uzak metastaz saptanmayan mesane kanserli 43 hastaya ileriye dönük yapılan PET-BT çalışmasında. Hastalara çalışma öncesi foley sonda uygulandı ve 10-15 mCi F-18 FDG enjeksiyonundan 20 dakika sonra oral hidrasyonu takiben 1 saat sonra görüntüleme yapıldı. Kırk bir hasta ortalama 8,6 gün içerisinde opere edildi. F-18 FDG PET-BT'nin metastatik lenf nodlarını tanımada duyarlılığı %70, özgüllüğü %94, PPV %78, NPV %91 olarak bulundu. PET-BT pozitif izlenen lenf nodlarının boyutu ortalama 2,8 cm (0,4-6,5 cm), negatif izlenen lenf nodlarının boyutu ise 0,6 cm (0,4-0,7 cm) olarak bildirildi. Bu çalışmada konvansiyonel yöntemlerin negatif olduğu hastaların %17'sinde F-18 FDG PET-BT ile metastatik hastalık saptandı.

Mesane kanserinin evrelenmesi ve yeniden evrelenmesinde literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde F-18 FDG PET-BT'nin tanı doğruluğu yüksek bulunmuştur (16). Hastalığın evrelenmesi aşamasında yapılması rutin önerilmemekle birlikte

konvansiyonel görüntülemelerin doğruluğunu arttırmak için seçilmiş olgularda yapılabilir ve radikal sistektomi öncesinde alternatif tedavilerden fayda görebilecek hastaların seçiminde fayda sağlar. Ayrıca bu aşamada yapılan F-18 FDG PET-BT ileriki tedavilerin erken cevap etkinliğinin saptanmasında bazal çalışma olarak kullanılabilir. Prognoz hakkında da öngörü sağlayan F-18 FDG PET-BT bulgularının sağkalım ile korele olduğu da bilinmektedir (18).

F-18 FDG PET-BT takipte olan mesane kanseri hastalarında nüks hastalık şüphesi durumunda hastalığın yeniden evrenmesinde daha faydalıdır. Ekstravezikal hastalığı gösterir ve tedavi seçeneklerini değiştirir. Takipte 35 mesane kanseri hastasında yapılan bir çalışmada F-18 FDG PET-BT hastaların %17'sinde gidişatı değiştirdiği bulunmuştur (19). Kosuda ve ark. (20) çalışmasında ise 17 hastanın 17'sinde uzak metastatik hastalık gösterilmiştir. Resim 2'de mesane kanseri tanısı ile izlenmekte olan bir hastanın multiple akciğer, karaciğer ve böbrek üstü bezlerinde metastatik tutulumlar izlenmektedir. Kas invazyonu olan 211 mesane kanserli hastada son yıllarda yapılan bir çalışmada, ekstravezikal hastalığı saptama oranı F-18 FDG PET-BT ile %46,4, BT ile %24,4 bulunmuştur (21).

F-18 FDG tutulumu tümörün agresifliği ve kötü prognoz ile ilişkilidir (18,21,22). F-18 FDG PET-BT ile ekstravezikal metastazların varlığı mortalitenin bağımsız prognostik göstergesidir. F-18 FDG PET-BT ile ekstravezikal hastalık olan hastalarda ortalama sağkalım 14 ay iken negatif F-18 FDG PET-BT durumunda ise ortalama sağkalım 50 ay bulunmuştur (21). Bu çalışmada F-18 FDG PET-BT ile mortalitenin öngörülmesi konvansiyonel BT'den daha doğru bulunmuştur. PET-BT ile önceden rekürrens ve mortalite riskleri hakkında edinilen bilginin gelecekte nomogramlarda kullanılması ile hem gereksiz cerrahilerin önlenmesine hem de doğru tedavi rejiminin seçilmesine yardımcı olacaktır.

Kanser hücrelerinde kemoterapi ve radyoterapiye ilk yanıt metabolik düzeydedir. Bu nedenle metabolik değişiklikler boyutsal değişikliklerden önce başlamaktadır. Solid tümörlerde olduğu gibi mesane kanserinde de cerrahi öncesi veya sonrası

verilen standart tedavilerin etkinliği F-18 FDG PET-BT ile erken dönemde metabolik olarak gösterilebilir. Böylece seçilen tedavi rejiminin doğruluğu ve etkinliği hakkında erken bilgi edinilmiş olur. Bu amaçla yapılacak PET-BT nin doğru yorumlanması için kemoterapiden 2 hafta, radyoterapiden 3 ay sonra yapılması önerilmektedir. Mesane kanserinde bu konuda çok sayıda çalışma olmamakla birlikte diğer solid tümörlerde yapılan çalışmalar göstermiştir ki tedaviye yanıt değerlendirme amacı ile yapılan F-18 FDG PET-BT %30-40 hastada tedavi rejimini değiştirmiştir. Mesane kanserinde de kısıtlı sayıda çalışma vardır (23, 24). Transizyonel hücreli mesane kanseri olan 31 hastada yapılan bir çalışmada 2 kür kemoterapi sonrası interim yapılan F-18 FDG PET-BT ile 6 hastada tam metabolik yanıt, 17 hastada kısmi metabolik yanıt, 4 hastada stabil hastalık, 4 hastada ise progresif hastalık saptanmıştır. Cevap alınanlarda hastaliksız sağkalım 8ay, alınmayanlarda ise 3ay bulunmuş (24). Sistoskopik biyopsi veya transüretal rezeksiyon ardından yapılan PET-BT görüntülemeye inflamatuvar reaksiyon dolayısıyla yalancı pozitif bulgu izlenebilir. Bu nedenle olası inflamasyon açısından PET-BT çekiminin bu işlemlerden en az 3 ay sonra yapılması uygundur. İntravezikal kemoterapi ise yalancı negatif sonuçlara neden olabilir (12).

### Diğer Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi Ajanları (Kolin, Metionin ve Asetat)

F-18 FDG'nin üriner yol ile atılması problem oluştururken, C-11-kolin üriner yolla minimal atılım gösterir. Kolin hücre içine girdikten sonra fosforillenir, bu da hücre içinde hapsolmasını sağlar. Dezavantajı yarı ömrünün kısa olmasıdır (20 dk), bu yüzden C-11'in üretim yeri olan siklotronu olan merkezlerce kullanılabilir (9). Golan ve ark. (25) mesane kanserli 20 hastada F-18 FDG ile C-11-kolin'i karşılaştırdı. Anormal tutulum gösteren 51 lezyon izlendi. C-11-kolin PET-BT PPV'i % 84,6, F-18 FDG PET-BT PPV ise %90,7 olarak hesaplandı.

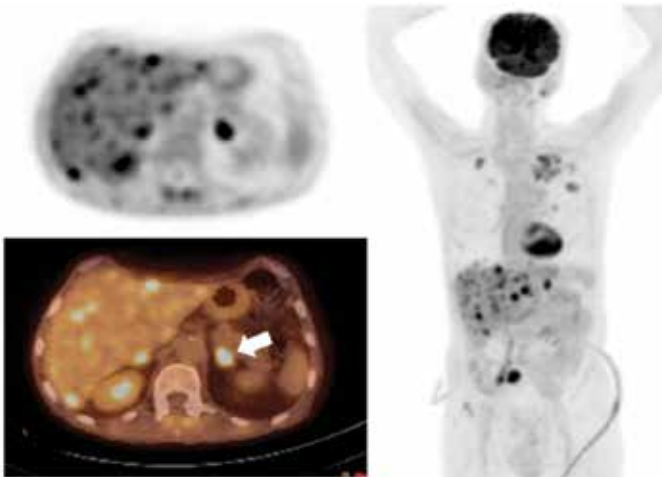
C-11-metionin ve C-11-asetat ile çok az çalışma yapılmıştır. C-11-metionin proteini sentezine katıldığı için canlı tümör dokusu ile ilişkilidir. Ahlstrom ve ark. (26) tarafından 23 hastada yapılan çalışmada C-11-metionin'in F-18 FDG'den üstün olduğu bulunmuştur. Schoder ve ark (27) radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu disseksiyonu öncesi 17 hastaya C-11-asetat PET-BT görüntüleme yaptı. Rezidü 10 tümör dokusunun 8'inde anormal C-11-asetat tutulumu izlendi.

#### Sonuç

Transizyonel hücreli mesane kanseri F-18 FDG avid malignitedir. F-18 FDG PET-BT mesane tümörünün T evrelemesinde çok önemli bir rol oynamayabilir ancak metastatik hastalığın evrenmesinde ve yeniden evrenmesinde kullanılabilir (9). Diüretik enjeksiyonu ve oral hidrasyon ile pelvik PET-BT görüntülemesi sadece mesane kanserinde değil, diğer pelvik malignitelerde (over, uterus, kolorektal vs.) de görüntülemeye yardımcı olabilecek bir yöntemdir.

F-18 FDG dışındaki PET-BT ajanlarının kullanım şartlarının zorluğu ve yeterli çalışma olmaması nedeniyle rutin uygulamaya girmiş değillerdir. Bu ajanlarla daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**



Resim 2. Takipte mesane kanseri olan bir hastada multiple akciğer (SUVmaks: 6,2), multiple karaciğer (SUVmaks: 9,2) ve solda belirgin (beyaz ok) her iki böbrek üstü bezi (SUVmaks: 9,0) metastazı izlenmektedir



## Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı web sayfası. [www.kanser.gov.tr/Dosya/ca\\_istatistik/2009kanseraporu.pdf](http://www.kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf). Accessed 12.12.2014.
2. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013. *European Urology* 2013;64:639-653.
3. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet* 2009;374:239-249.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. *Ca-Cancer Journal for Clinician* 2011;61:69-90.
5. Busby JE, Kamat AM. Chemoprevention for bladder cancer. *J Urol* 2006;176:1914-1920.
6. Herr HW, Cookson MS, Soloway SM. Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. *J Urol* 1996;156:1286-1287.
7. Warburg O. On The Origin Of Cancer Cells. *Science* 1956;123:309-314.
8. Rajendran JG, Mankoff DA, O'Sullivan F, et al. Hypoxia and glucose metabolism in malignant tumors: Evaluation by F-18 fluoromisonidazole and F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Clinical Cancer Research*. 2004;10:2245-2252.
9. Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke PL. PET/CT and MRI in Bladder Cancer. *J Cancer Sci Ther* 2012;Suppl 14.
10. Harkirat S, Anand S, Jacob M. Forced diuresis and dual-phase F-fluorodeoxyglucose-PET/CT scan for restaging of urinary bladder cancers. *Indian J Radiol Imaging* 2010;20:13-19.
11. Harney JV, Wahl RL, Liebert M, et al. Uptake of 2-Deoxy, 2-(18F) Fluoro-D-Glucose in Bladder-Cancer - Animal Localization and Initial Patient Positron Emission Tomography. *J Urol* 1991;145:279-283.
12. Anjos DA, Etchebehere EC, Ramos CD, Santos AO, Albertotti C, Camargo EE. 18F-FDG PET/CT delayed images after diuretic for restaging invasive bladder cancer. *J Nucl Med* 2007;48:764-770.
13. Mertens LS, Fioole-Bruining A, Vegt E, Vogel WV, van Rhijn BW, Horenblas S. Detecting primary bladder cancer using delayed (18) F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography imaging after forced diuresis. *Indian J Nucl Med* 2012;27:145-150.
14. T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu web sayfası [www.sgk.gov.tr/wps/portal/tr/mevzuat/yururlukteki\\_mevzuat/tebligler](http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/tr/mevzuat/yururlukteki_mevzuat/tebligler). Accessed 12.12.2014.
15. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:666-675.
16. Lu YY, Chen JH, Liang JA, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81:2411-2416.
17. Swinnen G, Maes A, Pottel H, et al. FDG-PET/CT for the Preoperative Lymph Node Staging of Invasive Bladder Cancer. *European Urology* 2010;57:641-647.
18. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, et al. Prospective Study of [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Staging of Muscle-Invasive Bladder Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:4314-4320.
19. Jadvar H, Quan V, Henderson RW, Conti PS. F-18 -Fluorodeoxyglucose PET and PET-CT in diagnostic imaging evaluation of locally recurrent and metastatic bladder transitional cell carcinoma. *International Journal of Clinical Oncology* 2008;13:42-47.
20. Kosuda S, Kison PV, Greenough R, et al. Preliminary assessment of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with bladder cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24:615-620.
21. Mertens LS, Mir MC, Scott AM, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography aids staging and predicts mortality in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Urology*. 2014;83:393-398.
22. Drieskens O, Oyen R, Van Poppel H, Vankan Y, Flamen P, Mortelmans L. FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1412-1417.
23. Mertens LS, Fioole-Bruining A, van Rhijn BWG, et al. FDG-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Monitoring the Response of Pelvic Lymph Node Metastasis to Neoadjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer. *J Urol* 2013;189:1687-1691.
24. Giannatempo P, Alessi A, Miceli R, et al. Interim Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Early Metabolic Assessment of Therapeutic Response to Chemotherapy for Metastatic Transitional Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:433-439.
25. Golan S, Sopov V, Baniel J, Groshar D. Comparison of 11C-choline with 18F-FDG in positron emission tomography/computerized tomography for staging urothelial carcinoma: a prospective study. *J Urol* 2011;186:436-441.
26. Ahlstrom H, Malmstrom PU, Letocha H, Andersson J, Langstrom B, Nilsson S. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of urinary bladder cancer. *Acta Radiologica* 1996;37:180-185.
27. Schöder H, Ong SC, Reuter VE, et al. Initial results with (11) C-acetate positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the staging of urinary bladder cancer. *Mol Imaging Biol* 2012;14:245-251.





# Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinde Risk Sınıflandırmaları: Kullandığımız Yöntemler Ne Kadar Doğru? Çok Yönlü Bakış

## The Risk Stratifications in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: How Much Accurate are the Methods That We Use? A Multi-Directional View

Dr. Barış Kuzgunbay<sup>1</sup>, Dr. Yıldırım Bayazıt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### Özet

Kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) kendi içinde heterojen bir dağılım göstermekte, bir kısım hastalarda daha sık rekürrens, bir kısım hastalarda ise daha hızlı progresyon görülmektedir. Bu risk gruplarının belirlenmesi için son zamanlarda en sık kullanılan skorlama sistemi, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) risk tablolarıdır. Skorlama sistemi tümör sayısı, boyutu, önceki rekürrens oranı, T evresi, eşlik eden karsinoma in situ (KİS) varlığı ve tümör derecesi esas alınarak oluşturulmuş, toplam puanlar rekürrens ve progresyon için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Avrupa Üroloji Birliği (AÜB) kılavuzları da bu çalışmada belirtilen uygun prognostik faktörleri ve EORTC risk tablolarına özgü verileri esas alarak hastaları üç ayrı risk sınıfında değerlendirmeyi önermektedir. Bununla beraber, daha sonra yapılan çalışmalarda idame BCG tedavisinin, sekonder transüretal rezeksiyon (TÜR) operasyonunun, T1 tümörlerde alt evrelemenin, üroepitelyal kanserin patolojik varyantlarının, lenfovasküler invazyonun ve bazı moleküler belirteçlerin de KİOMK'da prognozu anlamlı derecede etkilediğini bildirilmiştir. Günümüzde özellikle EORTC ve diğer sınıflamalar halen geçerlilikleri olmakla birlikte, son çalışmalar kılavuzluğunda geliştirilmeye ve valide edilmeye ihtiyaç göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kasa invaze olmayan mesane kanseri, risk sınıflamaları, mesane kanseri

### Summary

Non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) have heterogeneous pattern inside, rapid recurrence might be seen in some of the patients while earlier progression might be seen in other patients. Recently, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) risk tables are the most commonly used as scoring systems in stratifying the risk group in NMIBC. The scoring system was developed based on tumor number and size, prior recurrence rate, T stage, concurrent CIS and tumor grade, thus the total score should be calculated individually for recurrence and progression. EAU guidelines also advices stratifying the patients into 3 risk groups according to the prognostic factors and data from the EORTC tables. In addition, the maintenance BCG therapy, secondary TUR operation, substaging in T1 tumors, pathological variants of uroepithelial carcinoma, lymphovascular invasion and some molecular markers have been reported to significantly affect the prognosis of NMIBC in consecutive studies. Today, EORTC and other stratification remains valid, however, needs to be improved and validated under the guidance of the previous studies.

**Key Words:** Non-muscle invasive bladder cancer, risk stratifications, bladder cancer

### Giriş

Mesane kanseri, ürogenital sistemin en sık görülen kanseridir. İnsidansı ülkeler ve coğrafi bölgelere göre değişmekle beraber, erkeklerde yedinci, kadınlarda 14. sıklıkta görülmektedir. İnsidans, son yıllarda bazı bölgelerde sigara ve kanserojen maddeler ile temasın azalmasına paralel olarak azalma göstermektedir. Ayrıca tedavi standartlarının yükselmesiyle beraber mesane kanserine bağlı ölümler de azalmaktadır (1,2,3). Mesane kanserlerinin yaklaşık %75'i ilk tanı anında mesane mukozasına (Ta, karsinoma in situ (KİS)) veya submukozasına (T1) sınırlı

olarak görülmektedir. Bu kategorideki lezyonlar kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) olarak isimlendirilmektedir. Bu ayırım önemlidir çünkü KİOMK kasa invaze olan mesane kanserlerine (KİMK) oranla daha az progresyon ve daha uzun sağ kalım avantajı göstermektedir (4).

Tek bir başlık altında toplanmış olsa da, KİOMK'yı oluşturan evrelerdeki hastalar, rekürrens ve progresyon açısından heterojen özellikler taşımaktadır. Bir kısım hastalar daha sık rekürrens, bir kısım hastalar ise daha hızlı progresyon göstermektedir. Buradan yola çıkarak Millan-Rodriguez ve

ark., 2000 yılında, beraberinde KİS olsun ya da olmasın Ta ve T1 mesane tümörlerinin, çoklu değişken analizinde anlamlı olarak tespit edilen prognostik faktörlere göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılması gerektiğini savunmuşlardır (5). Bu çalışmaya dayanarak 2002 Avrupa Üroloji Birliği (AÜB) kılavuzlarında, transüretal rezeksiyon (TÜR) ve erken tek doz intravezikal kemoterapi ardından uygulanacak standart takip ve tedavinin, hastanın dahil olduğu risk grubuna göre ayarlanması önerilmiştir. Buna göre, iyi prognozlu grupta ek intravezikal tedaviye gerek olmadığı belirtilirken, kötü prognozlu grupta idame BCG tedavisinin gerekliliği belirtilmiştir. Orta riskli grubun tedavisinde ise karışık görüşler olmakla beraber, öneri idame intravezikal kemoterapi veya BCG verilmesi şeklinde olmuştur (6). Ancak bu sınıflama, hastalığın rekürrens riski ile progresyon riski arasında bir ayırım yapılmadan oluşturulmuştur. Şöyle ki, bazı tümörlerin sahip olduğu prognostik faktörler hem rekürrens hem de progresyon açısından yüksek risklere işaret ederken bazı tümörlerin sahip olduğu prognostik faktörler sadece rekürrens açısından yüksek riske, progresyon açısından ise düşük riske işaret etmektedir. Bu nedenle bu sınıflamayı kullanarak tedavi ve takip protokolü oluşturmak kimi zaman problemli olmuştur. İşte bu eksiklikten yola çıkarak, rekürrens ve progresyon için ayrı uzun ve kısa dönem riskleri belirleyebilmek amacıyla 2006 yılında, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Genito-Urinary Cancer Group (GUCG) en anlamlı 6 klinik ve patolojik parametreye dayanan skorlama sistemi ve risk tabloları geliştirmiştir (7). Günümüzde KİOMK risk grubu değerlendirmesinde en sık kullanılan skorlama sistemlerinden bir tanesi bu olup, <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/> adresinden ulaşılabilir. EORTC skorlama sisteminin iOS ve Android işletim sistemli akıllı telefonlar ve tabletler için uygulamaları da mevcuttur. EORTC veri havuzu, bu skorlama sistemi ve tablolar için temel oluşturmuştur. Ta ve T1 evre mesane kanseri tanısı konulan 2596 hasta, 7 ayrı EORTC-GUCG çalışma koluna randomize edilmiş, sadece KİS bulunan hastalar ise çalışma dışı bırakılmıştır. Randomize edilen hastaların da %78'i intravezikal kemoterapi almıştır. Bununla beraber hiçbir hastaya, sekonder TÜR veya idame BCG tedavisi uygulanmamıştır. Skorlama sistemi tümör sayısı, boyutu, önceki rekürrens oranı, T evresi, T evresi, eşlik eden KİS varlığı ve tümör derecesi esas alınarak oluşturulmuş, toplam puanlar rekürrens ve progresyon için ayrı ayrı hesaplanmıştır (Tablo 1). Bundan önceki çalışmalarda bu faktörlerin hem rekürrensi hem de progresyonu belirlemede aynı prognostik öneme sahip olduğu bildirilmekte idi. Bu çalışmada ise, rekürrens ve prognoza etkili faktörler ayrı ayrı belirtilmiştir. Rekürrensi belirleyen en önemli prognostik faktörler tümörün boyutu, sayısı ve önceki rekürrens oranı iken, progresyonu belirleyen en önemli prognostik faktörler T evresi, tümör derecesi ve KİS olarak bildirilmiştir. Toplam puanlara göre birinci ve beşinci yılda beklenen rekürrens ve progresyon oranları dört farklı kategoriye ayrılmıştır (Tablo 2). Bu çalışma ürologlara, klinik ve patolojik faktörlerin kısa ve uzun dönem rekürrense ve progresyona etkisini ayrı ayrı hesaplama olanağı veren bir skorlama sistemi sağlamıştır. Rekürrens ve progresyon risklerinin ayrı ayrı belirlenmesi klinisyene, hastalarla her iki sonucu ayrı ayrı tartışabilme ve tedaviyi şekillendirme imkanını vermiştir. Örneğin; rekürrens açısından yüksek riskli ama progresyon açısından düşük riskli bir hastada BCG tedavisinin olası yan etkileri de göz önüne alınarak

intravezikal kemoterapi ön planda tutulurken progresyon riski daha yüksek hastalarda BCG tedavisi ve hatta cerrahi tedavi planlanabilmektedir (8). AÜB kılavuzları da, bu çalışmada belirtilen uygun prognostik faktörleri ve EORTC risk tablolarını esas alarak, tedavi planlamasını kolaylaştırmak üzere hastaları üç ayrı risk sınıfında değerlendirmeyi önermektedir (Tablo 3) (9).

**Tablo 1. Rekürrens ve progresyon skorlarının hesaplanmasında kullanılan parametreler**

	Rekürrens	Progresyon
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör çapı		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Önceki rekürrens oranı		
Primer tümör	0	0
≤1 rekürrens/yıl	2	2
>1 rekürrens/yıl	4	2
Evre		
Ta	0	0
T1	1	4
Eşzamanlı karsinoma in situ (KİS)		
Yok	0	0
Var	1	6
Grade (WHO 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam skor	0-17	0-23

**Tablo 2. Skora göre rekürrens ve hastalık progresyon olasılıkları**

Rekürrens Skoru	1. Yılda Rekürrens Olasılığı		5. Yılda Rekürrens Olasılığı	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	28	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)
Progresyon Skoru	1. Yılda Progresyon Olasılığı		5. Yılda Progresyon Olasılığı	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)
2-6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

**Tablo 3. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) risk grubu sınıflaması**

Risk Grubu Sınıflaması	Özellikler
Düşük riskli tümörler	Primer, Tek, Ta, G1 (düşük dereceli), <3 cm, karsinoma in situ yok
Orta riskli tümörler	Diğer iki kategoride tanımlanmayan tüm tümörler (düşük-yüksek risk arasındaki kategori)
Yüksek riskli tümörler	Aşağıdakilerden herhangi biri: - T1 tümör - G3 (yüksek dereceli) tümör - Karsinoma in situ - Çok sayıda ve tekrarlayan ve büyük (>3 cm) Ta G1 G2 tümör (bu seçenekte tüm şartlar sağlanmalı)

KIOMK grubu içinde progresyon ve daha sonra da metastaz yapabilme potansiyeline sahip yüksek riskli hastaları belirlemek, onları daha etkili tedavi ve daha yakın takip etmek, bu hasta grubundaki morbidite ve mortaliteyi önemli oranda azaltabilmektedir (8). Aynı şekilde düşük rekürrens ve progresyon beklenen hastalarda ek tedavilerin olası etkilerini de göz önünde tutarak daha konservatif yaklaşmak ve takip etmek daha akılcı olabilmektedir. Son zamanlarda bu konuyla ilgili Van den Bosch ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmaya göre, KIOMK tanısı alıp sonrasında progresyon gösteren ve kasa invaze hale gelen hastaların prognozu, tanı anında kasa invaze olanlardan belirgin oranda daha kötüdür (10). Bu bilgi, KIOMK hastalarını en son risk sınıflandırma şemaları ve nomogramlarla daha dikkatli değerlendirmeye ek olarak tanı anından itibaren en uygun ve yeterli tedavileri uygulamanın önemini göstermektedir. Aynı zamanda bu durum, beraberinde mevcut risk sınıflandırma sistemlerinin doğruluk derecesini de sorgulamamız gerekliliğini bize hatırlatmaktadır.

Yukarıda bahsedilen, AÜB kılavuzlarında önerilen ve son zamanlarda sıklıkla kullanılan bu nomogramların da günümüzde ihtiyaçları tam olarak karşıladığı söylenemez. Bunun birkaç nedeni vardır: Birinci neden, bu nomogramların temel aldığı EORTC çalışmalarının yapıldığı zamanda, idame BCG tedavisinin henüz ürologların günlük pratiğine geçmemiş olmasıdır. Bu çalışmalara alınan hastaların 171'inde başlangıç BCG tedavisi yapılmış fakat idame tedavisi yapılmamıştır. Oysa yapılan meta analizler; idame BCG tedavisinin rekürrensi ve KIMK'ya progresyonu önlemede oldukça etkin olduğunu göstermiştir (11,12). Bu durumda, özellikle yüksek riskli olup da idame BCG tedavisi almış hastalar, bu nomogramlara göre değerlendirildiğinde rekürrens ve progresyon riski olduğundan daha yüksek çıkabilmektedir. Bu çelişkili durum, EORTC çalışmasını yapan yazarlar tarafından kendi yazılarında da bildirilmiştir (7). Buradan yola çıkarak, Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) (Spanish Urological Oncology Group), BCG ile tedavi edilmiş hastalarda, kısa ve uzun dönem rekürrens ve progresyonu öngörmede kullanılmak üzere yeni bir skorlama yöntemi yayınlamışlardır (13). Farklı intravezikal BCG tedavileri uygulanan fakat erken postoperatif intravezikal tedavi veya sekonder TÜR uygulanmayan 1062 hastayı içeren çalışmada cinsiyet, yaş, önceki rekürrens durumu, tümör sayısı, T evresi, KİS varlığı ve tümör derecesi esas alınarak skorlama sistemi geliştirilmiştir. CUETO verilerinden oluşturulan bu skorlama sistemine göre, BCG tedavisi almış hastalarda rekürrens riski EORTC tablolarına göre hesaplanan riskten daha düşük çıkmıştır. Benzer şekilde, yüksek riskli olup BCG tedavisi almış hastalarda progresyon riski,

EORTC tablolarına göre hesaplanan riskten daha düşük çıkmıştır (13). CUETO tablolarında hastaların daha düşük riskli çıkması, etkinliği kanıtlanmış BCG tedavisine dayandırılmaktadır. CUETO risk tablosu hesaplamalarına <http://www.aeu.es/Cueto.html> adresinden ulaşılabilir. 2014 yılı AÜB kılavuzları da BCG tedavisi almış hastaların risklerini hesaplamak için CUETO tablolarının kullanılmasını önermektedir (9). Ek olarak, BCG tedavisi almış hastaları içeren CUETO çalışmasının verileri kullanılarak EORTC skorlama sisteminin prognostik değerini ölçmek üzere yapılan eksternal validasyon çalışmasında, EORTC skorlama sisteminin rekürrens ve progresyon riskine göre hastaları başarılı şekilde sınıflayabildiği, BCG tedavisi almış hastalarda risk ayrımı kabiliyetinin azaldığı ve riskleri yüksek tahmin ettiği bildirilmiştir (14).

İkinci neden, yine bu nomogramların temel aldığı EORTC çalışmalarının yapıldığı zamanlar, sekonder TÜR tedavisinin ürologların günlük pratiğine geçmeden önceki dönemlere denk gelmesidir. İlk neden gibi bu ikinci problem de, EORTC çalışmasını yapan yazarlar tarafından yine kendi yazılarında vurgulanmıştır (7). Oysa, yapılan geniş serili çalışmalar, T1 tümörlerde %33-53 arasında ve TaG3 tümörlerde %41'e varan oranlarda ilk TÜR sonrası persistan tümör varlığı bildirmişlerdir (15). Ayrıca, sekonder TÜR serilerinde %4-25, bazı sistektomi serilerinde ise %50'ye varan oranlarda olmak üzere, T1 tümörlerin aslında kasa invaze mesane tümörü olduğu bildirilmiştir (16). Ta, T1 ve T2 tümörlerin takip ve tedavisi farklı olduğu için, bu tümörlerin doğru evrelenmesi çok önem taşımaktadır. Bununla beraber, sekonder TÜR operasyonunun rekürrenssiz sağ kalımı olumlu olarak etkilediği, çalışmalarla gösterilmiştir (17). Bu verilere dayanarak, AÜB kılavuzları komplet olmayan ilk TÜR, ilk rezeksiyon spesmenlerinde kas görülmemesi, T1 veya G3 tümör durumlarında, ilk TÜR operasyonundan 2-6 hafta sonra, ilk rezeksiyon alanını da içeren sekonder TÜR yapılmasını önermektedir (9). Bu nedenle, kritik öneme sahip olan sekonder TÜR'ün günlük üroloji pratiğine girmesinden önceki dönemlerde yapılan çalışmalara dayanarak hazırlanan nomogramların, sekonder TÜR operasyonunun yukarıdaki belirtilen endikasyonlarda neredeyse standart olarak uygulandığı günümüzde ne kadar geçerli olacağı önemli bir soru işareti oluşturmaktadır. Bu durumda, sekonder TÜR yapılarak uygun evreleme ve tedavi yönetimi uygulanan yüksek riskli olgularda hem rekürrens hem de progresyon risklerinin, nomogramlarla hesaplanandan daha az olacağı aklı gelmektedir. Ne yazık ki, literatürde bu konuyla ilgili bir validasyon çalışması henüz bulunmamaktadır.

Diğer bir neden, EORTC çalışmasına alınan T1 tümörlerde lamina propriyaya olan invazyon derinliğinin diğer bir deyiş ile

alt evrelemenin göz önünde bulundurulmamış olmasıdır. Bu durum da, EORTC çalışması yazarlarınca bildirilmiştir (7). Oysa lamina propria alt evrelemesinin önemli olduğu ve prognozu etkilediği, yapılan geriye dönük çalışmalarda vurgulanmıştır (18,19,20). Van Rhijn ve ark.'nın yaptığı, T1 mesane tümörü olan 137 hastayı içeren çalışmada, hastalar T1-mikroinvaziv (T1m) ve T1-yaygın invaziv (T1e) olarak alt evrelere ayrılmış, çalışma sonunda alt evrelemenin progresyonu ve hastalığa özgü sağ kalımı belirlemede anlamlı olduğu bulunmuştur (20). Aynı çalışmada, kadın cinsiyetin ve KIS varlığının da progresyonu belirlemede anlamlı olduğu bildirilmiştir (20).

Palou ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, kadın cinsiyetin ve prostatik üretrada KIS varlığının, BCG indüksiyon tedavisi almış T1G3 tümürlü hastalarda önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (21). Aynı araştırmacının bir başka çalışmasında, sadece TÜR ile tedavi edilen T1G2 tümürlü hastalarda operasyon sonrası 3. ayda rekürrens olmasının, progresyon riskini belirlemede en önemli faktör olduğu rapor edilmiştir (22). Ayrıca, mesane boynu, trigon, arka duvar ve divertikül içi tümör yerleşiminin hızlı progresyon ve kötü prognozla ilişkili olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (23,24,25).

EORTC çalışmasında ve risk tablolarında irdelenmeyen önemli bir parametre de, tümörün patolojik varyantlarıdır. Oysa yapılan çalışmalar göstermiştir ki; ürotelyal karsinomun mikropapiller, nested, plazmasitoid, sarkomatoid ve skuamöz varyantları tanı anında kasa invaze olmasa dahi daha kötü prognozudur (26,27,28,29). Bu alt tiplerin varlığında, T1 tümörlerde dahi uzak metastaz olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, histopatoloji raporunda bu alt tiplerin belirtildiği durumlarda riskin daha yüksek olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Yine histopatolojik incelemelerde saptanan lenfovasküler invazyon varlığının, diğer parametrelerden bağımsız olarak olumsuz bir prognostik faktör olduğu; rekürrens, progresyon ve metastaz gelişimiyle anlamlı derecede ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (30).

EORTC çalışmasında ve risk tablolarında irdelenmeyen diğer bir önemli parametre de moleküler belirteçlerdir. Yapılan çalışmalarda p53 geni pozitifliği veya hücre proliferasyon belirteçlerinden MIB-1 ekspresyonu görülen olgularda prognozun kötü, progresyon riskinin yüksek ve kansere özgü sağ kalımın düşük olduğu; tam tersine fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR3) gen mutasyonu aktive olan olgularda ise prognozun daha olumlu olduğu bildirilmiştir (31,32,33). Rhijn ve ark., KİOMK tanılı 286 hastayı içeren çalışmalarında, FGFR3 ve MIB-1 moleküler belirteçlerini kullanarak üç ayrı moleküler derece (mG) tanımlamışlardır (32). Bu çalışmaya göre mG1 (FGFR3 mutasyonu +, MIB-1 ekspresyonu normal) iyi prognoz, mG2 (FGFR3 mutasyonu +, MIB-1 ekspresyonu yüksek veya FGFR3 mutasyonu -, MIB-1 ekspresyonu normal) orta prognoz ve mG3 (FGFR3 mutasyonu -, MIB-1 ekspresyonu yüksek) ise kötü prognoz ile ilişkilidir. Aynı araştırmacı bu bilgilerden yola çıkarak EORTC risk skorlarını valide etmek ve mG ile ilişkisini araştırmak üzere bir validasyon çalışması düzenlemiştir (34). Bu çalışmada, KİOMK tanısı olan 230 hasta ortalama 8,6 yıl takip edilmiş ve sonuçta EORTC risk skorları ile mG sistemi kombine edildiğinde, orta ve yüksek riskli hastalarda progresyonu öngörmeye doğruluğunun %6,8 oranında artarak %81,7'ye kadar yükseldiği bildirilmiştir.

Bunlarla beraber, başta sigara olmak üzere tütün kullanımı, aromatik aminlere, polisiklik aromatik hidrokarbonlara ve klorine hidrokarbonlara mesleki maruziyet, iyonize radyasyona maruziyet ve şistozomiyazis gibi mesane kanseriyle ilişkisi kanıtlanmış risk faktörleri ile tanı konulduktan sonra temasın devamının rekürrens ve progresyon riskini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Her ne kadar progresyonu ve rekürrensi arttıracakları beklense de bunu gösteren bir çalışma yapılmamıştır. Aynı şekilde cinsiyetin ve tümör başlama yaşının rekürrens ve progresyon riskini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu parametrelerin tümörün rekürrens ve progresyonu üzerindeki prognostik etkisini irdelleyen geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bütün bu bilgiler ışığında EORTC ve diğer risk tablolarını değerlendirdiğimizde, tanımlandıkları günden itibaren KİOMK olan hastalarda rekürrens, progresyon ve dolayısıyla prognozu öngörmeye sıklıkla kullanılan ve geçerliliğini hala koruyan, valide edilmiş nomogramlar olmakla beraber, yapılan çalışmalarla prognostik değerleri kanıtlanmış yeni parametrelerle geliştirilmelerinin gerektiği görülmektedir. Bu konuyla ilgili yapılacak geniş serili yeni validasyon çalışmaları yol gösterici olacaktır.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

## Kaynaklar

1. Ferlay J, Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide:IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
2. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, et al. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. *Eur Urol* 2011;60:1-15.
3. Ferlay J, Randi G, Bosetti C, et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int* 2008;101:11-19.
4. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-241.
5. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164:680-684.
6. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, et al. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002;41:105-112.
7. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta, T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-465.
8. Batur AF, Sözen S. Yüksek Riskli Kasa İnvaze Olmayan Mesane KanseriErken Sistektomi mi yoksa Mesane Koruyucu Tedavi mi Tercih edelim? *Üroonkoloji Bülteni* 2014;13:93-98.
9. Babjuk M, Bohle A, Burger M, et al. EAU guidelines on Non-muscleinvasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). Edition presented at the EAU Annual Congress Stockholm 2014. ISBN:978-90-79754-65-66.
10. Van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, nonmuscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60:493-500.
11. Malmstro'm P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Gue´rin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56:247-256.
12. Witjes JA. Management of the first recurrence of T1G3 bladder cancer: does intravesical chemotherapy deserve a chance? *Urol Oncol* 2009;27:322-324.

13. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182:2195-2203.
14. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscleinvasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011;60:423-430.
15. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003;43:241-245.
16. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57:60-70.
17. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumours of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006;175:1641-1644.
18. Orsola A, Trias I, Raventós CX, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol* 2005;48:231-238, discussion 238.
19. Andius P, Johansson SL, Holmäng S. Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion. *Urology* 2007;70:758-762.
20. Van Rhijn BW, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 2012;61:378-384.
21. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2012;62:118-125.
22. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Millán F, et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology* 2009;73:1313-1317.
23. Orsola A, Trias I, Raventós CX, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol* 2005;48:231-238, discussion 238.
24. Ferlay J, Randi G, Bosetti C, et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int* 2008;101:11-19.
25. Golijanin D, Yossepowitch O, Beck SD, et al. Carcinoma in a bladder diverticulum: presentation and treatment outcome. *J Urol* 2003;170:1761-1764.
26. Comperat E, Roupert M, Yaxley J, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology* 2010;42:650-654.
27. Blochin EB, Park KJ, Tickoo SK, et al. Urothelial carcinoma with prominent squamous differentiation in the setting of neurogenic bladder: role of human papillomavirus infection. *Mod Pathol* 2012;25:1534-1542.
28. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology* 2007;70:69-74.
29. Hansel DE, Amin MB, Compérat E, et al. A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol* 2013;63:321-332.
30. Cho KS, Seo HK, Joung JY, et al. Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol* 2009;182:2625-2631.
31. Schmitz-Drager BJ, Goebell PJ, Ebert T, Fradet Y. p53 immunohistochemistry as a prognostic marker in bladder cancer: playground for urology scientists? *Eur Urol* 2000;38:691-700.
32. Rhijn BW, Vis AN, van der Kwast TH, et al. Molecular grading of urothelial cell carcinoma with fibroblast growth factor receptor 3 and MIB-1 is superior to pathologic grade for the prediction of clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21:1912-1921.
33. Liukkonen T, Rajala P, Raitanen M, et al. Prognostic value of MIB-1 score, p53, EGFR, mitotic index and papillary status in primary superficial (Stage pTa/T1) bladder cancer: a prospective comparative study. The Finnbladder Group. *Eur Urol* 1999;36:393-400.
34. Van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010;58:433-441.





# Yaşlı Hastalarda Radikal Sistektomi: Komplikasyonları ve Mortaliteyi Öngörme, Teknik Yaklaşım ve Postoperatif Bakım

## Radical Cystectomy in Elderly Patients: Predicting Complications and Mortality, Technical Aspects and Postoperative Care

Dr. Uğur Kuyumcuoğlu, Dr. Kaan Özdedeli

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

### Özet

Tüm dünyada sık görülen kanserlerden birisi olan mesane kanseri en sık ölüme yol açan beşinci kanser tipidir. Radikal sistektomi ve üriner diversiyon cerrahisi geçmişte görülen yoğunlukta morbidite veya mortalite ile seyretmemesine karşın halen ürolojinin belki en ciddi ve en invaziv ameliyatlardan birisidir. Genel olarak dünyada yaşam beklentisinin giderek artması ile özellikle yeni millenyumda yaşam kalitesinin gündeme alınması belirgin hale gelmiştir. Hastanın yaşı, birçok çalışmada belirtildiği gibi radikal sistektomi ve üriner diversiyon cerrahisinde morbidite ve mortalite oranını arttıran bir faktör olmuştur. Yaşlı hastalarda artan beklentilerinin yanı sıra son dekadlarda özellikle cerrahi teknik, materyaller, postoperatif bakım, anestetik ajan ve tekniklerdeki gelişmeler sonucunda kabul edilebilir mortalite, morbidite ve yaşam kalitesine ulaşıldığını gösteren serilerin giderek artması ile bu cerrahi girişimin güvenilir şekilde uygulanabileceği gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan büyük retrospektif serilerde vurgulandığı üzere bu grupta hasta volümünün yüksek olduğu merkezlerin, postoperatif bakımın ve komorbiditeye dikkat edilerek yapılacak hasta seçimlerinin başarıyı arttıran unsurlar olarak öne çıkması dikkat çekicidir.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane kanseri, radikal sistektomi, üriner diversiyon, komplikasyonlar, mortalite, yaşlı

### Summary

Bladder cancer is one of the leading cancers all over the world and is the fifth among the cancer related mortality. Radical cystectomy and urinary diversion surgery; even if it has lost its traditional morbidity and mortality rates, still stands as one of the serious and major operations in urologic armamentarium. Quality of life issues are gaining much more importance in the new millennium with the significantly increased life expectancy. As demonstrated in many studies, the age of the patient is a factor increasing morbidity and mortality rates in radical cystectomy and urinary diversion. In the last decades beside geriatric patients' increased expectancies, new developments in surgical techniques and materials, postoperative care and anesthetic agents and techniques, the morbidity and mortality rates of radical cystectomy has reached to acceptable levels in this population as well as the quality life issues. As demonstrated in contemporary large clinical series, centers with high volume of patients, patient selection which will be made by considering postoperative care and comorbidity are remarkable since they are factors increasing the success.

**Key Words:** Bladder cancer, radical cystectomy, urinary diversion, complications, mortality, elderly

### Giriş

Tüm dünyada sık görülen kanserlerden birisi olan mesane kanseri en sık ölüme yol açan beşinci kanser tipidir (1). İnsidansı yaş ile birlikte artmakta ve en sık 70 yaşın üzerinde görülmektedir. Günümüzde kemoterapi ve radyoterapi seçeneklerinin ve standartlarının yükselmesi bu hasta grubunda bimodal, trimodal mesane koruyucu cerrahi opsiyonlarının sistektomiye yakın sonuçlar elde edilmesini sağlasa da, radikal sistektomi ameliyatı geçmişte olduğu gibi günümüzde de kas invazif tümörlerde altın standart olarak kabul edilmekte ve ürolojinin en temel, en vazgeçilmez ameliyatlardan birisi olma özelliğini sürdürmektedir. Radikal sistektomi ve üriner

diversiyon geçmişteki gibi yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmemesine karşın halen ürolojinin belki en ciddi ve en invazif ameliyatlardan birisi olduğu açıktır.

Genel olarak dünyada yaşam beklentisinin giderek artması, özellikle yeni millenyumda tüm tıp hizmetlerinde olduğu gibi ürolojide de yaşam kalitesi parametrelerini gündeme getirmiştir. Sistektomi ve üriner diversiyonda hastanın beden imajı, sosyal işlevlerini yerine getirme yetisi, cinsel işlev gibi faktörleri ciddi derecede etkileyen ameliyatlardan olmaları nedeniyle giderek önem kazanmışlardır. Geçmişte ciddi morbidite ve mortalite kaygıları ile yaşlı hastalarda radikal sistektomi ve üriner diversiyon ameliyatından mümkün oldukça kaçınılmaya çalışılmıştır. Ancak,

son dekadlarda özellikle cerrahi teknik, materyaller, postoperatif bakım, anestetik ajan ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler sonucunda kabul edilebilir derecede mortalite, morbidite ve yaşam kalitesi parametrelerine ulaşılan seriler giderek artmış ve bu ameliyatlar güvenilir şekilde uygulanmaya başlanmıştır. Bu derlemede geriatrik hastalarda sistektomi ve üriner diversiyon ameliyatının sonuçları güncel bulgular ile birlikte özetlenmiştir.

### Yaşlı Hastalar Kimlerdir?

Bu konu ile ilgili derlemede aslında sorulması gereken ilk soru kesinlikle bu olmalıdır. Mesane tümörü zaten bilindiği üzere sıklıkla WHO parametrelerine göre yaşlı kişilerde izlenmektedir. Gerontolojistler yaşlılığı 65-74 grubu genç yaşlı, 75-84 grubu orta yaşlı ve 84 yaş üzerini ise ileri yaşlılık olarak tanımlamaktadırlar (2). Ürolojik verilerde ise sistektominin değerlendirildiği çalışmalarda genellikle radikal cerrahi için yaşlı kabul edilme eşik değeri çalışmaların çoğunda 75 olarak kabul edilmektedir. Komorbiditeler, tümörün agresif doğası ve yarattığı komplikasyonlar gibi birçok parametreler olayın tam anlamıyla objektif olarak ortaya konmasını ileri derecede zorlaştırmaktadır. Bu nedenle klinisyenin hastalıktan ziyade hastayı bireysel olarak değerlendirmesi gerekmektedir.

Kasa invaziv mesane kanserinde biyolojik agresivite yüksektir. Bu nedenle beklenen ömür kuralı gibi bir yaş limiti radikal sistektomi için geçerli değildir. Radikal sistektomi için 2 yıllık bir beklenen ömür yeterli görülmüştür (3). Seksen yaşından sonra ise sistektomiden konservatif tedaviye doğru değişme olmuştur (4).

### Hastanın Yaşlı Radikal Sistektomi Komplikasyon ve Mortalite Oranlarını Etkiler mi ?

Hastanın yaşı arttıkça radikal sistektomi sonrası perioperatif morbiditede de artış olduğu büyük olgu sunumlarında

ortaya konmuştur (5,6). Bilindiği üzere radikal sistektomi, pankreatektomi veya özefajektomi ile aynı kulvarda olan ve belirgin komplikasyon oranlarına sahip majör bir kanser cerrahisidir. Cerrahi sonrası gelişen komplikasyonlar erken ya da geç, majör veya minör dereceli şeklinde sınıflandırılmaktadır. İleri yaştaki hastaları içeren yakın zamanlı başlıca seriler ve komplikasyon oranları Tablo 1’de gösterilmektedir.

Perioperatif morbidite konusu literatürde genellikle iki şekilde ele alınmaktadır. Perioperatif morbidite için, postoperatif 30 günlük süre ile 90 günlük sürenin hangisinin daha anlamlı olduğuna dair görüşler farklılık göstermektedir. Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi’nin seksen yaş üzerindeki 117 hastada yaptığı çalışmada toplam komplikasyon oranlarında belirgin artış saptanmasına karşın (%72’ye karşılık %64) majör komplikasyon oranı daha genç yaştakilerle benzer oranda (%17 ve %13) izlenmiştir (7). Bu çalışmada ve diğer bazı çalışmalarda 30 günlük perioperatif dönemdeki komplikasyonların ve mortalitenin yaşlı hastalarda belirgin artmış olduğu izlenmiştir (5,6,7,8,9,10). Lowrance ve ark.’nın çalışmaları ile Cardenaz ve ark.’nın çalışmalarında yaş arttıkça kan kaybı ve transfüzyon oranlarında anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (9,10).

Yaşlı hastalardaki sistektomi sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalarda genel olarak verilen mortalite oranları oldukça değişken seyretmekte olup, %0 ile %10’u aşan değerler arasında değişen mortalite oranları görülmektedir. Chang’ın 75 yaş üzeri hastalarda 44 olguluk sistektomi ve ‘ileal conduit’ serisinde ve aynı popülasyonda daha küçük hasta gruplarını içeren birkaç seride %0 mortalite oranları görülürken (11,12), Elting’in çok merkezli 842 hasta içeren çalışmasında aynı oran düşük sistektomi hacmi olan merkezlerde %3,8, yüksek hacimli merkezlerde ise %0,9 olarak saptanmıştır (5). Clark ve ark.’nın

Tablo 1. Radikal sistektomi uygulanmış yaşlı hasta serileri ve izlenen başlıca komplikasyonlar (28)

Referans	Sayı	Eşik yaş değeri	Başlıca komplikasyonlar
Clark ve ark.	50	80 yaş üzeri	Diversiyona bağlı %33, enfeksiyon %17,renal %12, GİS %11
Soulie ve ark.	73	75 yaş üzeri	Enfeksiyon %16, ileus %12, mental fonksiyon bozukluğu %11, üreteral stenoz %7
Yamanaka ve ark.	72	80 yaş üzeri	Pyelonefrit %39, yara inf. %19, ileus %15, hidronefroz %11
Mendiola ve ark.	42	80 yaş üzeri	İleus %21, anastomoz kaçağı %19, ureteral darlık %7, yara yeri enfeksiyonu %5
Deliveliotis ve ark.	54	75 yaş üzeri (ASA 3-4)	Pyelonefrit %28, kardiyak %31, stoma problemi %20, tromboflebit %19
Collada serra ve ark.	39	75 yaş üzeri	İleus %13, intestinal obstrüksiyon %13, üriner fistül %10, pelvik hematoma %5
Zebic ve ark.		75 yaş üzeri	Üreteral obstrüksiyon %17, lenfositel %8, sepsis %6
Lance ve ark.		80 yaş üzeri	İleus %15, intestinal obstrüksiyon %9, delirium %9
Chang ve ark.		75 yaş üzeri (ASA 3-4)	İleus %11, MI %5, hipertansiyon %5
Guillotreau ve ark. (lap)	74	70 yaş üzeri	İleus %12, pyelonefrit %3, sekonder cerrahi %3
Novotny ve ark.	36	70 yaş üzeri	İleus %7,1, tromboflebit %4,3, pelvik lenfositel (drenaj gerektiren) %2,2

364 olguluk serisinde ise (ki bu çalışmada eşik yaş 70 olarak alınmıştır) bu oran %4 olarak bildirilmiştir (13). Aslında bu konudaki tüm serilerde mortalite kavramı oldukça heterojen olup kiminde perioperatif, kiminde postoperatif 30 gün veya 90 gün baz alınmış olup, tahmin edileceği gibi 90 günlük süre baz alındığında bu oranların daha yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Bu konu ile ilgili büyük serilerin sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Güncel bir başka çok merkezli çalışmada Schiffmann ve ark. 5207 radikal sistektomi operasyonu geçiren hastada 30 ve 90 günlük mortalite oranlarını çalışmışlardır. Bu çalışmada 2792 hasta 70-79 yaş aralığında, 1372 hasta ise 80 yaşın üzerinde olacak şekilde gruplandırılmış, 90 günlük mortalite oranları 70-79 yaş aralığında ve 80 yaş üzerinde sırasıyla %10,1 ve %14,8 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte yazarlar ileri yaş, ileri Charlson komorbidite indeksi, organa sınırlı olmayan hastalık, düşük sosyoekonomik düzey ve ilginç şekilde hastanın bekar oluşunu 90 günlük mortalite oranı açısından bağımsız faktörler olarak tanımlamışlardır (14).

### Yaşlı Hastalarda Hangi Komplikasyonlar İzlenir?

Tüm serilerde hastanın yaşından bağımsız olarak en sık görülen komplikasyonlar ileus ve enfeksiyona bağlı komplikasyonlar (ateş, pyelonefrit) olarak öne çıkmaktadır. Bunları genel olarak atelektazi ve miyokard infarktüsü gibi spesifik olmayan komplikasyonlar; üriner fistül, stoma problemleri ve üreteral darlık gibi diversiyon ile ilgili komplikasyonlar ve bunların yanısıra delirium ve oryantasyon kaybı gibi nörolojik komplikasyonlar izlemektedir (Tablo 2).

Yapılan çalışmalarda komplikasyonların standart şekilde bildirilmemesi, hospitalizasyon sürelerinin farklılığı, postoperatif dönemin tanımsal farklılıkları (30 gün, 90 gün) gibi nedenlerle oranlar oldukça değişkendir. Örnek olarak postoperatif ileus oranı değişik serilerde %2 ile %32 arasında seyrederken benzer şekilde postoperatif ateş, pyelonefrit gibi infeksiyöz komplikasyon oranları %5 ile %40 arasında oldukça değişken seyretmektedir (11,15,16,17,18,19).

Yaşlı hastalarda daha genç hastalardan farklı olarak majör cerrahi sonrası delirium veya oryantasyon bozukluğu gibi

nörolojik komplikasyonların daha fazla izlendiği bilinmesine rağmen genel olarak radikal sistektomi komplikasyonlarının değerlendirildiği serilerde bu konu spesifik olarak çalışılmamıştır. Postoperatif delirium, hastaların hastanede kalış sürelerini ve maliyeti ciddi oranda artırma olasılığı olan bir komplikasyondur. Bu konu ile ilgili yapılmış çok ender prospektif çalışmalardan birinde Large ve ark. 65 yaşın üzerinde radikal sistektomi ameliyatı geçirmiş 49 hastada postoperatif delirium oranını %29 olarak saptamış ve bu oranın kardiyovasküler ya da ortopedik majör cerrahi geçiren hastalardakine benzer oranda olduğunu ortaya koymuşlardır. Yine aynı çalışmada hastaların postoperatif 1. ile 5. günler arasında izlendiği belirtilmekle beraber delirium görülmesinin rehospitalizasyon ve reopere olma oranı ile ilişkisinin anlamlı olduğu şeklinde değerlendirme yapılmıştır (20). Radikal sistektomi sonrası komplikasyon oranını değerlendirirken hastaların mental durumunu da değerlendiren büyük serilerin gerekliliği açıktır.

### Yaşlı Hastalarda Radikal Sistektomi Sonrası Beş Yıllık Sağkalım Oranları

Radikal sistektomi yapılan yaşlı hasta serilerinde bildirilen beş yıllık sağkalım oranları %8 ile %54 arasında değişmektedir. Clark ve ark.'nın bu konu ile ilgili çalışmalarında 70-79 yaşlarındaki 314 hastada üç yıllık sağkalım %64, beş yıllık sağkalım ise %54 olarak rapor edilirken, yine aynı çalışmada 80 yaş üzeri 50 hastada üç yıllık sağkalım %40 ve beş yıllık sağkalım ise %33 olarak rapor edilmiştir (13). Başlıca serilerin uzun dönem sağkalım oranları Tablo 3'te gösterilmiştir. Bu oranların oldukça yüz güldürücü olduğunu söyleyebilmekle beraber, bu serilerin genelde retrospektif karakteri ve hastaların kanserlerinin özellikleri, komorbiditeleri ve diğer heterojen durumlar gözönüne alındığı zaman bu konuda randomize çalışmaların olmamasının belirgin bir engel oluşturduğu da bir gerçektir.

### Yaşlı Hastalarda Komorbiditenin Etkisi

Serilerin küçüklüğü ve retrospektif olmalarından kaynaklanan nedenlerin yanısıra popülasyonun çok ve değişken komorbiditeye sahip olması ve komorbiditeyi değerlendiren

**Tablo 2. Radikal sistektomi uygulanmış yaşlı hasta serilerinde mortalite oranları**

Referans	Sayı	Eşik Yaş	3 Yıllık Sağkalım	5 Yıllık Sağkalım
Clark ve ark.	314	70 yaş üzeri	%64	%54
Clark ve ark.	50	80 yaş üzeri	%40	%33
Deliveliotis ve ark.	54	75 yaş üzeri (ASA 3-4)	-	%43-47
Sogni ve ark.	85	75 yaş üzeri	%46	%43
Zebic ve ark.	53	75 yaş üzeri	-	%8
Liguori ve ark.	55	80 yaş üzeri	%36	%26
Guillotreau ve ark.	381	70 yaş üzeri	-	%51

Referans	Sayı	Eşik Yaş	30 Günde Mortalite	90 Günde Mortalite
Nielsen ve ark.	11703	70 yaş üzeri	%3,3	%5,7
Nielsen ve ark.	4526	80 yaş üzeri	%6,1	%9,7
Schifmann ve ark.	2792	70 yaş üzeri	%4,8	%10,1
Schifmann ve ark.	1382	80 yaş üzeri	%7,7	%14,8
Elting ve ark.	842	65 yaş üzeri	%4	-
Clark ve ark.	364	70 yaş üzeri	%3,8	-

sınıflama sistemleri ve skorlamaların farklılıkları nedenleri ile sonuçlar oldukça farklı bulunmuştur. Komorbidite bu serilerde sıklıkla ASA, "adult comorbidity evaluation 27", Charlson skoru (modifiye, nonmodifiye) ve Elixhauser indeksi gibi değişik araçlarla değerlendirilmiştir. ASA skorunun postoperatif komplikasyonlarla yakın ilişkini gösteren pek çok çalışma mevcut olmakla beraber başka bir çalışmada ise "adult comorbidity instrument 27'nin mortaliteyi gösteren bağımsız bir faktör olduğu, bir diğer çalışmada ise Elixhauser skorunun mortaliteyi öngörmeye daha iyi olduğu belirtilmiştir. Hastanın yaşının tek başına komplikasyon oranını anlamlı olarak etkileyen bir faktör olduğunu gösteren seriler olduğu kadar, olmadığını belirten seriler de mevcuttur (14,21).

Yaş ve komorbidite arasında doğrudan ilişki olduğu bilirse de yaşlı hastalarda sistektomi kararı vermek için ASA temel skoru dışında objektif bir şekilde sistektomi kararını etkileyecek kesin bir ölçüt bulunmamaktadır. Bu kararı hastalığın doğası (acil sistektomi bazen komorbiditeler ve cerrahi riskinden önemli olabilir) ve 75 yaş üzeri hastaların yaşam beklentisindeki belirsizlikler gibi pek çok durum oldukça kompleks hale getirmektedir.

### Yaşlılarda Ortotopik Mesane

Genellikle biz tüm ürologların yaşlı hastalarda basit bir konduit uygulamasını tercih etme eğiliminde olduğumuz bilinen bir gerçektir. Bilimsel veriler bize yaş faktörü nedeni ile ortotopik mesane olasılığının dışlanmaması gerektiğini ve uygun olgularda kabul edilebilir komplikasyon oranları ile ortotopik mesanenin yaşlı hastalarda da uygulanabileceğini göstermektedir. Genel olarak bu grupta yapılan serilerde cerrah tercihinin nerede ise %80'e varan oranlarda ileal konduit uygulanması yönünde olduğu görülmektedir.

Bu grupta ortotopik mesane komplikasyon oranları genç hastalara göre yaşlı hastalarda daha yüksek seyretmekle beraber, özellikle kontinans oranları anlamlı olarak düşük bildirilmiştir (13,19). Günümüzde artık ureterokutaneostomi sık uygulanılmamakla beraber ciddi komorbiditesi olan hastalar veya ileri evre hastalarda halen uygun bir tedavi seçeneği olarak bildirilmiştir (17,22). Ek olarak 80 yaş üzeri hastalarda yapılan bir çalışmada ureterokutaneostominin ileal konduite göre daha düşük fistül oranlarına sahip olduğu belirtilmiştir (23).

Genel olarak bakıldığında hastanın bireysel olarak sahip olduğu komorbiditeleri, sosyal yaşam becerileri, cerrahi sonrası beklentileri, tümörünün evresi ve yaşam beklentisi gibi birçok parametrenin teraziye konulup seçimin hasta ile birlikte yapılması en uygun yöntem olarak görünmektedir.

### Yaşlı Hastalarda Laparoskopik/Robotik Sistektomi

Son on yıl içerisinde ürolojik cerrahinin pek çok alanında olduğu gibi radikal sistektomide de laparoskopik/robotik cerrahi ivme kazanarak yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu tip operasyon halen uzun süreleri ve uzun öğrenme eğrisi gibi zorluklar nedeni ile seçilmiş hasta gruplarında yapılmaya devam etse de yaşlı hastalarda bu konu ile ilgili seriler 2010 yılından itibaren yavaş yavaş çıkmaya başlamıştır. Guillotreau'nun Cleveland ve Toulouse olmak üzere iki merkezli çalışmasında 74 hastaya (eşik yaş 70 olarak alınmıştır) laparoskopik ve robotik cerrahi uygulanmış, genç ve yaşlı benzer tanılarda ve ASA skoruna sahip iki gruptaki perioperatif komplikasyon oranları, pozitif cerrahi sınır ve 5 yıllık sağkalım oranları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmada genç hastaların (70'in altı yaş grubu) %64'ünde tercih edilen diversiyon çeşidi "neobladder" olurken, yaşlı hastalarda bu oranın %16 olduğu da gözden kaçmamalıdır. Çalışma sonucunda yazarlar laparoskopik/robotik cerrahinin yaşlı hastalarda daha genç hastalarla benzer oranlarda perioperatif morbidite ve patolojik sonuçlara sahip olduğu ve bu cerrahi girişimin seçilebilecek bir tedavi opsiyonu olduğu kanısına varmışlardır (24).

Coward ve ark. 70 yaş üzeri hastalarda robotik sistektomi sonuçlarını incelemişler ve genç hastalara göre anlamlı fark bulamamışlardır. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarla birlikte genel olarak laparoskopi serilerinde sık komplikasyonlar olarak postoperatif ileus ve pyelonefrit izlenmekte olup ortalama perioperatif morbidite genç hasta grubunda %36, yaşlı grupta ise %27 olarak saptanmıştır. Bu ve diğer laparoskopik radikal sistektomi serilerinde ortalama %4-5 oranda açık cerrahiye dönüşüm izlenmiştir. Tüm laparoskopi serilerinde postoperatif iyileşme döneminin kısalığı yazarlar tarafından büyük bir avantaj olarak belirtilmekte olup, uygun hasta gruplarında özellikle ASA skoru, nutrisyonel destek, operasyon zamanı, kan kaybı miktarı

ve cerrahın deneyimi gibi faktörlerin postoperatif morbiditeye yaş faktöründen daha fazla etki yaptığı kanısına varılmıştır (25). Laparoskopik cerrahinin giderek hız kazanması kuşkusuz yakın bir gelecekte laparoskopik radikal sistektomiyi yaşlı hastalarda çok daha sık gündeme getirecektir.

## **Yüksek Hacimli Merkez ve Cerrah Deneyimi Yaşlı Hastalarda Komplikasyon Oranlarını Etkiler mi?**

Radikal sistektomi ameliyatlarının büyük merkezler dışında ender olarak yapıldığı pratik olarak bildiğimiz bir gerçek olmakla birlikte, bütün majör cerrahilerde olduğu gibi olgu sayısı ve ameliyat sonuçları arasındaki ilişki literatürde de oldukça iyi incelenmiştir. Değerlendirmede daha önce yaş eşik değeri konusunda belirtildiği gibi merkezin ya da cerrahın yüksek olgu sayısının ne kadar olduğu gibi tartışmalı bir nokta da bulunmaktadır. Bir çalışmada yılda 50'den fazla sistektomi yapılan merkezlerde mortalite oranları yılda 26-50 sistektomi yapılan merkezlerin iki katından fazla bulunmuştur. Başka bir çalışmada da hem genç hem yaşlı popülasyonda perioperatif morbidite yılda 10'dan fazla sistektomi yapılan merkezlerde 10'dan az yapılan merkezlere göre anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. Yaşlı hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise yılda 2,75'den fazla sistektomi yapılan merkezlerde mortalite oranı daha az sayıda sistektomi yapılan merkezlere göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ancak çalışmalarda hangi hasta sayısının yeterli olduğunu, ideal sayının kaç olduğunu değerlendirmek güçtür (5,26,27).

Nielsen'in geçtiğimiz yıl yayımlanan çalışmasında 1118 hastanede radikal sistektomi yapılan 35055 hastanın postoperatif 30 günlük ve 90 günlük dönemdeki mortalite oranları yüksek ve düşük volümlü merkezler açısından retrospektif olarak analiz edilmiştir. Bu çalışmada yılda 10'dan az sistektomi yapılan hastalar düşük hacimli, 10-20 sistektomi yapılan hastaneler orta hacimli, 20'den fazla sistektomi yapılanlar ise yüksek hacimli olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmadaki hastaların %43'ü 75 yaş üzerinde olmakla beraber 30 günlük ve 90 günlük mortalite oranları sırası ile toplam %2,7 ve %7,2, yüksek hacimli merkezlerde %1,9 ve %5,7, düşük hacimlilerde ise %3,2 ve %8 olarak saptanmıştır. Otuz günlük ve 90 günlük morbidite ve mortalite oranları arasındaki belirgin fark da oldukça dikkat çekicidir (21).

Güncel bir başka çok merkezli çalışmada Schiffmann ve ark. 5207 radikal sistektomi operasyonu geçiren hastada 30 ve 90 günlük mortalite oranlarını çalışmışlardır. Bu çalışmaya 70 ile 79 yaş aralığında 2792 hasta, 80 yaşın üzerinde 1372 hasta alınmış, bu hastalarda 90 günlük mortalite oranları 70-79 yaş aralığında %10,1 ve 80 yaş üzeri yaş grubunda %14,8 bulunmuştur. Çalışmanın yazarları ileri yaş, ileri Charlson komorbidite indeksi, organa sınırlı olmayan hastalık, düşük sosyoekonomik düzey ve ilginç şekilde bekarlığı 90 günlük mortalite oranı açısından bağımsız faktörler olarak tanımlamışlardır (14).

Majör cerrahilerde tek etkenin cerrah olmadığı ve yardımcı sağlık personelinin de çok büyük önem taşıdığını biliyoruz.

Bu belki de yaşlı hasta popülasyonunda daha da ön plana çıkabilecek bir unsurdur. Radikal sistektomi yapılan merkezlerde hemşire ve fizyoterapist sayısının mortalite oranı ile ilişkisi bir çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle cerrah deneyiminden çok, total merkez deneyimine odaklanmanın daha doğru olacağı aşikardır.

## **Sonuç**

Mesane kanseri en sık görülen ve ölüme yol açan malignitelerden biri olmakla beraber kas invazif mesane tümörlerinde standart yaklaşımımız olan radikal sistektomi ve üriner diversiyon ameliyatlarının 75 yaş üzeri hatta 80 yaş üzeri hastalarda kabul edilebilir morbidite ve mortalite oranları ile uygulanabileceği literatür bilgileri ışığında görülebilmektedir. Bu konu ile ilgili çalışmaların retrospektif karakteri, komplikasyonlar ve hastanın kondisyonunun belirlenmesindeki ölçütlerin heterojenitesi nedenleri ile elimizdeki bilgilerin değişken olması önemli bir sorun gibi görünmektedir. İleri yaş hasta gruplarında yapılacak randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır. Laparoskopik ve robotik cerrahi ile ilişkili yakın zamanlı ortaya çıkan seriler de bu yaş grubundaki seçilmiş hastalarda bu cerrahinin uygulanabilirliğini ortaya koymaktadır.

Yakın zamanda yapılan büyük retrospektif serilerde vurgulandığı üzere bu grupta hasta volümünün yüksek olduğu merkezlerin, postoperatif bakımın ve hastanın komorbiditesine dikkat edilerek yapılacak dikkatli seçimlerin başarıyı arttıran unsurlar olarak öne çıkması dikkat çekicidir.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

## **Kaynaklar**

1. Berlie J. Epidémiologie du cancer chez les personnes a gees. *Oncologica* 1992;4:9-14.
2. The uses of epidemiology in the study of the elderly. WHO, Technical Reports Series 706, 1984, Geneva:8-9.
3. Peyromaure M, Guerin F, Debre B, Zerbib M. Surgical management of infiltrating bladder cancer in elderly patients. *Eur Urol* 2004;45:147-154.
4. Kulkarni GS, Finelli A, Fleshner NE, et al. Optimal management of high-risk T1G3 bladder cancer: a decision analysis. *PLoS Med* 2007;4:e284.
5. Elting LS, Pettaway C, Bekele BN, et al. Correlation between annual volume of cystectomy, professional staffing, and outcomes: a population-based study. *Cancer* 2005;104:975-984.
6. Knap MM, Lundbeck F, Overgaard J. Early and late treatment related morbidity following radical cystectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:153-160.
7. Donat SM, Siegrist T, Cronin A, et al. Radical cystectomy in octogenarians--does morbidity outweigh the potential survival benefits? *J Urol* 2010;183:2171-2177.
8. Yamanaka K, Miyake H, Hara I, et al. Significance of radical cystectomy for bladder cancer in patients over 80 years old. *Int Urol Nephrol* 2007;39:209-214.
9. Lowrance WT, Rumohr JA, Chang SS, et al. Contemporary open radical cystectomy: analysis of perioperative outcomes. *J Urol* 2008;179:1313-1318.



10. Cardenas-Turanzas M, Cooksley C, Kamat AM, et al. Gender and age differences in blood utilization and length of stay in radical cystectomy: a population-based study. *Int Urol Nephrol* 2008;40:893-899.
11. Chang SS, Alberts G, Cookson MS, Smith Jr JA. Radical cystectomy is safe in elderly patients at high risk. *J Urol* 2001;166:938-941.
12. Lance RS, Dinney CP, Swanson D, et al. Radical cystectomy for -invasive bladder cancer in the octogenarian. *Oncol Rep* 2001;8:723-726.
13. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer* 2005;104:36-43.
14. Schiffmann J, Gandaglia G, Larcher A, et al. Contemporary 90-day mortality rates after radical cystectomy in the elderly. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1738-1745.
15. Soulie M, Straub M, Game X, et al. A multicenter study of the morbidity of radical cystectomy in select elderly patients with bladder cancer. *J Urol* 2002;167:1325-1328.
16. Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged\_75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int* 2005;95:1211-1214.
17. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, et al. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* 2005;66:299-304.
18. Mendiola FP, Zorn KC, Gofrit ON, et al. Cystectomy in the ninth decade: operative results and long-term survival outcomes. *Can J Urol* 2007;14:3628-3634.
19. Sogni F, Brausi M, Frea B, et al. Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urology* 2008;71:919-923.
20. Large MC, Reichard C, Williams JT, et al. Incidence, risk factors, and complications of postoperative delirium in elderly patients undergoing radical cystectomy. *Urology* 2013;81:123-128.
21. Nielsen ME, Mallin K, Weaver MA, et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. *BJU Int* 2014;114:46-55.
22. Pycha A, Comploj E, Martini T, et al. Comparison of complications in three incontinent urinary diversions. *Eur Urol* 2008;54:825-834.
23. Brausi M, Gavioli M, Peracchia G, et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer in patients 80 years old or older: clinical parameters affecting morbidity [abstract]. *BJU Int* 2004;94(Suppl 2):16.
24. Guillotreau J, Miocinovic R, Game X, et al. Outcomes of laparoscopic and robotic radical cystectomy in the elderly patients. *Urology* 2012;79:585-590.
25. Coward RM, Smith A, Raynor M, et al. Feasibility and outcomes of robotic-assisted laparoscopic radical cystectomy for bladder cancer in older patients. *Urology* 2011;77:1111-1114.
26. Konety BR, Dhawan V, Allareddy V, et al. Impact of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality from radical cystectomy: data from the Health Care Utilization Project (HCUP). *J Urol* 2005;173:1695-1700.
27. Barbieri CE, Lee B, Cookson MS, et al. Association of procedure volume with radical cystectomy outcomes in a nationwide database. *J Urol* 2007;178:1418.
28. Froehner M, Brausi MA, Herr HW, et al. Complications following Radical Cystectomy for Bladder Cancer in the Elderly. *Eur Urol* 2009;56:443-454.



# Deney Hayvanında Mesane Kanseri Modelleri

## Experimental Bladder Cancer Models for Animals

Dr. Murat Koşan<sup>1</sup>, Dr. Aydın Mungan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

<sup>2</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

### Özet

Değişici hücreli karsinom (DHK) genito üriner kanserler içinde en yaygın olarak görülenlerden olup son yıllarda çeşitli çalışmalar için DHK modelleri geliştirilmektedir. Preklinik çalışmalarla etkili tedavilerin geliştirilebilmesi için bu deneysel çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir. In vitro modellerin yeni tedavi modalitelerinin ve ajanların değerlendirilmesinde kullanışlı olmasına rağmen, uygun hayvan modellerinin geliştirilmesi, etkili ve güvenli tedavilerinin geliştirilebilmesi için gereklidir. Çok çeşitli ex vivo ve in vivo modeller tanımlanmıştır. Mesane kanseri modellerinde kimyasal karsinojenler geniş bir kullanım alanına sahiptir. Onkolojik süreçlerin değerlendirilmesinde hücre kültürleri de sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca, potansiyel yeni ajanların preklinik değerlendirme sürecinde, ortotopik modeller oldukça kullanışlıdır. Bu derlemede, mesane kanserlerine yönelik çalışmalar için uygun olabilecek bu hayvan modellerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane kanseri, değişici hücreli karsinom, deneysel hayvan modeli

### Summary

Transitional cell carcinoma (TCC) is the most common malignancy of the genitourinary tract and TCC models are being developed over the past decades. Experimental models are needed so that more effective treatments can be developed in preclinical evaluation. Even if, in vitro models are useful for initial development and evaluation of therapeutic agents and modalities, adequate animal models are still essential in the preclinical development of new effective and safe therapies. A great variety of ex vivo and in vivo models has been described in the literature. Chemical carcinogens are most commonly used to induce bladder cancer. Cell culture techniques are also widely used to study different oncological processes. To test potential new drugs in a preclinical setting, a clinically relevant orthotopic bladder tumor model is highly desirable. The aim of this review article was the assessment of different animal models available for the study of bladder carcinogenesis.

**Key Words:** Bladder cancer, transitional cell carcinoma, experimental animal models

### Giriş

Ürogenital sistemin sık görülen kanserlerinden olan mesane tümörleri her yıl artan insidansa sahiptir. Mesane tümörlerinde kasa invaziv olmayan (KİOMT) grubun %70'in üstünde bir oranla çoğunluğu oluşturduğu da bilinmektedir. Bu hastaların üçte birinin nüks ve bir kısmının da progresyonla seyredeceği gösterilmiştir (1). Yine, KİOMT'nin %20'sinde subepitelial bağ doku tutulumu (pT1) olduğu, yaklaşık %10'unda da karsinoma in situ (KİS) bulunduğu söylenebilir (2). Dolayısıyla KİOMT'de başarılı bir cerrahi girişim (Transüretral rezeksiyon-TÜR) sonrası ek tedavilerle ilgili araştırmalar devam etmektedir. Postoperatif erken dönemde uygulanan intravezikal kemoterapi, kemoterapinin başarısını arttırmak için ek yaklaşımlar, hastalığın patolojik ve klinik karakteristiğine bağlı olarak şekillenen intravezikal immünoterapi (BCG) tedavisi, bu tedaviye eklenen ve değişen süre ve kürlerde idame tedaviler sayılabilecek başlıca yaklaşımlardır. Bu tedavilerin geliştirilmesi ve mekanizmalar üzerine çok sayıda klinik çalışma bildirilmekte, geniş serili çok merkezli çalışmalar yapılmaktadır. Ancak, yeni bilgilere ve tedavi modalitelerine ulaşılabilmesi için, preklinik çalışmalara ihtiyaç

olduğu da bir gerçektir. Bir tedavinin insanda denenmesinden önce bir deneysel sürecin gereken basamakları titizlikle, en iyi sembolik modeller üzerinde yürütülmelidir. Davranış paterni değişken, varyantları da olan bir tümör grubu olarak mesane tümörlerinin biyolojisinin daha iyi aydınlatılması, yeni tedavi modellerinin geliştirilmesi sırasında insan çalışmalarından önce ihtiyaç duyulan preklinik çalışmaların yürütülebilmesi için deneysel hayvan modelleri hala vazgeçilmez gibi görünmektedir. Bu derlemede mesane tümörü araştırmalarında kullanılmakta olan deneysel hayvan modellerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

### Mesane Tümörü Hayvan Modellerinin Özellikleri

Birçok tedavi tipinin ve ajanının incelenmesi için in-vitro modeller önemli bilgiler vermektedir. Ancak etkili ve güvenli tedavilerin araştırılabilmesi için yeterli özelliklere sahip hayvan modellerine duyulan ihtiyaç devam etmektedir. Yeni anti-tümör yaklaşımlar, ilaç rejimleri, immünolojik ajanlar, bunların toksisiteleri ve farmakokinetik özellikleri bu kapsamda değerlendirilebilir (2). İnsandaki histopatolojik ve davranışsal özellikleri bakımından

mesane tümörleri için geliştirilen ideal bir hayvan modelinin özellikleri aşağıdaki gibi belirlenmiştir (3);

- İntravezikal (ortotopik) tümör gelişmesi. Bunlar, tümörün doğal ortamında, özellikle intravezikal tedavilere verdiği yanıtı değerlendirilmesine katkı sağlayan modellerdir.

- Deneysel modellerde mesane tümörü ürotelyal kaynaklı ve çeşitli evrelerde gelişim göstermiş olmalıdır. Bu insanda gelişen mesane tümörlerinin temel özelliklerini gösterebilmesi için önemlidir. Aynı nedenle, tümörlerin çoğunlukla KIOMT grubunda olması beklenir.

- Konakçı hayvanın immünitesi özellikle önemlidir ve deneysel modele uygun olmalıdır. KIOMT adjuvan tedavileri içinde yer alan anti-tümör ajanlar, immünoterapiler (özellikle BCG) ve fotodinamik tedavilerin etkinliğinin değerlendirilebilmesi için modele ait özelliklerin bilinmesi gereklidir.

- Tümörün gelişim sürecinin, deneysel çalışma için kabul edilebilir bir zaman diliminde olması ve bunun tümörün doğal seyrini temsil etmesi beklenir.

Bu nedenle, in-vivo rat modelleri daha çok dikkat çekmiş ve araştırmalarda kullanım alanı bulmuştur.

Kanser gelişimi ve hücre transformasyonlarına yönelik bazı genetik temel araştırmalarda hücre kültürleri sık kullanılmaktadır. Bu amaçla bir tümör hücresi çeşitli besin öğelerini içeren vasatlarda büyütülmektedir. Bu konudaki ilk tanımlamalar 1952 yılında yapılmış ve kullanılmıştır (4). Hücre kültürlerinde iki boyutlu hücre dizilimi, elde edilen bilgilerin, insana ait verilerin tam olarak temsil edilmesini engelleyici bir faktör olarak görülebilmektedir. Ayrıca tümörün çevre organlar ev insandaki immün sisteme etkileşimi, tümörün geliştiği organdaki diğer hücrelerle ilişkisi doğal seyrini etkilemektedir. Bu nedenle, in-vivo deneylerle elde edilen bilgiler, tümör konak etkileşiminin en iyi incelenebildiği modeller olarak ön plana geçmektedir. Bu şekilde ortotopik modeller olarak adlandırılan modellerde, tümör gelişimi ve değerlendirilmesi üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır (2,5).

## **İn-vivo Modeller**

Kemirgenlerin alt üriner sistem özellikleri, insana ait olanlarla oldukça benzerdir. Bu nedenle ratlar ve fareler bu şekilde deneysel modellerde sık kullanılmaktadır (6). Tümör hücrelerinin transferi, kimyasal yöntemlerle tümör gelişiminin sağlanması, subkutanöz (heterotopik) veya intravezikal (ortotopik) tümör gelişimi yollarından birisiyle deneysel çalışmalar yapılabilir (2). Hayvanın boyutu göz önüne alınırsa, rat mesanesinin bu şekilde kullanımının daha kolay olacağı söylenebilir. Fare modellerinde tümör gelişiminin takibi, intravezikal tanısız (sistoskopik) ve tedaviye yönelik girişimler daha zor olmaktadır. Fare mesanesine göre rat mesanesinin yaklaşık on kat büyük olduğu bildirilmiştir. Mesane duvarının kalınlığı da göreceli olarak daha fazladır. Yine tümör gelişimi ve kateterizasyon gibi girişimler için de uygulanabilirlik ve güvenlik açısından kolaylaştırıcı bir faktör olduğu söylenebilmektedir (7).

## **Heterotopik-Subkutanöz Modeller**

Bu modelde tümör lokalizasyonu için seçilen bölgeler, genellikle kemirgenin bacak üst bölgesi ve flank bölgedir. Konakçıya tümör fragmanları veya hücrelerinin inokülasyonu yapılmaktadır. İmmünolojik temelli çalışmalar da yapılabileceği göz önüne

alınırsa immün sistemin uyumlu olması beklenir. Tümör gelişim sürecinin değerlendirilmesi, fizik muayenede kitlenin palpasyonu ve radyolojik görüntülemeyle olabilmektedir. Hem lokal hem de sistemik tedaviler için uygun bulunmaktadır (2,8). Ortotopik modellerden daha kolay uygulanabilir olması ve tümör kinetiğinin değerlendirilmesine olanak tanıdığı için geniş kullanım alanı bulmaktadır. Yalnız, bu modellerde gelişen tümörlerin doğal seyrinin, her zaman asıl gelişim yeriyle uyumlu olmayabileceği de unutulmamalıdır. Aynı tedavi edici ajan, tümör inhibisyonunu ortotopik modellerde daha az, heterotopik modellerde daha fazla yapabilir. Çeşitli çalışmalarda bu uyumsuzluğa dair bilgiler sunulmuştur (9). Elbette mesane tümörlerinin tedavisinde KIOMT grubunda önemli bir yer tutan intravezikal ilaç uygulamaları, immünoterapiler için de uygun modeller heterotopik modeller değildir. Bu tip araştırmalarda ortotopik modellerin seçilmesi daha uygun görünmektedir.

## **Ortotopik-Intravezikal Modeller**

**Ortotopik modellerde tümör gelişimi:** Özellikle yeni tedavi modellerine yönelik gelişmeler açısından, KIOMT'de ortotopik modellerle yapılan çalışmalar daha geniş kabul görmektedir. Bu alanda kullanılan modeller şu şekilde sıralanabilir (2);

- Kimyasal ajanlarla tümör gelişiminin sağlanması,

- İnsan ürotelyal kanserinin, immün yetmezlikli ratlara transplantasyonu (xenograft model),

- Karsinojenle uyarılmış mesane kanserinin immün yeterli ratlara transplantasyonu (syngeneik model).

Kimyasal ajanlarla mesane tümörü gelişiminde özellikle efektif bulunmuştur; FANFT (N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide), OH-BBN (N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine) ve MNU (N-methyl-N-nitrosourea) (10,11). Kimyasal ajanlara ait kullanım şekilleri ve oluşan histopatolojik süreçlere ait bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir (11). Bu alanda önemli bir sınırlayıcı faktör, uzun süren tümör gelişimi ki bu ayları bulabilen bir zaman dilimine yayılabilmektedir. Ayrıca skuamöz diferansiyasyon gözlenmesi de bir sorun olarak bildirilmektedir.

Özellikle tedavi edici etkinliğe yönelik araştırmalarda kullanımı pratik bulunmamaktadır (2). Bu modeller özellikle, tümör hücre biyolojisi, antikolar, sitotoksik tedaviler ve radyoterapi gibi tedavilerin etkinliğine yönelik çalışmalar için uygun görülmektedir (12). Mesane tümörünün transplantasyonu yani xenograft modelde, daha hızlı in-vivo tümör gelişimi sağlanabilmektedir. Ayrıca in situ insan tümör hücrelerinin davranışına daha benzer bir seyir elde edilebilmektedir. Ancak KIOMT araştırmalarında - özellikle BCG tedavileri söz konusu ise - bağışıklık sistemin özellikleri açısından uygun bir model olmamaktadır çünkü genetik bir mutasyonla bağışıklık sistemi baskılanmış bir hayvan kullanılmaktadır. Bu tip çalışmaların yapılabildiği, sinojenik ortotopik rat modelleri geliştirilmiştir (3). Bu örnekte, Fischer F344 ratlarında, FANFT kullanılarak geliştirilmiş, ürotelyal karsinom hücre kültürü olan AY-27 kullanılmıştır. Bu çalışmanın da desteklediği gibi, tümör gelişim süreçlerinin her hayvanda farklı olabilmesi sorun oluşturmaktadır.

Bazı hayvanlarda KIOMT gözlenirken, bir grup hayvan kasa invaziv süreçte bulunabilmektedir. Bu durum, intravezikal tedavilerin zamanlamasıyla ilgili problemlere neden olmaktadır. Hendricksen ve ark., çalışmalarında bu modelde 3-5 gün içinde tümör gelişebileceğini, en fazla 5 gün KIOMT sürecinin devam edebileceğini ve %40 hayvanda 6 günden sonra

kasa invaziv tümör gözlenebileceğini bildirmişlerdir (13). Bu modelde bir başka sorun da, tümörün başlangıçta kasa invaziv olabilmesidir. Bunun tümörün saldırgan seyriden ziyade, ürotelyal hasarlanmayla ilişkisi vurgulanmaktadır. Tümörün ürotelyal instilasyonu için kimyasal hasar oluşturulmasıyla ilgili yöntemler de geliştirilmiştir. MNU, HCl ve KOH kombinasyonları ile multifokal lezyonlar veya kateterle mekanik olarak lezyon oluşturulması diğer yöntemler arasında gösterilmektedir (14). Ortotopik modellerde tümörün değerlendirilmesi: Başarılı bir tümör gelişimi veya implantasyonun gerçekleştirildiğinden emin olunması, daha sonraki, özellikle tedaviye yönelik verilerin değerlendirilebilmesi için ön koşuldur. Sakrifikasyon ve otopsi çalışmaları da dahil olmak üzere, bir tümörde gözlenen bir yanıt veya yanıtızlık kararının verilebilmesi için de bu koşulun gerçekleşmiş olması gereklidir. Bir tedavi edici ajanın intravezikal uygulanmasının ardından oluşan yanıtın takibi de çeşitli

güçlükler arz etmektedir. Bu durum KİOMT için daha önemli olmakta ve non invaziv değerlendirme yöntemlerinde sorunlarla karşılaşmaktadır (2). Bu nedenle çeşitli görüntüleme yöntemleri, sistoskopik değerlendirme ve histopatolojik değerlendirmelere başvurulmaktadır. Magnetik rezonans görüntüleme (MRC) bu amaçla kullanılmıştır. Özellikle küçük lezyonlarda güvenilirliğinin düşük olması, pahalı bir yöntem olması nedenleriyle kısıtlılıkları bulunmaktadır (15,16). Ultrasonografinin intravezikal kullanımı bu nedenle denemiş, tümörün varlığı ve yerleşiminin tespitinde yetersiz bulunmuş, ancak evresinin tespitiyle ilgili olarak pozitif ön görü değeri %85 olarak bildirilmiştir (17). Mesane tümörlerinin değerlendirilmesinde insanda olduğu gibi, çok ince sistoskoplar kullanılarak yapılan endoskopik değerlendirme özgülük ve duyarlılığı yüksek (>%90) bir yöntem olarak tanımlanmıştır (13). Tümör gelişiminden sonraki sürecin değişkenliği ve hızlı olması, bu teknik için suboptimal verilerin elde edilmesine de neden

**Tablo 1. Mesane kanseri oluşumunda kullanılan kimyasal indükleyiciler (11)**

Kullanılan Ajan	Kullanılma Şekli	Konakçı	Lezyon ve Tümör Tipi
BBN	%0,05 suda, 40 hafta	ACI rat	3. hafta; Hiperplazi, 4 ve 12 hafta Papillom, 20. hafta DHK
	%0,05, %0,01 ve %0,005 suda, 4, 8, 16, 20 ve 26 hafta	C3H/He fare	%0,05; 4. hafta hiperplazi, 12.-26. hafta displazi, KİS, invaziv kanser
	50-100 mg gastrik intubasyon, 2-9 hafta		%0,01; 4. hafta hiperplazi, 8.-12. hafta displazi, 20.-26. hafta hiperplazi, displazi, KİS, invaziv kanser
	%0,05 suda, 20 hafta	B6D2F1	%0,005; 4. hafta lezyon yok, 8.-12. hafta hiperplazi, 16.-20. hafta hiperplazi, displazi, 26. hafta hiperplazi, displazi, KİS, invaziv kanser
	%0,05 suda, 16-32 hafta	Wistar rat	DHK, Skuamöz difr, papiller tümör
EHBN	%0,025 suda, 4,12, 20, 28 ve 36 hafta %0,05 suda, 32 hafta	Fisher 344	Hiperplazi, DHK, papiller tümör
		Wistar rat	DHK
		Wistar rat	19 aydan sonra, papillom, invaziv karsinom
FANFT	Diyetle, %0,1, 45 hafta Diyetle, %0,02, 4 hafta Diyetle, %0,1, 38 hafta	C3H/He fare	4. hafta displazi, 12.-36. hafta hiperplazi, displazi, papillo, skuamöz difr.
		Fisher 344	Adeno kanser, KİS, metastaz
MNU	Intravezikal 5 mg/Kg, 1,5 mg/2 hafta intravezikal Intravezikal 0.15 ml, 6 hafta 4 doz	C3H/He fare	DHK (invaziv), skuamöz difr.
		Fisher 344	Displazi, KİS, DHK
		Fisher 344	Displazi, KİS, DHK
MNU	Intravezikal 5 mg/Kg, 1,5 mg/2 hafta intravezikal Intravezikal 0.15 ml, 6 hafta 4 doz	Wistar rat	15. ay sonra, ekzofitik papillom ve invaziv karsinom
		Fisher 344	Hiperplazi, papiller lezyon, skuamöz metaplazi
		Fisher 344	10 hafta sonra, DHK

DHK: değişici hücreli karsinom, FANFT: N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazoly] formamide), BBN: N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine ve MNU: N-Methyl-N-nitrosurea, EHBN: N-Ethyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine, KİS: karsinoma in situ

olmuştur. Bu nedenle sakrifikasyon olsun veya olmasın, tümör gelişim süreçlerinin takibi ve değerlendirilmesi için bu nedenle altın standart değerlendirme histopatoloji olarak görülmektedir (2). Ortotopik mesane tümörü modelleriyle ilgili çeşitli çalışma ve gelişmeler devam etmektedir. Bu amaçla geliştirilen rat modellerinden biri de ACI rat mesane tümörü modelidir. Bu model fenotipik ve sitogenetik olarak insan K10MT modeline benzer ve skuamöz hücrelerin gözlenmediği bir tümör gelişimi söz konusu olmaktadır. Bu model, anti tümör etkili ajanlar, dolayısıyla tedaviye yönelik çalışmalar için daha uygun görülmektedir (2,18). Bu tip modellerde tek boyutlu tümör gelişimi sağlanan hücre kültürlerinin kullanılması söz konusudur. Longitudinal çoğalan bir tümör modelinin geliştirilmesi ve hem sürecin hem de sadece K10MT gelişmesinin sağlandığı modeller, tümörün davranışı ve tedaviye yönelik çalışmalar için daha uygun olacaktır. Genetik olarak değişime uğratılmış hayvanların kullanıldığı bir diğer model Transgenik modellerdir. Supressor genlerin aktivitesinin kaldırıldığı, özel olarak üretilmiş knockout fareler kullanılmaktadır (19). Retinoblastom ve P-53 tümör supressor genlerin baskılanması tüm organizmayı etkileyen onkojenik süreçlerdir. Sadece ilgili organın yani mesanenin etkilendiği modellere ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun içinde çeşitli modeller üzerinde çalışmalar yürütülmektedir. Bu genetik değişimlerle, ürotelyumda onkojenik sürecin başladığı, proloferasyon, hiperplazi, atipi ve sonunda ürotelyal K10MT gelişimi gösterilmiştir (20).

## Sonuç

Hayvan modellerinde yürütülen kanser çalışmaları, birçok tümör grubunda olduğu gibi mesane tümörleri için yapılan insan çalışmalarına öncülük etmektedir. Tümörün davranış paterninin anlaşılmasına, etyopatogeneze yönelik çalışmaların yapılmasına ve en önemlisi tedaviye yönelik yeni ajanların ve uygulamaların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Ekonomik olanakların yanı sıra tecrübenin ve laboratuvar alt yapısının çok önemli olduğu bu deneysel araştırmaların, onkoloji ve üroonkolojinin gelişmesi için günümüzde ve gelecekte önemini koruyacağı bir gerçektir.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

## Kaynaklar

1. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscleinvasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59:997-1008.
2. Arentsen HC, Hendricksen K, Oosterwijk E, Witjes JA. Experimental rat bladder urothelial cell carcinoma models. *World J Urol* 2009;27:313-317.
3. Xiao Z, McCallum TJ, Brown KM, et al. Characterization of a novel transplantable orthotopic rat bladder transitional cell tumor model. *Br J Cancer* 1999;81:638-646.
4. Gey GO, Cofmann WD, Kubicek MT. Tissue culture studies of the proliferative capacity of cervical carcinoma and normal epithelium. *Cancer research* 1952;12:264-265.
5. Chong L, Ruping Y, Jiancheng B, et al Characterization of a novel transplantable orthotopic murine xenograft model of a human bladder transitional cell tumor (BIU-87). *Cancer Biol Ther* 2006;5:394-398.
6. Oyasu R. Epithelial tumours of the lower urinary tract in humans and rodents. *Food Chem Toxicol* 1995;33:747-755.
7. Oshinsky GS, Chen Y, Jarrett T, et al. A model of bladder tumor xenografts in the nude rat. *J Urol* 1995;154:1925-1929.
8. Moltedo B, Faunes F, Haussmann D, et al Immunotherapeutic eVect of Concholepas hemocyanin in the murine bladder cancer model: evidence for conserved antitumor properties among hemocyanins. *J Urol* 2006;176:2690-2695.
9. Wilmanns C, Fan D, O'Brian C et al Modulation of doxorubicin sensitivity and level of P-glycoprotein expression in human colon carcinoma cells by ectopic and orthotopic environments in nude mice. *Int J Oncol* 1993;3:413-422.
10. Schalken JA, Van Moorselaar RJA, Binguier PP, Debruyne FMJ. Critical review of the models to study the biologic progression of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 1992;8:274-278.
11. Oliveira PA, Colaço A, De la Cruz LF, Lopes C. Experimental bladder carcinogenesis-rodent models. *Exp Oncol* 2006;28:2-11.
12. Eijan AM, Lodillinsky C, Sandes EO. Animal Models for Basic and Preclinical Research in Bladder Cancer. In *Bladder Cancer- From Basic Science to Robotic Surgery*. Ed: Dr. Abdullah Cancda. Croatia: InTech, 2012. Sayfa 383-404.
13. Hendricksen K, Molkenboer-Kueneen J, Oosterwijk E, et al. Evaluation of an orthotopic rat bladder urothelial cell carcinoma model by cystoscopy. *BJU Int* 2008;101:889-893.
14. Bisson J, Parache RM, Droulle P, et al. A new method of implanting orthotopic rat bladder tumor for experimental therapies. *Int J Cancer* 2002;102:280-285.
15. Chin J, Kadhim S, Garcia B, et al. Magnetic resonance imaging for detecting and treatment monitoring of orthotopic murine bladder tumor implants. *J Urol* 1991;145:1297-1301.
16. Kikuchi E, Xu S, Ohori M, et al. Detection and quantitative analysis of early stage orthotopic murine bladder tumor using in vivo magnetic resonance imaging. *J Urol* 2003;170:1375-1378.
17. Satoh H, Morimoto Y, Arai T, et al. Intravesical ultrasonography for tumor staging in an orthotopically implanted rat model of bladder cancer. *J Urol* 2007;177:1169-1173.
18. Van Moorselaar RJA, Ichikawa T, Schaafsma HE, et al. The rat bladder tumor model system RBT resembles phenotypically and cytogenetically human superWcial transitional cell carcinoma. *Urol Res* 1993;21:413-421.
19. Tombul ŞT, Müezzinoğlu T. Mesane kanserlerinde deneysel hayvan modelleri. *Üroonkoloji Bülteni* 2013;12:50-53
20. Mo L, Cheng J, Lee EY, Sun TT, et al. Gene deletion in urothelium by specific expression of Cre recombinase. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:562-563.





# Radikal Sistektomi Sonrası Üriner İntestinal Diversiyonlarda Gelişen Metabolik Değişiklikler

## Metabolic Changes Developing During Urinary Intestinal Diversion after Radical Cystectomy

Dr. Mehmet Remzi Erdem, Dr. Feridun Şengör

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

Sıklıkla mesane kanserinden ötürü uygulanmakla beraber, başka mesane patolojilerinde de yapılabilen, sistektomi sonrası üriner diversiyonlar, mesane benzeri, uygun depolama, boşaltım ve renal fonksiyon koruma özelliğini, uygun hasta gruplarında sağlamaktadır. Birçok farklı konfigürasyonda uygulanan üriner diversiyonlar, barsağın idrarla olan temasına ve gastrointestinal sistemdeki fonksiyonunu kaybetmesine bağlı olarak çeşitli metabolik komplikasyonları da doğurabilmektedir. Üriner diversiyona bağlı bozulan asit-baz dengesi, böbrek, karaciğer, kemik metabolizmasındaki değişiklikler, üriner diversiyon sonrası gerçekleşen metabolik hadiselerin klinik yansımaları olarak karşımıza çıkmaktadır ve bazen bu komplikasyonlar hastaneye yatış ihtiyacı gerektirecek derecede şiddetli seyredebilmektedir. Bu derlemede, radikal sistektomi sonrası üriner diversiyon yapılan hastaların kısa ve uzun vadeli metabolik değişiklikleri ve buna bağlı gelişen komplikasyonlarını sunacağız. Ayrıca bu hastalarda olası komplikasyonları önlemeye yönelik tedbirlerden ve tedavi yöntemlerinden de bahsedeceğiz.

**Anahtar Kelimeler:** Radikal sistektomi, üriner diversiyon, metabolik komplikasyon

### Summary

Urinary diversion, after cystectomy for bladder cancer or other bladder pathology, provides optimal storage and voiding capacity, preserving renal function properties, similar to bladder function, in appropriate patients. Decreased gastrointestinal absorptive capacity for special nutrition, vitamin and elements and excessive reabsorption of urinary waste product cause metabolic changes in patients with urinary diversion. These metabolic changes disturb acid-base balance, renal and hepatic function, and bone metabolism and sometimes these complications cause severe pathology causing to necessitate hospitalization. We presented short and long-term metabolic changes and complications of urinary diversions after radical cystectomy in this review. On the other hand, we mentioned about possible preventive strategies, and treatment options for these complications.

**Key Words:** Radical cystectomy, urinary diversion, metabolic complication

### Giriş

Mesane kanseri nedeniyle yapılan sistektomiler sonrası, mesanenin yerini tutabilecek, anatomik, fizyolojik ve fonksiyonel açıdan mesaneye benzeyen bir yapıya ihtiyaç duyulmuş ve bu açığı kapatmak için günümüze kadar birçok organ ve doku bu görev için farklı konfigürasyonlarda kullanılmıştır (1). Bunun için sıklıkla tercih edilen organlar ileum ve kolon olurken, daha nadir olarak da mide, jejunum, sigmoid kolon gibi diğer gastrointestinal sistem segmentlerinden de faydalanılmıştır. Kullanılan barsak segmentinin, mesanenin yerini tutma süreci, beraberinde bazı komplikasyonları da getirmekte ve üriner diversiyonun tipine göre, bu sorunlar çeşitlilik arz etmektedir (1,2,3,4,5).

Üriner diversiyonlar, non-kontinan, kontinan ve ortotopik diversiyonlar olarak sınıflandırılabilir. Bir barsak segmentini diversiyon için kullanırken, yalnızca üriner sisteme katılmasıyla oluşacak problemler değil, ayrıca gastrointestinal sistemden ayrılmasına bağlı problemlerle de karşılaşırız. Bu sorunların en

aza indirgenmesi için günümüze dek birçok farklı diversiyon çeşidi denenmiştir. Günümüzde üriner diversiyonlar için en sık kullanılan barsak segmenti terminal ileum ve ileokolonik segmenttir (3).

Diversiyon sonrası gelişen metabolik etkilerin derecesi, kullanılan barsak segmentine, segmentin uzunluğuna ve idrar ile barsağın temas sürelerine bağlı olarak değişmektedir. Bu değişiklikler diversiyon yapıldıktan hemen sonra başlar.

### Barsağın Absorbsiyon Kapasitesindeki Değişiklikler

Kullanılan barsak segmentinin nasıl etkileneceği, üriner diversiyondaki temel endişelerden biridir. Diversiyon yapılan hastaların çoğunda diyare rapor edilmiş ve bu semptom hastanın yaşam kalitesi üzerinde oldukça olumsuz bir etkiye sahiptir (4). İleoçekal valf veya terminal ileumun üriner diversiyon amacıyla kullanılması, safra tuzlarının emilimiyle ilgili sorunlara neden

olmaktadır. Normalde karaciğerden salınan safra tuzlarının bir kısmı safra kesesinde depolanır, geri kalanı duodenumdan besinlerin sindirimi için gastrointestinal sisteme salınır. Safra tuzları yağların sindiriminde rol aldıktan sonra preterminal ileumdan geri emilerek, %95'i hepatobiliyer sisteme geri döner. Safra tuzlarının normalden fazla kolona ulaşması mukozal iritasyon yapar ve ishale neden olur. Ayrıca bozulan yağ emilimine bağlı da steatore gözlenir. Bunun yanında bozulan ileoçekal valf mekanizmasına bağlı, terminal ileumda bakteri kolonizasyonunu artış görülür ve bu da terminal ileumun absorbtif kapasitesini düşürerek kronik ishal olarak kendini göstermektedir (5). Karşılaşılan bu komplikasyonların ışığında, terminal ileumun birçok mineral ve vitaminin emiliminde önemli rolü olması, üriner diversiyonlarda rutin olarak kullanılmamasına neden olmuştur (6).

Kolon rezeksiyonu da diyareye neden olabilmektedir. Üriner diversiyon sonrası kısalan kolon, alkali ileal içeriğin yeterli emilimini sağlayamadığından diyareye, dehidratasyon ve asidoza neden olur. Perzistan diyarenin tedavisinde kolestiramin (safra tuzlarını bağlayan resin), artmış lifli gıdalar ve loperamid kullanılır. Uzun süreli kolestiramin kullanımına bağlı olarak da yağda eriyen vitaminlerde eksiklik gözlenebilir (6).

Mide rezeksiyonu sonrasında da vitamin B12 eksikliği görülebilir. Mideden salınan intrinsek faktör (IF) vitamin B12'ye bağlanır ve terminal ileumdan emilimini sağlar, diversiyon amacıyla midenin kullanılması bu faktörün yeterince salınmamasına ve buna bağlı vitamin B12 ekliliğine sebebiyet verir. Bu hastalarda megaloblastik anemi ve periferel sinir parestезisi görülür. Vitamin B12'nin uzun süre yetecek miktarda vücutta depolanmasından dolayı, eksikliğinin ortaya çıkması yıllar sürebilir (7).

## Elektrolit ve Asit-Baz Değişiklikleri

Üriner diversiyonlu hastalarda temel metabolik değişiklik hafif derecede görülen respiratuvar-kompanze edilmiş metabolik asidoz tablosudur. Bu durum özellikle gençlerde hastanın büyümesini etkileyen iskelet demineralizasyon problemlerine neden olabilmektedir. Hastanın başlangıç böbrek fonksiyon değerleri kompanzasyonun başlaması açısından önemlidir. Hastanın semptomlarının ve metabolik komplikasyonlarının derecesi, ciddiyeti, kullanılan barsak segmentinin tipine bağlı farklılık gösterir.

Üriner diversiyon amacıyla, mide kullanılırsa hipokloremik metabolik alkaloz oluşabilir. Jejunum kullanılırsa hiponatremi, hiperkalemi ve metabolik asidoz, ileum ya da kolon kullanılırsa, hiperkloremik metabolik asidoz oluşur. Tanımlanan diğer elektrolit anormallikleri hipokalemi, hipomagnesemi, hipokalsemi, hiperamonyemi ve kan üre nitrojen ve kreatinin seviyelerinin artmasıdır. Her barsak segmentine özgü, farklı değişiklikler ve komplikasyonlar gelişebilir.

Mide kullanıldığında, hipokloremik hipokalemik metabolik alkaloz meydana gelebilir. Bu hastalarda anlamlı bikarbonat atılma bozukluğu olan böbrek yetmezliği yoksa genelde ciddi problemler oluşturmaz. Bu durumlarda elektrolit bozukluğunun tedavisi zor olabilir. Proton pompa inhibitörleri ve serumun asidifikasyonu denenebilir. Metabolik bozukluk oluştuğunda, segment çıkarılıp ileum ya da kolon ile değiştirilmelidir. Kolonik segment ile yapılan diversiyonlarda ise, asidozun düzeltilmesi için kaybedilen potasyum da oldukça önemlidir (8). Bu durum kas güçsüzlüğü ile klinik belirti verir. Literatürde

üreterosigmoidostomi sonrası, genel kas güçsüzlüğü ile başvuran hastalarda Guillain-Barre sendromu ile karıştırıldığı olgular rapor edilmiştir (9,10,11).

Üriner diversiyonlar için jejunum kullanıldığında oluşan elektrolit bozuklukları, özellikle proksimal jejunum kullanıldığında, hiponatremi, hipokloremi, azotemi ve asidozla sonuçlanır. Bu bozukluklar sodyum ve klorid sekresyon artışı ve potasyum ve hidrojen iyon reabsorbsiyon artışından kaynaklanır. Bu aşırı sodium klorid kaybı suyu birlikte taşır ve böylece hasta dehidrate hale gelir. Dehidratasyon renin sekresyonu ve bu sebeple aldosteron üretim artışı ile sonuçlanan hipovolemi ile sonuçlanır. Aldosteron üretimi aynı zamanda hiperkalemi ile stimüle edilir. Renin aldosteronun yüksek seviyeleri böbrekten sodium emilimi ve potasyum kaybını kolaylaştırır, düşük sodyum ve yüksek potasyum içeren idrar ile sonuçlanır. Bu jejunuma ulaştığında, jejunumdan sodium kaybı ve artmış potasyum emilimi için uygun bir konsantrasyon gradienti ile sonuçlanır, bu durum da anormallığı devam ettirir.

Oluşan elektrolit anormallikleri letarji, bulantı, kusma, dehidratasyon, kas zayıflığı ve ısı artışı ile sonuçlanır. Müdahale edilmeyip, devamına izin verilirse, hasta ölümlerle karşı karşıya gelebilir. Bu sendrom aşırı beslenme solüsyonlarının uygulanmasıyla da şiddetlenebilir. Üriner sisteme jejunum ile diversiyon yapılan hastalarda hiperalimentasyon solüsyonlarıyla bu sendromun şiddetlenmesinin nedeni net değildir. Sendromun şiddeti kullanılan jejunum segmentinin lokalizasyonuna bağlıdır. Proksimal jejunuma ne kadar yakın segment kullanılırsa, sendromun oluşma olasılığı da, o kadar artar. Ciddi anormallikleri olan hastaların insidansı %25'lerden %75'lere kadar değişebilmektedir. Şiddetli anormallikler kullanılan segment kısaltıkça, %4 gibi düşük oranlara kadar gerileyebilmektedir. Tedavisi sodium klorid ile rehidratasyon ve asidozun sodium bikarbonat ile düzeltilmesi ile gerçekleştirilir. Eğer renal fonksiyon normalse, hiperkalemi renal sekresyon ile düzeltiler ve bazen bu durumu düzeltmek için diüretik de yardımcı olabilir. Normal elektrolit dengesi sağlandıktan sonra, uzun süreli tedavi, sodium kloridli oral ilaveler içerir. Tiyazid diüretik, seçilmiş olgularda hiperkalemimin uzun süreli kontrolünde yararlı olabilir (2).

İleum ve kolonla yapılan üriner diversiyon sonrası oluşan hiperkloremik metabolik asidoz, hastalarda değişik derecelerde görülür ve genelde hafif seyeder. Hafif derecede seyreden asidozun klinik etkileri bilinmemektedir. İleal konduitle hastalarda hiperkloremik asidoz oranı %68 idi. Diğer bir çalışmada ileal conduit hastaları 4 yıl takibi sonrası, çoğunda azalmış bikarbonat seviyesi tesbit edildi. Ciddi elektrolit bozuklukları daha az oranda görülmekte olup, intestinal sistoplastili hastaların %18'inde ileal konduitle hastaların %10'unda ve üreterosigmoidostomili hastaların %80'inde bildirilmiştir (2). İleum ve çekum ya da sadece çekum kullanılan kontinan diversiyonlarda, hastaların büyük çoğunluğu yükselmiş serum klorid seviyesi ve düşmüş serum bikarbonat seviyesine sahiptir.

## Taş Oluşumu

İntestinal üriner diversiyon yapılan hastalarda taş oluşum insidansı da artmıştır. İleal konduitle hastaların 20 yıl süreyle takip edildiklerinde %20'sinde taş oluşumu görülmüştür. Kolon konduitle hastalarda taş oluşma insidansı %3 ile %4, ileal konduitlelerde %10-12'dir. Kontinan çekal rezervuarı olanlarda, rezervuar içinde yaklaşık %20 insidanda taş oluşur (12).

Taşlar idrarın alkalizasyonuna neden olan persistan enfeksiyonlar ve idrardan atılan maddelerin barsak tarafından değiştirilmesi sonucu da oluşabilir. Persistan enfeksiyonların bir sonucu, magnezyum amonyum fosfat taşları oluşturmalarıdır. Üriner intestinal diversiyonlu hastalarda oluşan taşların çoğunluğu kalsiyum magnezyum ve amonyum fosfat içeriklidir. Ürolitiazis açısından riskli hastalar, hiperkloremik metabolik asidozlu, öncesinde üre parçalayan organizma kaynaklı piyelonefrit ve üriner sistem enfeksiyonu geçiren hastalardır. Konduitle ve poşlarda, taş oluşumunun bir diğer sebebi de, üzerinde taşlaşma olabilen, zimbalar ya da absorbe olmayan sütürler gibi, yabancı cisimlerdir. İntestinal rezervuarlardaki, barsak mukozası değişiklikleri taş oluşumu için bir nidus görevi yapabilir (13,14,15).

### **Kemik Metabolizması ve Büyüme-Gelişme Etkileri**

Üriner diversiyonların kemik metabolizması üzerine olan en önemli etkisi demineralizasyondur. Üriner diversiyonda görülen kronik metabolik hiperkloremik asidoz, kemikteki minerallerden kalsiyum, karbonat ve sodyum ile tamponize edilir. Osteomalazi ya da renal raşitizm mineralize kemik azaldığında ve osteoid parçaları arttığında oluşur. Osteomalazi, kolosistoplasti ileal üreterler, kolon ve ileal konduitle ve daha sık üreterosigmoidostomilerde rapor edilmiştir. Osteomalazinin sebebi multi-faktöryel olabilir fakat sıklıkla asidoz kaynaklıdır. İsrarlı asidoz ile fazla proton arkı, kemik kalsiyum salınımı ile kemik tarafından tamponize edilir. Salınan kalsiyum böbrekler tarafından atılır.

Ayrıca üriner diversiyonda sekonder osteomalazisi olan bazı hastalar normal asit-baz dengesi sağlanmasıyla, düzeltilemeyen kemik demineralizasyonu gelişir. Bu hastalar asidozdan bağımsız vitamin D rezistansı göstermektedir. Bu rezistans muhtemelen renal orijinlidir. Bu direnç, vitamin D2'den daha güçlü bir vitamin D metaboliti olan 1-alfa-hidroksikolekalsiferol yardımıyla çözülür. Bu substrat fazlaca salınırsa kemik remineralizasyonu sağlanır.

Bunun yanında, üriner solütlerin reabsorpsiyonu böbrekten kalsiyum atılmasında da rol alabilir. Böbrekten sülfat filtrasyonu kalsiyum reabsorpsiyonunu inhibe eder ve böbrekten hem kalsiyum hem de magnezyum kaybıyla sonuçlanır. Eğer barsak sülfat reabsorpsiyonunu arttırırsa ve böbreğin sülfat salgılanmasını arttırması gerekirse, bu durum hiperkalsiüri ve hiperamnezüri ile sonuçlanır. Üriner intestinal diversiyonda osteomalazi, persistan asidoz, vitamin D rezistansı, ve böbrekten aşırı kalsiyum kaybına bağlı olabilir. Bunlardan her birinin sendroma katkısı, hastadan hastaya değişiklik gösterir. Eğer 2,5 mEq/L'den büyük baz açığı düzeltilirse, hiçbir kemik mineral dansitesi anormalliği olmayacağı bazı araştırmacılarca ifade edilmiştir.

Asidoz dikkate alındığında ve düzeltildiğinde diversiyon tipleri arasında fark yoktur. Bazı yazarlar kemik kaybı açısından kontinan diversiyon ve ileal konduitle arasında fark olmadığını ileri sürmektedir. Ancak seçilmiş serilerde gruplar arasında asidoz dağılımı genelde farklıdır. Eğer gruplar yeterince ve önceden seçilmemişse, kontinan diversiyonlu hastalarda artmış bir asidoz insidansı mevcuttur. Sonuç olarak, eğer asidozun düzeltilmesinde titiz davranılırsa, kemik mineral dansitesinde problem yaşanmayabilir (16,17).

Ayrıca oral bikarbonat ve vitamin C ile metabolik asidozun iyileştirilmesi, kemik demineralizasyonunu da önler. Şiddetli demineralizasyon olgularında vitamin D ve kalsiyum kemik remineralizasyonunu iyileştirmek için yararlı olabilir (5).

Osteomalazili hastalar genelde letarji, eklem ağrısı, özellikle ağırlık taşıyan eklemler ve proksimal myopatiden yakınlar. Serum kimya panelleri, kalsiyum seviyelerinin düşük ya da normal olduğunu gösterir. Alkalen fosfataz seviyeleri artar ve fosfat düşük ya da normaldir. Tedavi önceden anlatıldığı gibi asidozun düzeltilmesi ve kalsiyum diyet maddeleri sağlamayı içerir. Eğer bu kemiğin remineralizasyonu ile sonuçlanmazsa, vitamin D aktif formu uygulanabilir. Eğer bu başarısız olursa, vitamin D3'ün daha aktif bir formu olan 1-alfa-hidroksikolekalsiferol uygulanmalıdır.

Uzun süreli üriner diversiyonlu hastalar, kırıklar ve ortopedik komplikasyonlara daha yatkındır. İleal konduitle myelodisplastik hastalar aralıklı kateterizasyon yapan benzer grup hastalarla karşılaştırılmış, ileal konduitle hastaların ortopedik işlemlerden sonra artmış sayıda yanlış ya da hiç kaynamamış kemik kırıklarına sahip oldukları tesbit edilmiştir. Üriner intestinal diversiyonlu hastalar, aralıklı kateterizasyon yapan hastalara göre 10. persantil altına daha fazla düşmüştür (2).

### **Böbrek Fonksiyonlarında Değişiklikler**

Üriner diversiyonlarda böbrek fonksiyonları, üreteral darlık (üreterointesinal anastomoz darlığı), ürolitiazis ve enfeksiyona bağlı kötüleşebileceği gibi, yaşla birlikte glomerüler filtrasyon oranında da belirli oranda azalma görülecektir (5,18,19).

Böbrek yetmezlikli hastalarda, düşük basınçlı poşlarla reflüksif anastomozlar uygulanmaktadır. Güncel literatürde reflüksif veya antireflüksif mekanizmayla yapılan diversiyonların birbirlerine üstünlüğünü gösteren bir çalışma olmaması nedeniyle, bu konuda prospektif randomize kontrollü bir çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Renal transplantasyonlu hastalarda diversiyon planlanırken oldukça dikkatli olunmalıdır. Üriner diversiyon yapılan renal transplantlı hastalarda kronik bakteriüri varlığının böbrek fonksiyonlarını etkilemediği çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca, uygun seçilmiş ileal konduitle hastalara renal transplantasyon dikkatlice uygulanabileceği gösterilmiştir (20,21). Üriner diversiyon sonrası böbrek yetmezliği gelişme riski, işlem öncesi normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda beş yılın üzerinde yaklaşık %16'dır (22). Bu hastalarda böbrek fonksiyonlarının takibi için tek başına serum kreatinini yeterli değildir, beraberinde renal ultrasonla yıllık takipleri yapılmalıdır (5).

### **Karaciğer Metabolizmasında Değişiklikler**

Normal durumlarda karaciğer fonksiyonları, üriner diversiyon sonrası değişmez. Barsak segmentindeki idrardan artmış amonyum emilimi, karaciğer üzerindeki yükü arttırır. Karaciğer amonyumu, ornitin siklüsünde üre oluşturmak için kullanır. Normal karaciğer bu artmış yükün üstesinden gelebilir. Üre parçalayan bakteriler de üreyi parçalayarak amonyum miktarını arttırır, ayrıca endotoksinler de hepatik transport ve metabolizmayı bozar (23,24).

Üriner obstrüksiyon durumlarında, hiperamonemiye bağlı, ensefalopati ve heptik koma gelişebilir. Tedavisinde diversiyonun

drenajı ve antibiyotik kullanılması gerekir (25). Ayrıca protein alımının kısıtlanması, emilemeyen disakkaritlerin kullanımı ve oral neomisin hastadaki nitrojen yükünü azaltır. Hastanın önceden karaciğer hastalığının olması, hastayı bu tür komplikasyonlar açısından riskli duruma düşürür. İleal konduit gibi nonkontinan diversiyonlarda bu tür komplikasyonlar oldukça nadir görülür.

### Kanser Riski

Üreterosigmoidostomili hastalarda kanser gelişme insidansı %6-29 (ortalama: %11) arasında değişir. Genelde kanserin ortaya çıkması 10-20 yıl sürer. Histolojik olarak tümörler adenokarsinom, adenomatöz polip, sarkomlar ve tranzisyonel hücreli karsinomlardır. İleal konduit, kolon konduit ve mesane ogmentasyonlu hastalarda tümör gelişimiyle ilgili olgu sunumları bildirilmiştir. Anaplastik karsinomlar ve adenomatöz polipler ileal konduitli hastalarda bildirilmiştir. Kolon konduitli hastalarda adenokarsinom gelişmiştir, ileum ve kolon kullanılarak mesane ogmentasyonu yapılan hastalarda adenokarsinom, andiferansiye karsinomlar ve sarkomlar ve tranzisyonel hücreli karsinom gelişebilir.

İn situ olarak distal üreterleri sigmoidde bırakılarak revizyon yapılan üreterosigmoidostomili hastada uzun yıllar sonra, üreterointestinal anastomoz hattında kanser geliştiği gösterilmiştir. Bu yüzden üreterointestinal anastomozlar, fonksiyon dışı bırakıldıklarında, sadece bağlanıp in situ bırakılmak yerine eksize edilmesi gerektiği önerilmiştir. Başka bir delil olarak da, hücre-boyama teknikleri ile üreterointestinal anastomotik bölgede kanserin orijin aldığı primer organın kolon olduğu gösterilmiştir. Hem ürotelyum, hem de barsak primer orijin bölgesi olup tümör her iki dokudan da kaynaklanabiliyor gibi görünmektedir (2).

Kanser gelişiminin en yüksek insidansı, tranzisyonel epitelin kolonik epitele temas ettiği ve her ikisinin de feçese maruz kaldığı durumlarda görülür. Mutajen olarak bilinen nitrozaminlerin üreterosigmoidostomi yapılan ratlarda üretildiği gösterilmiştir. Üreterosigmoidostomili hastalarda anormal bir münis sekresyon paterni gösterildi, fakat bunun anlamı açık değildir. Ayrıca kanserle ilişkili spesifik enzimlerin oluşması da gösterildi. Ornitin dekarboksilaz, malign kolonik mukozada yükselen bir enzim olup vezikosigmoidostomili deney hayvanlarında yükseldi. Üreterosigmoidostomili hastalarda yeni kanser gelişme insidansı yüksek olduğundan, sık peryotlarla rutin kolonoskopileri yapılmalıdır (2).

### Anormal İlaç Kinetiği

Birçok ilaç üriner sistemden normal olarak atılmaktadır. İntesinal üriner diversiyonlarda atılan bu ilaçlar yeniden emilerek sistemik dolaşıma katılabilmektedir. Bu geri-emilime bağlı ilaçların hem tanınması hemde tedavi edici etkileri değişmektedir. İdrarda bakılan glukoz düzeyi, üriner diversiyonlu hastalarda glukozun reabsorpsiyonuna bağlı yanlış sonuç vermektedir. Kemoterapi alan hastalara, üretral kateter takarak ilağın barsak mukozası ile temas süresini azaltıp emilimini minimize etmek amaçlanır. Bu durumun klinikteki yansımaları öngörmek oldukça zordur, doktor bu tür durumlarda, klinik adaptasyonlar açısından dikkatli olmalıdır (25,26).

### Komplikasyonların Önlenmesi

Üriner diversiyonları takiben gelişen metabolik komplikasyonlar, perioperative dönemden başlayıp yıllar sonrasına kadar uzanan bir dönemde içerisinde ortaya çıkar. Bahsedilen konular hakkında ortak bir görüş hakim olmasına rağmen, kılavuzlarda henüz yeri yoktur.

Metabolik komplikasyonların yanında ek komplikasyonların da tedavisi planlanmalıdır. Kronik diyarenin diversiyon sonrası ortaya çıkması durumunda lifli gıda tüketimi arttırmak ve safra tuzlarını bağlayan kolestiramin alınması etkili olmaktadır. Kolestiramin dozu tedrici olarak arttırılmalıdır. Uzun süreli kolestiramin kullanılan hastalarda yağda eriyen vitamin (A, D, K) eksiklikleri görülebilir. Ayrıca kolestiramin kullanımına rağmen devam eden kronik ishal durumlarında barsak hareketlerini azaltıcı, loperamid hidroklorür gibi ilaçlar kullanılabilir (6).

Metabolik asidoz tedavisinde kullanılan alkalize edici ajanlarında gastrointestinal sistem üzerinde yan etkileri olabilmektedir. Kullanılan oral sodium bikarbonat sonrası aşırı şişkinlik olan hastalarda sodium sitrat denenebilir. Sodyumun yakın takip gereksinimine bağlı sorunları asgariye indirmek için, alkilyeyici ajanlara olan ihtiyacı azaltacak, cAMP aracılığıyla klor iyon transportu yapan nikotinik asit ve klorpromazin kullanılır (27,28).

### Sonuç

Günümüzde sistektomi sonrası intestinal üriner diversiyonlara sıkça başvurulmaktadır. Kullanılan barsak segmentine, yapılan diversiyonun tipine ve hastanın sağlık durumuna bağlı olarak metabolik komplikasyonlarla, üriner diversiyonlar sonrası az ya da çok karşılaşmaktadır. İleal conduit metabolik komplikasyonları minimumda tutması nedeniyle en sık tercih edilen diversiyon tipi olmasına rağmen, ciddi asidoz tablolarıyla da karşılaşabilmektedir. Üriner diversiyon yapılan hastalar yalnızca onkolojik anlamda değil, metabolik anlamda da ömür boyu takip edilmelidir. Metabolik değişikliklerin neden olduğu komorbiditeler de hatırd tutulmalı ve olası patolojileri önlemeye yönelik tedbirler alınmalıdır.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

### Kaynaklar

1. Vasdev N, Moon A, Thorpe AC. Metabolic complications of urinary intestinal diversion. Indian J Urol 2013;29:310-315.
2. Douglas MD, McDougal WS, Use of intestinal segments in urinary diversion in Campbell's Urology 10th edition. Kavoussi LR, Partin AW, Nowick AC, Peters CA, Philadelphia: WB Saunders; 2012;2441-2447.
3. Van der Aa F, De Ridder D, Van Poppel H. When the bowels becomes the bladder: Changes in metabolism after urinary diversion. Practical Gastroenterology 2012;107:15-28.
4. Joniau S, Benjts J, Van Kampen M, et al. Clinical experience with the N-shape ileal neobladder: assessment of complications, voiding patterns, and quality of life in our series of 58 patients. Eur Urol 2005;47:666-672.
5. Van der Aa F, Joniau S, Van Den Branden M, Van Poppel H. Metabolic changes after urinary diversion. Adv Urol 2011;764325:1-5.
6. McDougal WS. Bladder reconstruction following cystectomy by uretero-ileo-colourethrostomy. J Urol 1986;135:698-701.
7. Terai A, Okada Y, Shichiri Y, et al. Vitamin B12 deficiency in patients with urinary intestinal diversion. Int J Urol 1997;4:21-25.

8. Williams RE, Davenport T, Burkinshaw J, Hughes LD. Changes in whole body potassium associated with uretero-intestinal anastomosis. *Br J Urol* 1967;39:676-680.
9. Valtier B, Mion G, Pham LH, Brochard L. Severe hypokalaemic paralysis from an unusual cause mimicking the Guillanne-Barre Syndrome. *Intensive Care Med* 1989;15:534-535.
10. Van Bekkum JW, Bac DJ, Nienhuis JE, et al. Life threatening Hypokalemia and quadriparesis in a patient with ureterosigmoidostomy. *Neth J Med* 2002;60:26-28.
11. Rafique M. Life threatening hypokalemia and quadriparesis in a patient with ureterosigmoidostomy. *Int Urol Nephrol* 2006;38:453-456.
12. McDougal WS, Koch MO. Impaired growth and development and urinary intestinal interposition, The American Association of Genitourinary Surgeons. 1991;105:3.
13. Holmes DG, Thrasher JB, Park GY, et al. Long term complications related to the modified Indian pouch, *Urology* 2002;60:603-606.
14. Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd SD. Continuing experience with the continent ileal reservoir (Kock pouch) as an alternative to cutaneous urinary diversion: update after 250 cases. *J Urol* 1987;137:1140-1145.
15. Terai A, Ueda T, Kakehi Y, et al. Urinary calculi as a late complication of the Indiana continent urinary diversion: comparison with the Kock pouch procedure. *J Urol* 1996;155:66-68.
16. Stein R, Fisch M, Andreas J, et al. Whole-body potassium and bone mineral density up to 30 years after urinary diversion. *Br J Urol* 1998;82:798-803.
17. McDougal WS, Koch MO, Shands C, Price RR. Bony demineralization following urinary intestinal diversion. *J Urol* 1988;140:853-855.
18. Konety BR, Barbour S, Carroll PR. Urinary Diversion and Bladder Substitution. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith's General Urology*. 17 ed. New York: McGraw-Hill; 2008:388-403.
19. Kristjansson A, Wallin L, Mansson W. Renal function up to 16 years after conduit (refluxing or anti-reflux anastomosis) or continent urinary diversion. Glomerular filtration rate and patency of uretero-intestinal anastomosis. *Br J Urol* 1995;76:539-545.
20. Kelly WD, Merkel FK, Markland C. Ileal urinary diversion in conjunction with renal homotransplantation. *Lancet* 1966;1:222-226.
21. Crowe A, Cairns HS, Wood S, et al. Renal transplantation following renal failure due to urological disorders. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2065-2069.
22. Gilbert SM, Lai J, Saigal CS, Gore JL. Urologic Diseases in America Project. Downstream Complications Following Urinary Diversion. *J Urol* 2013;190:916-922.
23. Albersen M, Joniau S, Van Poppel H, et al. Urea-splitting urinary tract infection contributing to hyperammonemic encephalopathy. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:455-458.
24. McDougal WS, Heimburger S, Wilmore DW, Pruitt BA. The effect of exogenous substrate on hepatic metabolism and membrane transport during endotoxemia. *Surgery* 1978;84:55-61.
25. Davidsson T, Akerlund S, White T, et al. Mucosal permeability of ileal and colonic reservoirs for urine. *Br J Urol* 1996;78:64-68.
26. Alhasso A, Bryden AA, Neilson D. Lithium toxicity after urinary diversion with ileal conduit. *BMJ* 2000;320:1037.
27. Koch MO, McDoughal SW. Chlorpromazine: Adjuvant therapy for the metabolic derangements created by urinary diversion through intestinal segments. *J Urol* 1985;134:165-169.
28. Koch MO, McDoughal SW. Nicotinic acid: Treatment for the hyperchloremic acidosis following urinary diversion through intestinal segments. *J Urol* 1985;134:162-164.





# Mesane Kanseri için Tarama: Uygunluğu ve Kısıtlılıkları

## Screening for Bladder Cancer: Reliability and Limitations

Dr. Kamil Fehmi Narter, Dr. Cahit Şahin

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

Mesane kanseri erkeklerde dördüncü kadınlarda dokuzuncu sıklıktadır, yaşla sıklığı artar. Mesane kanseri 2012'de ABD'de erkeklerde yeni tanı konulan kanser olgularının %7'sini, kanserden ölümlerin ise %3'ünü oluşturmuştur. Mesane kanseri en maliyetli kanserlerden biridir. Mesane kanserinin %25'i tanı esnasında kasa yayılmıştır. Taramada amaç erken evrede hastalığın tanımlanmasıdır. Altın standart tanı aracı sistoskopi, popülasyon temelli taramalar için invaziv bir girişim olması, maliyet-etkin olmaması sebebiyle uygulanabilir değildir. Gereksiz sistoskopileri azaltmak için araştırmacılar ardışık tarama yaklaşımında, özellikle yüksek riskli popülasyonda idrar hematüri çubuk testini ve maliyet etkin, performanslı moleküler belirteçleri denemektedirler. Tarama testi olarak idrar belirteçlerinin tanısal performansı bugün için yetersizdir ve etkin bir tarama testi protokolü yoktur. Az sayıda olgu-kontrol serisinde tarama testlerinin sağ kalım süresine olumlu etkisi olabileceği bildirilmiştir. Tarama testlerinde saptanabilen tümörler genelde düşük dereceli tümörlerdir, kolaylıkla atlanabilirler. Yüksek riskli topluluklarda mesane kanseri taraması uygun olabilsede, önermek için kanıt düzeyi yetersizdir. Sorun tarama için uygun toplulukların belirlenememesinden, düşük ve yüksek riskli mesane kanserlerinin ayırımında doğru ve maliyet-etkin idrar belirteçlerinin eksikliğinden dolayı kesin bir tarama protokolünün oluşturulamamasındandır. Bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane kanseri, tarama testi, moleküler belirteçler, sistoskopi

### Summary

Bladder cancer is the fourth most common cancer in men and the ninth in women, frequency of the disease increases with age. Bladder cancer accounts for 7% of the newly diagnosed cancer cases among men and for 3% of the deaths due to cancer in USA in 2012. Survival from the disease has not improved in the last 25 years. Bladder cancer is one of the most costly cancers. About 25% of tumors are muscle invasive or metastatic at diagnosis. The aim of the screening is to detect the disease at the early stage. Cystoscopy is the gold standard for diagnosis, but since it is an invasive method for population based screenings and not cost effective, it is not applicable. In order to decrease unnecessary cystoscopies, researchers should try urine stripe test for hematuria and other cost effective and high performance molecular markers in the sequential screening approach, especially in populations at high risk. Diagnostic performance of the urine markers as screening test is inadequate for today and there is no efficient screening test protocol. In a few case control series, screening tests were shown to may have positive effects on survival duration. Tumors that can be detected on screening tests are usually low graded tumors and may be easily overlooked. Although bladder cancer screening may be appropriate for populations at high risk, evidence level is inadequate. The problem is that appropriate population could not be determined for screening, that a clear screening protocol could not be established due to lack of appropriate and cost effective urine markers in the detection of bladder cancers. There is need more efficient new researches about this topic.

**Key Words:** Bladder cancer, screening test, molecular markers, cystoscopy

### Giriş

Mesane kanserinde sağ kalma süresi son 25 yıldır gelişmemiştir (1). Toplum taraması günümüzde aşırı riskli serviks, meme ve kolorektal kanserlerinde önerilmektedir. Tanı esnasında kanserin evre indirgenmesinde en iyi yol semptom vermeyen topluluğun taranmasıdır. Mesane kanserinde, prostata özgün antijenin (PSA) prostat kanseri tanısındaki rolü gibi doğal öykülü, şikayeti olmayan popülasyonda erken tanı ve tedavi sağlayacak, maliyet-etkin, doğru ve etkili bir tarama testine ihtiyaç duyulmaktadır. Taramada amaç hastalığa özgü ölüm oranını azaltmayı amaç edinse de, masum hastalıkta aşırı tanıya veya yanlış negatif sonuç ile hastalarda yanlış güvence sağlanmasına sebep olarak

yararlı ve maliyet-etkin olamayabilir. Mesane kanserinde tarama için kolay ve güvenli, noninvaziv idrar bazı ölçümler en olası metotlar olsa da, sistoskopi ile teyit edilmeleri gerekir. Bu kombinasyon mesane kanserli hastalarda tarama için düşünülse de, henüz net yararlılığı gösterilememiştir (2,3).

Mesane kanserinde tarama hastalığa özgü ölüm oranını azaltabilir (4,5,6). "US Preventive Services Task Force" mesane kanserinde tarama için yetersiz bilgi olduğu kararına varmıştır (7). Az sayıda çalışma yeterli kanıt derecesindedir ve bunlar mesleksel taramalar (hematüri çubuk testi) olup, kısıtlılıklarının giderilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Mesane kanseri taramasında ana problem, hastalığın yüksek riskli topluluklarda (sigara, suni tatlandırıcılar, hava kirliliği, mesleki kimyasallar)

yeterli tanımlanabilmesidir. Bu sıkıntı yüksek riskli gruplarda epidemiyolojik ve genetik risk faktörlerinin tanımlanması ile aşılabılır. Teorikte demografik olarak kanser taraması hastalık insidansı veya ölüm oranı yüksekse en etkilidir (8). Mesane kanserinin insidansı ve mortalite oranları göğüs ve kolon kanserinden daha düşük, serviks kanserinin ise iki katıdır. Tablo 1'de 100,000 kişide tarama ile mesane kanserinin insidansı ve mortalite oranları gösterilmiştir. Dörtte üç mesane kanseri olgusu daha masum kasa invaze olmayan lezyonlardır. Yüksek dereceli invaziv kanserlerin aksine taramanın etkinliği bu grupta da irdelenmiş olmalıdır. Mesane kanserinin erken teşhisinde bu amaçla birçok test araştırılmıştır (Tablo 2).

Risk faktörleri genetik veya kazanılmış diye gruplanabilir. Mesane kanserinde aile öyküsü göreceli riski (RR) 2-6 kat (genç yaşta) arttırır. Bu %2 yeni olguyu açıklar, ama tarama hedeflenmesi için uygun bir grup değildir (9). Lynch sendromu gibi kalıtsal kanser sendromlu hastalar, kolorektal ve jinekolojik taramaya ilave, mesane kanseri için de sistoskopi programına dahil edilebilirler (10). Sigara içiciliği en sık kazanılmış risk faktörüdür. 2011 tarihli kohort çalışmada erkeklerde %70, kadınlarda %56 oranında eski veya güncel sigara içiciliği saptanmıştır (11). Güncel içiciler (>10 adet/gün) için mesane kanserinde göreceli riskin, içmeyenlere nazaran 4-5 kat yüksek olduğu, eski içiciler için de yüksek göreceli riskin erkeklerde 1,3-2,7 kat, kadınlarda ise 1,8-3,8 kat olduğu bildirilmiştir. Bu doğrultuda mesane taraması yaşlı ve yüksek riskli popülasyonda (ağır sigara içiciliği) yararlı olabilir. Yüzeysel mesane kanserinde PLCO Screening Trial tarafınca bu görüş desteklenmektedir (12). İkinci sıklıkta mesane kanseri etyolojisinde mesleki karsinojenler (aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar) yer alır. Bunlar %16-23 oranında riski yükseltir. Yüzde 5 oranında mesane kanseri mesleki karsinojenlerle oluşur ve bu risk 30 yıl boyunca devam eder (13,14). Thiazolidinedion kullanan diyabetik hastalarda göreceli risk 2-3 kat yüksektir (15). Tıbbi radyasyon (%2-3) (16), schistosomia haematobium enfeksiyonu (%2-3) (17), kronik mesane irritasyonu veya enfeksiyonu (parapleji, üriner taşlar) riski arttıran diğer faktörlerdir.

Tesadüfi mesane kanseri otopsilerde nadir bulunur (18,19). Nadiren preklirik latent fazda mesane kanseri aşırı tanı olarak saptanabilir, bunlarda tarama olası değildir. Kasa invaze mesane kanseri olgularının tespiti, kasa invaze olmayan mesane kanserinin progresyon takibiyle saptananlarından daha çoktur (20). Teorik olarak erken tanı invazyonu, metastaz ve hastalığa bağlı ölüm oranını azaltır. Messing, hematüri çubuk testi ile taranmış erkeklerde yüksek dereceli kasa invaze olmayan mesane kanseri oranını, taranmamış erkeklerde benzer oranlarda bulmuş, ama kasa invaze daha az tümör saptamıştır (21). Bu bize tarama odaklı erken evrelemeyi düşündürmektedir. Benzidin işçilerindeki 2161 örneklili olgu-kontrol çalışmasında üç yıllık taramada 30 olgu saptanmıştır (22). Bunlardan dört tanesi kasa invaze iken, metastaz saptanmamıştır. Literatürdeki diğer taramaların çoğunda az sayıda kasa invaze olmayan mesane kanseri olguları saptanabilmiştir (Tablo 3).

Genel popülasyon taraması bağlamında iki geniş tabanlı çalışma vardır. Messing, 50 yaş üstü 1575 olguyu evde 14 gün boyunca hematüri çubukları ile test etmiş, 9 ay sonra hematüri olmadan testi tekrarlamıştır. İki yüz seksen üç hastada pozitif sonuç sistoskopi ile değerlendirilmiş, 21 olguda (%1,3) mesane kanseri saptanmış, bir olgu ise kasa invaze bulunmuştur. Tanıdaki evreler ve yaşam süreleri, Wisconsin kayıt sistemindeki (n=509) taranmamış yeni mesane kanserli hastalar ile kıyaslanmıştır. Taranmış erkeklerde, taranmamışlara nazaran daha az kasa invaze kanser saptanmıştır (%4,8-%23,5). Bu hastaların hastalığa bağlı mortalitesi daha düşüktür ve taramada bulunmuş mesane kanserli hastaların hiçbiri bu sebepten ölmemiştir. Taranmamış erkeklerde ise bu oran %20,4 bulunmuştur (4).

Diğer çalışmada ise Britton, 60-85 yaşlarında 2356 erkeği hematüri çubuk testi ile 10 hafta boyunca haftalık taramış, 9 ay sonra tekrar yapmamıştır (23). İdrar testi %20 erkekte pozitif bulunmuş (Messing'in çalışmasında %16) ve 17 mesane kanseri olgusu saptanmıştır. Bunların hiçbirisi kasa invaze değil iken, 9/17 olgu yüksek riskli bulunmuştur. Yedi yıl sonra yaşam süresine etkisi Messing'in çalışmasındaki kadar belirgin değildi.

Tablo 1. Yüz bin kişide tarama ile mesane kanserinin insidansı ve mortalite oranları (9)

Mesane Tümörü	Yaş 40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75+
Erkek İnsidans	3,6	10,6	24	43,7	69,9	110,5	148,9	235,7
Kadın İnsidans	1,9	3,1	5,4	8,5	13,2	20	28,5	48,5
Erkek Mortalite	0,5	1,5	4,1	8,6	15,7	27,9	45,9	115,1
Kadın Mortalite	0,2	0,6	1,2	1,9	3	5,2	9,3	28,3

Tablo 2. Belli başlı idrar belirteçleri (Avrupa Üroloji Birliği (AÜB) kılavuzu 2014)

Belirteç	Duyarlılık %	Özgünlük %	Yüksek Dereceli Tümörler için Duyarlılık %	Tarama Testi	Kanıt Derecesi
UroVysion	30-86	63-95	66-70	Hayır	3
Mikrosatellit analiz	58-92	73-100	90-92	Hayır	1b
Immunocyt/uCyt+	52-100	63-75	62-92	Hayır	3
Nükleer Matriks Protein (NMP22)	47-100	55-98	75-83	Evet	3
BTA (Bladder tumor antigen) stat	28-93	56-86	62-75	Evet	3
BTA TRAK	53-91	28-83	74-77	Hayır	3
Sitokeratinler	12-88	73-95	33-100	Hayır	3

Tablo 3. Literatürde mesane kanserinde tarama testi amaçlı çalışmaların özeti (72)

Çalışma	Yıl	Hedef Popülasyon	Ortalama Yaş	Olgu	Test	Pozitif Test Sayısı	Pozitif Test Yüzdesi	Tamsal Metot	Sistoskopi Sayısı	Mesane Kanseri Sayısı	Mesane Kanseri %	Tahmini İnsidans 100.000/yıl
Messing (4,21,37,40)	1989-92	>50 yaş E	63	1575	Dipstick 14 gün, 9 ay sonra tekrar	258	16,4	Sistoskopi	258	21	1,33	1333
Whelan (23,24,39,41)	1989-92	60-85 E	69	2356	Dipstick haftalık 10 hafta	474	20,1	Sistoskopi	317	17	0,72	722
Roobol (25)	2008	50-75 E	-	1611	14 gün dipstick (+) ise NMP22, FGFR3, mikrosatellit metilasyon	378	3,6*	Sistoskopi	58	1	0,06	62
Hedelin (26)	<2006	60-70 E	-	1096	Dipstick ve UBC test	174	15,9	Sistoskopi (beyaz ve floresan)	174	7	0,64	639
Zlotta (27)	2011	Aristolohik asit	-	43	Yıldı iki sistoskopi ve sistemik Bx	22	51,2	Sistoskopi+Bx	43	22	1,2	5116
Steiner (28)	2007	Siğara >40 pakets-yıl	60	183	Dipstick, NMP22, sitoloji, UroVysion	75	41	Sistoskopi	75	3	1,64	1639
Lotan (29)	2006-07	>50 yaş K/E, siğara >10 yıl + mesleki etkenler	62,5	1502	NMP22	85	5,7	Sistoskopi	69	2	0,13	133
Davies (73)	1970	İşçiler	-	4636	>2 hücre/HPF veya ardişk iki testte albümin >0 mg/100 ml	84	1,8	Tekrar idrar testi (+) ise, IVP ve sistoskopi	-	3	0,06	65
Pesch (74)	2010	Aromatik aminler	60	1323	Dipstick, eritrosit sayısı, sitoloji, NMP22, UroVysion	-	-	Sistoskopi	-	14	1,06	1058
Crosby (75)	<1991	Aromatik aminler (β-naftilamin)	-	541	33 aylık sitoloji	64	11,8	Sistoskopi	24	7	1,29	470
Marsh (76)	1986-2001	Aromatik aminler (β-naftilamin)	-	277	İdrar tahlili, sitoloji, karitatifloresan analizi, yıllık ve 6 aylık taramalar	51	18,4	Sistoskopi+Bx	40	3	1,08	1080
Hemstreet (22)	1991-1997	Benzidin	55	1788	Dipstick, sitoloji, DNA ploidi, p300	153	8,6	Sistoskopi	116	28	1,57	263
Hemstreet (22)	1991-1997	Etken yok	58	373	Dipstick, sitoloji, DNA ploidi, p300	26	7	Sistoskopi	20	2	0,54	87
Ward (60)	1968-1979	Benzidin türevleri (MBOCA)	-	200	Sistoskopi	-	-	Sistoskopi	200	3	1,5	1500
Ward (60)	1968-1979	Benzidin türevleri (MBOCA)	-	385	Sitoloji	21	5,5	Sistoskopi	21	0	0	0
Ward (60)	1968-1979	Benzidin türevleri (MBOCA)	-	385	Tekrarlayan 3 gün Dipstick, sitoloji, NMP22 ve USG	60	15,6	Sistoskopi	60	1	0,26	260
Chen (62)	<2005	Benzidin türevleri (MBOCA)	38	70	Dipstick, sitoloji, NMP22	15	21,4	Sistoskopi	15	0	0	0
Chen (62)	<2005	Etken yok	37	92	Dipstick, sitoloji, NMP22	22	23,9	Sistoskopi	22	0	0	0
Theriault (5)	1980-1986	Polisiklik hidrokarbonlar (alüminyum işçileri)	-	-	Semptomlar	-	-	Sistoskopi	-	30	-	-
Theriault (5)	1970-1979	Polisiklik hidrokarbonlar (alüminyum işçileri)	-	-	Sitoloji	-	-	Sistoskopi	-	49	-	-
Giberti (61)	2006-2008	Polisiklik hidrokarbonlar (kömür işçileri)	43	152	Dipstick, sitoloji, uCyt+	18	11,8	Sistoskopi	18	0	0	0

MBOCA; 4,4'-metilenebis (2-kloroanilin)

Beş/dokuz yüksek riskli hasta kasa invaze olmuş, 3 tanesi mesane kanserinden kaybedilmiştir (24). Bu sonuç yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane kanseri olgularında, hastalığa özgü mortalite yüksekliğini ve düşük evreleme sonucu yetersiz tedaviyi düşündürmektedir.

Sistoskopi sayısını azaltabilmek için araştırmacılar daha özgün idrar testlerini sistoskopi öncesinde önermişlerdir. Roobol, 50-75 yaşlarında erkeklerdeki taramada bu stratejiyi uygulamış ve %23,5 mikroskopik hematüri örneğe NMP22, FGFR3, mikrosatellit ve metilasyon analizleri yapmıştır (25). Sistoskopi öncesinde bir veya daha fazla testin pozitif bulunması ile sistoskopi oranı %82,5 azalmıştır. Sadece 1 pTa-grade2 kanseri 1611 olgu arasında saptanabilmiştir (%0,06) (21,23). Hedelin, 60-70 yaşlarında 1096 örneği taramaya rastgele mektup davetiyle dahil etmiştir (26). İdrar hematüri çubuk testi ve mesane tümör belirteçlerini taramada kullanmıştır. Olgularda %25 mikroskopik hematüri saptamış ve daha sonra diğer testleri yapmıştır. Bu çalışmada 7 tümör (%0,6) olgusu sigara içicileri arasında saptanmıştır. Beyaz ışık ve floresan sistoskopisi ile ilave bir tümör saptanmamıştır. Kontrol kolunun olmaması, örnek boyutu ise sınırlılıklardır.

Mesleki riski olmayan yüksek risk popülasyonunda taramalar, maliyet-etkin popülasyon taramaları için hedeflenmektedir. Zlotta, aristolohik asit nefropatili 43 yüksek riskli hastaya yılda 2 sistoskopi ve biyopsi yapmıştır (27). Ortalama takip süresi 7,7 yıl olup, 22 hastada invaze olmayan mesane kanseri saptamıştır (%51). Üç hasta mesane kanseri metastazından ölmüştür. Bunun sonucunda 6 aylık taramanın yüksek riskli hastalarda hastalığa özgü mortaliteyi önlemede etkili olduğunu bildirmiştir. Steiner, 183 ağır sigara içicisini (>40 paket/yıl) idrar belirteçlerinin kombinasyonu ile taramış, en az bir belirteci %41 pozitif bulmuştur (28). Taramada 3 olguda (%1,6) noninvaziv mesane kanseri ve 12 premalign lezyon saptamıştır. Bu sonuç sigara içenlerde yüksek mesane kanseri insidansını doğrulasa da, düşük hastalık prevalansı (<%2 yüksek riskli popülasyonda) mesane kanseri taramasını sigara içicilerde sorgulanır kılmaktadır. Lotan, sigara içicileri (40 paket/yıl sigara) ile mesleki etken altındaki yüksek riskli grupta NMP22 idrar testini kullanmıştır (29,30). Bin yüz yetmiş beşi erkek ve 327'si kadın %3'ü sigara içmeyen, %34'ü 15 yıldan fazla mesleki karsinojenlerden etkilenmiş örnekleri almıştır. Pozitif NMP22 testi %5,7 oranında gözlenmiş, noninvaziv mesane kanserini %0,13 oranında (Messing'in 1/10'undan az) saptamıştır (11). Pozitif öngörü değeri (PPV), NMP22 için %2,4 bulunmuştur. Bu popülasyonun %73'ü idrar hematüri çubuğu ile 3 yıl içinde test edilmiş, %15 mikroskopik hematüri saptanmış, %13'üne sistoskopi yapılmıştır. Kadın ve hafif sigara içicilerinde ise bu taramaları önermemişlerdir.

Mesleki etkenle yüksek riskli popülasyonda taramalar, aromatik aminler ( $\beta$ -naftilamin, benzidin) veya polisiklik aromatik hidrokarbonlarla çalışan ve mesane kanseri riski artmış popülasyonlara yapılır. Mesleki etkilenmenin mesane kanserinin prevalansında %0-1,6 gibi düşük oranda etkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Az sayıda çalışmada tarama ve sistoskopi oranları, tanıdaki tümör evresi ve taranan işçilerin izlemi raporlanabilmiştir.

Mesane kanseri taramasının başarısı yüksek risk grubunun net tanımlanmasına bağlıdır. Bu konuda değişik stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Wu, mesane kanser riskini tanımlayan bir model geliştirmiştir (sigara, mesleki etkilenme-

dizel, aromatik aminler, kuru temizleme sıvıları, arsenik, radyoaktif maddeler) (31). Yüzde 80 doğrulukla mesane kanserini öngörebilmiştir. İdeal bir tarama stratejisini tanımlamak için Vicers, karar-analiz teknikleri geliştirmiştir. Elli beş-75 yaşlarında 149619 PLCO kanser tarama popülasyonunda yüksek-derece veya invaziv mesane kanserlerini incelemiştir. Buna göre 0-11 arası risk puanlaması (yaş >65; 2 puan, >10-19 paket/yıl sigara; 2 puan, >20 paket/yıl sigara; 4 puan, erkek cinsiyeti; 4 puan, aile öyküsü; 1 puan) uygulamıştır. Yüksek skorlu (>6) tarama hastaları (popülasyonun %25'i) 100,000 kişide 57 invaziv ve yüksek-dereceli kanseri önleyecektir. Tüm popülasyonun taranması ise sadece 38 ilave olguyu önleyecektir.

#### Tarama testleri ve idrar belirteçlerinin performansı

Ultrasonografi (US) üriner sistemi değerlendirmede genelde ilk araçtır. İdrar sitolojisi ise idrara veya mesane yıkama suyuna dökülen kanser hücrelerinin yüksek dereceli tümörlerde yüksek duyarlılıkta, ama aksine düşük dereceli tümörlerde ise düşük duyarlılıkla saptar. Sitolojinin karsinoma in situ (KİS) tanısında duyarlılığı %28-100'dür (32). Sitolojik değerlendirme uzman bağımlıdır ve değerlendirme az hücre yükünde, idrar yolu enfeksiyonlarında, taşlarda, intravezikal instilasyonlarda, beklemiş idrarda (sabah ilk idrarda) uygun değildir. Uygun olgularda uzmanların değerlendirilmesinde özgünlüğü %90'ı aşabilir (33,34). Taramada uygulanmasa da tanı amaçlı sitoloji, KİS ve yüksek dereceli tümörlerde sistoskopiye en iyi yardımcıdır (35,36).

#### Mikroskopik Hematüri

Hematüri en sık bulunan mesane kanseri bulgusudur. Dipstick (çubuk) hemoglobin testi ile hematürinin saptanması en yaygın kullanılanıdır. Test kolay ve ucuzdur, ufak bir eğitim gerektirir. Mikroskopik hematüri için duyarlılığı %91, özgünlüğü %99 bildirilmiştir (37). Hematüri genel popülasyonda yaygın bir bulgudur, genelde mesane kanseri ile ilişkili değildir. Popülasyon temelli tarama testleri için >50 yaş, hematüri, erkeklerde %16-24 rapor edilmiştir. Mesane kanserlerinin %32'sinde ise saptanmamıştır (38). Çoğu hastada hematüri aralıklı özelliktedir (39). Tekrarlar hemoglobin çubuk testinin duyarlılığını ve sistoskopiye sebep olacak yanlış pozitif bulguları olan hasta sayısını (özgünlüğü düşürür) artırır. Ev bazlı günlük tekrarlanan testlere hasta uyumu genelde iyidir (%97,7) (40). Haftalık hematüri testleri kullanışsızdır, araştırmacılar günlük testi 10-14 gün boyunca her 6-12 ayda bir önermektedirler (37). Mikroskopik hematürinin oranının azaltılması mesane kanseriyle ilişkili bulunmamıştır. Sınırlı olan bu test sabah ilk idrar, aşırı fiziksel aktivite, seks sonrası önerilmemektedir. Yüksek yanlış pozitif oranları genitoüriner kanserler, kolik ağrı, antikoagülan tedavilerle (kumarin, salisilatlar, NSAİD), hematüriye sebep olan diğer patolojilerle (glomerulonefritler, üriner taşlar) ile ilişkilidir (37,41). Öte yandan sigara içenlerde mikroskopik hematüri insidansı 1,6 kat daha yüksektir. Messing, pozitif hematürisi olanlarda sistoskopilerde %92'ye varan oranlarda gereksiz işlem saptamıştır (37). Tarama esnasında saptanan olgular için kansere özgü mortalite oranı başlangıç testi ev mikrohematüri çubuk testi (14 gün) ile daha düşük bulunmuştur (37). PPV değeri bu test için ürotelyal kanserlerde %8, diğer genitoüriner kanserlerde %12,3 bulunmuştur.

## Diğer Belirteçler

İyi bir idrar belirteci, teknik olarak basit (mümkünse hasta başı), düzenli sonuç verebilen, kolay uygulanabilen, öğrenme eğrisi kolay, düşük maliyetli, iyi güvenilirlik ve geçerliliğe sahip bir test olmalıdır (42). Tarama testi yüksek özgünlükle yanlış pozitif sonuçlara sebep olan gereksiz girişimlerden veya yüksek duyarlılıkla tümörü kaçırma riskinden kaçınmalıdır. Klinik anlamda tedavi edilebilir seviye aşılardan yüksek riskli ürotelyal kanseri saptamak son derece önemlidir. Sitolojinin düşük duyarlılığı birçok idrar testinin gündeme gelmesini sağlamıştır (42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56). Takipte sistoskopinin sıklığı düşünülürse, belirteçlere ihtiyaç artmaktadır. Bu konudaki çalışmaların hiçbiri tanı veya takipte kullanılan rutin test olamamıştır. Duyarlılık ve özgünlükleri idrar testleri ile kıyaslanmaktadır. PPV ve NPV değişik pozitif veya negatif etkenlerle popülasyonlara göre değişir (45,48). Duyarlılıkları genelde yüksek, maliyetli ve idrar sitolojisine göre düşük özgünlükte testlerdir (42,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73). BCG uygulanması, benign faktörler çoğu idrar belirteç testlerini etkiler (42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56). Bir idrar belirteç testinin duyarlılığı ve özgünlüğü klinik bağlamda hastaya bağlıdır (tarama, primer tespit, yüksek risk takibi, orta-düşük risk takibi) (45,46,47,48). İdrar belirteçlerinin duyarlılığı primer lezyonda, tekrar eden lezyona göre daha yüksektir (45). Bu kadar geniş istatistik oranlar hasta seçim kriterleri ile açıklanmaktadır. Diğer testlerden farklı olarak UroVysion ve mikrosatellit analizinde bazı yanlış pozitif sonuçlar gizli hastalığın etkisiyle olabilir, bu yüzden ardışık tekrarlarla incelenmelidir. Mikrosatellit analiz en ümit veren tetkik olarak görülmektedir (57,58,59). Birçok test bu amaçla çalışılmıştır (idrar sitolojisi, NMP22, UroVysion, uCyt+; Tablo 2). Çoğu test tek mikroskopik hematüri testine nazaran (%79 kadar) daha iyi duyarlılık gösterir, fakat özgünlükleri azdır (%75-88) (38). Böylece %10-20 taramış popülasyonda sistoskopiye ihtiyaç olacaktır. Günümüzde tarama bazında duyarlılık ve özgünlükleri bu idrar belirteçlerinin tam olarak bilinmemektedir, zira tüm olgulara sistoskopi gerektirmektedir. İki yüz işçide yapılan çalışmada idrar belirteçlerinin kombinasyonu ve USC taraması, sistoskopedeki 3 olgunun 2'sinde mesane kanserini kaçırmaktadır (60). Tarama testi olarak USC'nin kullanımı ile ilgili veri azdır. İki çalışmada USC sistoskopi ile birlikte denenmiş, yanlış pozitif olgu saptanmamış, sistoskopiye mesane kanseri saptanmadığından duyarlılığı değerlendirilememiştir (61,62). Daha çok sayıda tarama testleriyle ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Mesane kanseri taramasının yaşam süresine etkisi konusunda randomize kontrollü çalışma (RCT) yoktur. Messing, tarama testi uygulanan grupta hastalığa bağlı ölüm oranını daha düşük bulmuştur. Bu çalışmada kontrol grubu kısıtlıydı (kayıt bazlı kohort ve popülasyon özellikleri konusunda sınırlı veri), karıştırıcı faktörlere düzeltme uygulanmaması, mesane kanserli olgu sayısı az olması, ileri evre olmayan tümörlerin daha az belirti vermelerine bağlı yanlışlıkların olması çalışmanın eksiklikleriydi. Yüksek risk popülasyonlarda birkaç ufak çalışma taramanın mortaliteyi azalttığına dair sonuç belirtmektedir. Theriault, düşük evrelemenin önemini rapor etmiş, taramamışlarda invaziv kanser oranını %77, taramışlarda ise %67 olarak bildirmiştir. Etkene maruz kalan işçilerde taramanın yaşam sürelerini uzatma eğiliminde olduğunu saptamıştır (RR: 0,54, güven aralığı; CI; 0,2-1,48) (5). Kontrol grubunun eskiliği ve

karıştırıcı faktörlerin düzeltilmemesi eksiklikleridir. Friedman, mesane kanserinden ölenleri incelemiş, ölümden önceki 5 yıl içindeki idrarlarını taramış, sonuçları sigara içiciliği ve mesleki etkenlerle ilişkilendirmiştir. Taramış erkeklerde mesane kanserinden ölümün daha az olduğunu ileri sürmüştür (Odds ratio: 0,6, güven aralığı CI; 0,41-0,87) (6). Çalışmada seçim yanlışlıkları bulunmaktadır.

Mesane kanseri, tanıdan ölüme kadar geçen sürede ürolojik kanserler içinde en yüksek maliyetli olanıdır. Bunun sebebi kasa invaziv mesane kanserinde uygulanan sistektomi ve kemoterapinin ücretlerinin yüksekliğidir (63). Tarama ile hastalık düşük evrelenebilecek ve invaziv kanserlerin yüksek tedavi maliyeti azalacaktır (4). Maliyet-etkinliği değerlendirmek zordur, hastalık prevalansı (popülasyon) ve tarama test parametreleri değişkendir (64). Svatek, >55 yaş erkeklerde, sistoskopi ve NMP22 testi ile yapılan taramalarda her saptanan kanser için maliyeti >400,000 USD hesaplamıştır (65). İnsidansı %6 olan yüksek risk popülasyonunda benzer tarama her saptanan kanser için maliyeti 3310 USD azaltılabilir ve bu prostat, kolon ve meme kanserlerinin taramalarıyla kıyaslanabilir (65). Yüksek insidans oranları, yüksek risk popülasyonunun tanımlanmasındaki karışıklıklar bu verileri tartışılır kılmaktadır. Lotan, yıllık idrar testi ve eğer pozitifse sistoskopi temelli mesane kanseri tarama ücretleri için Markov model analizini raporlamıştır. Primer analizlerini mesane kanserinin popülasyondaki %4 insidansı ve %0,1 yıllık insidansı ile 5 yıllık periyotta taramanın %50 erken evreleme etkisi ile ilişkili olduğu esasıyla yapmıştır (64). Tarama her 1000 öznede 3 yıl kazanç ve popülasyonda 101,000 USD maliyet tasarrufu sağlamıştır. Tek yönlü duyarlılık analizi ile en iyi maliyet-etkin strateji kanser insidansı >%1,6, tümör belirteç ücretinin <126 USD, belirteç duyarlılığının >%26, belirteç özgünlüğünün >%54, düşük evrelemenin >%20 ve sistoskopi ücretinin <694 USD olduğunda oluşturabilmiştir. Yılda 1-2 kere yapılan sistoskopik değerlendirmenin, yıllık idrar testlerinden sonra pozitifse yapılan sistoskopiye nazaran daha az maliyet-etkin olabileceği raporlanmıştır (64). Bu çalışmalardaki kanser insidansı Grossman'ın raporladığı yüksek riskli popülasyonda hematüri hastalardaki görülme sıklığı temeline dayanmaktadır (66). Tümörler tarama ile saptandığında semptomatik olanlara nazaran daha ufak boyut ve düşük derecede olduğundan, idrar belirteçlerinin tanınal performansı daha düşük olabilir (60). Kokorowski spina bifida popülasyonunda augmentasyon sistoplastiler için bunu uygulamıştır (67). Yıllık sistoskopi ile tarama ve sitolojiye çocuklukta başlamış mesane kanseri yıllık insidansı %0,1 ve tarama olmadan kasa invaziv kanser tanısı oranı %56 almıştır. Bu çalışmada taramanın fiyat etkin olmadığı bulunmuştur (273-718 USD her yıl kazanç). Yine de maliyet etkinlik oranı mesane kanserinin insidansı >%0,26'ya ulaştığında standardın üzerine ulaşır (67). Belirli insidans oranı güncel tarama yaklaşımları ile uygulanmamıştır. Sistoskopiler yaygın tarama için uygun olmasa da, çok küçük yüksek risk gruplarında sistematik uygulanırsa kullanışlı olabilir. Mesane kanserinde tarama için veriler sınırlıdır. Mesane kanserinde genel popülasyondaki kanser insidansı, maliyet ve doğruluk değerleri bu olan güncel testlerin maliyet-etkinliği olası değildir. Maliyet-etkinlik yüksek risk mesane kanserinde popülasyonda insidansı >1-2 seviyelerine ulaşırsa sağlanabilir. Mesane kanserinde tümör sistoskopiye görünür olmadan önce idrar testleri bazı anomalileri saptayabilir. Taramanın zararları



olarak yanlış pozitif sonuçların hastalar üzerinde yaptığı negatif psikolojik etkisi gösterilebilir (68).

## Sonuç

Artmış riskli popülasyonlar tanımlansa da, birçok mesane kanseri olgusunda herhangi bir risk faktörü saptanamamaktadır. Mesane kanserinde risk, %50-65 erkeklerde sigara, %20-30 kadınlarda sigara ve sadece %4 mesleki karşılaşılan kanserojenlerle ilişkilidir. Risk sigara içicilerde idrar aromatik amin konsantrasyonuna bağlıdır, NAT2 asetilasyon durumu ile düzenlenir. Meta analizlerde yavaş asetilasyonun artmış riskle ilişkisi gösterilmiştir (69). Genetik (NAT2 yavaş asetilasyon, GSTM1 (-)) yüksek veya düşük dereceli mesane kanserinin moleküler/patolojik yakınlığıyla ilişkili olabilir. Diğer şüpheli genler atık metabolizması ve DNA tamiri ile ilişkilidir. Genom çalışmaları ile tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) ile mesane kanseri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Yüksek dereceli mesane kanseri ile ilişkili bulunmuştur. 2q37, 3q28, 4p16,3, 8q24,21 ve 8q24,3, 19q12 ve 22q13,1 bölgelerinde kanser gelişimini etkileyen genler vardır (myc, TP63, PSCA gibi). Kanser riski %13-49 arası bildirilmiştir (70). Günümüzde bu varyantların taranması maliyetli ve pratik değildir. Mesane kanserinin genetik anomalileri heterojendir, ideal test kanser özgü hedeflerin kombinasyonu ile olasıdır (CGH dizileme, multipleks mikro-RNA dizileme, gen ekspresyon dizileme). Teknoloji ile zamanla gelişip ileride bireysel genetik profiline göre tarama testleri modellenebilecektir.

Sonuçta idrar testleri genelde semptomatik mesane kanserlerinde çalışılmıştır. Daha düşük derece ve boyutta tarama testi olarak etkinlikleri incelenmelidir. Duyarlılık ve PPV değerleri tarama için optimal olmaktan çok uzaktır. Ufak, yüksek dereceli tümörlerin tanınması çok önemli olup, bunların düşük dereceli tümörlere nazaran kasa invazyon ve ileri evreye progresyon riski daha belirgindir. Tüm genomik/transkriptomik metotlar ve çıktı teknolojileri ile testler hızlanmış, maliyetler ucuzlamıştır. Öte yandan yüksek riskli hastalarda hepsine sistoskopi yararlı olabilir. Bu tarama testleri başlangıcında idrar belirteçlerinin özgünlük ve duyarlılığını gerçek tanımlayacak tek test sistoskopidir. Sistoskopik muayene mesane kanserinin primer tanısında, hematürinin değerlendirilmesinde altın standart olup, histolojik değerlendirme olanağı sağlar. Lokal anestezi altında ve fleksibl sistoskoplara bile kolay uygulanabilir hale gelmiştir. Bu günkü bilgilerimize göre, takipte sistoskopinin yerine hiçbir idrar belirteci geçememektedir. Sadece bir prospektif randomize çalışma pozitif mikrosatellit analiz sonucu sistoskopi takibinin kalitesini geliştirebileceğini bildirmiştir (71). Takip sistoskopileri öncesinde non-invaziv idrar testlerinin ek rolü katkı sağlayabilir. İdrar sitolojisi veya belirteçler görünmeyen bir tümörün veya KİS'in tanısında sistoskopiye yardımcı olabilir. Yüksek dereceli tümörlerde duyarlılık ve özgünlük oldukça önemlidir. Yüksek riskli tümör erken teşhis edilmeli, gözden

kaçan tümör oranı mümkün olan en az seviyede olmalıdır. Bu yüzden günümüzde en iyi izlem stratejisi sıklıkla sistoskopi ve sitolojiyi içermektedir. İdrar sitolojisi oldukça özgündür, aksine idrar belirteçleri bu yüksek özgünlükten yoksundur ve primer tanı için önerilmemektedir. Gelecek çalışmalara mikroskobik hematüri hastalarda sistoskopinin yerine geçebilecek öngörüsül belirteçlerin geliştirilebilmesi temel oluşturacaktır. Sistoskopiye destek idrar belirteçleri kullanıldığından, özgünlük bu grup hastada duyarlılıktan daha önemlidir. Hiçbir idrar belirteci yüksek riskli hasta grubunda takipte sitolojiden daha çok önerilmez. Düşük ve orta riskli mesane kanserinin takibinde tümör boyutu ve sayısı artmadan önce rekürrensi saptamakta idrar belirteçleri sistoskopi işlem sayısını azaltır. Sitolojinin kısıtlılığı düşük dereceli tümör rekürrensinde düşük duyarlılıktır. Bazı idrar belirteçleri iyi olsa da sistoskopi ile saptanan düşük dereceli tümörlerin yarısını saptayamamaktadırlar (45,48). Güncel idrar belirteçlerinin tanısıl performansı, yüksek dereceli tümörleri saptayarak yapılan taramada yaşam süresini uzatma esasına dayanır. RCT'ler ile mesane kanseri mortalitesine etkileri aydınlatılmalıdır. Mesane kanserinde tarama teorik olarak sadece yüksek risk popülasyonunda uygun olsa da, öneri için yeterli kanıt halen yoktur. Bu yetersizlik uygun popülasyonun seçimi, etkili tarama protokolünün olmaması, eksik veya aşırı duyarlılıktan olur. Dengeli, özgün, ücret etkin idrar belirteçleri ile düşük ve yüksek riskli kanserler birbirinden ayırt edilebilmelidir. İdrar belirteçlerindeki gelişmeler ve yüksek riskli popülasyonun tanımlanabilmesi RCT ile olabilir ve ancak bu mesane kanseri özgün yaşam süresini geliştirir.

Sonuç olarak mesane kanserinin sağ kalma süresini uzatmak veya evre indirgenebilmesi için toplu temelli tarama testlerinin etkinliğini gösteren rastlantısal kontrollü çalışmalara (birinci derece kanıt) ihtiyaç vardır.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

## Kaynaklar

1. Howlader N, Noone Am, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2009 (vintage 2009 populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2012.
2. PDQ1 bladder, breast, cervix and colorectal cancers screening. National Cancer Institute Web site. <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/bladder/HealthProfessional>. Accessed 10 July 2012.
3. Moyer VA. Screening for bladder cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2011;155:246-251.
4. Messing EM, Madeb R, Young T, et al. Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. *Cancer* 2006;107:2173-2179.
5. Theriault G, Tremblay CG, Armstrong BG. Bladder cancer screening among primary aluminum production workers in Quebec. *J Occup Med* 1990;32:869-872.
6. Friedman GD, Hiatt RA, Quesenberry Jr CP, et al. Problems in assessing screening experience in observational studies of screening efficacy: example of urinalysis screening for bladder cancer. *J Med Screen* 1995;2:219-23.
7. Chou R, Dana T. Screening adults for bladder cancer: a review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2010;153:461-468.
8. Wilson J, Jungers G, editors. Principles and practice of screening for disease. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1968.p. 163.

9. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
10. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, et al. Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:379-85.
11. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737-745.
12. 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;119:143-149.
13. Kogevinas M, T Mannelte A, Cordier S, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control* 2003;14:907-914.
14. Pira E, Piolatto G, Negri E, et al. Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: a 58-year follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1096-1099.
15. Mackenzie T, Zens MS, Ferrara A, et al. Diabetes and risk of bladder cancer: evidence from a case-control study in New England. *Cancer* 2011;117:1552-1556.
16. Parkin DM, Darby SC. 12. Cancers in 2010 attributable to ionising radiation exposure in the UK. *Br J Cancer* 2011;105(Suppl 2):S57-65.
17. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118:3030-3044.
18. Resseguie LJ, Nobrega FT, Farrow GM, et al. Epidemiology of renal and ureteral cancer in Rochester, Minnesota, 1950-1974, with special reference to clinical and pathologic features. *Mayo Clin Proc* 1978;53:503-510.
19. Kishi K, Hirota T, Matsumoto K, et al. Carcinoma of the bladder: a clinical and pathological analysis of 87 autopsy cases. *J Urol* 1981;125:36-39.
20. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, et al. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol* 2001;165:47-50, discussion 50.
21. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. *Urology* 1995;45:387-396, discussion 396-397.
22. Hemstreet III GP, Yin S, Ma Z, et al. Biomarker risk assessment and bladder cancer detection in a cohort exposed to benzidine. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:427-436.
23. 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;148:788-790.
24. Mayşeld MP, Whelan P. Bladder tumours detected on screening: results at 7 years. *Br J Urol* 1998;82:825-828.
25. Roobol MJ, Bangma CH, El Bouazzaoui S, et al. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). *Urol Oncol* 2010;28:686-690.
26. Hedelin H, Jonsson K, Salomonsson K, Boman H. Screening for bladder tumours in men aged 60-70 years with a bladder tumour marker (UBC) and dipstick-detected haematuria using both whitelight and fluorescence cystoscopy. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:26-30.
27. Zlotta AR, Roumeguere T, Kuk C, et al. Select screening in a specific high-risk population of patients suggests a stage migration toward detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011;59:1026-1031.
28. Steiner H, Bergmeister M, Verdorfer I, et al. Early results of bladder-cancer screening in a high-risk population of heavy smokers. *BJU Int* 2008;102:291-296.
29. 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;182:52-57, discussion 58.
30. Elias K, Svatek RS, Gupta S, Ho R, Lotan Y. High-risk patients with hematuria are not evaluated according to guideline recommendations. *Cancer* 2010;116:2954-2959.
31. Wu X, Lin J, Grossman HB, et al. Projecting individualized probabilities of developing bladder cancer in white individuals. *J Clin Oncol* 2007;25:4974-4981.
32. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol* 2009 Jun;22 Suppl 2:S53-59.
33. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, et al; FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;41:284-289.
34. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumour markers beyond cytology: International consensus panel on bladder tumour markers. *Urology* 2005;66(6 Suppl 1):35-63.
35. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol* 1995;2 (Suppl 2):8-22.
36. Aaronson DS, Walsh TJ, Smith JF, et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int* 2009;104:506-9;discussion 509-510.
37. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. Urinary tract cancers found by homescreening with hematuria dipsticks in healthy men over 50 years of age. *Cancer* 1989;64:2361-2367.
38. Konety B, Lotan Y. Urothelial bladder cancer: biomarkers for detection and screening. *BJU Int* 2008;102:1234-1241.
39. Britton JP, Dowell AC, Whelan P. Dipstick haematuria and bladder cancer in men over 60: results of a community study. *BMJ* 1989;299:1010-1012.
40. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. Home screening for hematuria: results of a multiclinic study. *J Urol* 1992;148:289-292.
41. Britton JP, Dowell AC, Whelan P. Dipstick haematuria: its association with smoking and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med* 1990;83:149-151.
42. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumour markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumour markers. *Urology* 2005;66(6 Suppl):35-63.
43. Glas AS, Roos D, Deutekom M, et al. Tumour markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol* 2003;169:1975-1982.
44. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumour markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis. *Urology* 2003;61:109-118.
45. Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005;47:736-748.
46. Vrooman OPJ, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol* 2008;53:909-916.
47. Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Drager BJ, et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol* 2010;28:441-448.
48. Van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast HG. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:536-541.
49. Catto JWF. Old and new urinary markers: Which one is the PSA for bladder cancer? *Eur Urol Suppl* 2008;7:422-425.

50. Yutkin V, Nisman B, Pode D. Can urinary biomarkers replace cystoscopic examination in bladder cancer surveillance? *Expert Rev Anticanc* 2010;10:787-790.
51. Zwarthoff EC. Detection of tumours of the urinary tract in voided urine. *Scand J Urol Nephrol* 2008;218:147-153.
52. Shirodkar SP, Lokeshwar VB. Bladder tumor markers: from hematuria to molecular diagnostics-where do we stand? *Expert Rev Anticanc* 2008;8:1111-1123.
53. Shariat SF, Karam JA, Lerner SP. Molecular markers in bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2008;18:1-8.
54. Kim WJ, Bae SC. Molecular biomarkers in urothelial bladder cancer. *Cancer Sci* 2008;99:646-652.
55. Agarwal PK, Black PC, Kamat AM. Considerations on the use of diagnostic markers in management of patients with bladder cancer. *World J Urol* 2008;26:39-44.
56. Kausch I, Böhle A. Bladder cancer II. Molecular aspects and diagnosis. *Eur Urol* 2001 May;39(5):498-506.
57. Van der Aa MN, Zwarthoff EC, Steyerberg EW, et al. Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-grade non-muscle-invasive urothelial carcinoma: feasibility and clinical utility in a prospective multicenter study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer Trial (CEFUB)). *Eur Urol* 2009;55:659-667.
58. De Bekker-Grob EW, van der Aa MN, Zwarthoff EC, et al. Non-muscle-invasive bladder cancer surveillance for which cystoscopy is partly replaced by microsatellite analysis of urine: a cost-effective alternative? *BJU Int* 2009;104:41-47.
59. Rouprêt M, Hupertan V, Yates DR, et al. A comparison of the performance of microsatellite and methylation urine analysis for predicting the recurrence of urothelial cell carcinoma, and definition of a set of markers by Bayesian network analysis. *BJU Int* 2008;101:1448-1453.
60. Ward E, Halperin W, Thun M, et al. Screening workers exposed to 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy. *J Occup Med* 1990;32:865-868.
61. Giberti C, Gallo F, Schenone M, Genova A. Early results of urothelial carcinoma screening in a risk population of coke workers: urothelial carcinoma among coke workers. *Biomed Environ Sci* 2010;23:300-304.
62. Chen HI, Liou SH, Loh CH, et al. Bladder cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. *Urology* 2005;66:305-310.
63. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, et al. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomics* 2003;21:1315-1330.
64. Lotan Y, Svatek RS, Sagalowsky AI. Should we screen for bladder cancer in a high-risk population?: A cost per life-year saved analysis. *Cancer* 2006;107:982-990.
65. Svatek RS, Sagalowsky AI, Lotan Y. Economic impact of screening for bladder cancer using bladder tumor markers: a decision analysis. *Urol Oncol* 2006;24:338-343.
66. Grossman HB, Messing E, Soloway M, et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2005;293:810-816.
67. Kokorowski PJ, Routh JC, Borer JG, et al. Screening for malignancy after augmentation cystoplasty in children with spina bişda: a decision analysis. *J Urol* 2011;186:1437-1443.
68. Mcnaughton-Collins M, Fowler Jr FJ, Caubet JF, et al. Psychological effects of a suspicious prostate cancer screening test followed by a benign biopsy result. *Am J Med* 2004;117:719-725.
69. Moore LE, Baris DR, Figueroa JD, et al. GSTM1 null and NAT2 slow acetylation genotypes, smoking intensity and bladder cancer risk: results from the New England bladder cancer study and NAT2 meta-analysis. *Carcinogenesis* 2011;32:182-189.
70. Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, et al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:978-984.
71. van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol* 2010;183:76-80.
72. Larre S, Catto JWF, Cookson MS, et al. Screening for Bladder Cancer: Rationale, Limitations, Whom to Target, and Perspectives. *Eur Urol* 2013;63:1049-1058.
73. Davies M. Final diagnoses after urinary screening of apparently normal workmen. *Proc R Soc Med* 1970;63:242.
74. Pesch B, Nasterlack M, Eberle F, et al. The role of haematuria in bladder cancer screening among men with former occupational exposure to aromatic amines. *BJU Int* 2011;108:546-552.
75. Crosby JH, Allsbrook Jr WC, Koss LG, et al. Cytologic detection of urothelial cancer and other abnormalities in a cohort of workers exposed to aromatic amines. *Acta Cytol* 1991;35:263-268.
76. Marsh GM, Cassidy LD. The Drake Health Registry Study: Findings from fifteen years of continuous bladder cancer screening. *Am J Ind Med* 2003;43:142-148.



# Türkiye’de Üroonkoloji Tarihçesi: Mesane Tümörleri

## History of Urologic Oncology in Turkey: Bladder Cancers

Dr. Yaşar Bedük

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Üroloji ve özellikle üroonkoloji konusunda dünyada ve ülkemizde artan bilgiler, dernek çatıları altında yürütülen çok merkezli çalışmalar hızlı bir değişimi beraberinde getirmektedir. Geçmişteki bilgi ve deneyimler bu gelişmeleri anlamayı ve yenilerini eklemeyi sağlayabilecektir. Günümüz bilgileri, geçmişteki hekimlerin bilgi ve birikimleri ile oluşmaktadır. Bu bilgiler ışığında yeni tanı ve tedavi yöntemleri gelişmekte, buna mesane tümörleri de dahil olmak üzere, üroonkoloji alanındaki gelişmeler eşlik etmektedir. Türkiye’de üroonkoloji hızlı bir gelişim göstermektedir. Bu derlemede, ülkemizde mesane tümörlerine ait tarihçenin çeşitli kaynaklar, kişisel deneyimler, kıdemli hocaların verdiği anektodal bilgiler eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Üroonkoloji, mesane tümörü, tarihçe

### Summary

The increased knowledge and multicentre studies by urological associations cause the developments in urology, especially in urological oncology in Turkey and the World. Previous knowledge and experiences provide to understand and maintain these developments. Recent information is composed with the experiences of the scientists in the past. New diagnostic and therapeutic methods are developed with these studies in urological diseases such as bladder cancer. Urooncology presents a rapid improvement in Turkey. In this study, it was aimed to review the history of developments in bladder cancer in our country with various references, personal experiences and the important opinions of authors.

**Key Words:** Urological oncology, bladder cancer, history

### Giriş

Genel tıp ve üroloji alanlarında bugün gelinen noktayı değerlendirebilmek için geçmişteki bilgi ve belgeleri gözden geçirmek gerekmektedir. Zira günümüz bilgileri geçmişteki hekimlerin bilgi birikimleri ile oluşmuş ve belirli bir düzeye ulaşmıştır. Çağımızın hastalığı olan kanserlerde ve özellikle üroonkolojide geçmişte yapılan atılımları önemsemek isek, geleceğe doğru bilimsel gelişme beklentilerimiz de azalır. Her geçen gün yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin bulunduğu göz önüne alınırsa, gelecek nesillerin de, bugün çok güncel olduğunu düşündüğümüz ve uyguladığımız yöntemlere eski ve demode yaklaşımlar olarak bakacakları bir gerçektir. Nitekim bizlerin asistanlık döneminde sık yapılan üretero-sigmoidostomi diversiyonunun bugün hemen hiç kullanılmaması buna canlı bir örnektir.

Üroonkoloji Derneği olarak bu bilinçten hareketle, ülkemizdeki üroonkoloji tarihinin bir değerlendirmesini yapmayı; ve her bir sayımızda farklı bir ürolojik kanserin tarihçesini kıdemli bir üyemizin değerlendirmeleri ile sunmayı amaçladık. Bu sayıyla başlayacağımız seride, mesane kanserleri ile ilgili tarihçeyi ben derlemeye çalıştım. Ülkemizde arşivleme alışkanlığının ve sistematizmasının, ne yazık ki, yeterince gelişmemesi nedeniyle bazı bilgi ve belgelere ulaşmanın güçlüğüne takdirlerinize bırakıyorum. Ancak yine de başta Dr. Vural Solok’un olmak

üzere bu konuda yazılmış bazı kitapları ve yayınları gözden geçirerek bazı derlemeler yapma şansını buldum (1,2). Bu konuda bana sadece fikir verme ve yüreklendirme anlamında değil; aynı zamanda çeşitli belgeler sunarak destekleyen derneğimiz Mesane Kanseri Alt Çalışma Grubu başkanı Dr. Aydın Mungan’a da gönülden bir teşekkür borcum olduğunu da belirtmek isterim.

Her şeye rağmen, böyle bir tarihçenin kapsamında belge ve kanıt dayalı bilgiler bulunmakla beraber; bazı tarihsel klinik gelişmelerin, kişisel deneyimlere, görece kıdemli meslektaş ve hocalarımızın verdiği anektodal bilgilere dayanacağı da yadsınmaz bir gerçektir. O nedenle, bazı notlardaki istenmeden yapılan yanlışlıkları; zaman ve kişi hatalarını önyargısız yapılmış değerlendirmeler olarak kabul edeceğinizi umuyor ve hoşgörünüze sığınıyorum.

### Üroonkoloji ve Mesane Tümörleri Tarihçemize Genel Bir Bakış

Ülkemizde üroonkoloji ile ilgili çalışmaların son yıllarda hızlandığı ve daha eski çalışmalara ait belgelerin fazla olmadığı bir gerçektir. Çok eski kayıtlara baktığımızda İbn-i Sina’nın (980-1037) Mercier ve Nelaton sondalarını 1022 yılında tarif ettiğini görüyoruz. Ancak Dünya’da da mesaneyi görüntüleme adına en büyük buluş olan sistoskopun, 1865’te Desormeux ve 1879’da Max

Nitze tarafından tıbbın hizmetine sunulduğunu görmekteyiz (3). Arada geçen zaman süresinde mesane ve tümörleri için yapılmış çalışmaların sadece Türk’lerde değil, Dünya’da da kayda değer olmadığını söylemek mümkündür. Osmanlı döneminde kanserlere özgü olmasa da mesane için yazılmış ilk kitabın 16. yüzyılda yaşamış (Kanuni döneminde) Ali Çelebi’ye ait “Risale’tül kilyeti ve’l mesane” isimli kitap olduğunu söyleyebiliriz. On sekizinci yüzyılda yaşayan Katipzade Mehmet Refi Efendi sarayda padişah hekimi olarak görev yapmıştır. Yazdığı iki kitaptan birisi “Mesane İletisi Risalesi”, diğeri “Bahname”dir. İlk kitapta “karhayı mesane” (mesane yarısı) ile ilgili bir konuyu ele almış ve bunun için bitki ve baharatlardan oluşmuş bir karışımın ilaç olarak kullanılabileceğini belirtmiştir. Bu mesane yarısının ne tür bir patoloji olduğu bilinmemekle beraber, mesane tümörüne işaret etmesi ihtimal dahilindedir (2).

Cumhuriyet dönemine ait üroloji tarihi kayıtları görece daha iyi durumdadır. Yirminci yüzyılın başlarında bazı yabancı hekimlerin de desteği ile İstanbul Tıp Fakültesi’nden Dr. Behçet Sabit Erduran, Gülhane Tıp Akademisi’nden Dr. Fuat Kamil Beksan ve Ankara Üniversitesi’nden Dr. Kemal Serav’ın öncülüklerinde başlayan gelişme, Sağlık Bakanlığı, Sosyal Sigortalar Kurumu Hastaneleri gibi merkezlere yayılarak tüm Türkiye geneline yayılmıştır (4).

Ülkemiz’de üroonkoloji ve mesane tümörleri ile ilgili yapılan bazı çalışmaların, yazılan kitap ve tez çalışmalarının dökümanları elimizde mevcuttur. Bunlarla ilgili bazı ayrıntılar sonraki bölümde verilecektir. Ancak üroonkolojinin sistemli, programlı bir etkinlik haline getirilmesi 1970’li yıllarda Hacettepe Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı’nda başlamıştır. Bu çalışmalar kısa sürede başta üç büyük şehrimizdeki eğitim klinikleri olmak üzere yurt geneline yayılmıştır. Üroonkoloji ile uğraşan biz ürologlar önceleri yurt çapında bazı toplantılar ve çok merkezli çalışmalar yaptık ve bu birlikteliği 1990’lı yıllarda Türk Üroloji Derneği çatısı altında Üroonkoloji Alt Çalışma Grubu olarak şekillendirdik. Ancak bu çabalar ürolojik kanserler ile günlük pratiğinde öncelikle uğraşan ürologlar için yeterli olmadı. Daha çok çalışmaya, üretmeye ve paylaşmaya yönelik beklentileri karşılayabilmek için 1999 yılında, ulusal ve uluslar arası bilimsel toplantı ve kongreler düzenlemek, üroonkoloji eğitiminde kullanılacak dergi, kitap gibi yayınları hazırlamak, fakülte ve uzmanlık sonrası akademik geliştirme çalışmaları sürdürmek, araştırmalar yapmak, gerektiğinde devlet organları ve tüzel kuruluşlarla amaçları yönünde ilişki kurarak güç birliği sağlamak amacıyla Üroonkoloji Derneği’ni kurduk. Derneğimizin ilk yönetim kurulu, kurucu başkanı Dr. Atıf Akdaş’ın yanı sıra; Dr. Haluk Özen, Dr. Ahmet Erözenci, Dr. Yaşar Bedük, Dr. Erdinç Ünlüer, Dr. Levent Türkeri ve Dr. Ziya Kırkacı tarafından oluşturuldu. Kuruluşundan beri tüm ürolojik kanserler için çok sayıda eğitim çalışması, mesleki pratik ve multisentrik araştırmaları yürüten Dernek, daha sonra daha spesifik ve sistemli çalışmaların yapılması için bazı alt çalışma grupları oluşturdu. Mesane Tümörleri Alt Çalışma Grubu’nun ilk başkanlığını Dr. Sümer Baltacı yaptı. Halen bu grup Dr. Aydın Mungan’ın başkanlığında başarılı ve üretken bir örnek olarak çalışmalarını sürdürmektedir (5).

## Mesane Tümörleri ile İlgili Basılı Yayınlar

Üroloji alanında Cumhuriyet dönemi ve sonrasında görece çok sayıda kitap yayınlanmıştır. Bu kitaplardan dönemine

göre çok sayıda öğrenci, uzmanlık öğrencisi ve üroloji uzmanı yararlanmış ve halen de yararlanmaktadır. Mesane tümörlerine ve geniş anlamda ürolojik tümörlere ait yazılan kitap sayısı ise kısıtlıdır. Bu alanda bulabildiğim ilk kitap kaydı 1934 yılına aittir. “Coffey Ameliyatının Kıymeti” isimli kitap Dr. İhsan Arif Derman tarafından yazılmıştır. 1955 yılında ise Dr. Behçet Sabit Erduran tarafından “Ürolojik Endoskopi” isimli kitaba raslıyoruz. Doğrudan mesane tümörlerini konu alan ilk kitap görebildiğimiz kadarıyla 1956 yılında o zamanki İstanbul Tıp Fakültesi 2. Cerrahi Kliniği’nden Dr. Aytolon Bozbora’ya aittir. Kitabın yazarının bir ürolog değil, genel cerrah olması dikkat çekici bir noktadır. Yine 1960 yılında basılan “Mesane ve Üreter Substisyon Pratikleri” isimli kitap Dr. Erol Gürsel tarafından yazılmıştır (Dr. Cafer Yıldırım’a ithafen). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği’nden Dr. Mahmut Kafkas’ın hazırladığı ve 1974 yılında basılan “Mesane Tümörleri ve Tedavi Prensipleri” isimli kitap bu alanda yayınlanmış spesifik kitaplardan birisidir (2). Diğer taraftan Dr. Aydın Mungan tarafından 2002 yılında İngilizce olarak yazılan “Superficial Bladder Cancer” isimli kitap, yazarın Hollanda’da bulunduğu sürede PhD. tezi olarak hazırlanmış ve yayınlanmıştır. 2003 yılında da Türk Üroloji Derneği, EAU Kılavuzlarının Türkçeye çevrilmesi ile hazırlanmış “Mesane Kanseri Kılavuzu”nu yayınlamıştır. Bugün görebildiğimiz kadarıyla Üroonkoloji alanında yazılmış; ve şüphesiz ki mesane tümörlerini de içeren en kapsamlı kitap Dr. Haluk Özen ve Dr. Levent Türkeri’nin editörlüğünü yaptığı “Üroonkoloji Kitabı”dır. Bu sıralar kitabın yeni baskısı hazırlanmaktadır.

Tarihsel perspektiften bakılırsa bilimsel kongrelerde üroonkoloji ile ilgili sunumların kapsamlı bir geçmişi olduğu söylenemez. 1969 yılında yapılan ilk Türk Üroloji Kongresi’nde (cerrahi kongresinde bir bölüm olarak) Dr. Cafer Yıldırım ve Dr. Güngör Ersecan tarafından hematüriler ile ilgili bildiri sunulmuştur. Yine 2. Türk Üroloji Kongresi’nde (10-12 Eylül 1973) yabancı konuşmacılardan Hans J Reuter tarafından “Mesane Tümörlerinde Cryo-cerrahi” isimli sunum yapılmış, yine aynı kongrede Dr. Tuncay Sözer “Cryo-cerrahinin mesane kanserlerinde tatbiki” başlıklı bildiri sunmuştur. 1977’de yapılan 4. Ulusal Üroloji Kongresi’nde, Dr. İhsan Günalp, “Mesane kanserlerinin Türkiye’deki durumu hakkında klinik görüşler” başlıklı sunuyu yapmıştır. Daha sonraları yapılan ulusal kongrelerde çok sayıda konu ile ilgili bildiriler yayınlanmıştır (6). Şüphesiz ki günümüze yakın olmaları nedeniyle bunları tarihi birer not olarak sunmak gerekli değildir.

Bugün mesane tümörlerinin etyolojisi ile ilgili en eski çalışma Dr. Mahir Büyükpamukçu’ya aittir. İlk ismi Yüksek Baytar Mektebi olan ve sonraları ismi Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi olarak değişen fakültede öğretim üyeliği yapan Prof. Dr. Mahir Büyükpamukçu (1912-1997) Karadeniz’de eğretili otu yiyen ineklerin hematürik idrar yaptıklarını keşfetmiş; ve buradan hareketle bu bitkinin mesane kanserinde bir etyolojik faktör olabileceğini belirtmiştir. Uluslararası literatürde yer alan bu çalışma ile Dr. Büyükpamukçu 1976’da Tubitak Bilim Teşvik Ödülü almıştır.

İncelenen kayıt ve dökümanların ışığında mesane tümörleri ile ilgili geçmişimizde yer alan ilk uzmanlık tezi 1958 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nden Dr. Regaip Şen’e ait olup başlığı “Mesane tümörleri ve klasifikasyonu”dur. Yine aynı klinikten



Dr. Tuncay Sözer “Mesane tümörlerinde bugünkü tedavi prensipleri” isimli tez çalışmasını 1961 yılında yapmıştır. Yine eski yıllara ait bir tez de 1969 yılında Dr. Andon Apostolidis tarafından yapılmış ve o zamanlar güncel olan Thio-tepa isimli ilacın mesane tümörlerindeki profilaksisini konu almıştır. Bugün Dünya’da olduğu gibi ülkemizde de görüntüleme yöntemleri hızla gelişirken bununla ilgili çok sayıda da çalışma yapılmaktadır. Bugün orjinal olmamakla beraber geçmiş yıllarda mesane tümörlerinde yeni görüntüleme yöntemleri ile ilgili çalışmalar ses getirmiştir. Örneğin Dr. Yaşar Bedük’ün uzmanlık tez çalışması olan ve 1982’de yayınlanan çalışması “Mesane tümörlerinin tanı ve evrelendirilmesinde B-scan ultrasonografinin yeri” olup, bu konudaki ilk çalışmadır (7). Yine görüntüleme ile ilgili bir başka çalışmayı Dr. Veli Yalçın tez çalışması olarak yapmıştır. 1982 yılında yayınlanan bu çalışmanın başlığı “Mesane tümörlerinde polisistografinin değeri”dir.

Mesane tümörleri tanı ve tedavisi ile ilgili yakın geçmişimizde hiç şüphe yok ki çok sayıda bilimsel değer ve katkı sağlayan çalışma literatürdeki yerini almıştır.

## Mesane Tümörleri ile İlgili Geçmiş Klinik Deneyimler

Mesane tümörlerinin tanı ve tedavisindeki klinik gelişmeler Türkiye’de US ve BT gibi güncel görüntüleme yöntemlerinin devreye girmesi ile ivme kazanmıştır. Bu tetkiklerin yapılmadığı dönemlerde mesane tümörleri tanısı klinik bulgular (özellikle ağrısız hematurî), idrar incelemesi ve İVP sonrası yapılan sistoskopi ile konulmaktaydı. Ancak o dönemlerde de hastalığın tanı ve takiplerinde idrar sitolojisinin yapıldığını da belirtmeliyim. US’un keşfinden sonra bu konuda çalışmalar başlamış ve yukarıda sözü edildiği gibi US’un mesane tümörlerinde kullanılmasını ilk kez Dr. Yaşar Bedük tez çalışması ile başlatmıştır (7). Bundan 2 yıl sonra da benzer bir çalışmayı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nden Dr. Mete Çek yapmıştır. Bilindiği gibi mesane tümörlerinin tanı ve evrelendirilmesinde CT ve MR 1980’li yıllardan itibaren ülkemizde standart incelemeler haline gelmiştir.

Mesane tümörlerinde transüretal rezeksiyon (TÜR), sistektomi ve diversiyon, parsiyel sistektomi gibi cerrahilerin ve intrakaviter tedavilerin uzun zamandan beri yapıldığı bilinmektedir. Sistektominin ülkemizde ilk ne zaman ve kim tarafından yapıldığı konusunda bir kesinlik yoktur. Ancak Ankara Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı’nın emekli hocalarından Dr. Orhan Göğüş’ün anılarına dayanarak bu cerrahinin 1950’li yılların sonunda Dr. İhsan Günalp tarafından gerçekleştirildiğini söyleyebiliriz. Bu ameliyatta bir genel cerrah ta yer almış ve diversiyon olarak Coffey (üreterosigmoidostomi) yapılmıştır. Sistektominin bizlerin asistanlık dönemlerinde belli başlı eğitim kliniklerinde sıkça yapıldığı, bizden önceki meslektaşlarımız tarafından da çok sık olmamakla beraber uygulandığı notlarımız ve hafızalarımız arasındadır. Ancak gerek cerrahi tekniklerin ve donanımın yeterli olmaması, gerekse hastane ortamlarında sıkça gördüğümüz enfeksiyonlar nedeniyle bu cerrahinin eski yıllarda daha morbid hatta mortal seyrettiği de bir gerçektir. Diversiyonlar konusundaki deneyimlerimiz daha bir yakın tarihlidir. Benim asistanlık dönemimde (1978-1982) Hacettepe Tıp Üroloji Bölümü’nde diversiyon olarak daha çok ileal loop’un

tercih edildiği, Ankara Tıp ve İstanbul Tıp Üroloji Kliniklerinde ise Coffey’in ağırlık kazandığını görüyoruz. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği’nde uzun yıllar öğretim üyeliği ve bölüm başkanlığı yapan Dr. Kenan Karabay’ın üretero-sigmoidostomi ameliyatı ile ilgili geniş bir deneyiminin ve serisinin olduğu bilinmektedir. Ortotopik diversiyonların Türkiye’de 1990’lı yıllarda başlayıp popülerlik kazandığı kıdemli ve orta kıdemli meslektaşlarımızın hatırlarındadır.

Bugün Dünya literatüründe invazif mesane tümörlerinin cerrahi tedavisinde %5’i geçmediği bilinen parsiyel sistektominin ve hatta açık tümör rezeksiyonunun geçmiş yıllarda daha sık yapıldığı bir gerçektir (8). Yüzeysel mesane tümörlerinde ve lokal ileri tümörlerde TÜR’ün (genel cerrahların bu konuda deneyimi olmadığı için) ürologlar tarafından başlatıldığı konusunda şüphe yoktur. Yine bizim asistanlık dönemlerimizde mesane tümörlerinde ve BPH’da TUR yaygın olarak yapılmaktaydı. Çok yüksek olasılıkla bu cerrahi, uzmanlık eğitimini ABD’de alan ve daha sonra Hacettepe Üroloji’nin kurucu başkanı olan Dr. Doğan Remzi ve yakın çalışma arkadaşları Dr. Nevzat Duruman ve Dr. Ruhi Türkyılmaz tarafından başlatılmıştır. Sonraki öğretim üyelerinden Dr. Cevat Koçal’ın TUR konusunda en tecrübeli isimlerden olduğu konusunda şüphe yoktur. Sonraki dönemlerde tüm eğitim merkezlerinde yaygınlaşan bu cerrahi bugün artık kasa invazif olmayan mesane tümörlerinin standart tedavisi haline gelmiştir (8).

Mesane tümörlerinde intrakaviter tedavinin tarihi de oldukça eskilere dayanmaktadır. Bizim asistanlık yıllarımızda Thio-tepa kliniğimizde yaygın olarak kullanılmaktaydı. Dr. Apostolidis’in 1969 yılında Thio-tepa ile ilgili yaptığı teze dayanarak bu tedavinin 1960’lı yıllarda kullanılmaya başladığı söylenebilir. Bilindiği gibi bu alanda kullanılan epirubisin ve mitomisin-C gibi kemoterapötikler görece çok yenidir. Diğer taraftan yüzeysel mesane kanseri tedavisinde bir çığır açan BCG immünoterapisi bilindiği gibi ilk kez 1976 yılında Morales tarafından kullanılmıştır. Bu tedavinin ülkemizde kullanılması da fazla zaman almamıştır. Yüzeysel mesane tümörü profilaksisinde Dr. Mut Şafak’ın tez çalışması olan araştırmada BCG, deriden skarifikasyon yöntemi ile uygulanmış ve bu çalışma Dünya literatüründe yer almıştır. BCG’nin intrakaviter kullanılması ise, diğer çalışma gibi belgeli olmamakla beraber, 1988 yılında yine Ankara Tıp Fakültesi Üroloji öğretim üyelerinden Dr. Orhan Göğüş tarafından başlatılmış, kısa bir süre sonra Hacettepe Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı’nda da kullanılmış; ve takip eden yıllarda ülke çapında yaygınlaşmıştır (9).

Metastatik mesane kanserlerinde sistemik kemoterapi bilindiği gibi Dünya’da da nispeten yenidir. 1980’li yılların başında MVAC ile başlayan bu süreç takip eden yıllarda ülkemizde de kullanılmaya başlamış ve bir süre sonra yerini daha çok Cis-platin + Gemcitabin’e bırakarak standart tedavi haline gelmiştir (8). Ülkemizde doğal olarak medikal onkoloji tarafından verilen bu tedavi bazı üroloji kliniklerinde ürologlar tarafından uygulanmaktadır. Bu konudaki öncülüğü 1970’li yılların sonlarında Hacettepe Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği’nde testis tümörleri alanında yapmış; 1980’li yılların sonlarında da Ankara Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı’nda da uygulanmaya başlamıştır.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

### Kaynaklar

1. Solok V: 75.yıl, Türk Üroloji Derneği Tarihçesi (1933-2008). Türk Üroloji Derneği Yayınları, 2008.
2. Solok V: Osmanlı ve Cumhuriyet Türkiye’sinde Üroloji Betikleri Belgelendirme Çalışması (15.yüzyıldan bugüne), İstanbul, 2003.
3. Yaman S, Baltacı S. Üroloji tarihçesine bir bakış. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 1996;49:181-183.
4. Solok V, İnci O, Aydın S. Türkiye’de Üroloji Eğitimi Veren Kurumların Tarihçesi, Türk Üroloji Derneği Yayınları, 2008.
5. Bedük Y. Üroloji Derneği Tarihçesi, Kongre Gazetesi, 7 Kasım 2013,11. Üroonkoloji Kongresi Belek- Antalya.
6. Günalp, Kafkas, Gerçel, Yaman S: Üroloji Ders Kitabı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1971.
7. Bedük Y, Akdaş A, Şarizi T, Remzi D. Ultrasound in detection and staging of bladder tumours. Cancer, 1982; 12: 2.
8. Bedük Y: Mesane tümörleri, 714-792; Temel Üroloji Kitabı. Ed.: Anafarta K, Ankan N, Bedük Y. Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2011.
9. Göğüş O, Şafak M, Müftüoğlu YZ, Küpeli S. Five-year follow-up of bladder tumours treated with BCG. In: Immunotherapy of urological tumours. Ed: JBde Kernion, Churchill Livingstone, Edinburg, London, pp: 37-39, 1990.



# Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri: Çok Yüksek Riskli Alt Grupta Tanı ve Tedavi

## Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment of Highest-Risk Subgroup

Dr. Yılören Tanıdır, Dr. İlker Tinay

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) tanısı; düşük, orta ve yüksek risk gruplarından oluşan geniş bir spektumdur. Bu risk grupları, "The European Organisation for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) risk tablolarının hastalık tekrarlama ve özellikle de hastalık ilerlemesi olasılıklarına göre oluşturulmuştur. Son dönemlerde bu üç grubun yanında "çok yüksek riskli" olarak yeni bir grup tanımlanmıştır. Çok yüksek riskli hastalara ilk tedavi seçeneği olarak erken radikal sistektomi önerilmesi uygundur. Bu tedaviyi kabul etmeyen ya da yandaş hastalıkları nedeniyle radikal sistektomi uygulanamayan hastalarda mesane koruyucu olarak nitelendirilen yaklaşımlar uygulanmaktadır. Bu yazıda, çok yüksek riskli KİOMK'da risk değerlendirmesini, önerilebilecek tedavi seçeneklerini ve bu tedavilerin başarı ve komplikasyon oranlarını derlemeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Kasa invaziv olmayan mesane tümörü, çok yüksek riskli alt grup, tanı, tedavi

### Summary

The diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) consists of a wide spectrum, including low, intermediate and high-risk groups. The descriptions of these risk groups are based on "The European Organisation for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) risk tables. These tables provide the probabilities of recurrence and especially progression. Recently, an additional "very-high-risk" subgroup has been defined. It is reasonable to propose immediate radical cystectomy to the patients with very-high risk NMIBC. If the patient refuses the surgery or is not eligible for the surgery due to the co-morbidities, bladder preserving strategies might be considered. We aimed to review the risk assessment for the evaluation of very-high risk NMIBC, and results and complication rates of recommended treatment modalities in this special group of patients.

**Key Words:** Non-muscle invasive bladder cancer, very-high risk subgroup, diagnosis, treatment

### Giriş

Yakın zamana kadar Ta ve T1 mesane kanserleri "Yüzeysel Mesane Kanseri" olarak tanımlanırken, günümüzde bu grup için kullanılan terminoloji geliştirilerek "Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri (KİOMK)" olarak tanımlanmıştır (1). KİOMK tanısı içerisinde düşük, orta ve yüksek riskli hastalık alt grupları tanımlanmıştır. KİOMK grubunun içerisinde hastalık ilerlemesi açısından yüksek riske sahip olan hastaları erken tanımak, metastaz potansiyeli yüksek olan bu hastalar için erken dönemde en uygun tedavinin uygulanmasını sağlayacaktır. Bu şekilde hızlı sonuca ulaşmak hastalığa bağlı morbiditeyi ve daha önemli mortaliteyi düşürebilecektir.

KİOMK hastalarının içerisinde, yüksek dereceli T1 mesane tümörleri hastalık tekrarı ve ilerlemesi açısından yüksek riske sahip olan alt gruptur (2). Yüksek dereceli T1 tümörlerin kansere özgü sağkalım oranı %34'e kadar düşmektedir; bunun altında klinik, biyolojik ve histopatolojik olarak invaziv mesane tümörlerinin karakterine sahip olmaları ve değişik oranda düşük

evrelenen klinik gizli T2 hastalık olması yatmaktadır (3). Son dönemde, yüksek riskli KİOMK grubunun alt grubu olarak "çok yüksek riskli" olarak ayrı bir grup tanımlanmıştır.

Bu yazı mevcut literatür eşliğinde bu özel gruba ait tanı kriterlerinin yanında mevcut tedavi seçenekleri ve takip yaklaşımları gözden geçirilmeye çalışılmıştır.

### Çok Yüksek Riskli Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri Tanımı

Histolojik olarak ürotelyal karsinom tanısı alan mesane kanserlerinin, ürotelyum ve lamina propria sınırlı olanları KİOMK olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım; düşük, orta ve yüksek riskli alt grupları içeren heterojen bir hastalığı tarif etmektedirler. Bu risk grupları, "The European Organisation for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) risk tablolarının hastalık tekrarlama ve özellikle de hastalık ilerlemesi olasılıklarına göre oluşturulmuştur. EORTC'nin 2006'da geliştirdiği risk değerlendirme aracı nüks ve progresyon riskini değerlendirmek

için yaygın şekilde kullanılmaktadır (4). Bu araç EORTC'nin 7 tane çalışmasından KİOMK tanılı 2596 hastanın verileri kullanılarak geliştirilmiştir. Evre T1, tümör derecesi 3, büyük tümör boyutu (3 cm'den), tümör sayısı, eşlik eden "carcinoma in situ" (CİS) bulunması ve nüksün bulunması faktörleri çok değişkenli analizde değerlendirilerek her değişkenin ağırlığı için bir skor belirlenmiştir ve hastalar 0-23 arasındaki bir puana göre 4 gruba ayrılmıştır (Tablo 1). Tüm kısıtlamalarına rağmen EORTC mesane kanseri aracı günümüzde progresyonu ve riski en iyi veren araçtır ve Avrupa Üroloji Birliği'nin kılavuzlarında kullanılmaları şiddetle önerilmektedir (1).

Yüksek riskli grupta %30 oranında kasa invaziv mesane kanserine (KİMK) geçiş olabileceğini bilinmektedir ve bu durum kansere bağlı sağkalımı belirgin şekilde etkilemektedir (5). van den Bosch ve ark.'nın çalışmasında, KİOMK tanısı altında progrese olup KİMK ilerleyen hastalarda hastalığa özgü sağkalımın primer KİMK hastalarına oranla daha kötü (3 yıllık sağkalım %37'e karşı %67) olduğu rapor edilmiştir (6). Bu çalışmalar yüksek riskli KİOMK'nde gecikmiş küratif tedavi kararının ciddi sonuçlara neden olabileceğini göstermektedir. Bu bulguların ışığında, risk değerlendirmesinin ve stratifikasyonunun yapılandırılarak yüksek riskli KİOMK hastalarının içerisinde çok yüksek riskli hastaların belirlenmesinin gerekliliği son dönemlerde ön plana çıkmıştır.

Çok yüksek riski tarif etmek için yapılan çalışmalarda;

- Tekrardan transüretral rezeksiyon ile örnekleme (re-TÜR) sonrası yine T1 hastalık saptandığında %75 progresyon olduğu (7),
- T1G3 hastalıkta kötü prognostik faktörler arasında gösterilen 3 durumun (hasta yaşının 70'in üstünde olduğu, CİS ve tümör boyutunun 3 cm'den büyük) bir arada olduğu durumda progresyonun % 52 olduğu (8),
- T1G3 hastalıkta kadın hasta veya prostatik üretrada CİS olduğu durumda progresyon riskinin %40 olduğu (9),
- Histopatolojik değerlendirmede T1 hastalıkta 3 mm'den daha derin invazyon ve/veya invazif odak çapının 6 mm'den geniş

olduğu durumunda %100 progresyon olduğu belirtilmiştir (10). Avrupa Üroloji Birliği'nin 2014 tarihli KİOMK rehberinin tedavi önerileri bölümünde, daha önceden kullanılan düşük, orta ve yüksek riskli KİOMK gruplarının yanında çok yüksek riskli alt grubu tanımlanmıştır (1):

- T1G3 ve eş zamanlı mesanede CİS varlığı,
- T1G3 ve eş zamanlı prostatik üretrada CİS,
- Aynı anda birden fazla ve/veya 3 cm'den büyük olması ve/veya tekrarlanmış T1G3 tümör varlığı,
- Ürotelyal karsinomun nadir görülen histolojik alt tipinin (özellikle mikro-papiller varyant) varlığı,
- Rezeksiyon dokusunda lenfo-vasküler invazyon varlığı.

## Tedavi Yaklaşımları

Günümüzde birçok yazar yüksek riskli tümörler için uzun dönemli takip sonuçlarını bildirmiştir. Ancak bu yayınların çoğunda hasta sayısının kısıtlı olması, heterojen bir topluluğun verilmiş olması ya da kısa dönemli takip sonuçlarının olması gibi dezavantajlar söz konusudur.

## Radikal Sistektomi

Günümüzde konservatif tedavilerin herhangi biri progresyonu önleyebileceğini kanıtlayamamıştır. Progresyonu kaçınılmaz olan yaklaşık %30 oranındaki KİOMK hastaları için erken sistektomi küratif bir seçenek olarak gözükmektedir. Yüksek riskli mesane tümöründe erken radikal sistektomi ile ilgili yayınlar kısıtlı hasta sayıları, heterojen gruplar olmaları nedeniyle tartışmalı bilgiler içermektedir. Bu konudaki en güncel çalışma, Martin-Doyle ve ark. yüksek dereceli T1 mesane kanserinde erken sistektomi kriterlerini ortaya koymak için 15215 hastalık (56 çalışma) meta-analizdir (11). Bu seride 5 yıllık, hastalık tekrar oranı %42, hastalık ilerlemesi oranı %21 ve kansere özgü sağkalım oranı %87 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, erken sistektomi açısından en önemli prognostik risk faktörü lamina propria invazyon derinliği (T1b/c) olarak belirtilmiştir (Progresyon için hazard oranı (HR) 3,34; p<0,001; kansere özgü sağkalım için

**Tablo 1.** Mevcut risk değerlendirme sistemlerine göre kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinde progresyon riski oranları

Tümör evresi ve derecesi (Amling CL, 2001) (28)	Progresyon oranı (%)	Risk grubu stratifikasyon (Millan-Rodriguez F, 2000) (29)	Progresyon oranı (%)	EORTC risk Tabloları (Sylvester R, 2006) (4)	5 yıllık Progresyon oranı (%)	Cueto Risk Tabloları (Fernandez-Gomez J, 2011) (30)	5 yıllık Progresyon oranı (%)
Ta, düşük dereceli	2-18	Düşük risk (Ta, G1, tek)	0	Düşük (Skor 0)	0,8	Düşük (Skor 0)	0
Ta, yüksek dereceli	10-40	Orta risk (T1G2'ye kadar, tek)	1,8	Orta risk (Skor 2-6)	6	Orta risk (Skor 2-6)	4,8
T1	30-50	Yüksek risk (T1G2 multiple, TaG3, T1G3, CİS)	15	Yüksek risk (skor 7-13)	17	Yüksek risk (skor 7-13)	14,1
CİS	15-54*			Yüksek risk (skor 14-23)	45	Yüksek risk (skor 14-23)	25,6

\*Düşük olan oran BCG altındaki progresyonu göstermekte (16), yüksek olan ise carcinoma in situ'ün doğal seyrini göstermektedir.

HR, 2,02; p=0,001). Ayrıca; lenfovasküler invazyon varlığı, CIS ilişkisi, BCG tedavisinin uygulanmış olması, tümör çapının 3 cm'den büyük olması ve yaşlı hasta olması gibi diğer faktörlerin de prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (Progresyon için HR 1,32 ile 2,88 arasında; p≤0,002; kansere özgü sağkalım için HR, 1,28 ile 2,08 arasında; p≤0,02) (11).

## **Çok Yüksek Riskli Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinde Mesane Koruyucu Yaklaşımlar**

Bu hasta grubunda önerilen yaklaşım hastaya risklerin anlatılması ve mümkün olan en kısa sürede radikal sistektomi ameliyatının uygulanması şeklindedir. Ancak hastaların bir bölümünde tüm risklere rağmen, gerek hastanın isteği nedeniyle gerek de hastanın eşlik eden yandaş hastalıkları nedeniyle ilk planda radikal sistektomi uygulanması mümkün olmamaktadır. Bu durumda devreye mesane koruyucu olarak nitelendirilen ve uzun dönemde sağkalım oranları açısından radikal sistektomiye oranla daha kötü sonuçlara sahip tedavilerin uygulanması gündeme gelmektedir (12).

### **a) Mesane içine BCG uygulaması**

Mesane içine BCG uygulamaları Morales ve ark. tarafından ampirik yaklaşımla 6 haftalık ilk uygulamalardan bugüne kadar, gerek uygulama protokolleri gerek de uygulama dozları açısından çok sayıda çalışma tarafından değerlendirilmiş olmasına rağmen günümüzde ideal indüksiyon uygulama sayısı, idame uygulama sıklığı, dozu ve süresi bilinmemektedir (13).

Yüksek riskli hastalık açısından elimizdeki en değerli veriler EORTC ve Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) gruplarının çalışmalarından kaynaklanmaktadır:

1) EORTC grubunun 30962 numaralı randomize faz 3 çalışmasında, yüksek riskli hasta grubunda 3 yıllık idame ile birlikte tam doz uygulanan BCG tedavisinin 1 yıllık idame uygulanan gruba oranla hastalık tekrarlaması oranını azalttığı bildirilmiştir. Ancak bu uygulama hastalık ilerlemesi ve genel sağkalım oranlarında fark yaratmamıştır (14).

2) CUETO grubunun randomize prospektif çalışmasında KİOMK hastalarında standart doz ile 1/3 azaltılmış doz BCG karşılaştırılmış ve etkinlik açısından her iki uygulama arasında bir fark saptanmamıştır. Ancak çalışmanın sonuç bölümünde, bugün çok yüksek riskli KİOMK tanımı içinde kabul ettiğimiz "mesane içinde eş zamanlı birden fazla (multi fokal) tümör" bulunan hasta grubunda standart dozun daha etkin olduğu ve daha iyi hastalık tekrarlaması oranları saptandığı bildirilmiştir (15).

Mesane içine uygulanan BCG tedavisi, genellikle hastanın hayat kalitesini bozan ve bazı durumlarda da hayati tehlikeye kadar varabilen ciddi istenmeyen etkileri olan bir tedavidir. Yapılan çalışmaların ışığında çok yüksek riskli hasta grubunda ideal yaklaşım olan tam doz ve 3 senelik idame tedavisinin bu hasta grubunda ciddi morbiditeye ve bu morbiditenin sonucu olan daha yüksek tedavi maliyetlerine yol açacağı gerçeği de günlük pratikte akıl tutulması ve hasta ile paylaşılması gereken bir gerçektir.

Doğal seyrinin intravezikal BCG tedavisi ile dramatik değiştiği bilinen primer CIS dışında (16) kanıta dayalı tıp BCG'nin eşlik eden CIS'in progresyonu üzerine etkinliği ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır (17). Tartışmalı olarak Thomas ve ark. primer yüksek riskli KİOMK hastalarında 5 yıllık takip sonrası %26 progresyon olduğunu ve bunun BCG tedavisinden etkilenmediğini belirtmiştir (5).

### **b) Mesane içine kemoterapi ajanlarının uygulaması**

Mesane içine kemoterapi ajanlarının uygulanması yüksek riskli KİOMK hastalarında nadir uygulanan bir yaklaşımdır. Ancak radikal sistektomi uygulanmamış ve mesane içine BCG uygulaması tedavisini de tolere edemeyen hasta grubunda uygulanabilecek bir yaklaşımdır. BCG tedavisinde olduğu gibi bu tedavi yaklaşımında da tedavinin ideal sıklığı ve süresi net değildir (18).

Güncel çalışmalar bu tedavinin etkinliğinin artırılmasına yönelik bazı teknik gelişmeleri içermektedir. Yüksek riskli hasta grubunda mesane içine mitomisin C kemoterapötik ajanının uygulamasını daha etkin hale getirmek amacıyla mikro-dalga ile tetiklenen hipertermi (Synergo) ya da elektromotil ilaç uygulaması (EMDA) ile tedavinin etkinliğinin arttığına dair ümit vaat edici sonuçlar bildirilmektedir (1,19).

Diğer bir yaklaşım olan BCG ile dönüşümlü olarak elektromotil mitomisin C uygulaması da, yüksek riskli hasta grubunda yapılan bir çalışmada BCG uygulamasına oranla hastalık tekrarlaması ve ilerlemesi açısından olumlu sonuçlar göstermiştir (20).

Burada bahsedilen tüm çalışmalar yüksek riskli hastalık grubuna ait çalışmalardır ve bu ümit vaat eden bulguların çok yüksek riskli hastalık grubunda değerlendirilmesi için çalışmalar ihtiyaç vardır. Ancak güncel pratikte diğer tedavilerin uygulanmadığı bu özel hasta grubunda alternatif olarak akla gelmesi uygun olacaktır.

### **c) Radyoterapi uygulaması**

Güncel rehberlerde, KİOMK tanısı alan hastalarda radyoterapinin önerisi bulunmamaktadır. Literatürde T1G3 hastalarda radikal radyoterapinin yapılması ile ilgili bir tane randomize çalışma mevcuttur. Harland ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada; yeni tanı almış, unifokal, CIS olmayan hastalar grup 1; multifokal ve/veya CIS bulunan hastaları grup 2 olarak ayrıldıktan sonra grup 1'e takip ya da radyoterapi; grup 2'ye ise intravezikal tedavi ya da radyoterapi uygulanmış. Yaklaşık 11 yıllık takip sürecinde grup 1'de 77 ve grup 2'de de 133 hasta değerlendirilmiştir. Bu hasta grubunda radyoterapinin progresyonsuz sağkalım süresine (HR 1,07; p=0,785), progresyonsuz sağkalıma (HR 0,35; p=0,133) ve genel sağkalıma (HR 1,32; p=0,193) etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Sonuç olarak radyoterapinin konservatif yöntemlere göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (21).

Wehrberger ve ark. ileri yaş (> 80 yaş) nedeniyle sistektomi uygulanamayan 71 hastanın (T2 hastalarda dahil) verilerini değerlendirmişlerdir. Bu hastalardan 29'una T1 evresinde olmasına rağmen radyoterapi uygulanmıştır. Bu hasta grubu için kansere spesifik ortalama sağkalım 58 ay olarak bildirilmiştir ve hastaların %73'ünde mesane fonksiyonları korunabilmiştir. T1 evresindeki hastalar, T2 evresindeki hastalara göre geride kalan yaşamlarının daha az bir kısmını hastanede geçirmişlerdir (%16'ya karşı %23). Bu çalışmanın sonucunda, düşük ASA skoruna sahip T1G3 hastaların mesane koruyucu yaklaşımla daha iyi seyrettiklerini belirtmiştir (22).

Benzer şekilde van Onna ve ark., soliter T1G3 ile T2 (5 cm'den küçük) patolojisi olan ve mesane koruyucu yaklaşım (eksternal radyo terapiyi takiben interstisyel iridium-192 tedavisi) uygulanan hastalarda, genel sağkalım oranlarını 5 yıl için %70, 10 yıl için %55 ve 15 yıl için %51 olarak bildirmişlerdir. Hastalığa özgü sağkalımı ise 5 yıl için %82, 10 yıl için %73 ve 15 yıl için %73 olarak bildirilmiş ve T1G3 hastaları içinde cerrahiye uygun olmayan hastalarda bu tedavi yaklaşımının bir seçenek



olduğunu belirtmişlerdir (23). Şu an için T1G3 hastalarda radyoterapi önerilen bir tedavi seçeneği değildir ve bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Çok Yüksek Riskli Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanselerinde Mesane Koruyucu Yaklaşım Sırasında Uygulanacak Takip

Mesane koruyucu yaklaşım uygulanan hastalarda, mesane içine uygulanan tedaviler kadar hayati olan diğer bir faktörde hastanın yakın ve uygun şekilde takip edilmesidir. Kasa invazif hastalığa ilerleme riski çok yüksek olan bu hasta grubunda takiplerdeki amaç, hastalık tekrarını ve ilerlemesini mümkün olan en erken zamanda tanımak ve hastayı radikal ve küratif tedaviler açısından tekrar değerlendirebilmektir (24).

Bu yüksek riskli hasta grubunda en önemli takip, tedavinin 3. ayında gerçekleştirilecek kontrol sistoskopisi bulgularıdır (25). Bu kontrol sistoskopisi öncesinde idrar sitolojisinin yollanmış olması ve işlem sırasında sonucunun bilinmesi önemlidir (26). Özellikle pozitif sitoloji varlığında sistoskopi sırasında gözle görülen herhangi bir hastalık saptanmasa da, ideal kontrol ve tanı açısından rastgele mesane biyopsilerinin, erkek hastalarda prostatik üretra biyopsilerinin alınması, eğer mevcutsa fotodinamik görüntü özelliği olan endoskopi sistemlerinin kullanılması ve üst üriner sistemin de değerlendirilmesi gereklidir. İlk 3. ay kontrol sistoskopisinde hastalık tekrarı ve ilerlemesi izlenmeyen hastalarda takip önerisi şu şekildedir:

- İlk 2 yılda her 3 ayda bir idrar sitolojisi ve kontrol sistoskopisinin tekrarlanması,
- Üçüncü ve 5. seneler arasında kontrol aralığının 6 aya çıkartılması ve
- Beşinci seneden sonra da hayat boyu senelik kontrollere devam edilmesi (27)
- Üst üriner sistemi değerlendirmek amacıyla da senelik bilgisayarlı tomografi ürografi ya da intra-venöz ürografi çekilmesi.

## Sonuç

Yüksek riskli KİOMK hastalarının içerisinde gerek hastalık gerekse de hasta kaynaklı nedenlerle daha kötü prognostik faktörleri olan bir grup mevcuttur. Son dönemlerde "çok yüksek riskli" olarak adlandırılan bu grup için erken radikal sistektomi şeklinde agresif bir yaklaşım, hastalığa özgü sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından başarıyı arttırmaktadır. Bu tedaviyi kabul etmeyen ya da yandaş hastalıkları nedeniyle radikal sistektomi uygulanamayan hastalarda mesane koruyucu olarak uygulanacak yaklaşımlar üzerinde bilgi birikimi kısıtlı olmasına karşın özellikle mesane içine uygulanan tedaviler umut verici sonuçlara sahiptir ve günlük pratikte değerli bir seçenek olarak düşünülmelidir.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

## Kaynaklar

1. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64:639-653.
2. Soloway MS. It is time to abandon the "superficial" in bladder cancer. *Eur Urol* 2007;52:1564-1565.
3. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57:60-70.

4. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-465; discussion 75-7.
5. Thomas F, Rosario DJ, Rubin N, et al. The long-term outcome of treated high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer: time to change treatment paradigm? *Cancer* 2012;118:5525-34.
6. van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60:493-500.
7. Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2006;97:1194-1198.
8. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guerin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol* 2015;67:74-82.
9. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol* 2012;62:118-125.
10. Brimo F, Wu C, Zeizafoun N, et al. Prognostic factors in T1 bladder urothelial carcinoma: the value of recording millimetric depth of invasion, diameter of invasive carcinoma, and muscularis mucosa invasion. *Hum Pathol* 2013;44:95-102.
11. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, et al. Improving Selection Criteria for Early Cystectomy in High-Grade T1 Bladder Cancer: A Meta-Analysis of 15,215 Patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015.
12. Raj GV, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007;177:1283-1286; discussion 6.
13. Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000;37:470-477.
14. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462-472.
15. Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002;89:671-680.
16. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005;174:86-91; discussion -2.
17. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56:247-256.
18. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008;53:709-719.
19. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60:81-93.
20. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurlioli A, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:43-51.

21. Harland SJ, Kynaston H, Grigor K, et al. A randomized trial of radical radiotherapy for the management of pT1G3 NXM0 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2007;178:807-813; discussion 13.
22. Wehrberger C, Berger I, Marszalek M, et al. Bladder preservation in octogenarians with invasive bladder cancer. *Urology* 2010;75:370-375.
23. van Onna IE, Oddens JR, Kok ET, et al. External beam radiation therapy followed by interstitial radiotherapy with iridium-192 for solitary bladder tumours: results of 111 treated patients. *European urology*. 2009;56:113-121.
24. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol* 2011;186:2158-2167.
25. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 2002;167:1634-1637.
26. van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol* 2010;183:76-80.
27. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012;62:290-302.
28. Amling CL. Diagnosis and management of superficial bladder cancer. *Curr Probl Cancer* 2001;25:219-278.
29. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164:680-684.
30. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011;60:423-430.



# Radikal Sistektomi ve Diversiyon Sonrası Yaşam Kalitesi

## Quality of Life after Radical Cystectomy and Diversion

Dr. Gökhan Toktaş, Dr. Emre Karabay

*Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

### Özet

Radikal sistektomi ve üriner diversiyon halen kasa invaziv mesane kanseri için altın standart tedavidir. Bu tedavinin standart olmayan kısmı ise yapılan diversiyondur. Çeşitli teknikler arasında son iki dekatta ortotopik mesane daha çok yapılır olmuştur. Diversiyon tipine karar vermekte en önemli etmen yaşam kalitesi olarak görülmektedir. Bu konuda yapılan araştırmalar çok sayıda olmasına rağmen standart olmaktan uzaktır. Bu çalışmalardan yapılacak genel bir çıkarsama diversiyonlar arası yaşam kalitesi farkı olmadığıdır. Son zamanlarda popüler olmaya başlayan robotik cerrahinin açık cerrahiye yaşam kalitesi açısından üstünlüğü yoktur. Bu derlemede diversiyon tipleri ve robotik cerrahi yaşam kalitesi üzerine etkisi ilgili literatür eşliğinde tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşam kalitesi, üriner diversiyon, mesane kanseri

### Summary

Radical cystectomy and urinary diversion is still a golden standard therapy for muscle invasive bladder cancer. Diversion is the non-standard part of this therapy. In the last two-decade orthotopic bladder is much more performed than various techniques. Quality of life seems to be the most important factor used for the decision type of diversion. Although there are so many studies about this issue they are far along to be standard. One can make reference from those studies is there is no difference in terms of quality of life among diversion types. In this review we discussed the affect of diversion types and robotic cystectomy on quality of life with literature.

**Key Words:** Quality of Life, urinary diversion, bladder cancer

### Giriş

Bardenheuer'in radikal sistektomi yapmasından bu yana neredeyse 130 yıl geçti. Buna rağmen halen hepimizin aklını kuralayan soru ise sistektominin yapılaş şekli değil, mesanenin yerine konan yapının işlevselliği ve hastanın buna uyumudur. Bir asrı geçkin yöntem halen de invaziv mesane kanserinin geçerli ve etkin ve herkes tarafından kabul edilmiş olan tedavi metodudur. Ama etkin olan bu tedavinin hastanın yaşamında cinsel, sosyal ve üriner birçok değişikliğe ve bunun da yaşam kalitesinde değişime yol açtığı hiç bir zaman unutulmamalıdır (1,2,3). Bu yazıda biz de bu hastaların yaşam kalitelerindeki değişimi, sürecini ve kullanılan metotları ve bunların bize nasıl yol gösterebileceğini derlemeye çalıştık.

Mesane kanseri halen ABD'de görülme sıklığı açısından erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise sekizinci sırada gelmektedir (4). Ülkemiz için ise ülke bazında veri verememekle birlikte erkekler için en sık görülen kanserlerden ve tüm kanserler içinde de yaygın denilebileceği yapılmış araştırmadan söylenebilir (5). İlk tanı anında mesane kanserlerinin yaklaşık %25'i kasa invaziv olup tedavi edilmedikleri takdirde bunların %85'inin hastalık nedeni ile öleceği bilinmektedir (6). Bu hastalar için de standart altın tedavi radikal sistektomidir. Sistektomi sonrası hastanede yatarken veya ilk bir ay içerisinde cerrahi komplikasyon %20-57 hastada olmaktadır (7). Tüm bunlar göz önüne alınarak yapılan hesaplamalara göre, ABD için ve bir ölçüde de ülkemiz için de

çıkarsama yapılabilecek toplam tedavi harcaması açısından tanıdan ölüme, hasta başına en pahalı olan kanser tedavisidir (8). Hem sosyoekonomik açıdan hem de hastanın yaşamında oluşturduğu büyük değişiklikler açısından, özellikle sistektomi sonrası yapılan diversiyon çeşidinin yaşam kalitesine etkisi tedavi seçimi açısından yaşam kalitesini temel almaktadır ve olması da gerekmektedir. Yaşam kalitesi konusundaki araştırmalar son 25 yılda yoğunlaşmış olup, günümüzde neredeyse tüm klinik araştırmalarda ana veya yan belirleyici unsur olarak yer almıştır.

### Yaşam Kalitesinin Tarihçesi

Yaşam kalitesinin ilk bilimsel tarifi aslında 20. yüzyılın ilk yarısındaki ABD'deki büyük kriz olarak adlandırılan sosyoekonomik çöküşe dayanır. 1937 yılında açlık sınırında yaşamak zorunda kalan New York şehri yaşayanları için belediyenin sosyal yardım kuruluşu hasta insanlar arasında ayırım yapabilmek için hastaları ilk olarak bir sınıflandırmaya tabi tutmuştur. Daha sonra New York Health Association (NHA) kalp hastalarını sınıflandırmak için günümüzde de hala kullanılan sınıflandırmayı geliştirmiştir. İkinci Dünya Savaşında yaralanan askerlerin durumunu tarif etmek için PULSES sınıflandırılması kullanılmaya başlanmıştır. Bu sınıflandırmada ilk defa ürolojik hastalıkların da tarifi yapıldığı için üroloji açısından önemlidir. Savaş sonrası gene günümüzde de kullanılan David Karnofsky tarafından bulunan ve aslında yaşam kalitesinin tarifinin temeli sayılabilecek ölçüt geliştirilmiştir.

Yaşam kalitesi teriminin ilk kullanıldığı makale 1966 yılında hemodiyaliz hastaları hakkında yayınlanmıştır (9). Gene aynı yılda ilk defa yaşam kalitesi hakkında yapılan ve meme kanserli hastaları hedefleyen bir çalışma yayımlanmıştır. Gene ilk defa sadece yaşam kalitesi hakkında yazı kabul eden bir dergi "Social Indicators Research" 1974 yılında yayımlanmaya başlamıştır. Yaşam kalitesi sübjektif ve karmaşık bir kavramdır. Günümüzde artık kabul gören bunun fiziksel, fonksiyonel, fizyolojik ve sosyal sağlıktan oluşan çok boyutlu bir kavram olduğudur. Bu kavramın içine çok açık olarak yaşama bağlılık, ağrı, anksiyete, depresyon ve diğer davranışsal fonksiyonların da katılması kabul görmektedir.

## Yaşam Kalitesi Tanımı

Otuz yıldır klinik araştırmaların ana konusu veya yan unsuru olarak görülen bu kavram artık çoğu araştırmacılar açısından anahtar rol olarak kabul edilmektedir. Buna rağmen kavram olarak halen tartışmalıdır ve anlamı üzerinde bir fikir birliği oluşmamıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından "Kişinin sosyokültürel kavramlar bağlamında, amaçları, umutları, endişeleri ve standartları açısından yaşam içinde kendini algılaması" olarak tarif edilmektedir (10). Bu tariften yola çıkarsak yaşam kalitesini kişinin sadece fiziksel sağlığı değil, fizyolojisi, psikolojik durumu, toplumsal ilişkileri ve çevresel faktörler, toplumsal ve dinsel dogmaları da etkileyebilmektedir. Tüm bu etkenler yüzünden klinik olarak uygun kullanımlı ve doğru ölçen modüllerin geliştirilmesine çalışılmaktadır (11). Bu modeller oluşturulurken en büyük sorun sağlık ve sağlık dışı etmenlerin hangilerinin dahil edilip hangilerinin dışlanacağıdır. Dolayısı ile modeller sağlığa değil hastalığa ve hatta o hastalığın alt modüllerine göre geliştirilmelidir (12).

## İnvaziv Mesane Kanseri Yaşam Kalitesi Ölçümü

Temelde doğru bir ölçüm yapabilmek için araştırmacı kullanılan yöntemlere aşina olmalı, yöntem valide edilmiş, güvenilir, duyarlı olmalıdır. Daha evvel de bahsettiğimiz gibi hastalığın alt modüllerine yani özellikle invaziv mesane kanserine yönelik ölçütler de kullanılmalıdır. Literatür incelenecek olursa, genelde kullanılan ölçütler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tüm bu kullanılan ölçüt çeşitliliğinin yanı sıra araştırmaları etkileyebilecek diğer bir faktör de nasıl yapıldığıdır. Bunlar yüz yüze, telefon veya internet aracılığı ile, bir kişinin yardımı ile veya direkt kedisinin yalnız cevapladığı şeklinde olabilir. Bunların her biri de değişik saptırıcı sonuçlara yol açabilmektedir (13). Bir başka kısıtlayıcı faktör de tüm bu ölçütlerde var olan soruların genel sağlık, sosyal durum, mental durum, ağrı gibi bir çok alt faktöre yönelik olmasıdır. Sorgulamalar değerlendirilirken hasta

için öne çıkan unsurlar araştırmacı için önemli bulunmayabilir. Bu da yorumda tarafsızlığı bir ölçüde bozabilmektedir (14). Bir diğer faktör de ölçümün ne zaman yapılması gerektiğidir. Kulaksızoğlu ve ark. diversiyon sonrası erken dönemde yapılması yerine birinci yıldan sonra yapılmasının, hastaların yeni durumlarına daha iyi adapte olmaları nedeniyle daha doğru sonuç verdiğini belirtmişlerdir (15). Bunu yanı sıra değerlendirmenin kimin tarafından yapıldığı da sonuçları etkileyebilmektedir. Mansson ve ark. diversiyon sonrası yapılan yaşam kalitesi ölçümlerinin üçüncü bir şahısça değerlendirildiği takdirde çok daha değişik sonuçlar alınabileceği belirtilmiştir (16). Literatürde yapılmış olan diversiyonlar arası yaşam kalitesinin karşılaştırıldığı bir çok araştırmada bir çok kısıtlayıcı faktör görülmektedir. Bunlar; baz ölçümün olmaması, zaman içinde aynı deneklerde tekrar ölçümlerin yapılmaması, valide edilmemiş sorgulamaların kullanılması ve kanser spesifik sorgulamaların eksik olması gibi unsurlardır (17). Birde işin doğası gereği bu tür araştırmalarda prospektif randomize çalışma yapmanın imkansızlığıdır. Zaten literatürde örneği de yoktur.

## Diversiyonlar Arası Yaşam Kalitesi Farklılıkları

Son yıllarda giderek artan sayıda ortotopik mesane ameliyatı yapılmakta ise de genelde literatüre bakılacak olunursa ileal kondüitin sistektomi sonrası halen en yaygın diversiyon metodu olduğu görülecektir. Bu yüzden de yapılan yayınların çoğu diğer metotların daha evvel bir standart olarak kabul gören ileal kondüit ile karşılaştırılarak yapıldığı görülecektir. Bu yayınların bazıları Tablo 2'de gösterilmiştir.

İnvaziv mesane kanserinde tedavide altın standart radikal sistektomidir ve bu konuda literatür veya kılavuzlarda bir tartışma bulunmamaktadır. Esas üzerinde tartışılan ise sistektomi sonrası yapılacak üriner diversiyonun ne olacağıdır. Bu konuda hasta ve cerraha bağlı bir çok faktör rol oynamakta ise de en önemli karar vericilerden biri de yaşam kalitesidir ve olmalıdır da. Zaten literatürde de mesane kanseri üzerine yapılmış yaşam kalitesi yayınlarının çok büyük kısmı buna yöneliktir. Biz de bu derlemede özellikle diversiyonlar arası yaşam kalitesi farkını ortaya koymaya çalışan çalışmaları gözden geçirmeye çalıştık. Günümüzde diversiyonlar temelde üç çeşit anatomik yapıya dayanmaktadır. Bunlar kondüitler, kutaneöz kontinan diversiyonlar ve ortotopik mesanelerdir. Son yıllarda ortotopik mesane ameliyatları sayıca artmışsa da halen tüm dünyada mesane kanseri için yapılan diversiyonların büyük kısmında kondüitler içinde altın standart olarak kabul edilen ileal kondüit kullanılmaktadır (33). Dolayısı ile yaşam kalitesi araştırmalarının çoğu ileal kondüit ile diğer teknikler karşılaştırılarak yapılmıştır. Aslında ileal kondüit ile yapılan ilk yaşam kalitesi çalışmaları stomanın getirdiği akıntı, görünüm problemleri, deri sıkıntıları

Tablo 1. Mesane kanserinde çok kullanılan ölçütler

Genel Sağlığa Yönelik	Kanser Spesifik	Mesane Kanseriye Spesifik
BDI (Beck Depresyon skalası)	Fact-G (Genel kanser tedavisi fonksiyonel değerlendirimi)	EORTC-BLM30 (Avrupa kanser araştırma ve tedavi derneği yaşam kalitesi sorgusu-İnvaziv mesane kanserine yönelik)
HADS (Hastane anksiyete ve depresyon skalası)	EORTC-QLQ-C30 (Avrupa kanser araştırma ve tedavi derneği yaşam kalitesi sorgusu)	FACT-BL (Genel kanser tedavisi fonksiyonel değerlendirimi-mesane kanserine yönelik)
SF-36 (Kısa Form) 36		BCI (Mesane kanseri indeksi)
SIP (Hastalık etki profili)		

ve cinsel problemler gibi konulara yönelik raporlamalar halinde yayınlanmıştır (2,34,35,36,37,38,39,40,41). Bu çalışmalarda stomaya uyum ve kabullenme gibi konulara yoğunlaşarak retrospektif olarak yaşam kalitesi ortaya konmaya çalışılmıştır. Genelde stomanın kendisine uyum sağlanabildiği söylenmiş ama seksüel problemler ve idrar akıntısının hastalarda ruhsal ve genel iyilik halinde kötüleşme yaptığı saptanmıştır.

## İleal Kondüit ve Kutaneöz Kontinan Diversiyon

Bu çalışmalar genellikle daha eski tarihli ve kesitsel çalışmalardır. Bunlarda genelde valide edilmemiş yöntemler kullanılmıştır. Ameliyat sonrası bir yıl boyunca izlenen hastaların olduğu

prospektif bir çalışmada valide edilmiş yöntemler kullanıldığı için değerlidir. Bu çalışmada hastaların dörtte üçü, uygulanmış olan yöntemi, seçenekleri olsa tekrar tercih edeceklerini ve özellikle idrar akıntısının yaşam kalitesini bozduğunu bildirmişlerdir (42). Aynı çalışma dört yıl sonra daha fazla hasta sayısı ile tekrar yayınlanmış, geçen zaman içinde fiziksel adaptasyonun biraz daha iyileştiği ama tıpkı ilk çalışmada olduğu gibi her iki yöntem arasında yaşam kalitesi açısından fark olmadığı bir kez daha irdelenmiştir (43). Boyd'un yaptığı bir çalışmada Beck Depresyon Ölçeği kullanılarak ileal kondüit ve kock poş karşılaştırılmıştır (1). Burada hastaların ruhsal, fiziksel ve sosyal olarak diversiyonlarına iyi adapte oldukları ve genelde memnun

**Tablo 2. Literatürdeki bazı karşılaştırmalı yayınlar ve sonuçları**

	Hasta sayısı	Diversiyon tipi	Kullanılan değerlendirme formu	Sonuç
Kulaksızoğlu (15)	68	17 (ortotopik mesane) 51 (ilealkondüit)	EORTC Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-30C)	İki yöntem arasında fark yok
Gerharz (10)	390	64 (kontinan kutaneöz rezervuar) 326 (ilealkondüit)	Kendi geliştirdikleri sorgulama formu	Kontinan kutaneöz rezervuar stomayla ilgili bölümlerde daha iyi, genel olarak fark yok
Protogerou (18)	108	50 (ortotopik mesane) 58 (ilealkonuit)	EORTC-QLQ-30C ve kendi geliştirdikleri sorgulama formu	Yaşam kalitesi üzerine diversiyon tipinin etkisi yok
Bjerre (19)	67	38 (ortotopik mesane) 29 (ileal kondüit)	Kendi geliştirdikleri sorgulama formu	İdrar kaçacağı ileal kondüitlilerde daha sık, genel olarak hayat kalitesi açısından fark yok
McGuire (20)	92	38 (ortotopik mesane) 16 (kontinan kutaneöz rezervuar) 38 (ilealkondüit)	SF-36	Yöntemler arasında genel olarak fark yok
Okada (21)	137	74 (kontinan kutaneöz rezervuar) 63 (ilealkondüit)	Kendi geliştirdikleri sorgulama formu	Kontinan kutaneöz rezervuarda daha iyi hayat kalitesi
Erber (22)	57	24 (ortotopik mesane) 23 (ilealkondüit)	EORTC-QLQ-30C ve BLM 30	QLQ-C30'da ortotopik mesane daha iyi BLM 30 fark yok
Hobisch (23)	102	69 (ortotopik mesane) 33 (ilealkondüit)	EORTC-QLQ-30C ve kendi geliştirdikleri sorgulama formu	Ortotopik mesanede daha iyi hayat kalitesi
Fujisawa (24)	56	36 (ortotopik mesane) 20 (ilealkondüit)	SF-36	Fark yok
Hara (25)	85	48 (ortotopik mesane) 37 (ilealkondüit)	SF-36	Fark yok
Babaian (26)	110	İleal kondüit	Kendi geliştirdikleri sorgulama formu	Fark yok
Kitamura (27)	79	21 (ortotopik mesane) 36 (ilealkondüit) 33 (kutaneöz kontinandiversiyon)	EORTC-QLQ-30C	Fark yok
Henningsohn (28)	248	101 (ortotopik mesane) 147 (kontrol)	Kendi geliştirdikleri sorgulama formu	Ortotopik mesaneli hastalarda hayat kalitesinde düşüş
Dutta (29)	72	49 (ortotopik mesane) 23 (ileal kondüit)	SF-36 ve FACT-G	Ortotopik mesanede ileal kondüite göre marjinal avantajlar
Joniau (30)	58	Ortotopik mesane	EORTC-QLQ-30C	Fark yok
Mottet (31)	877	139 (ortotopik mesane) 738 (ileal kondüit)	Kendi geliştirdikleri sorgulama formu	Yaşam kalitesi her iki grupta etkileniyor ancak sonra kabulleniyorlar
Autorino (32)	79	35 (ortotopik mesane) 44 (ileal kondüit)	SF-36	Fark yok



oldukları bildirilmiştir. İleal loop grubunda vücut imajı ise en problemlili nokta olarak çıkmıştır. İlginç olarak hasta grubunda ileal loopdan kock poşa değişim yapılan hasta grubunda ise memnuniyet en yüksek olarak bildirilmiştir. Bjerre ve Gerharz'ın yaptığı çalışmalarda da benzer şekilde genel memnuniyetin her iki grupta farklı olmadığını söylemişler (19,44). Bjerre ise idrar akıntısının en can sıkıcı mesele olduğu ve bu yüzden de kontinan diversiyonun daha iyi yaşam kalitesi sağladığı sonucuna vardıklarını bildirilmiştir. Gerharz'ın çalışmasında da toplam yaşam kalitesi skorunda benzer sonuçlara ilaveten tüm stoma sorunları gözetilecek olursa kontinan diversiyon grubunun daha iyi olduğu ve ek olarak öz değerlendirimlerinin daha yerinde olduğu söylenmiştir (44). Yani bu tip hasta gruplarında hali hazır durumlarından genel olarak memnun oldukları, ileal kondüitli hastaların en fazla idrar akıntısından şikayetçi oldukları ve bu yüzden de vücut imajlarının ve cinsel yaşamlarının bozulduğu söylenebilir.

### İleal Kondüit ve Ortotopik Diversiyon

Bu iki grup arasında yapılmış daha fazla çalışma olup, özellikle son yıllarda ortotopik diversiyonların daha fazla yapılması nedeniyle özellikle konu üzerine yoğunlaşmıştır.

2014 yılında yayınlanan bir derlemeye göre bu konuda halen yapılan yayınların sayısı 48 olup toplam 4522 hastayı kapsamaktadır (45). Valide olmayan ölçeklerle yapılan çalışmalar hariç tutulduğunda toplam 2285 hasta içeren 21 çalışma metaanalize alınmıştır. En sık kullanılan ölçekler SF-36, EORTC QLQ-C30 ve FACT BL olmuş. Bu çalışmaların içinden 16 tanesinde yöntemler arasında fark olmadığı, 4 tanesinde ortotopik bir tanesinde ise ileal kondüitin daha iyi yaşam kalitesi sağladığı bildirilmiştir. Derlemenin sonucunda ortotopik mesanenin daha iyi yaşam kalitesi sağladığı bildirilmiş ise de, bu sonucun daha çok bu hasta grubunun genel durumu daha iyi ve daha genç hastalardan oluştuğu ve bu yüzden bu sonuca dikkatli yaklaşılması gerektiği özellikle vurgulanmıştır. Ayrıca ek olarak daha iyi yaşam kalitesi sağlamanın asla onkolojik prensiplerden taviz vermemesi gerektiği ve her iki yaklaşım arasında iyi bir denge kurulması gerektiği bildirilmiştir. Bu çalışmaların bazılarını irdeleyecek olursak; Mansson ve ark. ortotopik mesane ameliyatlarında sosyo-kültürel durumun çok önemli bir rol oynadığı sonucuna varmışlardır (46). Kitamura ve ark. ise her iki grupta benzer genel memnuniyet olduğunu ve hastaların yeni duruma giderek adapte olduklarını belirtmişlerdi (27). Smani ve ark. yaptığı çalışmada ise hastalarla birebir yapılan görüşmelerde vücut görünümünün seçilecek diversiyon tipinde hasta için önemli olmadığını bulmuşlardı (47). Otuz üç ileal kondüit ve 69 ortotopik mesane hastası ile yapılan başka bir çalışmada ise yaşam kalitesinin ortotopik grupta daha iyi olduğu bildirilmiştir (23). Erber ve ark. göre cerrahi teknik ve onkolojik olarak uygun olgularda daha üstün yaşam kalitesi sağlamanın nedeni ile ortotopik mesane seçiminin daha doğru olduğunu söylemişlerdir (22). Dutta ve Philip ve ark. yaptıkları iki ayrı çalışmada özellikle genç ve genel sağlıkları iyi olan hastalara yapılan ortotopik mesane ile daha iyi yaşam kalitesi sağlandığını belirtmişlerdi (29,48). Bunların içinde sadece Gilbert idrar akıntısının hastalarda sıkıntı yaratabileceğini söylemiştir (49). Hedgepeth ve ark. yaptığı ve 8 sene gibi uzun takip içeren çalışmada başlangıçta her iki grupta da vücut imajının kötüleştiği ama zaman içinde ileal kondüit hastalarının

daha erken toparlandıkları bildirilmiştir (50). Yüz altmış dört hastalık geniş bir başka çalışmada bulunan fiziksel ve ruhsal iyi uyumun daha çok ortotopik mesane için yapılan hasta seçimine bağlı olduğu belirtilmiştir (51). Yani sonuçta ortotopik mesane yaşam kalitesi daha iyi olmakla birlikte bunun daha çok hasta seçimi ile ilgili olduğu ve tüm bu hasta grubunda en önemli ve göz ardı edilmemesi gereken problemin ise idrar akıntısı olduğu anlaşılmaktadır.

### Ortotopik Mesane ve Kutaneöz Kontinan Diversiyon

Bu hasta grupları ile yapılmış olan çalışmalar sayıca sınırlıdır. Retrospektif yapılmış olan 3 çalışmada yaşam kaliteleri arası fark bulunmamıştır (52,53,54). Weijerman'ın 56 hastada 3 değişik diversiyon tekniği ile yaptığı çalışmada genelde benign hastalığı olan olgular kullanılmış. Bunlarda daha çok işeme ve inkontinansa yönelik sorgulama yapılmış ve fark olmadığı saptanmış (54). Sullivan'ın yaptığı 55 hastalık çalışmada sadece 10 hastaya kutaneöz diversiyon uygulanmış ve heriki grupta farklı olmayana ve oldukça iyi yaşam kalitesi bildirilmiştir (53). Mansson'un yaptığı nispeten daha yeni çalışmada FACT-BL ve hastane depresyon skalası kullanılmış ve fark bulunmamıştır (55). Bu çalışmada kutaneöz diversiyon kolunda özellikle idrar akıntısı ve idrar boşaltımı konusunda ortotopik mesaneye göre daha sorunsuz bir gidiş gözlenmiştir. Karşıt olarak da üretra korunduğu için ortotopik mesane kolunda seksüel yaşam kalitesi daha üstün çıkmıştır.

### İleal Kondüit, Ortotopik Diversiyon ve Kutaneöz Diversiyonların Kombine Karşılaştırılması

Bu konuda prospektif yapılmış sadece iki çalışma vardır (56,57). İlkinde ameliyat öncesi hastanın psikososyal yönden hazırlanmasının yaşam kalitesine etkisi araştırılmış ve fark etmediği söylenmiştir (57). Beş yıl takip edilmiş hastalardan meydana gelen diğer grup hastalarda uyum sorunları irdelenmiş ve diversiyon tekniğinden bağımsız olarak stoma ve idrar problemleri gözlenmiş (56). Özellikle ortotopik grupta başlangıçta öz saygıda azalma görülse de 5 yılın sonunda gruplar arası farkın kalktığı ve hastaların durumlarını kabullendikleri gözlenmiş. Hart, McGuire ve Henningsohn'un yaptığı retrospektif çalışmalar da bu bölümde bahsedilebilecek çalışmalardır (20,28,58). Hart 4 ayrı ölçekle mektup yoluyla yaptığı çalışmada gruplar arası fark bulmamıştır (58). McGuire ise SF36 ile yapılan çalışmasında kondüit hastalarının özellikle ruhsal sorunlar geliştirdikleri, ortotopik mesane için ise normal toplumdaki farklı olmadıkları bulmuştur (20). Henningsohn ise diversiyonlu hastaları radikal radyoterapi yapılan hastalarla karşılaştırmış ve diversiyonlar arası yaşam kalitesi farklarının nedenlerinin değişken olduğunu bildirmiştir (28).

### Robotik Sistektomi ve Üriner Diversiyonda Yaşam Kalitesi

Son yıllarda giderek yaygınlaşan robotik cerrahi tekniği mesane kanseri tedavisine de girmiştir. Bunun ardından gene diversiyonlar arası yaşam kalitesi farkı araştırıldığı gibi bu sefer de robotik ve açık cerrahi teknikleri arasında yaşam kalitesi farkını araştıran çalışmalar literatüre dahil olmaya başlamıştır. Bu konuda ilk sayılabilecek çalışma Yuh ve ark.'nın çalışmasıdır.

Kısa takipli, karşılaştırılmalı olmayan bu çalışmada iki ayrı ölçek kullanılmış ve sonuçta önce 1. ayda düşen ve 6. ayda tekrar ameliyat öncesi durumuna gelen yaşam kalitesi saptanmıştır (59). Messer ve ark. yaptığı prospektif randomize çalışmada ise robotik ve açık cerrahi karşılatılmıştır (60). Yirmişer kişilik iki gruba ayrılan hastalara Therapy-Vanderbilt Cystectomy Index sorgulaması ve HRQoL uygulanmıştır. Sonuçta ana alanlar arası fark bulunmazken, 3. ayda her iki grupta ameliyat öncesi düzeylere dönen ve 6. ayda çok az robotik cerrahi lehine yaşam kalitesi düzeyleri saptanmıştır. Aboumohamed ve ark. yaptığı 182 kişilik retrospektif çalışmada gene açık ve robotik cerrahi karşılaştırılmış. Sonuçta diversiyon tipinin yaşam kalitesini etkilemediği ve her iki teknik arasında yaşam kalitesi açısından bir fark olmadığı söylenmiştir (61).

Radikal sistektomi sonrası yaşam kalitesi bir çok faktöre bağlı ve araştırılmasının belli bir standarda oturtulması güç bir konudur. Bu konuda literatürde yapılmış bir çok çalışma olmasına rağmen çok azu prospektif ve randomizedir. Sistektomi sonrası yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktör diversiyon tipi olması beklenilirken çoğu çalışma bunun öyle olmadığını söylemektedir. Önemli olan diversiyon tipini seçerken hasta, cerrah ve kliniğin özelliklerini göz önünde bulundurmaktır. Yaşam kalitesi üzerinde diversiyon tipinden ziyade özellikle idrar akıntısı ve vücut imajının etkisi olduğu görülmektedir. Yaşam kalitesi ölçümleri ameliyattan sonra genelde 1. yıldan sonra durağanlaştığı için uzun takipli olmalıdır. Robotik veya açık cerrahi açısından yaşam kalitesi farkı halihazırda gösterilememiştir. Yaşam kalitesi araştırmaları mutlaka valide edilmiş ölçeklerle, prospektif ve en az bir yılı bulan takipli çalışmalarla yerine getirilmelidir.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

## Kaynaklar

1. Boyd SD, Feinberg SM, Skinner DG, et al. Quality of life survey of urinary diversion patients: comparison of ileal conduits versus continent Kock ileal reservoirs. *J Urol* 1987;138:1386-1389.
2. Nordstrom GM, Nyman CR. Male and female sexual function and activity following ileal conduit urinary diversion. *Br J Urol* 1992;70:33-39.
3. Schover LR, Evans R, von Eschenbach AC. Sexual rehabilitation and male radical cystectomy. *J Urol* 1986;136:1015-1017.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-130.
5. Zorlu F, Eser SY. İzmir ilinde ürogenital kanser insidans hızları. *Üroonkoloji Bülteni* 2004;1:2-9.
6. Cem. A, Bülent ÖM. Sistektomi sonrası yaşam kalitesi ne zaman ölçülmelidir? *Üroonkoloji Bülteni* 2010;1:57-60.
7. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55:164-174.
8. Riley GF, Potosky AL, Lubitz JD, et al. Medicare payments from diagnosis to death for elderly cancer patients by stage at diagnosis. *Med Care* 1995;33:828-841.
9. Elkinton JR. Medicine and the quality of life. *Ann Intern Med* 1966;64:711-714.
10. Gerharz EW, Mansson A, Mansson W. Quality of life in patients with bladder cancer. *Urol Oncol* 2005;23:201-207.
11. Koller M, Lorenz W. Quality of life: a deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 2002;95:481-488.
12. Aaronson NK. Quality of life: what is it? How should it be measured? *Oncology (Williston Park)* 1988;2:69-76, 64.
13. Cookson MS, Dutta SC, Chang SS, et al. Health related quality of life in patients treated with radical cystectomy and urinary diversion for urothelial carcinoma of the bladder: development and validation of a new disease specific questionnaire. *J Urol* 2003;170:1926-1930.
14. Aaronson N, Alonso J, Burnam A, et al. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual Life Res* 2002;11:193-205.
15. Kulaksizoglu H, Toktas G, Kulaksizoglu IB, et al. When should quality of life be measured after radical cystectomy? *Eur Urol* 2002;42:350-355.
16. Mansson A, Henningsohn L, Steineck G, et al. Neutral third party versus treating institution for evaluating quality of life after radical cystectomy. *Eur Urol* 2004;46:195-199.
17. 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.
18. Protogerou V, Moschou M, Antoniou N, et al. Modified S-pouch neobladder vs ileal conduit and a matched control population: a quality-of-life survey. *BJU Int* 2004;94:350-354.
19. Bjerre BD, Johansen C, Steven K. Health-related quality of life after urinary diversion: continent diversion with the Kock pouch compared with ileal conduit. A questionnaire study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994;157:113-118.
20. McGuire MS, Grimaldi G, Grotas J, et al. The type of urinary diversion after radical cystectomy significantly impacts on the patient's quality of life. *Ann Surg Oncol* 2000;7:4-8.
21. Okada Y, Oishi K, Shichiri Y, et al. Quality of life survey of urinary diversion patients: comparison of continent urinary diversion versus ileal conduit. *Int J Urol* 1997;4:26-31.
22. Erber B, Schrader M, Miller K, et al. Morbidity and Quality of Life in Bladder Cancer Patients following Cystectomy and Urinary Diversion: A Single-Institution Comparison of Ileal Conduit versus Orthotopic Neobladder. *ISRN Urol* 2012;2012:342796.
23. Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, et al. Quality of life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. *World J Urol* 2000;18:338-344.
24. Fujisawa M, Isotani S, Gotoh A, et al. Health-related quality of life with orthotopic neobladder versus ileal conduit according to the SF-36 survey. *Urology* 2000;55:862-865.
25. Hara I, Miyake H, Hara S, et al. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer: a comparison of ileal conduit and orthotopic bladder replacement. *BJU Int* 2002;89:10-13.
26. Babaian RJ, Smith DB. Effect of ileal conduit on patients' activities following radical cystectomy. *Urology* 1991;37:33-35.
27. Kitamura H, Miyao N, Yanase M, et al. Quality of life in patients having an ileal conduit, continent reservoir or orthotopic neobladder after cystectomy for bladder carcinoma. *Int J Urol* 1999;6:393-399.
28. Henningsohn L, Wijkstrom H, Steven K, et al. Relative importance of sources of symptom-induced distress in urinary bladder cancer survivors. *Eur Urol* 2003;43:651-662.
29. Dutta SC, Chang SC, Coffey CS, et al. Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. *J Urol* 2002;168:164-167.
30. Joniau S, Benijts J, Van Kampen M, et al. Clinical experience with the N-shaped ileal neobladder: assessment of complications, voiding patterns, and quality of life in our series of 58 patients. *Eur Urol* 2005;47:666-672; discussion 72-3.
31. Mottet N, Castagnola C, Rischmann P, et al. [Quality of life after cystectomy: French national survey conducted by the French Association of Urology (AFU), the French Federation of Stoma Patients (FSF) and the French Association of Enterostomy Patients (AFET) in patients with ileal conduit urinary diversion or orthotopic neobladder]. *Prog Urol* 2008;18:292-298.

32. Autorino R, Quarto G, Di Lorenzo G, et al. Health related quality of life after radical cystectomy: comparison of ileal conduit to continent orthotopic neobladder. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:858-864.
33. 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.
34. Chadwick DJ, Stower MJ. Life with urostomy. *Br J Urol* 1990;65:189-191.
35. Forster C, Rufenacht R, Varga L, et al. [Psychosocial adaptation with an artificial intestinal outlet]. *Schweiz Med Wochenschr* 1985;115:987-993.
36. Fossa SD, Reitan JB, Ous S, et al. Life with an ileal conduit in cystectomized bladder cancer patients: expectations and experience. *Scand J Urol Nephrol* 1987;21:97-101.
37. Jones MA, Breckman B, Hendry WF. Life with an ileal conduit: results of questionnaire surveys of patients and urological surgeons. *Br J Urol* 1980;52:21-25.
38. Klusmann R, Arnold G, Schewe S. [Life after urostomy. A retrospective study]. *Urologe A* 1989;28:209-212.
39. Mommsen S, Jakobsen A, Sell A. Quality of life in patients with advanced bladder cancer. A randomized study comparing cystectomy and irradiation--the Danish Bladder Cancer Study Group (DAVECA protocol 8201). *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1989;125:115-120.
40. Nordstrom G, Nyman CR, Theorell T. Psychosocial adjustment and general state of health in patients with ileal conduit urinary diversion. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26:139-147.
41. Studer U, Furger P. [Psycho-social reintegration of the urostoma patient]. *Schweiz Med Wochenschr* 1981;111:1834-1839.
42. Hardt J, Filipas D, Hohenfellner R, et al. Quality of life in patients with bladder carcinoma after cystectomy: first results of a prospective study. *Qual Life Res* 2000;9:1-12.
43. Hardt J, Petrak F, Filipas D, et al. Adaptation to life after surgical removal of the bladder--an application of graphical Markov models for analysing longitudinal data. *Stat Med* 2004;23:649-666.
44. Gerharz EW, Weingartner K, Dopatka T, et al. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: results of a retrospective interdisciplinary study. *J Urol* 1997;158:778-785.
45. Ali AS, Hayes MC, Birch B, et al. Health related quality of life (HRQoL) after cystectomy: Comparison between orthotopic neobladder and ileal conduit diversion. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:295-299.
46. Mansson A, Al Amin M, Malmstrom PU, et al. Patient-assessed outcomes in Swedish and Egyptian men undergoing radical cystectomy and orthotopic bladder substitution--a prospective comparative study. *Urology* 2007;70:1086-1090.
47. Somani BK, Gimlin D, Fayers P, et al. Quality of life and body image for bladder cancer patients undergoing radical cystectomy and urinary diversion--a prospective cohort study with a systematic review of literature. *Urology* 2009;74:1138-1143.
48. Philip J, Manikandan R, Venugopal S, et al. Orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion after cystectomy--a quality-of-life based comparison. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:565-569.
49. Gilbert SM, Wood DP, Dunn RL, et al. Measuring health-related quality of life outcomes in bladder cancer patients using the Bladder Cancer Index (BCI). *Cancer* 2007;109:1756-1762.
50. Hedgepeth RC, Gilbert SM, He C, et al. Body image and bladder cancer specific quality of life in patients with ileal conduit and neobladder urinary diversions. *Urology* 2010;76:671-675.
51. Singh V, Yadav R, Sinha RJ, et al. Prospective comparison of quality-of-life outcomes between ileal conduit urinary diversion and orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: a statistical model. *BJU Int* 2014;113:726-732.
52. Mansson E, Liliemark E, Soderhall S, et al. Real-time quantitative PCR assays for deoxycytidine kinase, deoxyguanosine kinase and 5'-nucleotidase mRNA measurement in cell lines and in patients with leukemia. *Leukemia* 2002;16:386-392.
53. Sullivan LD, Chow VD, Ko DS, et al. An evaluation of quality of life in patients with continent urinary diversions after cystectomy. *Br J Urol* 1998;81:699-704.
54. Weijerman PC, Schurmans JR, Hop WC, et al. Morbidity and quality of life in patients with orthotopic and heterotopic continent urinary diversion. *Urology* 1998;51:51-56.
55. Mansson A, Davidsson T, Hunt S, et al. The quality of life in men after radical cystectomy with a continent cutaneous diversion or orthotopic bladder substitution: is there a difference? *BJU Int* 2002;90:386-390.
56. Mansson A, Christensson P, Johnson G, et al. Can preoperative psychological defensive strategies, mood and type of lower urinary tract reconstruction predict psychosocial adjustment after cystectomy in patients with bladder cancer? *Br J Urol* 1998;82:348-356.
57. Mansson A, Colleen S, Hermeren G, et al. Which patients will benefit from psychosocial intervention after cystectomy for bladder cancer? *Br J Urol* 1997;80:50-57.
58. Hart S, Skinner EC, Meyerowitz BE, et al. Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in patients with an ileal conduit, cutaneous or urethral kock pouch. *J Urol* 1999;162:77-81.
59. Yuh B, Butt Z, Fazili A, et al. Short-term quality-of-life assessed after robot-assisted radical cystectomy: a prospective analysis. *BJU Int* 2009;103:800-804.
60. Messer JC, Punnen S, Fitzgerald J, et al. Health-related quality of life from a prospective randomised clinical trial of robot-assisted laparoscopic vs open radical cystectomy. *BJU Int* 2014;114:896-902.
61. Aboumohamed AA, Guru KA. Robot-assisted radical prostatectomy: getting your ducks in a row! *BJU Int* 2013;111:528-529.



# Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinin Tedavisinde Nanopartiküllerin Rolü

## Role of Nanoparticles in the Treatment of Noninvasive Bladder Cancer

Dr. Erem Bilensoy<sup>1</sup>, Uzm. Ecz. Nazlı Erdoğar<sup>1</sup>, Dr. Aydın N. Mungan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

### Özet

Mesane kanseri dünyada en yaygın görülen dokuzuncu kanser türü olup yüzeysel mesane kanseri, kanser hücrelerinin morfolojisine bağlı olarak bütün mesane kanseri türlerinin %90'ını oluşturmaktadır. Tedavi yöntemi olan transüretral rezeksiyonu (TUR) takiben nüks oranı %50-80 arasında olup hastalığın ilerlemesi ise %14 civarındadır. Bu nedenle nüksü geciktirmek ya da önlemek adına intravezikal kemoterapi ya da immünoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır. Intravezikal ilaç uygulama yöntemi, mesanenin ulaşılabilir ve kapalı bir bölge olması nedeniyle manipülasyona uygun olması, kateterin kolayca erişimi ve ilaçların direkt verilmesi sonucu dokularla yüksek miktarda etkileşiminin sağlanması gibi çeşitli avantajlara sahiptir. Diğer taraftan periyodik boşalma sonucu görülen hızlı ilaç dilüsyonu kateterizasyonun tekrarlanmasına neden olmakta, ilaç etkinliğini azaltmaktadır. Aynı zamanda ürotelyumun yapısından dolayı sistemik dolaşıma geçecek olan moleküllerin absorpsiyonu kısıtlanmakta ve tümörlü mesane dokusuna ilaçların etkili difüzyonu engellenmektedir. Günümüzde nanoteknolojinin biyomedikal alanda uygulamaları giderek artmakta olup mesane kanserinde kemoterapi ile ortaya çıkan bu problemlerin üstesinden gelmek için yeni ilaç taşıyıcı sistemler üzerinde durulmakta ve bu kapsamda da biyoadeziv nanopartiküller geliştirilmektedir. Nanopartiküller, mikrometre boyutta, genellikle 10 ile 1000 nanometre arasında değişen çapta, spesifik fizikokimyasal özelliklere sahip polimerlerden hazırlanan ve ilaç yüklenerek taşıyıcı sistem olarak kullanabilen, katı, koloidal partiküllerdir. Nanopartiküller ile mukozal bir doku olan mesane duvarında ilaçların kalış süresi uzatılmakta ve mesane permeabilite bariyeri geçilebilmektedir. Sahip oldukları büyüklük ve yüzey yükü sayesinde, mukozayla etkileşim artmakta buna bağlı olarak ilacın kanserli dokularda salımı uzatılmaktadır. İlaç asidik idrar pH'sından korunarak biyolojik membranlardan adsorpsiyonun artışı sağlanmakta, böylece bir ilaç rezervuarı oluşturulmaktadır. Bu çalışmada güncel literatür bilgileri kullanılarak nanopartiküller ilaç taşıyıcı sistemlerin yüzeysel mesane kanserindeki uygulama alanları, rolü ve grubumuzca bu konuda yapılan çalışmalar derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane kanseri, nanopartikül, intravezikal, mitomisin C, BCG

### Summary

Bladder cancer is the ninth most common cancer types in the world and transitional bladder cancer constitutes 90% of all bladder cancer neoplasms depending on cancer cell morphology. Clinical choice of treatment is transurethral resection (TUR), after which the recurrence rate is 50-80% and the tumor has a 14% chance of progression. To avoid recurrence and progression, adjuvant intravesical chemotherapy or immunotherapy is required. Intravesical drug delivery has many advantages. Bladder allows manipulation since it is easily accessible and a closed area, allows catheterization rendering this organ to be an advantageous site for localized drug delivery. Drugs are administered into urinary bladder directly resulting in greater exposure of tissues to drug. On the other hand, because of periodical discharge, rapid drug dilution necessitates repeated catheterization and results in loss of drug efficacy. Another disadvantage is the very low permeability of urothelium. Urothelium limits the absorption of molecules into the systemic circulation and prevent adherence of foreign agents on the urothelial surface exerting the same effect of drugs and drug delivery systems. To overcome these problems, nanotechnological approach in the biomedical field seems promising and in this frame new drug carrier systems were focused and bioadhesive nanoparticles were developed. Nanoparticles are submicron, solid, colloidal particles in a size ranging between 10 to 1000 nm. Nanoparticles are generally prepared from biodegradable polymers with specific physicochemical properties and are loaded with active molecules to act as drug delivery systems. Bioadhesive nanoparticles allow prolonged residence time of drug in the mucosal tissues such as bladder wall and can be promising to pass the bladder permeability barrier. Due to their particle size and surface charge, they sustain the drug release at cancerous tissues and protect the drug from acidic urine pH and other degradation factors such as hydrolysis and photodegradation. In addition, nanoparticulate carriers form a drug reservoir in the action site to reduce drug loss and to improve drug efficacy. In this study, we aim to review the role and application of nanoparticles in noninvasive bladder tumors with current literature.

**Key Words:** Bladder cancer, nanoparticle, intravesical, mitomycin C, BCG

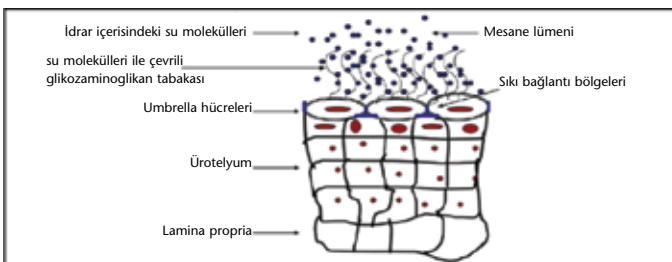


## Giriş

Mesane kanseri en sık teşhis edilen kanser türlerinden birisi olup dünya çapında görülme sıklığı dokuzuncu sıradadır (1). Mesane kanserlerinin %70-80'i kasa invazif olmayan türdendir ve tedavi endoskopik rezeksiyon işlemi ile sağlanmaktadır. Transüretral rezeksiyon işlemi mesane duvarından tümör nodülünün cerrahi olarak çıkarılması işlemidir. Bununla birlikte transüretral rezeksiyonu takiben beş yıl içerisinde kasa invazif olmayan kanserlerin %50-70'i tekrar görülmekte ve %20-30'u tümörün daha ileri bir evreye nüksetmesi sonucu metastazla sonuçlanmaktadır (2,3). Mesane kanserinin tedavisinde en sık kullanılan terapötik yaklaşım transüretral rezeksiyonu takiben intravezikal terapidir.

## Intravezikal Terapi

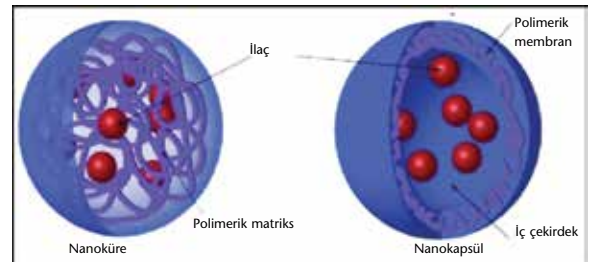
Intravezikal terapi, lokal kemoterapi boyunca tümör nüksünün ilerlemesini azaltmak veya önlemek için ilaçların mesane içine kateter yardımıyla direkt olarak verilmesidir (4). Intravezikal terapinin etkinliği; ilacın mesane duvarındaki kalış süresine, mesane duvarına yapışma ve penetre olma yeteneğine bağlıdır (5). Mesaneye ilaçların direkt verilmesi sonucu ilk geçiş etkisinden kurtulmuş olup etkili ve yüksek dozda tedavi sağlanabilmekte ve düşük yan etkiler gözlenebilmektedir (6). Aynı zamanda mesane manipülasyona uygun bir organ olup üretra aracılığıyla ulaşımı kolaydır. Ürotelyum, idrarla kan dolaşımı arasında bariyer görevi görerek sistemik absorpsiyonu ve potansiyel toksisiteyi azaltmaktadır (7). Ancak intravezikal ilaç taşınımı mesane fizyolojisine bağlı olarak gelişen çeşitli faktörlerden dolayı etkisiz olabilir. Yaklaşık olarak her iki saatte bir mesanenin periyodik olarak boşaltılması gerekliliği bu faktörlerden en önemlisidir. Bu durumda ilaç idrarla hızlı bir şekilde dilüe olmakta, ilaç konsantrasyonunda görülen azalma sonucu tekrarlayan kateterizasyon gerekmektedir (5,6,8). Tekrarlanan intravezikal terapi idrara çıkma sırasında irritasyona sebep olmakta, mesanede fibrozis, enfeksiyon ve kemoterapötik ajanlar vücutta çeşitli toksik etkiler ortaya çıkarabilmektedir (5). Diğer bir dezavantaj ise 'mesane permeabilite bariyeri' olarak adlandırılan ürotelyumun düşük permeabilitesidir (Şekil 1). Ürotelyum glikozaminoglikan münin tabakasından oluşmakta ve bu tabaka derin dokulara moleküllerin mukozal absorpsiyonunu sınırlandırmakta aynı zamanda tedavi sırasında ilaçların mesane mukozasına adezyonunu önlemektedir (5,8). Günümüzde biyoadeziv nanopartiküllerle mesanede ilaç taşıyıcı sistemlerin kalış süresini uzatmak, dokulardan ilaç alımını arttırmak ve permeabiliteyi düzeltmek için çeşitli teknolojik yaklaşımlar geliştirilmektedir.



Şekil 1. Mesane permeabilite engeli

## Nanopartiküler İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Kanser Tedavisindeki Rolü

Nanoteknoloji, kemoterapi ajanlarına seçici sitotoksosite profili sağlayan ve böylece hedeflenmiş tedavi ile yan etkileri azaltan yaklaşımlarla kanser tedavisinde önemli bir etki oluşturma potansiyeline sahiptir (9,10). Nanopartiküller istenen bölgeye kontrollü bir şekilde ilaçların taşınmasında kullanılmak üzere, biyoparçalanır, biyogeçimli, sentetik polimerler, lipitler ve inorganik materyallerden oluşan, nano boyutta, düzenli şekilde disperse olmuş partiküllerdir. Nanopartiküller, ilaç moleküllerini tümörlü dokuya ulaştırırken ilacı ya enkapsüle ederek ya da nanopartikül yüzeyine ilaç moleküllerini kovalent bağlı olarak taşırlar. Nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemler kanser tedavisinde çok fazla sayıda avantaja sahiptir. Nanopartiküller saklama ve raf ömrü sırasında ve fizyolojik koşullar altında ilacın parçalanmasını azaltarak stabilitesini düzeltirler. İlacın biyoyararlanımı için gerekli ilk basamak olan çözünürlüğünü, ve permeabilitesini dolayısıyla da farmakokinetik ve farmakodinamik profilini düzeltirler. Pasif ve aktif hedeflendirme yöntemleri ile sağlıklı dokularda biriken ilaç konsantrasyonunu ve buna bağlı olarak gelişen toksik yan etkileri azaltır, EPR etkisi ve aktif hedeflendirme ve tümöre penetrasyon sağlayan yüzey modifikasyon yöntemleri ile tümörlü dokuda ilaç konsantrasyonunu artırır ve ilacın organelere spesifik taşınımını ve hücresel internalizasyonu iyileştirirler. Bütün bu avantajlar ile zayıf farmakokinetiğe sahip etkili ilaçlar için nanopartiküllerin kullanımı sağlanmaktadır. Geçtiğimiz son iki yılda, kanser terapisi için çok sayıda nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistem değerlendirilmiştir. Bazıları kliniğe taşınmış ya da ilerleyen prelinik evreler için araştırılmaya başlanmıştır (11). Nanopartiküller, nanoküre ve nanokapsülleri içeren, büyüklükleri 1 ile 1000 nm arasında değişen, koloidal partiküller olarak tanımlanır. Genellikle ilaçlar enkapsüle halde ya da yüzeye disperse/adsorbe edilerek taşınır (Şekil 2) (12,13). Nanopartiküller in situ polimerizasyon ya da önceden oluşturulan polimerlerden hareketle emülsiyon/çözücü buharlaştırma, nanopresipitasyon, çapraz bağlama, iyonotropik jelyasyon gibi farklı tekniklerle hazırlanmaktadır (14). Nanoküreler ilacın polimer matrikste çözündüğü, hapsoldüğü, enkapsüle olduğu, kimyasal olarak bağlandığı ya da adsorbe olduğu, matriks tipi, katı, koloidal partiküllerdir. Partikül büyüklükleri genellikle 100-200 nanometre arasında olup oldukça polidispers yapıya sahiptirler (12). Saklama sırasında iyi bir stabilite ve uzun yarılanma ömrü sergilerler. Bu özellikleri nanokürelerin hedef organ veya dokulara hedeflenmelerini sağlamaktadır. Genellikle küresel şekillidirler ancak literatürde farklı şekillere de rastlanmaktadır (14).



Şekil 2. Nanoküre ve nanokapsüllerin yapıları



Nanokapsüller ise koloidal büyüklükte, veziküler sistemler olup ilacın bir rezervuar olarak ya da polimerik membran tarafından çevrili iç çekirdekten oluşan kavitede olduğu yapılarıdır (12,13,15). Kavite etkin maddeyi sıvı, katı ya da moleküler dispersiyon halinde içerebilir (16). Diğer taraftan rezervuar kullanılan materyale ve hazırlama metoduna göre lipofilik ya da hidrofilik olabilir. Nanokapsüller ilaçları yüzeylerinde ya da polimerik membran içine hapsederek taşırlar.

## Nanopartiküllerle Mesane Tümörlerinde Güncel Tedavi Yaklaşımları

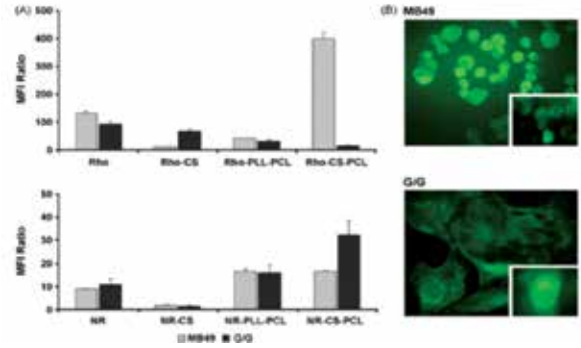
Yüzeysel mesane kanseri görülen hastalarda en sık kullanılan intravezikal ajanlar mitomisin C (MMC), tiyotepa, etoglusid, doksorubisin ve epirubisin gibi antrasiklinler, Bacillus Calmette Guerin (BCG), taksol ve yeni mitomisin türevi olan KW-2149'dur (17).

2012 yılında grubumuz tarafından yapılan çalışmada, MMC kullanılarak biyoadeziv ve katyonik özellikte nanopartikül formülasyonları geliştirilmiştir (18). MMC idrar pH'sında stabil olmayan bir ilaç olup sistemik alım süresince doza bağlı olarak çeşitli alerjik reaksiyonlar ve kimyasal sistit gözlenebilmektedir (19,20). Aynı zamanda mesanenin periyodik olarak boşaltılması gerekliliği sonucu ilaç kaybı fazla olmaktadır. Tüm bu problemlerin üstesinden gelmek için mukoadezif katyonik bir polimer olan kitosan nanopartikülleri (CS) nanopresipitasyon yöntemi ile, diğer yandan kitosan kaplı polikaprolakton nanopartikülleri (CS-PCL) ve poli-l-lizin kaplı polikaprolakton nanopartikülleri (PLL-PCL) ise çift emülsiyon yöntemi ile hazırlanmıştır. İn vitro karakterizasyon çalışmalarında nanopartiküllerin partikül büyüklüğü, polidispersite indeksi, yüzey yükü, enkapsülasyon etkinliği ve in vitro salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Hücre kültürü çalışmalarında nanopartiküllerin özellikle CS-PCL'nin MB49 mesane karsinoma hücre hattında hücrelerle yüksek oranda etkileştiği, hücresel alımın arttığı gözlenmiştir. Bu artış sağlıklı mesane hücre hattı olan G/G hücrelerinden alımla karşılaştırıldığında anlamlı fark göstermektedir (Şekil 3).

İn vivo çalışmalar başlığı altında ise sağlıklı rat modelinde ilacın mesanede kalış süresi ve MMC verilisinin idrar hacmi üzerine etkisi araştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre; partikül büyüklüğü 160-320 nm arasında olup pasif hedeflendirmeye yani tümör dokusundaki poröz vasküler epiteller aracılığıyla birikime uygun bulunmuştur. Yüzey yükü 10-35 mV arasında ve pozitif yüklüdür. Enkapsülasyon etkinliği çalışmaları sonucu, hidrofilik özellikte olan MMC'nin kullanılan çift emülsiyon yöntemi ile etkinliğinin arttığı ispatlanmış, kitosan kaplı polikaprolakton nanopartiküllerinde (CS-PCL) en yüksek enkapsülasyon etkinliğine rastlanmış ve ilacın %35'i nanopartikül içine hapsedilebilmiştir. MMC çözeltisi ve MMC yüklü nanopartikül formülasyonları için iki farklı pH'da (pH 6,0 ve pH 7,8) in vitro salım çalışmaları yapılmıştır. Bütün nanopartikül formülasyonlarında her iki pH'da da hızlı ve tamamlanmış bir salım gözlenirken, MMC'nin çözelti formu ise salım süresince pH 6,0'da stabil bulunmamıştır. İn vivo çalışmalar kapsamında ilk olarak MMC çözeltisinin ve MMC yüklü nanopartikül formülasyonlarının mesanede kalış süresi tayin edilmiştir. Bu amaçla 24 erkek Sprague-Dawley cinsi siçana kanül yardımıyla intravezikal yoldan ilaç verilmesini takiben bir gün boyunca metabolik kafeste tutularak belirli zaman aralıklarında (2., 4. ve 6. saatlerde) idrar örnekleri toplanmıştır (Şekil 4).

Toplanan örnekler santrifüj edilerek yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde MMC miktarının tayini yapılmıştır. Nanopartiküllerin sahip oldukları biyoadeziv ve katyonik özelliklerinden dolayı güçlü mukozal ve hücreyel etkileşimler gözlenmiş, MMC çözeltisine göre önemli oranda bir farklılıkla mesanede kalış süreleri uzun bulunmuştur (Şekil 5).

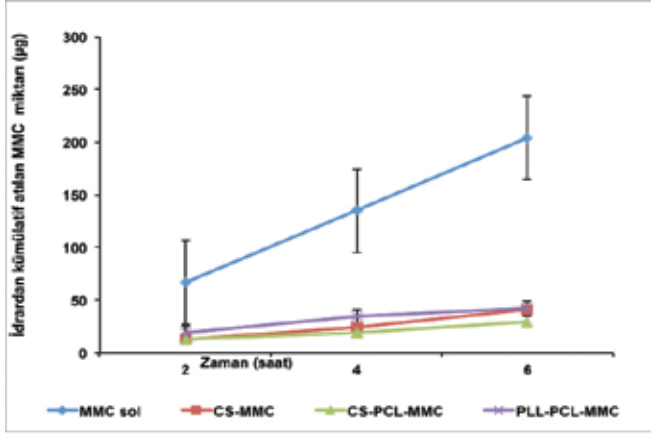
Şekil 5, MMC çözeltisi ve MMC yüklü farklı biyoadeziv nanopartikül formülasyonları için idrardan kümülatif atılan MMC miktarları ilacın mesanede kalış süresi ile ilgili bilgi vermektedir. Aynı zamanda MMC çözeltisinin idrardan atılan miktarı nanopartikül formülasyonları ile karşılaştırıldığında oldukça



Şekil 3. Normal mesane epitel ve malign kanser hücre hatlarından floresan biyoadeziv nanopartiküllerin hücreyel alımı (A-Rodamin 123 ve Nil kırmızısı yüklü nanopartiküllerle tedavi edilen MB49 ve G/G hücre hattında yapılan akış sitometrisi analizlerinden elde edilen ortalama floresan intensiteleri B-Rodamin-CS-PCL nanopartikülleriyle tedavi edilen MB49 ve G/G hücre hatlarının fotomikrografları) (21) Normal mesane epitel ve malign kanser hücre hatlarından floresan biyoadeziv nanopartiküllerin hücreyel alımı (A-Rodamin 123 ve Nil kırmızısı yüklü nanopartiküllerle tedavi edilen MB49 ve G/G hücre hattında yapılan akış sitometrisi analizlerinden elde edilen ortalama floresan intensiteleri B-Rodamin-CS-PCL nanopartikülleriyle tedavi edilen MB49 ve G/G hücre hatlarının fotomikrografları) (21)



Şekil 4. Metabolik kafeste tutulan siçanlarda yapılan idrar toplama çalışmalarından bir kesit



Şekil 5. Mitomisin C (MMC) çözeltisi ve MMC yüklü farklı biyoadeziv nanopartikül formülasyonları için idrardan kümülatif atılan MMC miktarları (18)

fazladır. İdrar hacmi açısından bir değerlendirilme yapıldığında ise sıçanlardan örnek alımı sırasında idrar miktarları kaydedilmiş ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Yani kullanılan polimerlerin şişmesi sonucu idrar yollarında olabilecek herhangi bir tıkanıklığa veya mesanede herhangi bir irritasyona rastlanmamıştır (18).

Elde edilen bilgiler ışığında MMC'nin nanopartiküllerle düşük dozda verilerek rezervuar bir sistem oluşturabileceği ve böylece kateterizasyon sıklığının azaltılarak intravezikal kemoterapinin etkinliğinin artırılabilir sonucuna varılabilir. Mesane mukozasında düzelen ilaç konsantrasyonu lokal verilmiş bölgede ilacın artan epitelyal difüzyonu sayesinde mesane bariyerinin üstesinden gelmektedir. Küçük partikül büyüklüğü, nanopartiküller arası sterik engeli azaltarak glikozaminoglikan adı verilen tabakadaki uzun zincirler arasında nanopartikül permeabilitesini arttırmış, bu sayede dokuda yüksek konsantrasyonda ilaç birikimi sağlamıştır. İn vitro salım çalışmalarında, nanopartiküllerin geniş yüzey alanına sahip olması sonucu her iki pH'da da hızlı ve tamamlanmış bir salım gözlenmiştir. Stabilité açısından nanopartiküller salım boyunca MMC'yi asidik pH'dan koruyarak ilacın stabilitesini sağlamıştır. MMC çözeltisi ile karşılaştırıldığında ilaç yüklü katyonik nanopartiküllerden ümit vaat edici veriler elde edilmiştir. Sahip olduğu pozitif yüzey yükü nedeniyle biyolojik membranlarla etkileşim ve yüksek mukoadezyon sayesinde bütün katyonik nanopartiküller mesanede daha uzun süre kalmıştır. Diğer etkileyici parametre ise ilacın nanopartiküle bağlı formundan yavaşça ayrılmasıdır. Bütün bu parametreler MMC'nin mesanede kalış süresini uzatmakta buna bağlı olarak da mesane duvarında permeabilitede artış ve etkinlikte artış gözlenmektedir. Aynı zamanda kitosanın kaspaz-3 aktivatörü olarak intrinsik antikanser etkinliği de bu ümit vaat edici sonuçların doğmasına sebep olmaktadır (18).

Bu çalışmanın devamı olarak aynı grup tarafından 2014 yılında yayınlanan çalışmada katyonik çekirdek-kabuk nanopartiküller kullanılarak tümör oluşturulmuş sıçanlarda intravezikal kemoterapinin güvenliği ve etkinliği çalışmaları yapılmıştır (8). Antitümör etkinlik çalışmaları; sağ kalım oranı, histopatolojik değerlendirme, mesane ağırlığı ve MMC'nin sistemik dolaşıma geçişinin değerlendirilmesi olmak üzere dört başlık altında

değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında öncelikle 42 erkek Sprague Dawley cinsi sıçanda 8 hafta boyunca içme suyuna BBN koyulmak üzere yüzeysel mesane kanseri oluşturulmuştur. Daha sonra MMC çözeltisi, kitosan nanopartikülleri, kitosan kaplı polikaprolakton nanopartikülleri, MMC yüklü kitosan nanopartikülleri ve MMC yüklü kitosan kaplı polikaprolakton nanopartikülleri tümör indüklenmiş sıçanlara 4 hafta boyunca haftada bir olmak üzere intravezikal yolla uygulanmıştır. Bunun dışında pozitif kontrol grubu olan tümör indüklenmiş sıçanlara herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmamıştır. Uygulamayı takiben bütün sıçanlar her gün düzenli olarak kontrol edilmiş, hematüri, ekstremitelerde kanlanma, kilo kaybı gibi parametreler açısından değerlendirme yapılmış, ölüm zamanları ve hayvan sayıları kaydedilerek grafik çizilmiş ve bütün formülasyonlar sağ kalım oranı açısından değerlendirilmiştir. On iki haftanın sonunda MMC yüklü kitosan kaplı polikaprolakton nanopartikülleri ile tedavi edilen grup en uzun sağ kalım oranına sahiptir. Sağ kalım oranı eğrisi negatif yüklü polikaprolaktonun pozitif yüklü kitosan ile kaplanması ile elde edilen kabuk-çekirdek nanopartiküllerinin MMC'nin intravezikal verilmesi için optimum formülasyon olduğunu doğrulamıştır. Bilensoy ve ark.'nın önceden yaptığı hücre kültürü çalışmalarıyla da çeşitli kanser hücrelerinde MMC yüklü kitosan kaplı polikaprolakton nanopartiküllerinin yüksek sitotoksik aktivite ve yüksek hücre alım gösterdiği ispatlanmıştır (21). Diğer taraftan literatürde ideal intravezikal tedavi için uygulama sayısı ve sıklığı net olmamasına karşın en sık kullanılan prosedür 8 haftadan bir yıla kadar ayda bir uygulama olmasıdır. Ancak ilacın verilmesi azaltılması ile azalan toksisite gözlenecek ve hastanın yaşam kalitesi artacaktır. Bizim uyguladığımız 8 haftalık tedavi şeması ile bu amaca erişilerek düşük dozda ve daha az sıklıkta verilmesi güvenli bir tedavi sağlanmıştır.

Histopatolojik değerlendirme için deney sonunda bütün sıçanların anestezisi altında mesaneleri çıkartılarak boşaltılmış ve mesane ağırlıkları tartılarak kaydedilmiştir. Sağlıklı hayvanlardan (negatif kontrol) elde edilen mesane ağırlık değerleri ile kıyaslama yapılarak tedavi edilen gruplarda ve pozitif kontrol grubundaki mesane ağırlığının yüzde cinsinden artışı hesaplanmıştır. Daha sonra mesaneler çeşitli işlemlere maruz bırakılarak transmisyon elektron mikroskobu altında histopatolojik değerlendirmeye tabi tutulmuştur. MMC çözeltisi ile tedavi edilen grupta tümör ilerlemesini doğrulayan yapıda atipik hücreler gözlenmiştir. Doku hasarı tespiti yapılarak bütün tedavi uygulanan gruplar değerlendirilmiştir. Buna ilave olarak tedavi uygulanmayan ancak tümör oluşturulan grupta tümör dokusunun oluştuğunu gösteren iğne benzeri yapılar rastlanmıştır. MMC yüklü kitosan kaplı polikaprolakton nanopartikülleri uygulanan grupta ise mitokondri normal yapısal bir görünüme sahip olup edema gözlenmemiştir. Hücre çekirdeği pürüzsüzdür yani genellikle hücreler sağlıklıdır. Aynı zamanda en fazla nanopartikül birikimi bu grupta gözlenmiş olup en uzun sağ kalım oranına sahip olması da durumla doğru orantılıdır (Şekil 6).

MMC'nin sistemik dolaşıma geçişinin kontrolü ise anestezisi altındaki sıçanlardan intrakardiyak yolla kan örnekleri alınmış ve çeşitli işlemleri takiben yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde MMC'nin analizi yapılmıştır. Yapılan çalışmanın amacı biyoadeziv özellikte nanopartiküllerle mesane yüzeyinde lokal etkiyi arttırmaktır. Bununla birlikte MMC sistemik dolaşıma geçtiğinde istenmeyen yan etkilere sebep olmaktadır. En sık görülen yan etki kemik iliği supresyonu, trombositopeni

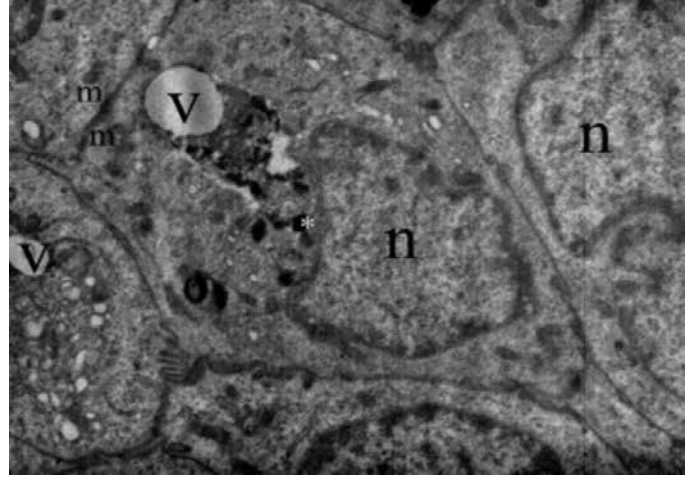
ve lökopenidir. Elde edilen analiz sonuçlarında bütün gruplarda kan sirkülasyonunda MMC'ye rastlanmamış olup bu durum bizim temel amacımızla korele olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak pozitif yüzey yüklü kaplama ajanı kitosanla negatif yüklü çekirdek polikaprolaktonun oluşturduğu nanopartikül formülasyonu mesane duvarının mukus jel tabakası boyunca iyileştirilmiş penetrasyonu, biyoçeçimliliğinin iyi olması, kitosan kaplamanın mukoadezif özellikleri, intrinsik antikanser özellikleri ve ürotelyal bariyer penetrasyonu özelliklerine sahip olması nedeniyle ümit vaat edici bir sistem olmuştur (8).

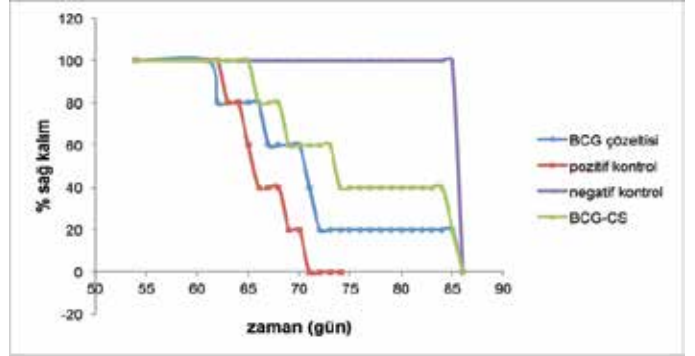
Biyoadezif nanopartiküllere örnek olarak grubumuzca yapılan çalışmalardan biri de mesane tümörü oluşturulmuş sıçan modelinde intravezikal immünoterapi için BCG yüklü kitosan nanopartiküllerinin antitümör etkinliğinin araştırılmasıdır. BCG immünoterapisi günümüzde sıklıkla kullanılmakla beraber intravezikal kemoterapi ile karşılaştırıldığında lokal ve sistemik reaksiyonlara sebep olduğu bilinmektedir. Bu duruma ilave olarak mesanede yaygın bir şekilde iltihaplı değişimler ve ateşten sepsise kadar değişebilen çok çeşitli yan etkiler gözlenmektedir. Çalışmamız kapsamında kitosan nanopartikülleri sahip oldukları pozitif yüzey yükü ve mukoadezif özellikleri ile bütün bu yan etkilerin üstesinden gelmek amaçlı geliştirilmişlerdir. Çalışmamızın amacı, mesane tümörü oluşturulmuş sıçan modelinde intravezikal verilişi takiben antitümör etkinlik açısından katyonik kitosan nanopartiküllerin optimizasyonudur. Antitümör etkinlik, BCG çözeltisi ile karşılaştırmalı olarak histopatolojik değerlendirme ve sağ kalım oranı parametreleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Şekil 7'de görüldüğü gibi, BCG yüklü nanopartiküller piyasada yer alan BCG'nin çözelti formu ile karşılaştırılmıştır. BCG yüklü nanopartiküllerle tedavi edilen sıçanların istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek hayatta kalım oranına sahip oldukları gözlenirken, BCG çözelti formu ile tedavi edilen grupta ise tedavinin 2. defa uygulanması aşamasında ölüm oranında ani artış görülmüştür. BCG ticari çözeltisinin sistemik yan etkilerinden biri olan hemoraji ve kanama görülmesi makroskopik olarak değerlendirilmiş ve bu etki nanopartikül formunda daha az gözlenmiştir. BCG'nin nanoenkapsülasyonu ile daha düşük doz ile tedavi sağlanarak doza bağlı yan etkilerde azalma sağlanmıştır.

Histopatolojik açıdan değerlendirme; negatif kontrol grubu (sağlıklı sıçan grubu), pozitif kontrol grubu (mesane kanseri oluşturulan ancak herhangi bir tedavi uygulanmayan grup), ticari BCG çözelti formu ile tedavi edilen grup ve BCG yüklü nanopartiküller ile tedavi edilen grup olmak üzere 4 grup üzerinden gerçekleştirilmiştir. Negatif kontrol grubunda oldukça sağlıklı bir mesane dokusu görünümüne rastlanırken, pozitif kontrol grubunda mesane kanserinin belirtisi olan hücreler atipik görünümde olup yüksek dejenerasyon gözlenmiştir. Ticari BCG çözelti formu ile tedavi edilen grupta atipik görünümü ifade eden çift çekirdek yapısı görülmüş ve fibrozis derecesi pozitif kontrol grubu ile eşdeğer bulunmuştur. Fibrozis tamamlanmamış veya etkili olmayan terapinin devamlılığını ifade etmektedir ve kanser hücrelerinde BCG çözeltisinin birikimi önemsiz orandadır. BCG yüklü CS nanopartikülleri ile tedavi edilen grupta ise mesane dokusunda hücre membranlarının etrafında, pozitif yüzey yüküne bağlı olarak yüksek oranda nanopartiküllerin akümüasyonu gözlenmiştir.



Şekil 6. Mitomisin C yüklü CS-PCL nanopartikül formülasyonu ile tedavi edilen gruba ait histopatolojik bir görüntü (m: mitokondri, v: vakuol, n: çekirdek, \*: nanopartiküller) (8)



Şekil 7. Tedavi edilen grupların hayatta kalım yüzdesi ( $p < 0,05$ )  $n=8$ /tedavi edilen grup (8)

Sonuç olarak yüzeysel mesane kanseri görülen hastalarda tümör ilerlemesi ve nüks etmesinin azaltılması etkili ve güvenli immünoterapi ile sağlanabilir. Kitosan gibi katyonik ve mukoadezif nanopartiküler taşıyıcılar, BCG'nin mesane ile etkileşimini artırarak antitümör etkinliği düzeltmede, hayatta kalım süresini arttırmada ve lokal uygulanan BCG'nin sistemik alımından kaynaklı yan etkileri azaltmada umut vaat edici yaklaşımlardır (22).

## Sonuç

Nanopartiküllerle ilaçların intravezikal verilişi yüzeysel mesane kanserinin lokal kemoterapisi ve nüksü önlemek için umut vaat edici bir yaklaşımdır. Bu sistemlerle, mesanede ilacın kalış süresinin uzatılması ve hedef bölgede ilaç rezervuarının oluşması sağlanmaktadır. Geliştirilen nanopartiküller intravezikal yolla kolayca enjekte edilerek mesane duvarına kolayca yapışmaktadır. Sahip oldukları adeziv özellikler nedeniyle ilaç kaybı azalmakta ve mesanede daha uzun süre kalabilmektedirler.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Kaynaklar

1. Zhang Q, Neoh GK, Xu L et al. Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles with Mucoadhesive and Sustained Drug Release Properties for Potential Bladder Cancer Therapy. *Langmuir* 2014;30:6151-6161.
2. Lehmann J, Retz M, Sidhu SS, et al. Antitumor activity of the antimicrobialpeptide magainin II against bladder cancer cell lines. *Eur Urol* 2006;50:141-147.
3. Miyake H, Eto H, Hara I, et al. Synergistic antitumor activity by combined treatment with gemcitabine and antisense oligodeoxynucleotide targeting clusterin gene in an intravesical administration model against human bladder cancer kotcc-1 cells. *J Urol* 2004;171:2477-2481.
4. Malmstrom PU. Intravesical therapy of superşcial bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47:109-126.
5. Jin S, Zhang Y, Yu C, et al. Transferrin-modified PLGA nanoparticles significantly increase the cytotoxicity of paclitaxel in bladder cancer cells by increasing intracellular retention. *J Nanopart Res* 2014;16:2639-2650.
6. Martin DT, Steinbach JM, Liu J, et al. Surface-modified nanoparticles enhance transurothelial penetration and delivery of survivin siRNA in treating bladder cancer. *Mol Cancer Ther* 2014;13:71-81.
7. Ahn JJ, McKiernan JM. Intravesical Therapy, In: Management of Bladder Cancer. Editors: Badrinath R. Konety, Sam S. Chang. Springer New York Heidelberg Dordrecht London, 2014:223-239.
8. Erdoglar N, İskit AB, Erođlu H, et al. Cationic core-shell nanoparticles for intravesical chemotherapy in tumor-induced rat model:Safety and efficacy. *Int J Pharm.* 2014;471:1-9.
9. Alexis F, Pridgen FM, Langer R, Farokhzad OC. Nanoparticle Technologies for cancer therapy. *Handb Exp Pharmacol* 2010;197:55-86.
10. Tiwari M. Nanocancer therapy strategies. *J Cancer Res Ther* 2012;8:19-22.
11. Farokhzad OC, Langer R. Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS Nano* 2009;3:16-20.
12. Letchford K, Burt H. A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes. *Eur J Pharm Biopharm* 2007;65:259-269.
13. Mora-Huertas CE, Fessi H, Elaissari A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. *Int J Pharm* 2010;385:113-142.
14. Vauthier C, Bouchemal K. Methods for the preparation and manufacture of polymeric nanoparticles. *Pharm Res* 2009;26:1025-1058.
15. Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, Rudzinski WE. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery vehicles. *J Control Release* 2001;70:1-20.
16. Fessi H, Puisieux F, Devissaguet JP, et al. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. *Int J Pharm* 1989;55:R1-R4.
17. Heijden van der AG, Witjes JA. Intravesical chemotherapy: an update-new trends and perspectives. *EAU Update Series* 2003;2:73-79.
18. Erdoğar N, İskit AB, Mungan AN. Prolonged retention and in vivo evaluation of cationic nanoparticles loaded with Mitomycin C designed for intravesical chmeotherapy of bladder tumors. *J Microencapsul* 2012;29:576-582.
19. Stolk LM, Fruijtier A, Umans R. Stability after freezing and thawing of solutions of mitomycin C in plastic minibags for intravesical use. *Pharm Weekbl Sci* 1986;8:286-288.
20. Thrasher JB, Crawford ED. Complications of intravesical chemotherapy. *Urol Clin North Am* 1992;19:529-539.
21. Bilensoy E, Sarisözen C, Esendađlı G, et al. Intravesical cationic nanoparticles of chitosan and polycaprolactone for the delivery of Mitomycin C to bladder tumors. *Int J Pharm* 2009;371:170-176.
22. Erdoğar N, İskit AB, Erođlu H et al. Antitümör efficacy of Bacillus Calmette Guerin loaded cationic nanoparticles for intravesical immunotherapy of bladder tumor induced rat model. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, accepted 2015.





# Metastatik Mesane Kanseri Tedavisinde Hedefe Yönelik Tedaviler: Günümüzde Bir Tedavi Seçeneği Olarak Yerini Aldı mı?

## Targeted Therapies in Metastatic Bladder Cancer: Has It Been Approved as a Treatment Option Nowadays?

Dr. Nil Molinas Mandel

Vehbi Koç Vakfı Amerikan Hastanesi ve Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Metastatik mesane kanserinin primer tedavisi sisplatin bazı kemoterapidir. Ancak, kemoterapiye duyarlı olmasına rağmen ortalama yaşam süresi 15 aydır ve organ metastatzi varsa yaşam beklentisi daha da kısadır. Bu hastalar için, 5 yıllık yaşama şansı %5-20 kadardır. Yapılan çalışmalarda, invazif mesane kanserinde yoğun ve farklı mutasyonların varlığı gösterilmiştir. Kemoterapinin yetersiz kaldığı bu hasta grubunda, diğer kanserlerde olduğu gibi, tedavi için hedef olabilecek mutasyonlar araştırılmaktadır. Henüz metastatik mesane kanseri için onaylanmış bir tedavi şekli olmamakla beraber, tedavi seçenekleri arasında hedefli tedavilerin merkezi bir yer edindiğini görmekteyiz. The Cancer Genome Atlas (TCGA) projesinin mutasyon analizleri sonuçlarına ve kopya sayısı verilerine göre, metastatik mesane kanserlerinde 3 ana yolda bozukluk vardır; hücre siklusu regülasyonu, RTK/RAS/PIK3 ve kromatin abnormaliteleri. Hücre siklusu regülatörleri, mTOR inhibitörleri ve EGFR inhibitörleri ile mesane kanseri tedavisinde yapılmakta olan çalışmalar, ilerisi için umut taşımaktadır. Metastatik mesane kanserlerinin tedavisi için özgün yaklaşımlara gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Metastatik mesane kanseri, The Cancer Genome Atlas (TCGA), EGFR inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri, hedefli tedaviler, CDK 4/6 inhibitörleri, mTOR inhibitörleri

### Summary

The primary treatment of metastatic bladder cancer is cisplatin-based chemotherapy. However, even though it is considered sensitive to chemotherapy the average survival is 15 months and even less if there is an organ metastasis. For these patients 5-year survival rate is 5-20%. Several studies have shown different mutations in muscle invasive bladder cancer. These mutations are being studied as a targeted therapy option for cases where chemotherapy is not sufficient. Although there isn't a specifically approved treatment model for metastatic bladder cancer, targeted therapy is becoming a significant choice. According to the mutation analysis of The Cancer Genome Atlas (TCGA) project, there are three major pathway abnormalities in metastatic bladder cancer: Regulation of cell cycle, RTK/RAS/PIK3 and chromatin abnormalities. The studies about the treatment of bladder cancers with cell cycle regulators, mTOR inhibitors, and EGFR inhibitors will be highly important in the future. Novel approaches are needed for patients with bladder cancer.

**Key Words:** Metastatic bladder cancer, The Cancer Genome Atlas (TCGA), EGFR inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, targeted therapies, CDK 4/6 inhibitors, mTOR inhibitors

### Giriş

Mesane kanserlerinin %90 kadarı, ürotelyal değişici epitelden kaynaklanır. Tanı anında olguların üçte ikisi yüzel (noninvazif) mesane kanseri şeklindedir ve üçte birine de kasa invaziv mesane kanseri tanısı konulmaktadır. Başlangıçta yüksek gradlı noninvazif mesane tanısı konan hastaların %15-30 kadarı da takipler sırasında invazif mesane kanserine dönüşebilmektedir (1,2). Yüzeysel mesane kanserleri için lokal tedaviler, intravesikal kemoimmünoterapi uygulamaları önerilir. Kasa invazif mesane kanseri ise, agresif lokal tedavilere rağmen, sıklıkla metastazlara yol açar. Metastatik mesane kanseri, kemoterapiye orta derecede duyarlıdır ve oldukça kötü bir prognoza sahiptir. Ölçülebilir metastatik hastalığı bulunan hastalar için, 2 yıllık

yaşam beklentisi %20'yi geçmez ve birinci basamak tedaviden sonra progrese olanlar için ortalama yaşam süresi 12 ay kadardır.

### Mesane Kanserlerinde Genel Tedavi Prensipleri

Nonmetastatik lokal ileri (kasa invazif) mesane kanserinin standart tedavisi radikal sistektomi ve genişletilmiş lenf disseksiyonudur (3,4). Bunun yanısıra, cerrahiden önce 3 seans neoadjuvan platin bazı kemoterapi ve ardından cerrahi uygulanması, birinci dereceden kanıtı dayalı bir yaklaşımdır. Radikal sistektomiyi kabul etmeyen ve şartları uygun olan hastalar için, mesane koruyucu yaklaşımlar da denenebilir. Organ koruyucu yaklaşım olarak, eş zamanlı kemoradyoterapi (radyoterapi ile birlikte sisplatin uygulanması) bir seçenek olarak sunulabilmektedir. Evre 3 mesane kanserlerinde metastaz oluşturma ve nüks



etme oranı, yalnız cerrahi ile %40-50'ye ulaşmaktadır. Bu nedenle perioperatif tedavi seçenekleri araştırılmıştır (3,4,5,6). Nonmetastatik invazif mesane kanserlerinde, tek başına sistektomi ile, neoadjuvan kemoterapi uygulandıktan sonra cerrahiye kıyaslayan randomize bir çalışmada, 5 yıllık sağkalım oranları, yalnız cerrahi uygulanan hastalar için %43 iken, 3 tur sisplatin, metotreksat, vinblastin ve adriamisin (M-VAC) ile neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi yapılanlarda %57 bulunmuştur (4). Tek başına cerrahi ile ortalama yaşam süresi 46 ay iken sistemik kemoterapi sonrası cerrahi uygulananlarda 77 ay bulunmuştur ( $p=0,06$  log-rank test ile). Bundan sonraki çalışmalarda, M-VAC yerine sisplatin ve gemisitabin kombinasyonunun da bu hastalığın neoadjuvan tedavisinde etkin bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir (5,6). Adjuvan tedavinin yeri ise çelişkilidir (7). Metastatik mesane kanserinde uzun zaman M-VAC ile tedavi uygulanmıştır. Ancak, toksisitesi fazla olan bu tedavinin yerini, benzer sonuçları olan ve daha rahat tolere edilen sisplatin-gemisitabin kombinasyonu almıştır (8). Metastatik mesane kanseri, şifa şansı olmayan bir kanser türüdür ve birinci basamak sisplatin ile tedaviye yanıt vermeyen hastalarda prognoz çok kötüdür. Günümüzde, eldeki tedavilerle 5 yıllık yaşam oranı %5-20 arasında değişmektedir. Bu oranlar, yalnız lenf bezi metastazı olanlarda %20,9, viseral metastazlı hastalarda ise %6,8 kadardır (9). Başlangıçta kemoterapiden yarar görülmesine rağmen, hastalık progresyonu olmaktadır; ortalama yaşam süresi 15 ay kadardır (8,9,10).

Kötü prognoza sahip olan metastatik mesane kanserlerinin tedavisinde, yeni yaklaşımlara ve hedefli tedavilerin geliştirilmesine çalışılmaktadır. Kanserin oluşmasında ve doğal seyri belirlemede, tanımlanmış birçok sürücü mutasyonların varlığı gösterilmiştir. Bu mutant genler, kanserlerin farklı şekilde tanımlanmasına yol açmakta olup, kanserlerin tedavisini de belirgin şekilde değiştirmektedir. Selektif inhibitörlerle, mutant genler baskılanmakta ve birçok kanser türünün tedavisinde başarı oranını ve sağkalımı arttırmaktadır. Bunların örnekleri arasında, B-RAF mutant melanomların tedavisinde vemurafenib ve dabrafenib, EML4-ALK rearanjmanı saptanan akciğer adenokanserlerinde krizotinib, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutasyonlu akciğer kanserlerinde erlotinib, gefitinib, afatinib, HER2 gen ekspresyonu artmış meme kanserlerinde trastuzumab gibi birçok tedavi şekli günlük pratiğimize girmiş bulunmaktadır (11,12,13,14). Spesik moleküler yolakları hedefleyen tedavilerle ilgili çalışmalar, kasa invazif mesane kanserlerinde de yapılmaktadır. Bunlar angiogenezi, EGFR ve HER-2 onkogenini hedefleyen farklı çalışmalar olarak ortaya çıkmaya başladı. Bu çalışmalar, başlangıçta mutasyonları araştırmaya ve prognozu belirlemeye yönelik çalışmalar olarak karşımıza çıktı. Günümüzde ise, uygun hedefler üzerinden ilerleyerek tedavi seçenekleri araştırılmaktadır (15,16,17,18,19).

### Tedavi Planlamasında Biyomarker Önemli midir?

Invazif ürotelyal kanserlerin klinik seyri belirleyen faktörler arasında, yalnız hastalığın evresi, cerrahinin şekli ve perioperatif olarak uygulanan kemoterapiler değil, aynı zamanda mesane kanserini tetikleyen biyomarkerler de vardır. Bu moleküler belirteçler arasında tümör supresor proteinlerden p53, retinoblastoma (pRb), bunlardan kaynaklanan diğer efektör moleküller sayılabilir (15). Bazı çalışmalarda, p53 mutasyonunun rekürrens riskini %30'a kadar arttırdığı bildirilmiştir. Bazı

çalışmalarda ise, p53 inaktivasyonunun, DNA hasarı yaparak etki gösteren sisplatin duyarlılığı arttırdığı vurgulanmıştır (16). Daha yakın zamanlarda bu konu tekrar araştırılmış ve p53 ile T1/T2 N0 hastalarda, adjuvan tedaviyi belirlemede ve yönlendirmede kullanılabilirliği (prognostik ve prediktif değeri) sorgulanmıştır. Normalde bu grupta yer alan (T1/T2 N0) hastalara rutinde adjuvan tedavi önerilmemekle beraber, nüks riskinin %20 olduğu bilinmektedir. Tedaviden yararlanacak alt grubu öngörmek amacıyla, ilk defa yapılmış olan bu randomize çalışmada, ne yazık ki p53'ün prognostik ve prediktif önem taşımadığı anlaşıldı (17).

Sisplatin, DNA hasarı yapan bir ilaçtır; sisplatin duyarlılığını öngörebilmek üzere yapılan bir çok çalışmada da (18,19), DNA tamir geni olan Excision Repair Cross-Complementation Group 1 enziminin (ERCC1) ekspresyonuna bakılmıştır. Başlangıçta, 57 kişilik sisplatin tedavisine alan hasta grubunda yapılan araştırmada, ERCC1 ekspresyonu düşük olanlarda, medyan 19 aylık takipte sağkalımın arttığı bildirilmiştir (15,4 aya 25,4 ay). Bu arada, tümör yanıt oranları arasında fark saptanamadığı dikkati çekmiştir. Yüksek riskli hastalarda, ERCC1'in adjuvant tedaviden yararlanacak alt grubu belirlemek için kullanılabileceği düşünülerek retrospektif değerlendirmelere başvurulmuştur. Ancak retrospektif olarak parafin bloklar üzerinden yapılan bu çalışmada ve daha sonra yayınlanan metaanalizde, ERCC1'in, sisplatin tedavisinden yararlanmada katkısı bulunmadığı, sisplatin tedavisini yönlendirecek prediktif bir faktör olmadığı kabul edilmiştir. Araştırmacılar, ERCC1 ile ilgili prospektif, randomize çalışmaların gerektiğini vurgulamışlardır (20).

### Metastatik Mesane Kanserinde Hedefli Tedaviler

Günümüzde moleküler gelişmelerin ışığı altında, yüksek dereceli ürotelyal kanserlerde, birçok genetik ve epigenetik değişiklikler saptanmış ve bunların %60'a yakınında eldeki ilaçlarla klinik çalışmaların yapıldığı veya devam etmekte olan klinik çalışmalara alındığı açıklanmıştır (21).

The Cancer Genome Atlas (TCGA) projesi ile 131 invazif mesane kanserli hasta üzerinde yapılan çalışmada, metastatik mesane kanserinin genomik yapısı hakkında çok önemli bulgular ortaya konmuştur. Araştırmacılar, mesane kanserinde 32 adet mutasyona uğramış gen varlığı bildirdiler (22). Bunlar arasında DNA kopya sayısı, somatik mutasyonlar, mesengerRNA (mRNA) ve mikroRNA (miRNA) ekspresyonları, protein ve fosforile protein ekspresyonları, DNA metilasyonu, transkript bağlanma varyasyonları, gen füzyonları, viral entegrasyonlar, yolak bozuklukları dahil edilerek, ürotelyal kanserlerdeki klinik uyumluluğa ve moleküler özelliklerle histopatolojik karakterizasyona bakılmıştır. Mesane kanserlerinin diğer solid tümörlerden çok daha yoğun şekilde mutasyonlara sahip olduğu ve agresif seyretmesinin buna bağlanabileceği bildirilmiştir.

TCGA ile kasa invaziv mesane kanserlerinde 4 farklı tümör grubu tanımlandı ve bunlardan %25'inin Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) bozuklukları taşıyan, papiller predominant gösteren fenotipe uyduğu anlaşıldı. Bu verilerin mesane kanserinin hedefli tedavisinde araştırmacıları yoğun bir şekilde yönlendireceği düşünülmektedir. Bu amaçla, ilk seçim tedaviden yarar görmeyen hastalar için 3 kollu bir araştırmanın planlandığı bilinmektedir; FGFR3, PIK3CA/AKT/mTOR yolağını ve Rb (retinoblastoma) inaktivasyonunu hedefleyecek ilaçlar bu üç kolu oluşturacaktır (23).

TCGA analizlerinde, ürotelyal kanserlerde sık saptanan mutasyonlardan 16 tanesinin daha önce tanımlanmamış olduğu görüldü. Bu analiz verilerine göre, mesane kanserinin, akciğer kanseri türleri ve melanomda olduğu gibi, mutasyon oranı en yüksek kanserlerden biri olduğu açıklandı. Araştırmacılar, hücre siklusu regülasyonunda, kinaz ileti yollarında ve daha önce bildirilmiş 9 tane daha farklı genin, diğer kanserlerden farklı olarak mutasyona uğradığını açıkladılar. Tüm genom ve RNA sekanslarına bakıldığında, iç-iskeletinde FGFR3-TACC3 füzyon aktivasyonu ve HPV-16 dahil, bazı viral etkileşmelerin de gen inaktivasyonu ile ilgili olduğunu doğruladı. Bu çalışmada, tümörlerin %69'unda potansiyel tedavi için hedefler tanımlandı. Bunların %42'si fosfatidilinozitol-3-OH kinaz/mTOR yolağı hedefli, %45'i ERBB2 de dahil olmak üzere (reseptör tirozin kinaz) RTK/MAPK yolağı hedefliydi.

Ürotelyal kanserlerde, kromatini düzenleyen kinaz mutasyonlarına, diğer farklı kanser türlerinden daha sık rastlandı. Buna bakarak, bundan sonraki çalışmalarda kromatin abnormalitelerini hedefleyen projeler planlanabilecektir. Yapılan diğer analizlerde PI(3)K/AKT/mTOR yolağında %42 oranında (ki, bunların %17'sinde PIK(3)CA nokta mutasyonu vardı) mutasyon saptandı ve muhtemelen bu tümör grubunun PI(3)K inhibitörleri ile tedaviden yarar göreceği düşünülmektedir. TSC1 or TSC2 mutasyon ve delesyonuna %9 oranında rastlanmış olup mTOR inhibitörleri ile tedaviden yararlanabilecektir.

AKT3 fazla ekspresyonuna %10 oranında rastlandı; AKT inhibitörlerine yanıt verebilir, Ayrıca saptanmış olan %44 oranındaki RTK/RAS yolağındaki mutasyonlar, çeşitli tedavi olanakları sağlayabilir. Yüzde 17 FGFR3 aktivasyonu FGFR inhibitörleri veya monoklonal antikolarla tedavi şansı yaratabilir; %9 EGFR amplifikasyonu da EGFR inhibitörleri ile tedaviden yararlanılabileceğini ifade eder.

Tümörlerin %93'ünde hücre siklusunda bozuklukların varlığı (22) ve en sık da %47 oranında CDKN2A (Cyclin Dependent Kinase) delesyonlarına rastlanmış olması, p16 ve p14 tümör supresör genlerinin kodlanmasında bozukluğa açmaktadır. Bunların fonksiyonu CDK4/6 (cyclin Dependent Kinase 4/6) kompleksini inhibe etmektedir. Baskılanmamış CDK4/6 kompleksi, retinoblastoma proteinini ve gen ürünü olan RB1'i fosforile ederek inaktif hale getirir. RB1 bir tümör supresör genidir ve baskılandığında, hücrenin G1'den S fazına geçişi hızlanır. Bu nedenle, CDKN2A delesyonu taşıyan tümörlerin, CDK 4/6 inhibitörlerinden yararlanması beklenmektedir. Klinik geliştirme aşamasında olan 3 CKDK 4/6 inhibitörü ilaç vardır; PD-0332991 (palbociclib), LEE001, LY2835219 (24). CDK4/6 inhibitörü olan ilaçlardan palbociclib (PD-002991) yakın tarihte postmenopoz hormone duyarlı meme kanserinin tedavisi için FDA (Food, Drug and Administration) onayı almıştır.

## Diğer Hedefli Tedaviler

Farklı faz 2 çalışmalarda bevasizumab, sunitib, pazopanib, sorafenib, aflibersept gibi angiogenez inhibitörleri, everplimus gibi mTOR inhibitörleri, bir EGFR inhibitörü olan setuksimab, erlotinib, gefitinib ve HER2 inhibitörleri olan trastuzumab ve lapatinib ile çalışmalar vardır (25). Faz 2 bir çalışmada EGFR olan erlotinib, radikal sistektomisi planlanan 20 hastaya neoadjuvan tedavi olarak, 150 mg/gün dozunda 4 hafta süreyle verilmiş ve 5 hastada tam yanıt alınmıştır (pT0). Yüzde 35 hastada evre gerilemesi olmuş (7 hasta) ve %75 hastada organa sınırlı

hastalık kaldığı izlenmiş. 24,8 aylık takipte 20 hastadan 10 tanesinin sağ kaldığı ve hastaliksız yaşadığı bildirilmiştir (26). EGFR statusuna bakılmadan yapılan bu çalışmaya dayanarak, radikal sistektomi planlanan hastalara neoadjuvan erlotinib kullanılabileceği önerilebilir (27). Ancak gefitinib ile ve ERBB2 inhibitörleri ile yapılan çalışmalar, genellikle kemoterapiden sonra denenmiş ve beklenen iyi sonuçlar alınamamıştır. Bunu, kemoterapinin EGFR'yi ve ERBB2 ekspresyonunu baskılamasıyla açıklamak mümkündür. Mooso ve ark., EGFR inhibitörlerinden yararlanacak alt grubun, EGFR ve ERBB2 fazla eksprese etmesi ve daha önce kemoterapi almamış olması gerekcek şekilde yorumda bulunmuşlardır.

Bevasizumab ve trastuzumab ile metastatik mesane kanserlerinde ümit verici sonuçlar elde edilmiş olsa da, diğer hedefli tedavilerle yeterli sonuç alınamamıştır.

Anjiyogenezin malign tümörlerde hücre proliferasyonunda, migrasyonda ve metastaz oluşmasındaki kritik rolü bilinmektedir. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) anjiyogenezi düzenleyen anahtar bir rol oynar. Bevasizumab, VEGF inhibitörü olan bir monoklonal antikordur. Bevasizumabın mesane kanseri tedavisindeki rolünü araştırmak için düzenlenen 43 hastalık faz 2 çalışmada, sisplatin ve gemcitabin kemoterapisine 3 haftada bir bevasizumab eklenmiştir. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) kriterlerine göre, bu tedavi ile cevap oranı %72 bulunmuştur; tam yanıt %19, kısmi yanıt %53. Stabil hastalık %9, progresif hastalık %14 olarak bildirilmiştir. 27,2 aylık medyan izlemde (3,5-40,9 ay) medyan progresyonsuz sağkalım (mPFS) 8,2 ay, genel sağkalım (OS) 19,1 ay olarak sunulmuştur. Çalışmanın hedefi olan PFS'de %50 artış hedefine ulaşamamıştır. Bu çalışmada bevasizumab bağlı olarak, %21 oranında derin ven trombozu ve pulmoner emboli, %7 kanama, %5 hipertansiyon ve %2 proteinüri gibi grad 3-5 nonhematolojik yan etkiler ortaya çıkmıştır (28).

Bevasizumabın genel sağkalımdaki ümit verici sonuçlara bakarak, yeni bir faz 3 çalışmaya başlanmıştır. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90601 faz 3 randomize çalışması, sisplatin/gemcitabin tedavisi ile sisplatin/gemcitabin ve bevasizumab tedavisini kıyaslamaktadır. Daha önce tedavi almamış, kreatinin klirensi >50 ml/dk olan ve performansı skoru iyi metastatic mesane kanseri hastaları çalışmaya alınmıştır. Sonuçları beklenmektedir.

## Sonuç

Son 10 yılda, çeşitli solid tümörlerin tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış hedefe yönelik ilaçların sayısı belirgin bir artış görmekteyiz. Kanser tedavisinde dramatic düzelmeye ve başarılı sonuçlar ortaya çıktı. Spesifik yolları kullanarak geliştirilen hedefe yönelik tedavilerin, mesane kanserinde de çığır açacağı beklenmektedir. EGFR, FGFR3, ERBB2, ERBB3, PIK3CA, AKT3, TSC1 alterasyonu bulunan tümörlerin RTK/RAS/PI3K yolağı inhibitörlerinden, CDKN2A delesyonu saptananların CDK 4/6 inhibitörlerinden yararlanacak alt gruplar olduğu düşünülmektedir. ERCCR2'de inaktive edici mutasyonlar saptananların ise sisplatin gibi, DNA hasarı yapan ilaçlardan yararlanması beklenmektedir. Yıllardan beri farklı tümör gruplarında yapılan çalışmalarda alınan başarılı sonuçların, uygun hedefi bulunan metastatik mesane kanserlerinde de yakın zamanda sonuç vermesi ve yeni ilaçların onaylanarak kullanıma girmesi hedeflenmektedir (23,24). Hücre siklus düzenleyici

ilaçlar, mTOR inhibitörleri, kromatin regülatörleri, anti VEGF ilaçlar ve EGFR inhibitörleri umut verici ilaçlar listesindedir.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

## Kaynaklar

- Carradori S, Cristini C, Secci D, et al. Current and emerging strategies in bladder cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2012;12:589-603.
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-675.
- Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63:45-57.
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Eng J Med* 2003;349:859-866.
- Dash A, Pettus JA 4th, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer* 2008;113:2471-2477.
- Yuh BE, Ruel N, Wilson TG, et al. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2013;189:1682-1686.
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD006018.
- von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, 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;18:3068-3077.
- von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-4608.
- Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al; ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii40-8.
- Chapman B, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Eng J Med* 2011;364:2507-2516.
- Robert C, Boguslawa Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-39.
- Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Eng J Med* 2013;368:2385-2394.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-182.
- Goebell PJ, Groshen SG, Schmitz-Dräger BJ; International Study-Initiative on Bladder Cancer (ISBC). p53 immunohistochemistry in bladder cancer: A new approach to an old question. *Urol Oncol* 2010;28:377-388.
- Ferreira CG, Tolis C, Giaccone G. p53 and chemosensitivity. *Ann Oncol* 1999;10:1011-1021.
- Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol* 2011;3443-3449.
- Bellmunt J, Paz-Ares L, Cuello M, et al. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2007;18:522-8.
- Hoffmann AC, Wild P, Leicht C, et al. MDR1 and ERCC1 expression predict outcome of patients with locally advanced bladder cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Neoplasia* 2010;12:628-636.
- Li S, Wu J, Chen Y, et al. ERCC1 expression levels predict the outcome of platinum-based chemotherapies in advanced bladder cancer: a meta-analysis. *Anticancer Drugs* 2014;25:106-114.
- Iyer G, Al-Ahmadie H, Schultz N, et al. Prevalence and co-occurrence of actionable genomic alterations in high-grade bladder cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3133-3140.
- The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507:315-322.
- Lerner SP. Targeted therapies for metastatic bladder cancer. *J Urol* 2015;193:8-9.
- Balar AV, Milowsky MI, Cytotoxic and DNA-Targeted therapy in urothelial cancer. Have we squeezed the lemon enough? *Cancer* 2015;121:179-187.
- Zho Z, Shen Z, Xu C. Targeted therapy for advanced urothelial cancer of the bladder: where do we stand? *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* 2012;12:1081-1087.
- Pruthi RS, Nielsen M, Heathcote S, et al. A phase II trial of neoadjuvant erlotinib in patients with muscle invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy: clinical and pathological results. *BJU Int* 2010;106:349-354.
- Mooso BA, Vinal RL, Yap SA, et al. The role of EGFR family inhibitors in muscle invasive bladder cancer. A review of clinical data and molecular evidence. *J Urol* 2015;193:19-29.
- Hahn NM, Stadler WM, Zon RT, et al. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Hoosier Oncology Group GU 04-75. *J Clin Oncol* 2011;29:1525-1530.



# Penil Schwannoma: Nadir Bir Olgu

## Penile Schwannoma: A Rare Case Report

Dr. Serdar Çelik<sup>1</sup>, Dr. Ozan Bozkurt<sup>1</sup>, Dr. Şakir Ongün<sup>1</sup>, Dr. Önder Çınar<sup>1</sup>, Dr. Burçin Tuna<sup>2</sup>, Dr. Kutsal Yörükoğlu<sup>2</sup>, Dr. Ömer Demir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Özet

Penil schwannomalar, schwann hücre kökenli çoğunlukla sporadik, benign ve kapsüllü olan nadir tümörlerdir. Kesin tanısı ve tedavisi cerrahi eksizyondur. Eksizyonda dikkat edilmesi gereken nokta, sinir hasarına bağlı postoperatif erektil disfonksiyonu önlemek adına nodülün dikkatli diseksiyonu ve eksizyonudur. Bu yazıda, penis kökünde 2 cm nodül nedeniyle dikkatli cerrahi eksizyon uyguladığımız sporadik schwannomali 54 yaşındaki erkek olguyu literatür eşliğinde sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** Penil nodül, penil schwannoma, sporadik schwannoma

### Summary

Penile schwannomas are schwann cell originated, usually sporadic, benign and encapsulated rare tumors. The definitive diagnosis and treatment is surgical excision. The point of excision should be considered that in order to prevent postoperative erectile dysfunction related nerve damage careful dissection and excision of the nodule. In this article, 54-year-old male patient undergoing careful surgical excision due to 2 cm sporadic schwannoma nodule in the root of penis was presented with the literature.

**Key Words:** Penile nodule, penile schwannoma, sporadic schwannoma

### Giriş

Schwannomalar (Nörilemmomalar), schwann hücre kökenli çoğunlukla sporadik ya da nörofibromatozise eşlik eden benign ve kapsüllü tümörlerdir (1). Genital bölgede yaygın sinir ağrı olmasına rağmen vücudun diğer bölgelerine göre görülme sıklığı oldukça nadirdir (literatürde bildirilen vaka sayısı 30'un altındadır) (1). Penil schwannoma genellikle dorsal sinir alanında gözlenir (2). Kesin tanısı eksizyonel biyopsi sonrası patolojik inceleme ile konur (2). Schwannomada temel tedavi seçeneği cerrahi eksizyondur. Eksizyonda dikkat edilmesi gereken nokta, sinir hasarına bağlı postoperatif erektil disfonksiyonu önlemek adına nodülün dikkatli diseksiyonu ve eksizyonudur (1). Bu yazıda penis kökü sağ lateralinde 2 cm schwannoma nedeniyle cerrahi eksizyon uyguladığımız 54 yaşındaki erkek olguyu sunmayı amaçladık.

### Olgu Sunumu

Peniste ağrısız ele gelen nodül nedeniyle kliniğimize başvuran 54 yaşında erkek hastanın yapılan fizik muayenesinde penis kökünün sağ lateral kısmında yaklaşık 2 cm ağrısız nodül saptandı. Anamnezde nodülün yavaş büyüdüğü ve bunu dışında herhangi bir ek şikayetin olmadığını bildirildi. Eretil disfonksiyon yakınması olmayan hastaya penil ultrasonografi (US) yapıldı. Yapılan penil US'da penis kökünde, tunika albuginea dışında, deri altı yağlı doku içerisinde, 20x17x4 mm boyutlarında, hipoeoik, heterojen mobil kitlesel lezyon

saptandı (Resim 1a). Spinal anestezi altında sirkumsizyon ile penis derisi deglove edildi. Penis kökü lokalizasyonunda sağ korpus kavernoza üzerinde 2 cm'lik nodül palpe edildi (Resim 1b). Nodül çevre dokulardan dikkatli keskin ve künt diseksiyon ile ayrılarak eksize edildi. Sinir hasarını önlemek için bipolar koter kullanıldı. Eksizyon sonrası patolojik incelemede düzgün sınırlı ve kapsüllü olan lezyonun mikroskopisinde tipik hücresel komponent (Antoni A alanları) (Resim 2a) ve gevşek miksoid komponentler (Antoni B alanları) gözlemlendi, immünohistokimyasal çalışmada S-100 pozitifliği (Resim 2b) saptanan hastaya schwannoma tanısı konuldu. Cerrahi sınırları salim gelen ve postoperatif herhangi bir komplikasyon ve erektil disfonksiyon saptanmayan hastanın dermatolojik, nörolojik ve vestibüler lezyon açısından incelemesinde nörofibromatozis (NF) ile uyumlu bulguya rastlanmadı. Klinik olarak sporadik schwannoma düşünülen olgu postoperatif 3. yılında sorunsuz bir şekilde izlenmektedir.

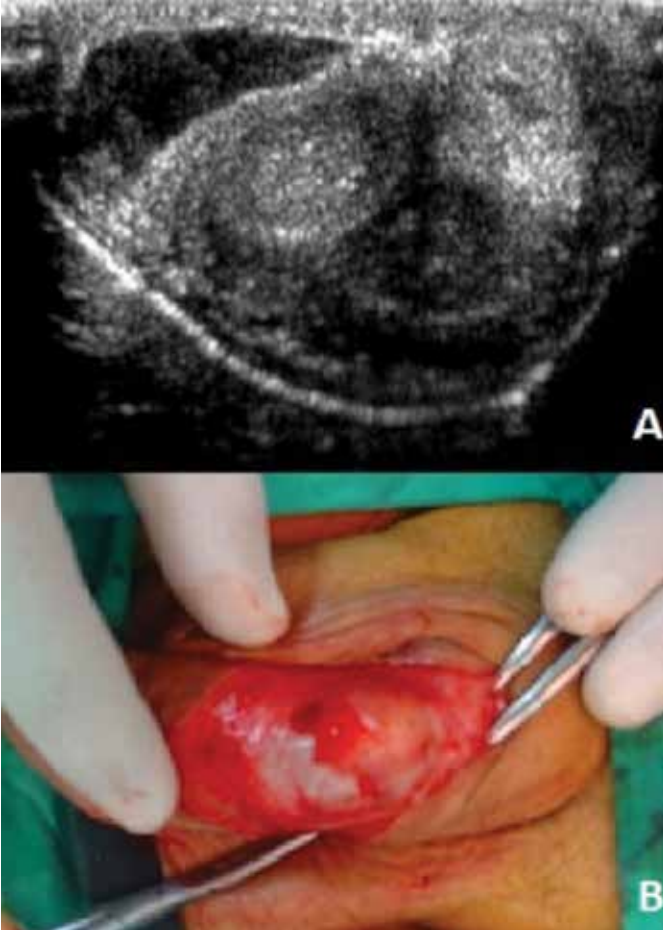
### Tartışma

Schwannomalar genellikle baş, boyun, üst ve alt ekstremitelerinde fleksör yüzlerinde gözlenen genellikle benign tümöral lezyonlardır (3). Penil schwannomalar ise genellikle dorsal sinir alanında olmak üzere dağılımının %70'i penis shaftında, %25'i glans peniste ve %5'i prepsyumda gözlenmektedir. Yüzde 70 soliter ve %30 multifokal olabilen bu lezyonlar (2), klinikte genellikle 20-50 yaş arası hastalarda ağrısız büyüyen nodül

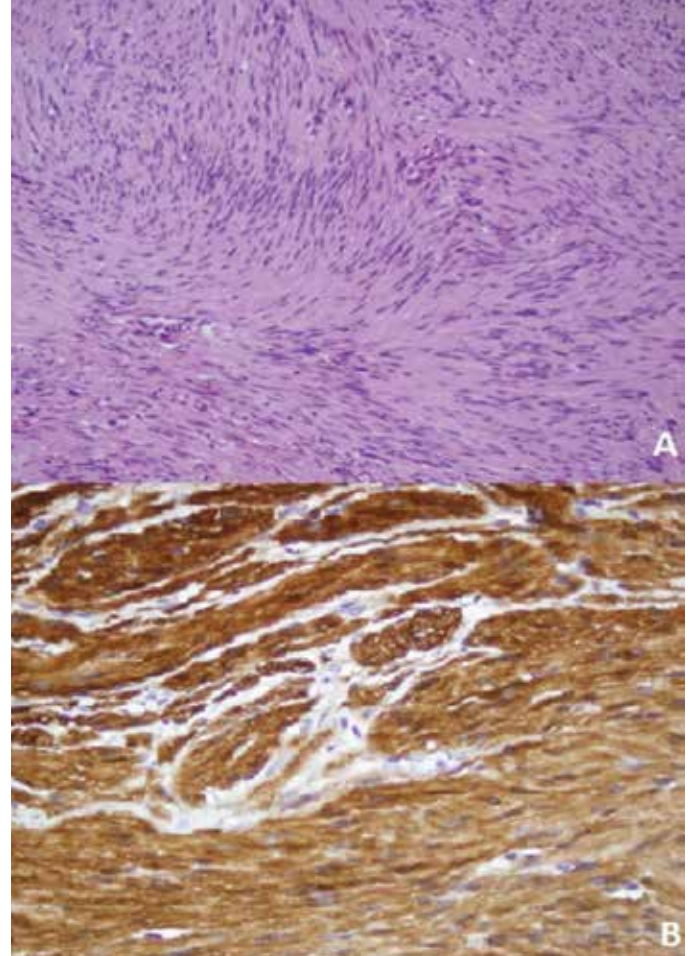


şeklinde semptom verirler. Yavaş büyüme özelliği dolayısıyla ağrı ve nörolojik semptomlar ortalama 4 yılda (4 ay-25 yıl) oluşur (2,4). Hastalar genellikle %75 ağrısız nodül, %5 palpasyonla ağrı, %5 ejakülasyonla ağrı ve %5 penil eğrilik ile doktora başvurur (5). Ağrı ve penil eğrilik ile başvuran hastalar dışında seksüel aktiviteye etkisi saptanmamıştır (6). Elli dört yaşındaki olgumuzdaki lezyon penis kökünde (şaft) ağrısız büyüyen soliter nodül şeklinde bulgu vermiştir. Penil schwannomaların %90'ı sporadik olarak gözlenmektedir. Yüzde 3'ü NF2'ye eşlik eder. Yüzde 2 hastada schwannomatozis, %5 hastada ise multiple menenjiomlar gözlenir (7). NF1'de (von Recklinghausen hastalığı) görülme olasılığı nadirdir (8). Schwannomalarda malignite NF1 ile ilişkili olarak saptanmıştır. Literatürde bildirilen 4 malign schwannoma olgusunun 3'ünde NF1 saptanmıştır (9,10). Multifokalitenin ise malignite ile ilişkisi olmayıp, NF2 ile ilişkili olduğu saptanmıştır (9,11). Hastamızın yapılan ileri incelemelerinde lezyonun sporadik olduğu saptanmıştır. Schwannoma tanısında US, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak lezyon görüntülenebilmektedir. Lezyonlar, US'da hipoekoik alan, doppler US'da hipervasküler lezyon şeklinde gözlenmektedir (5). Fakat hiçbir görüntüleme yöntemi tanıda yeterli değildir.

Kesin tanısı eksizyonel biyopsi sonrası patolojik inceleme ile konmaktadır. Olgumuzu görüntüleme yöntemlerinden penil US ile değerlendirdik. US ile incelemede hipoekoik lezyon saptanan olgumuza kesin tanı ve tedavi amaçlı dikkatli cerrahi eksizyon uyguladık. Schwannoma patolojisinde mikroskopik incelemede tipik hücresel komponent (Antoni A alanları) ve gevşek miksoid komponentlerin (Antoni B alanları) gözlenmesi, immünohistokimyasal çalışmada güçlü ve diffüz S-100 protein pozitifliği schwannoma tanısını koydurur (2). Olgumuz patolojik incelemesinde de literatür ile uyumlu bulgular mevcuttu. Malign schwannoma patolojisinde ise çevre dokuya infiltrate alanlar, harbor nekroz alanları, AE1/3 pozitif eptelyal glandüler yapılar ile hiperkromazi, nükleer atipi ve yüksek mitoz oranı mevcuttur (6). Bu malignite bulgularının hiç biri olgumuzda mevcut değildi. Bu yüzden lezyon benign olarak değerlendirildi. Schwannomada temel tedavi seçeneği cerrahi eksizyondur. Cerrahi ile %90 kür sağlanır. Eksizyonda dikkat edilmesi gereken nokta peroperatif sinir hasarına bağlı postoperatif erektil disfonksiyonu önlemek ve bu amaçla lezyonun dikkatli diseksiyonu ve eksizyonunu sağlamaktır (1). Olgumuza dikkatli diseksiyon ile eksizyon uygulanmış olup, postoperatif takiplerinde erektil disfonksiyon gözlenmemiştir.



Resim 1. A) Penil US'da 20 mm boyutlarındaki hipoekoik, heterojen kitlesel lezyonun tunika albuginea dışında ve deri altı yağlı doku içerisindeki görünümü. B) Penis sağ korpus kavernozum üzerindeki 2 cm'lik nodülün peroperatif görüntüsü



Resim 2. A) Lezyonun mikroskopik incelemesindeki tipik hücresel komponentleri (Antoni A alanları). B) Lezyonun immünohistokimyasal çalışmadaki S-100 pozitifliği



Sonuç olarak penil schwannomalar, penil yumuşak doku tümörleri içerisinde mutlaka akılda bulundurulması gereken, çoğunlukla benign ve sporadik olmasına rağmen nörofibromatozis ile olan birlikteliği ve malignite riski açısından dikkatli davranılması gereken, tedavisinde postoperatif erektil disfonksiyonu önlemek adına dikkatli disseksiyon ile cerrahi eksizyon önerilen tümörlerdir.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

### Kaynaklar

1. Kumar GP, Sukumar S, Bhat SH, et al. Schwannoma of the penis: a common tumour at a rare site. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:166-167.
2. Weiss SW, Goldblum JR. Benign tumors of peripheral nerves. In: Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 4th ed. eds. Weiss SW, Goldblum JR. St Louis: Mosby, 2001:1146-1173.
3. Stout AP. The peripheral manifestations of the specific nerve sheath tumor (neurilemoma). *Am J Cancer* 1935;24:751-796.
4. Geschickter CF. Tumors of the peripheral nerves. *Am J Cancer* 1935;25:377-410.
5. Jung DC, Hwang SI, Jung SI, et al. Neurilemmoma of the glans penis: ultrasonography and magnetic resonance imaging findings. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:68-69.
6. Jiang R, Chen JH, Chen M, et al. Male genital schwannoma, review of 5 cases. *Asian J Androl* 2003;5:251-254.
7. Antinheimo J, Sankila R, Carpen O, et al. Population-based analysis of sporadic and type 2 neurofibromatosis-associated meningiomas and schwannomas. *Neurology* 2000;54:71-76.
8. Izumi AK, Rosato FE, Wood MG. Von Recklinghausen's disease associated with multiple neurolemomas. *Arch Dermatol* 1971;104:172-176.
9. Berard F, Grezard P, Ruffion N, et al. Schwannome solitaire du sillon ballano-preputial. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125: 729-731.
10. Kubota Y, Nakada T, Yaguchi H, et al. Schwannoma of the penis. *Urol Int* 1993;51:111-113.
11. Sato D, Kase T, Tajima M, et al. Penile schwannoma. *Int J Urol* 2001;8: 87-89.



# Retroperitoneal Liposarkom: Olgu Sunumu

## Retroperitoneal Liposarcoma: Case Report

Dr. Giray Ergin<sup>1</sup>, Dr. Emin Ozan Akay<sup>2</sup>, Dr. Turgay Ebioloğlu<sup>3</sup>, Dr. Burak Köprü<sup>2</sup>, Dr. Lütfü Tahmaz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ağrı Asker Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ağrı, Türkiye

<sup>2</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Etmesgut Asker Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Yumuşak doku sarkomları içerisinde en sık görülen tip liposarkomlar olup erişkin dönemde görülen tüm malign tümörlerin %0,1-%0,2'sini oluşturduğu bildirilmektedir. Retroperitoneal liposarkomlar daha çok 40-60 yaş arası görülmekle birlikte daha erken yaşlarda da görüldüğü bilinmektedir. Radyolojik görüntülemelerden özellikle Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) operasyon öncesinde kitlenin yeri, yayılımı ve vasküler yapılar ile olan ilişkisi hakkında fikir verebilir. Ek olarak MRG, bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri hastanın takip sürecinde de kullanılarak olası bir nüksün erken tanısında yardımcı olurlar. Retroperitoneal tümörlerde yaşam süresini uzatan tedavi şekli geniş cerrahi rezeksiyondur. Bu rezeksiyon sırasında nefroureterektomi de yapılmalı ve bütün kitleler cerrahi olarak agresif bir rezeksiyonla çıkarılmalıdır. Retroperitoneal liposarkom olgularının yüksek lokal nüks riski nedeni ile ilk iki yıl 3 ayda bir daha sonraki 3 yılda 6 ayda bir kez olmak üzere BT ve/veya MRG ile yakın takip edilmelidir. Bizde 50 yaşında sol yan ağrısı ile başvuran ve dediferansiyel liposarkom tanısı konulan hastamızı sunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Retroperitoneal tümör, liposarkom, cerrahi tedavi

### Summary

The most common type of soft tissue sarcomas is liposarcomas. It consists of 0.1-0.2% of all malignant tumors in adulthood. Retroperitoneal liposarcomas are generally seen in individuals between 40-60 years old, however are also seen in younger ages. MRI provides important information about localization of mass, tumor infiltration and relationship between vascular structures before the operation. In addition, CT and MRI provide reliable data about early diagnosis of local recurrence at follow-up. Aggressive surgical resection is the treatment option for extending survival. Nephroureterectomy should be added to aggressive resection. Due to high rates of local recurrence, patients should be followed-up by CT and MRI in first two years quarterly, then once in every 6 months per following 3 years. Here, we presented a case as follow; 50 years old male who complained with left flank pain and diagnosed as dedifferentiated liposarcomas.

**Key Words:** Retroperitoneal tumors, liposarcomas, surgical treatment

### Giriş

Yumuşak doku sarkomları içerisinde en sık görülen tip liposarkomlar olup erişkin dönemde görülen tüm malign tümörlerin %0,1-%0,2'sini oluşturduğu bildirilmektedir (1). Histolojik olarak: iyi diferansiyel liposarkom ve dediferansiyel liposarkom, miksoid hücreli liposarkom ve pleomorfik liposarkom olmak üzere 4 tiptir. Dediferansiyel liposarkom ve pleomorfik liposarkomlar bu grup içinde prognozu daha kötü olan ve metastaz riski daha yüksek olan tiplerdir (2,3).

Retroperitoneal liposarkomlar daha çok 40-60 yaş arası görülmekle birlikte daha erken yaşlarda da görüldüğü bilinmektedir. Erkeklerde bayanlara oranla biraz daha fazla rastlanmaktadır ancak retroperitoneal liposarkomların kadın cinsiyette daha sık görüldüğü bildirilmektedir (4).

Liposarkomlar en sık alt ekstremitel ve retroperitoneal bölgede yerleşirler (4). Retroperitoneal liposarkomlar genellikle geç

bulgu verirler. Bu nedenle daha çok rastlantısal olarak Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografide (BT) tanı alırlar. Semptomatik olduklarında yan ağrısı, karında kitle, hidronefroz, çeşitli nörolojik bulgular olarak bulgu verebilirler (5).

Radyolojik görüntülemelerden özellikle MRG operasyon öncesinde kitlenin yeri, yayılımı ve vasküler yapılar ile olan ilişkisi hakkında fikir verebilir. Ek olarak MRG, BT gibi görüntüleme yöntemleri hastanın takip sürecinde de kullanılarak olası bir nüksün erken tanısında yardımcı olurlar.

### Olgu Sunumu

Elli yaşında erkek hasta, 2009 Kasım ayında sol yan ağrısı ile başvurdu. Yapılan tetkiklerde kontrastlı tüm batın BT'de sol ureter orta kesimde kontrast tutan yumuşak doku dansitesi izlendi. Yumuşak doku dansitesi bu düzeyde ureteri çevrelemekte ve proximalde dilatasyona neden olmakta idi.

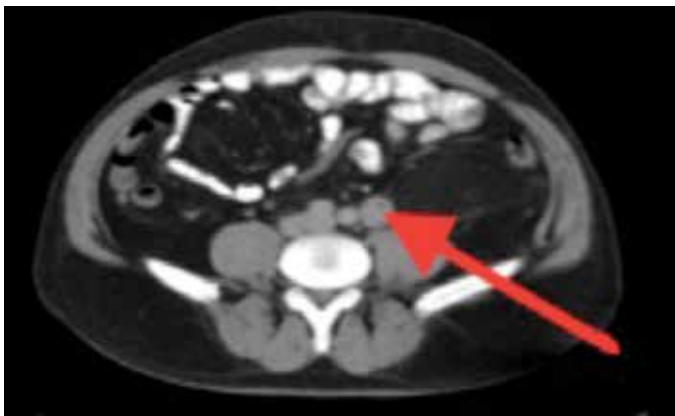
Hastaya 4 ay sonra sol üreter darlığı ön tanısı ile diagnostik üreterorenoskopi (URS), punch-biyopsi (Punch-Bx) ve double-J kateter implantasyonu uygulandı. Punch-Bx patolojisi sonucu ödem, kronik inflamasyon ve fibrozis izlenen üreter mukozası ve submukozaya ait doku örnekleri olarak raporlandı. Hastanın sol double-J kateteri Mayıs 2010'da ekstripe edildi ve 5 ay sonra çekilecek DTPA tetkiki ile kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Eylül 2010'da DTPA sonucu ile kontrole gelen hastanın DTPA sonucu IV diüretiğe tam yanıt veren pelvikaliksiyel stazlı fonksiyonları hafif azalmış sol böbrek ile uyumlu bulgular, sağ böbrek katkısı %65 sol böbrek katkısı %35 olarak raporlandı.

Hastaya Ekim 2010 tarihinde sol üreterde kitle ön tanısı ile kitleye yönelik diagnostik laparoskopi + Bx operasyonu uygulandı. Transperitoneal olarak girildi. Sol üreter iliak çaprazına kadar serbestlendi. Retroperitoneal alanda herhangi bir tümöral oluşum gözlenmedi. Bu alanlardan Bx örnekleri alındı. Punch-Bx patolojisi malignite yönünden negatif olarak raporlandı. Hastaya BT ve MRG randevuları alınarak taburcu edildi.

Şubat 2011 tarihli abdominopelvik BT sonucunda; sol böbrekte grade 2 hidronefroz, sol üreter proximalı dolgun yer yer düzensiz olduğu raporlandı. Sol üreterin iliak vasküler yapılarla çapraz yeri öncesinde lümeni daraltan ve dışarı doğru büyüyen 3x2 cm'lik yumuşak doku kitlesi izlendi. Öncelikli tanı üreter tümörü lehinedir şeklinde raporlandı (Şekil 1).

Şubat 2011 tarihli MRG sonucunda; Sağ böbrek posteriorunda böbrek ile ilişkisi net olarak seçilemeyen 3,5x2 cm kistik lezyon izlendi. Sol üreterde iliak vasküler yapıların çaprazlaştığı lokalizasyonun hemen öncesinde yaklaşık 19x17 mm boyutunda irregüler konturlu heterojen tarzda kontrastlanma gösteren kitle lezyonu izlendi. Solda retroperitoneal yağ planları heterojen ve kirlili görünümde olduğu raporlandı. Sol paraaortik alanda 11x5 mm boyutlu lenf nodu izlendi şeklinde raporlandı (Şekil 2).

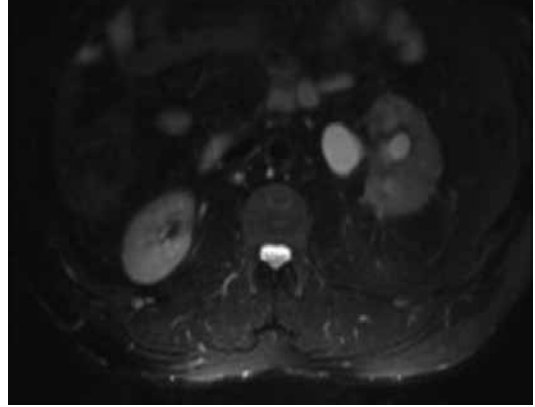
Hastaya 22 Şubat 2011'de sol URS + sol radikal nefroureterektomi operasyonu uygulandı. URS'de sol üreteropelvik bileşkeye (UPJ) kadar ilerlendi. Patolojik oluşuma rastlanmaması üzerine URS işlemi sonlandırıldı ve açık ameliyata geçildi. Fibrotik olan ve tümöral yapı olduğu şüphelenilen üreter segmenti eksize edildi ve frozen inceleme gönderildi. Malignite pozitif olarak raporlandı. Üreter komşuluğundaki çok sayıda fibrotik yağ materyalleri ve perirenal yağ dokusundan alınan örnekler frozen incelemeye gönderildi. Bu örneklerde malignite pozitif olarak bildirilmesi üzerine nefroureterektomi yapılmasına karar verildi. Distal üreterde cerrahi sınırdan gönderilen frozen inceleme



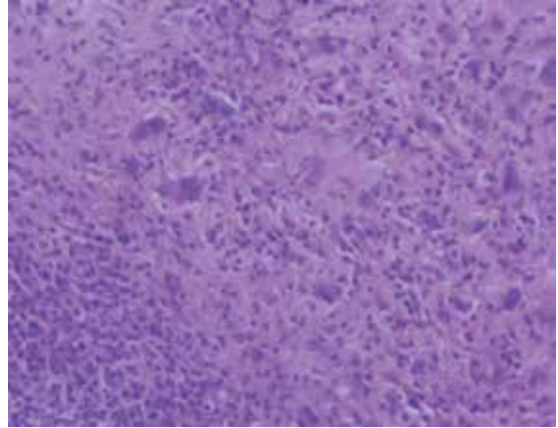
Şekil 1. Bilgisayarlı tomografi görüntüsü

sonucu malignite yok olarak bildirildi ve nefroureterektomi tamamlandı.

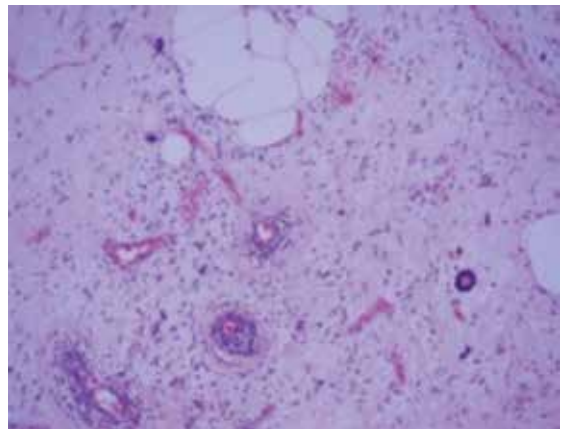
Örneklerin esas patolojik inceleme sonucunda sol üreter örneklerinde; yüksek dereceli malign mezenkimal tümör, morfolojik bulgular öncelikle dediferansiye liposarkom ile uyumlu (Şekil 3), böbrek alt pol yağlı doku örnekleri, perirenal yağlı doku örnekleri ve retroperitoneal yağlı doku örneklerinin patolojik incelemeleri sonucu: Düşük dereceli, iyi diferansiye liposarkom, fokal dediferansiye liposarkom alanları gözlenmektedir (Şekil 4) şeklinde raporlandı.



Şekil 2. Bilgisayarlı tomografi görüntüsü



Şekil 3. Üreter çevresi, yüksek dereceli liposarkom



Şekil 4. Retroperitoneal yağ dokusu, düşük dereceli liposarkom

Post operatif dönem 7. gün hasta taburcu edildi. Hasta patoloji sonuçlarına istinaden radyasyon onkolojisine yönlendirildi ve Nisan 2011'de sol retroperitoneal alan odaklı radyoterapi tedavisi aldı ve takipleri devam etti. Mart 2013 tarihli FDG PET/BT tetkiki yapıldı ve normal olarak raporlandı. Mart 2014 tarihinde FDG PET/BT tetkiki tekrarlandı ve sonuç; batında sol psoas majör kasının anterior kesiminde lokalize artmış metabolik odağın nüks hastalığa bağlı olduğu değerlendirilmiştir. Mart 2013 tarihli FDG PET/BT tetkiki ile karşılaştırıldığında; tanımlanmış odağın yeni olduğu saptanmıştır, şeklinde raporlanan hasta genel cerrahi kliniği ile konsülte edildi. Genel cerrahi kliniği ile ortak olarak 30 cm'lik ince barsak kitle rezeksiyonu + yan-yan anastomoz yapıldı ve patoloji sonucu retroperitoneal malign mezekimal tümör olarak raporlandı. Ağustos 2014 tarihinde onkoloji kliniği tarafından rezidü kitleye yönelik 6 kür doksorubicin bazlı kemoterapi tedavisi başlandı. Hastanın takipleri devam etmektedir.

## Tartışma

Retroperitoneal sarkomlar nispeten nadir tümörler olup tüm yumuşak doku sarkomlarının %12'sini oluşturmaktadır (6). Çoğu retroperitoneal sarkom olgusu derin yerleşimli olduğu için bulgu vermezler veya hastalar yan ağrısı, kitle hissi veya nörolojik bulgular gibi nonspesifik semptomlar ile başvurur. Bizim hastamızda da ilk olarak yan ağrısı şikayeti başlamış olup BT sonucu ureter segmentinde darlık tespit edilmiş idi. Histolojik olarak 4 alt tipi bulunmaktadır. Bunlar prognostik olarak iyiden kötüye; iyi diferansiye liposarkom, miksoid hücreli liposarkom, pleomorfik liposarkom ve dediferansiye liposarkom şeklinde sıralanmaktadır. İyi diferansiye liposarkomlar iyi prognozlu olup metastaz ve nüks riskleri oldukça azdır. Dediferansiye liposarkomlar ise prognozu kötü olup nüks ve metastaz riski yüksektir. Dediferansiye liposarkom olgularında lokal nüks oranı %41, metastaz oranı %17, hastalığa bağlı mortalite oranı ise %28 olarak bildirilmektedir (7). Geniş rezeksiyon yapılan olgularda 5 yıllık sağ kalımı oranları %65'lere kadar çıktığı belirtilmektedir (1). Histolojik tipin yanında hasta yaşının 50'nin altında olması, tümör boyutunun 10 cm den büyük oluşu, pozitif mikroskopik cerrahi sınır varlığı ve lokal nüks varlığı prognozu kötü etkileyen diğer faktörler olarak sıralanmaktadır (8). Günümüzde halen etkili bir kemoterapi ajanı bulunmamaktadır. Radyoterapi ise tümörün geniş bir yayılım göstermesinden dolayı toksisitesi yüksek olmaktadır. Bu nedenle geniş cerrahi rezeksiyon bu hastalarda günümüzde en etkili ve efektif tedavi şekli olmasının yanında cerrahi sonrası ek olarak kemoterapi ve radyoterapi uygulanabilmektedir. MRG, BT preoperatif dönemde vasküler tümörün vasküler yapılarla olan komşuluğunun ve boyutlarının tahmininde faydalı bilgiler sağlarken post operatif dönemde olası nükslerin erken tanısında faydalı bilgiler verir. Retroperitoneal liposarkom

olgularında %50-70'e varan nefroüretrektomi gereksinimi nedeni ile hastalarda preoperatif renal fonksiyonların değerlendirilmesi ve intravenöz ürografi (IVP) önerilmektedir (9). Nefroüretrektomi yapılmayan olgularda nüks oranlarının daha yüksek olduğunu bazı çalışmalarda belirtilmektedir (8).

Low grade dediferansiye tümörlerde lokal nüks oranı yüksek olmakla birlikte metastaz riski düşüktür. Bu tümörlerin uzun dönem prognozları tedavi ile iyidir. Ancak high grade dediferansiye tümörlerin lokal nüks oranları ve metastaz riskleri oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Bu tümörler klinik olarak agresif seyrederek ve uzun dönem prognozları kötüdür (10).

Sonuç olarak retroperitoneal tümörlerde yaşam süresini uzatan tedavi şekli geniş cerrahi rezeksiyondur. Bu rezeksiyon sırasında nefroüretrektomi de yapılmalı ve bütün kitleler cerrahi olarak agresif bir rezeksiyonla çıkarılmalıdır. Ayrıca retroperitoneal lipoasarkom olgularının yüksek lokal nüks riski nedeni ile ilk iki yıl 3 ayda bir daha sonraki 3 yılda 6 ayda bir kez olmak üzere BT ve/veya MRG ile yakın takip edilmelidir (8).

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

## Kaynaklar

1. Goss G, Demetri G. Medical management of unresectable, recurrent low-grade retroperitoneal liposarcoma: integration of cytotoxic and non-cytotoxic therapies into multimodality care. *Surg Oncol* 2000;9:53-59.
2. Singer S, Antonescu CR, Riedel E, Brennan MF. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* 2003;238:358-370; discussion 370-371.
3. Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, et al. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg* 2006;244:381-391.
4. Arda N, Demiryont M. Liposarkom: 138 Vakada Histopatolojik, Histokimyasal ve İmmunhistokimyasal Çalışma. *Türk Patoloji Dergisi* 1995;11:32-36.
5. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998;228:355-365.
6. Gutierrez JC, Perez EA, Franceschi D, et al. Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *J Surg Res* 2007;141:105-114.
7. Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 1997;21:271-281.
8. Osmanağaoğlu MA, Bozkaya H, Ozeren M, Cobanoğlu U. Primary retroperitoneal liposarkoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;109:228-230.
9. Rossi CR, Nitti D, Foletto M, Alessio S, et al. Management of primary sarcomas of the retroperitoneum. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:355-360.
10. Linehan DC, Lewis JJ, Leung D, Brennan MF. Influence of biologic factors and anatomic site in completely resected liposarcoma. *J Clin Oncol* 2000;18:1637-1643.



# ***Urothelial Bladder Carcinoma in a 17-Year Old Male: A Case Report and Review of the Literature***

## ***On Yedi Yaşında Erkek Hastada Ürotelyal Mesane Karsinomu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi***

Yasin Ceylan MD<sup>1</sup>, Bülent Günlüsoy MD<sup>1</sup>, Tansu Değirmenci MD<sup>1</sup>, Hakan Postacı MD<sup>2</sup>, Zafer Kozacıoğlu MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bozyaka Education and Research Hospital, Clinic of Urology, İzmir, Turkey

<sup>2</sup>Bozyaka Education and Research Hospital, Clinic of Patology, İzmir, Turkey

### **Summary**

A rare case of urothelial bladder carcinoma in a 17-year old male was presented. The main finding was painless and intermittent hematuria for 2 days. In ultrasonography, there was a bulging mass into the bladder cavity on the right side of bladder base that measured 2.5x3 cm. Transurethral resection was performed and pathologic report confirmed urothelial carcinoma. The histopathology demonstrated low grade papillary urothelial carcinoma, WHO I, and ISUP: low grade. P53 staining was positive. The tumor was limited in the bladder. Hematuria in a young patient should be investigated in detail and urothelial bladder cancer should be kept in mind for differential diagnosis.

**Key Words:** Urinary bladder neoplasm, adolescent, prognosis

### **Özet**

On yedi yaşında ürotelyal mesane kanseri olan nadir bir olgu sunuldu. Ana bulgu 2 gündür süren ağrısız aralıklı kanama idi. Ultrasonografide mesane sağ yan duvardan lümeneye doğru uzanan 2,5x3 cm kitle saptandı. Transüretral rezeksiyon yapıldı ve patolojik olarak ürotelyal karsinom olduğu doğrulandı. Histopatolojik sonucu düşük gradeli ve p53 boyaması pozitif idi. Tümör mesaneye sınırlı idi. Ürotelyal mesane karsinomu, genç hastalarda ortaya çıkan hematuriy olgularında akıld tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane kanseri, adolesan, prognoz

### **Introduction**

Bladder cancer is a disease that afflicts mostly the middle-aged or the elderly people, as the majority of any cancer type. More than 90% of bladder cancers are transitional cell carcinoma (TCC) with a male to female ratio of 7:1 (1). In a great majority of patients, it affects patients in their sixth or seventh decade of life (2). Urothelial neoplasms in patients younger than 30 years are rare. The impact of the age at onset on tumor biology and prognosis of patients remains controversial (2). There is still conflicting evidence regarding clinical behavior, disease recurrence, and progression in young patients who have been diagnosed with urothelial bladder carcinoma.

We present a rare case of a 17-year-old boy with urothelial cell carcinoma of the bladder and discuss the clinical behavior and prognosis of this type of carcinoma in young adults.

### **Case Report**

A 17-year-old healthy boy presented with painless and intermittent hematuria for 2 days. There was no history of stone disease or urological malignancies in patient's family. Results of his laboratory tests were normal, and red blood cells were seen on urinalysis. Further investigation with

ultrasound revealed a bulging mass into the bladder cavity on the right side of bladder base that measured 2.5x3 cm (Figure 1). The kidneys were normal on ultrasonography. Transurethral resection was performed and pathologic report confirmed urothelial carcinoma (Figure 1). The histopathology demonstrated low grade papillary urothelial carcinoma, WHO grade I, and ISUP: low grade (Figure 2). Low grade papillary urothelial carcinoma is classified between bladder papillomas and malignancies. Cells are relatively uniform in size without significant nuclear pleomorphism or nucleomegaly. There is no evidence of cohesion between cells. Nucleoli may not be present. Numerous mitotic figures are rare and only on basement membrane. P53 staining was positive. The tumor was limited in the bladder. The patient controlled at 9. month after the operation by using ultrasonography, cystoscopy and cytology. There was no recurrence.

### **Discussion**

Among various tumors in the urinary system, bladder tumors develop with a comparatively high frequency and are considered to be one of the most significant tumors in clinical practice. On the other hand, urothelial carcinoma of the urinary bladder is rare in young adults, as less than 1% of such tumors present in





Figure 1. Ultrasonography and intraoperative appearance of the bladder tumor in a 17 years old young man

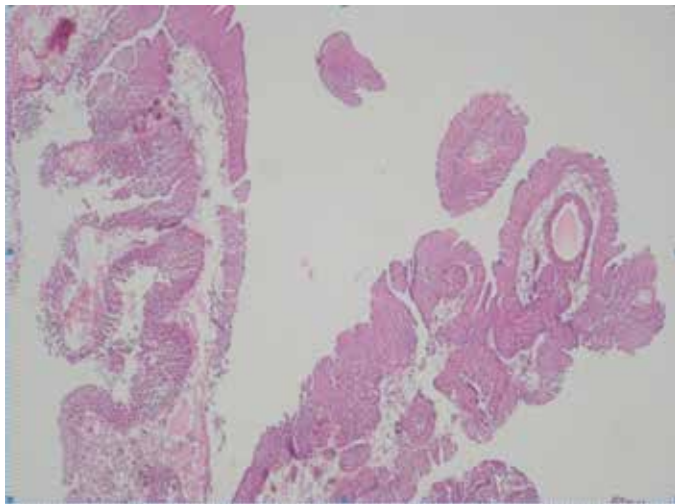


Figure 2. Histopathological examination reveal low grade papillary urothelial carcinoma

the first 4 decades of life (3). There is a male predominance of urothelial bladder carcinoma in young adults (3).

The clinical symptoms of gross hematuria which is the most common presenting symptom in young adults and irritative bladder symptoms should alert physicians to manifest the underlying etiology. Ultrasonography is a good choice as the beginning radiologic examination. Computerized tomography can be done in suspected cases for differential diagnosis. The duration from the initial symptom to the definitive diagnosis can be longer in younger patients as compared with older patients due to the fact that younger patients tend to be reluctant to undergo cystoscopy. These tumors in younger patients are often diagnosed as nephritis without sufficient examination. And also this delay seems to be common in younger patients because of low incidence of bladder cancer in this age group and the predominance of benign causes of hematuria in this age group causing hesitancy for an aggressive work-up.

Patients under 40 years old usually present with low-stage and low-grade bladder cancer. After analyzing the tumor grade in different age groups, Poletajew et al. (2) concluded that age correlates with risk of presence of poorly differentiated tumors. Lerana et al. (4) reported a 100% incidence of low grade carcinomas in an analysis of urothelial bladder carcinoma in six children. The predominance of low grade tumors in urothelial bladder cancer patients aged <40 years were shown in many

studies (5). It was suggested that the more favorable prognosis reported in some cases simply reflected the lower grade and stage of tumors at diagnosis in the young than in the old patients (1,6,7). The results of a majority of previously studies exhibited a significantly higher rate of muscle-invasive bladder cancer among patients aged >50 years compared to younger patients (2). Among this age group, the survival rate in patients with invasive bladder cancer appears to be no worse than that in patients with superficial bladder cancer (3).

Although many reports exist regarding clinical characteristics and treatment for such tumors, there is still much debate regarding clinical progression and prognosis. p53 expression was found to be high in an immunohistochemical study examining bladder tumors in young adults (8). Ozbey et al. reported that the natural history of urothelial carcinoma in children is the same as adults (9). They showed a 36% incidence of muscle-invasive urothelial bladder cancer in 25 patients aged <40 years. In a recent meta-analysis, Paner et al. concluded that tumor recurrence and progression were infrequent in the first 2 decades and increased gradually in each successive decade, likely influenced by the increased proportion of higher-grade and higher-stage tumors (10).

In conclusion, hematuria in a young patient should be investigated in detail and urothelial bladder cancer should be kept in mind for differential diagnosis. Urothelial bladder cancer in young patients has a more favorable prognosis due to low stage and low grade. But there is a risk of recurrence and progression in patients with high grade tumors.

**Conflict of interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.**

## References

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49:8-31, 1.
2. Poletajew S, Waledziak M, Fus L, et al. Urothelial bladder carcinoma in young patients is characterized by a relatively good prognosis. *Ups J Med Sci* 2012;117:47-51.
3. Wen YC, Kuo JY, Chen KK, et al. Urothelial carcinoma of the urinary bladder in young adults--Clinical experience at Taipei Veterans General Hospital. *J Chin Med Assoc* 2005;68:272-275.
4. Lerana J, Krauel L, García-Aparicio L, et al. Transitional cell carcinoma of the bladder in children and adolescents: six-case series and review of the literature. *J Pediatr Urol* 2010;6:481-485.
5. Madrid García FJ, Parra Muntaner L, Rivas Escudero JA, et al. Transitional cell bladder carcinoma in patients younger than 40 years of age. *Arch Esp Urol* 1998;51:991-994.
6. Migaldi M, Rossi G, Maiorana A, et al. Superficial papillary urothelial carcinomas in young and elderly patients: a comparative study. *BJU Int* 2004;94:311-316.
7. Cho KS, Hwang TK, Kim BW, et al. Differences in tumor characteristics and prognosis in newly diagnosed Ta,T1 urothelial carcinoma of bladder according to patient age. *Urology* 2009;73:828-832.
8. Linn JF, Sesterhenn I, Mostofi FK, Schoenberg M. The molecular characteristics of bladder cancer in young patients. *J Urol* 1998;159:1493-1496.
9. Ozbey I, Aksoy Y, Bicgi O, et al. Transitional cell carcinoma of the bladder in patients under 40 years of age. *Int Urol Nephrol* 1999;31:655-659.
10. Paner GP, Zehnder P, Amin M, et al. Urothelial neoplasms of the urinary bladder occurring in young adult and pediatric patients: a comprehensive review of literature with implications for patient management. *Adv Anatomic Path* 2011;18:79-89.