

ÜROONKOLOJİDE GÜNCEL PERSPEKTİF

Editörler

Doç. Dr. Bekir ARAS
Doç. Dr. İbrahim Güven KARTAL
Doç. Dr. Fatih URUÇ
Dr. Öğr. Üyesi Okan ALKIŞ
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet SEVİM



© Copyright 2022

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Yayın Koordinatörü
978-625-8259-52-0	Yasin DİLMEN
Kitap Adı	Sayfa ve Kapak Tasarımı
Üroonkolojide Güncel Perspektif	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Editörler	Yayıncı Sertifika No
Bekir ARAS ORCID iD: 0000-0002-7020-8830	47518
İbrahim Güven KARTAL ORCID iD: 0000-0002-2313-3522	Baskı ve Cilt
Fatih URUÇ ORCID iD: 0000-0003-1952-4771	Vadi Matbaacılık
Okan ALKIŞ ORCID iD: 0000-0001-6116-9588	Bisac Code
Mehmet SEVİM ORCID iD: 0000-0002-7571-7669	MED062000
	DOI
	10.37609/akya.2316

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Üroonkolojide Güncel Perspektif kitabını yayımlamış olmanın mutluluğunu yaşıyoruz. Bu kitabımızda üroonkolojide güncel konu başlıkları ayrıntılı olarak irdelenmiş ve konular çekici halde sunulmaya çalışılmıştır. Kitabımızdaki güncel 48 konunun ilgiyle okunacağına, literatüre katkı sağlayacağına ve ileride yapılacak çalışmalara referans olacağına inanmaktayız.

Editör ekibi adına, yaklaşık 1 yıl süren bu zahmetli bir çaba ile bu kitaba katkıda bulunan tüm yazarlara minnettarız ve teşekkür ederiz.

Doç. Dr. Bekir ARAS

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	Primer Adrenal Malignitelere Yaklaşım.....1 <i>Feyzi Sinan ERDAL</i>
BÖLÜM 2	Benign Böbrek Tümörleri 11 <i>Selim TAŞ</i>
BÖLÜM 3	Renal Kitlelerde Tanısal Yaklaşım21 <i>Ali Erhan EREN</i>
BÖLÜM 4	Küçük Renal Kitlelere Yaklaşım..... 27 <i>Çağatay ÖZSOY</i> <i>Kayhan YILMAZ</i>
BÖLÜM 5	Böbrek Tümörlerinde Biyokimyasal Belirteçler 39 <i>Osman CAN</i>
BÖLÜM 6	Böbrek Tümörlerinde Biyopsinin Yeri 47 <i>Kenan ÖZTORUN</i>
BÖLÜM 7	Lokalize Böbrek Kanserinde Cerrahi Tedaviler 55 <i>Mehmet Vehbi KAYRA</i>
BÖLÜM 8	Metastatik Böbrek Kanserine Yaklaşım61 <i>Mehmet Vehbi KAYRA</i>
BÖLÜM 9	Lokalize Hastalığın Tedavisinden Sonra Lokal Olarak Tekrarlayan RCC 67 <i>Mustafa Serdar ÇAĞLAYAN</i>
BÖLÜM 10	Böbrek Kanserlerinde Fokal Tedaviler..... 71 <i>Arif KOL</i>
BÖLÜM 11	Böbrek Tümörlerinde Laparoskopik ve Robotik Cerrahi Tedavi Yöntemleri81 <i>Abdulkadir ÖZMEZ</i>
BÖLÜM 12	Retroperitoneal Kitlelere Yaklaşım91 <i>Ali SEZER</i>

BÖLÜM 13	Böbrek Kanserinde İmmunoloji ve İmmunoterapiler 97 <i>Fahri Yavuz İLKİ</i> <i>Emre BÜLBÜL</i>
BÖLÜM 14	Üst Üriner Sistem Tümörlerine Yaklaşım 105 <i>Yaşar PAZIR</i>
BÖLÜM 15	Mesanenin Prekanseroz Lezyonlarına Yaklaşım 119 <i>Çağrı DOĞAN</i>
BÖLÜM 16	Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserine Yaklaşım 127 <i>Ahmet Ender CAYLAN</i>
BÖLÜM 17	Yüzeysel Mesane Kanserinde İntravezikal Tedaviler 139 <i>Şeref COŞER</i>
BÖLÜM 18	Kasa İnvaze Mesane Kanserine Yaklaşım 147 <i>Uğur AFERİN</i>
BÖLÜM 19	Kasa İnvaze Mesane Kanserinde Açık, Laparoskopik ve Robotik Cerrahi Yöntemleri 163 <i>Mehmet Yiğit YALÇIN</i>
BÖLÜM 20	Üriner Diversiyon Yöntemleri 171 <i>Eyyüp DANIŞ</i>
BÖLÜM 21	Metastatik Mesane Kanserine Yaklaşım 179 <i>Mithat KIVRAK</i> <i>Çağlar YILDIRIM</i>
BÖLÜM 22	Ürotelyal Karsinom Dışı Varyant Tip Mesane Kanserlerine Yaklaşım 189 <i>Tuncer BAHÇECİ</i>
BÖLÜM 23	Mesane Kanserinde İmmunoloji ve İmmunoterapiler 195 <i>Burhan BAYLAN</i>
BÖLÜM 24	Üretral Tümörlere Yaklaşım 205 <i>Osman Murat İPEK</i>
BÖLÜM 25	Prostat Kanseri Gelişimi, Patofizyolojisi ve Moleküler Biyolojisi 211 <i>Mustafa KARABIÇAK</i>
BÖLÜM 26	Prostat Kanseri: Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Korunma Yöntemleri 219 <i>Eyyüp DANIŞ</i>

BÖLÜM 27	Prostat Kanserinde Tümör Belirteçleri.....	227
	<i>Oğuzhan KAHRAMAN</i>	
BÖLÜM 28	Prostat Biyopsilerinde Histopatolojik Değerlendirme.....	235
	<i>Özlem ÜÇER</i>	
BÖLÜM 29	Prostat Kanserinde Tanı ve Evreleme	249
	<i>Yaşar PAZIR</i>	
BÖLÜM 30	Lokalize Prostat Kanserine Yaklaşım	261
	<i>Enis Mert YORULMAZ</i>	
BÖLÜM 31	Prostat Kanserinde Aktif İzlem	265
	<i>Utku CAN</i>	
BÖLÜM 32	Açık, Laparoskopik ve Robotik Radikal Prostatektomi Yöntemleri	273
	<i>Alper COŞKUN</i>	
BÖLÜM 33	Prostat Kanserinde Cerrahi Sonrası Görülen Komplikasyonlara Yaklaşım	285
	<i>Mehmet İkbâl İPEK</i>	
BÖLÜM 34	Prostat Kanserinde Radyoterapi.....	295
	<i>Kemal GÜMÜŞ</i>	
BÖLÜM 35	Prostat Kanserinde Fokal Tedaviler	301
	<i>Engin Denizhan DEMİRKIRAN</i>	
BÖLÜM 36	Lokal İleri Prostat Kanserine Yaklaşım.....	309
	<i>Adem UTLU</i> <i>Tugay AKSAKALLI</i>	
BÖLÜM 37	Prostat Kanseri Definitif Tedavisi Sonrası Biyokimyasal Nükse Yaklaşım	321
	<i>Yasin AKTAŞ</i> <i>Mahmut Taha ÖLÇÜCÜ</i>	
BÖLÜM 38	Prostat Kanserinde Hormonal Tedavi	329
	<i>Ömer ERDOĞAN</i>	
BÖLÜM 39	Metastatik Prostat Kanserine Yaklaşım	339
	<i>Feyzi Sinan ERDAL</i> <i>Nazım Furkan GÜNAY</i>	
BÖLÜM 40	Testis Tümörlerinde Patofizyoloji, Risk Faktörleri ve Biyolojik Gelişim	347
	<i>Haydar GÜLER</i>	

BÖLÜM 41	Testiküler Mikrolitiazis 355 <i>Eray KEMAHLI</i> <i>Emrullah SÖĞÜTDELEN</i>
BÖLÜM 42	Testis Tümörü Tanı ve Evrelemesi..... 361 <i>Sinan AVCI</i> <i>Rıdvan ÖZCAN</i>
BÖLÜM 43	Testis Tümörlerinde Cerrahi Tedavi Yöntemleri..... 369 <i>Emre KANDEMİR</i>
BÖLÜM 44	Testis Tümöründe Cerrahi Sonrası Takip-Tedavi 377 <i>Cihan TOKTAŞ</i>
BÖLÜM 45	Penil Kanserlere Yaklaşım..... 381 <i>Muzaffer Tansel KILINÇ</i>
BÖLÜM 46	Pediyatrik Olgularda Mesane, Adrenal ve Renal Tümörlere Yaklaşım 399 <i>Mesut DEMİR</i>
BÖLÜM 47	Pediyatrik Olgularda Testis Tümörlerine Yaklaşım..... 413 <i>Mehmet Nuri CEVİZCİ</i>
BÖLÜM 48	Üroonkolojide Robot Yardımlı Cerrahinin Yeri..... 425 <i>Mehmet Fatih ŞAHİN</i>

YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi Uğur AFERİN

T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji AD.

ID 0000-0003-2874-5584

Uzm. Dr. Utku CAN

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi,
Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-9805-3930

Uzm. Dr. Tuğay AKSAKALLI

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği

ID 0000-0001-6781-738X

Öğr. Gör. Dr. Ahmet Ender CAYLAN

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD.

ID 0000-0003-1053-915X

Uzm. Dr. Yasin AKTAŞ

Ankara Beytepe Şehit Murat Erdi Eker Devlet
Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0001-5255-3780

Doç. Dr. Mehmet Nuri CEVİZCİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp
Fakültesi, Balıkesir Atatürk Şehir Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Cerrahi Tıp
Bilimleri Çocuk Cerrahisi AD.

ID 0000 0001 6214 5377

Doç. Dr. Sinan AVCI

Bursa Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-3354-5352

Op. Dr. Şeref COŞER

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

ID 0000-0002-8856-8084

Uzm. Dr. Tuncer BAHÇECİ

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji
Kliniği

ID 0000-0002-3178-9169

Op. Dr. Alper COŞKUN

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Üroloji
Kliniği

ID 0000-0003-4745-5160

Öğr. Gör. Dr. Burhan BAYLAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Üroloji AD.

ID 0000-0002-5509-7140

Uzm. Dr. Emre BÜLBÜL

Vakıfkebir Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-2265-1264

Uzm. Dr. Mustafa Serdar ÇAĞLAYAN

Bitlis-Tatvan Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-5086-8671

Op. Dr. Osman CAN

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi,
Üroloji Kliniği

ID 0000-0003-1329-6034

Op. Dr. Eyyüp DANIŞ

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi,
Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-5087-0595

Dr. Öğr. Üyesi Engin Denizhan DEMİRKIRAN

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD.

ID 0000-0002-0021-5402

Uzm. Dr. Mesut DEMİR

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği

ID 0000-0002-4728-056X

Dr. Öğr. Üyesi Çağrı DOĞAN

Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD.

ID 0000-0001-9681-2473

Uzm. Dr. Feyzi Sinan ERDAL

İstanbul Haseki EAH, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-3248-7664

Uzm. Dr. Ömer ERDOĞAN

Kocaeli Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0001-8788-8302

Uzm. Dr. Ali Erhan EREN

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-4675-4604

Uzm. Dr. Haydar GÜLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-7167-5449

Op. Dr. Kemal GÜMÜŞ

Balıklığöl Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0001-9805-7387

Asist. Dr. Nazım Furkan GÜNAY

İstanbul Haseki EAH, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-2205-5825

Uzm. Dr. Fahri Yavuz İLKİ

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0001-7067-3815

Uzm. Dr. Mehmet İkbâl İPEK

Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-1902-3849

Uzm. Dr. Osman Murat İPEK

İstanbul Kartal Dr. Lütü Kirdar Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-1305-023X

Öğr. Gör. Dr. Oğuzhan KAHRAMAN

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD.

ID 0000-0003-3691-8617

Dr. Öğr. Üyesi Emre KANDEMİR

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD.

ID 0000-0002-9601-8007

Dr. Mustafa KARABIÇAK

Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0001-7434-3899

Uzm. Dr. Mehmet Vehbi KAYRA

Başkent Üniversitesi Adana UAM

ID 0000-0002-7349-9952

Doç. Dr. Eray KEMAHLI

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD.

ID 0000-0003-1698-8263

Uzm. Dr. Muzaffer Tansel KILINÇ

Konya Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-1024-3394

Op. Dr. Mithat KIVRAK

Özel Akademi Meram Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0003-1776-6355

Dr. Öğr. Üyesi Arif KOL

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD.

ID 0000-0002-3682-3661

Doç. Dr. Mahmut Taha ÖLÇÜCÜ

SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-4721-2807

Uzm. Dr. Rıdvan ÖZCAN

Bursa Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-7231-651X

Uzm. Dr. Abdulkadir ÖZMEZ

Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0001-7606-2783

Uzm. Dr. Çağatay ÖZSOY

Abdulkadir Yüksel Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-2124-865X

Dr. Öğr. Üyesi Kenan ÖZTORUN

Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD.

ID 0000-0001-9994-3479

Uzm. Dr. Yaşar PAZIR

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-0056-7459

Uzm. Dr. Ali SEZER

Konya Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0003-2904-2610

Dr. Öğr. Üyesi Emrullah SÖĞÜTDELEN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD.

ID 0000-0002-1454-5672

Op. Dr. Mehmet Fatih ŞAHİN

Çorlu Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-0926-3005

Op. Dr. Selim TAŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0001-8492-4603

Dr. Öğr. Üyesi Cihan TOKTAŞ

Denizli Özel Sağlık Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-6034-7896

Uzm. Dr. Adem UTLU

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-6381-025X

Dr. Öğr. Üyesi Özlem ÜÇER

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD.

ID 0000-0003-1877-7267

Uzm. Dr. Mehmet Yiğit YALÇIN

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0001-9943-7453

Op. Dr. Çağlar YILDIRIM

Özel Samsun Atasam Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0002-5066-7984

Dr. Öğr. Üyesi Kayhan YILMAZ

SBÜ Antalya SUAM, Üroloji Kliniği

ID 0000-0003-3592-4572

Op. Dr. Enis Mert YORULMAZ

Bitlis Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

ID 0000-0003-2109-2015

PRİMER ADRENAL MALİGNİTELERE YAKLAŞIM

Feyzi Sinan ERDAL¹

Giriş

Adrenal bezler küçük ama komplike yapılı, retroperitonda, her iki böbrek üstünde yerleşimli organlardır. Bu yüzden önceleri sup-rarenal bezler olarak tanımlanmışlardır. Bu bezlerin endokrin ve nörokrin fonksiyonları yakın geçmişe kadar tam olarak aydınlatılmamıştır. Günümüzde adrenal bezler, vücut homeostazisinin merkezi olarak kabul edilmektedir. Bu bezlerle ilgili patolojiler ciddi rahatsızlıklara yol açmaktadır.

Adrenal bezler ile ilgili patolojilerin medikal tedavisi endokrinolog, nefrolog ve kardiyolog gözetiminde yapılmakta iken cerrahi tedavisi için ürologlar ve genel cerrahlar arasında kliniklere göre değişiklikler bulunmaktadır. Retroperitona, böbrek ve adrenal anatomiye olan hakimiyet ve günümüzde oldukça gelişmiş minimal invazif girişim becerilerine sahip olunması, adrenal cerrahiler açısından ürologları bir adım öne çıkarmaktadır.

Bu bölüm, adrenal bez ve patolojileri açısından genel bilgiler verdikten sonra primer adrenal kitlelere yaklaşımla ilgili güncel verileri paylaşmayı amaçlamaktadır.

Tarihçe

Yerleşim olarak karmaşık bir anatomik planda bulunması ve boyutunun küçüklüğü nedeniyle, Galen, Vesalius, İbn-i Sina gibi erken dönem tıp otoriteleri tarafından gözden kaçmıştır. İlk tanımlanması Bartholomaeus Eustachius tarafından onaltıncı yüzyıl ortalarında olmuştur (1). Thomas Addison, ondokuzuncu yüzyıl ortalarında, daha sonraları kendi adını da taşıyacak olan adrenal yetmezlikle ilgili hastalığı tanımlayınca kadar adrenal bezlerin vücut için kritik önemlerinin farkına varılmamıştır. Daha sonraları *adrenalinin* bulunması ve bunun kan basıncı üzerine etkisinin keşfedilmesiyle adrenal bezler popülarite kazanmışlardır. 1930’larda kortizolün adrenal bezden ayrıştırılması ve bunun ilaç

¹ Uzm. Dr., İstanbul Haseki EAH, Üroloji Kliniği, drsinanerdal@hotmail.com

Metabolik olarak aktif olmayan lezyonlarda sonradan aktif hale geçiş ender olsa da (%2) bu lezyonların 3-4 yıl boyunca izlenmesi önerilmektedir (6,7).

Biyopsi

Adrenal lezyonlarda biyopsinin kullanımı kısıtlıdır. Buna yol açan faktörler olarak, görüntüleme yöntemlerinin tanıda üstün yol göstericiliği, histolojik olarak adenom ve karsinom dokusunun ayrımının net yapılamaması ve biyopsi işleminin kanama ve pnömotoraks gibi komplikasyon riskinin fazla olması (%2,8) gösterilebilir (26). Daha önceden malignite öyküsü olan ve metastaz düşünülen hastalar dışında biyopsi önerilmemesi şu anda güncel savunulan görüştür (9). Bunun yanında görüntülemelerle tanı konamayan ve biyopsi sonucunun tedavi yaklaşımını değiştireceği hastalarda da biyopsi yapılması ön planda değerlendirilebilir. Biyopsi işlemi öncesinde lezyonun metabolik değerlendirmesinin yapılmış olması, olası hipertansif kriz durumlarından kaçınmak için önemlidir.

Adrenalektomi Endikasyonları

Genel olarak yazının geri kalanında alt başlıklar halinde belirtilmiş olan bu konu her ürolog tarafından iyice bilinmelidir. Fonksiyonel kitleler, 4 cm'den büyük lezyonlar (myelolipom hariç), malignite düşündüren görüntüleme bulguları olan lezyonlar, takipte 1 cm'den fazla büyüme gösteren kitleler, aşırı büyük veya semptomatik myelolipom bu endikasyonlardan başlıcaları olarak sayılabilir.

Kaynaklar

1. Kutikov A, Crispin P, Uzzo R. (2020). Pathophysiology, Evaluation, and Medical Management of Adrenal Disorders. In Partin AW (Ed), *Campbell-Walsh-Wein Urology*. (12th ed., pp. 2354-2404). PA USA: Elsevier.
2. Avisse C, Marcus C, Patey M, et al. Surgical anatomy and embryology of the adrenal glands. *Surg Clin North Am*. 2000;80(1):403-415. Doi: 10.1016/s0039-6109(05)70412-6
3. Putz, R. (2001). *Sobotta İnsan Anatomisi Atlası*. (Kaplan ARINCI, Çev. Ed.). Münih: Beta Basım Yayım Dağıtım
4. Barwick TD, Malhotra A, Webb JAW, et al. Embryology of the adrenal glands and its relevance to diagnostic imaging. *Clin Radiol*. 2005;60(9):953-959. Doi: 10.1016/j.crad.2005.04.006
5. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(1):159-185. Doi:10.1016/s08889-8529(05)70122-5
6. Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(4):273-285. Doi:10.1530/eje.0.1490273
7. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med*. 2003;138:424-429. Doi:10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00013
8. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2005;234(2):479-485. Doi:10.1148/radiol.2342031876
9. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1-G34. Doi:10.1530/EJE-16-0467
10. Juliano JJ, Cody RL, Suh JH. Metastatic adrenocortical oncocytoma: a case report. *Urol Oncol*. 2008;26(2):198-201. Doi:10.1016/j.urolonc.2007.02.2008
11. Bishop E, Eble JN, Cheng L, et al. Adrenal myelolipomas show nonrandom X-chromosome inactivation in hematopoietic elements and fat: support for a clonal origin of myelolipomas. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(7):838-843. Doi:10.1097/01.pas.0000202044.05333.17

12. Radin R, David CL, Goldfarb H, et al. Adrenal and extra-adrenal retroperitoneal ganglioneuroma: imaging findings in 13 adults. *Radiology*. 1997;202(3):703-707. Doi:10.1148/radiology.202.3.9051020
13. Neri LM, Nance FC. Management of adrenal cysts. *Am Surg*. 1999;65(2):151-163.
14. Else T, Williams AR, Sabolch A, et al. Adjuvant therapies and patient and tumor characteristics associated with survival of adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):455-461. Doi:10.1210/jc.2013-2856
15. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(2):273-289. Doi:10.1016/j.beem.2008.10.008
16. Sundin A. Imaging of adrenal masses with emphasis on adrenocortical tumors. *Theranostics*. 2012;2(5):516-522. Doi:10.7150/thno.3613
17. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(12):1612-1619. Doi:10.1097/00000478-200212000-00009
18. Meyer A, Niemann U, Behrend M. Experience with the surgical treatment of adrenal cortical carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(4):444-449. Doi:10.1016/j.ejso.2004.01.021
19. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(3):667-680. Doi:10.1677/erc.1.01029
20. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, et al. Long-Term Outcomes of Adjuvant Mitotane Therapy in Patients With Radically Resected Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1358-1365. Doi:10.1210/jc.2016-2894
21. Ayala-Ramirez M, Jasim S, Feng L, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(6):891-899. Doi:10.1530/EJE-13-0519
22. Cecchetto G, Ganarin A, Bien E, et al. Outcome and prognostic factors in high-risk childhood adrenocortical carcinomas: A report from the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(6). Doi:10.1002/pbc.26368
23. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(1):97-120. Doi:10.1016/j.pcl.2007.10.014
24. Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366(9486):665-675. Doi:10.1016/S0140-6736(05)67139-5
25. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(1):201-204. Doi:10.2214/ajr.171.1.9648789
26. Welch TJ, Sheedy PF, Stephens DH, et al. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology*. 1994;193(2):341-344. Doi:10.1148/radiology.193.2.7972740.

BENİGN BÖBREK TÜMÖRLERİ

Selim TAŞ¹

Giriş

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılması ile birlikte insidental böbrek kitlelerinin tanısı artmıştır. Bu da beraberinde benign böbrek tümörlerinin görülme sıklığını arttırmıştır. Benign böbrek kitleleri; böbrek kistleri, anjiyomiyolipom, onkositom, kistik nefroma, metanefrik adenomu, mixed epitelyal/stromal tümörler, hemanjiyom, leiomyom, fibrom, renal arter anevrizması, atrevenöz malformasyon, ve psödotümörlerdir. Bu bölümde en sık görülen böbrek kistleri, anjiyomiyolipom, onkositom, leiomyom, metanefrik adenom anlatılacaktır.

Böbrek Kistleri

Basit böbrek kistleri, böbrekte en fazla izlenen benign kitlelerdir. Sıklığı yaşlanmayla beraber artmakta olup 5 dekattan sonra insanların yaklaşık yarısında görülebilir. Popülasyonda görülme oranı %7-10 olarak bil-

dirilir ve erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla izlenmektedir (1, 2). Abdominal tanısal ultrasonografi (US) veya bilgisayarlı tomografinin (BT) mevcudiyeti ve kullanımı, asemptomatik böbrek kistlerinin sıklıkla saptanmasına yol açmıştır. Bunların büyük çoğunluğu, genellikle tek taraflı ve soliter, iyi tanımlanmış yapısal ve görüntüleme özellikleri olan, görülme sıklığı, sayısı ve iki taraflılığı yaşla birlikte artan basit kistlerdir. Böbrekteki kistler ağrı, hipertansiyon, hematüri, obstrüksiyon, kitle veya kist rüptürü gibi semptomlara sebep olabilmekte birlikte olguların çoğu asemptomatiktir (3, 4).

Tanı

Böbrek kistleri insidental olarak saptanmasına rağmen ayırıcı tanıda yer alan renal hücreli kanser (RHK) ve abse gibi enfektif patolojilerden ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Boşniak sınıflaması kistik böbrek kitlelerinin tanısı, değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımı-

¹ Op. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, drslmtas@hotmail.com

USG'de nonspesifik olarak hipo veya hiperekojenik; doppler USG'de hipovasküler olarak izlenebilir ve ayırt edici değildir. BT'de ise hiper ya da izoattenüe, orta derecede kontrast tutulumu gösteren kitleler olarak izlenebilmektedir (65). Tam olarak aydınlatılmamakla beraber, küçük böbrek kitlelerinde altın standart olan MRI görüntülemeye MA'lar T1 ağırlıklı kesitlerde izo veya hipointens ve T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görülmektedir (66).

Tanı

İnce iğne aspirasyon biyopsisine dayalı olarak MA'nın Wilms tümöründen ayrımı zor olabilir. Kesin tanı cerrahi ile konulur.

Tedavi

- Tümör boyutu <4 cm olan hastalar açık/laparoskopik/robot yardımcı parsiyel nefrektomi
- Tümör boyutu >4 cm olan hastalarda açık/laparoskopik/robot yardımcı radikal nefrektomi

Kaynaklar

1. Terada N, Arai Y, Kinukawa N, Terai A. The 10-year natural history of simple renal cysts. *Urology* 2008; 71: 7-12.
2. Chang CC, Kuo JY, Chan WL, et al. Prevalence and clinical characteristics of simple renal cysts. *J Chin Med Assoc* 2007; 70: 486-91
3. Porpiglia F, Fiori C, Billia M, et al. Retroperitoneal decortication of simple renal cysts vs decortication with wadding using perirenal fat tissue: results of a prospective randomized trial. *BJU Int* 2009; 103: 1532-6.
4. Vaidyanathan S, Hughes PL, Oo T, Soni BM. Spontaneous rupture of an infected renal cyst and external drainage through a lumbar surgical scar in a male patient with cervical spinal cord injury: a case report. *J Med Case Rep* 2008; 14; 2: 154.
5. Bosniak M.A. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology*. 1986;158:1-10. doi: 10.1148/radiology.158.1.3510019.
6. Edney E., Davenport M.S., Curci N., et al. Pedrosa I. Bosniak classification of cystic renal masses, version 2019: Interpretation pitfalls and recommendations to avoid misclassification. *Abdom. Radiol*. 2021;46:2699-2711. doi: 10.1007/s00261-020-02906-8.
7. Schieda N., Davenport M.S., Krishna S., et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: A Pictorial Guide to Clinical Use. *Radiographics*. 2022;42:E33. doi: 10.1148/rg.219016.
8. Silverman S.G., Pedrosa I., Ellis J.H., et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology*. 2019;292:475-488. doi: 10.1148/radiol.2019182646.
9. Terada N, Arai Y, Kinukawa N, Yoshimura K, Terai A. Risk factors for renal cysts. *BJU Int* 2004;93: 1300-1302.
10. Bosniak MA. Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. *Urol Clin North Am* 1993;20(2):217-230.
11. Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G, et al. Complex cystic renal masses: characterization with contrast-enhanced US. *Radiology* 2007;243(1):158-165.
12. Sevcenco S., Spick C., Helbich T.H., et al. P.A. Malignancy rates and diagnostic performance of the Bosniak classification for the diagnosis of cystic renal lesions in computed tomography—A systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol*. 2017;27:2239-2247. doi: 10.1007/s00330-016-4631-9.
13. Schoots I.G., Zaccari K., Hunink M.G., et al. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. *J. Urol*. 2017;198:12-21. doi: 10.1016/j.juro.2016.09.160.
14. Israel G.M., Bosniak M.A. Follow-up CT of moderately complex cystic lesions of the kidney (Bosniak category IIF) *AJR Am. J. Roentgenol*. 2003;181:627-633. doi: 10.2214/ajr.181.3.1810627.
15. Flum, AS, Hamoui, N, Said, MA, et al. Update on the diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol*. 2017; 195(4): 834-846. DOI: 10.1016/j.juro.2015.07.126.
16. Jinzaki, M, Silverman, SG, Akita, H, et al. Renal angiomyolipoma: A radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging*. 2014; 39(3): 588-604. DOI: 10.1007/s00261-014-0083-3.
17. Lane, BR, Aydin, H, Danforth, TL, et al. Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: Classic, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid. *J Urol*. 2008; 180(3): 836-843. DOI: 10.1016/j.juro.2008.05.041.
18. Fittschen, A, Wendlik, I, Oetzuerk, S, et al. Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: A retrospective analysis of 61,389 in- and out-patients. *Abdom Imaging*. 2014; 39(5): 1009-1013. DOI: 10.1007/s00261-014-0129-6.
19. Halpenny, D, Snow, A, McNeill, G et al. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. *Clin Radiol*. 2010; 65(2): 99-108. DOI: 10.1016/j.crad.2009.09.014.

20. Logue, LG, Acker, RE and Sienko, AE. Best cases from the AFIP: Angiomyolipomas in tuberous sclerosis. *Radiographics*. 2003; 23(1): 241–246. DOI: 10.1148/rg.231025109.
21. Jinzaki, M, Silverman, SG, Akita, H, et al. Diagnosis of renal angiomyolipomas: Classic, Fat-Poor, and Epithelioid types. *Semin Ultrasound CT MR*. 2017; 38(1): 37–46. DOI: 10.1053/j.sult.2016.11.001.
22. Johnson, SR, Taveira-DaSilva, AM and Moss, J. Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med*. 2016; 37(3): 389–403. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.002.
23. von Ranke, FM, Faria, IM, Zanetti, et al. E. Imaging of tuberous sclerosis complex: A pictorial review. *Radiol Bras*. 2017; 50(1): 48–54. DOI: 10.1590/0100-3984.2016.0020.
24. Pirson, Y. Tuberous sclerosis complex-associated kidney angiomyolipoma: From contemplation to action. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(7): 1680–1685. DOI: 10.1093/ndt/gft009.
25. Sahni, VA and Silverman, ST. Biopsy of renal masses: When and why. *Cancer Imaging*. 2009; 9(1): 44–55. DOI: 10.1102/1470-7330.2009.0005.
26. Kiefer, RM and Stavropoulos, SW. The Role of Interventional Radiology Techniques in the Management of Renal Angiomyolipomas. *Curr Urol Rep*. 2017; 18(5): 36 DOI: 10.1007/s11934-017-0687-6.
27. Potretzke, AM, Potretzke, TA, Bauman, TM, et al. Computed Tomography and Magnetic Resonance Findings of Fat-Poor Angiomyolipomas. *J Endourol*. 2017; 31(2): 119–128. DOI: 10.1089/end.2016.0219.
28. Jeon, HG, Lee, SR, Kim, KH, et al. Benign lesions after partial nephrectomy for presumed renal cell carcinoma in masses 4 cm or less: Prevalence and predictors in Korean patients. *Urology*. 2017; 76(3): 574–579. DOI: 10.1016/j.urology.2009.11.082.
29. Yang, CW, Shen, SH, Chang, YH, et al. Are there useful CT features to differentiate renal cell carcinoma from lipid-poor renal angiomyolipoma? *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 201(5): 1017–1028. DOI: 10.2214/AJR.12.10204.
30. Maclean, DFW, Sultana, R, Radwan, R, McKnight, et al. Is the follow-up of small renal angiomyolipomas a necessary precaution? *Clin Radiol*. 69(8): 822–826. DOI: 10.1016/j.crad.2014.03.016.
31. Murray, TE, Doyle, F and Lee, M. Transarterial Embolization of Angiomyolipoma: A Systematic Review. *J Urol*. 2017; 194(3): 635–639. DOI: 10.1016/j.juro.2015.04.081.
32. Seyam, RM, Alkhubair, WK, Kattan, SA, et al. The Risks of Renal Angiomyolipoma: Reviewing the evidence. *J Kidney Cancer VHL*. 2017; 4(4): 13–25. DOI: 10.15586/jkcvhl.2017.97.
33. Prevo, W, van den Bosch, MAAJ and Horenblas, S. Radiofrequency ablation for treatment of sporadic angiomyolipoma. *Urology*. 2017; 72(1): 188–191. DOI: 10.1016/j.urology.2008.02.059.
34. Makki, A, Graumann, O, Søren, S, et al. *J Endourol*. 2017; 31(11): 1117–1122. DOI: 10.1089/end.2017.0376.
35. Bissler, JJ and Kingswood, JC. Optimal treatment of tuberous sclerosis complex associated renal angiomyolipomata: A systematic review. *Ther Adv Urol*. 2016; 8(4): 279–290. DOI: 10.1177/1756287216641353.
36. Coombs, EJ. Role of mTOR inhibition in the treatment of patients with renal angiomyolipomas. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2013; 25(11): 588–596. DOI: 10.1002/2327-6924.12081.
37. Morra MN, Das S: Renal oncocytoma: a review of histogenesis, histopathology, diagnosis and treatment. *J Urol*. 1993, 150:295-302. 10.1016/s0022-5347(17)35466-6.
38. Tryggvason G, Jónsson E, Gudjónsson H, et al. Bilateral multifocal renal oncocytoma--a case report and literature review. *Scand J Urol Nephrol*. 2001, 35:150-2. 10.1080/003655901750170623.
39. Phillips JL, Pavlovich CP, Walther M, et al. The genetic basis of renal epithelial tumors: advances in research and its impact on prognosis and therapy. *Curr Opin Urol* 2001; 11:463-9.
40. Zbar B, Lerman M: Inherited carcinomas of the kidney. *Adv Cancer Res* 1998; 75:163-201.
41. Alamara C, Karapanagiotou EM, Tourkantonis I, et al.: Renal oncocytoma: a case report and short review of the literature. *Eur J Intern Med*. 2008, 19:e67-9. 10.1016/j.ejim.2008.03.003.
42. Dechet, C. B., Sebo, T., Farrow, G., et al. "Prospective analysis of intraoperative frozen needle biopsy of solid renal masses in adults." *The Journal of urology* 162.4 (1999): 1282–1284.
43. Amin, M. B., Crotty, T. B., Tickoo, S. K., et al. Renal oncocytoma: a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. *The American journal of surgical pathology*, 1997, 21.1: 1-12.
44. Licht, M. R., Novick, A. C., Tubbs, R. R., Klein, E. A., Levin, H. S., & Stroom, S. B. (1993). Renal oncocytoma: clinical and biological correlates. *The Journal of urology*, 150(5), 1380-1383.
45. Romis L, Cindolo L, Patard JJ, Messina G, Altieri V, Salomon L, Abbou CC, Chopin D, Lobel B and de La Taille A: Frequency, clinical presentation and evolution of renal oncocytomas: Multicentric experience from a European database. *Eur Urol*. 45:53–57; discussion 57. 2004.
46. Dechet CB, Bostwick DG, Blute ML, Bryant SC and Zincke H: Renal oncocytoma: Multifocality, bilaterality, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. *J Urol*. 162:40–42. 1999.
47. Kuroda N, Inoue Y, Taguchi T, Tominaga A, Hes O, Michal M, et al. Renal leiomyoma: An immunohistochemical, ultrastructural and comparative genomic hybridization study. *Histology and Histopathology*. 2007;22:883–88.
48. Protzel C, Woenckhaus C, Zimmermann U, Klebingat KJ. Leiomyoma of the kidney. Differential diagnostic aspects of renal cell carcinoma with increasing clinical relevance. *Urologe A*. 2001;40:384–87.
49. Yusim IE, Neulander EZ, Eidelberg I, Lismer LJ, Kaneti J. Leiomyoma of the genitourinary tract. *Scand J Urol*. 2001;35:295–99.

50. Nagar AM, Raut AA, Narlawar RS, Bhatgadde VL, Rege S, Thapar V. Giant renal capsular leiomyoma: study of two cases. *British Journal of Radiology*. 2004;77:957–58.
51. Katabathina VS, Vikram R, Nagar AM, Tamboli P, Menias CO, Prasad SR. Mesenchymal neoplasms of the kidney in adults: imaging spectrum with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2010;30:1525–40.
52. Eugenio Brunocilla, Cristian Vincenzo Pultrone, Riccardo Schiavina, Valerio Vagnoni, Giacoma Caprara, Giuseppe Martorana. Renal leiomyoma: Case report and literature review. *Canadian Urological Association Journal*. 2012;6:87–90.
53. Nakib G, Mahgoub N, Calcaterra V, Pelizzo G (2017) Renal leiomyoma in pediatric age: a rare case report with review of the literature. *J PediatrSurg Case Rep* 27:43–46.
54. Brunocilla E, Pultrone C, Schiavina R, Vagnoni V, Caprara G, Martorana G (2012) Renal leiomyoma: case report and literature review. *Can UrolAssoc J* 6(2):E87-90.
55. Goren MR, Erbay G, Ozer C, Goren V, Bal N, Bilateral renal leiomyoma with 5 year follow-up: Case report *Can Urol Assoc J* 2015 9(9-10):E734-E736.
56. Hogan A, Smyth GK, D’Arcy C, O’Brien A, Quinlan DM, Renal capsular leiomyoma *Urology* 2008 71:1226.e1-1226.e3.
57. Khetrupal S, Bhargava A, Jetley S, Rana S, Jairajpuri Z, Renal leiomyoma: an uncommon differential diagnosis of renal masses with a clinical relevance *JCDR* 2014 8(10):FD08-FD09.
58. Renshaw AA, Freyer DR, Hammers YA. Metastatic metanephric adenoma in a child. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(4):570–4.
59. Davis CJ, Jr, Barton JH, Sesterhenn IA, et al. Metanephric adenoma. Clinicopathological study of fifty patients. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:1101–1114.
60. Argani P. Metanephric neoplasms: the hyperdifferentiated, benign end of the Wilms tumor spectrum? *Clin Lab Med*. 2005;25:379–392.
61. Mantoan Padilha M, Billis A, Allende D, et al. Metanephric adenoma and solid variant of papillary renal cell carcinoma: common and distinctive features. *Histopathology*. 2013;62:941–953.
62. Muir TE, Cheville JC, Lager DJ. Metanephric adenoma, nephrogenic rests, and Wilms’ tumor: a histologic and immunophenotypic comparison. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:1290–1296.
63. Olgac S, Hutchinson B, Tickoo SK, et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase as a marker in the differential diagnosis of metanephric adenoma. *Mod Pathol*. 2006;19:218–224.
64. Choueiri TK, Cheville J, Palescandolo E, et al. BRAF mutations in metanephric adenoma of the kidney. *Eur Urol*. 2012;62:917–922.
65. Zhang LJ, Yang GF, Shen W, Lu GM: CT and ultrasound findings of metanephric adenoma: a report of two cases and literature review. *Br J Radiol* 2011; 84:e51-54.
66. Helenon O, Eiss D, Debrito P, Merran S, Correas JM: How to characterise a solid renal mass: a new classification proposal for a simplified approach. *Diagn Interv Imaging* 2012; 93:232-45.

RENAL KİTLELERDE TANISAL YAKLAŞIM

Ali Erhan EREN¹

Giriş

Son yıllarda olguların büyük bir kısmı insidental olarak tanı almaktadır. Klasik triad olan yan ağrısı, makroskobik hematüri ve ele gelen abdominal kitle çok nadir görülmekte ve agresif klinik seyrin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Renal kitlelerde tanı fizik muayene, radyolojik görüntüleme ve biyopsi ile konulmaktadır.

1. Fizik Muayene

Hastanın genel fizik muayenesini içermektedir. Ele gelen abdominal kitle artık erken tanı konulması nedeniyle nadiren tanıda yer almaktadır. Ancak yine de akılda tutulması gereken bir bulgudur. Ayrıca renal kitlenin obstruktif özelliği olması durumunda kostovertebral açı hassasiyeti de belirgin bir fizik muayene bulgusu olacaktır.

2. Görüntüleme

Tanı, temel olarak abdominal görüntülemeye dayanır. Böbrek ultrasonografisi (US), kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme böbrek kitlelerinde tanının artmış insidansından birincil derecede sorumludurlar. Özellikle batin değerlendirilmesinde US rutin kullanımı ve bu değerlendirmede böbreklerin de incelenmesi nedeniyle asemptomatik renal kitlelerin tespitinde dramatik oranda artış olmaktadır. Renal hücreli karsinom asemptomatik hastaların %0,1 ile %0,8 inde saptanmaktadır(1). Bu ilk taramada tespit edilen kitleler genellikle küçük boyutlu ve erken evrede olan kitlelerdir.

2.1. Ultrasonografi

Teknik ve anatomik faktörlerin yanı sıra US ile böbrek kitlelerinin tespit edilmesinde tü-

¹ Uzm. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, erenaliherhan@yahoo.com

veyans bazı hastalar için bir seçenek haline geldiğinden, görüntülemenin önemi daha da artmaktadır. İyi huylu ve kötü huylu tümörlerin farklılaşmasına ek olarak, düşük ve yüksek malign potansiyele sahip neoplazmaların uygun invaziv olmayan tanımlanması için daha iyi görüntüleme gereklidir. PET/BT görüntülemenin yeni paradigması emekleme aşamasındadır ve anatomik verilere ek olarak fizyopatolojik veriler sağlama açısından henüz gelecek vaat edebilir. Birçok durumda bu çalışmaların bir kombinasyonunun tanısal kesinliği artırabileceği veya en azından perkütan biyopsiden spesifik olarak fayda görebilecek hastaların belirlenmesinde klinisyenleri daha iyi yönlendirebileceği görülmektedir. Böbrek görüntüleme çalışmasındaki gelecekteki yönergeler arasında iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmanın ve kontrast maddelerle ilgili toksisitenin daha da en aza indirilmesi; böbrek tümörlerinde doku ile ilgili farklılıkları ayırt etmek için gelişmiş görüntüleme protokollerinin daha fazla manipülasyonu; ve çalışmaların daha fazla entegrasyonu daha spesifik anatomik ve fizyopatolojik bilgiler verecektir.

Kaynaklar

1. Ficarra V, Novara G, Galfano A et al. (2004) Neoplasm staging and organ-confined renal cell carcinoma: a systematic review. *Eur Urol* 46:559–564
2. Robbin ML, Lockhart ME, Barr RG (2003) Renal imaging with ultrasound contrast: current status. *Radiol Clin North Am* 41:963–978
3. Cohan RH, Sherman LS, Korobkin M, Bass JC, Francis IR (1995) Renal masses: assessment of corticomedullary-phase and nephrographic-phase CT scans. *Radiology* 196:445–451
4. Yuh BI, Cohan RH, Francis IR, Korobkin M, Ellis JH (2000) Comparison of nephrographic with excretory phase helical computed tomography for detecting and characterizing renal masses. *Can Assoc Radiol J* 51:170–176
5. Dinney CP, Awad SA, Gajewski JB, Belitsky P, Lannon SG, Mack FG, Millard OH (1992) Analysis of imaging modalities, staging systems, and prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Urology* 39:122–129
6. Buzzas GR, Shield CF III, Pay NT et al. (1997) Use of gadolinium-enhanced, ultrafast, three-dimensional, spoiled gradient-echo magnetic resonance angiography in the preoperative evaluation of living renal allograft donors. *Transplantation* 64:1734–1737
7. Chu WC, Lam WW, Chan KW et al. (2004) Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance urography for assessing drainage in dilated pelvicalyceal systems with moderate renal function: preliminary results and comparison with diuresis renography. *BJU Int* 93:830–834
8. Bracken B, Jonsson K (1979) How accurate is angiographic staging of renal carcinoma? *Urology* 14:96–99
9. Fichtner J, Swoboda A, Hutschenreiter G, Neuerburg J (2003) Percutaneous embolization of the kidney: indications and clinical results. *Aktuelle Urol* 34:475–477
10. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, Beco V de, Talbot JN (2002) Sensitivity of FDG CDET (2D dual-head coincidence gamma camera) for the detection of occult or doubtful recurrences of colorectal cancer. *Histopathological correlation. Clin Positron Imaging* 3:169
11. Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, Bolton DM, Davis I, Danguy HT, Macgregor D, Scott AM (2001) Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol* 166:825–830
12. Horwitz CA, Manivel JC, Inampudi S, et al. (1994). Diagnostic difficulties in the interpretation of needle aspiration material from large renal cysts. *Diag Cytopathol*; (11): 380–383.

KÜÇÜK RENAL KİTLELERE YAKLAŞIM

Çağatay ÖZSOY¹
Kayhan YILMAZ²

Giriş

Küçük renal kitleler(KRK) görüntülemelerde tesadüfi olarak saptanan, kontrast tutan, boyutu 4 cm veya altında olan (T1a) tümöral oluşumlardır(1). Abdominal görüntülemelerin artan kullanımıyla birlikte KRK insidansı dünya çapında artmaktadır(2, 3). Bu KRK'lerin %10-30'u benign olmasına rağmen, KRK saptamasındaki artış, renal hücreli karsinom (RHK) saptamasında da bir artışa yol açmıştır(4-6). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2022 yılında 79000 yeni RHK tanısı konulması beklenmektedir(7).

KRK yönetiminde kabul görmüş birkaç tedavi stratejisi vardır. Bu stratejilerin hepsini karşılaştıran yüksek kaliteli kanıtların yokluğu nedeniyle en iyi tedavi stratejisi tartışmalıdır. Tedavi hastaya göre değişebilmektedir. En çok kabul gören tedavi modaliteleri arasında cerrahi eksizyon (parsiyel/radikal nefrektomi), termal ablasyon (kriyoablas-

yon/radyofrekans ablasyonu) ve aktif izlem yer alır. Birçok KRK yavaş büyüme hızı ve düşük metastatik potansiyele sahip olmasına rağmen, hastaların büyük çoğunluğu invaziv tedaviler almaktadır(4-6, 8, 9).

KRK'li hasta yönetiminde her hastaya uyacak tek bir tedavi stratejisi yoktur. Stratejinin belirlenmesinde tümörün karakteristiği (kistik/solid yapıda olması, invaziv olması, düzensiz sınırlı olması vb), hastanın sağlık durumu (yaş, böbrek fonksiyonu, komorbiditeler vb), hastanın tercihi gibi faktörler rol almaktadır.

Tanı

Kan Tetkikleri

Böbrek malignite şüphesi olan KRK'li hastalarda tedavilerin olası zararları konusunda daha iyi bilgilendirme yapmak için serum Cr ve GFR gibi rutin kanların çalışılması

¹ Uzm. Dr., Abdulkadir Yüksel Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, cagatayozsoy89@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, SBÜ Antalya SUAM, Üroloji Kliniği, kyhn_79@hotmail.com

toraks röntgeninin potansiyel zararlarından ve maliyetinden daha fazla öneme sahip olabileceğinden, pulmoner metastaz takibinde tercih edilebilir.

KRK'lerin takibinde optimal zamanlama belirlenememiştir(49). Bununla birlikte, lezyon stabil kalırsa hastaların ilk yıl boyunca her 3-6 ayda bir ve daha sonra 6-12 ayda bir abdominal görüntüleme ile takip edilmesi uygun olacaktır. Hasta aktif izlem devam ediyor ve tümör büyümesi görülüyorsa görüntüleme sıklığı arttırılmalıdır. Definitif tedavi ihtiyacı ortadan kalkıncaya kadar hastalar abdominal görüntüleme ile takip edilmelidir. Benzer şekilde, toraks görüntüleme için üzerinde anlaşmaya varılmış bir optimal takip programı yoktur. Toraks görüntüleme sıklığının 6 ay ile 1 sene arası zaman dilimlerinde uygulanması uygun olacaktır.

Definitif tedavi uygulanan pT1a RCC'li hastalarda, cerrahi eksizyon sonrası lokal nüks veya metastaz riski düşüktür (nüks veya metastaz için %5). Ameliyattan sonra önerilen takip şunları içerir: yıllık kan testi ve yıllık toraks röntgeni ve batin görüntüleme için 24. ve 60. aylarda abdominal BT, MRI veya ultrason. Parsiyel nefrektomi ile tedavi edilen hastalarda tedaviden 3-12 ay sonra kontrastlı abdominal BT/MRI ile rezidüel böbrek dokusunun görüntülenmesi tercihe bağlıdır. Termal ablasyon sonrası daha yüksek rezidüel hastalık riski ve gerekebilecek ek tedavi ihtiyacı nedeniyle, tedaviden üç, altı ve 12 ay sonra ve ardından yıllık olarak kontrastlı abdominal BT /MRI, rutin kan tetkikleri ve toraks görüntüleme önerilir. Postoperatif kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, potansiyel olarak daha yüksek kardiyovasküler bozukluklar geliştirme riski göz önüne alındığında, uygun değerlendirme için nefrolojiye yönlendirilmelidir.

Sonuç

KRK insidansı artmaktadır ve tesadüfen bulunan bu lezyonların çoğu ya benign ya da düşük metastatik potansiyele sahiptir. KRK'li tüm hastaların hemen invaziv tedaviye yönlendirilmesi, önemli ölçüde aşırı tedaviye yol açar. Daha da önemlisi, KRK'li hastalar için tedavi seçeneklerine ilişkin kanıtların çoğu, birçok karışıklığı içeren gözlemsel verilere dayanmaktadır. Bu nedenle, çoğu tavsiye, düşük etki kesinliğine sahip kanıtlara dayanmaktadır.

Kaynaklar

1. Gill IS, Aron M, Gervais DA, Jewett MAJNEJoM. Small renal mass. 2010;362(7):624-34.
2. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. 2019;75(1):74-84.
3. Welch HG, Skinner JS, Schroeck FR, Zhou W, Black WCJJim. Regional variation of computed tomographic imaging in the United States and the risk of nephrectomy. 2018;178(2):221-7.
4. Bhindi B, Thompson RH, Lohse CM, Mason RJ, Frank I, Costello BA, et al. The probability of aggressive versus indolent histology based on renal tumor size: implications for surveillance and treatment. 2018;74(4):489-97.
5. Richard PO, Lavallée LT, Pouliot F, Komisarenko M, Martin L, Lattouf J-B, et al. Is routine renal tumor biopsy associated with lower rates of benign histology following nephrectomy for small renal masses? 2018;200(4):731-6.
6. Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, Kachura JR, Evans AJ, Zlotta AR, et al. Renal tumor biopsy for small renal masses: a single-center 13-year experience. 2015;68(6):1007-13.
7. <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/about/key-statistics.html#:~:text=The%20American%20Cancer%20Society's%20most%20wfdtd>.
8. Richard PO, Violette PD, Bhindi B, Breau RH, Kasouf W, Lavallée LT, et al. Canadian Urological Association guideline: Management of small renal masses-Full-text. 2022;16(2):E61.
9. Huang WC, Atoria CL, Bjurlin M, Pinheiro LC, Russo P, Lowrance WT, et al. Management of small kidney cancers in the new millennium: contemporary

- trends and outcomes in a population-based cohort. 2015;150(7):664-72.
10. Bhindi B, Lohse CM, Schulte PJ, Mason RJ, Chevillie JC, Boorjian SA, et al. Predicting renal function outcomes after partial and radical nephrectomy. 2019;75(5):766-72.
 11. Sun AJ, Thomas I-C, Velaer KN, Ganesan C, Song S, Pao AC, et al. The urine albumin-to-creatinine ratio and kidney function after nephrectomy. 2020;204(2):231-8.
 12. Van Veen J, Spahn D, Makris MJBjoa. Routine pre-operative coagulation tests: an outdated practice? : Oxford University Press; 2011. p. 1-3.
 13. Thompson RH, Hill JR, Babayev Y, Cronin AM, Kaag M, Kundu SD, et al. Risk of metastatic renal cell carcinoma according to tumor size. 2009;181(4S):212-3.
 14. Al Harbi F, Tabatabaefar L, Jewett MA, Finelli A, O'Malley M, Atri MJAJoR. Enhancement threshold of small (< 4 cm) solid renal masses on CT. 2016;206(3):554-8.
 15. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat S, Trinh Q-D, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. 2012;23(4):973-80.
 16. Canvasser NE, Stouder K, Lay AH, Gahan JC, Lotan Y, Margulis V, et al. The usefulness of chest X-rays for T1a renal cell carcinoma surveillance. 2016;196(2):321-6.
 17. Suarez-Sarmiento Jr A, Nguyen KA, Syed JS, Nolte A, Ghabili K, Cheng M, et al. Brain metastasis from renal-cell carcinoma: an institutional study. 2019;17(6):e1163-e70.
 18. Woodward E, Jagdev S, McParland L, Clark K, Gregory W, Newsham A, et al. Skeletal complications and survival in renal cancer patients with bone metastases. 2011;48(1):160-6.
 19. Johnson BA, Kim S, Steinberg RL, de Leon AD, Pedrosa I, Cadeddu JA, editors. Diagnostic performance of prospectively assigned clear cell Likelihood scores (ccLS) in small renal masses at multiparametric magnetic resonance imaging. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2019: Elsevier.
 20. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. 2016;69(4):660-73.
 21. Finelli A, Cheung DC, Al-Matar A, Evans AJ, Morash CG, Pautler SE, et al. Small renal mass surveillance: histology-specific growth rates in a biopsy-characterized cohort. 2020;78(3):460-7.
 22. Macklin PS, Sullivan ME, Tapping CR, Cranston DW, Webster GM, Roberts IS, et al. Tumour seeding in the tract of percutaneous renal tumour biopsy: a report on seven cases from a UK tertiary referral centre. 2019;75(5):861-7.
 23. Asselin C, Finelli A, Breaux RH, Mallick R, Kapoor A, Rendon RA, et al., editors. Does renal tumor biopsies for small renal carcinoma increase the risk of upstaging on final surgery pathology report and the risk of recurrence? *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2020: Elsevier.
 24. Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, Evans A, Chung H, Shiff DA, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. 2011;60(3):578-84.
 25. Reaume MN, Graham GE, Tomiak E, Kamel-Reid S, Jewett MA, Bjarnason GA, et al. Canadian guideline on genetic screening for hereditary renal cell cancers. 2013;7(9-10):319.
 26. Ward RD, Tanaka H, Campbell SC, Remer EMJR. 2017 AUA renal mass and localized renal cancer guidelines: imaging implications. 2018;38(7):2021-33.
 27. Chawla SN, Crispin PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RGJTJou. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. 2006;175(2):425-31.
 28. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Bass EB, Cadeddu JA, Chang A, et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. 2017;198(3):520-9.
 29. Ljungberg B, Bedke J, Capitanio U, Bex AJEu. Reply to Yongbao Wei, Ruochen Zhang, and Le Lin's Letter to the Editor re: Börje Ljungberg, Laurence Albiges, Yasmin Abu-Ghanem, et al. *European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update*. *Eur Urol*. In press. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.03.006>. 2022:S0302-2838(22)02459-9.
 30. Metcalf MR, Cheaib JG, Biles MJ, Patel HD, Peña VN, Chang P, et al. Outcomes of active surveillance for young patients with small renal masses: prospective data from the DISSRM registry. 2021;205(5):1286-93.
 31. Finelli A, Ismaila N, Bro B, Durack J, Eggen S, Evans A, et al. Management of small renal masses: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. 2017;35(6):668-80.
 32. Abu-Ghanem Y, Fernandez-Pello S, Bex A, Ljungberg B, Albiges L, Dabestani S, et al. Limitations of available studies prevent reliable comparison between tumour ablation and partial nephrectomy for patients with localised renal masses: a systematic review from the European Association of Urology Renal Cell Cancer Guideline Panel. 2020;3(4):433-52.
 33. Vickers NJJCb. Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? 2017;27(14):R713-R5.
 34. Sun M, Hansen J, Karakiewicz PI. Re: Hendrik Van Poppel, Luigi Da Pozzo, Walter Albrecht, et al. A Prospective, Randomized EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Oncologic Outcome of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2011;59:543-52. *European Urology*. 2012;61(4):e37-e8.
 35. Bhindi B, Thompson RH, Mason RJ, Haddad MM, Geske JR, Kurup AN, et al. Comprehensive assessment of renal tumour complexity in a large percutaneous cryoablation cohort. 2017;119(6):905-12.
 36. Veccia A, Falagario U, Martini A, Marchioni M, Antonelli A, Simeone C, et al. Upstaging to pT3a in patients undergoing partial or radical nephrectomy for cT1 renal tumors: a systematic review and

- meta-analysis of outcomes and predictive factors. 2021;7(3):574-81.
37. Kutikov A, Uzzo RGJTou. The RENAL nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. 2009;182(3):844-53.
 38. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. 2009;56(5):786-93.
 39. Laguna MPJTJoU. Re: The Simplified PADUA RENal (SPARE) Nephrometry System: A Novel Classification of Parenchymal Renal Tumours Suitable for Partial Nephrectomy. 2020;203(3):459-60.
 40. Joshi SS, Uzzo RGJUC. Renal tumor anatomic complexity: clinical implications for urologists. 2017;44(2):179-87.
 41. Schmit GD, Thompson RH, Kurup AN, Weisbrod AJ, Boorjian SA, Carter RE, et al. Usefulness of RENAL nephrometry scoring system for predicting outcomes and complications of percutaneous ablation of 751 renal tumors. 2013;189(1):30-5.
 42. Xia L, Wang X, Xu T, Guzzo TJJoe. Systematic review and meta-analysis of comparative studies reporting perioperative outcomes of robot-assisted partial nephrectomy versus open partial nephrectomy. 2017;31(9):893-909.
 43. You C, Du Y, Wang H, Peng L, Wei T, Zhang X, et al. Laparoscopic versus open partial nephrectomy: a systemic review and meta-analysis of surgical, oncological, and functional outcomes. 2020;10:583979.
 44. Crocerossa F, Carbonara U, Cantiello F, Marchioni M, Ditunno P, Mir MC, et al. Robot-assisted radical nephrectomy: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. 2021;80(4):428-39.
 45. Jeong IG, Khandwala YS, Kim JH, Han DH, Li S, Wang Y, et al. Association of robotic-assisted vs laparoscopic radical nephrectomy with perioperative outcomes and health care costs, 2003 to 2015. 2017;318(16):1561-8.
 46. Uhlig A, Hahn O, Strauss A, Lotz J, Trojan L, Müller-Wille R, et al. Treatment for localized T1a clear cell renal cell carcinoma: survival benefit for cryosurgery and thermal ablation compared to deferred therapy. 2018;41(2):277-83.
 47. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, Mandrekar J, Kurup AN, Weisbrod AJ, et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. 2013;200(2):461-6.
 48. El Dib R, Touma NJ, Kapoor AJBi. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. 2012;110(4):510-6.
 49. Rebez G, Pavan N, Mir MCJWJoU. Available active surveillance follow-up protocols for small renal mass: a systematic review. 2021;39(8):2875-82.
 50. Uzosike AC, Patel HD, Alam R, Schwen ZR, Gupta M, Gorin MA, et al. Growth kinetics of small renal masses on active surveillance: variability and results from the DISSRM registry. 2018;199(3):641-8.
 51. McIntosh AG, Ristau BT, Ruth K, Jennings R, Ross E, Smaldone MC, et al. Active surveillance for localized renal masses: tumor growth, delayed intervention rates, and > 5-yr clinical outcomes. 2018;74(2):157-64.
 52. Crispin PL, Viterbo R, Fox EB, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RGJCIJotACS. Delayed intervention of sporadic renal masses undergoing active surveillance. 2008;112(5):1051-7.
 53. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DY, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. 2012;118(4):997-1006.
 54. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. 2011;60(1):39-44.
 55. Punnen S, Haider MA, Lockwood G, Moulding F, O'Malley ME, Jewett MAJTJou. Variability in size measurement of renal masses smaller than 4 cm on computerized tomography. 2006;176(6):2386-90.
 56. Umbreit EC, Shimko MS, Childs MA, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, et al. Metastatic potential of a renal mass according to original tumour size at presentation. 2012;109(2):190-4.
 57. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Perrotte P, Shariat SF, Sun M, et al. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. 2009;182(4):1287-93.
 58. Chandrasekar T, Boorjian SA, Capitanio U, Gershman B, Mir MC, Kutikov AJEU. Collaborative review: factors influencing treatment decisions for patients with a localized solid renal mass. 2021;80(5):575-88.
 59. McAlpine K, Breau RH, Stacey D, Knee C, Jewett MA, Violette PD, et al. Shared decision-making for the management of small renal masses: Development and acceptability testing of a novel patient decision aid. 2020;14(12):385.
 60. Patel HD, Riffon ME, Joice GA, Johnson MH, Chang P, Wagner AA, et al. A prospective, comparative study of quality of life among patients with small renal masses choosing active surveillance and primary intervention. 2016;196(5):1356-62.
 61. Voss J, Drake T, Matthews H, Jenkins J, Tang S, Doherty J, et al. Chest computed tomography for staging renal tumours: validation and simplification of a risk prediction model from a large contemporary retrospective cohort. 2020;125(4):561-7.
 62. Doornweerd B, de Jong I, Bergman L, Ananias HJWjou. Chest X-ray in the follow-up of renal cell carcinoma. 2014;32(4):1015-9.
 63. Kassiri B, Cheaib JG, Pierorazio PMJTJoU. Patients with small renal masses undergoing active surveillance—is yearly chest imaging necessary? : Wolters Kluwer Philadelphia, PA; 2019. p. 1061-3.

BÖBREK TÜMÖRLERİNDE BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER

Osman CAN¹

Giriş

Böbrek tümörü tüm ürolojik kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadır ve özellikle batılı ülkelerde insidansı oldukça yüksektir. Yılda yaklaşık 100.000 yeni vaka bildirilirken 40.000 kadar hasta böbrek tümöründen dolayı yaşamını yitirmektedir (1,2). Ayrıca %40 gibi yüksek bir oran ile en ölümcül ürolojik kanser olarak bilinmektedir (3). Bu nedenle böbrek tümörlerinin prognozunu öngörebilmek hastalığın klinik seyri ve düzenlenecek tedavi programı açısından oldukça önemlidir.

Böbrek tümörlerinin doğal seyri hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir (4). Tümörün histolojisine ve bazı klinik faktörlere bağlı tedaviye verilen cevapta farklılıklar görülebilmektedir. Böbrek tümörü gelişimi için sigara, obezite ve hipertansiyon en iyi bilinen risk faktörleri arasında gösterilse de prognoza ne derecede katkısı olduğu net olarak ortaya konamamıştır (2,5,6). Güncel Avrupa

Üroloji rehberine göre (EAU 2022) böbrek tümöründe prognostik faktörler anatomik, histolojik, klinik ve moleküler başlıkları altında ele alınmaktadır (7).

Anatomik ve histolojik olarak renal hücreli karsinom ana alt tipleri (berrak hücreli, papiller, kromofob), sarkomatoid özelliği, vasküler invazyonu, tümör nekrozu içermesi, toplayıcı sistem ya da perirenal yağ dokusu invazyonu olması, TNM (Tümör, Lenf Nodu, Metastaz) evresi ve ISUP (International Society of Urological Pathology) derecesi prognoz açısından önemli faktörlerdir (8).

Moleküler açıdan Karbonik anhidraz IX (CaIX), VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü), hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF), Ki67 (Proliferasyon), p53, p21, PTEN (Fosfataz ve tensin homologu) gen yolağı, E-cadherin, osteopontin, CD44 (Hücre adezyonu), CXCR4, PD-L1, miRNA, SNP (Tek nükleotid polimorfizmi), gen mutasyonları ve gen metilasyonları gibi çeşitli genetik ve moleküler faktörlerden bazıları kullanılır.

¹ Op. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, dr.osmancan01@gmail.com

albümin seviyelerinin kötü prognoz için bağımsız bir biyokimyasal marker olduğu bildirilmiştir (70).

AST-ALT (Aspartat Aminotrasferaz-Alanin Aminotransferaz) (De Ritis)

Alanin Aminotransferaz (ALT) karaciğerse spesifik iken Aspartat Aminotrasferaz (AST) karaciğer, kalp, çizgili kas, böbrek, beyin, kırmızı kan hücreleri ve safra kesesi ile ilişkili hasarlarda artan enzimlerdir. Literatürde De ritis olarak adlandırılan AST/ALT oranının prognostik bir faktör olarak gösterildiği bazı maligniteler bildirilmiştir (71-73). Böbrek tümörlü hastalarda De ritis ilişkili kısıtlı sayıda yayın mevcuttur. Non metastatik böbrek tümörlerinde artmış De ritis oranının renal ven invazyonu, renal kapsül infiltrasyonu ve renal pelvis tutulumu ile ilişkili olduğu bildirilmiş (40). Benzer bir çalışmada preoperatif artmış De ritis oranının bağımsız bir kötü prognoz belirteci olduğu bildirilmiştir (74). Ancak böbrek tümörü hastalarında De ritis oranı ile ilgili yeterli literatür verisi henüz bulunmamaktadır.

Sedimentasyon

Eritrosit sedimentasyon hızı klinik pratikte sıklıkla kullanılan, kolay ve temel bir testtir. Sedimentasyon yüksekliği non-spesifik bir belirteç olmakla beraber sıklıkla sepsis, enfeksiyon, malignite ve otoimmün hadiseler gibi inflamasyonun gerçekleştiği durumlarda artış gösterir (75,76). Literatürde yapılan bir çok çalışmada artmış sedimentasyon yüksekliğinin renal hücreli karsinomun agresifliği prognozu ile ilişkisi gösterilmiştir (77-79). Ancak yine de non-spesifik doğasından dolayı böbrek tümörü hastalarında rutin klinik kullanımı yoktur.

Sonuç

En ölümcül ürolojik kanser olan renal hücreli karsinomların prognostik faktörleri ve belirteçleri çok önemlidir. Bir çok moleküler, genetik ve biyokimyasal belirteçler bildirilse de çok azı kullanıma girebilmiştir. Biyokimyasal belirteçler arasında güncel rehberlerdeki prognostik modellerde kendisine yer edinebilenler hemoglobin düşüklüğü, serum kalsiyum yüksekliği, nötrofil yüksekliği, trombositoz ve LDH yüksekliğidir. Bu biyomarkerların kullanımı diğer moleküler ve genetik markerlara göre daha ucuz ve günlük pratikte kullanılması nedeniyle daha kullanışlıdır.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018*. (Online) *European Journal of Cancer*. 2018. doi:10.1016/j.ejca.2018.07.005
2. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. *Epidemiology of Renal Cell Carcinoma (Figure presented)*. (Online) *European Urology*. 2019. doi:10.1016/j.eururo.2018.08.036
3. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. *Campbell-Walsh Urology 10th Edition*. Campbell-Walsh Urology. 2012. p 1419.
4. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. *Cancer Statistics, 2010*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2010;60(5). doi:10.3322/caac.20073
5. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. *Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: Lifestyle, medication and nutrition*. (Online) *Current Opinion in Urology*. 2018. doi:10.1097/MOU.0000000000000454
6. Gansler T, Fedewa SA, Dana Flanders W, et al. *Prevalence of cigarette smoking among patients with different histologic types of kidney cancer*. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2020;29(7). doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-0015
7. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. *European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update*. (Online) *European Urology*. 2022. doi:10.1016/j.eururo.2022.03.006
8. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. *The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal,*

- Penile, and Testicular Tumours. *European Urology*. 2016;70(1). doi:10.1016/j.eururo.2016.02.029
9. Klatté T, Rossi SH, Stewart GD. *Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review*. (Online) *World Journal of Urology*. 2018. doi:10.1007/s00345-018-2309-4
 10. Hammers HJ, Plimack ER, Sternberg C, et al. CheckMate 214: A phase III, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15_suppl). doi:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.tps4578
 11. Fan D, Liu Q, Wu F, et al. Prognostic significance of PI3K/AKT/ mTOR signaling pathway members in clear cell renal cell carcinoma. *PeerJ*. 2020;2020(6). doi:10.7717/peerj.9261
 12. Sim SH, Messenger MP, Gregory WM, et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*. 2012;107(7). doi:10.1038/bjc.2012.360
 13. Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC, et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(16). doi:10.1200/JCO.2008.19.1106
 14. Li G, Feng G, Gentil-Perret A, et al. Serum Carbonic Anhydrase 9 Level is Associated With Postoperative Recurrence of Conventional Renal Cell Cancer. *Journal of Urology*. 2008;180(2). doi:10.1016/j.juro.2008.04.024
 15. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Annals of Oncology*. 2014;25(8). doi:10.1093/annonc/mdu184
 16. Raimondi A, Sepe P, Zattarin E, et al. *Predictive Biomarkers of Response to Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Cancer*. (Online) *Frontiers in Oncology*. 2020. doi:10.3389/fonc.2020.01644
 17. Fukuda S, Saito K, Yasuda Y, et al. Impact of C-reactive protein flare-response on oncological outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021;9(2). doi:10.1136/jitc-2020-001564
 18. Ueda K, Ogasawara N, Yonekura S, et al. The prognostic value of systemic inflammatory markers in advanced renal cell carcinoma patients treated with molecular targeted therapies. *Anticancer Research*. 2020;40(3). doi:10.21873/anticancer.14127
 19. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: Implications for prognosis. *Journal of Urology*. 2003;170(5). doi:10.1097/01.ju.0000092764.81308.6a
 20. Lee Z, Jegede OA, Haas NB, et al. Local Recurrence Following Resection of Intermediate-High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: An Anatomical Classification and Analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN E2805) Adjuvant Trial. *The Journal of urology*. 2020;203(4). doi:10.1097/JU.0000000000000588
 21. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *Journal of Urology*. 2006;175(3). doi:10.1016/S0022-5347(05)00526-4
 22. Kim HL, Han KR, Zisman A, et al. Cachexia-like, symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. *Journal of Urology*. 2004;171(5). doi:10.1097/01.ju.0000121440.82581.d3
 23. Patard JJ, Leray E, Cindolo L, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *Journal of Urology*. 2004;172(3). doi:10.1097/01.ju.0000135837.64840.55
 24. Cho DS, Kim S Il, Choo SH, et al. Prognostic significance of modified Glasgow Prognostic Score in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Scandinavian Journal of Urology*. 2016;50(3). doi:10.3109/21681805.2015.1136677
 25. Patel A, Ravaud A, Motzer RJ, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor of Disease-free Survival in Postnephrectomy High-risk Locoregional Renal Cell Carcinoma: Analysis of the S-TRAC Trial. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(18). doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0704
 26. Magera JS, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Association of Abnormal Preoperative Laboratory Values with Survival After Radical Nephrectomy for Clinically Confined Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Urology*. 2008;71(2). doi:10.1016/j.urology.2007.08.048
 27. Choi Y, Park B, Kim K, et al. Erythrocyte sedimentation rate and anaemia are independent predictors of survival in patients with clear cell renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*. 2013;108(2). doi:10.1038/bjc.2012.565
 28. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-Alpha as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(1). doi:10.1200/jco.2002.20.1.289
 29. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *The Lancet Oncology*. 2013;14(2). doi:10.1016/S1470-2045(12)70559-4
 30. Clarke H, Pallister CJ. *The impact of anaemia on outcome in cancer*. (Online) *Clinical and Laboratory Haematology*. 2005. doi:10.1111/j.1365-2257.2004.00664.x
 31. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. *Diagnosis and treatment of cancer-related anemia*. (Online) *American Journal of Hematology*. 2014. doi:10.1002/ajh.23628

32. Mundy GR, Theresa AG. Hypercalcemia of Malignancy. *The American journal of medicine*. 1997;103(2): 134–145. doi:[https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)80047-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)80047-2)
33. Walther MM, Patel B, Choyke PL, et al. Hypercalcemia in patients with metastatic renal cell carcinoma: Effect of nephrectomy and metabolic evaluation. *Journal of Urology*. 1997;158(3). doi:10.1016/S0022-5347(01)64303-9
34. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. *Immunity, Inflammation, and Cancer*. (Online) Cell. 2010. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025
35. Greten FR, Grivennikov SI. *Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences*. (Online) Immunity. 2019. doi:10.1016/j.immuni.2019.06.025
36. Goubran HA, Burnouf T, Radosevic M, et al. *The platelet-cancer loop*. (Online) European Journal of Internal Medicine. 2013. doi:10.1016/j.ejim.2013.01.017
37. Viers BR, Houston Thompson R, Boorjian SA, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts death among patients with localized clear cell renal carcinoma undergoing nephrectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014;32(8). doi:10.1016/j.urolonc.2014.05.014
38. Wang Z, Peng S, Wang A, et al. Platelet-lymphocyte ratio acts as an independent predictor of prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Clinica Chimica Acta*. 2018;480. doi:10.1016/j.cca.2018.02.014
39. Valero C, Lee M, Hoen D, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and mutational burden as biomarkers of tumor response to immune checkpoint inhibitors. *Nature Communications*. 2021;12(1). doi:10.1038/s41467-021-20935-9
40. Canat L, Ataly HA, Agalarov S, et al. The effect of AST/ALT (De Ritis) ratio on survival and its relation to tumor histopathological variables in patients with localized renal cell carcinoma. *International Braz J Urol*. 2018;44(2). doi:10.1590/s1677-5538.ibju.2017.0173
41. Lalani AKA, Xie W, Martini DJ, et al. Change in Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2018;6(1). doi:10.1186/s40425-018-0315-0
42. Bilen MA, Rini BI, Voss MH, et al. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Efficacy of First-Line Avelumab plus Axitinib vs. Sunitinib in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Enrolled in the Phase 3 JAVELIN Renal 101 Trial. *Clinical Cancer Research*. 2022;28(4). doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-1688
43. Iinuma K, Enomoto T, Kawada K, et al. Utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and systemic immune inflammation index as prognostic, predictive biomarkers in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab and ipilimumab. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(22). doi:10.3390/jcm10225325
44. Lavaud P, Dalban C, Negrier S, et al. Validation of the lung immune prognostic index (LIPI) in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab in the GETUG-AFU 26 NIVOREN trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(6_suppl). doi:10.1200/jco.2020.38.6_suppl.735
45. Meyers DE, Stukalin I, Vallerand IA, et al. The lung immune prognostic index discriminates survival outcomes in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors. *Cancers*. 2019;11(11). doi:10.3390/cancers11111713
46. Jin M, Yuan S, Yuan Y, et al. *Prognostic and Clinicopathological Significance of the Systemic Immune-Inflammation Index in Patients With Renal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis*. (Online) Frontiers in Oncology. 2021. doi:10.3389/fonc.2021.735803
47. Li MX, Liu XM, Zhang XF, et al. *Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis*. (Online) International Journal of Cancer. 2014. doi:10.1002/ijc.28536
48. Xiao WK, Chen D, Li SQ, et al. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2407-14-117
49. Chen J, Deng Q, Pan Y, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio*. 2015;5. doi:10.1016/j.fob.2015.05.003
50. Tang X, Du P, Yang Y. *The clinical use of neutrophil-to-lymphocyte ratio in bladder cancer patients: a systematic review and meta-analysis*. (Online) International Journal of Clinical Oncology. 2017. doi:10.1007/s10147-017-1171-5
51. Ozyurek BA, Ozdemirel TS, Ozden SB, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in lung cancer cases. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2017;18(5). doi:10.22034/APJCP.2017.18.5.1417
52. Asaoka T, Miyamoto A, Maeda S, et al. Prognostic impact of preoperative NLR and CA19-9 in pancreatic cancer. *Pancreatolgy*. 2016;16(3). doi:10.1016/j.pan.2015.10.006
53. Ishibashi Y, Tsujimoto H, Sugawara H, et al. *Prognostic value of platelet-related measures for overall survival in esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis*. (Online) Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2021. doi:10.1016/j.critrevonc.2021.103427
54. Zhang Y, Zheng L, Quan L, et al. Prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in oral cancer: A meta-analysis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2021;50(3). doi:10.1111/jop.12832
55. Winther-Larsen A, Aggerholm-Pedersen N, Sandfeld-Paulsen B. Inflammation scores as prognostic biomarkers in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2021;10(1). doi:10.1186/s13643-021-01585-w
56. Zhou X, Luo G. *A meta-analysis of the platelet-lymphocyte ratio: A notable prognostic factor in renal cell carcinoma*. (Online) International Journal of Biological Markers. 2022. doi:10.1177/03936155221081536

57. Hu K, Lou L, Ye J, et al. Prognostic role of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: A meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5(4). doi:10.1136/bmjopen-2014-006404
58. Li J, Cheng Y, Ji Z. *Prognostic value of pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with urologic tumors: A PRISMA-compliant meta-analysis*. (Online) Medicine (United States). 2019. doi:10.1097/MD.00000000000014091
59. Gatenby RA, Gillies RJ. *Why do cancers have high aerobic glycolysis?*. (Online) Nature Reviews Cancer. 2004. doi:10.1038/nrc1478
60. Augoff K, Hryniewicz-Jankowska A, Tabola R. *Lactate dehydrogenase 5: An old friend and a new hope in the war on cancer*. (Online) Cancer Letters. 2015. doi:10.1016/j.canlet.2014.12.035
61. Hermes A, Gatzemeier U, Waschki B, et al. Lactate dehydrogenase as prognostic factor in limited and extensive disease stage small cell lung cancer - A retrospective single institution analysis. *Respiratory Medicine*. 2010;104(12). doi:10.1016/j.rmed.2010.07.013
62. Gatenby RA. The Potential Role of Transformation-induced Metabolic Changes in Tumor-Host Interaction. *Cancer Research*. 1995;55(18).
63. Gatenby RA, Gawlinski ET. A reaction-diffusion model of cancer invasion. *Cancer Research*. 1996;56(24).
64. Shen J, Chen Z, Zhuang Q, et al. Prognostic value of serum lactate dehydrogenase in renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(11). doi:10.1371/journal.pone.0166482
65. Zhang N, Zhang H, Zhu D, et al. *Prognostic role of pretreatment lactate dehydrogenase in patients with metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis*. (Online) International Journal of Surgery. 2020. doi:10.1016/j.ijssu.2020.05.019
66. Hu Q, Gou Y, Sun C, et al. The prognostic value of C-reactive protein in renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014;32(1). doi:10.1016/j.urolonc.2013.07.016
67. Zhou L, Cai X, Liu Q, et al. Prognostic Role of C-Reactive Protein in Urological Cancers: A Meta-Analysis. *Scientific Reports*. 2015;5. doi:10.1038/srep12733
68. Caraceni P, Tufoni M, Bonavita ME. *Clinical use of albumin*. (Online) Blood Transfusion. 2013. doi:10.2450/2013.005s
69. Zhou W, Zhang GL. C-reactive protein to albumin ratio predicts the outcome in renal cell carcinoma: A metaanalysis. *PLoS ONE*. 2019;14(10). doi:10.1371/journal.pone.0224266
70. Zhou X, Fu G, Zu X, et al. Albumin levels predict prognosis in advanced renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2022;40(1). doi:10.1016/j.urolonc.2021.08.001
71. Takenaka Y, Takemoto N, Yasui T, et al. Transaminase activity predicts survival in patients with head and neck cancer. *PLoS ONE*. 2016;11(10). doi:10.1371/journal.pone.0164057
72. Lee H, Choi YH, Sung HH, et al. De Ritis Ratio (AST/ALT) as a Significant Prognostic Factor in Patients With Upper Tract Urothelial Cancer Treated With Surgery. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2017;15(3). doi:10.1016/j.clgc.2016.08.023
73. Lin CS, Chang C Sen, Yang SS, et al. Retrospective evaluation of serum markers APRI and AST/ALT for assessing liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B and C patients with hepatocellular carcinoma. *Internal Medicine*. 2008;47(7). doi:10.2169/internalmedicine.47.0595
74. Bezan A, Mrcic E, Krieger D, et al. The preoperative AST/ALT (De Ritis) ratio represents a poor prognostic factor in a cohort of patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *Journal of Urology*. 2015;194(1). doi:10.1016/j.juro.2015.01.083
75. Brigden ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *American Family Physician*. 1999;60(5).
76. Peyman MA. The effect of malignant disease on the erythrocyte sedimentation rate. *British Journal of Cancer*. 1962;16(1). doi:10.1038/bjc.1962.6
77. Sengupta S, Lohse CM, Cheville JC, et al. The preoperative erythrocyte sedimentation rate is an independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Cancer*. 2006;106(2). doi:10.1002/cncr.21617
78. Cross BW, Johnson T V, Derosa AB, et al. Preoperative erythrocyte sedimentation rate independently predicts overall survival in localized renal cell carcinoma following radical nephrectomy. *International Journal of Surgical Oncology*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/524981
79. Hannisdal E, Bostad L, Grottum KA, et al. Erythrocyte sedimentation rate as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*. 1989;15(4).

BÖBREK TÜMÖRLERİNDE BİYOPSİNİN YERİ

Kenan ÖZTORUN¹

Giriş

Böbrek kanseri, renal hücreli karsinom (RHK) ve renal pelvisin değişici hücreli karsinomu dahil olmak üzere, dünya çapında kansere bağlı ölümler arasında 14.sırada yer almaktadır (1). Böbrek kanseri insidansı artmaya devam etmekte olup 2022 yılında ABD’de 79.000 yeni vaka ve 13.920 böbrek kanserine bağlı ölüm gelişeceği tahmin edilmektedir (2). Tespit edilen insidanstaki bu artış, son 30 yılda kesitsel görüntülemenin yaygın olarak kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Teşhis edilen kanserlerin neredeyse %50’si küçük (≤ 4 cm, T1a), lokalize renal hücreli karsinom evresinde olmaktadır (3).

RHK heterojen bir tümör grubudur. Bu nedenle farklı klinik, patolojik ve moleküler özellikler gösterebilirler. Son iki dekada, RHK genomu konusundaki ilerlemeler ve klinikte kullandığımız görüntüleme yöntemlerindeki gelişimler ile RHK u daha iyi anlamamız mümkün olmuştur. Bunların netice-

sinde RHK sınıflandırması daha iyi ve doğru şekilde yapılabilir olmuş ve ilerlemiş RHK hastalarının tedavisinde yeni seçenekler sunulabilir hale gelmiştir (4). Tarihsel olarak, RHK temel olarak 4 alt gruba ayrılmıştır. Bu alt tipler: şeffaf hücreli RHK, papiller RHK, kromofob RHK ve toplayıcı kanal karsinomu /renal medüller karsinomdur. Dünya Sağlık Örgütü’nün Üriner Sistem ve Erkek Genital Organ Tümörlerinin Sınıflandırılması 4. baskısında, müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom, fumarat hidrataz eksikliği RHK ve süksinat dehidrojenaz eksikliği RHK ve MiT ailevi translokasyon RHK dahil en az 12 farklı RCC alt tipi tanımlamaktadır (5).

Erken tanı ve zamanında cerrahi tedavi, lokalize RHK tedavisinde hala kilit tedavi yaklaşımıdır. Bununla birlikte, güvenilir ve spesifik tanısal biyobelirteçlerin olmaması nedeniyle, yaklaşık % 13 RHK hastası klinik tanı anında uzak metastaza ilerleyebilmekte ve bu da kötü prognoza neden olmaktadır (2). Tanı anında neredeyse yarısı küçük renal

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD., kenanoztorun@gmail.com

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33. doi:10.3322/caac.21708
3. Patel HD, Gupta M, Joice GA, et al. Clinical Stage Migration and Survival for Renal Cell Carcinoma in the United States. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(4):343-348. doi:10.1016/j.euo.2018.08.023
4. Udager AM, Mehra R. Morphologic, Molecular, and Taxonomic Evolution of Renal Cell Carcinoma: A Conceptual Perspective With Emphasis on Updates to the 2016 World Health Organization Classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(10):1026-1037. doi:10.5858/arpa.2016-0218-RA
5. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):106-119. doi:10.1016/j.eururo.2016.02.028
6. Pierorazio PM, Patel HD, Johnson MH, et al. Distinguishing malignant and benign renal masses with composite models and nomograms: A systematic review and meta-analysis of clinically localized renal masses suspicious for malignancy. *Cancer.* 2016;122(21):3267-3276. doi:10.1002/cncr.30268
7. Patel HD, Johnson MH, Pierorazio PM, et al. Diagnostic Accuracy and Risks of Biopsy in the Diagnosis of a Renal Mass Suspicious for Localized Renal Cell Carcinoma: Systematic Review of the Literature. *J Urol.* 2016;195(5):1340-1347. doi:10.1016/j.juro.2015.11.029
8. Srivastava A, Uzzo RN, Lee J, et al. Renal mass biopsy: A strategy to reduce associated costs and morbidity when managing localized renal masses. *Urol Oncol.* 2021;39(11):790.e9-790.e15. doi:10.1016/j.urolonc.2021.06.015
9. Haas NB, Nathanson KL. Hereditary kidney cancer syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(1):81-90. doi:10.1053/j.ackd.2013.10.001
10. Truong LD, Choi YJ, Shen SS, et al. Renal cystic neoplasms and renal neoplasms associated with cystic renal diseases: pathogenetic and molecular links. *Adv Anat Pathol.* 2003;10(3):135-159. doi:10.1097/00125480-200305000-00003
11. van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet.* 2010;47(7):464-470. doi:10.1136/jmg.2010.076992
12. Ellimoottil C, Greco KA, Hart S, et al. New modalities for evaluation and surveillance of complex renal cysts. *J Urol.* 2014;192(6):1604-1611. doi:10.1016/j.juro.2014.07.099
13. McGuire BB, Fitzpatrick JM. The diagnosis and management of complex renal cysts. *Curr Opin Urol.* 2010;20(5):349-354. doi:10.1097/MOU.0b013e32833c7b04
14. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol.* 2015;67(5):913-924. doi:10.1016/j.eururo.2015.01.005
15. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2277-2284. doi:10.1056/NEJM-ra072149
16. Diaz de Leon A, Davenport MS, Silverman SG, et al. Role of Virtual Biopsy in the Management of Renal Masses (published online ahead of print, 2019 Apr 17). *AJR Am J Roentgenol.* 2019;1-10. doi:10.2214/AJR.19.21172
17. Schlomer B, Figenshau RS, Yan Y, et al. Pathological features of renal neoplasms classified by size and symptomatology. *J Urol.* 2006;176(4 Pt 1):1317-1320. doi:10.1016/j.juro.2006.06.005
18. Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol.* 2015;68(6):1007-1013. doi:10.1016/j.eururo.2015.04.004
19. Widdershoven CV, Aarts BM, Zondervan PJ, et al. Renal biopsies performed before versus during ablation of T1 renal tumors: implications for prevention of overtreatment and follow-up. *Abdom Radiol (NY).* 2021;46(1):373-379. doi:10.1007/s00261-020-02613-4
20. Wang Z, Wang J, Zhu Y, et al. Cause-Specific Mortality Among Survivors From T1N0M0 Renal Cell Carcinoma: A Registry-Based Cohort Study. *Front Oncol.* 2021;11:604724. Published 2021 Mar 10. doi:10.3389/fonc.2021.604724
21. Zhang L, Yao L, Li X, et al. Natural history of renal cell carcinoma: An immunohistochemical analysis of growth rate in patients with delayed treatment. *J Formos Med Assoc.* 2016;115(6):463-469. doi:10.1016/j.jfma.2015.05.003
22. Danzig MR, Chang P, Wagner AA, et al. Active Surveillance for Small Renal Masses: A Review of the Aims and Preliminary Results of the DISSRM Registry. *Curr Urol Rep.* 2016;17(1):4. doi:10.1007/s11934-015-0564-0
23. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1103-1115. doi:10.1056/NEJMoa1816047
24. Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol.* 2011;60(3):578-584. doi:10.1016/j.eururo.2011.06.021
25. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol.* 2016;69(4):660-673. doi:10.1016/j.eururo.2015.07.072

26. Davidson JC, Rahim S, Hanks SE, et al. Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the Periprocedural Management of Thrombotic and Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Image-Guided Interventions-Part I: Review of Anticoagulation Agents and Clinical Considerations: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(8):1155-1167. doi:10.1016/j.jvir.2019.04.016
27. Quencer KB. Renal Mass Biopsy. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2021;24(4):100774. doi:10.1016/j.tvir.2021.100774
28. Tsivian M, Rampersaud EN Jr, del Pilar Laguna Pes M, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. *BJU Int*. 2014;113(6):854-863. doi:10.1111/bju.12470
29. Brierly RD, Thomas PJ, Harrison NW, et al. Evaluation of fine-needle aspiration cytology for renal masses. *BJU Int*. 2000;85(1):14-18. doi:10.1046/j.1464-410x.2000.00417.x
30. Yang CS, Choi E, Idrees MT, et al. Percutaneous biopsy of the renal mass: FNA or core needle biopsy?. *Cancer Cytopathol*. 2017;125(6):407-415. doi:10.1002/cncy.21852
31. Campbell SC, Clark PE, Chang SS, et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: Evaluation, Management, and Follow-Up: AUA Guideline: Part I. *J Urol*. 2021;206(2):199-208. doi:10.1097/JU.0000000000001911
32. Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol*. 2008;53(5):1003-1011. doi:10.1016/j.eururo.2007.11.041
33. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(2):563-570. doi:10.2214/AJR.06.0220
34. Kunkle DA, Crispin PL, Chen DY, et al. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol*. 2007;177(3):849-854. doi:10.1016/j.juro.2006.10.073
35. Volpe A, Mattar K, Finelli A, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol*. 2008;180(6):2333-2337. doi:10.1016/j.juro.2008.08.014
36. Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol*. 2015;68(6):1007-1013. doi:10.1016/j.eururo.2015.04.004
37. Renshaw AA, Powell A, Caso J, et al. Needle track seeding in renal mass biopsies. *Cancer Cytopathol*. 2019;127(6):358-361. doi:10.1002/cncy.22147

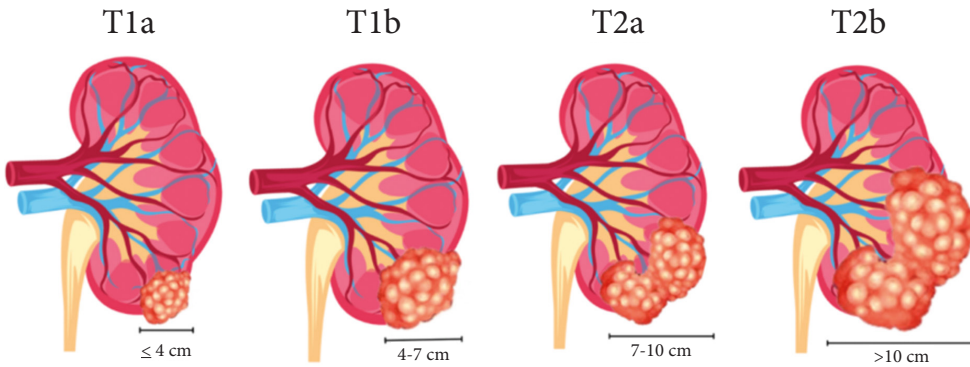
LOKALİZE BÖBREK KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİLER

Mehmet Vehbi KAYRA¹

Giriş

Lokalize renal hücreli kanserler (RCC) lokal invazyon, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz bulguları bulundurmayan, klinik evrelemede T1-2 N0 M0 olarak tanımlanan tümörlerdir (Şekil-1). Tedavide tarihsel olarak Robson tarafından tanımlanmış olan radikal nefrektomi (RN) standart tedavi kabul edilmiş olsa da, nefron koruyucu cerrahinin önemi ortaya konmasıyla beraber parsiyel

nefektomi (PN) sıklığı giderek artmıştır (1). Cerrahi teknolojideki gelişmelerle birlikte, laparoskopik ve robotik cerrahi yaklaşımlar, lokalize kitleler için geleneksel açık cerrahiye büyük ölçüde gölgede bırakmıştır (2, 3). Bu tedavilere ek olarak sınırlı hasta grubunda aktif izlem ve termal ablatif tedaviler de tercih edilebilmekte, masif hematurisi veya yan ağrısı olan cerrahi için uygun olmayan hastalarda ise palyasyon amaçlı embolizasyon önerilmektedir (4, 5).



Şekil 1. Lokalize böbrek kanserinde evreleme

¹ Uzm. Dr., Başkent Üniversitesi Adana UAM, vebkayra@hotmail.com

uzun, açık yaklaşımda sıcak iskemi süresi daha kısadır (23, 26). İskemi süresinde değişkenlik görülse de açık veya laparoskopik cerrahi tercihi uzun dönem takiplerde KBH riskini arttıran bir parametre değildir.

Açık / Robot Yardımlı Laparoskopik PN

Robot yardımlı laparoskopik cerrahi açık cerrahi ile karşılaştırıldığında kan kaybı ve hastanede kalış süresi açısından daha avantajlıdır. Sıcak iskemi süresi, ameliyat süresi, erken dönem komplikasyonlar, kreatinin düzeylerindeki farklılıklar benzerdir. Bunların yanında kitle rezeksiyonu sonrası cerrahi sınır açısından herhangi bir üstünlüğü bulunmamaktadır (27).

Laparoskopik / Robot Yardımlı Laparoskopik PN

Robot yardımlı ve laparoskopik PN'nin perioperatif sonuçları karşılaştırıldığında robotik grubun açık cerrahiye ve radikal cerrahiye geçiş oranı önemli ölçüde daha düşüktür. Daha kısa süreli sıcak iskemi olduğu tespit edilmiştir. Cerrahi sonrası hastanede kalış süresi daha kısadır. Komplikasyonlar, ameliyat sonrası serum kreatinin değişikliği, ameliyat süresi, tahmini kan kaybı ve pozitif cerrahi sınırlar açısından iki cerrahi teknik arasında anlamlı fark yoktur (28). Uzun dönem onkolojik sonuçlar bildirilmemiş olsa da elimizdeki deneyimler ışığında robot yardımlı laparoskopik cerrahinin laparoskopik cerrahiye güvenli ve etkili bir alternatif olduğu düşünülmektedir.

Açık / Laparoskopik / Robot Yardımlı Laparoskopik PN

Cerrahi tekniklerin tamamında benzer lokal nüks oranları, uzak metastaz ve kansere bağlı ölüm oranları tespit edilmiştir (28).

Sonuç

Lokalize renal hücreli kanserlerde küratif tedavi için cerrahi önerilmektedir. T1 tümörlerde PN ilk seçenektir. T2 tümörlerde de soliter böbrek ve KBH durumunda PN ön planda düşünülmelidir. Lokalize renal tümörler için LND'nun yeri yoktur. Sürrenal invazyon bulgusu yoksa rutin sürrenalektomi önerilmemektedir. PN ve RN için açık, Laparoskopik ve robot yardımlı cerrahi seçenekleri mevcuttur. Bu cerrahi yöntemler için perioperatif komplikasyon ve cerrahi süresi gibi parametrelerde farklılık görülse de uzun dönem onkolojik sonuçları benzerdir. Operasyon için cerrahi teknik cerrahin tecrübesine göre tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Lane BR, Tjong H-Y, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *The Journal of urology*. 2009;181(6):2430-2437.
2. Fero K, Hamilton ZA, Bindayi A, et al. Utilization and quality outcomes of cT 1a, cT 1b and cT 2a partial nephrectomy: analysis of the national cancer database. *BJU international*. 2018;121(4):565-574.
3. Banegas MP, Harlan LC, Mann B, et al., editors. Toward greater adoption of minimally invasive and nephron-sparing surgical techniques for renal cell cancer in the United States. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2016: Elsevier.
4. Gunn AJ, Parikh NS, Bhatia S. Society of interventional radiology quality improvement standards on percutaneous ablation in renal cell carcinoma. *Journal of vascular and interventional radiology*. 2020;31(2):195-201. e193.
5. Uzosike AC, Patel HD, Alam R, et al. Growth kinetics of small renal masses on active surveillance: variability and results from the DISSRM registry. *The Journal of urology*. 2018;199(3):641-648.
6. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. *European Association of Urology*. 2017.
7. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *European urology*. 2017;71(4):606-617.
8. Gershman B, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Radical nephrectomy with or without lymph node dissection for high risk nonmetastatic renal cell car-

- cinoma: a multi-institutional analysis. *The Journal of Urology*. 2018;199(5):1143-1148.
9. Peng B. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. *Academic Journal of Second Military Medical University*. 2006;1167-1169.
 10. Steinberg AP, Finelli A, Desai MM, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors. *The Journal of urology*. 2004;172(6):2172-2176.
 11. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU international*. 2009;104(4):470-475.
 12. Hemal A, Kumar A, Kumar R, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *The Journal of urology*. 2007;177(3):862-866.
 13. Li J, Peng L, Cao D, et al. Comparison of perioperative outcomes of robot-assisted vs. laparoscopic radical nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:551052.
 14. Asimakopoulos AD, Miano R, Annino F, et al. Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. *BMC urology*. 2014;14(1):1-6.
 15. Choi JE, You JH, Kim DK, et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2015;67(5):891-901.
 16. Steinestel J, Steffens S, Steinestel K, et al. Positive surgical margins in nephron-sparing surgery: risk factors and therapeutic consequences. *World journal of surgical oncology*. 2014;12(1):1-6.
 17. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;59(4):543-552.
 18. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, et al. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *European urology*. 2014;65(2):372-377.
 19. Sun M, Bianchi M, Trinh QD, et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged ≥ 75 years with multiple comorbidities. *BJU international*. 2013;111(1):67-73.
 20. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *European urology*. 2007;51(6):1606-1615.
 21. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *European urology*. 2009;55(5):1171-1178.
 22. Patel P, Nayak JG, Liu Z, et al. A multicentered, propensity matched analysis comparing laparoscopic and open surgery for pT3a renal cell carcinoma. *Journal of Endourology*. 2017;31(7):645-650.
 23. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *The Journal of urology*. 2007;178(1):41-46.
 24. Tugcu V, Bitkin A, Sonmezay E, et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. *Arch Ital Urol Androl*. 2011;83(4):175-180.
 25. Minervini A, Ficarra V, Rocco F, et al. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *The Journal of urology*. 2011;185(5):1604-1610.
 26. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *Journal of endourology*. 2008;22(5):953-958.
 27. Masson-Lecomte A, Yates DR, Hupertan V, et al., editors. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2013: Elsevier.
 28. Alimi Q, Peyronnet B, Sebe P, et al. Comparison of short-term functional, oncological, and perioperative outcomes between laparoscopic and robotic partial nephrectomy beyond the learning curve. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2018;28(9):1047-1052.

METASTATİK BÖBREK KANSERİNE YAKLAŞIM

Mehmet Vehbi KAYRA¹

Giriş

Böbrek kanserleri tüm kanser türlerinin yaklaşık %2-3'ünü oluşturmaktadır. Renal hücreli karsinom (RHK) en yaygın görülen böbrek kanseridir. Genital sistemden köken alan kanserler içinde 3. sırada bulunur ve vakaların %90-95'i erişkinlerde gözlenmektedir (1). Lokalize (organa sınırlı) hastalık için cerrahi rezeksiyon potansiyel olarak küratiftir. Ancak hastaların %25 ila %30'u tanı anında uzak metastatik hastalık ile başvurmaktadır (2). Cerrahi olarak rezeke edilen hastalarda ise yaklaşık %40 oranında nüks gelişebilmektedir (3). Metastatik hastalık için lokal veya sistemik olarak birçok tedavi seçeneği mevcuttur.

Metastatik RHK'de Lokal Tedaviler

Sitoredüktif Nefrektomi

Primer tümör ile beraber tek odak veya oligo metastazı olan, performans skoru iyi olan

hastalara cerrahi önerilmektedir. Metastatik RHK'de sitoredüktif nefrektomi (SN) yapılırken primer tümör ile metastazların tamamının çıkarılması halinde küratif tedavi olabilmektedir. Fakat çoğunlukla SN palyasyon amacıyla yapılmakta ve sistemik tedavi gerektirmektedir (4).

SN, interferon (IFN) bazlı immünoterapi ile kombine edildiğinde sadece IFN bazlı immünoterapi alan hastalara göre daha uzun sağkalım sağladığı görülmüştür (5). Fakat güncel klinik uygulamada IFN bazlı immünoterapi uygulanmamaktadır. Günümüzde SN ile hedefe yönelik tedavi (HYT) kombine edilerek uygulanmakta fakat HYT'nin operasyon öncesi veya sonrası yapılması gerektiği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır.

Sitoredüktif nefrektominin avantajları:

- Metastatik odakların kendiliğinden gerilemesi
- Metabolik değişiklikler ile tümör çoğalmasının engellenmesi

¹ Uzm. Dr., Başkent Üniversitesi Adana UAM, vehbikayra@hotmail.com

yüksek doz ile tam yanıt elde edilebilir fakat toksisite riski artmaktadır. Hipotansiyon, azotemi, oligüri, metabolik asidoz, dispne, vasküler leak (kaçak) sendromu, multiorgan yetmezlik sendromu, kardiyak aritmiler, ateş, dermatolojik komplikasyonlar meydana gelebilmektedir. Mortalite oranları %2-4'ü bula-bilmektedir (30, 31).

Nivolumab IgG4 tipi bir monoklonal antikorudur. Bağışıklık kontrol noktası (*immun check point*) inhibitörüdür. PD-1 (*programmed cell death protein 1*) sitotoksik T lenfositlerini baskılayarak kanser hücrelerinin proliferasyonuna neden olmaktadır. Nivolumab ise PD-1'i bloke ederek etki göstermektedir. Metastatik RHK tedavisinde yaşam süresini arttırdığı gösterilmiştir (32).

Metastatik RHK'nin şeffaf hücreli olmayan tiplerinde sistemik tedavi için net bir tedavi modeli bulunmamaktadır. Bu konuda yapılmış faz 3 çalışması henüz bulunmamaktadır. Bu hastaların tedavisi için temsirolimus, everolimus, soraafenib ve sunitinib üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Şeffaf hücreli metastatik RHK için önerilen tedavi modeli Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Metastatik RHK'de önerilen tedavi modeli

Birinci Basamak Tedavi
Bevacizumab+IFN- α
Yüksek doz İnterlökin 2
Pazopanib
Sunitinib
Temsozilimus
İkinci Basamak Tedavi
Axitinib
Kabozantinip
Lenvatinip+ Everolimus
Nivolumab
İkinci Basamak İçin Diğer Seçenekler
Everolimus
Soraafenib

Sonuç

RHK geç evrede tanı konulması halinde morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Ancak metastatik evrede tanı konan hastalarda bile uygun vakalarda SN ve metastatektomi yapılması sağkalımı olumlu etkilemektedir.

Şeffaf hücreli RHK'de kemoterapi etkin bir tedavi yöntemi değildir. Metastatik RHK'li hastalar için sistemik tedavide HYT ve immünoterapi seçenekleri mevcuttur.

Şeffaf hücreli olmayan renal kanserlerin tedavisinde net bir tedavi modeli bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Zerdes I, Tolia M, Tsoukalas N, et al. Systemic therapy of metastatic renal cell carcinoma: Review of the current literature. *Urologia Journal*. 2019;86(1):3-8.
2. Gupta K, Miller JD, Li JZ, et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer treatment reviews*. 2008;34(3):193-205.
3. Kim SH, Park B, Hwang EC, et al. Retrospective multicenter long-term follow-up analysis of prognostic risk factors for recurrence-free, metastasis-free, cancer-specific, and overall survival after curative nephrectomy in non-metastatic renal cell carcinoma. *Frontiers in oncology*. 2019;9:859.
4. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. *European Association of Urology*. 2017.
5. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *The Journal of urology*. 2004;171(3):1071-1076.
6. Murthy SC, Kim K, Rice TW, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *The Annals of thoracic surgery*. 2005;79(3):996-1003.
7. Hofmann H-S, Neef H, Krohe K, et al. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *European urology*. 2005;48(1):77-82.
8. Lin PP, Mirza AN, Lewis VO, et al. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. *JBJS*. 2007;89(8):1794-1801.
9. Aloia TA, Adam R, Azoulay D, et al. Outcome following hepatic resection of metastatic renal tumors: the Paul Brousse Hospital experience. *HPB*. 2006;8(2):100-105.

10. Shuch B, La Rochelle JC, Klatter T, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008;113(7):1641-1648.
11. Hunter GK, Balagamwala EH, Koyfman SA, et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Practical Radiation Oncology*. 2012;2(4):e95-e100.
12. Zelefsky MJ, Greco C, Motzer R, et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012;82(5):1744-1748.
13. Fokas E, Henzel M, Hamm K, et al. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery? *Strahlentherapie und Onkologie*. 2010;186(4):210-217.
14. Forauer AR, Kent E, Cwikiel W, et al. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncologica*. 2007;46(7):1012-1018.
15. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *The Lancet*. 2010;375(9715):641-648.
16. Haas NB, Lin X, Manola J, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. *Medical Oncology*. 2012;29(2):761-767.
17. Furge KA, MacKeigan JP, Teh BT. Kinase targets in renal-cell carcinomas: reassessing the old and discovering the new. *The Lancet Oncology*. 2010;11(6):571-578.
18. Kaelin Jr WG. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clinical cancer research*. 2004;10(18):6290S-6295S.
19. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(2):125-134.
20. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(22):3584.
21. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology*. 2010.
22. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomized open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(13):1287-1294.
23. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(6):552-562.
24. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):917-927.
25. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2144-2150.
26. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(22):2271-2281.
27. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(8):760.
28. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *The Lancet*. 2008;372(9637):449-456.
29. Coppin C, Porzolt F, Autenrieth M, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane database of systematic reviews*. 2004(3).
30. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *Journal of clinical oncology*. 1995;13(3):688-696.
31. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer*. 2008;113(2):293-301.
32. Michel Ortega RM, Drabkin HA. Nivolumab in renal cell carcinoma. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2015;15(7):1049-1060.

LOKALİZE HASTALIĞIN TEDAVİSİNDEN SONRA LOKAL OLARAK TEKRARLAYAN RCC

Mustafa Serdar ÇAĞLAYAN¹

Giriş

Klinik olarak lokalize renal hücreli karsinom (RCC) nedeniyle ameliyat edilen hastaların %1.8-6.4'ünde lokal nüks (LR) bildirilmiştir. Lokal nüks kötü prognoz ve %18-46,5 yıllık kansere özgü sağkalım (CSS) ile ilişkilidir. Lokal tedaviler sonrası lokal nüksün tespit edilip tedavi edilmesi sağkalım sonuçlarını iyileştirebileceğinden tespit edilmesi önemlidir.

Şu anda RCC için cerrahi sonrası LR için standart bir tanım yoktur ve mevcut literatürde LR'nin tanımlanmasında önemli ölçüde heterojenlik vardır.

Genel olarak LR, kalan böbrekte veya ipsilateral renal fossa da nükse yol açan mikroskopik nüksü ifade eder. Diğer çalışmalarda ipsilateral adrenal bezi ve lenf nodlarını (LN) dahil etmişlerdir.

LR tanımı anatomik olarak bitişik bir nüks anlamına gelse de bu tanım yeterli değildir.

Böbreğin çıkarılmasından sonra lokal nükse hastalık hakkında rapor veren çoğu çalışma, radikal nefrektomi (RN), parsiyel nefrektomi (PN) ve termal ablasyon sonrası lokal nüksün gerçek tanımını dikkate almamıştır. Tümör taşıyan böbrekte lokal nüks, yalnızca gerçek renal fossa da tümör büyümesi, renal vende, ipsilateral adrenal bezde veya bölgesel nüksler de lokal nüks olarak tanımlanmıştır. Mevcut literatürde konu zayıf bir şekilde araştırılmakta ve sıklıkla lokal tekrarlayan hastalık olarak kabul edilmektedir.

Nefron Koruyucu Yaklaşımlardan Sonra Lokal Olarak Tekrarlayan RCC

Lokal olarak tekrarlayan hastalık, parsiyel nefrektomi (PN) veya radyofrekans ablasyon (RFA) ve kriyoterapi gibi fokal ablatif tedaviden sonra tümör taşıyan böbreği etkileyebilir. Lokal nüks primer tümörün eksik rezeksiyonu, vakaların küçük bir kısmında tümörün mikrovasküler embolizasyon yoluyla lokal

¹ Uzm. Dr., Bitlis-Tatvan Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, serdar.09.09@hotmail.com

sistemik tedavi) göre daha etkin olduğunu göstermiştir.

İzole RCC nükslerinin rezeksiyonu için açık rezeksiyon genelde uygulanmış ve laparoskopik, robotik yaklaşımlar dahil olmak üzere minimal invaziv yaklaşımlar nadiren bildirilmiştir. Son zamanlarda, Martini ve diğerleri, bu ortamda robotik cerrahinin en büyük cerrahi kohortunu yayınlanmış (n = 35) ve robot yardımlı parsiyel nefrektomi (sRAPN) ve robot yardımlı (sRARN) radikal nefrektomi için lokal nüksüz oranlar sırasıyla %64 ve %82 iken, 3 yıllık metastazsız oranlar sırasıyla %80 ve %79 olarak bulunmuştur(17).

Kötü prognostik parametreler, primer tümörün tedavisinden kısa zaman içinde nüks gelişmesi (< 3-12 ay)(18), tekrarlayan lezyonun sarkomatoid farklılaşması ve cerrahi sınır pozitifliğidir(1). Tam cerrahi rezeksiyonun mümkün olmadığı veya önemli komorbiditelerin mevcut olduğu durumlarda (özellikle kötü prognostik tümör özellikleri ile kombine edildiğinde), semptom kontrolünü ve lokal komplikasyonların önlenmesini amaçlayan radyasyon tedavisi dahil palyatif terapötik yaklaşımlar düşünülebilir.

Nefrektomi sonrası lokal nüksün metastazektomisini takiben adjuvan tedavi düşünülebilir. Diğer metastazlarla birlikte lokal nüks, metastatik RCC olarak kabul edilir.

Sonuç

Nefron koruyucu prosedürler veya nefrektomi sonrası izole nüks nadir bir durumdur (< %2). Özellikle olumsuz prognostik parametreler ve olumlu performans durumu yokluğunda, sistemik ilerlemenin olmadığı durumlarda lokal nükslerin cerrahi veya perkütan tedavisi düşünülmelidir. Nefron koruyucu prosedürler veya nefrektomi sonrası

lokal olarak tekrarlayan RHK için en uygun lokal tedavi yöntemi henüz tanımlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Margulis V, McDonald M, Tamboli P, Swanson DA, Wood CG. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol.* 2009 May;181(5):2044–51. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.01.043> PMID: 19286220
2. Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol.* 2000 Aug;164(2):322–5. PMID: 10893575
3. Thompson RH, Atwell T, Schmit G, Lohse CM, Kurup AN, Weisbrod A, et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol.* 2015 Feb;67(2):252–9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.021> PMID: 25108580
4. Bruno JJ, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int.* 2006 May;97(5):933–8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06076.x> PMID: 16643473
5. Lee Z, Jegede OA, Haas NB, Pins MR, Messing EM, Manola J, et al. Local Recurrence Following Resection of Intermediate-High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: An Anatomical Classification and Analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN E2805) Adjuvant Trial. *J Urol.* 2020 Apr;203(4):684–9. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000588> PMID: 31596672
6. Antonelli A, Furlan M, Tardanico R, Fisogni S, Sodano M, Carobbio F, et al. Features of Ipsilateral Renal Recurrences After Partial Nephrectomy: A Proposal of a Pathogenetic Classification. *Clin Genitourin Cancer.* 2017 Oct;15(5):540–7. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.04.028> PMID: 28533051
7. Kreshover JE, Richstone L, Kavoussi LR. Renal cell recurrence for T1 tumors after laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol.* 2013 Dec;27(12):1468–70. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0197> PMID: 24074156
8. Wah TM, Irving HC, Gregory W, Cartledge J, Joyce AD, Selby PJ. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int.* 2014 Mar;113(3):416–28. <https://doi.org/10.1111/bju.12349> PMID: 24053769
9. Mouracade P, Chavali JS, Kara O, Dagenais J, Maurice MJ, Nelson RJ, et al. Imaging strategy and outcome following partial nephrectomy. *Urol Oncol.* 2017 Nov;35(11):660.e1–660.e8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.06.052> PMID: 28863862
10. Johnson A, Sudarshan S, Liu J, Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G. Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy. *J Urol.* 2008 Jul;180(1):89–93; dis-

- cussion 93. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.030> PMID: 18485404
11. Herout R, Graff J, Borkowetz A, Zastrow S, Leike S, Koch R, et al. Surgical resection of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy: Oncological outcome and predictors of survival. *Urol Oncol*. 2018 Jan;36(1):11.e1-11.e6. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.08.021> PMID: 28927783
 12. Thomas AZ, Adibi M, Borregales LD, Hoang LN, Tamboli P, Jonasch E, et al. Surgical Management of Local Retroperitoneal Recurrence of Renal Cell Carcinoma after Radical Nephrectomy. *J Urol*. 2015 Aug;194(2):316–22. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.02.2943> PMID: 25758610
 13. Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol*. 1978 Aug;120(2):148–52. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)57082-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)57082-2) PMID: 78992
 14. Srivastava A, Patel HD, Joice GA, Semerjian A, Gorin MA, Johnson MH, et al. Incidence of T3a up-staging and survival after partial nephrectomy: Size-stratified rates and implications for prognosis. *Urol Oncol*. 2018 Jan;36(1):12.e7-12.e13. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.09.005> PMID: 28970053
 15. Russell CM, Lebastchi AH, Chipollini J, Niemann A, Mehra R, Morgan TM, et al. Multi-institutional Survival Analysis of Incidental Pathologic T3a Upstaging in Clinical T1 Renal Cell Carcinoma Following Partial Nephrectomy. *Urology*. 2018 Jul;117:95–100. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.04.002> PMID: 29678662
 16. Psutka SP, Heidenreich M, Boorjian SA, Bailey GC, Chevillet JC, Stewart-Merrill SB, et al. Renal fossa recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: prognostic features and oncological outcomes. *BJU Int*. 2017 Jan;119(1):116–27. <https://doi.org/10.1111/bju.13620> PMID: 27489013
 17. Martini A, Turri F, Barod R, Rocco B, Capitanio U, Briganti A, et al. Salvage Robot-assisted Renal Surgery for Local Recurrence After Surgical Resection or Renal Mass Ablation: Classification, Techniques, and Clinical Outcomes. *Eur Urol*. 2021 Dec;80(6):730–7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.04.003> PMID: 34088520
 18. Rieken M, Kluth LA, Fajkovic H, Capitanio U, Briganti A, Krabbe L-M, et al. Predictors of Cancer-specific Survival After Disease Recurrence in Patients With Renal Cell Carcinoma: The Effect of Time to Recurrence. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Aug;16(4):e903–8. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.03.003> PMID: 29653814

BÖBREK KANSERLERİNDE FOKAL TEDAVİLER

Arif KOL¹

Giriş

Renal hücreli karsinom (RHK), gelişmiş ülkeler içerisinde en sık rastlanan maligniteler arasında yedinci sırada yer almakla birlikte hastaların yalnızca %10'u, klasik triad olan hematüri, yan ağrısı ve ele gelen kitle ile başvurmaktadır (1). Hastaların büyük kısmı başka nedenler ile yapılan abdominopelvik görüntülemeler ile tanı almaktadır ve buna bağlı olarak da epidemiyolojik çalışmalar yıllar içerisinde RHK insidansının arttığını göstermektedir (2).

İnsidental olarak yakalanan renal kitlelerin önemli bir kısmının küçük boyutlu ve erken hastalık evresinde olduğu gözle çarpıcıdır. Lokalize evre hastalıkta tedavide ana yaklaşım olarak, radikal nefrektomi endikedir. Küçük renal kitleler, bilateral renal tümörler, soliter böbrekli veya bozulmuş renal fonksiyonu mevcut hastalarda ise nefron koruyucu cerrahiler önerilmektedir (3). Özel-

likle görüntüleme yöntemlerinin kullanımı ve erken evre hastalık ile tanı alan vakaların artması, nefron koruyucu tedavilerin kullanımını yaygınlaştırmıştır. cT1a ve uygun cT1b evresinde ki hastalıkta, parsiyel nefrektomi önerilen tedavi yaklaşımıdır (4). NCCN kılavuzları, seçilmiş klinik evre T1 böbrek kitlelerinde, parsiyel ya da radikal renal cerrahiler için uygun olmayan cerrahi için yüksek riskli hastalarda, kırılğan yaşlılarda, bozulmuş renal fonksiyonları bulunan ve ailesel veya bilateral renal kitlesi olan hastalarda aktif izlem ya da alternatif olarak fokal tedavi yöntemlerini de önermektedir (3,4).

Aktif İzlem

Küçük renal kitlelerde (cT1 evre), metastatik potansiyelin düşük ve bir kısım lezyonların benign olması, gereksiz tedavilerden kaçınmak ve renal fonksiyonları korumak adına aktif izlem yaklaşımlarını gündeme getirmiş-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD., drarifkol@gmail.com

memiş. Hastaların 6 aylık takiplerinde rekürrens saptanmamış. 1 yıllık takip verileri olan 6 hastanın bir tanesinde ise progresyon izlenerek parsiyel nefrektomiye gitmiş. Hastaların %35'inde minör komplikasyonlar izlense de ciddi komplikasyon saptanmamış (50). Çalışma retrospektif tasarlanmış ve uzun dönem onkolojik sonuçları da mevcut değildir. Bu açıdan henüz yöntem deneysel olarak kalmıştır ve kılavuz önerilerinde de yer almamaktadır (8).

Üzerinde araştırılan bir diğer yöntemde Laser-Induced Thermal Therapy (LITT)'dir. Perkütan uygulanabilir ve metal aplikatör gerekmediği için MRI ile uyumludur. Ancak sonuçlar üzerinde henüz yeterli veri yoktur ve bu nedenle deneysel düzeyde uygulanabilmektedir (51).

Sonuç

Son yıllarda yapılan çalışmalar böbrek tümörü insidansının arttığını göstermektedir ve özellikle bu artışta insidental yakalanan kitlelerin de etkisi vardır. İnsidental kitlelerin önemli bir kısmı küçük renal kitlelerdir ve daha ziyade erken hastalık evresindeki nispeten yavaş büyüme eğilimindeki lezyonlardır. Bunların bir kısmını da yine benign patolojiler oluşturmaktadır. Lokalize evre hastalık için renal tümörlerde altın standart tedavi radikal nefrektomidir. Ancak radikal nefrektominin bozulmuş renal fonksiyonlar ve kardiyovasküler istenmeyen olaylar ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kılavuzlar cT1a ve uygun olan hastalar için cT1b evresinde nefron koruyucu cerrahileri önermektedir. Hem laparoskopik/robot yardımcı hem de açık cerrahi yaklaşımların benzer onkolojik sonuçları sunduğu literatürde gösterilmiştir. Bunun yanı sıra soliter böbrekli, multipl veya bilateral tümörleri olan, ailesel kanser öyküsü olan ve cerrahi yapılması yüksek risk-

li olan yandaş hastalıkları mevcut hastalar ile kırılğan yaşlılarda aktif izlem veya fokal tedavilerin tatmin edici onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar sunarak alternatif tedavi yöntemleri olabileceği ortaya konulmuştur. Birincil uygulamalar sonrası başarısızlık gözlemlendiğinde tekrarlanabilmeleri diğer bir avantajlı yönleridir. Uzun dönem takip verilerinin az olması ve tümör çapı arttıkça onkolojik sonuçların düşmesi gözardı edildiğinde özellikle ileri yaş ve cerrahi için yüksek risk taşıyan hastalarda etkili ve güvenli bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *World J Oncol.* 2020; 11(3):79-87.
2. Capitano U, Bensalah K, Bex A et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2019; 75(1):74-84.
3. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. Renal carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27(Suppl 5):58-68.
4. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N et al. Kidney cancer Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. *JNCCN* 2017; 15(6):804-834.
5. Sebastia C, Corominas D, Musquera M et al. Active surveillance of small renal masses. *Insights Imaging* 2020; 11:63.
6. Menon AR, Hussein AA, Attwood KM et al. Active surveillance for risk stratification of all small renal masses lacking predefined clinical criteria for intervention. *J Urol.* 2021; 206:229-239.
7. Chawla SN, Crispin PL, Hanlon AI et al. The natural history of observed enhancing renal masses: Meta-Analysis and review of the world literature. *J Urol.* 2006; 175:425-431.
8. EAU Guidelines (2022). Renal Cell Carcinoma 2022. (<https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma> adresinden ulaşılabilir).
9. Dorin R, Jackson M, Cusano A et al. Active surveillance of renal masses: An analysis of growth kinetics and clinical outcomes stratified by radiological characteristics at diagnosis. *Int Braz J Urol.* 2014; 40(5):627-636.
10. Hawken SR, Krishnan NK, Ambani SN et al. Effect of delayed resection after initial surveillance and tumor growth rate on final surgical pathology in patients with small renal masses (SRMs). *Urol Oncol.* 2016; 34(11):486.e9-486.e15.
11. Whelan EA, Mason RJ, Himmelman JG et al. Extended duration of Active Surveillance of small renal

- masses: A Prospective Cohort Study. *J Urol.* 2019; 202(1):57-61.
12. McIntosh AG, Ristau BT, Ruth K et al. Active surveillance for localized renal masses: Tumor growth, delayed interventions rates and >5-yr clinical outcomes. *Eur Urol.* 2018; 74:157-164.
 13. Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology.* 2002; 60(Suppl 2A):40-49.
 14. Maccini M, Sehr D, Pompeo A et al. Biophysiological considerations in cryoablation: A practical mechanistic molecular review. *Int Braz J Urol.* 2011; 37(6):693-696.
 15. Yan X, Zhang M, Chen X et al. Image-guided percutaneous renal cryoablation for stage 1 renal cell carcinoma with high surgical risk. *World J Surg Oncol.* 2015; 13:200-205.
 16. Stacul F, Sachs C, Giudici F et al. Cryoablation of renal tumors: longterm followup from a multicenter experience. *Abdom Radiol.* 2021; 46(9):4476-4488.
 17. Garnon J, Van Strijen MJ, Nielsen TK et al. Safety of percutaneous renal cryoablation: an international multicentre experience from the EuRECA retrospective percutaneous database. *Eur Radiol.* 2019; 29(11):6293-6299.
 18. Uemura T, Kato T, Nagahara A et al. Therapeutic and Clinical Outcomes of Robot-assisted Partial Nephrectomy Versus Cryoablation for T1 Renal Cell Carcinoma. *In Vivo* 2021; 35(3):1573-1579.
 19. Bihindi B, Mason RJ, Haddad MM et al. Outcomes after cryoablation versus partial nephrectomy for sporadic renal tumors in a solitary kidney. A Propensity score analysis. *Eur Urol.* 2018; 73:254-259.
 20. Caputo PA, Zargar H, Ramirez D et al. Cryoablation versus partial nephrectomy for clinical T1b renal tumors: A matched group comparative analysis. *Eur Urol.* 2017; 71:111-117.
 21. Deng W, Chen L, Wang Y et al. Cryoablation versus partial nephrectomy for clinical stage T1 renal masses: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer.* 2019; 10:1226-1236.
 22. Upton MP, Parker RA, Youmans A et al. Histologic Predictors of Renal Cell Carcinoma Response to Interleukin-2-Based Therapy. *J Immunother.* 2005; 28(5):488-495.
 23. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R et al. Review of indications of FDA approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence. *Cancers (Basel)* 2020; 12(3):738.
 24. Günizi H, Günizi ÖC. PDL-1 expression in inverted papilloma. *Turk J Health S.* 2022; 3(1):5-8.
 25. Hinshaw JL, Lee FT. Image-guided ablation of renal cell carcinoma. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2004; 12:429-447.
 26. Wah TM, Irving HC, Gregory W et al. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int.* 2014; 113:416-428.
 27. Lam CJ, Wong NC, Voss M et al. Surveillance post-radiofrequency ablation for small renal masses: Recurrence and followup. *Can Urol Assoc J.* 2020; 14(12):398-403.
 28. Kim SD, Yoon SG, Sung GT. Radiofrequency Ablation of renal tumors: Four-year follow-up results in 47 patients. *Korean J Radiol.* 2012; 13(5):625-633.
 29. Yin X, Cui L, Li F et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in treating small renal tumors. *Medicine* 2015; 94(50):e2255.
 30. Park JM, Yang SW, Shin JH et al. Oncological and Functional Outcomes of Laparoscopic Radiofrequency Ablation and Partial Nephrectomy for T1a Renal Masses: A Retrospective Single-center 60 Month Follow-up Cohort Study. *Urol J.* 2019; 16(1):44-49.
 31. Ruiz VA, Batelsson S, Onkama E et al. Split renal function after treatment of small renal masses: Comparison between radiofrequency ablation and laparoscopic partial nephrectomy. *Acta Radiologica* 2021; 62(9):1248-1256.
 32. Pan XW, Cui XM, Huanh H et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy for treatment of renal masses: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015; 31(12):649-58.
 33. Turna B, Kaouk JH, Frota R et al. Minimally Invasive Nephron Sparing Management for Renal Tumors in Solitary Kidneys. *J Urol.* 2009; 182(5):2150-2157.
 34. Shi H, Li J, Fan Z et al. Comparison of radiofrequency ablation versus cryoablation for T1 renal tumors: An evidence-based analysis of comparative outcomes. *Front Oncol.* 2022; 12:802437.
 35. Andrews JR, Atwell T, Schmit G et al. Oncologic outcomes following partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol.* 2019; 76:244-251.
 36. Yong C, Mott SL, Laroia S et al. Outcomes of Microwave Ablation for Small Renal Masses: A Single Center Experience. *J Endourol.* 2020; 34(11):1134-1140.
 37. Ruiz VA, Dahlman P, Brekkan E et al. Microwave ablation of 105 T1 renal tumors: technique efficacy with a mean follow-up of two years. *Acta Radiologica* 2020; Online. (PubMed ID: 32910687 ile ulaşılabilir)
 38. John JB, Anderson M, Dutton T et al. Percutaneous microwave ablation of renal masses in a UK cohort. *BJU Int.* 2021; 127(4):486-494.
 39. Filippiadis DK, Gkizas C, Chrysofos M et al. Percutaneous microwave ablation of renal cell carcinoma using a high power microwave system: focus upon safety and efficacy. *Int. J. Hyperth.* 2018; 34(7):1077-1081.
 40. Choi SH, Kim JW, Kim JH et al. Efficacy and Safety of Microwave Ablation for Malignant Renal Tumors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature Since 2012. *Korean J Radiol.* 2018; 19(5):938-949.
 41. Anglickis M, Anglickiene G, Andreikaite G et al. Microwave Thermal Ablation versus Open Partial Nephrectomy for the Treatment of Small Renal Tumors in Patients Over 70 Years Old. *Medicina* 2019; 55:664
 42. Uhling J, Strauss A, Rucker G et al. Partial nephrectomy versus ablative techniques for small renal masses: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Radiol.* 2019; 29:1293-1307.

43. De Cobelli F, Papa M, Panzeri M et al. Percutaneous Microwave Ablation Versus Cryoablation in the Treatment of T1a Renal Tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020; 43:76-83.
44. Nabi G, Goodman C, Melzer A. High intensity focused ultrasound treatment of small renal masses: Clinical effectiveness and technological advances. *Indian J Urol*, 2010; 26(3):331-337.
45. Ritchie RW, Leslie T, Phillips R et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound for renal tumours: a 3-year follow-up. *BJU Int.* 2010; 106(7):1004–1009.
46. Klingler HC, Susani M, Seip R et al. A Novel Approach to Energy Ablative Therapy of Small Renal Tumours: Laparoscopic High-Intensity Focused Ultrasound. *Eur Urol.* 2008; 53:810-818.
47. Klatté T, Marberger M. High-intensity focused ultrasound for the treatment of renal masses: current status and future potential. *Curr Opin Urol.* 2009; 19:188–191.
48. Klatté T, Kroeger N, Zimmermann U et al. The contemporary role of ablative treatment approaches in the management of renal cell carcinoma (RCC): focus on radiofrequency ablation (RFA), high-intensity focused ultrasound (HIFU), and cryoablation. *World J Urol.* 2014; 32:597–605.
49. Pech M, Janitzky A, Wendler JJ et al. Irreversible Electroporation of Renal Cell Carcinoma: A First-in-Man Phase I Clinical Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34:132–138.
50. Trimmer CK, Khosla A, Morgan M et al. Minimally Invasive Percutaneous Treatment of Small Renal Tumors with Irreversible Electroporation: A Single-Center Experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2015; 26(10):1465-1471.
51. Stafford RJ, Fuentes D, Elliott AA et al. Laser-Induced Thermal Therapy for Tumor Ablation. *Crit Rev Biomed Eng.* 2010 ;38(1):79-100.

BÖBREK TÜMÖRLERİNDE LAPAROSKOPIK VE ROBOTİK CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Abdulkadir ÖZMEZ¹

Cerrahide anatomi bilgisi girişimin temelini oluşturur. Ancak insan vücudu farklı varyasyonlara da sahip olabilmektedir. Böbrek tümör cerrahisinde de böbrek, üreter ve komşu organların anatomisi çok önemlidir. Günümüzde üç boyutlu (3D) görüntüleme yöntemleri yardımıyla ameliyat öncesinde her hastanın anatomisine daha hakim olabilmekteyiz.

Böbrek Anatomisi

Böbrekler bir çift retroperitoneal oval organlardır. Böbreğin üst kutbu daha medial ve daha arkadadır. Her böbrek 10-12 cm uzunluğunda, 5-7.5 cm genişliğindedir. Böbrekler pürüzsüz bir kapsül ile çevrilidir ve etraflarında bir yağ tabakası mevcuttur. Böbrek ve adrenal bezleri de içine alan bir membranöz fasya (Gerota) her iki böbreği de çevreler. Bu fasya malignite durumunda yayılmaya karşı bir bariyer görevi görmektedir.

Renal pedikül genelde klasik olarak tek bir arter ve tek bir arterden oluşur.

Böbrekte lenfatik drenaj; yüzeysel bir kapsül veya daha derin bir hiler ağ yoluyla gerçekleşir.

Üreterler ise iki taraflı kaslı retroperitoneal kanallardır. Böbrekte üretilen idrarı mesaneye taşımakla görevlidirler. Yetişkinlerde 22-30 cm boyundadırlar. Çapları ise 1.5 ile 6 mm arasındadır.

Laparoskopik Yöntem ve Robot Yardımlı Yöntem

İlk laparoskopik nefrektomi, 1991 yılında St. Louis'deki Washington Üniversitesi'nde Ralph Clayman ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Daha sonra, tüm cerrahi böbrek patolojilerine minimal invaziv teknikler uygulanmaya başlanmıştır. Cerrahi deneyimin artmasıyla, açık cerrahi ile karşı-

¹ Uzm. Dr., Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, kadiruzmez@gmail.com

arasında komplikasyon riski benzer olmasına rağmen, robotik parsiyel nefrektomi, açık cerrahiye geçiş riskini yaklaşık %50 oranında azaltmıştır(47). Obezite ve önceki abdominal cerrahiyi içeren hasta düzeyindeki çeşitli faktörler, daha yüksek komplikasyon riski ile ilişkili bulunmuştur(48). Büyük, santral yerleşimli böbrek lezyonlarının varlığı daha yüksek komplikasyon oranı ile ilişkili bulunmuştur(49).

Vasküler yaralanmalar ürolojik laparoskopik cerrahinin en sık görülen komplikasyonudur(50). Laparoskopik cerrahi sırasında majör vasküler yaralanmalar nadirdir ve insidansı 1000'de 1'den azdır(51). İntraoperatif vasküler yaralanmalar işlemin herhangi bir adımında ortaya çıkabilmektedir. Hayatı tehdit eden vasküler komplikasyonların çoğu Veress iğnesinin veya ilk trokarın yerleştirilmesi sırasında ortaya çıkar. Aort, vena cava inferior, renal arter ve venin yanı sıra bu damarların dallarına doğrudan hasar verilmesi önemli kanamalara neden olabilir ve sonuç olarak hızla hemodinamik bozukluk gelişebilir. Hafif ile orta derecede venöz kanama, gazlı bezle birkaç dakika boyunca doğrudan basınç uygulanarak sıklıkla kontrol edilebilir. Gazlı bez yerinde iken diseksiyona devam edilebilir.

Kullanılan ekipmanın arızalı olması da kanamaya neden olabilir. Laparoskopik böbrek cerrahisinde rapor edilen hemostatik cihaz yetmezliği vakalarının çoğu, vasküler zımbalayıcılar (%63) kaynaklıdır(52).

İntraperitoneal insuflasyon basınçlarının operasyon bitiminde azaltılması gizli venöz kanamayı açığa çıkarabilir. Basınç azalmasında sonra meydana gelen kanamanın yaygın alanları arasında diseksiyon yatağı, adrenal bez, mezenter, gonadal damarlar ve üreter güdüğü bulunur. Taşikardi ve azalan hematokrit değerleriyle birlikte hipotansiyonun varlığı postoperatif kanamayı düşündürür.

BT (Bilgisayarlı Tomografi) görüntüleme yapılarak kanama yerinin tespiti gerekebilir. Bu kanamalarda çoğu vakada konservatif yaklaşım yeterli olmaktadır. Renal arterden kaynaklı kanamalarda ise çoğu vaka anjiyografi ve embolizasyon ile başarılı bir şekilde yönetilebilmektedir(53).

Parsiyel nefrektomi sonrası gros hematüri renal arter psödoanevrizmasının(%2) bir bulgusu olabilir. Hastaların çoğu ameliyattan sonraki 30 gün içinde gros hematüri ile başvurur. Renal arter psödoanevrizması olan hemen hemen tüm hastalar anjiyografi ve embolizasyon ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir(54).

Minimal invaziv böbrek cerrahisinin benimsenmesi ve yaygınlaşması giderek artmaktadır. En son elde edilen veriler, laparoskopik nefrektominin 1995'te %1,5'ten 2005'te %45'e çıktığını göstermektedir(55). Benzer şekilde, küçük renal kitleler için laparoskopik parsiyel nefrektomi kullanımı 2004'te %15'ten 2009'da %22'ye yükselmiştir(56). Daha yakın zamanda robotik teknolojinin tanıtılmasıyla, robotik radikal nefrektomi kullanımı 2003'ten 2015'e kadar %1,5'ten %27'ye çıkmıştır(57). Ulusal Kanser Veritabanından elde edilen veriler, robotik parsiyel nefrektominin 2010'da %41'den 2013'te %63'e kadar artmış olduğunu göstermektedir(58).

Kaynaklar

1. Kerbl DC, McDougall EM, Clayman RV, et al: A history and evolution of laparoscopic nephrectomy: perspectives from the past and future directions in the surgical management of renal tumors, J Urol 185(3):1150-1154, 2011
2. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al: Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors, J Urol 178(1):41-46, 2007.
3. Lane BR, Novick AC, Babineau D, et al: Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney, J Urol 179(3):847- 851, discussion 852, 2008

4. Tan HJ, Wolf JS Jr, Ye Z, et al: Complications and failure to rescue after laparoscopic versus open radical nephrectomy, *J Urol* 186(4):1254–1260, 2011.
5. Cadeddu JA, Chan DY, Hedican SP, et al: Retroperitoneal access for transperitoneal laparoscopy in patients at high risk for intra-abdominal scarring, *J Endourol* 13(8):567–570, 1999.
6. Whalley DG, Berrigan MJ: Anesthesia for radical prostatectomy, cystectomy, nephrectomy, pheochromocytoma, and laparoscopic procedures, *Anesthesiol Clin North America* 18(4):899–917, x, 2000.
7. Fan X, Xu K, Lin T, et al: Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis, *BJU Int* 111(4):611–621, 2013.
8. Box G, Averch T, Cadeddu J, et al: Nomenclature of natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) and laparoendoscopic single-site surgery (LESS) procedures in urology, *J Endourol* 22(11):2575–2581, 2008.
9. Monga M, Premoli J, Skemp N, et al: Forearm compression by laparoscopic hand-assist devices, *J Endourol* 18(7):654–656, 2004.
10. Ost MC, VanderBrink BA, Rastinehad AR, et al: Hand pain during hand assisted laparoscopic nephrectomy—an ischemic event?, *J Urol* 176(1):149–154, 2006.
11. Berger A, Brandina R, Atalla MA, et al: Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more, *J Urol* 182(5):2172–2176, 2009.
12. Simmons MN, Kaouk J, Gill IS, et al: Laparoscopic radical nephrectomy with hilar lymph node dissection in patients with advanced renal cell carcinoma, *Urology* 70(1):43–46, 2007.
13. Steinnard LE, Vardi IY, Bhayani SB: Laparoscopic radical nephrectomy for renal carcinoma with known level I renal vein tumor thrombus, *Urology* 69(4):662–665, 2007.
14. Regan JP, Cho ES, Flowers JL: Small bowel obstruction after laparoscopic donor nephrectomy, *Surg Endosc* 17(1):108–110, 2003.
15. Molina WR, Desai MM, Ng CS, et al: Retroperitoneoscopic radical nephrectomy with concomitant distal pancreatectomy: case report, *J Endourol* 18(7):665–667, 2004.
16. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, et al: The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review, *J Urol* 181(5):2009–2017, 2009.
17. Fornara P, Doehn C, Friedrich HJ, et al: Nonrandomized comparison of open flank versus laparoscopic nephrectomy in 249 patients with benign renal disease, *Eur Urol* 40(1):24–31, 2001.
18. Tan HJ, Wolf JS Jr, Ye Z, et al: Population-level comparative effectiveness of laparoscopic versus open radical nephrectomy for patients with kidney cancer, *Cancer* 117(18):4184–4193, 2011.
19. Wolf JS Jr, Merion RM, Leichtman AB, et al: Randomized controlled trial of hand-assisted laparoscopic versus open surgical live donor nephrectomy, *Transplantation* 72(2):284–290, 2001.
20. Liu G, Ma Y, Wang S, et al: Laparoscopic versus open radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis, *Transl Oncol* 10(4):501–510, 2017.
21. Nambirajan T, Jeschke S, Al-Zahrani H, et al: Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy, *Urology* 64(5):919–924, 2004.
22. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, et al: Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy, *J Urol* 173(1):38–41, 2005.
23. Garg M, Singh V, Sinha RJ, et al: Prospective randomized comparison of transperitoneal vs retroperitoneal laparoscopic simple nephrectomy, *Urology* 84(2):335–339, 2014.
24. Chen YT, Yang SS, Hsieh CH, et al: Hand port-site metastasis of renal-cell carcinoma following hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy: case report, *J Endourol* 17(9):771–775, 2003.
25. Nelson CP, Wolf JS Jr: Comparison of hand assisted versus standard laparoscopic radical nephrectomy for suspected renal cell carcinoma, *J Urol* 167(5):1989–1994, 2002.
26. Nadler RB, Loeb S, Clemens JQ, et al: A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors—is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach?, *J Urol* 175(4):1230–1233, discussion 1234, 2006.
27. Okeke AA, Timoney AG, Keeley FX: Hand-assisted laparoscopic nephrectomy: complications related to the hand-port site, *BJU Int* 90(4):364–367, 2002.
28. Chung SD, Huang KH, Lai MK, et al: Long-term follow-up of hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy for organ-confined renal cell carcinoma, *Urology* 69(4):652–655, 2007.
29. Gabr AH, Gdor Y, Strobe SA, et al: Approach and specimen handling do not influence oncological perioperative and long-term outcomes after laparoscopic radical nephrectomy, *J Urol* 182(3):874–880, 2009.
30. Gill IS, Delworth MG, Munch LC: Laparoscopic retroperitoneal partial nephrectomy, *J Urol* 152(5 Pt 1):1539–1542, 1994.
31. Kutikov A, Uzzo RG: The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth, *J Urol* 182(3):844–853, 2009.
32. Hayn MH, Schwaab T, Underwood W, et al: RENAL nephrometry score predicts surgical outcomes of laparoscopic partial nephrectomy, *BJU Int* 108(6):876–881, 2011.
33. Nagahara A, Uemura M, Kawashima A, et al: R.E.N.A.L. nephrometry score predicts postoperative recurrence of localized renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy, *Int J Clin Oncol* 21(2):367–372, 2016.

34. Watts KL, Ghosh P, Stein S, et al: Value of nephrometry score constituents on perioperative outcomes and split renal function in patients undergoing minimally invasive partial nephrectomy, *Urology* 99:112–117, 2017.
35. Johnson A, Sudarshan S, Liu J, et al: Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy, *J Urol* 180(1):89–93, discussion 93, 2008.
36. Watson MJ, Sidana A, Diaz AW, et al: Repeat robotic partial nephrectomy: characteristics, complications, and renal functional outcomes, *J Endourol* 30(11):1219–1226, 2016.
37. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al: Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study, *Lancet Oncol* 7(9):735–740, 2006.
38. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al: Radical nephrectomy for pT1 renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy, *J Urol* 179(2):468–471, discussion 472–463, 2008
39. Kara O, Maurice MJ, Malkoc E, et al: Comparison of robot-assisted and open partial nephrectomy for completely endophytic renal tumours: a single centre experience, *BJU Int* 118(6):946–951, 2016.
40. Wang Y, Shao J, Ma X, et al: Robotic and open partial nephrectomy for complex renal tumors: a matched-pair comparison with a long-term followup, *World J Urol* 35(1):73–80, 2017.
41. Shen Z, Xie L, Xie W, et al: The comparison of perioperative outcomes of robot-assisted and open partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis, *World J Surg Oncol* 14(1):220, 2016.
42. Wu Z, Li M, Liu B, et al: Robotic versus open partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis, *PLoS ONE* 9(4):e94878, 2014.
43. Kaouk JH, Autorino R, Kim FJ, et al: Laparoscopic single-site surgery in urology: worldwide multi-institutional analysis of 1076 cases, *Eur Urol* 60(5):998–1005, 2011.
44. Abdel-Karim AM, El Tayeb MM, Yahia E, et al: Evaluation of the role of laparoscopic single-site surgery vs minilaparoscopy for treatment of upper urinary tract pathologies: prospective randomized comparative study, *J Endourol* 31(12):1237–1242, 2017.
45. Gupta A, Ahmed K, Kynaston HG, et al: Laparoscopic single-site donor nephrectomy (LESS-DN) versus standard laparoscopic donor nephrectomy, *Cochrane Database Syst Rev* (5):CD010850, 2016.
46. Komninos C, Shin TY, Tuliao B, et al: R-LESS partial nephrectomy trifecta outcome is inferior to multiport robotic partial nephrectomy: comparative analysis, *Eur Urol* 66(3):512–517, 2014.
47. Choi JE, You JH, Kim DK, et al: Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis, *Eur Urol* 67(5):891–901, 2015.
48. Zaid HB, Parker WP, Lohse CM, et al: Patient factors associated with 30-day complications after partial nephrectomy: a contemporary update, *Urol Oncol* 35(4):153 e151–153 e156, 2017.
49. Simhan J, Smaldone MC, Tsai KJ, et al: Objective measures of renal mass anatomic complexity predict rates of major complications following partial nephrectomy, *Eur Urol* 60(4):724–730, 2011.
50. Permpongkosol S, Link RE, Su LM, et al: Complications of 2,775 urological laparoscopic procedures: 1993 to 2005, *J Urol* 177(2):580–585, 2007.
51. Simforoosh N, Basiri A, Ziaee SA, et al: Major vascular injury in laparoscopic urology, *JLS* 18(3):2014
52. Hsi RS, Saint-Elie DT, Zimmerman GJ, et al: Mechanisms of hemostatic failure during laparoscopic nephrectomy: review of Food and Drug Administration database, *Urology* 70(5):888–892, 2007.
53. Jeon CH, Seong NJ, Yoon CJ, et al: Clinical results of renal artery embolization to control postoperative hemorrhage after partial nephrectomy, *Acta Radiol Open* 5(8):2016. 2058460116655833.
54. Jain S, Nyirenda T, Yates J, et al: Incidence of renal artery pseudoaneurysm following open and minimally invasive partial nephrectomy: a systematic review and comparative analysis, *J Urol* 189(5):1643–1648, 2013.
55. Filson CP, Banerjee M, Wolf JS Jr, et al: Surgeon characteristics and long-term trends in the adoption of laparoscopic radical nephrectomy, *J Urol* 185(6):2072–2077, 2011.
56. Banegas MP, Harlan LC, Mann B, et al: Toward greater adoption of minimally invasive and nephron-sparing surgical techniques for renal cell cancer in the United States, *Urol Oncol* 34(10):433 e439–433 e417, 2016.
57. Jeong IG, Khandwala YS, Kim JH, et al: Association of robotic-assisted vs laparoscopic radical nephrectomy with perioperative outcomes and health care costs, 2003 to 2015, *J Am Med Assoc* 318(16):1561–1568, 2017.
58. Alameddine M, Koru-Sengul T, Moore KJ, et al: Trends in utilization of robotic and open partial nephrectomy for management of cT1 renal masses, *Eur Urol Focus* 2018. S2405_4569(17), Jan 8, 2018.

RETROPERİTONEAL KİTLELERE YAKLAŞIM

Ali SEZER¹

Giriş

Retroperitoneal kitleler, görece daha az görülmesine rağmen tüm üroloji uzmanlarının bilgi sahibi olması gereken tümörlerdir. Retroperitoneal alan ürolojik ve ürolojik olmayan hastalıklar için ortak bölgedir. Diğer bir deyişle farklı sistemlere ait organ patolojileri retroperitonda (RP) saptanabilir. Bu kitlelerde malign veya benign tümör ayrımı ile tümörün kaynağının belirlenmesi, uygun tedavi rejiminin başlanması için hayati öneme sahiptir. Retroperitoneal tümörlerin çoğu primer olarak bu bölge organlarından kaynaklanmaktadır. Daha az oranda metastatik tümörler de görülmektedir. Primer tümörler genel olarak ekstraparadigmal germ hücreli tümörler, lenfomalar ve sarkomlar olarak sınıflandırılabilir. Bu bölümde RP anatomisi ve görece sık görülen hastalıklarından bahsedilecektir.

A. Anatomi

Retroperiton önde paryetal periton, arkada karın arka duvarı, üstte diafram, altta pelvik yapılar ile sınırlıdır. Primer olarak böbrekler, ureterler, surrenal bezler, abdominal aort (ve dalları), vena kava inferior (ve dalları), lenfatikler (sisterna şili), sempatik ve lumbosakral pleksuslar RP'de yer alır. Bazı organlar embriyogenez sırasında intraperitoneal iken daha sonra retroperitoneal hale gelirler. Bu organlara sekonder retroperitoneal organlar denir. İnen kolon, çıkan kolon, pankreas, duodenum 2. ve 3. bölümü sekonder retroperitoneal organlardır.

Gerota fasyasının ön ve arka yaprağı perirenal alanı oluşturur. Böbrekler, surrenal bezler ve perinefritik yağlı doku perirenal alanda bulunur. Perirenal alan koni şeklinde pelvik ekstraperitoneal alan şeklinde son-

¹ Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, alisezer21@gmail.com

Kaynaklar

1. McDougal WS, MacDonell RC. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis by immunosuppression. *J Urol* 1991; 145:112-114
2. Dedeoglu F, Rose CD, Athreya BH, et al. Successful treatment of retroperitoneal fibrosis with tamoxifen in a child. *J Rheumatol* 2001; 28:1693-1695
3. Decmann Á, Perge P, Tóth M, Igaz P. Adrenal myelolipoma: a comprehensive review. *Endocrine*. 2018 Jan;59(1):7-15
4. Fabre-Guillevin E, Coindre JM, Somerhausen Nde S, et al: Retroperitoneal liposarcomas: follow-up analysis of dedifferentiation after clinicopathologic reexamination of 86 liposarcomas and malignant fibrous histiocytomas, *Cancer* 2006 106(12):2725-2733
5. Tzeng CW, Smith JK, Heslin MJ: Soft tissue sarcoma: preoperative and postoperative imaging for staging, *Surg Oncol Clin N Am* 2007 16(2):389-402
6. Schwarzbach MH, Dimitrakopoulou-Strauss A, Mechtersheimer G, et al: Assessment of soft tissue lesions suspicious for liposarcoma by F18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET), *Anti-cancer Res* 2001 21(5):3609-3614
7. Tateishi U, Terauchi T, Inoue T, et al: Nodal status of malignant lymphoma in pelvic and retroperitoneal lymphatic pathways: PET/CT, *Abdom Imaging* 2010 35(2):232-240
8. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al: Soft tissue sarcoma, version 2. NCCN clinical practice guidelines in oncology, *J Natl Compr Canc Netw* 2018 16(5):536-563
9. Domanski HA: Fine-needle aspiration cytology of soft tissue lesions: diagnostic challenges, *Diagn Cytopathol* 2007 35(12):768-773
10. Ikoma N, Torres KE, Somaiah N, et al: Accuracy of preoperative percutaneous biopsy for the diagnosis of retroperitoneal liposarcoma subtypes, *Ann Surg Oncol* 2015 22(4):1068-1072
11. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz J-P, et al: Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis, *J Clin Oncol* 2002 20(7):1864-1873
12. Brown JA, Bihrlé R, Foster RS: Delayed orchiectomy at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection due to laterality of retroperitoneal metastatic pattern consistent with testicular primary: assessment of pathologic findings, *Urology* 2008 71(5):911-914
13. Albany C, Einhorn LH: Extragonadal germ cell tumors: clinical presentation and management, *Curr Opin Oncol* 2013 25(3):261-265
14. Olimpiadi Y, Song S, Hu JS, et. al.: Contemporary management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Curr Oncol Rep* 2015; 17: pp. 39.
15. Gronchi A, Miceli R, Allard MA, et. al.: Personalizing the approach to retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific patterns of failure and postrelapse outcome after primary extended resection. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: pp. 1447-1454.
16. Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, et al: Variability in patterns of recurrence after resection of primary retroperitoneal sarcoma (RPS): a report on 1007 patients from the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group, *Ann Surg* 2016 263(5):1002-1009
17. Tan MC, Brennan MF, Kuk D, et al: Histology-based classification predicts pattern of recurrence and improves risk stratification in primary retroperitoneal sarcoma, *Ann Surg* 2016 263(3):593-600
18. Schaefer IM, Fletcher CD: Myxoid variant of so-called angiomatoid "malignant fibrous histiocytoma": clinicopathologic characterization in a series of 21 cases, *Am J Surg Pathol* 2014 38(6):816-823
19. Yamaguchi S, Nagasawa H, Suzuki T, et al: Sarcomas of the oral and maxillofacial region: a review of 32 cases in 25 years, *Clin Oral Investig* 2004 8(2):52-55,

BÖBREK KANSERİNDE İMMUNOLOJİ VE İMMUNOTERAPİLER

Fahri Yavuz İLKİ¹
Emre BÜLBÜL²

Giriş

Kanser hücresi genetik instabilite, apoptozise direnç, düzensiz büyüme ve metastaz kapasitesini içeren bir malign fenotip oluşturmaktadır. Buna karşılık yine aynı kanser hücresi immunolojik sistem açısından antikorlar, doğal öldürücü (natural killer= NK) lenfositler, sitotoksik T lenfositler için potansiyel bir hedef teşkil etmektedir.

Renal kanser immunoterapisinde başarı sınırlıdır. Çalışmaların pek çoğunun metastatik kanser hastalarında olmasının bu düşük başarıda rolü olduğu bir gerçektir. Yan etkilerin oluşu bazen hastalarda uzun sağkalımdan çok palyasyonun tedavide ilk hedef olmasına yol açmaktadır. Bazı klinik ve labarotuar bulguları uzun sağkalım ve yüksek cevap oranları için fikir verici olabilmektedir. Anemi olmayışı, hiperkalsemi olmayışı, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinin normal oluşu,

önceden nefrektomi yapılmış olması ve iyi performans oluşu tedaviye yanıtta etkili parametreler olarak karşımıza çıkmaktadır(1).

Renal hücreli kanser (RHK) ABD`de 9. sıklıkta izlenen kanser tipi olup yılda 60000`in üzerinde hastada görülmektedir (2). Hastaların yaklaşık olarak %25`i ileri evrede başvurmakta, lokal tanı alan hastaların ise %30`unda metastatik hastalık gelişmektedir. Bu hastalarda nadir de olsa spontan regresyon gözlenebilir. Özellikle pulmoner metastazları olan hastalarda izlenen bu fenomen nedeniyle RHK patogenezinde immün sistemin etkili olduğu düşünülmüştür(3).

1992 yılında ilk olarak interlökin 2 (IL-2) FDA onayını aldı. Onay alınmasını sağlayan hastaların yaklaşık %5`inde görülen uzun dönem hastalıksız sağkalımdır (4). İnterferon (IFN) ve IL-2 uzun bir süre metastatik RHK tedavisinde standart yaklaşım olarak kalmıştır. Bu tedaviler ile hastaların %5-20`inde

¹ Uzm. Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, yavuzilki@gmail.com

² Uzm. Dr., Vakıfkebir Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, dr.emre5567@gmail.com

Gelecekteki Tedaviler

HIF-2 Alfa İnhibitörleri

HIF-2 alfa inhibitörleri ve anti-CD70A tedavileri gibi yeni ajanlar berrak hücreli RCC için potansiyel tedaviler olarak değerlendirilmektedir. HIF-2 alfa inhibitörleri oral yoldan aktiftir ve ilk çalışmalar bu ajanların sunitinibden daha düşük toksisiteye sahip olabileceğini düşündürmektedir(28). HIF-2 alfa inhibitörleri ile ilgili faz-1 ve faz-2 çalışmaları mevcuttur.

CD70A Targeted Antibody-Drug Conjugates

Tek ajan şeklinde CD70A hedefleyen antikor ve ilaç konjugatı üzerinde durulmaktadır. CD70A pozitif olarak değerlendirilen RCC tipleri hedeflenmektedir(29).

MK-6482-011

Merck faz-3 çalışması progresif berrak hücreli RCC'de ikinci veya üçüncü basamak tedavisi olarak belzutifan ve lenvatinibin cabozantinibe kıyasla güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmektedir(30).

CONTACT-03

CONTACT-03 çalışması progresif RCC ve metastatik RCC'li hastalarda atezolizumab ve cabozantinib tedavisinin cabozantinib monoterapisine kıyasla etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştıran bir klinik çalışmadır(31).

Sonuç

Sonuç olarak metastatik RCC için tedavi seçenekleri 1990'larda IL-2'nin keşfi ve onaylanmasından bu yana önemli ölçüde gelişmiş ve genişlemiştir. VEGF reseptörüne etki gösteren tirozin kinaz inhibitörü sunitinib

ve daha yakın zamanda onaylanmış ICI/TKI kombinasyon tedavileriyle artık metastatik RCC'li hastalar için birinci basamak immünoterapi tedavisinde birden fazla seçenek mevcuttur.

Kaynaklar

1. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17:2530-2540.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. Cancer J Clin. 2015;65(1):5-29.
3. Uygur MC, Usubutun A, Ozen H, Ayhan A, Kendi S. Prognostic factors and the role of nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. J Exp Clin Cancer Res. 1999;18(3):397-401.
4. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23:133-41.
5. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol 2003; 21:3127-32.
6. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med 1998; 338:1272-8.
7. Mickisch GH. Urologic approaches to metastatic renal cell carcinoma. Onkologie. 2001 Apr;24(2):122-6
8. Rini BI, Campbell SC. The evolving role of surgery for advanced renal cancer in the era of molecular targeted therapy. J Urol 2007;177:1978-84.
9. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med. 2001 Dec 6;345(23):1655-9.
10. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfabased immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Lancet. 2001 Sep 22;358(9286):966-70.
11. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cell cancer: A combined analysis. J Urol 2004;171:1071-6
12. Mickisch GH. Salvage surgery for advanced renal cancer. Eur Urol Suppl 2004;3:2-8
13. Fossa SD. Interferon in metastatic renal cell carcinoma. Semin Oncol. 2000;27:187-193.

14. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon- alpha-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:2859-2867.
15. Ezekowitz HA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alpha-2a therapy for life- threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;326:1456-1463.
16. Cantrell DA, Smith KA. The interleukin-2 T- cell system: a new cell growth model. *Science* 1984;224:1312
17. Motzer, R.J.; Hutson, T.E.; Tomczak, P.; Michaelson, M.D.; Bukowski, R.M.; Rixe, O.; Oudard, S.; Negrier, S.; Szczylik, C.; Kim, S.T.; et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007, 356, 115–124.
18. Ravaud, A.; Motzer, R.J.; Pandha, H.S.; George, D.J.; Pantuck, A.J.; Patel, A.; Chang, Y.-H.; Escudier, B.; Donskov, F.; Magheli, A.; et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 2246–2254.
19. Albiges, L.; Tannir, N.M.; Burotto, M.; McDermott, D.; Plimack, E.R.; Barthélémy, P.; Porta, C.; Powles, T.; Donskov, F.; George, S.; et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: Extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020, 5, e001079.
20. Rini, B.I.; Powles, T.; Atkins, M.B.; Escudier, B.; McDermott, D.F.; Suarez, C.; Bracarda, S.; Stadler, W.M.; Donskov, F.; Lee, J.L.; et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): A multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2019, 393, 2404–2415.
21. Rini, B.I.; Atkins, M.B.; Escudier, B.; Powles, T.; McDermott, D.F.; Alekseev, B.Y.; Lee, J.-L.; Stroyakovskiy, D.; Rodriguez, C.S.; De Giorgi, U.; et al. Abstract CT188: IMmotion 151: Updated overall survival (OS) and exploratory analysis of the association of gene expression and clinical outcomes with atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in patients with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Clin. Trials* 2021, 81, CT188.
22. Motzer, R.J.; Penkov, K.; Haanen, J.; Rini, B.; Albiges, L.; Campbell, M.T.; Venugopal, B.; Kollmannsberger, C.; Negrier, S.; Uemura, M.; et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 1103–1115.
23. Rini, B.I.; Plimack, E.R.; Stus, V.; Gafanov, R.; Hawkins, R.; Nosov, D.; Pouliot, F.; Alekseev, B.; Soulières, D.; Melichar, B.; et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 1116–1127.
24. owles, T.; Plimack, E.R.; Soulières, D.; Waddell, T.; Stus, V.; Gafanov, R.; Nosov, D.; Pouliot, F.; Melichar, B.; Vynnychenko, I.; et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE- 426): Extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020, 21, 1563–1573.
25. Rini, B.I.; Plimack, E.R.; Stus, V.; Waddell, T.; Gafanov, R.; Pouliot, F.; Nosov, D.; Melichar, B.; Soulières, D.; Borchiellini, D.; et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *J. Clin. Oncol.* 2021, 39 (Suppl. 15), 4500.
26. Choueiri, T.K.; Powles, T.; Burotto, M.; Escudier, B.; Bourlon, M.T.; Zurawski, B.; Oyervides Juárez, V.M.; Hsieh, J.J.; Basso, U.; Shah, A.Y.; et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2021, 384, 829–841.
27. Motzer, R.; Alekseev, B.; Rha, S.-Y.; Porta, C.; Eto, M.; Powles, T.; Grünwald, V.; Hutson, T.E.; Kopyltsov, E.; Méndez-Vidal, M.J.; et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2021, 384, 1289–1300
28. Cuvillier, O. The therapeutic potential of HIF-2 antagonist in renal cell carcinoma. *Transl. Androl. Urol.* 2017, 6, 131–133.
29. Pal, S.K.; Forero-Torres, A.; Thompson, J.A.; Morris, J.C.; Chhabra, S.; Hoimes, C.; Vogelzang, N.J.; Boyd, T.; Bergerot, P.G.; Ba, J.J.A.; et al. A phase 1 trial of SGN-CD70A in patients with CD70-positive, metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2019, 125, 1124–1132.
30. Merck Sharp & Dohme Corp. An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of MK-6482 in Combination with Lenvatinib (MK-7902) vs. Cabozantinib for Second-Line or Third-Line Treatment in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed after Prior Anti-PD-1/L1 Therapy. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04586231> (accessed on 23 August 2021).
31. ClinicalTrials.gov. A Study of Atezolizumab in Combination with Cabozantinib Compared to Cabozantinib Alone in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma after Immune Checkpoint Inhibitor Treatment (CONTACT-03). Available online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338269> (accessed on 18 August 2021).

ÜST ÜRİNER SİSTEM TÜMÖRLERİNE YAKLAŞIM

Yaşar PAZIR¹

Giriş

Epidemiyoloji

Üst üriner sistem ürotelyal karsinomları (ÜÜSÜK), ürotelyal karsinomların %5-10'unu oluşturmaktadır (1). Piyelokaliksiyel tümörler, üreter tümörlerinden yaklaşık iki kat daha sık görülmektedir. Tüm ürotelyal yüzey aynı kanserojen etkilerden etkilendiğinden, başvuru anında vakaların yaklaşık %10-20'sinde tümörler multifokaldır; %11-36'sında eş zamanlı karsinoma in situ (CIS) mevcuttur ve %17'sinde eş zamanlı mesane kanseri görülmektedir (2, 3). Tedaviyi takiben ÜÜSÜK hastalarının %22-47'sinde mesanede, %2-5'inde kontralateral üst sistemde nüks gelişebilmektedir (4, 5).

ÜÜSÜK ile başvuran hastaların yaklaşık üçte ikisi tanı anında kasa invaziv, yaklaşık %9'u ise metastatik hastalığa sahiptir (2, 6, 7). ÜÜSÜK'nin pik insidansı 70-90 yaşlarında görülmektedir ve erkeklerde kadınlara

göre yaklaşık iki kat daha sık görülmektedir (8, 9).

Genitoüriner sistem dışı metastatik tümörler hematojen ve lenfatik yollarla veya doğrudan invazyon ile üst üriner sisteme yayılabilir (10-12). Doğrudan invazyon en sık olarak serviks karsinomu, kolon karsinomu veya retroperitoneal lenfoma tarafından olmaktadır.

Risk Faktörleri

ÜÜSÜK'nin gelişimi bir dizi çevresel faktörlerle ilişkilendirilmiştir.

Sigara dumanı veya mesleki maruziyete bağlı kimyasal karsinogenez, mesanenin ürotelyal karsinomu ile ilişkili olduğu gibi ÜÜSÜK'de de önemli bir faktördür (13).

Balkan endemik nefropatisi, renal interstisyumun yavaş bir inflamatuvar sürecidir ve renal pelvis ve üreter ürotelyal tümörlerin gelişimi ile ilişkilidir. Balkan bölgesinde,

¹ Uzm. Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, yypazir@hotmail.com

Kaynaklar

4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
5. Soria F, Shariat SF, Lerner SP, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol.* 2017;35(3):379-387.
6. Green DA, Rink M, Xylinas E, et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol.* 2013;189(4):1214-1221.
7. Xylinas E, Rink M, Margulis V, et al. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *Eur Urol.* 2012;61(5):1069-1070.
8. Li WM, Shen JT, Li CC, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol.* 2010;57(6):963-969.
9. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer.* 2009;115(6):1224-1233.
10. Aziz A, Raza SJ, Davaro F, et al. Stage Migration for Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2021;19(3):e184-e192.
11. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol.* 2011;29(4):481-486.
12. Raman JD, Messer J, Sielatycki JA, et al. Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005. *BJU Int.* 2011;107(7):1059-1064.
13. Presman D, Ehrlich L. Metastatic tumors of the ureter. *J Urol.* 1948;59(3):312-325.
14. Cohen WM, Freed SZ, Hasson J. Metastatic cancer to the ureter: a review of the literature and case presentations. *J Urol.* 1974;112(2):188-189.
15. Abeloff MD, Lenhard RE, Jr. Clinical management of ureteral obstruction secondary to malignant lymphoma. *Johns Hopkins Med J.* 1974;134(1):34-42.
16. Roupert M, Babjuk M, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *Eur Urol.* 2021;79(1):62-79.
17. Lynch HT, Ens JA, Lynch JF. The Lynch syndrome II and urological malignancies. *J Urol.* 1990;143(1):24-28.
18. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer.* 2008;123(2):444-449.
19. Gylling AH, Nieminen TT, Abdel-Rahman WM, et al. Differential cancer predisposition in Lynch syndrome: insights from molecular analysis of brain and urinary tract tumors. *Carcinogenesis.* 2008;29(7):1351-1359.
20. Yang MH, Chen KK, Yen CC, et al. Unusually high incidence of upper urinary tract urothelial carcinoma in Taiwan. *Urology.* 2002;59(5):681-687.
21. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int.* 2009;104(10):1436-1440.
22. Zaitso M, Kawachi I, Takeuchi T, et al. Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. *Cancer Epidemiol.* 2017;48:36-40.
23. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castelao JE, et al. Regular use of analgesics is a risk factor for renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 1999;81(3):542-548.
24. Xiong G, Yao L, Hong P, et al. Aristolochic acid containing herbs induce gender-related oncological differences in upper tract urothelial carcinoma patients. *Cancer Manag Res.* 2018;10:6627-6639.
25. Chen CH, Grollman AP, Huang CY, et al. Additive Effects of Arsenic and Aristolochic Acid in Chemical Carcinogenesis of Upper Urinary Tract Urothelium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(2):317-325.
26. Kiss B, Furrer MA, Wuethrich PY, et al. Stenting Prior to Cystectomy is an Independent Risk Factor for Upper Urinary Tract Recurrence. *J Urol.* 2017;198(6):1263-1268.
27. Sountoulides P, Pyrgidis N, Brookman-May S, et al. Does Ureteral Stenting Increase the Risk of Metachronous Upper Tract Urothelial Carcinoma in Patients with Bladder Tumors? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Urol.* 2021;205(4):956-966.
28. Holmang S, Lele SM, Johansson SL. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: incidence, symptoms, treatment and outcome. *J Urol.* 2007;178(1):51-56.
29. Paonessa J, Beck H, Cook S. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis associated with kidney stones: a case report. *Med Oncol.* 2011;28 Suppl 1:S392-394.
30. Brierley, J.D., et al. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. 2016. <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>.
31. Williams CB, Mitchell JP. Carcinoma of the ureter--a review of 54 cases. *Br J Urol.* 1973;45(4):377-387.
32. Batata MA, Whitmore WF, Hilaris BS, et al. Primary carcinoma of the ureter: a prognostic study. *Cancer.* 1975;35(6):1626-1632.
33. Wang LJ, Wong YC, Huang CC, et al. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol.* 2010;183(1):48-55.
34. Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: part 2, upper urinary tract. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(6):1488-1493.
35. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int.* 2007;99(6):1363-1370.
36. Janisch F, Shariat SF, Baltzer P, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2020;38(5):1165-1175.

37. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol*. 2010;183(4):1330-1365.
38. Voskuilen CS, Schweitzer D, Jensen JB, et al. Diagnostic Value of (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography for Lymph Node Staging in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(1):73-79.
39. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol*. 2013;31(1):141-145.
40. Kim HS, Jeong CW, Kwak C, et al. Association between demographic factors and prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(5):7464-7476.
41. Colla Ruvolo C, Nocera L, Stolzenbach LF, et al. Incidence and Survival Rates of Contemporary Patients with Invasive Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(5):792-801.
42. Mori K, Mostafaei H, Enikeev DV, et al. Differential Effect of Sex on Outcomes after Radical Surgery for Upper Tract and Bladder Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020;204(1):58-62.
43. Matsumoto K, Novara G, Gupta A, et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int*. 2011;108(8 Pt 2):E304-309.
44. Singla N, Fang D, Su X, et al. A Multi-Institutional Comparison of Clinicopathological Characteristics and Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma in China and the United States. *J Urol*. 2017;197(5):1208-1213.
45. Rink M, Xylinas E, Margulis V, et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2013;63(6):1082-1090.
46. Simsir A, Sarsik B, Cureklibatir I, et al. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status. *Int Urol Nephrol*. 2011;43(4):1039-1045.
47. Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, et al. Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU Int*. 2014;114(1):56-61.
48. Shigeta K, Kikuchi E, Abe T, et al. A Novel Risk-based Approach Simulating Oncological Surveillance After Radical Nephroureterectomy in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(6):756-763.
49. Lee JN, Kwon SY, Choi GS, et al. Impact of surgical wait time on oncologic outcomes in upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Surg Oncol*. 2014;110(4):468-475.
50. Kluth LA, Xylinas E, Kent M, et al. Predictors of survival in patients with disease recurrence after radical nephroureterectomy. *BJU Int*. 2014;113(6):911-917.
51. Aziz A, Fritsche HM, Gakis G, et al. Comparative analysis of comorbidity and performance indices for prediction of oncological outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma who were treated with radical nephroureterectomy. *Urol Oncol*. 2014;32(8):1141-1150.
52. Tanaka N, Kikuchi E, Kanao K, et al. Patient characteristics and outcomes in metastatic upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the experience of Japanese multi-institutions. *BJU Int*. 2013;112(2):E28-34.
53. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, et al. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: a population-based study of 2299 patients. *Eur J Cancer*. 2009;45(18):3291-3297.
54. Jeldres C, Sun M, Lughezzani G, et al. Highly predictive survival nomogram after upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer*. 2010;116(16):3774-3784.
55. Kaczmarek K, Leminski A, Golab A, et al. Survival differences of patients with ureteral versus pelvicalyceal tumours: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2021;17(3):603-612.
56. Lwin AA, Hsu CH, Chipollini J. Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis and Ureter: Does Location Make a Difference? *Clin Genitourin Cancer*. 2020;18(1):45-49 e41.
57. Hurel S, Roupret M, Seisen T, et al. Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *World J Urol*. 2015;33(3):335-341.
58. Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*. 2011;185(5):1621-1626.
59. Verhoest G, Shariat SF, Chromecki TF, et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. *World J Urol*. 2011;29(4):495-501.
60. Messer JC, Terrell JD, Herman MP, et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2013;31(6):904-908.
61. Mori K, Janisch F, Parizi MK, et al. Prognostic Value of Variant Histology in Upper Tract Urothelial Carcinoma Treated with Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020;203(6):1075-1084.
62. Pelcovits A, Mueller-Leonhard C, Mega A, et al. Outcomes of upper tract urothelial carcinoma with isolated lymph node involvement following surgical resection: implications for multi-modal management. *World J Urol*. 2020;38(5):1243-1252.

63. Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A, et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol.* 2011;60(4):776-783.
64. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology.* 2010;75(1):118-124.
65. Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI, et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):612-618.
66. Liu W, Sun L, Guan F, et al. Prognostic Value of Lymphovascular Invasion in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma after Radical Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2019;2019:7386140.
67. Colin P, Ouzzane A, Yates DR, et al. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(11):3613-3620.
68. Roupret M, Colin P, Yates DR. A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: low-risk versus high-risk UTUCs. *Eur Urol.* 2014;66(2):181-183.
69. Seisen T, Colin P, Roupret M. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nat Rev Urol.* 2015;12(3):155-166.
70. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2016;70(6):1052-1068.
71. Cutress ML, Stewart GD, Wells-Cole S, et al. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. *BJU Int.* 2012;110(11):1608-1617.
72. Cornu JN, Roupret M, Carpentier X, et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopy management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol.* 2010;28(2):151-156.
73. Vemana G, Kim EH, Bhayani SB, et al. Survival Comparison Between Endoscopic and Surgical Management for Patients With Upper Tract Urothelial Cancer: A Matched Propensity Score Analysis Using Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare Data. *Urology.* 2016;95:115-120.
74. Roupret M, Traxer O, Tligui M, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol.* 2007;51(3):709-713; discussion 714.
75. Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol.* 2010;183(4):1324-1329.
76. Colin P, Ouzzane A, Pignot G, et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int.* 2012;110(8):1134-1141.
77. Ou YC, Hu CY, Cheng HL, et al. Long-term outcomes of total ureterectomy with ileal-ureteral substitution treatment for ureteral cancer: a single-center experience. *BMC Urol.* 2018;18(1):73.
78. Giannarini G, Kessler TM, Birkhauser FD, et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol.* 2011;60(5):955-960.
79. Redrow GP, Guo CC, Brausi MA, et al. Upper Urinary Tract Carcinoma In Situ: Current Knowledge, Future Direction. *J Urol.* 2017;197(2):287-295.
80. Foerster B, D'Andrea D, Abufaraj M, et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. *Urol Oncol.* 2019;37(7):430-436.
81. Roupret M, Smyth G, Irani J, et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol.* 2009;27(1):81-88.
82. Ong AM, Bhayani SB, Pavlovich CP. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol.* 2003;170(4 Pt 1):1301.
83. Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig JL, et al. Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2019;5(2):205-223.
84. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol.* 2009;56(3):520-526.
85. Ni S, Tao W, Chen Q, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2012;61(6):1142-1153.
86. Xylinas E, Rink M, Cha EK, et al. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol.* 2014;65(1):210-217.
87. Dominguez-Escrig JL, Peyronnet B, Seisen T, et al. Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus.* 2019;5(2):224-241.
88. Moschini M, Foerster B, Abufaraj M, et al. Trends of lymphadenectomy in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) patients treated with radical nephroureterectomy. *World J Urol.* 2017;35(10):1541-1547.

89. Zareba P, Rosenzweig B, Winer AG, et al. Association between lymph node yield and survival among patients undergoing radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper tract. *Cancer*. 2017;123(10):1741-1750.
90. Leow JJ, Chong YL, Chang SL, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A 2020 Systematic Review and Meta-analysis, and Future Perspectives on Systemic Therapy. *Eur Urol*. 2021;79(5):635-654.
91. Birtle A, Johnson M, Chester J, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1268-1277.
92. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2102-2114.
93. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol*. 2019;37(10):659-671.
94. Hwang EC, Sathianathan NJ, Jung JH, et al. Single-dose intravesical chemotherapy after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5:CD013160.
95. Dong F, Fu H, Shi X, et al. How do organ-specific metastases affect prognosis and surgical treatment for patients with metastatic upper tract urothelial carcinoma: first evidence from population based data. *Clin Exp Metastasis*. 2017;34(8):467-477.
96. Seisen T, Jindal T, Karabon P, et al. Efficacy of Systemic Chemotherapy Plus Radical Nephroureterectomy for Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*. 2017;71(5):714-718.
97. Nazzani S, Preisser F, Mazzone E, et al. Survival Effect of Nephroureterectomy in Metastatic Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(3):e602-e611.
98. Lemke E, Sahasrabudhe D, Guancial E, et al. The Role of Metastasectomy in Urothelial Carcinoma: Where Are We in 2020? *Clin Genitourin Cancer*. 2020;18(4):e478-e483.
99. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol*. 2021;79(1):82-104.
100. Powles T, Csoszi T, Ozguroglu M, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):931-945.
101. Galsky MD, Arijia JAA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1547-1557.
102. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):191-199.
103. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-1026.
104. Powles T, Duran I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10122):748-757.
105. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):312-322.

MESANENİN PREKANSERÖZ LEZYONLARINA YAKLAŞIM

Çağrı DOĞAN¹

Giriş

Mesane kanseri erkeklerde görülen 7. En sık kanser olup her iki cinsiyette ise görülen en sık 10.kanserdir. Erkek cinsiyette yaklaşık 3 kat fazla görülürken tanı anında yaklaşık %75'inin non-invazif (lamina propria invazyonu; T1 veya non-invazif; Ta) olduğu bilinmektedir. (1) Bilinen risk faktörleri arasında birinci sırada; sigara, tütün kullanımı, ikinci sırada ise; mesleki maruziyet (aromatik âmin ve polisiklik aromatik hidrokarbon) yer almaktadır. (2-5) Mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ının ürotelyal karsinomlardan geri kalan kısmının ise; daha nadir varyant neoplazilerden (squamos hücreli karsinom, küçük hücreli nöroendokrin varyant, adenokarsinom vb.) kaynaklandığı bilinmektedir. (6)

Mesanein prekanseröz lezyonları (MPL) mesanein ürotelyal karsinomları hatta diğer nadir gözükten alt tipleri ile de kolaylıkla karışabilecek lezyonlardır. (7-9) MPL 'na doğru tanı konulması hastanın birçok girişimsel prosedürden (belirli aralıklarla sistoskopi, post. operatif intra-vesikal kemoterapi vb.) uzak tutulmasını sağlayacaktır. MPL flat

(düz) ve papiller olarak 2 grupta incelenebilir. Düz MPL; karsinoma instu (KİS) ve ürotelyal displaziden oluşurken papiller MPL'ler malignite potansiyeli net olarak belirlenemeyen proliferatif lezyonlardan (MPNBL) oluşmaktadır. Ürotelyal displazi zemininden gelişen kanserler genellikle tümör süpresor gen mutasyonlarından (p53, retinoblastom vb) kaynaklanmakta ve kas invaziv, yüksek dereceli, progrese olma eğilimi yüksek tümörlerdir. Ürotelyal hiperplazi zemininden gelişen tümörlerde ise genellikle papiller karakterde ve FGF-3 mutasyonu sonrasında oluşmakta nüks eğilimi fazla olmasına rağmen progresyon oranları düşük tümörlerdir. (10,11)

Karsinoma Instu

Karsinoma instu mesanein prekanseröz lezyonları arasında en prognozu kötü olan ve en çok bilinen lezyonudur. Sıklıkla irritatif şikayetler ve hematüri şikâyeti ile hastalar kliniğe başvurmaktadır. Takipleri sırasında yüksek progresyon oranlarından dolayı trans üretral rezeksiyon mesane (TUR-M) tek başına yeterli olmayıp intra-kaviter Bacillus Calmet-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD., drcagridogan@gmail.com

Kaynaklar

- IARC, Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages.2021. 2022.
- Burger, M., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 2013. 63: 234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22877502/>
- Teoh, J.Y., et al. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. *Eur Urol*, 2020. 78: 893. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972792/>.
- Colt, J.S., et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med*, 2014. 71: 667. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25201311/>
- Pesch, B., et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health*, 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24129706/>
- Babjuk, M., et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol*. 2022. 81: 75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34511303/>.
- Wentland AL, Desser TS, Troxell ML, et al. Bladder cancer and its mimics: a sonographic pictorial review with CT/MR and histologic correlation. *Abdom Radiol* 2019; 44: 3827–42.
- Young RH. Tumor-like lesions of the urinary bladder. *Mod Pathol* 2009; 22: S37–52.
- Hameed O, Humphrey PA. Pseudoneoplastic mimics of prostate and bladder carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 427–43.
- Billerey C, Chopin D, Aubriot-Lorton MH, et al. Frequent FGFR3 mutations in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors. *Am J Pathol*. 158: 1955–9, 2001
- Santos L, Pereira S, Leite RP Chromosome Instability and progression in urothelial cell carcinoma of the bladder. *Acta Oncol*. 42: 169–73, 2003
- Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Tumors of the urinary bladder. Silverberg SG, Sobin LH, eds. Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. AFIP atlas of tumor pathology in 4th Edition. Washington DC: American Registry of Pathology 2004;241-361.
- Roth JA. Reactive pseudosarcomatous response in urinary bladder Urology, 16 (1980), pp. 635-637.
- Lott S, Lopez-Beltran A, MacLennan G, et al. Soft tissue tumors of the urinary bladder, part I: myofibroblastic proliferations, benign neoplasms, and tumors of uncertain malignant potential. *Hum Pathol* 2007;38:807-823.
- Samaratunga H, Martignoni G, Egevad L, Delahunt B. Premalignant lesions of the urinary bladder. *Pathology*. 2013 Apr;45(3):243-50. doi: 10.1097/PAT.0b013e32835f6169. Review. PubMed PMID: 23448810.
- Hodges KB, Lopez-Beltran A, Davidson DD, et al. Urothelial dysplasia and other flat lesions of the urinary bladder: clinicopathologic and molecular features. *Hum Pathol* 2010; 41: 155–62.
- Lopez-Beltran A, Sauter G, Gasser T, et al. Non-invasive urothelial tumours. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press,2004;110–20.
- Taylor DC, Bhagavan BS, Larsen MP, et al. Papillary urothelial hyperplasia. A precursor to papillary neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1481–8.
- Harik LR, Merino C, Coindre JM, et al. Pseudosarcomatous myofibroblastic proliferation of the bladder: a clinico-pathologic of 42 cases. *Mod Pathol* 2006;30:787-794.
- Magi-Galluzzi C, Epstein JI. Urothelial papilloma of the bladder: a review of 34 de novo cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1615–20.
- McKenney JK, Amin MB, Young RH. Urothelial (transitional cell) papilloma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 26 cases. *Mod Pathol* 2003; 16: 623–9.
- Xin Z, Zhao C, Huang T, et al. Intestinal metaplasia of the bladder in 89 patients: a study with emphasis on long-term outcome. *BMC Urol* 2016;16: 24.
- Young RH, Bostwick DG. Florid cystitis glandularis of intestinal type with mucin extravasation: a mimic of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1462–8.
- Figler BD, Elder JS, MacLennan GT. Intestinal metaplasia of the bladder. *J Urol* 2006; 17: 1119.
- Jacobs LB, Brooks JD, Epstein JI. Differentiation of colonic metaplasia from adenocarcinoma of urinary bladder. *Hum Pathol* 1997; 28:1152–7.
- Morton MJ, Zhang S, Lopez-Beltran A, et al. Telomere shortening and chromosomal abnormalities in intestinal metaplasia of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6232–6.
- Amin A, Murati-Amador B, Lombardo KA, et al. Analysis of intestinal metaplasia without dysplasia in the urinary bladder reveal only rare mutations associated with colorectal adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2019. Dec 23:
- Smith AK, Hansel DE, Jones JS. Role of cystitis cystica et glandularis and intestinal metaplasia in development of bladder carcinoma. *Urology* 2008; 71: 915–8.
- Corica FA, Husmann DA, Churchill BM, et al. Intestinal metaplasia is not a strong risk factor for bladder cancer: study of 53 cases with longterm follow-up. *Urology* 1997; 50: 427–31.
- Harik LR, O’Toole KM. Nonneoplastic lesions of the prostate and bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 721–34.
- Wiener DP, Koss LG, Sablay B, et al. The prevalence and significance of Brunns’ nests, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladders. *J Urol* 1979; 122: 317–21.

32. Long ED, Shepherd RT. The incidence of vaginal metaplasia of the bladder trigone of adult women. *Br. J. Urol.* 1983; 55; 189–194.
33. Ahmad I, Barnetson RJ, Krishna NS. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. *Urol Int* 2008; 81: 247–51.
34. Guo CC, Fine SW, Epstein JI. Noninvasive squamous lesions in the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 883–91.
35. Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E et al. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. *Eur. Urol.* 2002; 42; 469–474.
36. Baker, P.M.; Young, R.H. Radiation-induced pseudocarcinomatous proliferations of the urinary bladder: A report of 4 cases. *Hum. Pathol.* 2000, 31, 678–683.
37. Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Et al. Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and noninvasive neoplastic lesions of the urinary bladder. *Histopathol* 2008;53:621-633.
38. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, et al. How much do you know about benign, preneoplastic, non-invasive and invasive neoplastic lesions of the urinary bladder classified according to the 2004 WHO scheme? *Diagnostic Pathology* 2011;6:31.
39. Young RH. Non-neoplastic disorders of the urinary bladder. Bostwick DG, Cheng L eds. *Urologic Surgical Pathology in 2nd Edition.* NewYork: Elsevier; 2008;215-259.
40. Chan TY, Epstein JI. Radiation or chemotherapy cystitis with “pseudocarcinomatous” features. *Am J Surg Pathol* 2004;28:909-913.
41. Volmar, K. E., Chan, T. Y., De Marzo, A. M., & Epstein, J. I. (2003). Florid von Brunn nests mimicking urothelial carcinoma: a morphologic and immunohistochemical comparison to the nested variant of urothelial carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 27(9), 1243-1252.

KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERİNE YAKLAŞIM

Ahmet Ender CAYLAN¹

Mesane kanseri tüm dünyada en sık görülen malignitelerden biri olmakla birlikte en sık tanı koyulan onuncu kanser türü olması, kanser ilişkili ölümlerin ise en sık dokuzuncu sebebi olması nedeniyle (1) doğru yönetimi halk sağlığı açısından önemli olan bir hastalıktır (2, 3). Bu bölümde mesane kanseri epidemiyolojisi, risk faktörleri, mesleki hastalık ilişkisi, tanısı, evrelemesi gibi konuları ele alacağız.

Epidemiyoloji

Mesane kanseri epidemiyolojisi çok geniş bir yelpazede değerlendirilmekte olup yaygınlığı, çevresel faktörlerle ilişkisi ve sigara kullanımıyla olan paralelliği nedeniyle önemli bir sağlık sorunu halini almıştır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre insidans hızı her 100.000 birey için erkeklerde 9.5 iken kadınlarda 2.4 olarak saptanmıştır (4). National Cancer Institute (NIH) tahminlerine göre ise 2022 yılında tüm dünyada 81.180 yeni vaka

görüleceği, tüm kanserlerin %4.2'sini oluşturacağı, 17.100 ölüme neden olacağı öngörülmektedir (5). Ülkemizde sekiz ilin verileriyle 2006 yılında yapılan bir çalışmaya göre insidans hızı erkeklerde 100.000'de 19.6, kadınlarda ise 2.5 olarak görülmüş; erkeklerde en sık üçüncü kanser olduğu, tüm kanserler içindeki oranının ise %8.5 olduğu saptanmıştır (6).

Mesane kanserinin erkeklerde daha fazla görülmesi ve daha fazla sayıda ölüme neden olmasıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. En önemli sebeplerden birkaçı sigara kullanımının erkeklerde daha fazla olması, çevresel ve mesleki faktörlere maruziyetin erkeklerde daha sık olması olarak sıralanabilir (7). Erkeklerin üç kat fazla tanı ihtimali olmasına rağmen, kadınlarda ileri evre tanı ve yüksek kansere özgü ölüm ihtimalinin görüldüğü literatürde bildirilmiştir (8, 9). Androjenik etkiyle tetiklenen neoplastik proliferasyonun ve immünsüpresyonun fazla olduğu, X kromozomunun kanser koruyucu etkileri-

¹ Öğr. Gör. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD., aecaylan@hotmail.com

kal immünoterapi uygulanan 1062 hastanın verileri incelenmiş; cinsiyet, yaş, rekürrens durumu, tümör sayısı, T kategorisi, CIS eşlik etmesi ve tümör derecesi gibi faktörler ele alınarak başka bir model geliştirilmiştir (4).

KİOMK'de Risk Grupları

EAU rehberi KİOMK tanılı vakaların takibini kolaylaştırmak ve tedavi aşamasına katkı sağlamak için kasa invaziv kansere progrese olma ihtimaline göre üç farklı risk grubuna ayırmıştır. Bu risk grupları TUR-MT±intra-vezikal tedavileri uygulanan hastaları inceleyen metaanalizler ve daha önce bahsettiğimiz skorlama modellerine (EORTC prognostik faktörleri) göre oluşturulmuştur (67). Tablo 4' te bu risk grupları görülmektedir.

Tablo 4. EAU rehberi risk grupları

Risk grubu	Tümörün özellikleri
Düşük risk grubu	Primer, soliter, 3 cm'den küçük, Ta düşük dereceli, CIS yok (tüm şartlar sağlanmalıdır)
Orta risk grubu	CIS'nin eşlik etmediği, düşük ve yüksek risk grubuna girmeyen tümörler
Yüksek risk grubu	Aşağıda belirtilen şartlardan herhangi birinin bulunması; <ul style="list-style-type: none"> T1 evre derece 2 (bir kısmı) ve derece 3 (high grade) CIS'nin eşlik ettiği multipl, rekürren, 3 cm' den büyük, Ta derece 1-2 (low grade) tümörler
Çok yüksek risk grubu	<ul style="list-style-type: none"> CIS eşlik eden T1 derece 3 (high grade) tümörler Multipl ve/veya büyük boyutlu T1 derece 3 (high grade) ve/veya rekürren T1 derece 3 (high grade) tümörler prostatik üretrada CIS ile birlikte T1 derece 3 (high grade) tümörler Bazı atipik varyantlar

KİOMK tanısı sonrası klinisyen tarafından risk grubunun belirlenmesi hem hastalığın progresyonunun öngörülebilmesine hem de rekürrens ve progresyon ihtimalini azaltıcı ek tedavilerin (intravezikal kemoterapi ve immünoterapi, RE-TUR, acil sistoprostatektomi gibi) planlanması açısından önemlidir. İntravezikal tedaviler ilerleyen bölümlerde detaylarıyla incelenilecektir.

Sonuç

Mesane kanseri vakalarının yaklaşık %75' ini oluşturan kasa invaze olmayan mesane kanseri olguları her klinisyenin değerlendirmesi, doğru sınıflaması ve dikkatli takip etmesi gereken hastalardır. Bu bölümde bahsettiğimiz üzere KİOMK çok geniş bir yelpazede dağılmakta, birçok faktörden etkilenmektedir. Doğru takip ve tedavi ile progresyon ve rekürrens ihtimali azalmakta, hem hasta hem de sağlık hizmetleri bazında kritik önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Sanguedolce F, Calo B, Mancini V, Zanelli M, Palicelli A, Zizzo M, et al. Non-Muscle Invasive Bladder Cancer with Variant Histology: Biological Features and Clinical Implications. *Oncology*. 2021;99(6):345-58.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
3. Moschini M, Karnes RJ, Sharma V, Gandaglia G, Fossati N, Dell'Oglio P, et al. Patterns and prognostic significance of clinical recurrences after radical cystectomy for bladder cancer: A 20-year single center experience. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(5):735-43.
4. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol*. 2022;81(1):75-94.
5. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (Internet). 2022.

6. Eser S, Yakut C, Ozdemir R, Karakilinc H, Ozalan S, Marshall SF, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(6):1731-9.
7. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G, et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol.* 2016;69(1):60-9.
8. Miyamoto H, Yao JL, Chaux A, Zheng Y, Hsu I, Izumi K, et al. Expression of androgen and oestrogen receptors and its prognostic significance in urothelial neoplasm of the urinary bladder. *BJU Int.* 2012;109(11):1716-26.
9. Scosyrev E, Trivedi D, Messing E. Female bladder cancer: incidence, treatment, and outcome. *Curr Opin Urol.* 2010;20(5):404-8.
10. Lutz CT, Livas L, Presnell SR, Sexton M, Wang P. Gender Differences in Urothelial Bladder Cancer: Effects of Natural Killer Lymphocyte Immunity. *J Clin Med.* 2021;10(21).
11. Hyltdgaard JM, Jensen JB. The Inequality of Females in Bladder Cancer. *APMIS.* 2021;129(12):694-9.
12. Freudenburg E, Shan Y, Martinez A, Srinivasan A, Movva G, Yu A, et al. Geographic distribution of racial differences in mortality in muscle-invasive bladder cancer patients: an opportunity for improvement. *Cancer Causes & Control.* 2022;33(4):613-22.
13. Shackley DC, Clarke NW. Impact of socioeconomic status on bladder cancer outcome. *Curr Opin Urol.* 2005;15(5):328-31.
14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
15. MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol.* 2018;74(6):784-95.
16. Shariat SF, Milowsky M, Droller MJ. Bladder cancer in the elderly. *Urol Oncol.* 2009;27(6):653-67.
17. Martin C, Leiser CL, O'Neil B, Gupta S, Lowrance WT, Kohlmann W, et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(5):527-33.
18. Koutros S, Decker KL, Baris D, Pardo LA, Johnson A, Hosain GMM, et al. Bladder cancer risk associated with family history of cancer. *Int J Cancer.* 2021;148(12):2915-23.
19. Mucci LA, Hjelmberg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA.* 2016;315(1):68-76.
20. Lenis AT, Lec PM, Chamie K, Mshs MD. Bladder Cancer: A Review. *JAMA.* 2020;324(19):1980-91.
21. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 2011;306(7):737-45.
22. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol.* 2016;70(3):458-66.
23. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(10):733-44.
24. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel).* 2020;8(1).
25. Jin F, Thaiparambil J, Donepudi SR, Vantaku V, Piyyathna DWB, Maity S, et al. Tobacco-Specific Carcinogens Induce Hypermethylation, DNA Adducts, and DNA Damage in Bladder Cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2017;10(10):588-97.
26. Rink M, Zabor EC, Furberg H, Xylinas E, Ehdaie B, Novara G, et al. Impact of smoking and smoking cessation on outcomes in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Eur Urol.* 2013;64(3):456-64.
27. Boeri L, Soligo M, Frank I, Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson M, et al. Cigarette smoking is associated with adverse pathological response and increased disease recurrence amongst patients with muscle-invasive bladder cancer treated with cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy: a single-centre experience. *BJU Int.* 2019;123(6):1011-9.
28. Mossanen M, Caldwell J, Sonpavde G, Lehmann LS. Treating Patients With Bladder Cancer: Is There an Ethical Obligation to Include Smoking Cessation Counseling? *J Clin Oncol.* 2018;36(32):3189-91.
29. Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol.* 2004;21(6):392-401.
30. Bjurlin MA, Matulewicz RS, Roberts TR, Dearing BA, Schatz D, Sherman S, et al. Carcinogen Biomarkers in the Urine of Electronic Cigarette Users and Implications for the Development of Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(5):766-83.
31. Boffetta P, Jourenkova N, Gustavsson P. Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control.* 1997;8(3):444-72.
32. Kurttio P, Pukkala E, Kahelin H, Auvinen A, Pekkanen J. Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ Health Perspect.* 1999;107(9):705-10.
33. Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, Bates MN, Steinmaus C, Selvin S, et al. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(12):920-8.
34. Mossanen M, Kibel AS, Goldman RH. Exploring exposure to Agent Orange and increased mortality due to bladder cancer. *Urol Oncol.* 2017;35(11):627-32.
35. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophospha-

- mid-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1996;124(5):477-84.
36. Shirodkar SP, Kishore TA, Soloway MS. The risk and prophylactic management of bladder cancer after various forms of radiotherapy. *Curr Opin Urol.* 2009;19(5):500-3.
 37. Sountoulides P, Koletsas N, Kikidakis D, Paschalidis K, Sofikitis N. Secondary malignancies following radiotherapy for prostate cancer. *Ther Adv Urol.* 2010;2(3):119-25.
 38. McCredie M, Stewart JH, Ford JM, MacLennan RA. Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. *Br J Urol.* 1983;55(2):220-4.
 39. Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med.* 1985;313(5):292-5.
 40. Kermod-Scott B. Meta-analysis confirms raised risk of bladder cancer from pioglitazone. *BMJ.* 2012;345:e4541.
 41. Dianatinasab M, Forozani E, Akbari A, Azmi N, Bastam D, Fararouei M, et al. Dietary patterns and risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2022;22(1):73.
 42. Pelucchi C, Galeone C, Tramacere I, Bagnardi V, Negri E, Islami F, et al. Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1586-93.
 43. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol Res Health.* 2001;25(4):263-70.
 44. Qin Q, Xu X, Wang X, Zheng XY. Obesity and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(5):3117-21.
 45. Keimling M, Behrens G, Schmid D, Jochem C, Leitzmann MF. The association between physical activity and bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;110(7):1862-70.
 46. Botelho MC, Alves H, Richter J. Halting Schistosoma haematobium - associated bladder cancer. *Int J Cancer Manag.* 2017;10(9).
 47. Mostafa MH, Sheweita SA, O'Connor PJ. Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(1):97-111.
 48. Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, Castano-Vinyals G, van der Heijden AG, Aben KK, et al. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. *Br J Cancer.* 2015;112(3):594-600.
 49. Al-Zalabani AH, Stewart KF, Wesselius A, Schols AM, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(9):811-51.
 50. Comperat E, Larre S, Roupert M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch.* 2015;466(5):589-94.
 51. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int.* 2016;117(5):783-6.
 52. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol.* 2005;174(3):859-61; discussion 61.
 53. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol.* 2015;33(2):66 e25-31.
 54. Tetu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol.* 2009;22 Suppl 2:S53-9.
 55. Brausi M. (Transurethral resection of bladder cancer: a simple and diffusely-performed technique but with controversial outcomes). *Urologia.* 2013;80(2):127-9.
 56. Li C, Gao L, Zhang J, Yang X, Liu C. The effect of holmium laser resection versus standard transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2020;35(5):1025-34.
 57. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, Haeberle L, Engehausen DG, Goebell PJ, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int.* 2012;110(2 Pt 2):E76-9.
 58. Teoh JY, MacLennan S, Chan VW, Miki J, Lee HY, Chiong E, et al. An International Collaborative Consensus Statement on En Bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. *Eur Urol.* 2020;78(4):546-69.
 59. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM, Edinburgh Uro-Oncology G. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol.* 2010;57(5):843-9.
 60. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol.* 1999;35(4):267-71.
 61. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Pena JA, Algaba F, 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(1):118-25.
 62. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011;27(1):3-10.

63. Chou R, Selph S, Buckley DI, Fu R, Griffin JC, Grusing S, et al. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2017;197(3 Pt 1):548-58.
64. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2018;73(6):925-33.
65. Palou J, Pisano F, Sylvester R, Joniau S, Serretta V, Larre S, et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *World J Urol.* 2018;36(10):1621-7.
66. Bishr M, Lattouf JB, Latour M, Saad F. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J.* 2014;8(5-6):E306-10.
67. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49(3):466-5; discussion 75-7.

YÜZEYEL MESANE KANSERİNDE İNTRAVEZİKAL TEDAVİLER

Şeref COŞER¹

Giriş

Mesane kanseri, tüm dünyada en sık görülen onuncu kanser olup, erkeklerde en sık tanı konulan yedinci kanserdir. (1) Erkeklerde kadınlara göre 3-4 kat daha fazla oranda mesane kanserine yakalanma riski mevcuttur. Mesane kanseri, diğer kanserlerle birlikte değerlendirildiğinde en mortal on üçüncü kanserdir. Etiyolojisinde başta sigara ve mesleki maruziyet olmak üzere pek çok farklı sebep rol oynamaktadır. (2) Mesane kanserinde, yaş arttıkça kanser riski ve kansere bağlı ölüm oranları artmaktadır. Kanser dokusu hastaların % 75'inde mukoza ve submukozaya sınırlı olmakta olup, bu durum yüzeysel mesane kanseri olarak tanımlanmaktadır. (3) Yüzeysel mesane kanseri olan hastalarda, hastalık % 60-70 oranında nüks etmekte, %10-20 oranında ise kas dokusuna invaze olarak progrese olmaktadır. Hastalarda izlenen yüzeysel mesane kanserinin nüks etmemesi ve progrese olmaması için bazı intravezikal tedaviler uygulanmaktadır. Bu bölümde yüzeysel mesane

ne kanseri olan hastalarda uygulanan intravezikal tedaviler hakkında bilgi verilecektir.

Tanı ve Evreleme

Mesane kanserinde en sık başvuru sebebi ağrısız hematüri iken sık idrara çıkma, dizüri gibi alt üriner sistem yakınmaları ile başvuran hastalar olabileceği gibi başka sebeplerle yapılan görüntülemelerde insidental olarak mesane kanseri tanısı da konulabilmektedir. Mesane kanseri düşünülen hastalarda görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve intravenöz ürografiden yararlanılmaktadır. (4) Yüzeysel mesane kanserinin kesin tanısı sistoskopik muayene ve transüretal rezeksiyon (TUR-M) ile elde edilen dokunun incelemesi ile konur. Transüretal mesane tümörü rezeksiyonu işleminde tümör, tümör tabanı ve tümöre komşu alanlar rezeke edilmekte şüpheli alanlardan da örnekler alınmaktadır. Rezeksiyon işlemi aynı zamanda tümörü ortadan kaldırdığı için tedaviyi de sağlamaktadır. Yapılan

¹ Op. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, serefcoser@hotmail.com

Kaynaklar

1. IARC, Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2021. 2022.
2. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, Kassouf W, Kiemenev LA, La Vecchia C, Shariat S, Lotan Y. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):234-41. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22877502.
3. Compérat E, Larré S, Roupert M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, Houéde N, Roy C, Durand X, Varinot J, Vordos D, Rouanne M, Bakhri MA, Bertrand P, Jeglinski SC, Cussenot O, Soulié M, Pfister C. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*. 2015 May;466(5):589-94. doi: 10.1007/s00428-015-1739-2. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25697540.
4. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, Gontero P, Liedberg F, Masson-Lecomte A, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BWG, Roupert M, Shariat SF, Seisen T, Soukup V, Sylvester RJ. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol*. 2022 Jan;81(1):75-94. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.010. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34511303.
5. Magers MJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, Williamson SR, Kaimakiotis HZ, Cheng L. Staging of bladder cancer. *Histopathology*. 2019 Jan;74(1):112-134. doi: 10.1111/his.13734. PMID: 30565300.
6. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L, Newling DW, Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006 Mar;49(3):466-5; discussion 475-7. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.031. Epub 2006 Jan 17. PMID: 16442208.
7. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Chang S, Downs TM, Efstathiou JA, Friedlander T, Greenberg RE, Guru KA, Guzzo T, Herr HW, Hoffman-Censits J, Hoimes C, Inman BA, Jimbo M, Kader AK, Lele SM, Michalski J, Montgomery JS, Nandagopal L, Pagliaro LC, Pal SK, Patterson A, Plimack ER, Pohar KS, Preston MA, Sexton WJ, Siefker-Radtke AO, Tward J, Wright JL, Gurski LA, Johnson-Chilla A. Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Mar;18(3):329-354. doi: 10.6004/jnccn.2020.0011. PMID: 32135513.
8. Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):1115-8. doi: 10.1097/01.ju.0000168657.51551.49. PMID: 16094076.
9. Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, Sahasrabudhe DM, Koppie TM, Wood DP Jr, Mack PC, Svatek RS, Evans CP, Hafez KS, Culkin DJ, Brand TC, Karsh LI, Holzbeierlein JM, Wilson SS, Wu G, Plets M, Vogelzang NJ, Thompson IM Jr. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 May 8;319(18):1880-1888. doi: 10.1001/jama.2018.4657. PMID: 29801011; PMCID: PMC6583489.
10. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, De Nunzio C, Okamura K, Kaasinen E, Solsona E, Ali-El-Dein B, Tatar CA, Inman BA, N'Dow J, Oddens JR, Babjuk M. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*. 2016 Feb;69(2):231-44. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.050. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26091833.
11. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, Gontero P, Hoeltl W, Turkeri L, Marreaud S, Collette S, Oosterlinck W. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin 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 Mar;63(3):462-72. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.039. Epub 2012 Nov 2. PMID: 23141049.
12. Herr HW, Milan TN, Dalbagni G. BCG-refractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective cohort outcomes study. *Urol Oncol*. 2015 Mar;33(3):108.e1-4. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.02.020. PMID: 25813144.
13. Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol*. 2005 Apr;173(4):1108-11. doi: 10.1097/01.ju.0000149163.08521.69. PMID: 15758711.
14. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance Bacillus Calmette-Guérin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol*. 2003 Oct;44(4):429-34. doi: 10.1016/s0302-2838(03)00357-9. PMID: 14499676.

KASA İNVAZE MESANE KANSERİNE YAKLAŞIM

Uğur AFERİN¹

1. Giriş

Mesane kanseri (MK), çoğunlukla yaşlı popülasyonu etkileyen ve sık gözlenen bir kanser türüdür. Amerika'da 2020 yılında yaklaşık 81400 yeni vaka ve 17980 mesane kanseri nedeni ölüm bildirilmiştir (1).

Tedavi stratejisi planlanırken, prognozu etkilediği için mesane duvar invazyonunun derinliğini saptamak öncelikli olmalıdır. Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin (KİOMK) çoğu transüretal tümör rezeksiyonu (TUR-T) ve intravezikal tedaviler ile etkin şekilde tedavi edilebilmektedir (2). Kasa invaziv mesane kanseri (KİMK) ise oldukça agresif olup kötü prognoza sahiptir. Birçoğu radikal sistektomi (RS) ile tedavi edilmekte olup multidisipliner bir tedavi yaklaşımı da gerektirebilmektedir (3).

2. Epidemiyoloji

MK erkeklerde en sık tanı alan 7. kanser olup her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiği za-

man en sık 10. kanser konumundadır. Dünya genelinde yaşa standardize insidans oranı (yıllık 100.000 kişi için) erkeklerde 9.5 iken kadınlarda 2.4'tür. Avrupa ülkelerinde ise bu oran erkekler için 20, kadınlar için 4.6'dır (4).

Mortalite oranlarına bakıldığında zaman, 2012 yılında dünya genelinde MK mortalite oranı (yıllık 100.000 kişi için) erkeklerde 3,3 kadınlarda ise 0,86 olarak bildirilmiştir (4).

İlk tanı anında mesane kanseri olgularının büyük çoğunluğunun KİOMK olmasına rağmen, %25'e varan oranlarda KİMK gözlenmektedir (5). KİOMK olan hastaların sağkalımı daha uzun olduğu için prevelansı daha yüksek ve kansere özgü mortalitesi daha düşüktür (4).

3. Etiyoloji

3.1. Tütün Kullanımı

MK için en iyi bilinen risk faktörü tütün kullanımı olup erkek hastaların %50-65, kadın

¹ Dr. Öğr. Üyesi, T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD., ugur.ferin@florence.com.tr

Patolojik T3-4 veya LN pozitif olan 5653 hastanın dahil edildiği gözlemsel bir çalışmada adjuvan KT alan grupta 5 yıllık sağkalım %37, izlem yapılan grupta ise %29,1 olarak saptanmıştır (88).

Yine lokal ileri (T3-4) veya LN tutulumu olan 15397 hastanın dahil edildiği bir diğer retrospektif çalışmada özellikle ÜK olanlarda genel sağkalım avantajı sağladığı ancak varyant histoloji içerenlerde ise fayda sağlamadığı gözlenmiştir (89).

Mevcut literatüre bakıldığı zaman hemen adjuvan KT ile relap durumda KT uygulanmasının genel sağkalım açısından birbirine üstünlük sağlamadığı görülmektedir. Bu nedenle RS öncesi hastalara adjuvan ve neoadjuvan KT seçenekleri hakkında bilgi verilmelidir.

7.5.2 Adjuvan İmmunoterapi

Adjuvan nivolumab ile plasebonun karşılaştırıldığı çok merkezli, çift kör, randomize, kontrollü bir faz 3 çalışmada ortalama hastalısız sağkalımda önemli iyileşme saptandı (nivolumab ile 20.8 ay, plasebo ile 10.8 ay). İlk 6 ay sonrasında sağ ve hastalısız olan hastaların oranı nivolumab kolu için %74.9 ve plasebo kolu için ise %60.3 olarak izlendi (90). Bir diğer adjuvan tedavi seçenekleri olarak atezolizumab ve pembrolizumab değerlendirmesi için yapılan çalışmaların halen sonuçları beklenmektedir.

8. Sonuç

KİMK tedavisi karmaşık olup ürolog, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğunun iş birliği içerisinde olduğu multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Neoadjuvan KT ve RS standart tedavi yaklaşımı olsa da çoğu hasta ameliyat için veya sisplatin tedavisi için uygun olmayabilmektedir. Bu durumda

maksimal bir TUR-T, duyarlılaştırıcı KT ve RT içeren mesane koruyucu yaklaşımlar seçenekler arasında düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Rl S, KD M, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1): 7–30.
2. Babjuk M, Burger M, Capoun O, et al. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and carcinoma in situ). *European urology.* Elsevier; 2021;
3. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *European urology.* Elsevier; 2021;79(1): 82–104.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians.* Wiley Online Library; 2021;71(3): 209–249.
5. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *European urology.* Elsevier; 2013;63(2): 234–241.
6. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten F-J, et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *International journal of epidemiology.* Oxford University Press; 2016;45(3): 857–870.
7. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: A pooled analysis of 11 case-control studies. *International journal of cancer.* Wiley Online Library; 2000;86(2): 289–294.
8. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *International journal of cancer.* Wiley Online Library; 2008;122(1): 155–164.
9. Al Hussein Al Awamh B, Shoag JE, Ravikumar V, et al. Association of smoking and death from genitourinary malignancies: analysis of the National Longitudinal Mortality Study. *The Journal of urology.* Wolters Kluwer Philadelphia, PA; 2019;202(6): 1248–1254.
10. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *Jama.* American Medical Association; 2011;306(7): 737–745.
11. Zhang Y, Birmann BM, Han J, et al. Personal use of permanent hair dyes and cancer risk and mortality in US women: prospective cohort study. *bmj.* British Medical Journal Publishing Group; 2020;370.
12. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, et al. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer practice.* Wiley Online Library; 2002;10(6): 311–322.
13. Weistenhöfer W, Blaszkewicz M, Bolt HM, et al. N-acetyltransferase-2 and medical history in blad-

- der cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. Taylor & Francis; 2008;71(13–14): 906–910.
14. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *The Journal of urology*. Wolters Kluwer Philadelphia, PA; 2005;174(1): 107–110.
 15. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *The Journal of urology*. Wolters Kluwer Philadelphia, PA; 2008;180(5): 2005–2010.
 16. Zamora-Ros R, Sacerdote C, Ricceri F, et al. Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *British journal of cancer*. Nature Publishing Group; 2014;111(9): 1870–1880.
 17. Teleka S, Häggström C, Nagel G, et al. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: a prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. *International journal of cancer*. Wiley Online Library; 2018;143(12): 3071–3082.
 18. Xu Y, Huo R, Chen X, et al. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine*. Wolters Kluwer Health; 2017;96(46).
 19. Adil M, Khan RA, Ghosh P, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies using real-world data. *Clinical Epidemiology and Global Health*. Elsevier; 2018;6(2): 61–68.
 20. Salem HK, Mahfouz S. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. *Urology*. Elsevier; 2012;79(2): 379–383.
 21. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, et al. Mechanisms of disease: the epidemiology of bladder cancer. *Nature Clinical Practice Urology*. Nature Publishing Group; 2006;3(6): 327–340.
 22. Yu Z, Yue W, Jiuzhi L, et al. The risk of bladder cancer in patients with urinary calculi: a meta-analysis. *Urolithiasis*. Springer; 2018;46(6): 573–579.
 23. Liu S, Yang T, Na R, et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. *International Urology and Nephrology*. Springer; 2015;47(6): 951–958.
 24. Cohn JA, Vekhter B, Lyttle C, et al. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: a nationwide claims-based investigation. *Cancer*. Wiley Online Library; 2014;120(4): 555–561.
 25. Martin C, Leiser CL, O'Neil B, et al. Familial cancer clustering in urothelial cancer: a population-based case-control study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. Oxford University Press; 2018;110(5): 527–533.
 26. Park S, Reuter VE, Hansel DE. Non-urothelial carcinomas of the bladder. *Histopathology*. Wiley Online Library; 2019;74(1): 97–111.
 27. Veskimäe E, Espinos EL, Bruins HM, et al. What is the prognostic and clinical importance of urothelial and nonurothelial histological variants of bladder cancer in predicting oncological outcomes in patients with muscle-invasive and metastatic bladder cancer? A European association of urology muscle invasive and metastatic bladder cancer guidelines panel systematic review. *European urology oncology*. Elsevier; 2019;2(6): 625–642.
 28. Wijkström H, Norming U, Lagerkvist M, et al. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *British journal of urology*. 1998;81(5): 686–691.
 29. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*. Elsevier; 2005;66(6): 35–63.
 30. Van Rhijn BW, Van der Poel HG, van Der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *European urology*. Elsevier; 2005;47(6): 736–748.
 31. Weiner AB, Desai AS, Meeks JJ. Tumor location may predict adverse pathology and survival following definitive treatment for bladder cancer: a national cohort study. *European Urology Oncology*. Elsevier; 2019;2(3): 304–310.
 32. von Rundstedt F-C, Mata DA, Shen S, et al. Transurethral biopsy of the prostatic urethra is associated with final apical margin status at radical cystoprostatectomy. *Journal of clinical urology*. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2016;9(6): 404–408.
 33. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. John Wiley & Sons; 2017.
 34. Compérat EM, Burger M, Gontero P, et al. Grading of urothelial carcinoma and the new “World Health Organisation classification of tumours of the urinary system and male genital organs 2016”. *European urology focus*. Elsevier; 2019;5(3): 457–466.
 35. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *European urology*. Elsevier; 2018;74(3): 294–306.
 36. Woo S, Panebianco V, Narumi Y, et al. Diagnostic performance of vesical imaging reporting and data system for the prediction of muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *European urology oncology*. Elsevier; 2020;3(3): 306–315.
 37. Kundra V, Silverman PM. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *American Journal of Roentgenology*. American Roentgen Ray Society; 2003;180(4): 1045–1054.

38. PAIK ML, SCOLIERI MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *The Journal of urology*. Wolters Kluwer Philadelphia, PA; 2000;163(6): 1693–1696.
39. Yang WT, Lam WWM, Yu MY, et al. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *American Journal of Roentgenology*. Am Roentgen Ray Soc; 2000;175(3): 759–766.
40. Barentsz J, Engelbrecht M, Witjes J, et al. MR imaging of the male pelvis. *European radiology*. Springer; 1999;9(9): 1722–1736.
41. Dorfman RE, Alpern MB, Gross B, et al. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology*. 1991;180(2): 319–322.
42. Vind-Kezunovic S, Bouchelouche K, Ipsen P, et al. Detection of lymph node metastasis in patients with bladder cancer using maximum standardised uptake value and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: results from a high-volume centre including long-term follow-up. *European urology focus*. Elsevier; 2019;5(1): 90–96.
43. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU international*. Wiley Online Library; 2007;99(6): 1363–1370.
44. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *The Journal of urology*. Wolters Kluwer Philadelphia, PA; 2010;183(4): 1330–1336.
45. Heidenreich A, Albers P, Classen J, et al. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. *Urologia internationalis*. Karger Publishers; 2010;85(1): 1–10.
46. Braendengen M, Winderen M, Fosså S. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *British journal of urology*. Wiley Online Library; 1996;77(1): 36–40.
47. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology*. Radiological Society of North America; 2004;233(1): 139–148.
48. Yang Z, Cheng J, Pan L, et al. Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration–voiding–refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer? *Annals of nuclear medicine*. Springer; 2012;26(7): 571–577.
49. Bryan RT, Liu W, Pirrie SJ, et al. Comparing an imaging-guided pathway with the standard pathway for staging muscle-invasive bladder cancer: preliminary data from the BladderPath study. *European urology*. Elsevier; 2021;80(1): 12–15.
50. Porter MP, Kerrigan MC, Donato BM, et al. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. Elsevier; 2011. p. 252–258.
51. Nguyen DP, Thalmann GN. Contemporary update on neoadjuvant therapy for bladder cancer. *Nature Reviews Urology*. Nature Publishing Group; 2017;14(6): 348–358.
52. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *New England Journal of Medicine*. Mass Medical Soc; 2003;349(9): 859–866.
53. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *Journal of clinical oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2014;32(18): 1895.
54. von der Maase H, Hansen S, Roberts J, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *Journal of clinical oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2000;18(17): 3068–3077.
55. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy. *Journal of clinical oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2011;29(17): 2432–2438.
56. Galsky M, Chen G, Oh W, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Annals of oncology*. Elsevier; 2012;23(2): 406–410.
57. Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nature medicine*. Nature Publishing Group; 2019;25(11): 1706–1714.
58. Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): an open-label, single-arm, phase II study. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2018;36(34): 3353–3360.
59. Rose TL, Harrison MR, Deal AM, et al. Phase II study of gemcitabine and split-dose cisplatin plus pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology*. Wolters Kluwer; 2021;39(28): 3140–3148.
60. Zaghoul MS, Christodouleas JP, Smith A, et al. Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced

- bladder cancer after radical cystectomy: a randomized phase 2 trial. *JAMA surgery*. American Medical Association; 2018;153(1): e174591–e174591.
61. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review. Elsevier; 2019. p. 659–671.
 62. 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*. American Society of Clinical Oncology; 2001;19(3): 666–675.
 63. Hernandez V, Espinos EL, Dunn J, et al. Oncological and functional outcomes of sexual function–preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: a systematic review. Elsevier; 2017. p. 539–e17.
 64. Voigt M, Hemal K, Matthews C. Influence of simple and radical cystectomy on sexual function and pelvic organ prolapse in female patients: a scoping review of the literature. *Sexual Medicine Reviews*. Elsevier; 2019;7(3): 408–415.
 65. Veskimäe E, Neuzillet Y, Rouanne M, et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU international*. Wiley Online Library; 2017;120(1): 12–24.
 66. Russell B, Liedberg F, Khan MS, et al. A systematic review and meta-analysis of delay in radical cystectomy and the effect on survival in bladder cancer patients. *European Urology Oncology*. Elsevier; 2020;3(2): 239–249.
 67. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, et al. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2–4): an autopsy study on 367 patients. *Urologia Internationalis*. Karger Publishers; 1999;62(2): 69–75.
 68. Simone G, Papalia R, Ferriero M, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *International journal of urology*. Wiley Online Library; 2013;20(4): 390–397.
 69. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *The Journal of urology*. Wolters Kluwer Philadelphia, PA; 2011;186(4): 1261–1268.
 70. Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. Wiley Online Library; 2008;112(11): 2401–2408.
 71. Stenzl A. Bladder substitution. *Current Opinion in Urology*. LWW; 1999;9(3): 241–245.
 72. Roth B, Furrer MA, Giannakis I, et al. Positive pre-cystectomy biopsies of the prostatic urethra or bladder neck do not necessarily preclude orthotopic bladder substitution. *The journal of urology*. Wolters Kluwer Philadelphia, PA; 2019;201(5): 909–915.
 73. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World journal of urology*. Springer; 2006;24(3): 305–314.
 74. Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *The Journal of urology*. Elsevier; 1987;138(5): 1162–1163.
 75. Solsona E, Iborra I, Collado A, et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology*. Wolters Kluwer Philadelphia, PA; 2010;184(2): 475–481.
 76. Choudhury A, Porta N, Hall E, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *The Lancet Oncology*. Elsevier; 2021;22(2): 246–255.
 77. Korpics MC, Block AM, Martin B, et al. Concurrent chemotherapy is associated with improved survival in elderly patients with bladder cancer undergoing radiotherapy. *Cancer*. Wiley Online Library; 2017;123(18): 3524–3531.
 78. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *Journal of clinical oncology*. 1998;16(4): 1298–1301.
 79. Audenet F, Waingankar N, Ferket BS, et al. Effectiveness of transurethral resection plus systemic chemotherapy as definitive treatment for muscle invasive bladder cancer in population level data. *The Journal of Urology*. Elsevier; 2018;200(5): 996–1004.
 80. Merten R, Ott O, Haderlein M, et al. Long-term experience of chemoradiotherapy combined with deep regional hyperthermia for organ preservation in high-risk bladder cancer (Ta, Tis, T1, T2). *The oncologist*. Oxford University Press; 2019;24(12): e1341–e1350.
 81. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, et al. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: an updated analysis of the Massachusetts General Hospital experience. *European urology*. Elsevier; 2017;71(6): 952–960.
 82. Suer E, Hamidi N, Gokce MI, et al. Significance of second transurethral resection on patient outcomes in muscle-invasive bladder cancer patients treated with bladder-preserving multimodal therapy. *World journal of urology*. Springer; 2016;34(6): 847–851.
 83. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *New England Journal of Medicine*. Mass Medical Soc; 2012;366(16): 1477–1488.

84. Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. *Journal of clinical oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2017;35(20): 2299–2305.
85. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *European urology*. Elsevier; 2014;66(1): 120–137.
86. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *European urology*. Elsevier; 2009;55(1): 177–186.
87. Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, et al. The Effectiveness of Off-Protocol Adjuvant Chemotherapy for Patients with Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder Off-Protocol Adjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer. *Clinical Cancer Research*. AACR; 2010;16(17): 4461–4467.
88. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2016;34(8): 825–832.
89. Berg S, D'Andrea D, Vetterlein MW, et al. Impact of adjuvant chemotherapy in patients with adverse features and variant histology at radical cystectomy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: Does histologic subtype matter? *Cancer*. Wiley Online Library; 2019;125(9): 1449–1458.
90. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine*. Mass Medical Soc; 2021;384(22): 2102–2114.

KASA İNVAZE MESANE KANSERİNDE AÇIK, LAPAROSKOPIK VE ROBOTİK CERRAHİ YÖNTEMLERİ

Mehmet Yiğit YALÇIN¹

Giriş

Mesane kanseri, genitoüriner sistemin en yaygın malign tümörlerinden biridir ve sistemik tümörler içinde 10. sırada yer almaktadır (1). Dünya genelinde yıllık vaka oranı erkekler için 9,5/100.000 ve kadınlar için 2,4/100.000'tür. Yıllık ölüm oranları ise erkeklerde 3.3/100.000 ve kadınlarda 0.86/100.000'dir (2). Histopatolojisinde %90'ı aşan oranda ürotelyal hücreli karsinom mevcuttur. Tanı anında vakaların %30'unda kas invazyonu görülmektedir. Kas invaziv ve kas invaziv olmayan yüksek riskli tümörlerin tedavisi için standart cerrahi tedavi radikal sistektomidir (RS) (3).

RS' de uzun vadeli onkolojik sonuçları iyi bilinen yöntem olarak açık cerrahi altın standart tedavi kabul edilmektedir (4). Açık RS' nin kompleks cerrahi prosedürleri, yüksek perioperatif morbidite, mortalite ve uzun hastanede kalış oranları nedeniyle günümüzde minimal invaziv (laparoskopik, robotik)

yaklaşımların da bu cerrahi prosedürde yaygınlaştığı görülmektedir.

Bu bölümde kas invaziv mesane kanserlerinin (KİMK) açık, laparoskopik ve robotik RS' nin standart yaklaşımlarından ziyade, güncel perspektifi ele alınacaktır.

1. Açık Radikal Sistektomi

Açık RS ürolojik cerrahinin en büyük ve kapsamlı cerrahilerinin başında gelmektedir. Bölgesel lenf nodu diseksiyonu (LND) standart RS' nin bir parçasıdır. RS endikasyonları arasında T2–T4a, N0–Nx, M0 olan hastalar, Bacillus Calmette- Guerin (BCG)' ye dirençli, BCG' ye nükseden ve BCG' ye yanıt vermeyen kas invaziv olmayan mesane tümörü hastaları yer alır. Yanı sıra tek başına transüretral rezeksiyon (TUR) ve intravezikal kemoterapi ile kontrol altına alınamayan yaygın papiller tümör varlığı da RS için bir diğer endikasyondur.

¹ Uzm. Dr., Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, yigityalcin@hotmail.com

larında ekstrakorporeal rekonstrüksiyonu (n = 1.031) intrakorporeal rekonstrüksiyon (n = 1.094) ile karşılaştırdı. Sonuçlarında ekstrakorporeal rekonstrüksiyonun daha kısa ameliyat süresi ve daha az kan transfüzyonu, ancak zamanla azalan oranda daha yüksek dereceli komplikasyonlarla ilişki saptandı (25). Yüksek vaka volümlü bir merkezden alınan retrospektif bir çalışmada, RYRS ekstrakorporeal rekonstrüksiyon (n = 375) ve açık RS (n = 272), intrakorporeal rekonstrüksiyon (n = 301) ile karşılaştırıldığında daha az (majör) komplikasyon bulundu (26). İntrakorporeal yeni mesane rekonstrüksiyonu çok kompleks bir robotik prosedür olmasına rağmen, yeni mesane veya kutanöz diversiyon seçiminin cerrahi yaklaşıma bağlı olmaması gerektiğini belirtmek önemlidir. Yapılan bir RKC' nin ara sonucuna göre; açık RS' nin (n = 27) intrakorporeal üriner diversiyonlu (n = 24) RYRS' ye göre, postoperatif ilk yılda hastalık ilişkili yaşam kalitesi sonuçları benzer olduğu bulundu. Prospektif, randomize olmayan, çok merkezli bir karşılaştırmalı etkinlik çalışmasında da, açık RS (n = 154) ve RYRS (n = 159) arasında, postoperatif 12 ay komplikasyonlar (%67'ye karşı %64) ve yaşam kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi (27).

Sonuç

Güncel kılavuzlarda da belirtildiği üzere; RYRS daha uzun ameliyat süresine (1-1,5 saat) ve pahalı maliyetlere sahiptir, ancak hastanede kalış süresi (1-1,5 gün) daha kısadır ve açık RS' ye kıyasla daha az kan kaybı vardır (3). RYRS ve açık RS (majör) komplikasyon oranları benzerdir. Orta vadeli onkolojik sonuçları ve hayat kalitesi sonuçlarında da farklılık gözükmemektedir. Hem RYRS/LRS, hem de açık RS' nin sonuçlarında kilit faktör cerrahların deneyimi ve kliniklerin vaka volümüdür. Açık ya da minimal invaziv

yöntem olması değildir. Bu nedenle hastalar açık ve minimal invaziv (RYRS, LRS) yöntemlerin avantajları ve dezavantajları hakkında bilgilendirilmeli, uygun prosedürün seçilmesinde deneyimli merkezler konusunda danışmanlık yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CACancer J Clin* 2018;68:394-424.
2. IARC, Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. (Access date March 2020). <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
3. Witjes A, Bruins M, Cathomas R. Guidelines on muscle invasive and metastatic bladder cancer. The Netherlands: European Association of Urology; (Internet). Available from: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#7> (cited 2020, Apr 21).
4. Roghmann F, Trinh Q-D, Braun K, et al. Standardized assessment of complications in a contemporary series of European patients undergoing radical cystectomy. *Int J Urol* 2014;21:143-9.
5. Hernandez, V., et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. *Urol Oncol*, 2017. 35: 539.e17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495555/6>.
6. Veskimäe, E., et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int*, 2017. 120: 12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28220653/>.
7. Stenzl, A., et al. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series*, 2005. 3: 138.
8. Voigt, M., et al. Influence of Simple and Radical Cystectomy on Sexual Function and Pelvic Organ Prolapse in Female Patients: A Scoping Review of the Literature. *Sex Med Rev*, 2019. 7: 408. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029621/>
9. Ali-El-Dein, B., et al. Preservation of the internal genital organs during radical cystectomy in selected women with bladder cancer: a report on 15 cases with long term follow-up. *Eur J Surg Oncol*, 2013. 39: 358. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23422323/>
10. Temkin, S.M., et al. Ovarian Cancer Prevention in High-risk Women. *Clin Obstet Gynecol*, 2017. 60: 738. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28957949/>.

11. Hussain A, Malik A, Halim MU, Ali AM. The use of robotics in surgery: a review. *Int J Clin Pract* 2014;68:1376–82.
12. Soave A, Schmidt S, Dahlem R, et al. Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2015;33:21, 21.e1–21.e9.
13. Bhindi B, Yu J, Kuk C, et al. The importance of surgeon characteristics on impacting oncologic outcomes for patients undergoing radical cystectomy. *J Urol* 2014;192:714–20.
14. Tang, K., *et al.* Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One*, 2014. 9: e95667. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24835573/>
15. Khan, M.S., *et al.* A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol*, 2016. 69: 613. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26272237/>
16. Khan, M.S., *et al.* Long-term Oncological Outcomes from an Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol*, 2020. 77: 110.
17. Rai, B.P., *et al.* Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 4: Cd011903. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016718/>
18. Wilson, T.G., *et al.* Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol*, 2015. 67: 363. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25582930/>
19. Faraj, K.S., *et al.* Effect of intracorporeal urinary diversion on the incidence of benign ureteroenteric stricture after cystectomy. *Int J Urol*, 2021. 28: 593. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33594730/>
20. Ahmadi, N., *et al.* Use of indocyanine green to minimise uretero-enteric strictures after robotic radical cystectomy. *BJU Int*, 2019. 124: 302. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30815976/>
21. Venkatramani, V., *et al.* Predictors of Recurrence, and Progression-Free and Overall Survival following Open versus Robotic Radical Cystectomy: Analysis from the RAZOR Trial with a 3-Year Followup. *J Urol*, 2020. 203: 522.
22. Faraj, K.S., *et al.* Robot Assisted Radical Cystectomy vs Open Radical Cystectomy: Over 10 years of the Mayo Clinic Experience. *Urol Oncol*, 2019. 37: 862. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526651/>
23. Wei, L., *et al.* Accurate Quantification of Residual Cancer Cells in Pelvic Washing Reveals Association with Cancer Recurrence Following Robot-Assisted Radical Cystectomy. *J Urol*, 2019. 201: 1105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730413/>
24. Rai, B.P., *et al.* Robot-assisted vs open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *BJU Int*, 2020. 125: 765. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31309688/>
25. Hussein, A.A., *et al.* Outcomes of Intracorporeal Urinary Diversion after Robot-Assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *J Urol*, 2018. 199: 1302. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275112/>
26. Zhang, J.H., *et al.* Large Single Institution Comparison of Perioperative Outcomes and Complications of Open Radical Cystectomy, Intracorporeal Robot-Assisted Radical Cystectomy and Robotic Extracorporeal Approach. *J Urol*, 2020. 203: 512. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580189/>
27. Wijburg, C.J., *et al.* Robot-assisted Radical Cystectomy Versus Open Radical Cystectomy in Bladder Cancer Patients: A Multicentre Comparative Effectiveness Study. *Eur Urol*, 2021. 79: 609. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33446375/>

ÜRİNER DİVERSİYON YÖNTEMLERİ

Eyyüp DANIŞ¹

İdrar akışının devamlığını sağlamak adına mesane kanseri ve başka yöntemlerle düzeltilemeyen mesane fonksiyon bozukluklarında üriner diversiyon yöntemleri kullanılmaktadır. İlk kez 1852 yılında mesane ekstrofisi nedeniyle üreterlerin rektuma anastomozu ile başlayan üriner diversiyon, 1950’de Bricker’in ileal konduiti tanımlaması ile devam etmiş ve 1980’lerden sonra da güncel ortoto-

pik diversiyonların tanımlanmasıyla tarihsel süreç günümüze kadar gelmiştir(1).

Üriner diversiyon anatomiye göre (abdominal diversiyonlar,üretal diversiyonlar, rektosigmoid diversiyonlar) ve kontinansa göre (inkontinan diversiyonlar , kontinan diversiyonlar) iki farklı şekilde sınıflandırılabilir. (Tablo.1)

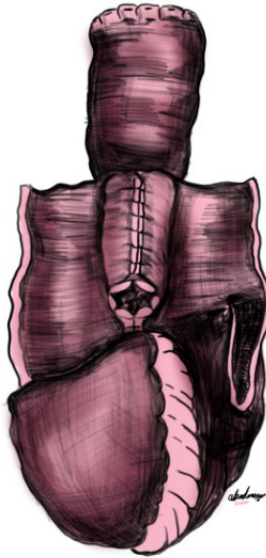
Tablo 1. Üriner diversiyon sınıflaması

Üriner diversiyonlar	
Anatomiye göre	Kontinansa göre
1.Abdominal diversiyonlar Üreterokutanostomi İleal veya kolonik konduit Kontinan poşlar	1. İnkontinan Diversiyonlar Konduitler Ureterokutaneostomi
2. Üretal diversiyonlar Gastrointestinal poşların üretraya anastomozu	2.Kontinan Diversiyonlar Ortotopik Diversiyonlar Kontinan Kutanöz Poş
3. Rektosigmoid diversiyonlar Üretero-(ileo)-rektostomi	
Katater aracılı diversiyonlar : Nefrostomi - Vezikostomi	

¹ Op. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, eyyupdanis@gmail.com

T poş ileal mesane Hemi-kock yönteminde farklı olarak stapler kullanılmadan anti-reflü mekanizması oluşturulur. Studer'deki gibi 60 cm'lik ileum izole edilir. Proksimal 4'te 1'lik kısmı kesilip ayrılır. Kalan 4'te 3'lük kısım antimezenterik kısımdan açılır ve U konfigürasyonu yapılarak poş oluşturulur. Ayrılan proksimal kısım rezervuara doğru yatırılarak sereozal tünel oluşturulur. Proksimal kısma üreterler anastomoz edilir ve poş ta üretraya anastomoz edilir(25). (Şekil 4)

Ortotopik diversiyonda diğer diversiyon yöntemlerinde görülen enfeksiyonlar, cerrahiye sekonder üst üriner sistemde görülen morfolojik ve fonksiyonel bozukluklar, anastomoz darlıkları ve kaçakları gibi komplikasyonların yanında üretral anastomoz darlıkları, inkontinans ve poş rüptürü gibi komplikasyonlar da görülebilir(26).



Şekil 4. T poş ortotopik mesanenin şematik görünümü

Üreterokolonik Diversiyonlar

En eski diversiyon yöntemi olan üreterokolonik diversiyonda üreterler başlagıçta reflüksif anastomoz edilirken daha sonrala-

rı anti-reflüksif yapılmıştır. Bu yöntemin en önemli komplikasyonları üriner enfeksiyon ve idrarın kronik irritasyonuna sekonder olan literatürde %2-15 arasında değişen kolon kanseri gelişimidir. Yüksek komplikasyon oranları sebebiyle pek tercih edilmemektedir(27).

Sonuç olarak yıllar içinde birçok üriner diversiyon yöntemi tanımlanmış ve sıklıkla uygulanmıştır. Her bir yöntemin kendine özgü avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Hastanın durumu da göz önüne alınarak hasta ile hekim dengeli bir şekilde en uygun üriner diversiyon yöntemine karar vermelidir.

Kaynaklar

1. Türkölmez, A, Tokgöz, H, Özer, MG, ark.(2011) Ogmentasyon, Substitusyon,Diverisyon ve Andiversiyon.Anafarta,K, Bedük, Y., Arıkan, N. (Ed.). (2011). Temel üroloji. Güneş Kitabevi S 971-1016
2. Gönülalan,U, & Koşan, M. (2016). Radikal Sistektomi Sonrası Yapılan Üriner Diversiyonların Kısa ve Uzun Dönem Komplikasyonları. Bull Urooncol.2016; 15, 113-118.
3. Lee, R. K., Abol-Enein, H., Artibani, W., et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. BJU Int 2014 Jan;113(1):11-23.doi: 10.1111/bju.12121.
4. .Hautmann, R.E., Volkmer, B.G., Schumacher, M.C. et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. World J Urol, 2006. 24: 305.
5. Check, D.K., Leo, M. C., Banegas, M. P., et al. Decision Regret Related to Urinary Diversion Choice among Patients Treated with Cystectomy. J Urol, 2020. 203: 159.
6. Park, J., & Ahn, H. (. Radical cystectomy and orthotopic bladder substitution using ileum. Korean journal of urology 2011 , 52(4), 233-240.
7. Kurzrock EA; Baskin LS, Kogan BA. Gastrocystoplasty:is there a consensus? World J Urol ; 16:242-50.,1998
8. Gong EM, Steinberg GD. Urinary diversions and reconstructions.In: Vogelzang NJ, Scardio PT, Shipley WU et. al. Copmrehensive textbook of genitourinary oncology.3rd ed. Philadelphia, PA:lippinctt,Williams and Wilkins;2006.p 507-16.Chapter 28A
9. Melnyk, M., Casey, R. G., Black, P., et al.(2011). Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: Time to change practice?. Canadian Urological Association Journal, 5(5), 342.

10. Karl, A., Buchner, A., Becker, A., et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *J Urol*, 2014. 191: 335.
11. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008;53:834-842.
12. Pycha, A., Comploj, E., Martini, T., et al. (2008). Comparison of complications in three incontinent urinary diversions. *European urology*, 54(4), 825-834.
13. Lee, D. J., Tyson, M. D., & Chang, S. S. (2018). Conduit urinary diversion. *Urologic Clinics*, 45(1), 25-36.
14. Persky L. Large and small bowel urinary conduit. In: Glenn FJ, editor. *Urologic surgery*. 4th ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott; p.1004-12, 1991
15. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003;169:985-990.
16. Wood DN, Allen SE, Hussain M, et al. Stomal complications of ileal conduits are significantly higher when formed in women with intractable urinary incontinence. *J Urol* 2004;172:2300-2303.
17. Schmidt, J. D., Hawtrey, C. E., & Buchsbaum, H. J. (1975). Transverse colon conduit: a preferred method of urinary diversion for radiation-treated pelvic malignancies. *The Journal of Urology*, 113(3), 308-313.
18. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. *Urol Clin North Am* 1999 ;26:125-147
19. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED et al. *Campbell's urology*. 8th ; p 3789-834. 2002
20. Bochner BH, McCreath WA, Aubey JJ, et al. Use of an ureteroileocecal appendicostomy urinary reservoir in patients with recurrent pelvic malignancies treated with radiation. *Gynecol Oncol* 2004;94:140-146.
21. Lampel, A., Fisch, M., Stein, R., et al. (1996). Continent diversion with the Mainz pouch. *World journal of urology*, 14(2), 85-91.
22. Preck D.J., Donat S.M. Urinary diversion: Options, patient selection and outcomes. *Semin Oncol*. 34:98-109, 2007
23. Abol-Enein, H., & Ghoneim, M. A. (2001). Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *The Journal of urology*, 165(5), 1427-1432.
24. Studer UE, Stenzl A, Mansson W. Bladder replacement and urinary diversion. *Eur Urol*. 2000;38:1-11
25. Stein, J. P., & Skinner, D. G. (2006). *Surgical Atlas The orthotopic T-pouch ileal neobladder*. *BJU international*, 98(2), 469-482.
26. Wiesner, C., Bonfig, R., Stein, R., et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol*, 2006. 24: 315.
27. Azimuddin, K., Khubchandani, I. T., Stasik, J. J., et al. (1999). Neoplasia after ureterosigmoidostomy. *Diseases of the colon & rectum*, 42(12), 1632-1638.

METASTATİK MESANE KANSERİNE YAKLAŞIM*

Mithat KIVRAK¹
Çağlar YILDIRIM²

Epidemiyoloji

Mesane kanseri, dünya genelinde erkek popülasyonda görülen en sık 7. kanser iken, her iki cinsiyet düşünüldüğünde 11. sıraya düşmektedir. Dünya çapında yaşa göre standardize edilmiş insidansı erkekler için 9/100000 ve kadınlar için 2.2/ 100000 'dir. Yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranları ise (100.000 kişi/yıl başına) erkekler için 3.2 iken kadınlar için 0.9 civarındadır (1). Hastalığın insidansı ve mortalite oranları, risk faktörlerindeki farklılıklar, tanı yöntemleri ve tedavilerin varyasyonu nedeniyle ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir.

Mesane kanseri hastaların yaklaşık %75'i mukoza (evre Ta, karsinoma in situ (CIS)) veya submukoza (evre T1) ile sınırlı bir hastalık ile başvurur. Bu hastalar uzun süreli sağ kalım nedeniyle yüksek prevalansa sahiptirler ve bunlarda T2-4 tümörlere kıyasla kan-

sere özgü mortalite riskleri daha düşüktür (2,3).

Kasa invaziv mesane kanseri hastalarında durum daha agresif seyirlidir. Bu grubun yarısı, primer tümörün patolojik evresine ve nodal duruma bağlı olarak radikal sistektomiden sonra nüks eder. Lokal nüks, nükslerin %30'unu oluştururken, uzak metastazlar lokal nükslerden daha sıktır. Bu grup hastaların genel olarak %10-15'i tanı anında metastatiktir (4).

Etiyoloji

Mesane kanseri etiyojisinde tütün kullanımı ilk bahsedilmesi gereken etkidir ve en iyi bilinen risk faktörüdür. Erkek vakaların %50-65'ine ve kadın vakaların %20-30'unda etiyojiden sorumlu tutulmaktadır (5). Bunun dışında mesleki kimyasallara sürekli maruziyet(benzen türevleri ve aril aminler),

* Bu bölümde yalnızca metastatik mesane kanserlerine klinik yaklaşım incelenecek olup kasa invaziv olmayan mesane kanseri ve metastatik olmayan invaziv mesane kanserleri ilgili bölümde incelenecektir.

¹ Op. Dr., Özel Akademi Meram Hastanesi, Üroloji Kliniği, mithatkivrak@gmail.com

² Op. Dr., Özel Samsun Atasam Hastanesi, Üroloji Kliniği, c_yildirim_87@hotmail.com

lenf nodu durumu, pelvik nüksün yanı sıra pozitif cerrahi sınırlar ve perioperatif kemoterapi için öngörücüdür (53). Pelvik nüks sonrası hastaların prognozu kötüdür. Tedaviyle bile, ortalama sağkalım, tanıyı takiben dört ile sekiz ay arasında değişmektedir. Tedavide ise sistemik kemoterapi, lokal cerrahi veya RT seçenekleri vardır (54).

Sistektomi ile tedavi edilen hastaların %50 kadarında uzak nüks görülür. Evre ve nodal tutulum bu durumun risk faktörleridir (55). Sistemik rekürrens, lokal ileri hastalıkta (pT3/4) %32 ile %62 arasında değişen sıklıkta izlenir(56). Uzak nüks için en olası yerler lenf düğümleri, akciğerler, karaciğer ve kemiktir. Uzak nükslerin yaklaşık %90'ı, radikal sistektomiden sonraki ilk üç yıl içinde, esas olarak ilk iki yılda ortaya çıkar, ancak > 10 yıl sonra geç nüks raporlanmıştır. Platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen ilerleyici hastalığı olan hastaların ortalama sağ kalımı 9-26 aydır (57). Periyodik takibe rağmen, metastazların > %50'si semptom ortaya çıktıktan sonra teşhis edilir. Asemptomatik metastazların tanısında ise monitorizasyonun değeri ve sağ kalıma etkisi tartışmalıdır.

Metastazektomi de dahil olmak üzere multimodal tedavi gören minimal metastatik hastalığı olan hastalarda daha uzun sağ kalım olasılığı dikkate alınmalıdır. Kemoterapiye objektif yanıtta sonra metastaz rezeksiyonu uygulanan hastalarda beş yılda %28-33'lük sağ kalım oranları bildirilmektedir (58).

Sistektomiden sonra yeni üretral tümörlerin insidansı erkeklerde %1.5-6.0'dır, ortalama nüksüz aralık 13.5-39.0 ay ve ortalama sağ kalım 28-38 aydır, bu hastaların %50'si sistemik hastalıktan ölür. Sekonder üretral tümörlerin ameliyattan bir ile üç yıl sonra ortaya çıkması muhtemeldir. Sistektomide profilaktik üreterekтоми çoğu hastada artık kullanılmamaktadır(59). Üretral izlem hakkında sınırlı veri vardır. Üretral yıkamalar ve

idrar sitolojisi sağ kalımı etkilemiyor gibi görünmektedir (60). Bununla birlikte, asemptomatik olarak teşhis edilen üretral nüksü olan erkeklerde önemli bir sağkalım avantajı vardır, bu nedenle üretral nüks riski taşıyan hastalarda üretranın takibi endikedir (54). Tedavisi ise, lokal evre ve üretral oluşum derecesine göre değişir.

Fonksiyonel Sonuçların ve Komplikasyonların Takibi

Onkolojik sürveyans dışında, üriner diversiyon da fonksiyonel takibi hak etmektedir. Nitekim ilk beş yıllık takipte hastaların %45'inde üriner diversiyona bağlı komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Bu oran zamanla artmakta ve on beş yıllık takipten sonra %54'ü aşmaktadır. Bu nedenle, fonksiyonel sonuçların uzun vadeli takibi önerilir ve on beş yıl sonra durabilir(54).

Fonksiyonel komplikasyonlar çeşitlidir: B12 vitamini eksikliği, metabolik asidoz, böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi, üriner enfeksiyonlar, ürolitiazis, üretero-intestinal anastomoz stenozu, ileal condit yapılan hastalarda stoma komplikasyonları, yeni mesane kontinans sorunları ve boşalma disfonksiyonu başlıcalarıdır (54). Özellikle kadınların yaklaşık üçte ikisinin neo-bladder kateterize etmesi gerekirken, yaklaşık %45'i spontan olarak hiç boşalmaz (61). Son zamanlarda, kronik metabolik asidoz ve takiben uzun vadeli kemik kaybı nedeniyle, sistektomi yapılanlarda, sistektomi yapılmayanlara kıyasla %21 artmış kırık riski tanımlanmıştır (62).

Kaynaklar

1. Burger, M., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 2013. 63: 234. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877502>
2. Bosetti, C., et al. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. *Eur Urol*, 2011. 60: 1.

3. Steinmaus, C., et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1529.
4. Skinner, D.G., et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol*, 1990. 8: 279.
5. Freedman, N.D., et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*, 2011. 306: 737.
6. Pashos, C.L., et al. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract*, 2002. 10: 311. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12406054>
7. Chrouser, K., et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol*, 2005. 174: 107.
8. Zamora-Ros, R., et al. Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Cancer*, 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25121955>
9. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1994. 61: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/771506>
10. Liu, S., et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. *Int Urol Nephrol*, 2015. 47: 951. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894962>
11. Scosyrev, E., et al. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer*, 2009. 115: 68. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19072984>
12. Fritsche, H.M., et al. Prognostic value of perinodal lymphovascular invasion following radical cystectomy for lymph node-positive urothelial carcinoma. *Eur Urol*, 2013. 63: 739. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079053>
13. Ku, J.H., et al. Lymph node density as a prognostic variable in node-positive bladder cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 2015. 15: 447. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027955>
14. Jimenez, R.E., et al. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. *Am J Surg Pathol*, 2000. 24: 980. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895820>
15. Sjobahl, G., et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2012. 18: 3377. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553347>
16. Choi, W., et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell*, 2014. 25: 152. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24525232>
17. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. 2016, Lyon, France <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/WhoClassification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016>
18. Sauter G, et al., Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias., in WHO classification of classification of tumors of the urinary system and male genital organs. 2004, IARC Press: Lyon.
19. Bellmunt, J., et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 1850. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231682>
20. Lehmann, J., et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol*, 2005. 23: 4963. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939920>
21. Carles, J., et al. Feasibility study of gemcitabine and cisplatin administered every two weeks in patients with advanced urothelial tumors and impaired renal function. *Clin Transl Oncol*, 2006. 8: 755. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17074675>
22. Hussain, S.A., et al. A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. *Br J Cancer*, 2004. 91: 844. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292922>
23. Morales-Barrera, R., et al. Cisplatin and gemcitabine administered every two weeks in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function. *Eur J Cancer*, 2012. 48: 1816. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595043>
24. Nogue-Aliguer, M., et al. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. *Cancer*, 2003. 97: 2180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712469>
25. Stockle, M., et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol*, 1995. 153: 47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966789>
26. Mayr, R., et al. Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2012. 62: 662. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534059>
27. Balducci, L., et al. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist*, 2000. 5: 224. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10884501>
28. De Santis, M., et al. New developments in first- and second-line chemotherapy for transitional cell, squamous cell and adenocarcinoma of the bladder. *Curr Opin Urol*, 2007. 17: 363. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762632>

29. Raj, G.V., et al. Formulas calculating creatinine clearance are inadequate for determining eligibility for Cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3095. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809735>
30. Bellmunt, J., et al. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. *Semin Oncol*, 2012. 39: 598. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040256>
31. Gabrilove, J.L., et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med*, 1988. 318: 1414. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2452983>
32. Meluch, A.A., et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 3018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408496>
33. Dash, A., et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer*, 2006. 107: 506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16773629>
34. Galsky, M.D., et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 2432. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555688>
35. Parameswaran R, et al. A Hoosier Oncology Group phase II study of weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional cell (TCC) carcinoma of the bladder. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001. 200.
36. Guardino AE, Gemcitabine and paclitaxel as second line chemotherapy for advanced urothelial malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002. 21.
37. Fechner, G., et al. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract*, 2006. 60: 27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409425>
38. Ko, Y.J., et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 769. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706985>
39. Kanzaki, R., et al. Outcome of surgical resection of pulmonary metastasis from urinary tract transitional cell carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010. 11: 60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395251>
40. Lehmann, J., et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). *Eur Urol*, 2009. 55: 1293. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058907>
41. Matsuguma, H., et al. Is there a role for pulmonary metastasectomy with a curative intent in patients with metastatic urinary transitional cell carcinoma? *Ann Thorac Surg*, 2011. 92: 449. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21801905>
42. Otto, T., et al. Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial. *Urology*, 2001. 57: 55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164143>
43. Sarmiento, J.M., et al. Solitary cerebral metastasis from transitional cell carcinoma after a 14-year remission of urinary bladder cancer treated with gemcitabine: Case report and literature review. *Surg Neurol Int*, 2012. 3: 82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22937482>
44. Tanis, P.J., et al. Surgery for isolated lung metastasis in two patients with bladder cancer. *Urology*, 2005. 66: 881. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230169>
45. Sweeney, P., et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol*, 2003. 169: 2113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771730>
46. Siefker-Radtke, A.O., et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. *J Urol*, 2004. 171: 145. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665863>
47. Coleman, R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*, 2001. 27: 165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11417967>
48. Aapro, M., et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol*, 2008. 19: 420. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299>
49. Henry, D.H., et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 1125. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343556>
50. Rosen, L.S., et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, 2004. 100: 2613. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197804>
51. Bartsch, G., et al. Urinary functional outcomes in female neobladder patients. *World J Urol*, 2014. 32: 221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24317553>
52. Fokdal, L., et al. Radical radiotherapy for urinary bladder cancer: treatment outcomes. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006. 6: 269. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445379>
53. Rodel, C., et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 3061. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118019>
54. Lodde, M., et al. Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2005. 47: 773. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925072>

55. Merseburger, A.S., et al. The value of bladder-conserving strategies in muscle-invasive bladder carcinoma compared with radical surgery. *Curr Opin Urol*, 2007. 17: 358. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762631>
56. Rodel, C., et al. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 5536. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158539>
57. Malkowicz, S.B., et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*, 2007. 69: 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280906>
58. Ku, J.H., et al. Metastasis of transitional cell carcinoma to the lower abdominal wall 20 years after cystectomy. *Yonsei Med J*, 2005. 46: 181. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15744826>
59. Soukup, V., et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 290. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609313>
60. Mathers, M.J., et al. Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer? An evaluation of subsequent cancers. *World J Urol*, 2008. 26: 251. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421461>
61. Ware, J.E. Jr., et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 1992. 30: 473. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593914>
62. Huguet, J., et al. Management of urethral recurrence in patients with Studer ileal neobladder. *Eur Urol*, 2003. 43: 495. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12705993>

ÜROTELYAL KARSİNOM DIŞI VARYANT TİP MESANE KANSERLERİNE YAKLAŞIM

Tuncer BAHÇECİ¹

Giriş

Mesane tümörlerinin yaklaşık %10'u üri-ner sistem epiteli dışından gelişmektedir. Bu kanserler literatürde ürotelyal karsinom dışı varyant tip mesane kanserleri veya non-ürotelyum mesane kanserleri olarak isimlendirilmektedir. Nonürotelyum mesane kanserlerinin (NÜMK) patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte temel nedeninin epitel hücrelerinin metaplazisine yol açan enfeksiyon ve inflamasyon olduğu düşünülmektedir.

Hastaların klinik şikayetleri ürotelyal kanserdeki (ÜK) gibi sıklıkla makroskopik hematüri ve irritatif işeme semptomlarıdır. Tanısı transüretral rezeksiyon (TUR-M) sonrası patolojik inceleme ile konulmaktadır. Tanı koymada TUR-M sırasında alınan doku

miktarının fazla olması, koter artefaktının minimum olması ve patoloğun deneyimi oldukça önemlidir.

Prognoz bakımından geleneksel ÜK'den daha kötü prognoza ve daha sık rekürrense sahiplerdir (1).

Evrelemede ÜK'lerde kullanılan TNM sınıflaması kabul görmektedir.

Başlıca patolojik antiteler mikst histoloji, saf skuamöz hücreli karsinomlar, adenokarsinom, küçük hücreli tümörler, urakal karsinom veya primer mesane sarkomu olarak sayılabilir.

Mesane kanserleri sınıflaması 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından güncellenmiştir (2,3). Bu sınıflamada yer alan NÜMK Tablo 1'de gösterilmiştir.

¹ Uzm. Dr., Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, tuncerbahceci@gmail.com

Kaynaklar

1. Billis A, Schenka AA, Ramos CC, et al. Squamous and/or glandular differentiation in urothelial carcinoma: prevalence and significance in transurethral resections of the bladder. *Int Urol Nephrol*. 2001;33: 631–633
2. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016;70:93-105.
3. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;70:106-119
4. Johnson DE, Schoenwald MB, Ayala AG, et al. Squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1976;115(5):542–544
5. El-Sebaie M, Zaghoul MS, Howard G, et al. Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management. *Int J Clin Oncol*. 2005;10: 20–25
6. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res*. 1988;48: 3853–3855.
7. 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(11):1534–1542
8. Sheaf M, Jenkins BJ. Squamous cell carcinoma of the bladder following radiotherapy for transitional cell carcinoma. *Br J Urol* 1994; 74(1):131–132
9. Stein JP, Skinner EC, Boyd SD, et al. Squamous cell carcinoma of the bladder associated with cyclophosphamide therapy for Wegener's granulomatosis: a report of 2 cases. *J Urol* 1993;149(3):588–589
10. Rundle JS, Hart AJ, McGeorge A, et al. Squamous cell carcinoma of bladder. A review of 114 patients. *Br J Urol* 1982;54(5):522–526
11. El-Boulkany MN, Ghoneim MA, Mansour MA. Carcinoma of the bilharzial bladder in Egypt. Clinical and pathological features. *Br J Urol*. 1972;44(5):561–570
12. Ghoneim MA, El-Mekresh MM, El-Baz MA, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol*. 1997;158(2):393–399
13. Galsky M, Iasonos A, Mironov S, et al. Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced non-transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Urology* 2007;69:255-259.
14. Swanson DA, Liles A, Zagars GK. Preoperative irradiation and radical cystectomy for stages T2 and T3 squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1990 Jan;143(1):37-40.
15. Zaghoul MS, Awwad HK, Akoush HH, et al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:511–517.
16. Thorn M, Bergstrom R, Johansson AM, et al. Trends in urinary bladder cancer incidence in Sweden 1960-93 with special reference to histopathology, time period birth cohort, and smoking. *Cancer Causes Control*. 1997;8: 5
17. Smeulders N, Woodhouse CR. Neoplasia in adult exstrophy patients. *BJU Int* 2001;87(7):623–628
18. Young RH, Scully RE. Clear cell adenocarcinoma of the bladder and urethra. A report of three cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985;9(11):816–826
19. Türkölmez K. (2007). Mesanenin değişici epitel dışı kanserlerinde tanı ve tedavi. Özen H, Türkeri L. (Eds). Üroonkoloji kitabı içinde (s.375-387). Ankara: Ertem Basım
20. Abol-Enein H, Kava BR, Carmack AJK. Nonurothelial cancer of the bladder. *Urology*. 2007;69: 93–104.
21. Nabil Ismaili. A rare bladder cancer – small cell carcinoma: review and update. *Journal of Dare Diseases*. 2011;6: 1-11.
22. Siefker-Radtke AO, Kamat AM, Grossman HB, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/ cisplatin in small-cell urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2592-2597.
23. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, et al. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: A retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol* 2004;172:481-484.
24. Parekh DJ, Jung C, O'Conner J, et al. Leiomyosarcoma in urinary bladder after cyclophosphamide therapy for retinoblastoma and review of bladder sarcomas. *Urology* 2002;60(1):164
25. Russo P, Brady MS, Conlon K et al. Adult urological sarcoma. *J Urol*. 1992;147(4):1032–1036
26. Patil RV, Woldu SL, Lucas E, et al. Metastatic melanoma to the bladder: case report and review of the literature. *Urol Case Rep* 2017,11:33–36
27. Karabulut YY, Erdogan S, Sayar H, et al. Primary malignant melanoma of the urinary bladder: clinical, morphological, and molecular analysis of five cases. *Melanoma Res* 2016,26(6):616–624
28. Schniederjan SD, Osunkoya AO. Lymphoid neoplasms of the urinary tract and male genital organs: a clinicopathological study of 40 cases. *Mod Pathol* 2009;22(8):1057–1065 60.
29. Al-Maghrabi J, Kamel-Reid S, Jewett M, et al. Primary low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type arising in the urinary bladder: report of 4 cases with molecular genetic analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125(3):332–336 61.
30. Kempton CL, Kurtin PJ, Inwards DJ, et al. Malignant lymphoma of the bladder: evidence from 36 cases that low-grade lymphoma of the MALT-type is the most common primary bladder lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1997;21(11):1324–1333

MESANE KANSERİNDE İMMUNOLOJİ VE İMMUNOTERAPİLER

Burhan BAYLAN¹

İmmünoterapi Nedir?

Kanser immünoterapisinin amacı, tümör hücrelerini ortadan kaldırarak bağışıklığı güçlendirmektir (1). İmmünoterapinin temelleri 19. yy'a uzanmaktadır. Rudolf Virchow araştırmalarında lökositlerin kanser dokularına sızdığını ilk kez gözlemlemiştir. William Coley tarafından da bağışıklık sisteminin anti-tümör potansiyeli öne sürülmüştür.

İmmün sistemin temelini “kendinden olmayan” ile “kendinden olanın” ayırt edilebilmesi oluşturmaktadır. Antikorların ve T hücrelerinin özgülükleri, tümör hücreleri ve tümöral olmayan hücreler arasındaki biyokimyasal farkların ayırt edilmesini sağlamakta buda kanser immünoterapisinin temel gerekçesini oluşturmaktadır (2). Bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini hedefleme yeteneği temelinde, immünoterapi ajanlarının anti-kanser terapötikleri olarak başarısı gösterilmiştir (3).

Tümörler, anti-tümör bağışık yanıtını baskılamak için immün düzenleyici mekanizmalar kullanır. İmmün kontrol noktaları olarak da bilinen inhibitör reseptörlerin aşırı ekspresyonu bunlardan en önemlisidir. İmmün kontrol noktası blokajı (İKB), son yıllarda onkolojik tedavideki umut vadeden gelişmelerden biridir. İKB, etkin anti-tümör aktivite ve ileri malignitelerde klinik faydaları göstermiştir. İKB immünoterapisini, kemoterapi ve radyoterapi tedavilerle birleştirmek önemli strateji haline gelmiştir. (4).

İmmün sistem kanser gelişiminde anahtar rol oynar. Birçok kişide immün-baskılamaya, T hücrelerde eksprese edilen iki immünmodülatör reseptör olan Sitotoksik T lenfosit ile ilişkili molekül-4 (CTLA-4) ve Programlanmış Hücre Ölümü Ligand-1 (PD-L1) aracılık eder. İnhibitör kontrol noktaları; toleransı ve immün hemoostazını korumak ve immün aracılı doku hasarını önlemek için aktive edici sinyalleri düzenler. Aynı zamanda da kanser sırasında gelişen ve böylece etkili

¹ Öğr. Gör. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD., baylanburhan@gmail.com

hastalara ve PD-L1 durumundan bağımsız olarak platin içeren herhangi bir tedaviye uygun olmayan hastalara sınırlamak için bu endikasyonu revize etmiştir (yalnızca ABD).

Gelecek Tedavi Perspektifleri

Mesane kanserine ilişkin gelecek tedavi planlamalarında, özellikle gen sinyal yolları konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu da bazı hastaların immünoterapiye yanıt vermesinin ve bazı hastalarda da yanıt alınamamasının nedeni olabilir. Mesane kanserinin genetik kararsızlığının, hastanın bireysel özellikleri ile birlikte doğru ve etkili tedavinin anahtarları olduğunu hatırlamakta fayda vardır.

Yeni yaklaşımlardan biri, mesane kanserinin ilerlemesi ve kemorezistansı ile ilişkili tirozin kinaz aktivitesine sahip bir reseptör olan epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) kullanılmasıdır. EGFR'nin rolü, epitel doku gelişiminin ve homeostazın düzenlenmesidir, ancak patolojik ortamlarda tümörogenenezin itici gücü olabilir. Çalışmalar, kas invaziv mesane kanserli hastaların% 25'inde EGFR'yi kodlayan genin ve enzimatik kaskada yer alan diğer proteinlerin aşırı ekspresyonunu göstermiştir (47).

Bir EGFR inhibitörü olan Erlotinib'in, in vitro tümör hücresi proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Erlotinib tirozin kinaza bağlanır ve aktivasyonunu inhibe eder (48).Ek olarak, bir anti-EGFR monoklonal antikor olan setuksimabın klinik çalışmalarda olmasa da etkili olduğu gösterilmiştir (47,49,50).

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER)-2 inhibitörlerinin kullanımı da araştırılmaktadır. Bu moleküller EGFR reseptör ailesine aittir ve MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz), PI3k (fosfatidili-

nositol-4,5-bisfosfat 3-kinaz) ve PKC (protein kinaz C) dahil olmak üzere birçok önemli sinyal yolunun başlatılmasında çok önemlidir (51)

Dendritik hücre bazlı bir aşı (Lapuleucel-T) üzerine yapılan araştırmalar, HER2 + ürotelyal mesane kanserli hastalar için uygun bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir (52)

Kaynaklar

1. Li, Y., Li, F., Jiang, F., Lv, X., Zhang, R., Lu, A., Zhang, G. (2016). A mini-review for cancer immunotherapy: Molecular understanding of PD-1/ PD-L1 pathway & translational blockade of immune checkpoints. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7), 1–22.
2. Rangel-Sosa, M. M., Aguilar-Córdova, E., Rojas-Martínez, A. (2017, September 30). Immunotherapy and gene therapy as novel treatments for cancer. *Colombia Medica (Cali, Colombia)*.
3. Rowshanravan, B., Halliday, N., Sansom, D. M. (2018, January 4). CTLA-4: A moving target in immunotherapy. *Blood*. American Society of Hematology
4. Walker, L. S. K., Sansom, D. M. (2015, February 1). Confusing signals: Recent progress in CTLA-4 biology. *Trends in Immunology*. Elsevier Ltd
5. Gubin, M. M. ve ark., (2015). Checkpoint Blockade Cancer Immunotherapy Targets Tumour- Specific Mutant Antigens, *Nature*, vol. 515, no. 7528, 577–581.
6. Havel, J.J.; Chowell, D.; Chan, T.A. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2019, 19, 133-150, doi: 10.1038/s41568-019-0116-x.
7. Farina, M.S.; Lundgren, K.T.; Bellmunt, J. Immunotherapy in Urothelial Cancer: Recent Results and Future Perspectives. *Drugs* 2017, 77, 1077–1089, doi: 10.1007/s40265-017-0748-7.
8. Rundo, F.; Spampinato, C.; Banna, G.L.; Conoci, S. Advanced Deep Learning Embedded Motion Radiomics Pipeline for Predicting Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy Response in the Treatment of Bladder Cancer: Preliminary Results. *Electronics* 2019, 8, 1134, doi: 10.3390/electronics8101134
9. Alsaab, H.O.; Sau, S.; Alzhrani, R.; Tatiparti, K.; Bhise, K.; Kashaw, S.K.; Iyer, A.K. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front. Pharmacol.* 2017, 8, 561, doi: 10.3389/fphar.2017.00561.
10. Kim, T.J.; Cho, K.S.; Koo, K.C. Current Status and Future Perspectives of Immunotherapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Comprehensive Review. *Cancers* 2020, 12, 192, doi: 10.3390/cancers12010192.

11. Chowdhury, F., Dunn, S., Mitchell, S., Mellows, T., AshtonKey, M., Gray, J. C. (2015). PD-L1 and CD8 + PD1 + lymphocytes exist as targets in the pediatric tumor microenvironment for immunomodulatory therapy. *OncoImmunology*, 4(10), e1029701.
12. Gibney, G. T., Weiner, P. L. M., Atkins, P. M. B., Comprehensive, L. (2016). Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol.*, 17(12), 542– 551.
13. Boussiotis, V. A. (2016). Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *The New England Journal of Medicine*, 375(18), 1767–1778.
14. Gibney, G. T., Weiner, P. L. M., Atkins, P. M. B., Comprehensive, L. (2016). Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol.*, 17(12), 542– 551.
15. Meng, Y., Liang, H., Hu, J., Liu, S., Hao, X., Wong, M. S. K., Hu, L. (2018). PD-L1 Expression Correlates With Tumor Infiltrating Lymphocytes And Response To Neoadjuvant Chemotherapy In Cervical Cancer. *Journal of Cancer*, 9(16), 2938–2945.
16. Wing, K., Yamaguchi, T., Sakaguchi, S., (2011). Cell-autonomous and -non-autonomous roles of CTLA-4 in immune regulation, *Trends in Immunology*, vol. 32, no. 9. 428–433.
17. Taube, J. M., Galon, J., Sholl, L. M., Rodig, S. J., Cottrell, T. R., Giraldo, N. A., David, L. (2018). Implications of the tumor immune microenvironment for staging and therapeutics. *Mod Pathol.*, 31(2), 214–234.
18. Şimşek, M., Tekin, S. B., Bilici, M. (2019). Immunological Agents Used in Cancer Treatment. *Eurasian J Med.* 51(1): 90–94.
19. Donin NM, Lenis AT, Holden S, et al. Immunotherapy for the treatment of urothelial carcinoma. *J Urol.*2017;197(1):14-22.doi:10.1016/j.juro.2016.02.3005
20. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate275): a multicentre, single-arm, phase2 trial. *Lancet Oncol.*2017;18 (3):312-322. doi:10.1016/S1470-2045(17)30065-7
21. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase ½ open-label study. *JAMA Oncol.*2017;3(9):e172411. doi:10.1001/jamaoncol.2017.2411
22. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (19):2117-2124. doi:10.1200/JCO.2016.71.6795
23. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS et al (2020) Pembrolizumab (pembro) for the treatment of patients with Bacillus CalmetteGuérin (BCG) unresponsive, high-risk (HR) non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): Over two years follow-up of KEYNOTE-057. *J Clin Oncol* 38:5041–5041. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.5041
24. Y.M. Ning, D. Suzman, V.E. Maher, et al., FDA Approval Summary: atezolizumab for the Treatment of Patients with Progressive Advanced Urothelial Carcinoma after Platinum-Containing Chemotherapy, *Oncologist* 22 (6) (2017) 743–749.
25. J.E. Rosenberg, J. Hoffman-Censits, T. Powles, et al., Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial, *Lancet* 387 (10031) (2016) 1909–1920.
26. EAU Guidelines on Non-muscle invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) 2019. European Association of Urology. Available online: https://uroweb.org/wp-content/uploads/05-Non-muscle-Invasive_BC_TaT1_2019v2-1.pdf (Accessed on 28 April 2020).
27. Farina, M.S.; Lundgren, K.T.; Bellmunt, J. Immunotherapy in Urothelial Cancer: Recent Results and Future Perspectives. *Drugs* 2017, 77, 1077–1089, doi: 10.1007/s40265-017-0748-7.
28. FDA Approves Merck's Keytruda (pembrolizumab) for Certain Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. Available online: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approvesmerck-keytruda-pembrolizumab-certain-patients-locally-advanced-metastatic-urothelial-4536.html> (accessed on 20 January 2020).
29. Morsch, R.; Rose, M.; Maurer, A.; Cassataro, M.A.; Braunschweig, T.; Knüchel, R.; Vögeli, T.A.; Ecke, T.; Eckstein, M.; Weyerer, V.; et al. Therapeutic implications of PD-L1 expression in bladder cancer with squamous differentiation. *BMC Cancer* 2020, 20, doi:10.1186/s12885-020-06727-2.
30. J. Bellmunt, R. de Wit, D.J. Vaughn, et al., Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma, *N Engl J Med* 376 (11) (2017) 1015–1026.
31. D.J. Vaughn, J. Bellmunt, Y. Fradet, et al., Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: a Phase III Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer, *J Clin Oncol* 36 (16) (2018) 1579–1587.
32. FDA Approves Bavencio (avelumab) for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. Available online: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-bavencio-avelumab-metastatic-merkel-cell-carcinoma4502.html> (accessed on 10 December 2019).
33. Apolo, A.B.; Infante, J.R.; Balmanoukian, A.; Patel, M.R.; Wang, D.; Kelly, K.; Mega, A.E.; Britten, C.D.; Ravaud, A.; Mita, A.C.; et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. *J. Clin. Oncol.* 2017, 35, 2117–2124, doi: 10.1200/JCO.2016.71.6795
34. Rosenberg, J.E.; Hoffman-Censits, J.; Powles, T.; van der Heijden, M.S. ; Balar, A.V; Necchi, A. ; Dawson, N. ; O'Donnell, P.H. ; Balmanoukian, A. ; Loriot, Y. ; et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-ba-

- sed chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016, 387, 1909–1920, doi: 10.1016/S01406736(16)00561-4.
35. AstraZeneca's Imfinzi (durvalumab) Receives FDA Accelerated Approval for Previously Treated Patients with Advanced Bladder Cancer Available online: <https://www.drugs.com/newdrugs/astrazeneca-simfinzi-durvalumab-receives-fda-accelerated-approval-previously-treated-patients-4529.html> (accessed on 20 January 2020).
 36. Powles T, O'Donnell P.H, Massard C, Arkenau H-T, Friedlander, T.W, Hoimes, C.J, Lee, J.L, Ong, M, Sridhar, S.S., Vogelzang, N.J, et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2017, 3, e172411, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2411.
 37. Zajac, M.; Boothman, A.M.; Ben, Y.; Gupta, A.; Jin, X.; Mistry, A.; Sabalos, C.; Nielsen, A.; Manriquez, G.; Barker, C.; Antal, J.; Wang, P.; Patil, P.; Schechter, N.; Rebelatto, M.C.; Walker, J. Analytical Validation and Clinical Utility of an Immunohistochemical Programmed Death Ligand-1 Diagnostic Assay and Combined Tumor and Immune Cell Scoring Algorithm for Durvalumab in Urothelial Carcinoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2018, 143, 722-731, doi:10.5858/arpa.2017-0555-oa.
 38. Bristol-Myers Squibb Receives FDA Approval for Opdivo (nivolumab) in Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. Available online: <https://www.drugs.com/newdrugs/bristol-myers-squibb-receives-fda-approval-opdivo-nivolumabpreviously-treated-locally-advanced-4484.html> (accessed on 20 January 2020).
 39. Sharma, P.; Callahan, M.K.; Bono, P.; Kim, J.; Spiliopoulou, P.; Calvo, E.; Pillai, R.N.; Ott, P.A.; de Braud, F.; Morse, M.; et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016, 17, 1590–1598, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30496-X
 40. Sharma, P.; Retz, M.; Siefker-Radtke, A.; Baron, A.; Necchi, A.; Bedke, J.; Plimack, E.R.; Vaena, D.; Grimm, M.-O.; Bracarda, S.; et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017, 18, 312-322, doi: 10.1016/S14702045 (17)30065-7.
 41. P. Sharma, M.K. Callahan, P. Bono, et al., Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial, *Lancet Oncol* 17 (11) (2016) 1590–1598.
 42. P. Sharma, A. Siefker-Radtke, F. de Braud, et al., Nivolumab Alone and With Ipilimumab in Previously Treated Metastatic Urothelial Carcinoma: checkMate 032 Nivolumab 1 mg/kg Plus Ipilimumab 3 mg/kg Expansion Cohort Results, *J Clin Oncol* 37 (19) (2019) 1608–1616.
 43. Yervoy Approval History Available online: <https://www.drugs.com/history/yervoy.html> (accessed on 22 January 2020).
 44. Carthon, B.C.; Wolchok, J.D.; Yuan, J.; Kamat, A.; Ng Tang, D.S.; Sun, J.; Ku, G.; Troncoso, P.; Logothetis, C.J.; Allison, J.P.; et al. Preoperative CTLA-4 Blockade: Tolerability and Immune Monitoring in the Setting of a Presurgical Clinical Trial. *Clin. Cancer Res.* 2010, 16, 2861–2871, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0569.
 45. ElRazek, E.A.; Alhassanin, S.; Al Agizy, H.; Alhanafy, A.M.; Desoky, E.H. Immunotherapy for advanced bladder cancer: a new era. *Menoufia Med. J.* 2019, 32, 8–13, doi: 10.4103/mmj.mmj_768_17.
 46. J.B. Aragon-Ching, A. Choudhury, V. Margulis, E.Y. Yu, Formidable scenarios in urothelial and variant cancers of the urinary tract, *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 39 (2019) 262–275.
 47. Jurkowska, K.; Długosz, A. Research on new drugs in the therapy of bladder cancer (BC). *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2018, 72, 442–448, doi: 10.5604/01.3001.0012.0539.
 48. Aragon-Ching, J.B.; Trump, D.L. Targeted therapies in the treatment of urothelial cancers. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 2017, 35, 465–472, doi: 10.1016/j.urolonc.2017.03.011.
 49. Bladder Cancers Respond to EGFR Inhibitors. *Cancer Discov.* 2014, 4, 980.2-981. 106.
 50. Hussain, M.; Daignault, S.; Agarwal, N.; Grivas, P.D.; Siefker-Radtke, A.O.; Puzanov, I.; MacVicar, G.R.; Levine, E.G.; Srinivas, S.; Twardowski, P.; et al. A randomized phase 2 trial of gemcitabine/cisplatin with or without cetuximab in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 2014, 120, 2684–2693, doi: 10.1002/cncr.28767.
 51. Iqbal, N.; Iqbal, N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol. Biol. Int.* 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/852748. 108.
 52. Peethambaram, P.P.; Melisko, M.E.; Rinn, K.J.; Alberts, S.R.; Provost, N.M.; Jones, L.A.; Sims, R.B.; Lin, L.R.C.; Frohlich, M.W.; Park, J.W. A phase I trial of immunotherapy with lapuleucel-T (APC8024) in patients with refractory metastatic tumors that express HER-2/neu. *Clin. Cancer Res.* 2009, 15, 5937–5944, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3282.
 53. Wołacewicz M, Hrynkiewicz R, Grywalska E, Suchojad T, Leksowski T, Roliński J, Niedźwiedzka-Rystwej P. Immunotherapy in Bladder Cancer: Current Methods and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2020 May 7;12(5):1181. doi: 10.3390/cancers12051181. PMID: 32392774; PMCID: PMC7281703.

ÜRETRAL TÜMÖRLERE YAKLAŞIM

Osman Murat İPEK¹

Giriş

Primer üretral tümörler oldukça nadirdir. Tüm genitoüriner sistem tümörleri içerisinde sıklığı %1'in altındadır (1,2). 2013 yılında 28 Avrupa Birliği ülkesinde prevalansı 3986 vaka iken, yıllık insidansı 1504 vaka olarak saptanmıştır. Prevalansı, erkeklerde 2.9 kat daha fazladır (1). İnsidansı 75 yaş üzerinde pik yaparken, 55 yaş altında ihmal edilebilir düzeydedir (3).

Etyolojisinde erkeklerde üretral darlıklar, kronik inflamasyon/irritasyon, human papilloma virüs-16'ya bağlı kondilom rol alırken; kadınlarda üretral divertikül ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları rol oynamaktadır (3,4).

Histopatolojisinde ürotelyal karsinom (%54-65), skuamöz hücreli karsinom (%16-22), adenokarsinom (%10-16) görülmektedir. Kadınlarda adenokarsinom daha sık görülmektedir (1,5).

Kadın üretrası proksimalde transizyonel hücreler ile, distalde ise çok katlı skuamöz hücrelerle döşelidir. Bu nedenle transizyonel hücreli karsinom en sık proksimal üretrada görülürken, skuamöz hücreli karsinom distal üretrada daha sık görülür. Adenokarsinom ise her iki lokasyonda ortaya çıkabilir ve çok sayıda periüretral bezin metaplasizinden kaynaklanır.

Erkek üretrası, prostatik ve membranöz kısmında transizyonel hücreleri, bulbar ve penil kısımlarda çok katlı kolumnar epitel ile çok katlı skuamöz epitel arasında sıralanmıştır. Üretra submukozası çok sayıda bez içerir. Bu nedenle, erkekte üretral karsinom, transizyonel hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom veya adenokarsinomun histolojik özelliklerini gösterebilir.

Tanısal Değerlendirme

Klinik bulgu veren hastaların büyük çoğunluğu lokal ileri evredeki (T3-T4) üretral

¹ Uzm. Dr., İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, omipek@hotmail.com

Kaynaklar

- Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493–511.
- Brierley JD, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn, 2017. Wiley-Blackwell and UICC: New York, USA;
- Wenzel M, Nocera L, Ruvolo CC, Würnschimmel C, Tian Z, Shahrokh , et al. Incidence rates and contemporary trends in primary urethral cancer. 2021;32:627–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10552-021-01416-2>
- Farrell R, Xu JT, Vanni AJ. Current Perspectives on the Diagnosis and Management of Primary Urethral Cancer: A Systematic Review. 2021; Available from: <https://doi.org/10.2147/RRU.S264720>
- Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):456–64.
- Gheiler EL, Tefilli M v, Tiguert R, de Oliveira JG, Pontes JE, Wood Jr DP. Management of primary urethral cancer. *Urology*. 1998;52(3):487–93.
- Touijer AK, Dalbagni G. Role of voided urine cytology in diagnosing primary urethral carcinoma. *Urology*. 2004;63(1):33–5.
- Carroll PR, Dixon CM. Surgical anatomy of the male and female urethra. *The Urologic Clinics of North America*. 1992;19(2):339–46.
- Compérat E, Varinot J. Immunochemical and molecular assessment of urothelial neoplasms and aspects of the 2016 World Health Organization classification. *Histopathology*. 2016;69(5):717–26.
- Sherwood JB, Sagalowsky AI. The diagnosis and treatment of urethral recurrence after radical cystectomy. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier; 2006. p. 356–61.
- Mark JR, Hurwitz M, Gomella LG. Cancer of the urethra and penis. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 11th ed Wolters Kluwer. 2019;1136–44.
- Stewart SB, Leder RA, Inman BA. Imaging tumors of the penis and urethra. *Urologic Clinics*. 2010;37(3):353–67.
- del Gaizo A, Silva AC, Lam-Himlin DM, Allen BC, Leyendecker J, Kawashima A. Magnetic resonance imaging of solid urethral and peri-urethral lesions. *Insights Imaging*. 2013;4(4):461–9.
- Gourtsoyianni S, Hudolin T, Sala E, Goldman D, Bochner BH, Hricak H. MRI at the completion of chemoradiotherapy can accurately evaluate the extent of disease in women with advanced urethral carcinoma undergoing anterior pelvic exenteration. *Clin Radiol*. 2011;66(11):1072–8.
- Laudicella R, Davidzon G, Vasanawala S, Baldari S, Iagaru A. 18F-FDG PET/MR Refines Evaluation in Newly Diagnosed Metastatic Urethral Adenocarcinoma. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2019;53(4):296–9.
- Eble JN. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics Tumours of the urinary system and male genital organs. 2004;10.
- Abudurexiti M, Wang J, Shao N, Wan FN, Zhu Y, Dai B, et al. Prognosis of rare pathological primary urethral carcinoma. *Cancer Management and Research*. 2018;10:6815.
- G. Gakis, J.A. Witjes, J.A. Witjes, editors. EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. In Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2022.
- Torbrand C, Håkansson U, Ehrnström R, Liedberg F. Diagnosing distal urethral carcinomas in men might be only the tip of the iceberg. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2017;15(6):e1131–5.
- Karnes RJ, Breau RH, Lightner DJ. Surgery for urethral cancer. *Urologic Clinics*. 2010;37(3):445–57.
- DiMarco DS, DiMarco CS, Zincke H, Webb MJ, Bass SE, Slezak JM, et al. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier; 2004. p. 404–9.
- Garden AS, Zagars GK, Delclos L. Primary carcinoma of the female urethra results of radiation therapy. *Cancer*. 1993;71(10):3102–8.
- Werntz RP, Riedinger CB, Fantus RJ, Smith ZL, Packiam VT, Adamsky MA, et al. The role of inguinal lymph node dissection in men with urethral squamous cell carcinoma. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier; 2018. p. 526-e1.

PROSTAT KANSERİ GELİŞİMİ, PATOFİZYOLOJİSİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ

Mustafa KARABIÇAK¹

Giriş

Prostat kanseri (PK), dünya çapında kanser sıralamasında cilt tümörlerinden sonra ikinci sıklıkta görülen malignitedir (1). Erkeklerde ölümcül tümörler arasında yine akciğer kanserinden sonra 2. sırayı almıştır (2). 1980'lerin başından itibaren benign prostat hiperplazisinin transüretal rezeksiyonu ile PK daha çok insidental olarak saptanırken, Stamey ve arkadaşları tarafından 1986 yılında tanımlanan prostat spesifik antijen (PSA) testinin artan kullanımı sonrasında PK'nin insidansı gün geçtikçe artmıştır (3,4).

PSA organa özgül bir marker olmasına rağmen, kansere özgüllüğü düşüktür. Bu durum gereksiz prostat biyopsilerinin yapılmasına, klinik önemsiz kanserlerin fazladan tanı almasına ve bunlara fazladan tedavi yapılmasına neden olmaktadır. PK, mortalite ve morbiditesi yüksek olmasına rağmen, önemli miktarda hasta herhangi bir tedavi gerektirmeyen önemsiz veya yavaş büyüyen kansere

sahiptir. Fakat PK tanısı konulan hangi hastaya aktif izlem yapılacağı veya hangisinin definitif tedavi adayı olacağı iyi belirlenmelidir. Bu gelişmeler paralelinde klinik önemsiz PK tanımı oluşturulmuştur. Hastaların hepsinin klinik önemli PK sahip olmamalarından dolayı PSA'nın fazladan tanı koymaya ve sağ kalıma fayda sağlamayan gereksiz tedavilerin yapılmasına neden olması eksik noktalardan birisidir (5). Bu eksiklikleri gidermek için hastalığın patofizyolojisini ve moleküler biyolojisini anlamaya yönelik araştırmalara ilgi artmıştır. Bu bölümde PK gelişimi, patolojisi ve moleküler biyolojideki gelişmeleri ele alacaktır.

Prostat Kanseri Gelişimi, Patofizyolojisi

Prostat, ürogenital sinüsten gelişen, erkek cinsiyete özel glandüler bir yapıdır. Görevleri; meninin boşalmasına yardımcı olmak, boşalma sonrası cinsel sağlığı korumak ve

¹ Dr., Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, bicak_7@hotmail.com

ekspresyonu saptanmıştır. Anormal p53 ekspresyonu; yüksek histolojik derece, yüksek evre ve klinik hastalık ilerlemesi ile ilişkilidir (51).

Retinoblastom: Retinoblastomun, (Rb) PK ve daha birçok kanserde önemli bir tümör baskılayıcı gen olduğu bildirilmiştir. Normal Rb düzenleyici yolun bozulması, birçok kanserin patogenezi ile ilişkilidir (52).

Glutasyon S-transferaz geni (GSTP1): GSTP1, PK'nde en önemli tümör baskılayıcı genlerden biridir. GSTP1'nin PK'nde promotör bölgenin hipermetilasyonu ile inaktive olduğu gösterilmiştir ve bu metilasyon PK'nde görülen en yaygın (> %90) değişikliktir. PK ilerlemesinde erken ortaya çıkar, hastalığı erken aşamada belirlemek için umut verici bir belirteçtir. PK taramasında doku biyopsisine ek olarak kullanılacak umut verici bir tanı belirteçtir (53).

Sporadik PK' inden sorumlu diğer tümör supresör genler: TGF- β 1, KLF6, CDKI1B, , MX11, NKX3.1, CDKN2A, ATRF1 genleridir (54).

Metastaz Baskılayıcı Genler

Metastaz baskılayıcı genler, birincil tümör hücrelerinin büyümesini etkilemeyen ancak uzak metastaz gelişimini engelleyebilen genler olarak tanımlanır.

E-kadherin: Kadherinler, hücre tanıma ve adezyona yoluyla hücreler arası iletişimde önemli bir rol oynayan membran glikoproteinleridir. E-kadherin ekspresyonunun azalması, PK'nde yaygın bir durumdur ve tümör derecesi, evresi ve hayatta kalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (55).

KAI1/CD82: Metastaz baskılayıcı KAI1/CD82, tetraspanin süper ailesine aittir ve PK de dahil olmak üzere çeşitli kanserlerin metastatik potansiyeli ile ters orantılıdır. Çoğu

primer ve metastatik PK'nin %90'ından fazlasında CD82 ekspresyonu azalır veya yoktur (56).

Sporadik PK' inden sorumlu diğer metastaz baskılayıcı genler: C-CAM, CD44, NME23, mpsin, BRMSI, KISSI ve MAP2K4'tür (57).

Sonuç

PK, hala tam olarak anlaşılammış multifaktöriyel bir hastalıktır. Nispeten iyi huylu bir seyir izleyebilen bazende ölümcül sonuçlarla diğer dokulara hızla yayılabilen bu hastalığın ilerleme riskinin değerlendirilmesindeki mevcut zorluklar, önemli bir sorundur. PK patofizyoloji ve moleküler biyolojisi hakkındaki araştırmaların amacı, bir PK'nin potansiyel klinik sonucunun hızlı bir şekilde anlaşılmasını sağlayacak bir belirteç bulmaktır. Böylece bir kısım hastaya gereksiz tedavi verilmesi önlenecek, hastalığı hızlı yayılacak hastalara ise en etkili ve gelişmiş tedavi uygulanabilecektir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:7–34. Doi: 10.3322/caac.21551
2. Zorlu F, Zorlu R, Divrik RT, et al. Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:9125-9130. Doi: 10.7314/apjcp.2014.15.21.9125
3. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Eng J Med.* 1987;317:909-916. Doi: 10.1056/NEJM198710083171501
4. Merrill RM, Feuer EJ, Warren JL, et al. Role of transurethral resection of the prostate in population-based prostate cancer incidence rates. *Am J Epidemiol.* 1999;150(8):848-860. Doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a010090
5. F Gentile, M Ferro, B Della Ventura, et al. Optimized Identification of High-Grade Prostate Cancer by Combining Different PSA Molecular Forms and PSA Density in a Deep Learning Model. *Diagnostics.* 2021;18(11(2):335. Doi:10.3390/diagnostics11020335
6. R Toivanen, MM Shen. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type

- specification. *Development*. 2017;144(8):13821398. Doi:10.1242/dev.148270
7. McNeal, J. E. . The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*. 1981;2(1):35–49. Doi: 10.1002/pros.2990020105
 8. PA Humphrey. Histopathology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7:a030411. doi: 10.1101/cshperspect.a030411
 9. SH Lee, MM Shen. Cell types of origin for prostate cancer. *Curr Opin Cell Biol*. 2015;37:35-41. Doi: 10.1016/j.ceb.2015.10.002.
 10. KB Blagoev, R Iordanov, M Zhou, et al. Drug resistant cells with very large proliferative potential grow exponentially in metastatic prostate cancer. *Oncotarget*. 2021;5;12(1):15-21. Doi:10.18632/oncotarget.27855.
 11. ZA Wang, A Mitrofanova, SK Bergren, et al. Lineage analysis of basal epithelial cells reveals their unexpected plasticity and supports a cell-of-origin model for prostate cancer heterogeneity *Nat Cell Biol*. 2013;15(3):274-283. Doi:10.1038/ncb2697.
 12. PA Humphrey, H Moch, AL Cubilla, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106-119. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.
 13. JI Epstein, L Egevad, MB Amin, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016 ;40(2):244-252. Doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.
 14. Packer JR, Maitland NJ. The molecular and cellular origin of human prostate cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863:1238-1260.15.
 15. S Shappell, G Thomas, R Roberts, et al. Prostate Pathology of Genetically Engineered Mice: Definitions and Classification. The Consensus Report from the Bar Harbor Meeting of the Mouse Models of Human Cancer Consortium Prostate Pathology Committee. *Cancer Res*. 2004;15;64(6):2270-2305. Doi:10.1158/0008-5472.CAN-03-0946
 16. Eminaga O, Hinkelammert R, Abbas M, et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and topographical distribution in 1,374 prostatectomy specimens: existence of HGPIN near prostate cancer. *Prostat*. 2013;73:1115-11122. Doi: 10.1002/pros.22660.
 17. M Alizadeh, S Alizadeh. Survey of clinical and pathological characteristics and outcomes of patients with prostate cancer. *Glob J Health Sci*. 2014;6:49-57. Doi:10.5539/gjhs.v6n7p49.
 18. Z Culig, H Klocker, G Bartsch, et al. Androgen receptors in prostate cancer. *Endocr-Relat Cancer*. 2002;9;155-170. Doi:10.1677/erc.0.0090155.
 19. Charles H, Clarence H. Studies on prostatic cancer I. the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*. 1941;1:293–297.
 20. CA Heinlein, C Chang. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev*. 2004;25:276-308. Doi: 10.1210/er.2002-0032.
 21. G Corona, E Baldi, M Maggi. Androgen regulation of prostate cancer: where are we now? *J Endocrinol Invest*. 2011;34:232-243. Doi:10.1007/BF03347072.
 22. J Schleutker. Polymorphisms in androgen signaling pathway predisposing to prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;360:25-37. Doi: 10.1016/j.mce.2011.07.007.
 23. MHE Tan, J Li, HE Xu, et al. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin*. 2015;36:3-23. Doi: 10.1038/aps.2014.18.
 24. M-E Taplin, GJ Bubley, TD Shuster, et al. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med*. 1995;332:1393-1398. Doi:10.1056/NEJM199505253322101.
 25. CD Chen, DS Welsbie, C Tran, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med*. 2004;10:33-39. Doi:10.1038/nm972.
 26. ML Zhu, N Kyprianou. Androgen receptor and growth factor signaling cross-talk in prostate cancer cells. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15:841-849. Doi: 10.1677/ERC-08-0084.
 27. A Wells, J Kassis, J Solava, et al. Growth Factor-Induced Cell Motility in Tumor Invasion. *Acta Oncol*. 2002;41(2):124-30. Doi: 10.1080/028418602753669481.
 28. D Sarker, AHM Reid, TA Yap, et al. Targeting the PI3K/AKT Pathway for the Treatment of Prostate Cancer *Clin Cancer Res*. 2009;15:4799-4805. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0125.
 29. BY Shorning, MS Dass, MJ Smalley, et al. The PI3K-AKT-mTOR Pathway and Prostate Cancer: At the Crossroads of AR, MAPK, and WNT Signaling. *Int J Mol Sci*. 202;21:4507. Doi:10.3390/ijms21124507.
 30. P Thienger, MA Rubin. Prostate cancer hijacks the microenvironment. *Nat Cell Biol*. 2021;23:3-5. Doi: 10.1038/s41556-020-00616-3.
 31. K-M Debatin, PH Krammer. Death receptors in chemotherapy and cancer. *Oncogene*. 2004;23:2950-2966. Doi: 10.1038/sj.onc.1207558.
 32. S McKenzie, N Kyprianou. Apoptosis evasion: the role of survival pathways in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *J Cell Biochem*. 2006;97(1):18-32. Doi: 10.1002/jcb.20634.
 33. MF McCarty. Targeting multiple signaling pathways as a strategy for managing prostate cancer: multifocal signal modulation therapy. *Integr Cancer Ther*. 2004;3(4):349-380. Doi: 10.1177/1534735404270757.
 34. Mazaris E, Tsiotras A. Molecular pathways in prostate cancer. *Nephrourol Mon*. 2013;5:792-800. Doi: 10.5812/numonthly.9430.
 35. Alvarez-Cubero MJ, Saiz M, Martinez-Gonzalez LJ, et al. Genetic analysis of the principal genes related to prostate cancer: a review. *Urol Oncol*. 2013;31:1419-

1429. Doi: 10.1016/j.urolonc.2012.07.011.
36. Ishak MB, Giri VN. A systematic review of replication studies of prostate cancer susceptibility genetic variants in high-risk men originally identified from genome-wide association studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:1599-1610. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0312.
 37. **Buttyan R**, Sawczuk IS, Benson MC, *et al.* Enhanced expression of the c-myc protooncogene in high-grade human prostate cancers. *Prostate.* 1987;11:327-337. Doi: 10.1002/pros.2990110405.
 38. **Qian J**, Hirasawa K, Bostwick DG, *et al.* Loss of p53 and c-myc overrepresentation in stage T(2-3)N(1-3)M(0) prostate cancer are potential markers for cancer progression. *Mod Pathol.* 2002;15:35-44. Doi: 10.1038/modpathol.3880487.
 39. Catz SD, Johnson JL. BCL-2 in prostate cancer: a minireview. *Apoptosis.* 2003;8:29-37. Doi: 10.1023/a:1021692801278.
 40. **Signoretti S**, Montironi R, Manola J, *et al.* Her-2-neu expression and progression toward androgen independence in human prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1918-1925. Doi: 10.1093/jnci/92.23.1918.
 41. **Reese DM**, Small EJ, Magrane G, *et al.* HER2 protein expression and gene amplification in androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Pathol.* 2001;116:234-239. Doi: 10.1309/VXKK-YV-RH-9B11-YDPT.
 42. **Lin Y**, Uemura H, Fujinami K, *et al.* Telomerase activity in primary prostate cancer. *J Urol.* 1997;157:1161-1165.
 43. **Li H**, Ahonen TJ, Alanen K, *et al.* Activation of signal transducer and activator of transcription 5 in human prostate cancer is associated with high histological grade. *Cancer Res.* 2004;64:4774-4782. Doi:10.1158/0008-5472.CAN-03-3499.
 44. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, *et al.* Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005;310:644-648. Doi: 10.1126/science.1117679.
 45. **Luo J**, Zha S, Gage WR, *et al.* Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Res.* 2002;62:2220-2226.
 46. **Chang B**, Zheng SL, Isaacs SD, *et al.* Linkage and association of CYP17 gene in hereditary and sporadic prostate cancer. *Int J Cancer.* 2001;95:354-359. doi: 10.1002/1097-0215(20011120)95:6<354::aid-ijc1062>3.0.co;2-3.
 47. Lamont KR, Tindall DJ. Minireview: Alternative activation pathways for the androgen receptor in prostate cancer. *Mol Endocrinol.* 2011;25:897-907. Doi: 10.1210/me.2010-0469.
 48. Ferraldeschi R, Welte J, Luo J, *et al.* Targeting the androgen receptor pathway in castration-resistant prostate cancer: progresses and prospects. *Oncogene.* 2015;34:1745-1757. Doi:10.1038/onc.2014.115.
 49. **Sun H**, Lesche R, Li DM, *et al.* PTEN modulates cellcycle progression and cell survival by regulating phosphatidylinositol 3,4,5,-trisphosphate and Akt/protein kinase B signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:6199-204. Doi: 10.1073/pnas.96.11.6199.
 50. **Cote RJ**, Shi Y, Groshen S, *et al.* Association of p27Kip1 levels with recurrence and survival in patients with stage C prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:916-920. Doi: 10.1093/jnci/90.12.916.
 51. Guedes LB, Almutairi F, Haffner MC, *et al.* Analytic, preanalytic, and clinical validation of p53 IHC for detection of TP53 missense mutation in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23:4693-4703. Doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0257.
 52. **Brooks JD**, Bova GS, Isaacs WB. Allelic loss of the retinoblastoma gene in primary human prostatic adenocarcinomas. *Prostate.* 1995;26:35-39 Doi:10.1002/pros.2990260108.
 53. Harden SV, Guo Z, Epstein JI, *et al.* Quantitative GSTP1 methylation clearly distinguishes benign prostatic tissue and limited prostate adenocarcinoma. *J Urol.* 2003;169:1138-1142. Doi:10.1097/01.ju.0000049627.90307.4d.
 54. Vecchione A, Gottardo F, Gomella LG, *et al.* Molecular genetics of prostate cancer: clinical translational opportunities. *J Exp Clin Cancer Res.* 2007;26:25-37.
 55. **Ross JS**, Figge HL, Bui HX, *et al.* E-cadherin expression in prostatic carcinoma biopsies: correlation with tumor grade, DNA content, pathologic stage, and clinical outcome. *Mod Pathol.* 1994;7:835-841.
 56. **Dong JT**, Suzuki H, Pin SS, *et al.* Down-regulation of the KAI1 metastasis suppressor gene during the progression of human prostatic cancer infrequently involves gene mutation or allelic loss. *Cancer Res.* 1996;56:4387-890.
 57. **Jaeger EB**, Samant RS, Rinker-Schaeffer CW. Metastasis suppression in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2001;20:279-286. Doi: 10.1023/a:1015587411668.

PROSTAT KANSERİ: EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE KORUNMA YÖNTEMLERİ

Eyyüp DANIŞ¹

Prostat Kanserinin Epidemiyolojisi

Prostat kanseri insidans ve mortalite oranları ülkeler arası farklılık gösteren global bir sağlık sorunudur(1). Tüm dünyaya bakıldığında erkeklerde en sık tanı konulan ikinci kanser ve kansere bağlı ölümlerin en sık altıncı nedenidir(2). Özellikle gelişmiş ülkelerde görülen prostat kanseri 2015 yılındaki verilere göre tüm dünyada yaklaşık 1.6 milyon yeni vaka ile o yılda tanı almış en sık erkek malignitesidir(3).

Ülkemizde de erkeklerde görülen kanserler arasında akciğer kanserinden sonra % 13 'lük oran ile ikinci sırada gelmektedir(4). Özellikle Afro-Amerikalılar olmak üzere Kuzey Amerika ve İskandinavya'da insidans en sık, Doğu ve Güney-Orta Asya'da insidans son yıllarda artış göstermekle birlikte en az görülmektedir(5).

Erkeklerin günümüzde yaşam boyu prostat kanseri görülme riski %16.2 iken, prostat

kanserine bağlı ölüm oranı %3 olarak bildirilmiştir. İnsidansı yaşla birlikte artan prostat kanserinin sadece %2'si 50 yaşın altında tanı almıştır. 55 yaş altı %9.7 ü, 55-64 yaş arası %30.7, 65-74 yaş arası %35.3, 75-84 yaş arası %19.9 ve 85 yaş üstü %4.4'ü oranlarında tanı almıştır(6). Görüldüğü üzere insidans belli yaş aralığında katlanarak artmaktadır.

Otopsi serilerinde prevalans 30 yaş altı %5 ve 80 yaş ve üzerinde ise % 59 saptanmıştır(7). Aynı şekilde otopsi serilerinde ırk ve coğrafi yerleşim yerlerinin prevalansları arasında çok fark olmamasına rağmen klinik prostat kanseri ırk ve coğrafi bölgeden anlamlı olarak etkilenmektedir. Örnek olarak Amerika'da yaşayan Japonlar ile Japonya'da yaşayan Japonlar kıyaslandığında hastalığın Amerika'da yaşayan Japonlar'da daha sık görüldüğü bu da hastalıkta çevresel faktörlerinde önemli rolü olduğunu göstermektedir(8).

Genetik yapı, toplumdaki prostat kanseri tarama oranları, yaşam alışkanlıkları gibi bir-

¹ Op. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, eyyupdanis@gmail.com

Cinsel Aktivite ve Vazektomi

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara maruziyet ile prostat kanseri arasında çelişkili sonuçlar bulunsa da ilişkili olduğunu gösteren yayınlarda mevcuttur. İlk cinsel ilişki yaşında her 5 yıllık gecikme prostat kanseri riskinde % 4 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Haftada 2-4 kez ejakülasyon prostat kanseri riskinin azalmasında anlamlı bulunmuştur(46).

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda vazektominin prostat kanseri riskinin arttırdığı gösterilmiş, ancak son yıllarda geniş çaplı vaka-kontrol çalışmasında vazektomi ile prostat kanseri arasında ilişki gösterilememiştir(47).

Prostat Kanseri Önleme

Kemoprevensiyondaki temel hedef karsinogenezde rol alan spesifik moleküler basamakları değişik ajanlarla inhibe ederek hastalığın önlenmesini amaçlar. Prostat kanserini önlemeye veya riskini azaltmaya yönelik finasterid , dutasterid, selenyum , D ve E vitaminleri, likopen, NSAİ ler, yeşil çay gibi birçok ajan kemoprevensiyon amacıyla denenmiştir. Prostat kemoprevensiyonu için 3 büyük çalışma dizayn edilmiştir.

(1.Prostat Kanseri Önleme Çalışması (PCPT) , 2.Dutasterid Tarafından Prostat Kanseri Olaylarının Azaltılması (REDUCE) , 3. Selenyum ve Vitamin E Kanseri Önleme Çalışması (SELECT))

PCPT çalışmasında 5 mg finasteridin koruyucu etkisi araştırılmış, finasterid alan grupta plasebo ya göre %25 azalmış prostat kanseri prevalansı gözlenmiştir. Ancak bu çalışmada ilginç olarak finasterid alan erkeklerde gleason 7 ve üzeri kanser insidansının plaseboya göre yüksek saptandığıdır(48).

REDUCE çalışmasında 4 yıl boyunca dutasterid kullanımının prostat kanseri saptanma riskini %23 azalttığı gözlenmiş ancak

finasterid den farklı olarak yüksek dereceli prostat kanseri insidansında artış gözlenmemiştir(49).

SELECT çalışması ile selenyum, E vitamini ve selenyum ile E vitamininin beraber kullanımını plaseboya göre karşılaştırılmış, hiçbir grupta prostat kanseri insidansında azalma gözlenmemiştir(41).

Likopenin prostat kanserini azalttığına yönelik çalışmalar olsa da aralarında anlamlı ilişki saptanamayan çalışmalar da mevcuttur. Likopenin kemoprevensiyonda ki etkisini ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç vardır(50).

Soya, NSAİ, statin ve yeşil çay ile prostat kanseri arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiş ancak kemoprevensiyon amacıyla kullanımı konusunda yeterli verilerin olmadığı düşünülmüştür(51,52).

Prostat kanseri gelişiminin önlenmesinde birçok beslenme modeli araştırmalara konu olmuştur. 2019 yılında yayınlanan bir derlemede tam tahılların, yeşil sebze ve meyvelerin ve balık tüketiminden zengin beslenmenin prostat kanserini önlemede yerinin olabileceği düşünülmüş ancak bunun daha ileri araştırmalarla desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir(53).

Aynı şekilde kahve tüketiminin prostat kanserini önleme konusunda çelişkili araştırmalar olsa da 2021 yılında yayınlanan bir derlemede artan kahve tüketiminin azalmış prostat kanseri ile ilişkili olduğu düşünülmüş ve bu durumun olası nedenlerini ortaya koymak için birçok araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir(54).

Kaynaklar

1. Yao Zhu , Miao Mo , Yu Wei et al. Epidemiology and genomics of prostate cancer in Asian men Nat Rev Uro 2021 May;18(5):282-301
2. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, 2021;71(3), 209-249.

3. Pernar, C. H., Ebot, E. M., Wilson, K. M., et al. The Epidemiology of Prostate Cancer Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Dec; 8(12), a030361.
4. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 raporu Erişim adresi: http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR._uzun.pdf
5. Kimura, T., Sato, S., Takahashi, H., et al. (2021). Global trends of latent prostate cancer in autopsy studies. *Cancers*, 13(2), 359.
6. Brawley, O.W: Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol*, 30: 195, 2012
7. Bell, K. J., Del Mar, C., Wright, G., et al.(2015). Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International journal of cancer*, 137(7), 1749-1757.
8. Baltacı, S., Gökçe, İ. Prostat Kanseri. Anafarta,K., Bedük, Y., Arıkan, N. (Ed.). (2011). Temel üroloji. Güneş Kitabevi S 792-820
9. Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., et al. (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*, 55(2), 74-108.
10. Hsing, A.W., and Devesa, SS: Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? *Epidemiol. Rev.* 23: 3, 2001.
11. Tarone, R.E., Chu, K.C., and Brawley, O.: Implications of stage specific survival rates in assessing recent declines in prostate cancer mortality rates. *Epidemiol.* 11: 167, 2000.
12. Carter, B. S., Bova, G. S., Beaty, T. H., et al.(1993). Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *The Journal of urology*, 150(3), 797-802.
13. Zeegers, jellema A. , Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2003;97:1894-03
14. Brandt A, Sundquist J, Hemminki K. 2011. Risk for incident and fatal prostate cancer in men with a family history of any incident and fatal cancer. *Ann Oncol* 23: 251–256.
15. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*. 2016;315(1):68–76.
16. Barber L, Gerke T, Markt SC, et al. Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. *Clin Cancer Res*. 2018;24(23):5910–7.
17. Amin Al Olama A, Dadaev T, Hazelett DJ, et al. Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by fine-mapping of known risk loci among Europeans. *Hum Mol Genet*. 2015;24(19):5589–602.
18. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30: 143.
19. Bratt, O., Drevin, L., Akre, O., et al. (2016). Family history and probability of prostate cancer, differentiated by risk category: a nationwide population-based study. *Journal of the National Cancer Institute*, 108(10), djw110.
20. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. 2016. SEER Cancer Statistics Review 1975–2013. National Cancer Institute. Bethesda, MD.
21. Haiman CA, Chen GK, Blot WJ, et al. 2011. Characterizing genetic risk at known prostate cancer susceptibility loci in African Americans. *PLoS Genet* 7: e1001387.
22. Taksler GB, Keating NL, Cutler DM. 2012. Explaining racial differences in prostate cancer mortality. *Cancer* 118: 4280–4289.
23. Klein Ea, Silver R. İnflamation, infection, and prostate cancer. *Curr Opin Urol*. May;18;315-9,2008.
24. Dennis L.K. , Dawson D. : Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 13:72,2002
25. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health*. 2010;100(4):693–701.
26. Oefelein MG, Resnick MI. 2004. Association of tobacco use with hormone refractory disease and survival of patients with prostate cancer. *J Urol* 171: 2281–2284.
27. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, et al.2011. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA* 305: 2548–55.
28. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, et al. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2016;16(1):845.
29. Platz EA, Giovannucci E. 2004. The epidemiology of sex steroid hormones and their signaling and metabolic pathways in the etiology of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 92: 237–253.
30. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res*. 2011;4(4):486–501.
31. Gacci M, Russo GL, De Nunzio C, et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(2):146–55.
32. Sourbeer KN, Howard LE, Andriole GL, et al. Metabolic syndrome-like components and prostate cancer risk: results from the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) study. *BJU Int*. 2015;115(5):736–43.
33. Sadeghi, A., Sadeghi, O., Khodadost, M., et al. (2020). Dietary glycemic index and glycemic load and the urisk of prostate cancer: an updated systematic review and dose–response meta-analysis. *Nutrition and cancer*, 72(1), 5-14.
34. Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):726–32.
35. Alexander, D. D., Bassett, J. K., Weed, D. L., Barrett, E. C., Watson, H., & Harris, W. (2015). Meta-analysis of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (LCω-3PUFA) and prostate cancer. *Nutrition and Cancer*, 67(4), 543-554.
36. Lippi, G., & Mattiuzzi, C. (2015). Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis.

- International Journal of Food Sciences and Nutrition, 66(5), 587-589.
37. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. 2004. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 340-345.
 38. Ilic, D., & Misso, M. (2012). Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas*, 72(4), 269-276.
 39. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc*. 2008;67(3):253-6.
 40. Allen, N. E., Travis, R. C., Appleby, P. N., et al.(2016). Selenium and prostate cancer: analysis of individual participant data from fifteen prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 108(11), djw153.
 41. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009;301(1):39-51.
 42. Song, Y., & Ho, E. (2009). Zinc and prostatic cancer. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care, 12(6), 640.
 43. Zhang, M., Wang, K., Chen, L., et al. (2016). Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology*, 4(4), 745-756.
 44. Chan JM, Holick CN, Leitzmann MF, et al. Diet after diagnosis and the risk of prostate cancer progression, recurrence, and death (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17(2):199-208.
 45. Richman EL, Stampfer MJ, Paciorek A, et al. Intakes of meat, fish, poultry, and eggs and risk of prostate cancer progression. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(3):712-21.
 46. Jian Z, Ye D, Chen Y, Li H, Wang K. Sexual Activity and Risk of Prostate Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Sex Med*. 2018;15(9):1300-9.
 47. Bhindi B, Wallis CJD, Nayan M, et al. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(9):1273-86
 48. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. 2003. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 349: 215-224.
 49. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. 2010. Effect of Dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 362: 1192-1202.
 50. Hadley, C. W., Miller, E. C., Schwartz, S. J., et al. (2002). Tomatoes, lycopene, and prostate cancer: progress and promise. *Experimental Biology and Medicine*, 227(10), 869-880.
 51. Chhabra, G., Singh, C. K., Ndiaye, M. A., et al.(2018). Prostate cancer chemoprevention by natural agents: Clinical evidence and potential implications. *Cancer letters*, 422, 9-18.
 52. Neill, M. G., & Fleshner, N. E. (2006). An update on chemoprevention strategies in prostate cancer for 2006. *Current opinion in urology*, 16(3), 132-137.
 53. Mohseni, R., Abbasi, S., Mohseni, F., et al.(2019). Association between dietary inflammatory index and the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Nutrition and cancer*, 71(3), 359-366.
 54. Chen, X., Zhao, Y., Tao, Z., et al. (2021). Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 11(2), e038902.

PROSTAT KANSERİNDE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Oğuzhan KAHRAMAN¹

Giriş

Dokularda veya vücut sıvılarında kimyasalların veya kimyasalların metabolitlerinin analiz edilmesi ile risk faktörlerinin belirlenmesi, maruziyetin ortaya konması ve prognozun belirlenebilmesi sağlanabilir, bu amaçlar ile biyobelirteçler kullanılmaktadır (1). Biyobelirteçler, belirli bir hastalık durumunu gösteren, ölçülebilir göstergelerdir.

Prostat kanseri, erkekte üriner sistemin en sık kanseridir, yaşam boyu prostat kanseri tanısı alma riski 9 erkekte birdir ancak prostat kanseri nedeni ile ölüm riski %2 kadar düşüktür (2). Bu nedenle prostat kanserini erken tanımak kadar, klinik öneme sahip hastalığı ayırt edebilmek de önem kazanmaktadır. Yeni biyobelirteçler ile agresif seyirli hastalığı, yavaş seyirli hastalıktan ayırt etmek mümkün olabilir. Ancak hali hazırdaki biyobelirteçler, çeşitli kısıtlılıkları nedeni ile bunu başarmak açısından henüz yeterli seviyede değildir. Günlük pratikte, uygun biyobelirte-

cin seçilebilmesi için, her birinin kuvvetli ve zayıf yönünün bilinmesi gerekmektedir.

Prostat kanseri, kanda tespit edilebilen ve hemen her yerde ulaşılabilir bir biyobelirtece sahip olması ile diğer kanserlerden ayrı bir konumda bulunmaktadır. Prostat spesifik antijen (PSA), 1979'daki keşfi sonrasında prostat kanserinin tanısı ve takibi için vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir (3). Her ne kadar PSA en iyi bilinen prostat kanseri biyobelirteci olsa da organ spesifikdir, kanser spesifik değildir. Prostatın iyi huylu hastalıklarında da kan PSA seviyelerinde yükselme görülebilir (4).

Lokalize prostat kanserinde üç ana alanda biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar: 1)Erken tanı, 2)Yeni tanı hastalık ve 3) Tedavi sonrası takiptir. Yüksek riskli hastaların erken tanı alması, yeni tanı alan hastaların hangilerine aktif tedavi uygulanacağı ve takipte hangi hastaların kurtarma tedavilerine ihtiyaç duyulacağını belirlenebilmesi için biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

¹ Öğr. Gör. Dr., Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD., oguzhankahraman@baskent.edu.tr

ekspresyonu değerlendirilmektedir. Yüksek hücre siklusu ilerleme skorlarının biyokimyasal rekürens ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41). Sağlanan prognostik bilgi ile radikal tedaviden ziyade konservatif yaklaşım uygulanmasına uygun hastaların belirlenmesine yardımcı olabilmektedir (42).

Kılavuzlarda Biyobelirteçler

Avrupa Üroloji Cemiyeti Kılavuzu

Avrupa Üroloji Cemiyeti (EAU) 2022 Prostat Kanseri Kılavuzu'nda, asemptomatik PSA değeri 3-10 ng/mL ve normal PRM bulgusu olan hastalarda, daha ileri incelemeler öncesinde PSA testinin tekrar edilmesi önerilmektedir. Asemptomatik, PSA değeri 2-10 ng/mL ve normal PRM bulgusu olan hastalarda, biyopsi endikasyonunun belirlenmesinde ek serum, idrar veya doku biyobelirteci kullanımı düşük öneri derecesi ile önerilmektedir (18).

Amerikan Üroloji Cemiyeti Kılavuzu

Amerikan Üroloji Cemiyeti (AUA), 40 yaşından küçük erkeklerde PSA taramasını önermemektedir. 70 yaş ve daha büyük erkeklerde ya da 10-15 yıldan daha az yaşam beklentisi olanlarda PSA taraması önerilmemektedir (43).

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network- NCCN) Kılavuzu'nda, hasta bilgilendirildikten sonra, 45 yaşından itibaren PSA testi önerilmektedir. PSA değeri 1 ng/mL ise her 2-4 yılda bir, 1-3 ng/mL ise her 1-2 yılda bir tekrarlanabilir. Düşük PSA seviyelerinde PSA hızının kullanılması önerilmemektedir. PSA hızı $\geq 0,35$ ng/mL/yıl olduğunda biyopsi kriteri olarak

değerlendirilebilir. PSA değeri 4-10 ng/mL aralığında olduğunda %f PSA kullanılabilir. Özellikle önceden ultrasonografi ile prostat hacmi hesaplanmış hastalarda PSA yoğunluğu kullanılabilir. PCA3 testi 50 yaş ve daha önceden negatif biyopsisi olan hastalarda karar tekrar biyopsi kararı vermede kullanılabilir. 4Kscore testi biyopsi öncesi karar verme aşamasında kullanılabilir ancak optimal bir kestirim noktası olmadığı akıldan bulundurulmalıdır. ConfirmMDx, ExoDx, tekrarlayan biyopsi düşünülen hastalarda değerlendirilebilir. SelectMDx daha önce biyopsi yapılmamış hastalarda bilgi verici olarak kullanılabilir (44).

Sonuç

Serum ve kan biyobelirteçleri klinik önemli prostat kanseri tanısını geliştirmekte, fazla tedaviyi azaltmakta ve tedavi planlanmasının maliyet etkin şekilde yapılmasına yardım etmektedir. Biyobelirteçlerin karşılaştırıldığı, geniş hasta sayısına sahip, prospektif çalışmaların yapılması, yeni biyobelirteçlerin klinik kullanıma girebilmesi için gerekmektedir.

Kaynaklar

1. World Health Organization, (1993). Biomarkers - concepts. In *Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles (1st ed. pp. 11-13)*. Geneva: WHO.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30.
3. Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int.* 2008;101(1):5-10.
4. Theodon P, Rymer JC, Chopin D, et al. (The value of the serum level of the prostate-specific antigen in prostatic pathology). *Ann Urol (Paris)*. 1988;22(3):199-205.
5. Borgono CA, Michael IP, Diamandis EP. Human tissue kallikreins: physiologic roles and applications in cancer. *Mol Cancer Res.* 2004;2(5):257-280.
6. Malm J, Lilja H. Biochemistry of prostate specific antigen, PSA. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1995;221:15-22.
7. de Lamirande E. Semenogelin, the main protein of the human semen coagulum, regulates sperm function. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(1):60-68.

8. Patel S, Issa MM, El-Galley R. Evaluation of novel formula of PSA, age, prostate volume, and race in predicting positive prostate biopsy findings. *Urology*. 2013;81(3):602-606.
9. Mejak SL, Bayliss J, Hanks SD. Long distance bicycle riding causes prostate-specific antigen to increase in men aged 50 years and over. *PLoS One*. 2013;8(2):e56030.
10. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1993;22(1):31-37.
11. Omri N, Kamil M, Alexander K, et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate*. 2020;80(16):1444-1449.
12. Yusim I, Krenawi M, Mazor E, et al. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep*. 2020;10(1):20015.
13. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 1992;267(16):2215-2220.
14. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 1993;71(6):2031-2040.
15. Vickers AJ, Brewster SF. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Br J Med Surg Urol*. 2012;5(4):162-168.
16. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol*. 2008;179(6):2181-2185; discussion 2185-2186.
17. Huang Y, Li ZZ, Huang YL, et al. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(13):e0249.
18. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. EAU Prostate Cancer Guidelines. 2022.
19. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of (-2)pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*. 2011;185(5):1650-1655.
20. Wang W, Wang M, Wang L, et al. Diagnostic ability of %p2PSA and prostate health index for aggressive prostate cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2014;4:5012.
21. Punnen S, Pavan N, Parekh DJ. Finding the Wolf in Sheep's Clothing: The 4Kscore Is a Novel Blood Test That Can Accurately Identify the Risk of Aggressive Prostate Cancer. *Rev Urol*. 2015;17(1):3-13.
22. Zappala SM, Scardino PT, Okrongly D, et al. Clinical performance of the 4Kscore Test to predict high-grade prostate cancer at biopsy: A meta-analysis of us and European clinical validation study results. *Rev Urol*. 2017;19(3):149-155.
23. Nordstrom T, Vickers A, Assel M, et al. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(1):139-146.
24. Klein EA, Chait A, Hafron JM, et al. The Single-parameter, Structure-based IsoPSA Assay Demonstrates Improved Diagnostic Accuracy for Detection of Any Prostate Cancer and High-grade Prostate Cancer Compared to a Concentration-based Assay of Total Prostate-specific Antigen: A Preliminary Report. *Eur Urol*. 2017;72(6):942-949.
25. Stovsky M, Klein EA, Chait A, et al. Clinical Validation of IsoPSA, a Single Parameter, Structure Based Assay for Improved Detection of High Grade Prostate Cancer. *J Urol*. 2019;201(6):1115-1120.
26. Fair WR, Israeli RS, Heston WD. Prostate-specific membrane antigen. *Prostate*. 1997;32(2):140-148.
27. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):81-85.
28. Barrett JA, Coleman RE, Goldsmith SJ, et al. First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer. *J Nucl Med*. 2013;54(3):380-387.
29. Osborne JR, Akhtar NH, Vallabhajosula S, et al. Prostate-specific membrane antigen-based imaging. *Urol Oncol*. 2013;31(2):144-154.
30. Steuber T, Heidegger I, Kafka M, et al. PROPOSE: A Real-life Prospective Study of Proclarix, a Novel Blood-based Test to Support Challenging Biopsy Decision-making in Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(3):321-327.
31. Salagierski M, Verhaegh GW, Jannink SA, et al. Differential expression of PCA3 and its overlapping PRUNE2 transcript in prostate cancer. *Prostate*. 2010;70(1):70-78.
32. Cui Y, Cao W, Li Q, et al. Evaluation of prostate cancer antigen 3 for detecting prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:25776.
33. Nicholson A, Mahon J, Boland A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGEN-SA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015;19(87):i-xxxi, 1-191.
34. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol*. 2016;2(7):882-889.
35. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol*. 2016;70(5):740-748.
36. Maggi M, Del Giudice F, Falagarino UG, et al. SelectMDx and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate for Men Undergoing Primary Prostate Biopsy: A Prospective Assessment in a Multi-Institutional Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9).

37. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol.* 2016;70(1):45-53.
38. Van Neste L, Partin AW, Stewart GD, et al. Risk score predicts high-grade prostate cancer in DNA-methylation positive, histopathologically negative biopsies. *Prostate.* 2016;76(12):1078-1087.
39. Van Den Eeden SK, Lu R, Zhang N, et al. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score as a Predictor of Metastases and Prostate Cancer Death in Surgically Treated Men with Clinically Localized Disease. *Eur Urol.* 2018;73(1):129-138.
40. Klein EA, Haddad Z, Yousefi K, et al. Decipher Genomic Classifier Measured on Prostate Biopsy Predicts Metastasis Risk. *Urology.* 2016;90:148-152.
41. Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):245-255.
42. Cuzick J, Stone S, Fisher G, et al. Validation of an RNA cell cycle progression score for predicting death from prostate cancer in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer.* 2015;113(3):382-389.
43. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol.* 2013;190(2):419-426.
44. NCCN (2022). *Prostate Cancer Early Detection 2022.* (13/07/2022 tarihinde <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1460> adresinden ulaşılmıştır).

PROSTAT BİYOPSİLERİNDE HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Özlem ÜÇER¹

Giriş

Günümüzde prostat kanseri tanısında histopatolojik değerlendirme altın standart olmaya devam etmektedir. Serum prostat spesifik antijeni (PSA) yüksekliği ve anormal rektal tuşe bulguları biyopsi ihtiyacı doğuran başlıca durumlardır. Patoloji laboratuvarında en sık karşılaşılan prostat örnekleri iğne biyopsileri, transüretal rezeksiyon (TUR), açık prostatektomi ve radikal prostatektomi materyalleridir. Biyopsi örneklerinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi hatalı yönetiminde oldukça önemli olduğundan büyük önem taşımaktadır. Bu bölümde prostat biyopsilerinde sıklıkla karşılaşılan temel tanı kategorileri ve hematoksilen eozin boyama ile kesin yargıya varılamayan lezyonlarda gerektiğinde başvurulacak yardımcı tanı yöntemi olan immünohistokimyasal inceleme üzerinde durulmuştur.

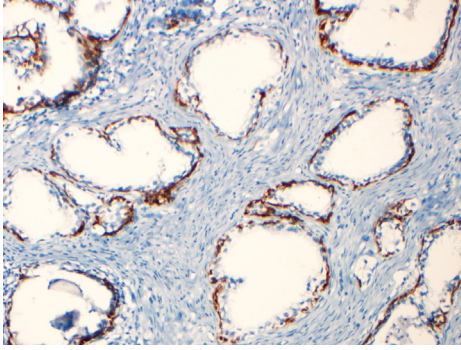
Normal Prostat Histolojisi

Prostat glandı fibromüsküler stroma ve tübüloalveoler bezlerden oluşur (Resim 1). Bu bezler kompleks arkitektürdeki duktüller ve asinüsler şeklindedir. Prostatın bezleri 3 tip hücre içerir:

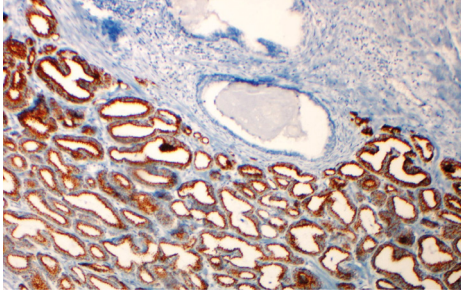
1. *Sekretuar hücreler:* Bezlerin lüminal yüzeyini döşeyen bu hücreler soluk eozinofilik ya da berrak sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu, küboidal veya kolumnar şekillidir (Resim 2). Nükleol belirginliği yoktur ancak bazen oldukça küçük bazofilik nükleol içerebilirler. Bu hücreler prostat spesifik antijen, prostat spesifik asit fosfataz (PSAP) ve androjen reseptörü eksprese ederler.
2. *Bazal hücreler:* Sekretuar hücrelerin altında yer alan ve bazal membrana paralel uzanan bu hücreler puro şekilli nükleuslara sahip olup fibroblastlara benzerler. Prostat adeno-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD., ozlem3r@hotmail.com

Prostat adenokarsinomunda oldukça spesifik olmakla birlikte duyarlılığının düşüklüğü nedeniyle fazla tercih edilmeyen diğer bir immünohistokmyasal belirleyici ERG'dir. Bu belirleyici ile prostat kanserinde %50 oranında pozitiflik bildirilmiştir (18).

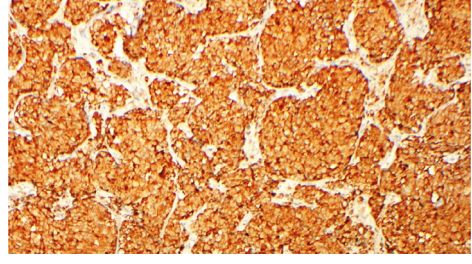


Resim 36. Benign prostat bezlerinde bazal belirteçlerle pozitif boyanma

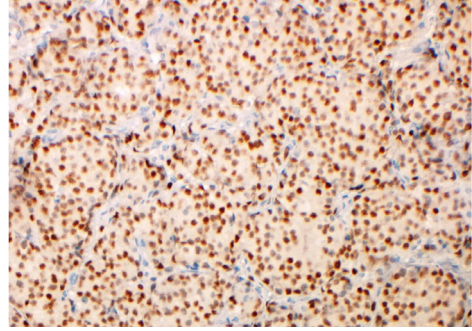


Resim 37. Malign prostat bezlerinde AMACR ile pozitif boyanma

Prostat spesifik antijen, PSAP ve NKX3.1 ise prostatik diferansiyasyonu gösteren immünohistokimyasal belirleyiciler olup metastatik odakta tümör primerinin prostat olduğunun tespitinde kullanılırlar. PSA ve PSAP ile sitoplazmik (Resim 38), NKX3.1 ile nükleer boyanma izlenir (Resim 39). Özellikle yüksek dereceli prostat kanserinin, invaziv ürotelyal kanserinden, kolon kanserinden, lenfomadan ve granülomatöz prostatitten ayırımında yardımcı olurlar (59).



Resim 38. Malign glandlarda PSA pozitifliği



Resim 39. Malign glandlarda NKX3.1 pozitifliği

Kaynaklar

1. Bostwick DG, Hull D, Ma J, et al. Nonneoplastic disease of the prostate. In: David G. Bostwick LC, editor. *Urologic Surgical Pathology 3ed*: Elsevier Inc.; 2014. p. 357-360.
2. Epstein JI, Netto GJ. Prostat Biyopsilerinin Yorumu. Epstein JI, editor. Nobel Tıp Kitabevi: LWW; 2016.
3. Deering RE, Bigler SA, King J, et al. Morphometric quantitation of stromal human benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1994;44(1):64-70.
4. Doehring CB, Sanda MG, Partin AW, et al. Histopathologic characterization of hereditary benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1996;48(4):650-653.
5. Parsons JK. Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems. *The Journal of urology*. 2007;178(2):395-401.
6. Leav I, McNeal JE, Ho S-M, et al. α -Methylacyl-CoA racemase (P504S) expression in evolving carcinomas within benign prostatic hyperplasia and in cancers of the transition zone. *Human pathology*. 2003;34(3):228-233.
7. Viglione MP, Potter S, Partin AW, et al. Should the diagnosis of benign prostatic hyperplasia be made on prostate needle biopsy? *Human Pathology*. 2002;33(8):796-800.

8. Hossain D, Meiers I, Qian J, et al. Prostatic stromal hyperplasia with atypia: follow-up study of 18 cases. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2008;132(11):1729-1733.
9. Ayala AG, Ro JY. Prostatic intraepithelial neoplasia: recent advances. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2007;131(8):1257-1266.
10. Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(5):629-633.
11. Bostwick DG, Cheng L. Precursors of prostate cancer. *Histopathology*. 2012;60(1):4-27.
12. Aldaoud N, Hallak A, Abdo N, et al. Interobserver Variability in the Diagnosis of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia in a Tertiary Hospital in Northern Jordan. *Clinical Pathology*. 2020;13:2632010X19898472.
13. Tosoian JJ, Alam R, Ball MW, et al. Managing high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HG PIN) and atypical glands on prostate biopsy. *Nature Reviews Urology*. 2018;15(1):55-66.
14. Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Modern pathology*. 2004;17(3):360-379.
15. Bostwick DG, Ma J. Over diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia: a prospective study of 251 cases. *BJU international*. 2007;100(5):1036-1039.
16. Zhou M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Modern Pathology*. 2018;31(1):71-79.
17. Herawi M, Kahane H, Cavallo C, et al. Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. *The Journal of urology*. 2006;175(1):121-124.
18. Baydar DE. Prostat kanser patolojisi. *Türk Radyoloji Derneği*. 2017;5:370-382.
19. Trabzonlu L, Kulac I, Zheng Q, et al. Molecular pathology of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: challenges and opportunities. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2019;9(4):a030403.
20. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1192-1202.
21. Offermann A, Joerg V, Hupe MC, et al. CDK19 as a diagnostic marker for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Human Pathology*. 2021;117:60-67.
22. GLOBOCAN 2018: International Agency for Research on Cancer; 14.04.2020 (Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>).
23. Taştekin E, Sarıkaş N. Pathology of Prostate Carcinoma. *Türkiye Klinikleri J Urology*. 2014;7(4):23-34.
24. Yencilek F, Koca O, Kuru M. Prostat kanserinde tanı. *Nucl Med Semin*. 2018;4(3):163-173.
25. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *The Prostate*. 2015;75(4):390-398.
26. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(14):2137-2150.
27. Huisman A, Ploeger LS, Dullens H, et al. Discrimination between benign and malignant prostate biopsies using three-dimensional chromatin texture analysis by confocal laser scanning microscopy. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*. 2011;33(5):265-270.
28. Epstein JI. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Human pathology*. 1995;26(2):223-229.
29. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology*. 2012;60(1):59-74.
30. Srigley JR, Delahunt B, Evans AJ. Therapy associated effects in the prostate gland. *Histopathology*. 2012;60(1):153-165.
31. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *The American journal of surgical pathology*. 1999;23(8):918.
32. Bismar TA, Lewis JS, 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. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(4):432-440.
33. Ali TZ, Epstein JI. Perineural involvement by benign prostatic glands on needle biopsy. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1159-1163.
34. Varma M, Lee MW, Tamboli P, et al. Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens: A study of 250 consecutive cases in a routine surgical pathology practice. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2002;126(5):554-561.
35. Thorson P, Vollmer RT, Arcangeli C, et al. Minimal carcinoma in prostate needle biopsy specimens: diagnostic features and radical prostatectomy follow-up. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1998;11(6):543-551.
36. Bostwick DG, Wollan P, Adlakha K. Collagenous micronodules in prostate cancer. A specific but infrequent diagnostic finding. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1995;119(5):444-447.
37. Pacelli A, Lopez-Beltran A, Egan AM, et al. Prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features. *Human pathology*. 1998;29(5):543-546.
38. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP)

- consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-252.
39. Kaleem Z, Swanson PE, Vollmer RT, et al. Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: a study of 202 consecutive completely embedded radical prostatectomy specimens. *American journal of clinical pathology*. 1998;109(6):695-703.
 40. Jensen PE, Gardner Jr WA, Piserchia PV. Prostatic crystalloids: Association with adenocarcinoma. *The Prostate*. 1980;1(1):25-30.
 41. Henneberry JM, Kahane H, Humphrey PA, et al. The significance of intraluminal crystalloids in benign prostatic glands on needle biopsy. *The American journal of surgical pathology*. 1997;21(6):725-728.
 42. Giannulis I, Montironi R, Galluzzi C, et al. Frequency and location of mitoses in prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). *Anticancer research*. 1993;13(6B):2447-2451.
 43. Doğan Gün B, Bektaş S, Bahadır B, et al. Prostat adenokarsinomlarında iğne biyopsileri ve radikal prostatektomi materyallerinin Gleason skoru ve modifiye Gleason skoru açısından karşılaştırılması. *Turkish J Pathol*. 2007;23(1):21-26.
 44. Özdamar Ş, Sarıkaya Ş, Yıldız L, et al. Intraobserver and interobserver reproducibility of WHO and Gleason histologic grading systems in prostatic adenocarcinomas. *International urology and nephrology*. 1996;28(1):73-77.
 45. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50:125-128.
 46. Swanson GP, Trevathan S, Hammonds KA, et al. Gleason score evolution and the effect on prostate cancer outcomes. *American journal of clinical pathology*. 2021;155(5):711-717.
 47. Yeldir N, Yıldız E, DüNDAR G. Gleason score correlation between prostate needle biopsy and radical prostatectomy materials. *trauma (such as transurethral resection, needle biopsy)*. 2019;2:4.
 48. Epstein JI, Lotan T. The lower urinary tract and male genital system. In: Kumar V, Abul K, editors. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. p. 859-990.
 49. Neşe N. Prostate and seminal vesicle. In: Yörüköğlü K, editor. Uropathology. 1 ed. İzmir: Congress Bookshop; 2016. p. 319-473.
 50. Srigley JR, Delahunt B, Samaratunga H, et al. Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation. *Pathology*. 2019;51(5):463-473.
 51. Varma M, Berney D, Oxley J, et al. Gleason score assignment is the sole responsibility of the pathologist. *Histopathology*. 2018;73(1):5-7.
 52. De Nunzio C, Pastore AL, Lombardo R, et al. The new Epstein gleason score classification significantly reduces upgrading in prostate cancer patients. *European journal of surgical oncology*. 2018;44(6):835-839.
 53. Sehn JK. Prostate cancer pathology: recent updates and controversies. *Missouri medicine*. 2018;115(2):151.
 54. Baydar DE, JI E. Gleason Grading System: Modifications and additions to the original scheme. *Turkish J Pathol*. 2009;25(3):59-57.
 55. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, et al. From Gleason Grading System and High-grade Tertiary Patterns to Grade Groups and Integrated Quantitative Gleason Score. *European Urology*. 2017;73(5):684-686.
 56. Epstein JI. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Modern Pathology*. 2018;31(1):47-63.
 57. Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1228-1242.
 58. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *The Journal of urology*. 2010;183(2):433-440.
 59. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, et al. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38(8):e6-e19.

PROSTAT KANSERİNDE TANI VE EVRELEME

Yaşar PAZIR¹

Tanı

Prostat kanseri (PK) genellikle lokal evrede teşhis edilir ve asemptomatiktir. Lokal evrede hastalar nadiren hematüri, hematospermi ve alt üriner sistem semptomları gibi spesifik olmayan semptomlarla başvurabilir. Metastatik hastalığın semptomları arasında kemik ağrısı, hematüri, idrar yapmada güçlük, üriner inkontinans, erektil disfonksiyon, spinal kord basısına bağlı ağrı veya güçsüzlük, kilo kaybı ve anemiye bağlı yorgunluk yer alır.

PK için şüphe uyandıran tipik bulgular, parmakla rektal muayenede (PRM) bir anormallik ve/veya serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyelerinde yüksekliktir ve ek değerlendirme gerektirir. Ancak benign etiyolojiler de bu bulgulara neden olabilir. PK kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konur (1).

Parmakla Rektal Muayene

PRM ile, PK'ye bağlı oluşabilecek nodüller, endurasyon veya asimetri tespit edilebilir.

Çoğu PK prostatın periferik zonunda gelişir. Vakaların %18'inde PK, PSA düzeyinden bağımsız, sadece şüpheli PRM bulgusu ile saptanır (1). Serum PSA düzeyi 2 ng/ml'nin altında olan erkeklerde şüpheli PRM'nin, pozitif prediktif değeri (PPV) %5-30'dur (2). Ayrıca, anormal bir PRM, daha yüksek bir International Society of Urological Pathology (ISUP) grade ihtimali ile ilişkilidir (3, 4).

PSA

PSA testi, genellikle tarama amacıyla bazen de semptomların değerlendirilmesinin bir parçası olarak yapılır. PSA, sadece prostat hücreleri tarafından üretilmesi nedeniyle prostat bezi için spesifiktir. Ancak, maligniteye özgü değildir ve bazı benign durumlarda da (prostatit, perineal travma, benign prostat hiperplazisi) yüksek saptanabilir. Daha yüksek PSA düzeyleri, daha yüksek PK ihtimali ile ilişkilidir. Bununla birlikte, kanserin varlığını doğru olarak belirleyen spesifik bir kestirim değeri yoktur. Ayrıca normal aralıkta bir PSA sonu-

¹ Uzm. Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, yypazir@hotmail.com

Kaynaklar

1. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365-374.
2. Carvalhal 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(3):835-839.
3. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007;70(6):1117-1120.
4. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008;54(3):581-588.
5. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239-2246.
6. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 1992;267(16):2215-2220.
7. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 1993;71(6):2031-2040.
8. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998;279(19):1542-1547.
9. Nicholson A, Mahon J, Boland A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGEN-SA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015;19(87):i-xxxi, 1-191.
10. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol*. 2016;70(5):740-748.
11. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005;310(5748):644-648.
12. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol*. 2016;70(1):45-53.
13. Donovan MJ, Noerholm M, Bentink S, et al. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2015;18(4):370-375.
14. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol*. 2016;2(7):882-889.
15. Kretschmer A, Tilki D. Biomarkers in prostate cancer - Current clinical utility and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:180-193.
16. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*. 2012;110(7):942-948.
17. Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):100-109.
18. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013;23(7):2019-2029.
19. Borofsky S, George AK, Gaur S, et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology*. 2018;286(1):186-195.
20. Johnson DC, Raman SS, Mirak SA, et al. Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol*. 2019;75(5):712-720.
21. Barkovich EJ, Shankar PR, Westphalen AC. A Systematic Review of the Existing Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSv2) Literature and Subset Meta-Analysis of PI-RADSv2 Categories Stratified by Gleason Scores. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;212(4):847-854.
22. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016;69(1):16-40.
23. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019;76(3):340-351.
24. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD012663.
25. Dell'Oglio P, Stabile A, Dias BH, et al. Impact of multiparametric MRI and MRI-targeted biopsy on pre-therapeutic risk assessment in prostate cancer patients candidate for radical prostatectomy. *World J Urol*. 2019;37(2):221-234.
26. Woo S, Han S, Kim TH, et al. Prognostic Value of Pretreatment MRI in Patients With Prostate Cancer Treated With Radiation Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(3):597-604.
27. Faiena I, Salmasi A, Mendhiratta N, et al. PI-RADS Version 2 Category on 3 Tesla Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging Predicts Oncologic Outcomes in Gleason 3 + 4 Prostate Cancer on Biopsy. *J Urol*. 2019;201(1):91-97.
28. Houlahan KE, Salmasi A, Sadun TY, et al. Molecular Hallmarks of Multiparametric Magnetic Resonan-

- ce Imaging Visibility in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;76(1):18-23.
29. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA.* 2003;289(20):2695-2700.
 30. Stephan C, Klaas M, Muller C, et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem.* 2006;52(1):59-64.
 31. Eggner SE, Large MC, Gerber GS, et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int.* 2013;112(7):925-929.
 32. Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol.* 2006;19(12):1528-1535.
 33. Ericson KJ, Wenger HC, Rosen AM, et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol.* 2017;24(2):8714-8720.
 34. Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol.* 2006;50(3):498-505.
 35. Moran BJ, Bracciorforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol.* 2006;176(4 Pt 1):1376-1381; discussion 1381.
 36. Nakai Y, Tanaka N, Anai S, et al. Transperineal template-guided saturation biopsy aimed at sampling one core for each milliliter of prostate volume: 103 cases requiring repeat prostate biopsy. *BMC Urol.* 2017;17(1):28.
 37. Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S, et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol.* 2017;35(8):1199-1203.
 38. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, et al. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol.* 2018;73(4):560-569.
 39. Smith JA, Jr., Scardino PT, Resnick MI, et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol.* 1997;157(3):902-906.
 40. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70(2):233-245.
 41. Wang L, Mullerad M, Chen HN, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology.* 2004;232(1):133-139.
 42. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, et al. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2000;164(3 Pt 1):759-763.
 43. Engelbrecht MR, Jager GJ, Severens JL. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Eur Urol.* 2001;40(3):300-307.
 44. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(25):2491-2499.
 45. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008;63(4):387-395.
 46. Flanigan RC, McKay TC, Olson M, et al. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology.* 1996;48(3):428-432.
 47. Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV, et al. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology.* 1999;53(2):367-371.
 48. Spevack L, Killion LT, West JC, Jr., et al. Predicting the patient at low risk for lymph node metastasis with localized prostate cancer: an analysis of four statistical models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34(3):543-547.
 49. Kiss B, Thoeny HC, Studer UE. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. *Urology.* 2016;96:1-7.
 50. Thoeny HC, Froehlich JM, Triantafyllou M, et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 2014;273(1):125-135.
 51. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012;61(3):480-487.
 52. von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2014;35(3):221-230.
 53. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020;77(4):403-417.
 54. Shen G, Deng H, Hu S, et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2014;43(11):1503-1513.
 55. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently

- available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol.* 2010;57(4):551-558.
56. Tateishi U, Morita S, Taguri M, et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med.* 2010;24(7):523-531.
 57. Evangelista L, Bertoldo F, Boccardo F, et al. Diagnostic imaging to detect and evaluate response to therapy in bone metastases from prostate cancer: current modalities and new horizons. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(8):1546-1562.
 58. Zacho HD, Jochumsen MR, Langkilde NC, et al. No Added Value of (18)F-Sodium Fluoride PET/CT for the Detection of Bone Metastases in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer with Normal Bone Scintigraphy. *J Nucl Med.* 2019;60(12):1713-1716.
 59. Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal Radiol.* 2010;39(4):333-343.
 60. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol.* 2012;62(1):68-75.
 61. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified “all-in-one” imaging approach? *Prostate.* 2014;74(5):469-477.
 62. Corfield J, Perera M, Bolton D, et al. (68)Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol.* 2018;36(4):519-527.
 63. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020;395(10231):1208-1216.
 64. Cornford P, Grummet J, Fanti S, et al. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Scans Before Curative Treatment: Ready for Prime Time? *Eur Urol.* 2020;78(3):e125-e128.
 65. Hicks RJ, Murphy DG, Williams SG. Seduction by Sensitivity: Reality, Illusion, or Delusion? The Challenge of Assessing Outcomes after PSMA Imaging Selection of Patients for Treatment. *J Nucl Med.* 2017;58(12):1969-1971.

LOKALİZE PROSTAT KANSERİNE YAKLAŞIM

Enis Mert YORULMAZ¹

Dünya genelinde erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanser prostat kanseridir. 2020 yılında dünya çapında tahmini 1,4 milyon erkek prostat kanseri tanısı almıştır (1). Prostat kanserinde çevre yapılara (mesane, rektum, seminal veziküller) lokal invazyon görülür. En sık metastaz ise hematogen yolla kemiğe; lenfatik yolla ise paraaortik ve pelvik lenf nodlarına olur. Olağandışı patoloji ve kötü prognoz ile ilişkilendirilen ve nadir görülen metastaz alanları ise karaciğer, akciğer ve diğer organlara olan visseral metastazlardır (2).

Prostat kanserinde tedavi planını oluşturmada ilk basamak değerlendirme evrelemesidir. Lokal evrelemede organa sınırlı hastalık (T1-T2) ile ekstraprostatik hastalığın (T3-T4) ayrımı iyi yapılmalıdır.

Klinik uygulamada prostat kanseri en uygun şekilde şu şekilde sınıflandırılır (2):

Lokalize prostat kanseri (T1/2/ erken T3, N0, M0)

Lokal olarak ilerlemiş prostat kanseri (yerleşik T3 veya T4, N0/1, M0)

Metastatik kanser (M1 hastalığı)

Lokalize prostat kanseri genellikle yavaş ilerleme eğilimindedir. Yapılan çalışmalara göre düşük dereceli tümörleri olan erkekler nadiren prostat kanserinden ölürlür.

Öte yandan, yüksek dereceli hastalığı olan erkeklerin, radikal tedavi olmaksızın on yıl içinde prostat kanserinden ölme olasılığı daha fazla olarak bulunmuştur (2). Sonuç olarak lokalize prostat kanserinde tedavi edilmediğinde genellikle iyi bir prognoz ile ilişkili olduğunun hastalara anlatılması mümkün olmayabilir. Prostat kanseri, kansere bağlı ölümlerin yaygın bir nedeni olduğundan hastalarda kendilerini ne beklediği ile ilgili kaygı vardır (3).

Prostat kanserinde uygulanan tedavilerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceği riski nedeni ile lokalize prostat kanserinin

¹ Op., Dr., Bitlis Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, enismertyorulmaz@yahoo.com

yon uygulanmasına izin vermesinden dolayı çevre organlara daha az toksisite ile EBRT uygulaması için tercih edilen yöntemdir. Radyoterapinin yan etkileri gastrointestinal toksisite, genitoüriner toksisite ve sekonder malignitedir. Akut proktit ve sistit genellikle tedavi tamamlandıktan sonra düzelir. Androjen yoksunluğu tedavisi, orta ve yüksek riskli prostat kanserinde yaygın olarak EBRT'ye ek olarak kullanılır. Lokalize prostat kanserinde bu genellikle kısa sürelidir (6 ay). Yüksek riskli hastalarda, özellikle erken T3 yayılımının olabileceği durumlarda, ADT 3 yıla kadar uzayabilir (10–12).

Brakiterapi

Brakiterapi; transrektal ultrasonografi eşliğinde çevre dokular korunarak direkt prostat içine bazen de çevre dokuya radyoaktif maddeler yerleştirilerek tümöre yüksek doz verilmesine dayanan bir tedavi yöntemidir. Düşük riskli ve düşük hacimli orta riskli lokalize prostat kanserinde birincil tedavi için kullanılır. Brakiterapi genellikle üriner retansiyon, inkontinans ve transüretal prostat rezeksiyonu (TURP) gereksinimi gibi üriner yan etkilere neden olur. Ayrıca hastaların %40 kadarında erektil disfonksiyona neden olur (13,14).

Acil Odak Tedavileri

Prostat kanserinde uygulanan radikal tedaviler yaşam kalitesinde önemli ölçüde azalmaya neden olur. Bu sonuçlar hekimleri yeni tedavi modaliteleri arayışına itmiştir. Prostat görüntülemesinde artan yenilikler, fokal lazer ablasyonu, yüksek yoğunluklu fokal ultrason (HIFU), geri dönüşümsüz elektroporasyon (IRE), fotodinamik terapi (VTP) ve fokal kriyoterapi gibi fokal tedavilerin hızla ortaya çıkmasına olanak sağlamıştır. Bunlar, tedavinin yan etkilerini azaltırken tümör

kontrolünü sağlamak amacıyla prostattaki baskın tümörü çıkarmak için kullanılır. Henüz bu tedavilere yönelik çalışmalar kısa ve orta vadeli izleme sınırlıdır. Çok daha düşük yüksek dereceli komplikasyon oranına sahip görünüyorlar. Şu anda, sonuçlar yaşam kalitesini koruma perspektifinden görüldüğü için umut verici olduğundan, yalnızca klinik bir araştırmanın parçası olarak sunulmalıdır (15).

Kaynaklar

1. Culp MBB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* 2020;77:38–52. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2019.08.005>.
2. Sailer VW, Perner S, Wild P, Köllermann J. Localized Prostate Cancer. *Pathologie* 2022;42:603–16. <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00997-8>.
3. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095–101. <https://doi.org/10.1001/JAMA.293.17.2095>.
4. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, vd. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71:618–29. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>.
5. Brundage MD, Sydes MR, Parulekar WR, Warde P, Cowan R, Bezjak A, vd. Impact of Radiotherapy When Added to Androgen-Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Quality-of-Life Outcomes From the NCIC CTG PR3/MRC PR07 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2015;33:2151–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.8724>.
6. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, vd. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71:618–29. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2016.08.003>.
7. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, vd. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1606220>.
8. Vernooij RWM, Lancee M, Cleves A, Dahm P, Bangma CH, Aben KKH. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. *Cochrane database Syst Rev* 2020;6. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006590.PUB3>.

9. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane database Syst Rev* 2017;9. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009625>. PUB2.
10. Ziehr DR, Chen MH, Zhang D, Braccioforte MH, Moran BJ, Mahal BA, vd. Association of androgen-deprivation therapy with excess cardiac-specific mortality in men with prostate cancer. *BJU Int* 2015;116:358–65. <https://doi.org/10.1111/BJU.12905>.
11. Hickey BE, James ML, Daly T, Soh FY, Jeffery M. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane database Syst Rev* 2019;9. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011462>. PUB2.
12. Weg ES, Pei X, Kollmeier MA, McBride SM, Zelefsky MJ. Dose-Escalated Intensity Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer: 15-Year Outcomes Data. *Adv Radiat Oncol* 2019;4:492–9. <https://doi.org/10.1016/J.ADRO.2019.03.012>.
13. Dutta SW, Alonso CE, Libby B, Showalter TN. Prostate cancer high dose-rate brachytherapy: review of evidence and current perspectives. *Expert Rev Med Devices* 2018;15:71–9. <https://doi.org/10.1080/1743440.2018.1419058>.
14. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, Showalter TN, Hoskin PJ, Yoshioka Y, vd. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2017;14:415–39. <https://doi.org/10.1038/NRUROL.2017.76>.
15. Ahdoot M, Lebastchi AH, Turkbey B, Wood B, Pinto PA. Contemporary treatments in prostate cancer focal therapy. *Curr Opin Oncol* 2019;31:200–6. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000515>.

PROSTAT KANSERİNDE AKTİF İZLEM

Utku CAN¹

Giriş

İlk olarak 2002’de tanımlanan aktif izlem (Aİ) (1), prostat spesifik antijen (PSA) ile prostat kanseri(PCa) seyrinin dikkatli bir şekilde izlenmesini ve progresyon saptanması durumunda küratif tedavi vermek amacıyla düzenli biyopsi yapılmasını içeren konservatif bir yönetim stratejisidir. Aİ, uygun düşük riskli prostat kanseri olan hastalar için birincil tedavi seçeneği olarak giderek daha fazla kabul görmeye başlamıştır ve şimdi dünya çapında büyüyen bir klinik kılavuzlar topluluğu tarafından önerilmektedir (2). 2017 AUA/ASTRO/SUO Kılavuzu, Aİ’i çok düşük riskli lokalize prostat kanseri için en uygun, düşük riskli lokalize prostat kanseri hastalarının çoğu içinse tercih edilen yaklaşım modeli olarak önermektedir (3). ‘U.S. Cancer of Prostate Strategic Urologic Research Endeavour registry’, 1990’dan 2009’a kadar Aİ uygulanımını yaklaşık %10 olarak belgelemiş olsa da, 2010 ve 2013 yılları arasında Aİ’in

seçiminde ciddi bir artış olduğunu göstermiştir (4). İsveç, düşük riskli prostat kanserli erkekler arasında çok yüksek katılım (%74) ve çok düşük riskli prostat kanserli erkeklerde neredeyse tam katılım (%91) ile en yüksek Aİ oranlarını bildirmektedir (5).

Bekle gör (BG), semptomatik ilerlemenin gelişmesi üzerine hastalara tedavi edici olmayan androjen deprivasyon tedavisinin uygulanmasını gerektirirken; Aİ, hastalığın ilerleme belirtileri üzerine iyileştirici tedavi verilmesini gerektirir. İki yönetim stratejisinin amaçları ve her iki kolda takip edilen hastalar farklıdır. Bekle gör takibindeki erkekler genellikle yaşlıdır, tedaviye uygun değildir ya da yaşam beklentileri düşüktür; oysa Aİ altındaki erkekler cerrahi veya radyasyona uygundur, ancak kesin tedavi, küratif tedaviden kaynaklanan inkontinans ve erektil disfonksiyon gibi yan etkilerden kaçınmak için hastalığın ilerlemesine dair kanıt bulunana kadar ertelenir (6).

¹ Uzm. Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, utkucan99@yahoo.com

kinetiği ile önerilen aktif tedaviyi içeriyordu. Daha da önemlisi ilk ya da takip biopsilerine mpMRI eşlik etmiyordu. Dolayısıyla bu çalışma modern bir Aİ programı ile yapılmadığından göz ardı edilebilir.

Yeni bir Aİ protokolü başlatılırken, Batı ülkeleri ve diğer bölgelerdeki popülasyon arasında prostat kanserinde iyi kabul edilen klinikopatolojik farklılıklar göz önüne alındığında, iyi tanımlanmış mevcut protokollerin bu diğer popülasyonlar için geçerli olabileceğini belirtmek gerekir.

Sonuç

Aİ, 10 yılda kansere özgü sağkalımı tehlikeye atmadan düşük riskli PCa'lı hastalarda aşırı tedaviyi azaltıyor gibi görünmektedir. Bu nedenle Aİ, farklı definitif tedavi türlerine özgü yan etkilerden kaçınmak isteyen uygun hastalar için bir seçenektir. Ancak Aİ için dahil etme kriterleri ve Aİ hastalarını izlemenin en uygun yöntemi henüz standardize edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: Watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *Journal of Urology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2002;167(4 I): 1664–1669. doi:10.1016/S0022-5347(05)65174-9
2. Bruinsma SM, Bangma CH, Carroll PR, et al. Active surveillance for prostate cancer: A narrative review of clinical guidelines. *Nature Reviews Urology*. Nature Publishing Group; 2016;13(3): 151–167. doi:10.1038/NRUROL.2015.313
3. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *Journal of Urology*. Elsevier Inc.; 2018;199(3): 683–690. doi:10.1016/J.JURO.2017.11.095
4. Cooperberg MR, Carroll PR. Trends in Management for Patients With Localized Prostate Cancer, 1990–2013. *JAMA*. JAMA; 2015;314(1): 80–82. doi:10.1001/JAMA.2015.6036
5. Loeb S, Folkvaljon Y, Curnyn C, et al. Uptake of Active Surveillance for Very-Low-Risk Prostate Cancer in Sweden. *JAMA oncology*. JAMA Oncol; 2017;3(10): 1393–1398. doi:10.1001/JAMAONCOL.2016.3600
6. Romero-Otero J, García-Gómez B, Duarte-Ojeda JM, et al. Active surveillance for prostate cancer. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. Int J Urol; 2016;23(3): 211–218. doi:10.1111/IJU.13016
7. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *European Urology*. Elsevier; 2020;77(6): 713–724. doi:10.1016/J.EURURO.2020.02.009
8. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*. JAMA; 2005;293(17): 2095–2101. doi:10.1001/JAMA.293.17.2095
9. Rubio-Briones J, Pastor Navarro B, Esteban Escaño LM, et al. Update and optimization of active surveillance in prostate cancer in 2021. *Actas urológicas españolas*. Actas Urol Esp (Engl Ed); 2021;45(1): 1–7. doi:10.1016/J.ACURO.2020.09.002
10. Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *European urology*. Eur Urol; 2013;63(4): 597–603. doi:10.1016/J.EURURO.2012.11.005
11. Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. J Clin Oncol; 2010;28(17): 2810–2816. doi:10.1200/JCO.2009.25.7311
12. Corcoran NM, Casey RG, Hong MKH, et al. The ability of prostate-specific antigen (PSA) density to predict an upgrade in Gleason score between initial prostate biopsy and prostatectomy diminishes with increasing tumour grade due to reduced PSA secretion per unit tumour volume. *BJU international*. BJU Int; 2012;110(1): 36–42. doi:10.1111/J.1464-410X.2011.10681.X
13. Van Hemelrijck M, Ji X, Kattan MW, et al. Reasons for Discontinuing Active Surveillance: Assessment of 21 Centres in 12 Countries in the Movember GAP3 Consortium. *European urology*. Eur Urol; 2019;75(3): 523–531. doi:10.1016/J.EURURO.2018.10.025
14. Porter LH, Lawrence MG, Ilic D, et al. Systematic Review Links the Prevalence of Intraductal Carcinoma of the Prostate to Prostate Cancer Risk Categories. *European urology*. Eur Urol; 2017;72(4): 492–495. doi:10.1016/J.EURURO.2017.03.013
15. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. N Engl J Med; 2016;375(15): 1415–1424. doi:10.1056/NEJMOA1606220

16. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *European urology*. Eur Urol; 2015;68(2): 186–193. doi:10.1016/J.EU-URO.2014.10.022
17. Borque-Fernando Á, Rubio-Briones J, Esteban LM, et al. Role of the 4Kscore test as a predictor of reclassification in prostate cancer active surveillance. *Prostate cancer and prostatic diseases*. Prostate Cancer Prostatic Dis; 2019;22(1): 84–90. doi:10.1038/S41391-018-0074-5
18. Eggener SE, Rumble RB, Armstrong AJ, et al. Molecular Biomarkers in Localized Prostate Cancer: ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. J Clin Oncol; 2020;38(13): 1474–1494. doi:10.1200/JCO.19.02768
19. Rubio-Briones J, Iborra I, Ramírez M, et al. Información obligatoria que debe conocer un paciente con cáncer de próstata candidato a vigilancia activa. *Actas Urológicas Españolas*. Elsevier; 2014;38(9): 559–565. doi:10.1016/J.ACURO.2014.02.007
20. Bruinsma SM, Zhang L, Roobol MJ, et al. The Movember Foundation's GAP3 cohort: a profile of the largest global prostate cancer active surveillance database to date. *BJU International*. John Wiley & Sons, Ltd; 2018;121(5): 737–744. doi:10.1111/BJU.14106
21. Mahran A, Turk A, Buzzy C, et al. Younger Men With Prostate Cancer Have Lower Risk of Upgrading While on Active Surveillance: A Meta-analysis and Systematic Review of the Literature. *Urology*. Elsevier; 2018;121: 11–18. doi:10.1016/J.UROLOGY.2018.06.048
22. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, et al. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *European Urology*. 2013;63(1): 101–107. doi:10.1016/J.EURURO.2012.08.066
23. Yamamoto T, Musunuru B, Vesprini D, et al. Metastatic Prostate Cancer in Men Initially Treated with Active Surveillance. *The Journal of Urology*. Wolters Kluwer/Philadelphia, PA; 2016;195(5): 1409–1414. doi:10.1016/J.JURO.2015.11.075
24. Masic S, Cowan JE, Washington SL, et al. Effects of Initial Gleason Grade on Outcomes during Active Surveillance for Prostate Cancer. *European Urology Oncology*. Elsevier B.V.; 2018;1(5): 386–394. doi:10.1016/J.EUO.2018.04.018
25. Wirth MP, Froehner M, Wong L-M, et al. A Negative Confirmatory Biopsy Among Men on Active Surveillance for Prostate Cancer Does Not Protect Them from Histologic Grade Progression. 2014; 414–415. doi:10.1016/j.eururo.2013.04.038
26. Loblaw A, Zhang L, Lam A, et al. Comparing Prostate Specific Antigen Triggers for Intervention in Men With Stable Prostate Cancer on Active Surveillance. *The Journal of Urology*. Wolters Kluwer/Philadelphia, PA; 2010;184(5): 1942–1946. doi:10.1016/J.JURO.2010.06.101
27. Stavrinides V, Giganti F, Trock B, et al. Five-year Outcomes of Magnetic Resonance Imaging-based Active Surveillance for Prostate Cancer: A Large Cohort Study. *European urology*. Eur Urol; 2020;78(3): 443–451. doi:10.1016/J.EURURO.2020.03.035
28. Chen RC, Bryan Rumble R, Andrew Loblaw D, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer (Cancer Care Ontario guideline): American society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2016;34(18): 2182–2190. doi:10.1200/JCO.2015.65.7759
29. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS); 2016;375(15): 1425–1437. doi:10.1056/NEJMOA1606221
30. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2015;33(3): 272–277. doi:10.1200/JCO.2014.55.1192

AÇIK, LAPAROSKOPIK VE ROBOTİK RADİKAL PROSTATEKTOMİ YÖNTEMLERİ

Alper COŞKUN¹

Prostat kanseri(Pca) erkeklerde en sık görülen ikinci kanser olup dünyada yaygınlığı bölgelere göre değişmektedir. (1) Özellikle İskandinav ülkelerinde Pca tanısının daha sık görüldüğü, Çin ve Japonya gibi ülkelerde insidansının ve mortalitesinin çok daha düşük olduğu görülmüştür. 1990'lı yıllardan itibaren PSA'nın sık kullanımına girmesi ile beraber Pca insidansı belirgin artış göstermiştir.(2) Bu bölümde radikal prostatektomi cerrahi yöntemleri işlenecektir.

Günümüzde prostat kanserinin cerrahi tedavisinde radikal prostatektomi, kür sağlanabilirliği ile organa sınırlı hastalıkta, 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan ve tedavi gerektirecek kadar uzun yaşayacak bir hastada ideal bir yöntemdir.(1) İlk olarak 1904 yılında Dr. Hugh H. Young radikal perineal prostatektomi tanımlamıştır.(3) 1947 yılında Millin tarafından retropubik yöntem gündeme gelmiştir.(4) 1982 yılında ise Walsh dorsal ven kompleksini ve ilk sinir koruyucu radikal prostatektomi tanımlamıştır.(5)

Radikal prostatektominin önem sırasına göre üç temel amacı olduğu söylenebilir;

- kanser kontrolü
- inkontinansı engellemek
- cinsel fonksiyonların korunması.

Açık Radikal Prostatektomi

1. Radikal Retropubik Prostatektomi: Üretra ile mesane arasındaki tüm prostat dokusunun kapsülü intakt olarak seminal veziküller ile birlikte negatif cerrahi sınır elde edilecek şekilde eksize edilmesi ve vezikoüretal anastomoz işlemidir. Radikal prostatektomide en sık kullanılan ve en eski metotlardan biridir.(6) Hasta risk durumuna göre operasyona bilateral pelvik lenfadenektomi eklenebilir.

Anatomi: Prostat ana arteriyel dolaşımı inferior vezikal arter'den köken alır ve pudentalis interna ve rektalis media dallarını vererek derin dorsal vene boşalır. (santorini ven pleksusu) Prostat, denonvillier fasyası,

¹ Op. Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, dr.alper05@gmail.com

Onkolojik takibine göre laparoskopik yöntemdekine benzer şekilde nörovasküler bundle korunur. Prostatın lateral pediküllerine klips konulur. Bu aşamada koter kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Daha önceden bağlanmış olan dorsal ven kesilir ve üretraya ulaşılır. Üretra kesilerek sonda veya metal buji görülür. Ardından prostat çıkartılır.

Daha önceden de bahsedildiği üzere onkolojik takibine göre prostatektomi öncesi veya sonrasında lenfadenektomi işlemi gerçekleştirilir ve ardından üretrovezikal anastomoz yapılır. Genelde klasik yaklaşımda olduğu gibi 2 hafta kadar sonda tutulur.

Kaynaklar

1. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E et al. EA-U-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021;79(2):243-262. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.042
2. AJ Wein, LR Kavoussi, AC Novick et al. Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print, 4-volume set.
3. Jewett HJ. Radical perineal prostatectomy fo rcarcinoma: an analysis of cases at Johns Hopkins Hospital, 1904-1954. *J AmMedAssoc.* 1954 13;156(11):1039-1041. doi: 10.1001/jama.1954.02950110001001
4. Heinzer H, Graefen M, Noldus et al. Early complication of anatomical radical retropubic prostatectomy: lessons from a single-center experience. *Urol Int.* 1997;59(1):30-33. doi: 10.1159/000283013
5. Eggleston JC, Walsh PC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: pathological findings in the first 100 cases. *J Urol.* 1985;134(6):1146-1148. doi: 10.1016/s0022-5347(17)47661-0
6. H Lepor. Radical retropubic prostatectomy *UrolClin North Am.* 2001 ;28(3):509-519, viii. doi: 10.1016/s0094-0143(05)70159-2
7. Young HH: The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. *Johns Hopkins HospBull* 1905; 16:315-321.
8. Polascik TJ, Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy: the influence of accessory pudendal arteries on there covery of sexual function. *J Urol.* 1995;154(1):150-152. doi: 10.1016/s0022-5347(01)67252-67255
9. Bishoff JT, Motley G, Optenberg SA et al. Incidence of fecal and urinary incontinence following radical perineal and retropubic prostatectomy in a national population. *The Journal of Urology.* 1998; 160(2):454-458
10. Sullivan LD, Weir MJ, Kinahan JF et al. A comparison of the relative merits of radical perineal and radical retropubic prostatectomy. *BJU Int.* 2000 Jan;85(1):95-100. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00405.x
11. Pasticier G, Rietbergen JB, Guillonneau B et al: Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in men. *EurUrol.* 2001; 40: 70-74.

PROSTAT KANSERİNDE CERRAHİ SONRASI GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLARA YAKLAŞIM

Mehmet İkbal İPEK¹

Giriş

Prostat kanseri (PK) cerrahisinde amaç, kanserin tam eradikasyonu ile birlikte pelvik dokularda mümkün oldukça minimal hasara sebep olmaktır. Bu amaçla radikal prostatektomi (RP) prosedürü olarak, prostat dokusu kapsülü ile birlikte seminal vezikülleri de içerecek şekilde vücut dışına alınır ve mesane ile üretra anastomozu sağlanır. Günümüzde RP operasyonu açık cerrahi (retropubik ve perineal), laparoskopik ve robot yardımlı laparoskopik olarak yapılabilmektedir. Tüm RP prosedürlerindeki ana hedef kanserin tedavisidir. Bununla birlikte üriner kontinansın

devamı ve erektil fonksiyonun korunması da elde edilmesi istenen diğer sonuçlardır (1).

Bianco ve ark. 2005 yılında kanser kontrolü, kontinans ve potens sonuçlarını 'trifecta' olarak adlandırarak cerrahiden beklentileri ifade etmişlerdir (2). Günümüzde ise minimal invaziv cerrahinin giderek yaygınlaşması ve robotik teknolojinin kullanılması ile birlikte 'trifecta'ya ek olarak postoperatif komplikasyonlar ve negatif cerrahi sınır kriterlerinin de eklendiği 'pentafecta' sonuçlarının hastaların beklentilerini karşılamakta daha gerçekçi olacağı savunulmuştur (3). Bu bağlamda RP ilişkili komplikasyonları intraoperatif, perioperatif ve uzun dönem komplikasyonlar olarak inceleyebiliriz (Tablo 1).

¹ Uzm. Dr., Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, drmehmetikbal@gmail.com

Sonuç

PK, erkeklerde cilt kanseri dışında en sık görülen malignitedir. Lokalize prostat kanserinin altın standart tedavi yöntemi RP'dir. RP prosedürleri zaman içerisinde, teknolojik gelişmelere ve cerrahiden beklentilere paralel olarak değişikliklere uğramıştır. Açık radikal prostatektomi (perineal, retropubik) prosedürlerine zaman içerisinde laparoskopik cerrahi eklenmiştir. Günümüzde üç boyutlu görüntüleme sistemleri kullanılarak yapılan laparoskopiler, klasik laparoskopi avantajlarına ilave olarak, derinlik hissi de sağlayarak ciddi görsel kalite sunmaktadır. Ardından robotik teknolojinin tıp alanında kullanılmasına başlanmasıyla beraber RYRP prosedürleri ortaya çıkmıştır.

PK taramasında prostat spesifik antijeninin (PSA) kullanılmaya başlanmasının ardından daha erken evre ve daha genç yaşta PK tanısı konmaya başlanmıştır. Bu durum PK'nin gereksiz tedavisi (over treatment) tartışmalarını beraberinde getirmekle birlikte, tedavi edilecek hastaların, tedaviden beklentilerinin artmasına sebep olmuştur.

PK cerrahisinde kullanılan teknolojilerin gelişmesi, cerrahların bu teknolojileri kullanma deneyiminin artması, hastalarda oluşan tedavilerden yüksek beklentiler beraber değerlendirildiğinde, eskiden kabul edilebilir düzeyde tarif edilen komplikasyonların günümüzde en aza indirilmeye başlandığı görülmektedir. Özellikle intraoperatif ve postoperatif komplikasyonların görülme sıklığı, laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda ciddi anlamda düşmüştür. Bu düşüş radikal prostatektomi sonrası görülebilen fonksiyonel komplikasyonlara henüz yeterince yansımamıştır. Ancak ilerleyen dönemlerde, yeni teknolojiler ve prosedürler sayesinde bu komplikasyonların görülme sıklığının da dramatik olarak azalması şaşırtıcı olmayacaktır.

Kaynaklar

1. Fode M, Jensen CFS, Østergren PB. Standardized reporting for sexual function following prostate cancer treatment. *Int J Impot Res.* 2020;32(5):549-550.
2. Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology.* 2005;66(5 Suppl):83-94.
3. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2011;59(5):702-707.
4. Basiri A, de la Rosette JJ, Tabatabaei S, et al. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol.* 2018;36(4):609-621.
5. Rainwater LM, Segura JW. Technical consideration in radical retropubic prostatectomy: blood loss after ligation of dorsal venous complex. *J Urol.* 1990;143(6):1163-1165.
6. Antonelli A, Palumbo C, Vecchia A, et al. Standard vs delayed ligation of the dorsal vascular complex during robot-assisted radical prostatectomy: results from a randomized controlled trial. *J Robot Surg.* 2019;13(2):253-260.
7. Wu SD, Meeks JJ, Cashy J, et al. Suture versus staple ligation of the dorsal venous complex during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int.* 2010;106(3):385-390.
8. Hirasawa Y, Ohno Y, Nakashima J, et al. Impact of a preoperatively estimated prostate volume using transrectal ultrasonography on surgical and oncological outcomes in a single surgeon's experience with robot-assisted radical prostatectomy. *Surg Endosc.* 2016;30(9):3702-3708.
9. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, et al. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. *J Urol.* 2001;166(6):2101-2108.
10. Barashi NS, Pearce SM, Cohen AJ, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes for Rectal Injury During Radical Prostatectomy: A Population-based Study. *Eur Urol Oncol.* 2018;1(6):501-506.
11. Mandel P, Linnemannstöns A, Chun F, et al. Incidence, Risk Factors, Management, and Complications of Rectal Injuries During Radical Prostatectomy. *Eur Urol Focus.* 2018;4(4):554-557.
12. Canda AE, Tilki D, Mottrie A. Rectal Injury During Radical Prostatectomy: Focus on Robotic Surgery. *Eur Urol Oncol.* 2018;1(6):507-509.
13. Jhaveri JK, Penna FJ, Diaz-Insua M, et al. Ureteral injuries sustained during robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol.* 2014;28(3):318-324.
14. Teber D, Gözen AS, Cresswell J, et al. Prevention and management of ureteral injuries occurring during laparoscopic radical prostatectomy: the Heilbronn experience and a review of the literature. *World J Urol.* 2009;27(5):613-618.

15. Yıkılmaz TN, Öztürk E, Hamidi N, et al. Management of obturator nevre injury during pelvic lymph node dissection. *Turk J Urol.* 2019;45(Supp. 1):S26-s29.
16. Patel HD, Faisal FA, Trock BJ, et al. Effect of Pharmacologic Prophylaxis on Venous Thromboembolism After Radical Prostatectomy: The PREVENTER Randomized Clinical Trial. *Eur Urol.* 2020;78(3):360-368.
17. Shekarriz B, Upadhyay J, Wood DP. Intraoperative, perioperative, and long-term complications of radical prostatectomy. *The Urologic clinics of North America.* 2001;28(3):639-653.
18. Fujisaki A, Takayama T, Yamazaki M, et al. Postoperative Hemorrhagic Shock 7 Days After Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Journal of endourology case reports.* 2020;6(4):448-450.
19. Beckley I, Patterson B, Hamaday M, et al. Case report: delayed hemorrhage from an accessory internal pudendal artery pseudoaneurysm after robotic radical prostatectomy: successful management with ct angiography and embolization. *J Endourol.* 2007;21(8):923-925.
20. Kakutani S, Takeshima Y, Yamada Y, et al. Clinical significance and risk factors of urethrovesical anastomotic urinary leakage following robot-assisted radical prostatectomy: a multi-institutional study. *BMC urology.* 2021;21(1):75.
21. Tyritzis SI, Katafigiotis I, Constantinides CA. All you need to know about urethrovesical anastomotic urinary leakage following radical prostatectomy. *J Urol.* 2012;188(2):369-376.
22. Tsaour I, Thomas C. Risk factors, complications and management of lymphocele formation after radical prostatectomy: A mini-review. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association.* 2019;26(7):711-716.
23. Shinci M, Horiguchi A, Ojima K, et al. Deep lateral transurethral incision for vesicourethral anastomotic stenosis after radical prostatectomy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association.* 2021;28(11):1120-1126.
24. Mann JA, Silverman J, Westenberg A. Intralesional steroid injection combined with bladder neck incision is efficacious in the treatment of recurrent bladder neck contracture. *Lower urinary tract symptoms.* 2021;13(1):64-68.
25. Mata L, Azevedo C. Prevalence and severity levels of post-radical prostatectomy incontinence: different assessment instruments. 2021;74(2):e20200692.
26. Rahnama'i MS, Marcelissen T, Geavlete B, et al. Current Management of Post-radical Prostatectomy Urinary Incontinence. *Frontiers in surgery.* 2021;8:647656.
27. Fourmarier M, de la Taille A, Azzouzi A, et al. Management of male urinary incontinence after radical prostatectomy (CTMH AFU 2006-4/5): Place of intraurethral macroplastique injection, artificial urinary sphincter and cell therapy. *Progres en Urologie: Journal de L'association Francaise D'urologie et de la Societe Francaise D'urologie.* 2008;18(2):85-88.
28. Feng D, Tang C, Liu S, et al. Current management strategy of treating patients with erectile dysfunction after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Impotence Research.* 2022;34(1):18-36.
29. Kendirci M, Bejma J, Hellstrom WJ. Update on erectile dysfunction in prostate cancer patients. *Current opinion in urology.* 2006;16(3):186-195.
30. Marchioni M, De Francesco P, Castellucci R, et al. Management of erectile disfunction following robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review. *Minerva Urologica e Nefrologica= The Italian Journal of Urology and Nephrology.* 2020.

PROSTAT KANSERİNDE RADYOTERAPİ

Kemal GÜMÜŞ¹

Giriş

Prostat kanseri tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve sistemik tedaviler (kemoterapi, hormonoterapi) uygulanmaktadır. Radikal prostatektomi ve/veya external radyoterapi (ERT) veya brakioterapi erken evrede uygulanırken, hormonoterapi ve ERT lokal ileri prostat kanserinde uygulanabilir. Kemik metastazı gibi uzak metastazı olan hastalarda da ağrıyı azaltmak amacıyla ERT uygulanabilir (1).

Radikal prostatektomi esnasında transfüzyon ihtiyacı olan kanama, pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü gibi komplikasyonlar olabilir. ERT bu komplikasyonlar göz önüne alındığında cerrahiye göre daha avantajlıdır (2).

Randomize kontrollü prospektif bir çalışmada, lokalize prostat kanseri için radikal prostatektomi ve ERT arasında kansere özgü sağkalım ve 10 yıllık yaşam beklentisinde anlamlı fark olmadığını bildirdi (3).

Radyoterapinin Gelişimi

Prostat kanserinin radyasyon ışınları ile tedavisinde 1980`den sonra önemli gelişmeler olmuştur. Bunlardan bir tanesi lineer akseleratörlerin geliştirilmesidir. Bu akseleratörler sayesinde yüksek doz radyasyon pelvik derinliklere, rektum, mesane, prostatik üretraya uygulanırken normal dokulara zarar verme minimal düzeye indirgenmiştir. Bir diğer gelişme ise prostat içerisine radyoaktif kaynaklar yerleştirilirken görüntülü kılavuz tekniklerinde gelişmeler olmasıdır (4). Böylece gastrointestinal yan etkiler azalarak prostat kanseri tedavisinde kullanım oranı artmıştır.

Teknolojideki ilerlemeler sayesinde “Intensity Modulated Radiotherapy” (IMRT), üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT), “Image-Guided Radiotherapy” (IGRT) ve stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) gibi teknikler kullanılır (5). Bu teknikler tümör kontrolünü sağlarken yan etkiyi minimize eder.

¹ Op. Dr., Balıkgöl Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, kemalag27@hotmail.com

“European Organization for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) grubunun yaptığı randomize bir çalışmada 377 hasta incelenmiş. Geç dönem yan etki oranları grade 1 proktit için %8,2 iken grade 2, 3 proktit için %0 olduğunu bildirilmiştir. Kronik diyare grade 1 için %3,7 iken grade 2, 3 için %0 olduğunu, ince barsak obstrüksiyonu için grade 1 için %9,5, grade 2,3 için %0,2 olduğunu bildirilmiştir (17).

Akut yan etkiler tedavi başladıktan 1-2 hafta içerisinde başlarken geç yan etkiler 12-18 ay sonra başlayabilir. Hidrasyon ve konservatif tedavilerle takip edilebileceği gibi hiperbarik oksijen ve argon lazer ciddi yan etkisi olan hastalarda kullanılabilir.

Seksüel Yan Etkiler

Corpus spongiosuma etki eden ERT dozuna bağlı olarak erektil disfonksiyon (ED) gelişebilmektedir. ERT ile birlikte hastanın ek hastalığı, kansere bağlı psikolojik etmenler, kullandığı ilaçlar ve geçirdiği cerrahi müdahaleler ED oluşumu için risk faktörleridir (18).

Sekonder Malignansiler

Lokalize prostat kanseri olan ve ERT ile tedavi edilen hastaların yaşam beklentileri 10 yıl veya daha fazladır bu yüzden ERT ye sekonder malignansiler açısından dikkat edilmelidir. Özellikle mesane ve rektum bölgelerinde sekonder malignansiler gelişebilmektedir. Bunun yanı sıra sarkom ve lenfoproliferatif hastalıklar gelişebilmektedir (19).

Sonuç

IMRT, 3D-CRT, IGRT, SBRT ve VMAT gibi modern ve güncel yöntemlerin kullanılması ile normal doku korunarak hedef dokuya uygulanan yüksek doz ile tedavi başarısı artmış-

tır. Yan etki görülme düzeyi azalırken hastalığı kontrol altına alma ve tedavide ilerlemeler sağlanmıştır. Radyoterapinin özellikle lokal ileri prostat kanserinde kullanımı giderek artmaktadır.

Kaynaklar

1. Evans AJ. Treatment effects in prostate cancer. *Mod Pathol.* 2018 Jan;31(S1): S110-121.
2. Brawley S, Mohan R, Nein CD. Localized Prostate Cancer: Treatment Options. *Am Fam Physician.* 2018 Jun 15;97(12):798-805.
3. Wallis CJD, Saskin R, Choo R, et al. Surgery versus Radiotherapy for Clinically-Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Urol.* 2016;70 (1), 21–30.
4. Rijken J, Bhat M, Crowe S, et al. Linear accelerator bunker shielding for stereotactic radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2019 Nov 4;64(21):21.
5. Fischer-Valuck BW, Rao YJ, Michalski JM. Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2018 Jun;7(3):297-307.
6. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, et al. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):e17-24.
7. Lukka H, Stephanie P, Bruner D, et al. Patient-reported outcomes in NRG Oncology/RTOG 0938, a randomized phase 2 study evaluating 2 ultrahypofractionated regimens (UHRs) for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:2.
8. Mendes VDS, Nierer L, Li M, et al. Dosimetric comparison of MR-linac-based IMRT and conventional VMAT treatment plans for prostate cancer. *Radiation Oncology.* 2021;16(1):1–12.
9. DI Franco R, Borzillo V, Alberti D, et al. Acute Toxicity in Hypofractionated/Stereotactic Prostate Radiotherapy of Elderly Patients: Use of the Image-guided Radio Therapy (IGRT) Clarity System. *In Vivo.* 2021 May-Jun;35(3):1849-1856.
10. Viani G, Hamamura AC, Faustino AC. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) or conformational radiotherapy (3D-CRT) with conventional fractionation for prostate cancer: Is there any clinical difference? *Int Braz J Urol.* 2019 Nov-Dec;45(6):1105-1112.
11. Osman OS, Russell E, King RB, et al. Fiducial markers visibility and artefacts in prostate cancer radiotherapy multi-modality imaging. *Radiat Oncol.* 2019 Dec 26;14(1):237.
12. Pontoriero A, Iati G, Mondello S, et al. High-dose robotic stereotactic body radiotherapy in the treatment of patients with prostate cancer: Preliminary Results in 26 Patients. *Technol Cancer Res Treat* 2016;15(1):179-85.

13. Serra M, Ametrano G, Borzillo V, et al. Dosimetric comparison among cyberknife, helical tomotherapy and VMAT for hypofractionated treatment in localized prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 11;99(50):e23574.
14. Chorbińska J, Krajewski W, Zdrojowy R. Urological complications after radiation therapy-nothing ventured, nothing gained: a Narrative Review. *Transl Cancer Res*. 2021 Feb;10(2): 1096-1118.
15. Stuk J, Vanasek J, Odrzaska K, et al. Image-guided radiation therapy produces lower acute and chronic gastrointestinal and genitourinary toxicity in prostate cancer patients. *J BUON*. May-Jun 2021; 26(3):940-948.
16. Ozkok S. Prostat kanserinde radyasyon temelli tedavi sonrası olası sorunlar ve çözümler. *Üroonkoloji Bülteni* Haziran 2011;2: 98-102
17. Ataman F, Zurlo A, Artignan X. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004;40(11):1674-81.
18. Xie X, Zhang Y, Ge C, et al. Effect of Brachytherapy vs. External Beam Radiotherapy on Sexual Function in Patients With Clinically Localized Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Jan 19;9: 792597.
19. Treutwein M, Loeschel R, Hipp M, et al. Secondary malignancy risk for patients with localized prostate cancer after intensity-modulated radiotherapy with and without flattening filter. *J Appl Clin Med Phys*. 2020 Dec;21(12):197-205.

PROSTAT KANSERİNDE FOKAL TEDAVİLER

Engin Denizhan DEMİRKIRAN¹

Giriş

Prostat kanseri giderek artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, erkekler arasında en yaygın solid organ malignitesi ve üçüncü önde gelen ölüm nedenidir. (1) Bu nedenle prostat kanserinin tanı ve tedavisi üzerine gelişmeler sürekli olarak devam etmektedir.

Prostat kanseri tedavisine yön veren çalışmalardan PIVOT çalışmasında lokalize prostat kanserli hastalarda radikal prostatektomi uygulanan hastalar ile gözlem kararı verilen hastalar karşılaştırıldı. Çalışmanın sonuçlarında radikal prostatektominin sadece PSA>10 ve orta yüksek risk grubu hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterildi. (2) Ardından yine bir başka büyük çalışma olan PROTECT çalışmasında ise lokalize prostat kanserli hastalarda gözlem, radyoterapi ve radikal prostatektomi karşılaştırıldı. Ve sonuç olarak gruplar arasında prostat kanserine spesifik mortalite açısından fark olmadığı açıklandı.

(3) Sonrasında Eggener ve ark. çalışmalarında Gleason skoru ve yayılımdaki artış ile mortalitenin aynı yönlü ilişki içerisinde olduğunu ortaya koydular. (4) Bu verilerin ışığında bir grup hastaya gereksiz agresif tedavi, bir grup hastaya da gereksiz tedavi mi yapıyoruz sorusu ortaya çıktı. Ardından agresif tedavi yapılan hastaları uygun şekilde tedavi ederken çevre dokulara, sinirlere ve sfinktere gelebilecek muhtemel hasardan kurtarabilmenin ve genitoüriner yan etkileri ortadan kaldırabilmenin yolları aranmaya başlandı. Fokal tedaviler temel olarak radikal tedavilerin inkontinans, empotans gibi yan etkilerinden korunmayı amaçlarken aktif izlem ya da gözlem gibi tedavilerin getirdiği progresyon riski, anksiyete gibi durumlardan uzak durma düşüncesi sonrasında ortaya çıkmıştır.

Günümüzde klinik önemli kanser tanısının kullanılmasıyla birlikte gereksiz biyopsilerin azaltılması amaçlandı. Biyopsi kararı verilirken biyopsinin tedavi planında yapacağı potansiyel değişiklik rol oynamaya

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD., eddemirkiran@gmail.com

Fokal tedavilerin avantajları arasına sub-total prostat tedavisi ile definitif tedavilerin morbiditesini azaltmak, aktif izleme entegre edilebilirlik ve izlemde nüks olması durumunda yeniden fokal tedavi kullanılabilirliği gösterilebilir.

Dezavantajlar olarak ise prostat kanserinin multifokal yerleşimi dolayısıyla indeks tümör tedavi edilirken diğer lezyonların atlanabileceği, kontrlatéral nüksler gelişebileceği ve ablatif tedaviden maksimum 1 yıl sonra tedavi alanı ve sistematik biyopsi tekrarı gerekeceği gösterilebilir. (25)

Fokal tedavilerde seksüel fonksiyonlarda bozulma ya da inkontinans gibi komplikasyonların görülmesi uygulanan ablasyon metoduna bağlıdır örneğin tüm gland ablasyonunda daha fazla, hedefe yönelik tedavide daha az komplikasyon görülmektedir.(26) Ancak hedefe yönelik tedavilerde nüks ve tekrar tedavi gereksiniminin arttığı akılda tutulmalıdır.

Son 5 yıla bakıldığında HIFU, IRE, FLA çalışmalarının hem sayısında hem çalışma IDEAL seviyesinde artış görülmüştür. Ancak buna rağmen prostat kanseri tedavisinde fokal tedaviler henüz erken araştırma aşamasında olup onkolojik etkinlik açısından karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (27)

Kaynaklar

1. Cancer Facts & Figures 2016 | American Cancer Society. (10/07/2022 tarihinde. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-fact-sfigures/cancer-facts-figures-2016.html> adresinden ulaşılmıştır)
2. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS); 2012;367(3): 203–213. doi:10.1056/NEJMOA1113162
3. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS); 2016;375(15): 1415–1424. doi:10.1056/1606220
4. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. J Urol; 2011;185(3): 869–875. doi:10.1016/J.JURO.2010.10.057
5. Ahmed HU. The index lesion and the origin of prostate cancer. *The New England journal of medicine*. N Engl J Med; 2009;361(17): 1704–1706. doi:10.1056/NEJMCIBR0905562
6. Ohori M, Eastham JA, Koh H, et al. Is Focal Therapy Reasonable in Patients with Early Stage Prostate Cancer (CAP) - an Analysis of Radical Prostatectomy (RP) Specimens. *Journal of Urology (AUA Annual Meeting - Atlanta, Georgia, May 20–25, 2006, Abstract 1574)*. 2006;175(4S): 507–507. doi:10.1016/s0022-5347(18)33766-2
7. Hollmann BG, Van Triest B, Ghobadi G, et al. Gross tumor volume and clinical target volume in prostate cancer: How do satellites relate to the index lesion. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Radiother Oncol; 2015;115(1): 96–100. doi:10.1016/J.RADONC.2015.01.021
8. Liu W, Laitinen S, Khan S, et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nature medicine*. Nat Med; 2009;15(5): 559–565. doi:10.1038/NM.1944
9. Baco E, Ukimura O, Rud E, et al. Magnetic resonance imaging-transectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step-sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients. *European urology*. Eur Urol; 2015;67(4): 787–794. doi:10.1016/J.EURURO.2014.08.077
10. Le JD, Tan N, Shkolyar E, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *European urology*. Eur Urol; 2015;67(3): 569–576. doi:10.1016/J.EURURO.2014.08.079
11. Tay KJ, Scheltema MJ, Ahmed HU, et al. Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an International Delphi Consensus Project. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2017 20:3*. Nature Publishing Group; 2017;20(3): 294–299. doi:10.1038/pcan.2017.8
12. Postema AW, De Reijke TM, Ukimura O, et al. Standardization of definitions in focal therapy of prostate cancer: report from a Delphi consensus project. *World Journal of Urology*. Springer; 2016;34(10): 1373. doi:10.1007/S00345-016-1782-X
13. Cespedes RD, Pisters LL, Von Eschenbach AC, et al. Long-Term Followup of Incontinence and Obstruction After Salvage Cryosurgical Ablation of the Prostate: Results in 143 Patients. *The Journal of Urology*. Wolters Kluwer/Philadelphia, PA; 1997;157(1): 237–240. doi:10.1016/S0022-5347(01)65335-7

14. Emberton M, Bass EJ, Ahmed HU. (2018) Focal Therapies in the Treatment of Prostate Cancer. Smith (Jr.) JA, Howards SS, Preminger GM, Dmochowski RR (ed.) *Hinman's Atlas of Urologic Surgery*. içinde 4th ed. Elsevier; 2018. p. 611–622.
15. Lodeizen O, de Bruin M, Eggener S, et al. Ablation energies for focal treatment of prostate cancer. *World Journal of Urology*. Springer Verlag; 2019;37(3): 409–418. doi:10.1007/S00345-018-2364-X/FIGURES/7
16. Napoli A, Anzidei M, De Nunzio C, et al. *Real-time magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound focal therapy for localised prostate cancer: Preliminary experience*. (Online) *European Urology*. 2013. p. 395–398. doi:10.1016/j.eururo.2012.11.002
17. ter Haar G, Coussios C. High intensity focused ultrasound: Physical principles and devices. <https://doi.org/10.1080/02656730601186138>. Taylor & Francis; 2009;23(2): 89–104. doi:10.1080/02656730601186138
18. Ziglioli F, Baciarello M, Maspero G, et al. Oncologic outcome, side effects and comorbidity of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for localized prostate cancer. A review. *Annals of Medicine and Surgery*. Elsevier; 2020;56: 110. doi:10.1016/J.AMSU.2020.05.029
19. Oto A, Sethi I, Karczmar G, et al. MR imaging-guided focal laser ablation for prostate cancer: Phase I trial. *Radiology*. 2013;267(3): 932–940. doi:10.1148/RADIOL.13121652
20. Wenger H, Yousuf A, Oto A, et al. Laser Ablation as Focal Therapy for Prostate Cancer. *Current opinion in urology*. NIH Public Access; 2014;24(3): 236. doi:10.1097/MOU.0000000000000044
21. Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible electroporation: Implications for prostate ablation. *Technology in Cancer Research and Treatment*. Adenine Press; 2007;6(4): 295–300. doi:10.1177/153303460700600405
22. Wendler JJ, Ganzer R, Hadaschik B, et al. Why we should not routinely apply irreversible electroporation as an alternative curative treatment modality for localized prostate cancer at this stage. *World Journal of Urology*. Springer Verlag; 2017;35(1): 11–20. doi:10.1007/S00345-016-1838-Y/TABLES/2
23. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. Elsevier; 2017;18(2): 181–191. doi:10.1016/S1473-2045(16)30661-1
24. Aluwini S, Van Rooij P, Hoogeman M, et al. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: Early results. *Radiation Oncology*. 2013;8(1). doi:10.1186/1748-717X-8-84
25. van der Poel HG, van den Bergh RCN, Briers E, et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *European Urology*. Elsevier; 2018;74(1): 84–91. doi:10.1016/J.EURURO.2018.01.001
26. Borges RC, Tourinho-Barbosa RR, Glina S, et al. Impact of Focal Versus Whole Gland Ablation for Prostate Cancer on Sexual Function and Urinary Continence. *The Journal of urology*. J Urol; 2021;205(1): 129–136. doi:10.1097/JU.0000000000001327
27. Hopstaken JS, Bomers JGR, Sedelaar MJP, et al. An Updated Systematic Review on Focal Therapy in Localized Prostate Cancer: What Has Changed over the Past 5 Years? *European Urology*. Elsevier; 2022;81(1): 5–33. doi:10.1016/J.EURURO.2021.08.005

LOKAL İLERİ PROSTAT KANSERİNE YAKLAŞIM

Adem UTLU¹
Tugay AKSAKALLI²

Prostat kanseri, dünya genelinde erkeklerde en sık tanı konulan 2.kanser türüdür. Yaşa bağlı olarak insidansı artış göstermektedir. Prostat kanseri etiyojisi net olarak bilinmemekle beraber; aile hikayesi, genetik yatkınlık, çevresel faktörler, metabolik sendrom, diyabet, obezite gibi etkenler suçlanmaktadır (1).

Prostat kanseri tanısı, prostat biyopsisi veya Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ön tanısıyla cerrahi yapılan hastalarda alınan doku örneklerinin patolojik incelenmesiyle konulur. Prostat Spesifik Antijen (PSA) değerinin günümüzde tarama amaçlı sıklıkla kullanıma girmesiyle beraber yeni tanı konulan prostat kanseri sayısı artmakta ve sıklıkla organa sınırlı erken evrede yakalanmaktadır. Rutin ürolojik muayenede parmakla rektal muayene, PSA, Prostat tru-cut biyopsi sonucu ile patolojik tanı elde edilmektedir.

Prostat kanserinin histolojik derecelendirilmesinde en sık kullanılan değerlendirme sistemi; Gleason skorlama sistemidir. Ancak

2014 yılında International Society of Urological Pathology (ISUP) sistemiyle güncellenmiştir (Tablo 1)

Tablo 1. Gleason Skoru ve ISUP derecesi

Gleason Skoru	ISUP Derecesi
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4, 5+3, 3+5)	4
9-10	5

Evreleme sırasında kanserin organa sınırlı olup olmadığını; prostat dışı yayılımı olup olmadığını araştırılır. Bu amaçla her hastada gerekmemekle beraber ileri evre prostat kanseri düşünülen olgularda akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), kemik sintigrafisi, manyetik rezonans görüntüleme (MR), Multiparametrik prostat MR gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır(2). Prostat kanserinin klinik evrelemede 2017 TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2).

¹ Uzm. Dr., Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, drademu@gmail.com

² Uzm. Dr., Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, tugay_daydreamer@hotmail.com

Takip

Takip süreci lokal ileri evre prostat kanseri tanılı hastalarda halen tartışmalıdır. Uygulanan modalitelerle ilgili gelişen komplikasyonların yönetimi ve hastaların bireysel faktörleri göz önünde tutulmalıdır. Genel pratikte, tedavi sonrası 3 ay, 6 ay, 12 ay ve sonrasında 3 yıla tamamlanarak 6 aylık takipler; 3 yıl sonrasında ise yıllık takipler minimal olarak yapılmalıdır. Her kontrolde anamnez, parmakla rektal muayene, PSA değerlendirilmelidir. Görüntüleme yöntemleri biyokimyasal nüks ve kemik ağrısı gibi semptomlar olmadığı sürece önerilmemelidir. PSA düzeyleri yükselmemiş dahi olsa kemik ağrısı gibi progresyon belirtisi bulunan hastalar tekrar evrenmelidir (33).

PSA değeri 0-0.2 ng/ml, 0.2-1 ng/ml ve 1-2 ng/ml aralıklarında 68Ga-PSMA PET pozitifliği sırasıyla %42, %58 ve %76 bildirilmiştir(39).

Sonuç

Lokal ileri evre prostat kanseri PSA'nın günümüzde sıklıkla kullanımıyla beraber hastaların tanı oranı azalırken, erken evre hastalık oranı artış göstermektedir. Lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda tedavi multimodal yaklaşımla yönetilmelidir. Bu hasta grubunda monoterapiden ziyade cerrahi tedavi beraberinde uygulanan RT ve HT kombinasyonu etkin sonuçlarıyla alternatif tedavi stratejisi olmuştur. Ancak hastalarda uygulanacak tamamlayıcı tedavi endikasyonları tam olarak belirlenmemiştir. Bazı tamamlayıcı tedavilerin kombinasyonunu içeren deneysel çalışmalar bu endikasyonların belirlenmesi ve geliştirilmesi amaçlarıyla günümüzde devam etmektedir. Bu çalışmalar, sunduğu sonuçlarla lokal ileri evre prostat kanserindeki tedavi modalitelerinin, endikasyonlarının ve uygulanacak en iyi kombinasyonun belirlenmesinde geleceğe ışık tutacağı açıktır.

Kaynaklar

1. Ng, K.L., *The Etiology of Prostate Cancer*. Exon Publications, 2021: p. 17-27, Camberley GU16 7UJ, UK.
2. Ludwig, D. R., Fraum, T. J., Fowler, K. J., & Ippolito, J. E. (2018). Imaging in Prostate Cancer: Magnetic Resonance Imaging and Beyond. *Missouri medicine*, 115(2), 135-141.
3. Wein, A. J., Kavoussi, L. R., Novick, A. C., Partin, A. W., & Peters, C. A. (2011). *Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print, 4-volume set*. Elsevier Health Sciences.
4. Pierorazio, P. M., Ross, A. E., Han, M., Epstein, J. I., Partin, A. W., & Schaeffer, E. M. (2012). Evolution of the clinical presentation of men undergoing radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *BJU international*, 109(7), 988-993.
5. Perera, M., Papa, N., Roberts, M., Williams, M., Udovicich, C., Vela, I., ... & Murphy, D. G. (2020). Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer—updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. *European urology*, 77(4), 403-417.
6. Milonas, D., Baltrimavicius, R., Grybas, A., Gudina-viciene, I., Trumbeckas, D., Kincius, M., ... & Jievaltas, M. (2011). Outcome of surgery in locally advanced pT3a prostate cancer. *Central European journal of urology*, 64(4), 209.
7. Moris, L., Cumberbatch, M. G., Van den Broeck, T., Gandaglia, G., Fossati, N., Kelly, B., ... & Wiegel, T. (2020). Benefits and risks of primary treatments for high-risk localized and locally advanced prostate cancer: an international multidisciplinary systematic review. *European urology*, 77(5), 614-627.
8. Türk Üroloji Derneği, uroturk, (2010) Yanaral F. & Balbay, M.D., *Lokal İleri Evre Prostat Kanseri*. (10/10/2022 tarihinde <https://uroturk.org.tr/uroloji-Data/Books/478/lokal-ileri-evre-prostat-kanseri.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
9. Mottet, N., van den Bergh, R. C., Briers, E., Van den Broeck, T., Cumberbatch, M. G., De Santis, M., ... & Cornford, P. (2021). EAU-EANM-ESTRO-E-SUR-SIOG guidelines on prostate cancer—2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*, 79(2), 243-262.
10. Adolfsson, J., Tribukait, B., & Levitt, S. (2007). The 20-yr outcome in patients with well-or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *European urology*, 52(4), 1028-1035.
11. Sooriakumaran, P., Khaksar, S. J., & Shah, J. (2006). Management of prostate cancer. Part 2: localized and locally advanced disease. *Expert review of anticancer therapy*, 6(4), 595-603.

12. Thompson, I. M. (1993). Clinical stage C carcinoma of the prostate. *AUA Update Series*, 12, 82-87.
13. Heidenreich, A., Varga, Z., & Von Knobloch, R. (2002). Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *The Journal of urology*, 167(4), 1681-1686.
14. Bader, P., Burkhard, F. C., Markwalder, R., & Studer, U. E. (2003). Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure?. *The Journal of urology*, 169(3), 849-854.
15. Kumar, S., Shelley, M., Harrison, C., Coles, B., Wilt, T. J., & Mason, M. (2006). Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
16. Messing, E. M., Manola, J., Yao, J., Kiernan, M., Crawford, D., Wilding, G., ... & Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. (2006). Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *The lancet oncology*, 7(6), 472-479.
17. Hull, G. W., Rabhani, F., Abbas, F., Wheeler, T. M., Kattan, M. W., & Scardino, P. T. (2002). Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *The Journal of urology*, 167(2 Part 1), 528-534.
18. Van Poppel, H., & Joniau, S. (2008). An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *European urology*, 53(2), 253-259.
19. Loeb, S., Smith, N. D., Roehl, K. A., & Catalona, W. J. (2007). Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology*, 69(6), 1170-1175.
20. van Poppel, H. (2014). Locally advanced and high risk prostate cancer: The best indication for initial radical prostatectomy?. *Asian Journal of Urology*, 1(1), 40-45.
21. Van Poppel, H., Goethuys, H., Callewaert, P., Vanuytsel, L., Van de Voorde, W., & Baert, L. (2000). Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *European urology*, 38(4), 372-379.
22. Morgan, W. R., Bergstralh, E. J., & Zincke, H. (1993). Long-term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage C (T3) prostate cancer. *Urology*, 41(2), 113-120.
23. Ward, J. F., & Zincke, H. (2003). Radical prostatectomy for the patient with locally advanced prostate cancer. *Current Prostate Reports*, 1(1), 5-13.
24. Van Poppel, H., Vekemans, K., Da Pozzo, L., Bono, A., Kliment, J., Montironi, R., ... & Collette, L. (2006). Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *European Journal of Cancer*, 42(8), 1062-1067.
25. Soeterik, T. F. W., Van Melick, H. E., Dijkman, L. M., Stomps, S., Witjes, J. A., & Van Basten, J. P. A. (2020). Nerve sparing during robot-assisted radical prostatectomy increases the risk of ipsilateral positive surgical margins. *The Journal of urology*, 204(1), 91-95.
26. Türkeri, L. (2007). Lokal ileri evre prostat kanserinin tedavisi. *Üroonkoloji Kitabı. Birinci basım. Özen H, Türkeri L. Ankara: Ertem Basım Yayın*, 220-223.
27. Labrie, F., Cusan, L., Gomez, J. L., Diamond, P., Suburu, R., Lemay, M., ... & Candas, B. (1995). Downstaging by combination therapy with flutamide and an LHRH agonist before radical prostatectomy. *Cancer surveys*, 23, 149-156.
28. Aus, G., Abrahamsson, P. A., Ahlgren, G., Hugosson, J., Lunberg, S., Schain, M., ... & Pedersen, K. (1998). Hormonal treatment before radical prostatectomy: a 3-year followup. *The Journal of urology*, 159(6), 2013-2017.
29. Zincke, H., Lau, W., Bergstralh, E., & Blute, M. L. (2001). Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *The Journal of urology*, 166(6), 2208-2215.
30. Bolla, M., van Poppel, H., Collette, L., van Cangh, P., Vekemans, K., Da Pozzo, L., ... & Piérart, M. (2005). Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *The Lancet*, 366(9485), 572-578.
31. Van der Kwast, T. H., Bolla, M., Van Poppel, H., Van Cangh, P., Vekemans, K., Da Pozzo, L., ... & Collette, L. (2007). Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *Journal of Clinical Oncology*, 25(27), 4178-4186.
32. Mason, M. D., Parulekar, W. R., Sydes, M. R., Brundage, M., Kirkbride, P., Gospodarowicz, M., ... & Warde, P. (2015). Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 33(19), 2143.
33. Mottet, N., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., Cumberbatch, M. G., De Santis, M., ... & Cornford, P. (2017). EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*, 71(4), 618-629.
34. Horwitz, E. M., Bae, K., Hanks, G. E., Porter, A., Grignon, D. J., Brereton, H. D., ... & Shipley, W. U. (2008). Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(15), 2497-2504.
35. Fahmy, O., Khairul-Asri, M. G., Hadi, S. H., Gakis, G., & Stenzl, A. (2017). The role of radical prostatectomy and radiotherapy in treatment of locally advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urologia internationalis*, 99(3), 249-256.

36. Pilepich, M. V., Winter, K., John, M. J., Mesic, J. B., Sause, W., Rubin, P., Lawton, C., Machtay, M., & Grignon, D. (2001). Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 50(5), 1243–1252. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01579-6](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01579-6)
37. Laverdière, J., Gomez, J., Cusan, L., Suburu, E. R., Diamond, P., Lemay, M., ... & Labrie, F. (1997). Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 37(2), 247-252.
38. Oh, W. K., Kantoff, P. W., Weinberg, V., Jones, G., Rini, B. I., Derynck, M. K., ... & Small, E. J. (2004). Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPES, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *Journal of clinical oncology*, 22(18), 3705-3712.
39. Perera, M., Papa, N., Christidis, D., Wetherell, D., Hofman, M. S., Murphy, D. G., ... & Lawrentschuk, N. (2016). Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *European urology*, 70(6), 926-937.

PROSTAT KANSERİ DEFİNİTİF TEDAVİSİ SONRASI BİYOKİMYASAL NÜKSE YAKLAŞIM

Yasin AKTAŞ¹
Mahmut Taha ÖLÇÜCÜ²

Radikal prostatektomi(RP) ve radyoterapi(RT) sonrası PSA(prostat spesifik antijen) rekürrensi %27 ve %53 aralığında görülmektedir(1). Klinik olarak PSA nüksü tanımlaması için bazı eşik değerler bulunmaktadır. RP sonrası yükselen PSA ve 0,4 ng/mL eşik değerini aşan PSA değerleri metastazları öngörmede en değerli tanı yöntemleridir(2, 3). Kısa süreli hormonoterapi olsun veya olmasın primer RT sonrası, RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference kriterlerine göre PSA nadir değerinden 2 ng/mL' den fazla artışlar PSA başarısızlığı olarak adlandırılmaktadır(4). HIFU(high-intensity focused ultrasound) veya kriyoterapiden sonra klinik progresyon veya sağkalımı öngörmede hiçbir PSA eşik değeri kullanılmamaktadır(5).

Bir PSA nüksü teşhis edildiğinde, nüksün lokal mi yoksa uzak metastaza mı bağlı olduğunu belirlemek önemlidir. Bir sistematik inceleme ve metaanaliz sonucunda BCR(biyokimyasal rekürrens) olan hastalarda uzak metastaz, prostat kanserine özgü mortalite ve

genel mortalite geliştirme riskinin arttığı sonucuna varılmıştır(5). Metastaz riski, prostat kanserine özgü mortalite ve genel mortalite, başlangıçtaki klinik ve patolojik faktörler (örn., T kategorisi, PSA, ISUP derecesi) ve PSA kinetiği (PSA-DT ve PSA başarısızlığı) tarafından tahmin edilebilir(5).

RP'den sonra BCR'si olan hastalar için, aşağıdaki sonuçların önemli prognostik faktörlerle ilişkili olduğu bulunmuştur(5):

Uzak metastatik rekürrens: pozitif cerrahi sınırlar, yüksek patolojik ISUP derecesi, yüksek pT kategorisi, kısa PSA-DT(PSA ikileme zamanı), radyoterapi öncesi yüksek PSA;

Prostat kanserine özgü mortalite: yüksek patolojik ISUP derecesi, kısa biyokimyasal başarısızlık süresi, kısa PSA-DT;

Genel mortalite: yüksek patolojik ISUP derecesi, kısa biyokimyasal başarısızlık süresi, kısa PSA-DT.

RT'den sonra BCR'si olan hastalar için ilgili sonuçlar şunlardır(5):

¹ Uzm. Dr., Ankara Beytepe Şehit Murat Erdi Eker Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, aktas.yasin.007@hotmail.com

² Doç. Dr., SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, matah_ol@hotmail.com

aylık takip ile tahmini 3 yıllık BCR'siz sağkalım %55 olarak bulunmuştur(43). Şimdiye kadar cesaret verici sonuçlara rağmen, SABR ile tedavi edilen hasta sayısı nispeten sınırlıdır. Daha yüksek dereceli (grade 2+) genitöüriner yan etkilerinin oranları göz önüne alındığında, SABR yalnızca seçilmiş hastalara, deneyimli merkezlerde bir klinik araştırmanın veya iyi tasarlanmış ileriye dönük bir çalışmanın parçası olarak sunulmalıdır(1).

Salvage High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

Salvage HIFU, radyasyon sonrası rekürren olan PCa için alternatif bir termal ablasyon seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. SCAP'den nispeten daha yeni olduğu için kurtarma HIFU verileri daha da sınırlıdır. Kurtarma HIFU'sunu değerlendiren 20 çalışmayı (n = 1.783) içeren bir derleme sonucunda kurtarma HIFU'su için 2 yıllık BCR'siz sağkalım oranı %54,14 (%95 GA: 47,77-60,38) ve 5 yıllık BCR'siz sağkalım oranı %52,72 (%95 GA: %42,66-62,56) olmuştur(38). Kurtarma HIFU ile ilgili ana yan etkiler ve komplikasyonlar arasında üriner inkontinans, mesane çıkış obstrüksiyonuna bağlı üriner retansiyon, rektöüretal fistül ve ED yer alır. Kurtarma HIFU'su için %22,66 oran ile ciddi genitöüriner sistem toksisitesi görülmektedir(38). Sonuç olarak, kurtarma HIFU'su, yalnızca bir klinik araştırmanın veya iyi tasarlanmış ileriye dönük kohort çalışmasının bir parçası olarak deneyimli merkezlerde, seçilmiş hastalarda gerçekleştirilmelidir(1).

Gözlem

Seçilmemiş nükseden hastalarda metastaz gelişimine kadar geçen medyan süre 8 yıldır. Metastazdan ölüme kadar geçen medyan süre 5 yıldır(44). EAU düşük riskli BCR

özelliklerine sahip hastalar, yaşam beklentisi 10 yıldan az olan fit olmayan hastalar veya kurtarma tedavisine girmek istemeyen hastalar için aktif takip uygulanabilir bir seçenek olabilir(1).

Kaynaklar

1. Prostate cancer treatment. *EAU Guidelines* 2022.
2. Toussi A, Stewart-Merrill SB, Boorjian SA, et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? *The Journal of urology*. 2016;195(6):1754-1759.
3. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3973-3978.
4. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;65(4):965-974.
5. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *European urology*. 2019;75(6):967-987.
6. Tilki D, Preisser F, Graefen M, et al. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *European urology*. 2019;75(6):896-900.
7. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, et al. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU international*. 2004;94(3):299-302.
8. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, et al. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2010;22(1):46-55.
9. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical nuclear medicine*. 2013;38(5):305-314.
10. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(1):55-69.

11. Castellucci P, Ceci F, Graziani T, et al. Early biochemical relapse after radical prostatectomy: which prostate cancer patients may benefit from a restaging 11C-Choline PET/CT scan before salvage radiation therapy? *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2014;55(9):1424-1429.
12. Ceci F, Herrmann K, Castellucci P, et al. Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;41(12):2222-2231.
13. Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, et al. (18)F-FACBC (anti1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(9):1601-1610.
14. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2016;70(6):926-937.
15. Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *European radiology*. 2010;20(5):1254-1266.
16. Dinis Fernandes C, Ghobadi G, van der Poel HG, et al. Quantitative 3-T multi-parametric MRI and step-section pathology of recurrent prostate cancer patients after radiation therapy. *European radiology*. 2019;29(8):4160-4168.
17. Dinis Fernandes C, van Houdt PJ, Heijmink S, et al. Quantitative 3T multiparametric MRI of benign and malignant prostatic tissue in patients with and without local recurrent prostate cancer after external-beam radiation therapy. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2019;50(1):269-278.
18. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, et al. Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. *The Journal of urology*. 2009;182(6):2708-2714.
19. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10260):1413-1421.
20. Kneebone A, Fraser-Browne C, Delprado W, et al. A Phase III Multi-Centre Randomised Trial comparing adjuvant versus early salvage Radiotherapy following a Radical Prostatectomy: Results of the TROG 08.03 and ANZUP "RAVES" Trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2019;105:S37.
21. Sweeney C, Nakabayashi M, Regan M, et al. The Development of Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate (ICECaP). *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(12):djv261.
22. Xie W, Regan MM, Buyse M, et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(27):3097-3104.
23. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;376(5):417-428.
24. Carrie C, Magné N, Burban-Provost P, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(12):1740-1749.
25. Gandaglia G, Fossati N, Karnes RJ, et al. Use of Concomitant Androgen Deprivation Therapy in Patients Treated with Early Salvage Radiotherapy for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Long-term Results from a Large, Multi-institutional Series. *European urology*. 2018;73(4):512-518.
26. Roach PJ, Francis R, Emmett L, et al. The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2018;59(1):82-88.
27. Rauscher I, Düwel C, Haller B, et al. Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for (68)Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *European urology*. 2018;73(5):656-661.
28. Steuber T, Jilg C, Tennstedt P, et al. Standard of Care Versus Metastases-directed Therapy for PET-detected Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer Following Multimodality Treatment: A Multi-institutional Case-control Study. *European urology focus*. 2019;5(6):1007-1013.
29. De Bleser E, Jereczek-Fossa BA, Pasquier D, et al. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. *European urology*. 2019;76(6):732-739.
30. Ploussard G, Gandaglia G, Borgmann H, et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. *European urology*. 2019;76(4):493-504.
31. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *European urology*. 2015;67(5):852-863.
32. Rischke HC, Schultze-Seemann W, Wieser G, et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft (et al)*. 2015;191(4):310-320.

33. Bravi CA, Fossati N, Gandaglia G, et al. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought. *European urology*. 2020;78(5):661-669.
34. Tilki D, D'Amico AV. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10260):1374-1375.
35. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(10):1331-1340.
36. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(10):1341-1352.
37. Tilki D, Chen MH, Wu J, et al. Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(20):2284-2293.
38. Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *European urology*. 2021;80(3):280-292.
39. Gontero P, Marra G, Alessio P, et al. Salvage Radical Prostatectomy for Recurrent Prostate Cancer: Morbidity and Functional Outcomes from a Large Multicenter Series of Open versus Robotic Approaches. *The Journal of urology*. 2019;202(4):725-731.
40. Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *European urology*. 2012;61(5):961-971.
41. Gotto GT, Yunis LH, Vora K, et al. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2010;184(1):136-142.
42. Mandel P, Steuber T, Ahyai S, et al. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer: verification of European Association of Urology guideline criteria. *BJU international*. 2016;117(1):55-61.
43. Pasquier D, Martinage G, Janoray G, et al. Salvage Stereotactic Body Radiation Therapy for Local Prostate Cancer Recurrence After Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study of the GETUG. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2019;105(4):727-734.
44. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama*. 1999;281(17):1591-1597.

PROSTAT KANSERİNDE HORMONAL TEDAVİ

Ömer ERDOĞAN¹

Giriş

Hormon tedavisinin temeli, 1941’de Huggins ve Hodges tarafından prostat kanseri tedavisinde palyatif orşiektomi ve östrojen tedavisinin kullanılmasıdır(1). Başlangıçta hastalarda bu tedaviden fayda sağlandı ancak zamanla hastalarda progresyon olması adrenal kaynaklı androjenlerin rolü olabileceği anlaşıldı(2). Prostat kanserinin tedavisinde Dietilstilbesterol (DES), 5- α redüktaz inhibitörleri, Lütein hormonu salgılatan hormon (LHRH) agonistleri, LHRH antagonistleri ve antiandrojen ilaçlar tek tek veya kombinasyonlar halinde denenmiştir. Son zamanlarda daha genç hastalarda, metastatik hastalığın olmadığı erken evre prostat kanserli hastalarda ve definitif tedaviler sonrası prostat kanseri nükslerinde hormonal tedavi kullanılması ön plana çıkmıştır(3).

Prostatın Hormonal Kontrolü

Androjenler; normal maskülinizasyon, eksternal genitalerin gelişimi, kemiklerin gelişimi, kardiyovasküler sistem gelişimi, spermatogenez, cinsellik, prostat bezinde fizyolojik büyüme ve fonksiyonları için gereklidir(4). Testosteron tek başına tümör oluşumuna neden olmamakla birlikte tümör hücrelerinin devamı için gereklidir(5). Dolaşımdaki androjenlerin %90-95’inin kaynağı testislerdir. Geri kalan androstenedion, dihidroepiandrosteron (DHEA) ve dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ise adrenal bezlerde üretilmektedir. Testosteron sekresyonu hipotalamus-hipofiz-gonad aksı üzerinden kontrol edilmektedir (Şekil 1). Gondotropin salgılayıcı hormon (GnRH) dekapeptit yapısındadır ve hipotalamustan pulsatil şekilde salgılanır. Plazma yarı ömrü 2-5 dakika olup serum

¹ Uzm. Dr., Kocaeli Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, eomere86@gmail.com

hormonal ajanların hepsi farklı yollar üzerinden etkili olmakta ve yan etki profilleri de oldukça farklılık göstermektedir. Bu tedaviler gün geçtikçe gelişmekte ve tedavide kullanılan yeni ajanlar bulunmaktadır. Bu sebeple kullanılan hormonal ajanların etki ve yan etkileri oldukça dikkatli takip edilmelidir ve hastaların klinik durumlarına göre bu ajanlar dikkatli seçilmelidir.

Kaynaklar

- Huggins C. Studies on prostatic cancer. *Archives of Surgery*. 1941;43(2):209.
- Huggins C, Scott W. Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer. *Annals of Surgery*. 1945;122(6):1031-1041.
- McLeod D. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology*. 2003;61(2):3-7.
- Morley J. Testosterone Replacement and the Physiologic Aspects of Aging in Men. *Mayo Clinic Proceedings*. 2000;75(1):S83-S87.
- Walsh P. Physiologic Basis for Hormonal Therapy in Carcinoma of the Prostate. *Urologic Clinics of North America*. 1975;2(1):125-140.
- Bruchovsky N, Wilson J. The Conversion of Testosterone to 5 α -Androstan-17 β -ol-3-one by Rat Prostate in Vivo and in Vitro. *Journal of Biological Chemistry*. 1968;243(8):2012-2021.
- Page S, Lin D, Mostaghel E, et al. Persistent Intraprostatic Androgen Concentrations after Medical Castration in Healthy Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(10):3850-3856.
- Silver R, Wiley E, Davis D, et al. Expression and Regulation of Steroid 5 α -Reductase 2 in Prostate Disease. *Journal of Urology*. 1994;152(2 Part 1):433-437.
- Sun M, Choueiri T, Hamvik O, et al. Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Orchiectomy. *JAMA Oncology*. 2016;2(4):500.
- Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *European Urology*. 2008;53(1):68-80.
- Molina A, Beldegrun A. Novel Therapeutic Strategies for Castration Resistant Prostate Cancer: Inhibition of Persistent Androgen Production and Androgen Receptor Mediated Signaling. *Journal of Urology*. 2011;185(3):787-794.
- Schally A. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumorigenesis. *Peptides*. 1999;20(10):1247-1262.
- Limonta P, Marelli M, Moretti R. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2001;10(4):709-720.
- Schellhammer P, Sharifi R, Block N, et al. Nical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: Final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. *Urology*. 1997;50(3):330-336.
- Tsushima T, Nasu Y, Saika T, et al. Optimal Starting Time for Flutamide to Prevent Disease Flare in Prostate Cancer Patients Treated with a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist. *Urologia Internationalis*. 2001;66(3):135-139.
- Weckermann D, Harzmann R. Hormone Therapy in Prostate Cancer: LHRH Antagonists versus LHRH Analogues. *European Urology*. 2004;46(3):279-284.
- Gonzalez-Barcena D, Vadillo-Buenfil M, Cortez-Morales A, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone antagonist cetrorelix as primary single therapy in patients with advanced prostatic cancer and paraplegia due to metastatic invasion of spinal cord. *Urology*. 1995;45(2):275-281.
- Crawford E, Schellhammer P, McLeod D, et al. Androgen Receptor Targeted Treatments of Prostate Cancer: 35 Years of Progress with Antiandrogens. *Journal of Urology*. 2018;200(5):956-966.
- Parys B, Hamid S, Thomson R. Severe Hepatocellular Dysfunction following Cyproterone Acetate Therapy. *British Journal of Urology*. 1991;67(3):312-313.
- Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology*. 2002;60(3):64-71.
- McLeod D. Testability of Nonsteroidal Antiandrogens in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *The Oncologist*. 1997;2(1):18-27.
- Han M, Nelson J. Non-steroidal anti-androgens in prostate cancer - current treatment practice. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2000;1(3):443-449.
- Thole Z, Manso G, Salgueiro E, et al. Hepatotoxicity Induced by Antiandrogens: A Review of the Literature. *Urologia Internationalis*. 2004;73(4):289-295.
- Scher H, Fizazi K, Saad F, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(13):1187-1197.
- Smith M, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(15):1408-1418.
- Ponder B, Shearer R, Pocock R, et al. Response to aminoglutethimide and cortisone acetate in advanced prostatic cancer. *British Journal of Cancer*. 1984;50(6):757-763.
- Trachtenberg J, Halpern N, Pont A. Ketoconazole: A Novel and Rapid Treatment for Advanced Prostatic Cancer. *Journal of Urology*. 1983;130(1):152-153.
- Chang A, Yeap B, Davis T, et al. Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14(8):2250-2257.

29. Attard G, Reid A, Yap T, et al. Phase I Clinical Trial of a Selective Inhibitor of CYP17, Abiraterone Acetate, Confirms That Castration-Resistant Prostate Cancer Commonly Remains Hormone Driven. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(28):4563-4571.
30. Boccardo F, Pace M, Rubagotti A, et al. Goserelin acetate with or without flutamide in the treatment of patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. *European Journal of Cancer*. 1993;29(8):1088-1093.
31. Casper R, Yen S. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clinical Endocrinology*. 1985;22(3):293-312.
32. Nishiyama T, Kanazawa S, Watanabe R, Terunuma M, Takahashi K. Influence of hot flashes on quality of life in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *International Journal of Urology*. 2004;11(9):735-741.
33. Smith M, Eastham J, Gleason D, et al. Randomized Controlled Trial of Zoledronic Acid to Prevent Bone Loss in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Nonmetastatic Prostate Cancer. *Journal of Urology*. 2003;169(6):2008-2012.
34. Hanks G, Pajak T, Porter A, et al. Phase III Trial of Long-Term Adjuvant Androgen Deprivation and Radiotherapy in Locally Advanced Carcinoma of the Prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(21):3972-3978.
35. Smith M, Egerdie B, Toriz N, et al. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(8):745-755.
36. Smith M. Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Urology*. 2004;63(4):742-745.
37. Smith M, Lee H, Nathan D. Insulin Sensitivity during Combined Androgen Blockade for Prostate Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(4):1305-1308.
38. Braga-Basaria M, Dobs A, Muller D, et al. Metabolic Syndrome in Men With Prostate Cancer Undergoing Long-Term Androgen-Deprivation Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3979-3983.
39. Autorino R, Perdonà S, D'Armiento M, et al. Gynecomastia in patients with prostate cancer: update on treatment options. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2006;9(2):109-114.
40. Lee F, Siders DB, McHug TA, et al. Long-term follow-up of stages T2-T3 prostate cancer pretreated with androgen ablation therapy prior to radical prostatectomy. *Anticancer Research*. 1997 May-Jun;17(3A):1507-1510.
41. Klotz L, Goldenberg S, Jewett M, et al. Long-term Followup of a Randomized Trial of 0 Versus 3 Months of Neoadjuvant Androgen Ablation Before Radical Prostatectomy. *Journal of Urology*. 2003;170(3):791-794.
42. Soloway M, Pareek K, Sharifi R, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in ct2bnxmo prostate cancer: 5-year results. *Journal of Urology*. 2002;167(1):112-116.
43. Witjes W, Schulman C, Debruyne F. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma. *Urology*. 1997;49(3):65-69.
44. Granfors T, Modig H, Damber J, et al. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *Journal of Urology*. 1998;159(6):2030-2034.
45. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved Survival in Patients with Locally Advanced Prostate Cancer Treated with Radiotherapy and Goserelin. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(5):295-300.
46. Tannock I, Wit R, Berry W, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(15):1502-1512.
47. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(2):149-158.
48. Sweeney C, Chen Y, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(8):737-746.
49. James N, Sydes M, Clarke N, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10024):1163-1177.

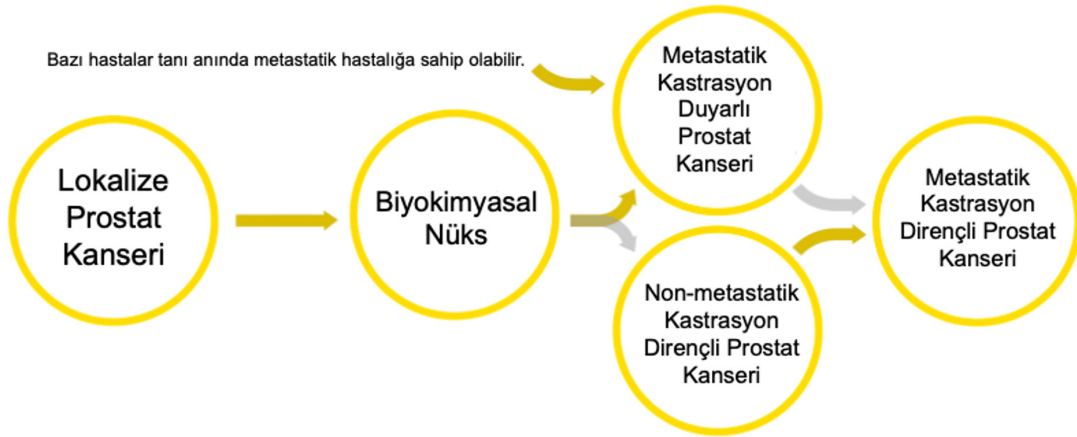
METASTATİK PROSTAT KANSERİNE YAKLAŞIM

Feyzi Sinan ERDAL¹
Nazım Furkan GÜNAY²

Giriş

Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hem tüm kanserler içerisinde hem de kansere bağlı ölümlerde 2.sıradadır. Prostat kanserine bağlı ölümler son yıllarda azalmaya başlamıştır. Bu azalmanın sebepleri, hastalığın erken evrede yakalanma oranı-

nın artması ve tedavideki yeniliklerdir. Tedavinin temelinde androjen blokajı yer almakta olup, androjen deprivasyon tedavisi (ADT), küratif tedavi sonrası PSA nüksünde, lokal ileri evre veya metastatik hastalıkta standart tedavinin içerisinde yer almaktadır. Ancak Şekil-1'de gösterildiği gibi uygun tedaviye rağmen hastalar 2-3 sene içerisinde kastrasyona dirençli hale gelebilmektedir.



Şekil 1. Prostat kanseri klinik gidişatı

¹ Uzm. Dr., İstanbul Haseki EAH, Üroloji Kliniği, drsinanerdal@hotmail.com

² Asist. Dr., İstanbul Haseki EAH, Üroloji Kliniği, nforukangunay@gmail.com

ilk rapor edilen çalışma olan HORRAD çalışmasıdır. Bu çalışmada 432 hasta 3 gruba randomize edilmiştir. Bu gruplar tek başına ADT verilenler, prostata görüntü bazlı radyoterapi (IGRT) yapılanlar ve ADT+doz yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) uygulananlardır. Genel sağ kalımda önemli ölçüde fark saptanmamıştır (27). STAMPEDE çalışmasında, prostata ADT+RT'ye karşı tek başına ADT'ye randomize edilen metastatik kastrasyon duyarlı 2061 hasta değerlendirilmiş ve bu çalışmada da primer tümöre RT'nin, özellikle risk sınıflarına göre değerlendirilmemiş hastalarda genel sağ kalımı arttırmadığı gösterilmiştir (28). Ancak, CHAARTED çalışmasında hastalar düşük veya yüksek hacimli olarak sınıflandırılmış (Tablo-1), düşük hacimli alt grupta prostata RT eklenmesiyle anlamlı bir genel sağ kalım yararı saptanmıştır. Bu nedenle prostatın RT'si sadece düşük hacimli metastatik hastalığı olan hastalarda düşünülmelidir. Ancak, bu hastaların sadece %18'inde ek dozetaksel kullanılmış ve hiçbir hastada ek abirateron kullanımı olmamıştır, bu nedenle üçlü kombinasyonlar hakkında net bir sonuç ortaya koyulamamıştır. Sonuç olarak dört veya daha az kemik metastazı olan erkeklerde 3 yıllık sağ kalımda %7'lik mutlak bir iyileşme ile metastatik yükün sağ kalım üzerindeki etkisinde açık bir fark saptanmıştır.

Kaynaklar

1. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol*. 2003;169:164-169. Doi:10.1097/01.ju.0000042482.18153.30
2. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:737-746. Doi:10.1056/NEJMoa1503747
3. Gravis G, Boher JM, Chen YH, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol*. 2018;73:847-855. Doi:10.1016/j.eururo.2018.02.001
4. Francini E, Gray KP, Xie W, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate*. 2018;78:889-895. Doi:10.1002/pros.23645
5. Shore ND, Saad F, Cookson MS. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2187-2196. Doi:10.1056/NEJMoa2004325
6. Davey P, Kirby MG. Cardiovascular risk profiles of GnRH agonists and antagonists: real-world analysis from UK general practice. *World J Urol*. 2021;39:307-315. Doi:10.1007/s00345-020-03433-3
7. Boland J, Choi W, Lee M, et al. Cardiovascular Toxicity of Androgen Deprivation Therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23:109. Doi:10.1007/s11886-021-01561-9
8. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:1314-1325. Doi:10.1056/NEJMoa1212299
9. Kunath F, Jensen K, Pinart M. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6:CD003506. Doi:10.1002/14651858.CD003506.pub2
10. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 1998;339:1036-1042. Doi: 10.1056/NEJM199810083391504
11. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2000;355:1491-1498.
12. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD001526. Doi:10.1002/14651858.CD001526
13. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:1080-1087. Doi:10.1200/JCO.2017.75.3657
14. Gravis G, Boher JM, Chen YH, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol*. 2018;73:847-855. Doi:10.1016/j.eururo.2018.02.001
15. Sathianathan NJ, Philippou YA, Kuntz GM, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD012816. Doi:10.1002/14651858.CD012816.pub2

16. James ND, Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:338-351. Doi: 10.1056/NEJMoa1702900
17. Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:352-360. Doi:10.1056/NEJMoa1704174
18. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;84:88-101. Doi:10.1016/j.ejca.2017.07.003
19. Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. Abiraterone in “High-” and “Low-risk” Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;76:719-728. Doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.006
20. Fizazi K, Maldonado X, Foulon S, et al. A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. *J Clin Oncol.* 2021;15:5000.
21. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol.* 2018;29:1235-1248. Doi:10.1093/annonc/mdy072
22. Rush HL, Murphy L, Morgans AK, et al. Quality of Life in Men With Prostate Cancer Randomly Allocated to Receive Docetaxel or Abiraterone in the STAMPEDE Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40:825-836. Doi:10.1200/JCO.21.00728
23. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018;73:834-844. Doi:10.1016/j.eururo.2017.10.002
24. Vale CL, Fisher DJ, White IR, et al. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naive prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Ann Oncol.* 2018;29:1249-1257. Doi:10.1093/annonc/mdy071
25. Marchioni M, Nicola MD, Primiceri G, et al. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. *J Urol.* 2020;203:751-759. Doi: 10.1097/JU.0000000000000636
26. Sathianathan NJ, Koschel S, Thangasamy IA, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020;77:365-372. Doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.004
27. Boeve LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2019;75:410-418. Doi:10.1016/j.eururo.2018.09.008
28. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392:2353-2366. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3

TESTİS TÜMÖRLERİNDE PATOFİZYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE BİYOLOJİK GELİŞİM

Haydar GÜLER¹

Giriş

Testis kanseri erkeklerde görülen kanserlerin %1-2'sini oluşturmaktadır. Tüm testis kanserlerinin yaklaşık %95'i seminom ve nonseminomatöz histolojik türleri kapsayan testiküler germ hücreli tümörler (TGHT'ler) den oluşur. Testis kanserinin en yüksek insidans oranları Norveç'te (100.000'de 11.8), en düşük ise Hindistan'da (100.000'de 0.5) ve Tayland'da (100.000'de 0.4) dır (1). Testis kanserinin (TK) yıllık insidansı, özellikle Kafkasyalı erkeklerde zamanla artan bir eğilimle son 40 yılda iki katına çıkmıştır. TGHT, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılında tahmini 8.850 yeni vaka ve 410 ölümlle 15-34 yaş arası erkekler arasında en yaygın görülen solid kanserdir. Testis kanseri aynı zamanda 15-19 yaş arasındaki erkeklerde lösemiden sonra en sık görülen ikinci kanserdir (2).

Seminomatöz tümörler tipik olarak 30-40 yaş arasında görülürken, non-seminomatöz tümörler sıklıkla 20-30 yaş arasında görülür.

Lenfoma ve diğer germ hücre kökenli olmayan tümörler ise genellikle 60 yaşından sonra görülür (3).

Patofizyoloji

Testis kanserinin patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Testiküler karsinogeneizde rol oynayan patojenik mekanizmaların ve risk faktörlerinin tanımlanması, halen ilgi çekici klinik konulardandır. Muhtemelen embriyogenezin erken evrelerinde başlayan TGHT'nin kökeni, bazı erken primordiyal germ hücre (PGH)/gonositlerin farklılaşmalarında bloke edildiği, mikroRNA ekspresyonu ve epigenetik modifikasyonla sıkı bir şekilde düzenlendiği Testiküler Disgenezi Sendromunun (TDS) bir parçası gibi görünmektedir (4).

Ergenlerde ve genç erişkinlerde testis kanserlerinin kökeni hakkında önceki çalışmalar (5), TGHT'nin daha önce karsinoma *in situ* (CIS) veya İntratubular Germ Hücreli Ne-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, drguler44@gmail.com

ve erişilebilirlik sorunları bu konuda ilerlemeyi engellemektedir. Bu nedenle, insan gelişim biyolojisinin yeni, kullanıma hazır doku mühendisliği modelleri, sonraki yaşamda hastalık gelişiminin rahim içi programlanması için bilimsel temeli genişletmek üzere tasarlanmalıdır (51).

Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. (2015) 136:E359–86. 10.1002/ijc.29210)
2. D Max Parkin ¹, Jacques Ferlay, Maria-Paula Curado, Freddie Bray, Brenda Edwards, Hai-Rim Shin, David Forman. Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):291827. doi: 10.1002/ijc.25517.
3. Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. *BJU Int*. 2009;104:1329-33
4. Tiziano Baroni,¹ Iva Arato,¹ Francesca Mancuso,¹ Riccardo Calafiore,^{2,3} and Giovanni Luca^{1,3,*} On the Origin of Testicular Germ Cell Tumors: From Gonocytes to Testicular Cancer *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 343. Published online 2019 Jun 6. doi: 10.3389/fendo.2019.00343
5. Looijenga LH, de Munnik H, Oosterhuis JW. A molecular model for the development of germ cell cancer. *Int J Cancer*. (1999) 83:809–14. 10.1002/(SICI)1097-0215(19991210)83:6 <809: AID-IJC20>3.0.CO;2-0)
6. Looijenga LH, Zafarana G, Grygalewicz B, Summersgill B, Debiec-Rychter M, Veltman J, et al. Role of gain of 12p in germ cell tumour development. *APMIS*. (2003) 111:161–71 discussion 172–3. 10.1034/j.1600-0463.2003.11101201.x
7. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. (No authors listed) *Arch Dis Child*. 1992 Jul;67(7):892-9. doi: 10.1136/adsc.67.7.892.PMID: 1355643
8. Cryptorchidism and testicular germ cell tumors: comprehensive meta-analysis reveals that association between these conditions diminished over time and is modified by clinical characteristics. Kimberly Banks,^{1,2,3} Ellenie Tuazon,¹ Kiros Berhane,¹ Chester J. Koh,^{1,4} Roger E. De Filippo,^{1,4} Andy Chang,^{1,4} Steve S. Kim,^{1,4} Siamak Daneshmand,¹ Carol Davis-Dao,¹ Juan P. Lewinger,¹ Leslie Bernstein,^{1,2} and Victoria K. Cortessis^{1*}
9. Kanto S, et al. Risk factors in past histories and familial episodes related to development of testicular germ cell tumor. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2004;11:640–646. doi: 10.1111/j.1442-2042.2004.00853.x.)
10. Akre O, Pettersson A, Richiardi L. Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: A meta analysis. *International Journal of Cancer*. 2009;124:687–689)
11. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, Kaijser M, Akre O. Age at Surgery for Undescended Testis and Risk of Testicular Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007;356:1835–1841.)
12. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and Testicular Cancer: Separating Fact From Fiction. *Journal of Urology*. 2009;181:452–461. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.074)
13. Cook MB, et al. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer - experiences of the son. *International Journal of Epidemiology*. 2010;39:1605–1618.)
14. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocrine Reviews*. 1997;18:259–280.
15. Dong C, Hemminki K. Modification of cancer risks in offspring by sibling and parental cancers from 2,112,616 nuclear families. *International Journal of Cancer*. 2001;92:144–150
16. Hemminki K, Li X. Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. *British Journal of Cancer*. 2004;90:1765–1770
17. Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, Macconochie NE. Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology. *Lancet*. 1997a;350:1723–1728
18. Rapley EA, Crockford GP, Teare D *et al* Localization to Xq27 of a susceptibility gene for testicular germ-cell tumours. *Nat. Genet*. 2000; 24: 197–200.
19. Kratz CP, Han SS, Rosenberg PS *et al* Variants in or near KITLG, BAK1, DMRT1, and TERT-CLPTM1L predispose to familial testicular germ cell tumour. *J. Med. Genet*. 2011; 48: 473–6.
20. E H Wanderås¹, S D Fosså, S Tretli. Risk of a second germ cell cancer after treatment of a primary germ cell cancer in 2201 Norwegian male patients. *Eur J Cancer* 1997 Feb;33(2):244-52. doi: 10.1016/s0959-8049(96)00459-5.
21. Montironi R. Intratubular germ cell neoplasia of the testis: testicular intraepithelial neoplasia. *Eur Urol*. 2002;41:651–654
22. Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer*. 1999;83(6):815-22
23. Høie-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol*. 2005;16(6):863-8.
24. Ruf, C.G., et al. Contralateral biopsies in patients with testicular germ cell tumours: patterns of care in Germany and recent data regarding prevalence and treatment of testicular intra-epithelial neoplasia. *Andrology*, 2015. 3: 92
25. Andreassen, K.E., et al. Risk of metachronous contralateral testicular germ cell tumors: a population-based

- sed study of 7,102 Norwegian patients (1953-2007). *Int J Cancer*, 2011. 129: 2867
26. Harland, S.J., et al. Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. *J Urol*, 1998. 160: 1353
 27. Taberero, J., et al. Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in South Europe: report of the experience at 2 Spanish university hospitals and review of the literature. *J Urol*, 2004. 171: 164.
 28. Albers, P., et al. Clinical course and histopathologic risk factor assessment in patients with bilateral testicular germ cell tumors. *Urology*, 1999. 54: 714.
 29. Dieckmann, K.P., et al. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. *Eur Urol*, 2007. 51: 175.
 30. Souchon, R., et al. Contralateral testicular cancer in spite of TIN-negative double biopsies and interval cisplatin chemotherapy. *Strahlenther Onkol*, 2006. 182: 289.
 31. Von Eckardstein S, Tsakmakidis G, Kamischke A, Rolf C, Nieschlag E. Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *J Androl*. 2001; 22: 818-824.
 32. Riebel T, Herrmann C, Wit J, Sellin S. Ultrasonographic late results after surgically treated cryptorchidism. *Pediatr Radiol*. 2000; 30: 151-155.
 33. Aizenstein RI, DiDomenico D, Wilbur AC, O'Neil HK. Testicular microlithiasis: association with male infertility. *J Clin Ultrasound*. 1998; 26: 195-198.
 34. C A de Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, Dohle GR, Looijenga LH, Weber RF. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol*. 2004; 171: 158-160.
 35. Iain B. Tan MD, Kai K. Ang, Boon C. Ching MD, Chandra Mohan MD, Chee K. Toh MD, Min H. Tan MD. Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults: A meta-analysis and systematic review
 36. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environmental health perspectives*. 1996;104(Suppl 4):741-803.
 37. Giwercman A, Rylander L, Lundberg Giwercman Y. Influence of endocrine disruptors on human male fertility. *Reproductive biomedicine online*. 2007;15:633-642.
 38. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ*. 2000;321:789-792
 39. Moller H, Skakkebaek NE. Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study. *BMJ*. 1999;318:559-562.
 40. Skakkebaek NS, Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Carlsen E, Petersen PM, Giwercman A, et al. Germ cell cancer and disorders of spermatogenesis: an environmental connection? *APMIS*. 1998;106:3-12.
 41. Oosterhuis JW, Looijenga L. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective *Nat. Rev. Kanser*. 2005; 5 :210-222. doi: 10.1038/nrc1568.
 42. Grotmol T, Weiderpass E., Tretli S. Conditions in utero and cancer risk. *Eur. J. Epidemiol*. 2006;21:561-570. doi: 10.1007/s10654-006-9036-7.
 43. Ekblom A. Growing evidence that several human cancers may originate in utero. *Semin. Cancer Biol*. 1998;8:237-244. doi: 10.1006/scbi.1998.0073
 44. Timms B.G., Howdeshell K.L., Barton L., Bradley S., Richter C., Saal F.S.V. Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102:7014-7019. doi: 10.1073/pnas.0502544102
 45. Morimoto L.M., Zava D., McGlynn K.A., Stanczyk F.Z., Kang A.Y., Ma X., Wiemels J.L., Metayer C. Neonatal Hormone Concentrations and Risk of Testicular Germ Cell Tumors (TGCT) *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev*. 2018;27:488-495. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0879
 46. Cook M.B., Akre O., Forman D., Madigan M.P., Richiardi L., McGlynn K.A. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer—Experiences of the son. *Int. J. Epidemiol*. 2010;39:1605-1618. doi: 10.1093/ije/dyq120
 47. Bianco-Miotto T., Craig J.M., Gasser Y.P., van Dijk S.J., Ozanne S.E. Epigenetics and DOHaD: From basics to birth and beyond. *J. Dev. Orig. Health Dis*. 2017;8:513-519. doi: 10.1017/S2040174417000733
 48. Tobi E., Goeman J., Monajemi R., Gu H., Putter H., Zhang Y., Sliker R., Stok A.P., Thijssen P.E., Müller F., et al. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nat. Commun*. 2014;5:5592. doi: 10.1038/ncomms6592
 49. Amatruda J.F., Ross J.A., Christensen B., Fustino N.J., Chen K.S., Hooten A.J., Nelson H., Kuriger J.K., Rakheja D., Frazier A.L., et al. DNA methylation analysis reveals distinct methylation signatures in pediatric germ cell tumors. *BMC Cancer*. 2013;13:313. doi: 10.1186/1471-2407-13-313
 50. Padhee M., Zhang S., Lie S., Wang K.C., Botting K.J., McMillen I.C., MacLaughlin S.M., Morrison J.L. The Periconceptional Environment and Cardiovascular Disease: Does In Vitro Embryo Culture and Transfer Influence Cardiovascular Development and Health? *Nutrients*. 2015;7:1378-1425. doi: 10.3390/nu7031378.
 51. Elad D, Jaffa AJ, Grisaru D, Leibovitch I. In Utero Programming of Testicular Cancer. *J Dev Biol*. 2021 Aug 29;9(3):35. doi: 10.3390/jdb9030035.

TESTİKÜLER MİKROLİTİYAZİS

Eray KEMAHLI¹
Emrullah SÖĞÜTDELEN²

Giriş

Testiküler mikrolitiyazis (TM), skrotal ultrasonda (US), testis parankiminde birden fazla, 1-3 mm boyutlarında, akustik gölgelenme vermeyen, hiperekojenik odakların tesadüfi olarak bulunmasıyla karakterize olan radyolojik bir bulgudur (1). Histolojik olarak seminifer tüp lümeninde, konsantrik kollajen lifleri ve glikojen katmanları ile çevrili bir hidroksiapatit çekirdeğinden oluşan ve testiküler mikrokalsifikasyon/mikrolit olarak tanımlanan yapılardır (2).

Testis parankiminde mikrokalsifikasyon, testis US için başvuran erkeklerin %0.6-9'unda bulunabilir (3,4). Yüksek frekanslı US makinelerinin kullanımının artması ile birlikte daha sık tanımlanmaya başlanmıştır. (5). Genel popülasyonda TM'nin gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, nadiren görülür ve genellikle bilateraldir (2).

TM, germ hücreli testis tümörü (GHTT), kriptorşidizm, infertilite, Klinefelter sendro-

mu, hipogonadizm, erkek psödohermafroditizm, varikosel, testis torsiyonu ve atrofisi olan erkeklerde daha sık görüntülenmektedir (5,6).

TM'nin oluşum mekanizmaları ve klinik önemi halen aydınlatılmamış olup erkek infertilitesi ve özellikle GHTT ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Çok fazla bilinmeyen olan TM'nin, takibi ve tedavisi ile ilgili halen net bir görüş birliği maalesef yoktur.

Tarihçe

İntratestiküler kalsifikasyonlar ilk defa kadavra çalışmalarında Oiy ve ark. tarafından 1928'de gösterilmiştir (7).

Azzopardi ve ark. 1961'de yaygın koryokarsinomlu hastaların dilate seminifer tübüllerinde hematoksilenle boyanan, amorf, kalsifiye cisimler saptadıklarını ve bu yapıların kanser hücreleri ile yakın ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (8). 11973'te, Weinberg ve

¹ Doç. Dr., Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD., eraykemahli@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD., esdelen@gmail.com

Öneriler	Kanıt derecesi
TM saptanan ve ilave risk faktörleri olmayan, asemptomatik tüm hastalara; olası gelişebilecek GHTT'nin erken saptanması için, kendi kendine testis muayenesi öğretilir ve uygulamaları sağlanmalıdır.	Zayıf
İlişkili risk faktörleri olmayan izole TM'li erkeklerde testis biyopsisi, skrotal US, serum tümör belirteçleri ve abdominal/pelvik bilgisayarlı tomografi ile takip önerilmemektedir.	Güçlü
TM'li hasta infertil ise, beraberinde, atrofik testis, inmemiş testis, germ hücreli testis tümörü öyküsü ya da karşı taraf testiste de TM olması yüksek risk olarak kabul edilmelidir. Bu hastalara testis biyopsisi olası riskleri anlatılarak önerilebilir.	Zayıf
TM'li hastalarda fizik muayene veya US'de şüpheli bulgular varsa, multidisipliner toplantı ve hastaya danışılarak, inguinal cerrahi eksplorasyon ve testis biyopsisi veya orşiektomi önerilebilir.	Güçlü
GHTT için tedavi edilen hastalar, hipogonadizm, cinsel işlev bozukluğu ve kardiyovasküler olaylar açısından risk altındadır. Bu hastalar, multi disiplinler bir ekip tarafından olası geç dönem kliniği açısından yönetilmelidir.	Zayıf
Testis kanserli erkeklerde orşiektomi sonrası önemli semen anormallikleri (azospermi dahil) olabileceğinden, planlı orşiektomiden önce sperm kriyoprezervasyonu yapılmalıdır.	Zayıf
Testis kanseri ve azospermisi olan veya semen parametrelerinde ciddi anormallikler olan erkeklere radikal orşiektomi sırasında onko-testiküler sperm ekstraksiyonu (onco-TESE) önerilebilir.	Zayıf

Sonuç

Testiküler mikrolitiazis, skrotumun ultrasonografik muayenesinde rastlanılan tesadüfi bir bulgudur. TM ve testiküler kanserler arasında bir bağlantı olduğu bildirilmiştir. TM'nin klinik sonuçları spesifik risk faktörlerinin birlikte ortaya çıkmasına bağlıdır. Risk faktörlerinin yokluğunda tek başına TM'nin varlığı, daha fazla araştırma için bir öneme sahip değildir. TM'li hastaların takibi sadece TM dışındaki testis kanseri risk faktörlerinin mevcut olduğu durumlarda önerilir.

Kaynaklar

- Doherty FJ, Mullins TL, Sant GR, et al. Testicular microlithiasis. A unique sonographic appearance. J Ultrasound Med. 1987;6:389-92.
- Bunge RG, Bradbury JT. Intratubular bodies of the human testis. J Urol 1961;85:306-10.
- Richenberg J, Belfield J, Ramchandani P, et al. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. Eur Radiol, 2015;25: 323-30.
- Pedersen MR, Rafaelsen SR, Møller H, et al. Testicular microlithiasis and testicular cancer: review of the literature. Int Urol Nephrol. 2016;48:1079-86.
- Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, et al. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? J Urol. 1999;162:1618-20
- Zhang L, Wang XH, Zheng XM, et al. Maternal gestational smoking, diabetes, alcohol drinking, pre-pregnancy obesity and the risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS One. 2015;10: e0119006.1-17.
- Oiye T. Uber anscheinend noch nicht beschriebene steinchen in den menschlichen. Hoden Beiter Path Anat. 1928;80:479.
- Azzopardi JG, Mostofi FK, Theiss EA. Lesions of testes observed in certain patients with widespread choriocarcinoma and related tumors. The significance and genesis of hematoxylin-staining bodies in the human testis. Am J Pathol. 1961;38:207-25.
- Weinberg AG, Currarino G, Stone IC. Testicular microlithiasis. Arch Pathol. 1973;95:312-4.
- Martin B, Tubiana JM. Significance of scrotal calcifications detected by sonography. J Clin Ultrasound. 1988;16:545-52.
- Priebe CJ Jr, Garret R. Testicular calcification in a 4 year old boy. Pediatrics. 1970;46:785-8.

12. Aoun F, Slaoui A, Naoum E, et al. Testicular microlithiasis: Systematic review and Clinical guidelines. *Prog Urol*. 2019;29(10):465-473.
13. Balawender K, Orkisz S, Wisz P. Testicular microlithiasis: what urologists should know. A review of the current literature. *Cent European J Urol*. 2018;71(3):310-314.
14. Kekre N, Shanmugasundaram R, Singh Jc. Testicular microlithiasis: Is there an agreed protocol? *Indian J Urol*. 2007;23:234.
15. Shanmugasundaram R, Chandra Singh J, Kekre NS. Testicular microlithiasis: Is there an agreed protocol? *Indian J Urol*. 2007;23(3):234-9.
16. Peterson AC, Bauman JM, Light DE, et al. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. *J Urol*. 2001;166:2061-4.
17. Serter S, Gümüş, B, Unlü M, et al. Prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40:212-4.
18. Poyrazoglu S, Saka N, Agayev A, et al. Prevalence of testicular microlithiasis in males with congenital adrenal hyperplasia and its association with testicular adrenal rest tumors. *Hormone Res Paediatr*. 2010;73:443-8.
19. Goede J, Hack WW, van der Voort-Doedens LM, et al. Prevalence of testicular microlithiasis in asymptomatic males 0 to 19 years old. *J Urol*. 2009;182:1516-20.
20. Husmann DA. Cryptorchidism and its relationship to testicular neoplasia and microlithiasis. *Urology*. 2005;66:424-6.
21. Winter TC, Kim B, Lowrance WT, et al. Testicular microlithiasis: what should you recommend? *Am. J. Roentgenol*. 2016;206:1164-9.
22. Renshaw AA. Testicular calcifications: Incidence, histology and proposed pathological criteria for testicular microlithiasis. *J Urol*. 1998;160:1625-1628
23. Ikinge U, Wurster K, Terwey B, et al. Microcalcifications in testicular malignancy: diagnostic tool in occult tumor? *Urology*. 1982;19:525-8.
24. De Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, et al. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol*. 2004;171:158-160.
25. Bennett HF, Middleton WD, Bullock AD, et al. Testicular microlithiasis: US follow-up. *Radiology*. 2001;218:359-63.
26. Cebeci OÖ, Özcan L. Testiküler Mikrolitiazis Güncelleme. *Üroonkoloji Bülteni*. 2015;14:232-234
27. Wang T, Liu LH, Luo JT, et al. A meta-analysis of the relationship between testicular microlithiasis and incidence of testicular cancer. *Urol J*. 2015;12:2057-2064.
28. Barbonetti A, Martorella A, Minaldi E, et al. testicular cancer in infertile men with and without testicular microlithiasis: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:164.
29. 't Hoen LA, Bhatt NR, Radmayr C, et al. The prognostic value of testicular microlithiasis as an incidental finding for the risk of testicular malignancy in children and the adult population: A systematic review. On behalf of the EAU pediatric urology guidelines panel. *J Pediatr Urol*. 2021;17(6):815-831.
30. De Castro BJ, Peterson AC, Costabile RA. A 5-year follow up study of asymptomatic men with testicular microlithiasis. *J Urol*. 2008;179:1420-1423.
31. Patel K V, Navaratne S, Bartlett E, et al. Testicular Microlithiasis: Is sonographic surveillance necessary? single centre 14 year experience in 442 patients with testicular microlithiasis. *Ultraschall der Medizin*. 2016; 37: 68-73.
32. Costabile RA. How worrisome is testicular microlithiasis? *Curr Opin Urol*. 2007;17(6):419-23.
33. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. European Association of Urology guidelines on Sexual and Reproductive Health: the limited update 2022;148-9.
34. Tan IB, Ang KK, Ching BC, et al. Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults: A meta-analysis and systematic review. *Cancer*. 2010;116:4520-32.
35. de Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, et al. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol*, 2004;171:158-60.

TESTİS TÜMÖRÜ TANI VE EVRELEMESİ

Sinan AVCI¹
Rıdvan ÖZCAN²

Giriş

Erkeklerdeki neoplazmların %1'ini ve tüm ürolojik tümörlerin %5'ini testis kanseri oluşturur. Ayrıca 20-40 yaş arası erkeklerde en sık görülen malignite testis tümörüdür (1). Genç yaş grubunda izlenmesi, sisplatin bazlı kemoterapiye çok iyi yanıt vermesi, 10-yıllık sağ kalımın %95'in üzerinde görülmesi nedeniyle testis tümörü tanısı ve tümör evrelemedirinin önemi çok büyüktür. Bu bölümde testis tümörü tedavisinin ana belirleyicisi olan tanı ve evreleme anlatılacaktır.

Tanısal Değerlendirme

Fizik Muayene

Testis kanserinde en sık başvuru semptomu ağrısız, tek tarafta ele gelen testiküler kit- le veya nadiren skrotal bir travma ile ortaya

çıkabilir. Ani başlangıçlı testiküler ağrı nadirdir ve genellikle bazı tümörlerde gelişen hemoraji ve infarkt sebebiyle olur (2). Fizik muayene testis tümörü düşünülen hastalarda ayakta yapılmalı, karşı sağlam testis önce muayene edilmelidir. Etkilenen taraftaki testiste palpe edilen durumlar not edilmelidir. Testisler normalde mobil, homojen olmalı ayrıca epididim ve kord elemanları da testisten ayrı pozisyonda olmalıdır. Seminom dışı testis tümörlerinde daha fazla olmakla beraber hastaların %7'sinde jinekomasti görülebilir. Uzak metastazlara bağlı sırt ve flank ağrısı bazı olgularda mevcuttur. Hastaların %10 kesiminde ise testis tümörü epididimorşiti taklit edebilir (3), muayenede metastaz açısından inguinal, supraklavikular lenf nodları dahil tüm sistemlerin muayenesi detaylı olarak yapılmalıdır. Akciğer metastazları için solunum sesleri dinlenmeli ve jinekomasti varlığına bakılmalıdır.

¹ Doç. Dr., Bursa Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, sinavci@yahoo.com

² Uzm. Dr., Bursa Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, ridvanözcan69@gmail.com

Tablo 3. Metastatik Testis Kanserinde International Germ Cell Cancer Collaborative (IGCCCG) Sınıflaması

İyi Prognostik Grup	
Non-Seminom 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım %90 5 yıllık sağ kalım %96	Aşağıdaki kriterlerin tümü sağlanmalıdır: <ul style="list-style-type: none"> • Primer yerleşim testis veya retroperiton • Akciğer dışı visseral metastaz yok • AFP<1.00 ng/ml • β-HCG <5,000 IU/L (1,000 ng/mL) • LDH <1,5 kat
Seminom 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım %89 5 yıllık sağ kalım %95	Aşağıdaki kriterlerin tümü sağlanmalıdır: <ul style="list-style-type: none"> • Herhangi bir primer yerleşim bölgesi • Akciğer dışı visseral metastaz yok • Normal AFP • Herhangi β-HCG • Herhangi LDH
Orta Prognostik Grup	
Non-Seminom 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım %78 5 yıllık sağ kalım %89	Aşağıdaki kriterlerin herhangi biri olmalıdır: <ul style="list-style-type: none"> • Primer yerleşim testis veya retroperiton • Akciğer dışı visseral metastaz yok • AFP 1,000-10,000 ng/ml veya • β-HCG 5,000- 50,000 IU/L veya • LDH 1.5 -10 kat
Seminom 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım %79 5 yıllık sağ kalım %88	Aşağıdaki kriterlerin tümü sağlanmalıdır: <ul style="list-style-type: none"> • Herhangi bir primer yerleşim bölgesi • Akciğer dışı visseral metastaz • Normal AFP • Herhangi β-HCG • Herhangi LDH
Kötü Prognostik Grup	
Non-Seminom 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım %54 5 yıllık sağ kalım %67	Aşağıdaki kriterlerin herhangi biri olmalıdır: <ul style="list-style-type: none"> • Primer yerleşim mediasten • Akciğer dışı visseral metastaz • AFP> 10,000 ng/ml veya • β-HCG> 50,000 IU/L (10,000 ng/mL) veya • LDH> 10 kat
Seminom	Seminom hastalarında kötü prognostik grup yoktur.

Kaynaklar

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER cancer statistics review, 1975-2014. National Cancer Institute: Bethesda, MD; 2017.
2. Germà-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto Pet al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Eur Urol. 2002 Dec;42(6):553-62; discussion 562-3. doi: 10.1016/s0302-2838(02)00439-6.
3. Moul JW. Timely diagnosis of testicular cancer. Urol Clin North Am. 2007 May;34(2):109-17; abstract vii. doi: 10.1016/j.ucl.2007.02.003.
4. Doherty FJ. Ultrasound of the nonacute scrotum. Semin Ultrasound CT MR. 1991 Apr;12(2):131-56. PMID: 1863475.
5. Comiter CV, Benson CJ, Capelouto CC et al. Nonpalpable intratesticular masses detected sonographically. J Urol. 1995 Oct;154(4):1367-9. PMID: 7658540
6. Angulo JC, González J, Rodríguez N et al. Clinicopathological study of regressed testicular tumors (apparent extragonadal germ cell neoplasms). J Urol. 2009

- Nov;182(5):2303-10. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.045. Epub 2009 Sep 16.
7. Isidori AM, Pozza C, Gianfrilli D et al. Differential diagnosis of nonpalpable testicular lesions: qualitative and quantitative contrast-enhanced US of benign and malignant testicular tumors. *Radiology*. 2014 Nov;273(2):606-18. doi: 10.1148/radiol.14132718. Epub 2014 Jun 26
 8. Maizlin ZV, Belenky A, Kunichezky M et al. Leydig cell tumors of the testis: gray scale and color Doppler sonographic appearance. *J Ultrasound Med*. 2004 Jul;23(7):959-64. doi: 10.7863/jum.2004.23.7.959.
 9. Pierorazio PM, Cheaib JG, Tema G et al. Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities for Early Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review. *J Urol*. 2020 May;203(5):894-901. doi: 10.1097/JU.0000000000000594. Epub 2020 Oct 14.
 10. Kim W, Rosen MA, Langer JE et al. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics*. 2007 Sep-Oct;27(5):1239-53. doi: 10.1148/rg.275065172.
 11. Thurnher S, Hricak H, Carroll PR et al. Imaging the testis: comparison between MR imaging and US. *Radiology*. 1988 Jun;167(3):631-6. doi: 10.1148/radiology.167.3.3283834. PMID: 3283834
 12. Ellis JH, Bies JR, Kopecky KK et al. Comparison of NMR and CT imaging in the evaluation of metastatic retroperitoneal lymphadenopathy from testicular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1984 Aug;8(4):709-19. doi: 10.1097/00004728-198408000-00023. PMID: 6539790.
 13. Pope WB. Brain metastases: neuroimaging. *Handb Clin Neurol*. 2018; 149:89-112. doi: 10.1016/B978-0-12-811161-1.00007-4.
 14. de Wit M, Brenner W, Hartmann M et al. (18F)-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol*. 2008 Sep;19(9):1619-23. doi: 10.1093/annonc/mdn170. Epub 2008 May 2
 15. Beyer J, Albers P, Altena R et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):878-88. doi: 10.1093/annonc/mds579. Epub 2012 Nov 14.
 16. Bachner M, Lorient Y, Gross-Goupil M et al. 2-¹⁸F-fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol*. 2012 Jan;23(1):59-64. doi: 10.1093/annonc/mdr052. Epub 2011 Apr 2.
 17. Barlow LJ, Badalato GM, McKiernan JM. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors. *Nat Rev Urol*. 2010 Nov;7(11):610-7. doi: 10.1038/nrurol.2010.166.
 18. Nicholson BD, Jones NR, Protheroe A et al. The diagnostic performance of current tumour markers in surveillance for recurrent testicular cancer: A diagnostic test accuracy systematic review. *Cancer Epidemiol*. 2019 Apr; 59:15-21. doi: 10.1016/j.canep.2019.01.001.
 19. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3388-404. doi: 10.1200/JCO.2009.26.4481.
 20. Dieckmann KP, Simonsen-Richter H et al. Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *Biomed Res Int*. 2019 May 28; 2019:5030349. doi: 10.1155/2019/5030349.
 21. Geldart TR, Simmonds PD, Mead GM. Orchidectomy after chemotherapy for patients with metastatic testicular germ cell cancer. *BJU Int*. 2002 Sep;90(4):451-5. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.02916.x.
 22. Giannarini G, Dieckmann KP, Albers P et al. Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2010 May;57(5):780-90. doi: 10.1016/j.eururo.2010.01.014.
 23. Skoogh J, Steineck G, Cavallin-Ståhl E et al. Feelings of loss and uneasiness or shame after removal of a testicle by orchidectomy: a population-based long-term follow-up of testicular cancer survivors. *Int J Androl*. 2011 Apr;34(2):183-92. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01073.x.
 24. Andreassen KE, Grotmol T, Cvancarova MS et al. Risk of metachronous contralateral testicular germ cell tumors: a population-based study of 7,102 Norwegian patients (1953-2007). *Int J Cancer*. 2011 Dec 15;129(12):2867-74. doi: 10.1002/ijc.25943.
 25. Dieckmann KP, Kulejewski M, Pichlmeier U et al. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. *Eur Urol*. 2007 Jan;51(1):175-83; discussion 183-5. doi: 10.1016/j.eururo.2006.05.051.
 26. Williams DH 4th, Karpman E, Sander JC et al. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol*. 2009 Feb;181(2):736-40. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.023.
 27. Feldman DR, Lorch A, Kramar A et al. Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options--An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 1;34(4):345-51. doi: 10.1200/JCO.2015.62.7000.
 28. Ghazarian AA, Kelly SP, Altekruze SF et al. Future of testicular germ cell tumor incidence in the United States: Forecast through 2026. *Cancer*. 2017 Jun 15;123(12):2320-2328. doi: 10.1002/cncr.30597. Epub 2017 Feb 27.
 29. Laguna MP, Albers P, Albrecht W et al. Guidelines on testicular cancer. *EAU* 2019; 1:28-33.
 30. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*: John Wiley & Sons; 2016.
 31. Gillissen S, Sauv  N, Collette L et al; International Germ Cell Cancer Classification Update Consortium. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol*. 2021 May 10;39(14):1563-1574. doi: 10.1200/JCO.20.03296. Epub 2021 Apr 6.
 32. Beyer J, Collette L, Sauv  N et al. International Germ Cell Cancer Classification Update Consortium. Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma: Results From the IGCCCG-Update Consortium. *J Clin Oncol*. 2021 May 10;39(14):1553-1562. doi: 10.1200/JCO.20.03292. Epub 2021 Mar 17.

TESTİS TÜMÖRLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Emre KANDEMİR¹

Giriş

Testis kanseri erkeklerde görülen kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturan nadir görülen kanserlerdendir. Çoğunlukla sadece testis yerleşimli olarak tanı alır. Ancak retroperiton ve mediasten yayılımı da görülmektedir (1). Yüksek oranda kemosensitif olan bu tümör, cerrahi tedaviye de iyi yanıt vermektedir. Evre 1 non seminomatöz germ hücreli tümör (NS-GHT) tanısı alan hastaların radikal orşiektomi sonrası kür oranı %88'e ulaşmaktadır (2). Evre 2 NSGHT hastalarının retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu sonrası hastaliksız sağ kalım oranı %60-80 oranında değişmektedir (3). Ayrıca primer kemoterapi sonrası görülen refrakter hastalıklarda bile uzun dönem kür oranları salvaj tedavilerle birlikte %45'e kadar çıkmaktadır. Testis kanserinin yönetilmesinde en önemli konu; cerrahın, tıbbi personelin ve radyasyon onkoloğunun tam bir uyum içinde çalışmasıdır. Bu bölümde testis kanserinin cerrahi tedavisinde uygulanan temel operasyonlar anlatılmıştır.

Radikal Orşiektomi

Testis kanserinden şüphelenilen hastalarda radikal orşiektomi tanısal ve tedavi edici temel cerrahi tedavinin en başında yer alır. Bu yöntemde temel yaklaşım; inguinal insizyon yapılması, spermatik kordun erken kontrol edilmesi ve internal inguinal ring seviyesinden ipsilateral testis, epididim ve spermatik kordun tamamının çıkarılmasıdır.

Teknik

Uygun anestezi sağlandıktan sonra hasta operasyon masasına supin pozisyonda alınır. Göbek üst hizasından uyluk alt kısmına kadar, skrotumun arkası ve perineyi de içine alacak şekilde cilt temizliği yapılır. Her iki spina iliaca anterior superior, skrotum ve pubik tüberkül açıkta kalacak şekilde steril örtünme sağlanır. Anestezi altında eksternal inguinal halka palpe edilerek inguinal kanalı yeri belirlenir. Inguinal kanalın üzerinden 3 – 5 cm uzunluğunda, langer hatlarına uygun

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD., emrekandemir@kmu.edu.tr

hareketleri başladığında, hasta beslenmeye başlanmalıdır. Pulmoner muayene, sıvı dengesi ve günlük kilo ölçümleri ile sıvı dengesi değerlendirilmelidir.

Sinir koruyucu RPLND’de özellikle anterior aortadan alt aortaya kadar anastomoz yapan sempatik sinir liflerinin ve sempatik zincirlerden çıkan post ganglionik sinirlerin korunması önem arz etmektedir. Ayrıca vena kava üzerindeki manevralar sırasında post-ganglionik liflerin korunmasına dikkat edilmesi gerekir.

Ejeksiyonu korumak için en önemli sinirlerin L3 ve L4 ganglionlarından kaynaklandığı düşünülmektedir(10). Bu sinirlerin etrafını çevreleyen lenfatik dokuda diseksiyon, yumuşak damar luplarıyla ve nazikçe yapılmalıdır. Bazı araştırmacılar antegrad emisyon için bireye özgü postganglionik sempatik lifleri tanımlamak için operasyon sırasında nörostimülasyonun kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir (10).

RPLND laparoskopik veya robotik olarak da yapılabilmektedir. Konu ile ilgili yapılan çalışmalar ve meta analizler sonucunda laparoskopik ve robotik cerrahi operasyon sırasında kan kaybı hastaneye kalış süresi ve operasyon sonrası mobilizasyon açısından avantajlı gibi görünmektedir (11). Ancak laparoskopik veya robotik yapılan işlemlerin bir kısmı sadece tanısal amaçla yapıldığı için bu sonucun mutlak doğru olmadığını bildiren görüşler de mevcuttur (12). Konu ile ilgili yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç

Testis kanserinin yönetimi zaman içinde önemli ölçüde gelişme kaydetmiştir. Onkolojik hastalıklar içinde muazzam bir başarı hikayesini temsil etmektedir. Modern tedavi yaklaşımları sayesinde testis kanseri tanısı

alan erkeklerin %90’ında kür beklentisi vardır. Bu başarının büyük bir kısmı sisplatin bazlı kemoterapi etkisiyle olsa da, cerrahi tedavinin hastalığın yönetimindeki temel rolü devam etmektedir. Hastalığın teşhis ve tedavisinde yer alan ürologlar, hastanın takip ve tedavi yolculuğu boyunca ona eşlik ederler. Testis kanserinde başarı sadece hastanın hayatta kalmasıyla değil; bunun gerekli olan en az morbidite ve tedavi yüküyle başarılmasıyla da ölçülür. Cerrahideki ilerlemeler, onkolojik etkinlikten taviz vermeden yaşam kalitesini arttırmayı ve sekellerden kaçınmayı sağlamalıdır. Ürologlar hastalığın yönetiminde temel unsur olmakla beraber RPLND dahil hastalığın gerektirdiği tüm cerrahi işlemlerde merkezi bir rol oynamaktadır.

Kaynaklar

1. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21(6):1323-1360.
2. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(34):3817-3823.
3. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(35):5597-5602.
4. Carmignani L, Gadda F, Bozzini G. Impalpable testis cancer. *BJU international*. 2004;93(6):887-888.
5. Giannarini G, Dieckmann KP, Albers P, et al. Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. *European urology*. 2010;57(5):780-790.
6. Lawrentschuk N, Zuniga A, Grabowksi AC, et al. Partial orchiectomy for presumed malignancy in patients with a solitary testis due to a prior germ cell tumor: a large North American experience. *The Journal of urology*. 2011;185(2):508-513.
7. Daugaard G, Røth M, von der Maase H, et al. Management of extragonadal germ-cell tumors and the significance of bilateral testicular biopsies. *Annals of*

- oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1992;3(4):283-289.
8. Brown JA, Bihrlé R, Foster RS. Delayed orchiectomy at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection due to laterality of retroperitoneal metastatic pattern consistent with testicular primary: assessment of pathologic findings. *Urology*. 2008;71(5):911-914.
 9. Kim P, Syan-Bhanvadia S, Djaladat H, et al. Midline extraperitoneal approach for retroperitoneal lymph node dissection for testicular germ cell tumor. *Urology*. 2012;80(4):941-945.
 10. Beveridge TS, Allman BL, Johnson M, et al. Retroperitoneal Lymph Node Dissection: Anatomical and Technical Considerations from a Cadaveric Study. *The Journal of urology*. 2016;196(6):1764-1771.
 11. Rassweiler JJ, Scheitlin W, Heidenreich A, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: does it still have a role in the management of clinical stage I nonseminomatous testis cancer? A European perspective. *European urology*. 2008;54(5):1004-1015.
 12. Nicolai N, Tarabelloni N, Gasperoni F, et al. Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis: Safety and Efficacy Analyses at a High Volume Center. *The Journal of urology*. 2018;199(3):741-747.

TESTİS TÜMÖRÜNDE CERRAHİ SONRASI TAKİP-TEDAVİ

Cihan TOKTAŞ¹

Testis tümörlerinde takip protokolü, tüm aşamalarda olduğu gibi seminomatöz ve non-seminomatöz olarak şekillenmektedir. Takip süreci; histopatolojik tanının yanı sıra tümörün evresi ve alınan tedaviye göre de değişiklik göstermektedir.

1. Evre 1 seminomatöz tümörlerde takip
2. Evre 1 non seminomatöz tümörlerde takip
3. İleri evre / metastatik seminom ve non seminomatöz tümörlerde takip

Çalışmalarda relapsların sadece % 0,5 oranında 5. seneden sonra geliştiği saptanmıştır. Bu yüzden 5. seneden sonraki takipler de rutin görüntüleme önerilmemektedir, daha çok tedavinin yan etkilerine odaklanılmalıdır (1)

Takipte retroperiton, pelvis ve inguinal bölgenin değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) kullanılabilir (2). Tomografi hem ulaşılabilirlik hem de daha kısa sürede so-

nuçlanma gibi avantajlara sahiptir. Fakat bazı çalışmalarda tomografinin 1/300 oranında sekonder malignitelere yol açabileceği bildirilmiştir.(3) Heriki yöntemde de duyarlılık ve özgüllük oranları hem kullanılan kesit aralıklarına hem de değerlendiren radyoloğun tecrübesine göre değişkenlik göstermektedir. (2,4) Testis tümörlerinde özellikle kötü prognostik faktörü olan hastaların daha deneyimli merkezler ve ekipler tarafından takip edilmesi önerilmektedir.

1. Evre 1 Seminomatöz Tümörlerde Takip

Klinik olarak evre 1 seminomların yaklaşık % 15'inde subklinik düzeyde metastatiktir ve bu subklinik odaklar orşiektomi sonrası genellikle retroperitoneal lenf nodu olarak saptanacaktır (5,6)

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Denizli Özel Sağlık Hastanesi, Üroloji Kliniği, drctoktas@hotmail.com

Tam remisyon sağlanamayan ve kötü prognoz bulgularına sahip hastalarda bu süreçler hastaya ve hastalığa özel olacak şekilde planlanır ve daha yakın ve sıkı takip gerekir.

Kaynaklar

1. J Oldenburg, G C Alfsen, H Waehre, S D Fossa. Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. *Br J Cancer*, 2006;94:820.
2. Graham R Hale, Seth Teplitsky, Hong Truong et al. Lymph node imaging in testicular cancer. *Transl Androl Urol*, 2018;7:864 doi: 10.21037
3. S A Sohaib, D M Koh, Y Barbachano et al. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. *Clin Radiol*, 2009;64:362.
4. G J Loughrey, B M Carrington, H Anderson et al. The value of specialist oncological radiology review of cross-sectional imaging. *Clin Radiol*, 1999;54:149.
5. Peter Chung, Gedske Daugaard, Scott Tyldesley et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med*, 2015;4:155. DOI: 10.1002/cam4.324
6. T Tandstad, O Stahl, O Dahl et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWE-NOTECA). *Ann Oncol*, 2016;27:1299.
7. J Aparicio, X García del Muro, P Maroto et al. Multi-center study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol*, 2003;4: 867.
8. Madhur Nayan, Michael A S Jewett, Ali Hosni et al. Conditional Risk of Relapse in Surveillance for Clinical Stage I Testicular Cancer. *Eur Urol*, 2017;71:120. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.013
9. Torgrim Tandstad, Rune Smaaland, Arne Solberget et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol*, 2011;29:719.
10. Stephenson, AJ, Neoplasms of the Testis. In: Campbell-Walsh Urology, Tenth Edition, Eds: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. p 837-900. (Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2012).
11. Albers P, Siener R, Krege S, et al. German Testicular Cancer Study Group. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2008;26: 2966-72
12. NCCN Testicular cancer Guideline p1- 62 (17/10/2022 tarihinde <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1468>)
13. R T D Oliver, M D Mason, G M Mead et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet*, 2005;366: 293.
14. R Timothy D Oliver, Graham M Mead, Gordon J S Rustin et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol*, 2011;29: 957.
15. Graham M Mead, Sophie D Fossa, R Timothy D Oliver et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103: 241.
16. Stefanie Fischer, Torgrim Tandstad, Matthew Wheeler et al. Outcome of Men With Relapse After Adjuvant Carboplatin for Clinical Stage I Seminoma. *J Clin Oncol*, 2017;35: 194. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.0958
17. Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. EAU Guidelines on Testicular Cancer, 2015;1- 60.
18. Hitendra Patel, Arnav Srivastava, Ridwan Alam et al. Radiotherapy for stage I and II testicular seminomas: Secondary malignancies and survival. *Urol Oncol*, 2017;35: 606. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.06.051
19. Christian Kollmannsberger, Torgrim Tandstad, Philippe L Bedard et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol*, 2015;33: 51.
20. R J Groll, P Warde, M A S Jewett A. Comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007;64:182.
21. R S Foster, B J Roth. Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. *Semin Oncol*, 1998; 25:145.-
22. Shane M Pearce, Shay Golan, Michael A Gorin et al. Safety and Early Oncologic Effectiveness of Primary Robotic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Nonseminomatous Germ Cell Testicular Cancer. *Eur Urol*, 2017;71: 476. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.017
23. Peter Albers, Roswitha Siener, Susanne Krege et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2008;26: 2966.

PENİL KANSERLERE YAKLAŞIM

Muzaffer Tansel KILINÇ¹

1. Giriş

Penis kanseri nadir görülür. Human Papilloma Virus (HPV) insidansının yüksek olduğu bölgelerde ve gelişmemiş ülkelerde sıklığı daha fazladır. Fimozis ve HPV enfeksiyonu en sık risk faktörleridir. Bunun dışında kronik irritasyonla sonuçlanan birçok çevresel faktör etyolojiden sorumludur. En sık görülen histolojik tip Skuamoz Hücreli Karsinomdur (SCC) ve prognozu değişken birçok histolojik alt tipi bulunmaktadır. Klinik bulgular heterojendir ve tanıda en önemli aşama klinik şüphe üzerine penisteki lezyonun histopatolojik incelemesidir. Özellikle premalign lezyonlar dikkatle incelenmelidir. Ancak lezyonların görsel olarak tanınması tecrübe gerektirir. Tanıda primer lezyonun invazyon derecesinin muayene ve çeşitli görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi, ingüinal lenf nodlarının muayenesi ve uzak metastazların taraması için endikasyonu olan hasta-

larda tüm vücut görüntülemesi evrelemede en kritik noktalar. Evrelemede TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Penis kanserinde nüks, lenfatik yayılım ve metastatik hastalık için prediktif olan klinik ve patolojik prognostik faktörler mevcuttur. Tedavinin şekline karar verirken mutlaka prognostik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi klinik evrelemeye göre şekillenmektedir. Lazer tedavileri, cerrahi yöntemler, radyoterapi ve kemoterapi çeşitli evrelerde uygulanan tedavi modaliteleridir. Tedavide en önemli amaç onkolojik prensiplerden ödün vermeden mümkün olduğunca organ koruyucu ve morbiditesi az tedavi yöntemlerini uygulamaktır. Tedavi planını belirlerken primer tümörün, ingüinal ve pelvik lenf nodlarının değerlendirme ve tedavisi hayati önem taşır. Primer tümör bölgesinin ve lenf nodlarının en az 5 yıllık düzenli takibi nükslerin yakalanarak uygun şekilde tedavi edilmesi ve sağ kalım için vazgeçilmezdir.

¹ Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, m.tanselkilinc@gmail.com

nabilir. Bu hasta grubunda Cisplatin ve Taxan bazlı rejimlerle %25-50 arasında tedaviye yanıt oranları bildirilmiştir (106, 107).

Metastatik hastalıkta ise Taxan ve Cisplatin bazlı rejimlerle %25-100 ilk cevap oranları raporlanmıştır (108, 109). Metastatik hastalıkta ikinci basamak tedavi ile ilgili yeterli veri yoktur. Gemcitabin-Cisplatin kemoterapisinin faydalı olabileceği belirtilmiştir (110). İkinci basamak tedavide Epidermal Growth Faktör Reseptörü hedefli monoklonal antikör ve Tirozin Kinaz İnhibitörleri ile yapılan tedavilerin etkinliği konusundaki veriler çelişkili olup klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (111, 112).

10. İzlem

Penis kanserinde primer tümör ve lenf nodlarının takibi, nükslerin ilk iki yılda sık görülmesi ve tedavi ile yüksek kansere özgü sağ kalımın elde edilebilmesi nedeniyle önem taşır.EAU; penis kanseri hastalarının en az 5 yıl süreyle takip edilmesini önerir. Primer tümör alanı penis koruyucu tedavilerden sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir fizik muayene ve topikal tedavilerden sonra biyopsi kontrolü ile takip edilmelidir. Radikal penektomi sonrası primer tümör alanı ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir fizik muayene ile takip edilmelidir.

İngüinal lenf nodları aktif izlem hastalarında ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir fizik muayene ile takip edilmelidir. Lenf nodu diseksiyonu yapılan patolojik evre N0 hastalarda ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl yıllık fizik muayene ile takip gerekir. Şüpheli durumlarda ultrason kılavuzluğunda ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanabilir.

Lenf nodunda metastaz olan ve tedavi uygulanan hastalarda ise ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir fizik muayene ile

takip yapılmalıdır. Takipte ultrason kılavuzluğunda ince iğne aspirasyon biyopsisi, CT veya MR ile görüntüleme de tercih edilebilir.

11. Sonuç

Penis kanseri nadir görülen, uygun tedavi ile uzun dönem sağ kalım avantajı olan, deneyimli merkezlerde multimodal tedavi gerektiren bir kanserdir.

Kaynaklar

1. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control*. 2009;20(4):449-57.
2. Chaux A, Netto GJ, Rodríguez IM, Barreto JE, Oertell J, Ocampos S, et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. *World J Urol*. 2013;31(4):861-7.
3. Cancer incidence in five continents. Volume VIII. IARC Sci Publ. 2002(155):1-781.
4. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/11-25.
5. Gloeckler-Ries LA HB, Edwards BK. . Cancer statistics review 1973-1987. National Cancer Institute, National Institutes of Health Publication No. 90-2789. (ed; Bethesda, MD: National Institutes of Health) 1990.
6. Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, Giuliano AR. Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urol Oncol*. 2007;25(5):361-7.
7. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer*. 2012;12:30.
8. Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control*. 2001;12(3):267-77.
9. Koifman L, Vides AJ, Koifman N, Carvalho JP, Ornellas AA. Epidemiological aspects of penile cancer in Rio de Janeiro: evaluation of 230 cases. *Int Braz J Urol*. 2011;37(2):231-40; discussion 40-3.
10. Van Howe RS, Hodges FM. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(9):1046-54.
11. Plaut ABJ, Kohn-Speyer AC. The Carcinogenic Action of Smegma. *Science*. 1947;105 2728:391-2.
12. Kayes O, Ahmed HU, Arya M, Minhas S. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *Lancet Oncol*. 2007;8(5):420-9.

13. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/1-10.
14. O.W. Hakenberg EC, S. Minhas, A. Necchi, C. Protzel, N. Watkin. . O.W. Hakenberg, E. Compérat, S. Minhas, A. Necchi, C. Protzel, N. Watkin. European Association of Urology: EAU Guidelines on Penile Cancer: update March 2018.
15. Nordenvall C, Chang ET, Adami HO, Ye W. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cancer*. 2006;119(4):888-93.
16. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, Gallee MP, Berkhof J, Meijer CJ, et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer*. 2006;119(5):1078-81.
17. Newman PA, Logie CH, Doukas N, Asakura K. HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2013;89(7):568-74.
18. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(6):911-4.
19. Schoen EJ, Oehrli M, Colby C, Machin G. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer. *Pediatrics*. 2000;105(3):E36.
20. Stern RS. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(4):553-62.
21. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, Maden C, Mandelson MT, Beckmann AM, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol*. 1992;135(2):180-9.
22. McIntyre M, Weiss A, Wahlquist A, Keane T, Clarke H, Savage S. Penile cancer: an analysis of socioeconomic factors at a southeastern tertiary referral center. *Can J Urol*. 2011;18(1):5524-8.
23. Benard VB, Johnson CJ, Thompson TD, Roland KB, Lai SM, Cokkinides V, et al. Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers. *Cancer*. 2008;113(10 Suppl):2910-8.
24. Ulf-Møller CJ, Simonsen J, Frisch M. Marriage, cohabitation and incidence trends of invasive penile squamous cell carcinoma in Denmark 1978-2010. *Int J Cancer*. 2013;133(5):1173-9.
25. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2000(205):189-93.
26. Pettaway CA, Lance RS, Davis JW, editors. *Tumors of the Penis* 2012.
27. Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ, Horenblas S, Dillner J, Meijer CJ. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol*. 2009;27(2):141-50.
28. Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol*. 2004;193(1):35-44.
29. Wieland U, Jurk S, Weissenborn S, Krieg T, Pfister H, Ritzkowsky A. Erythroplasia of queyrat: coinfection with cutaneous carcinogenic human papillomavirus type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ. *J Invest Dermatol*. 2000;115(3):396-401.
30. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(10):1266-97.
31. Hoekstra RJ, Trip EJ, Ten Kate FJ, Horenblas S, Lock MT. Penile intraepithelial neoplasia: Nomenclature, incidence and progression to malignancy in the Netherlands. *Int J Urol*. 2019;26(3):353-7.
32. Schellhammer PF, Jordan GH, Robey EL, Spaulding JT. Premalignant lesions and nonsquamous malignancy of the penis and carcinoma of the scrotum. *Urol Clin North Am*. 1992;19(1):131-42.
33. Mikhail GR. Cancers, precancers, and pseudocancers on the male genitalia. A review of clinical appearances, histopathology, and management. *J Dermatol Surg Oncol*. 1980;6(12):1027-35.
34. Lucia MS, Miller GJ. Histopathology of malignant lesions of the penis. *Urol Clin North Am*. 1992;19(2):227-46.
35. Kaye V, Zhang G, Dehner LP, Fraley EE. Carcinoma in situ of penis. Is distinction between erythroplasia of Queyrat and Bowen's disease relevant? *Urology*. 1990;36(6):479-82.
36. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am*. 1992;19(2):247-56.
37. Afonso LA, Cordeiro TI, Carestiatto FN, Ornellas AA, Alves G, Cavalcanti SM. High Risk Human Papillomavirus Infection of the Foreskin in Asymptomatic Men and Patients with Phimosis. *J Urol*. 2016;195(6):1784-9.
38. Lont AP, Besnard AP, Gallee MP, van Tinteren H, Horenblas S. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. *BJU Int*. 2003;91(6):493-5.
39. Hanchanale V, Yeo L, Subedi N, Smith J, Wah T, Harnden P, et al. The accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in predicting the invasion of the tunica albuginea and the urethra during the primary staging of penile cancer. *BJU Int*. 2016;117(3):439-43.
40. Bozzini G, Provenzano M, Romero Otero J, Margreiter M, Garcia Cruz E, Osmolorskij B, et al. Role of Penile Doppler US in the Preoperative Assessment of Penile Squamous Cell Carcinoma Patients: Results From a Large Prospective Multicenter European Study. *Urology*. 2016;90:131-5.
41. Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. *Int J Surg Pathol*. 2001;9(2):111-20.

42. Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, Santos MW, Jr., Tamboli P, Ro JY, et al. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. *J Urol.* 2001;165(4):1138-42.
43. Krishna RP, Sistla SC, Smile R, Krishnan R. Sonography: an underutilized diagnostic tool in the assessment of metastatic groin nodes. *J Clin Ultrasound.* 2008;36(4):212-7.
44. Mueller-Lisse UG, Scher B, Scherr MK, Seitz M. Functional imaging in penile cancer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. *Curr Opin Urol.* 2008;18(1):105-10.
45. Leijte JA, Graafland NM, Valdés Olmos RA, van Boven HH, Hoefnagel CA, Horenblas S. Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. *BJU Int.* 2009;104(5):640-4.
46. Graafland NM, Lam W, Leijte JA, Yap T, Gallee MP, Corbishley C, et al. Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high-risk EAU subgroup: a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. *Eur Urol.* 2010;58(5):742-7.
47. Souillac I, Rigaud J, Ansquer C, Marconnet L, Bouchot O. Prospective evaluation of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computerized tomography to assess inguinal lymph node status in invasive squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol.* 2012;187(2):493-7.
48. Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, Wisnesky A, Koifman N, Quirino R. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol.* 2008;97(6):487-95.
49. Zhu Y, Zhang SL, Ye DW, Yao XD, Jiang ZX, Zhou XY. Predicting pelvic lymph node metastases in penile cancer patients: a comparison of computed tomography, Cloquet's node, and disease burden of inguinal lymph nodes. *Onkologie.* 2008;31(1-2):37-41.
50. Zhu Y, Ye DW, Yao XD, Zhang SL, Dai B, Zhang HL, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen in the prognostic evaluation, treatment monitoring and followup of patients with penile cancer. *J Urol.* 2008;180(5):2019-23.
51. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C, et al., Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C, et al., TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edn. 2016.
52. Cubilla AL, Barreto J, Caballero C, Ayala G, Riveros M. Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis. A prospective study of 66 cases. *Am J Surg Pathol.* 1993;17(8):753-63.
53. Tobias-Machado M, Tavares A, Ornellas AA, Molina WR, Jr., Juliano RV, Wroclawski ER. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy: a new minimally invasive procedure for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. *J Urol.* 2007;177(3):953-7; discussion 8.
54. Winters BR, Mossanen M, Holt SK, Lin DW, Wright JL. Predictors of Nodal Upstaging in Clinical Node Negative Patients With Penile Carcinoma: A National Cancer Database Analysis. *Urology.* 2016;96:29-34.
55. Velazquez EF, Soskin A, Bock A, Codos R, Cai G, Barreto JE, et al. Epithelial abnormalities and precancerous lesions of anterior urethra in patients with penile carcinoma: a report of 89 cases. *Mod Pathol.* 2005;18(7):917-23.
56. Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol.* 2008;54(1):161-8.
57. Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, Rees RW, Perry MJ, Watkin NA. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol.* 2012;62(5):923-8.
58. Frimberger D, Hungerhuber E, Zaak D, Waidelich R, Hofstetter A, Schneede P. Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough? *J Urol.* 2002;168(6):2418-21; discussion 21.
59. Bandieramonte G, Colecchia M, Mariani L, Lo Vullo S, Pizzocaro G, Piva L, et al. Penoscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. *Eur Urol.* 2008;54(4):875-82.
60. Philippou P, Shabbir M, Malone P, Nigam R, Muneer A, Ralph DJ, et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol.* 2012;188(3):803-8.
61. Piva L, Nicolai N, Di Palo A, Milani A, Merson M, Salvioni R, et al. (Therapeutic alternatives in the treatment of class T1N0 squamous cell carcinoma of the penis: indications and limitations). *Arch Ital Urol Androl.* 1996;68(3):157-61.
62. Colecchia M, Nicolai N, Secchi P, Bandieramonte G, Paganoni AM, Sangalli LM, et al. pT1 penile squamous cell carcinoma: a clinicopathologic study of 56 cases treated by CO2 laser therapy. *Anal Quant Cytol Histol.* 2009;31(3):153-60.
63. Schlenker B, Tilki D, Seitz M, Bader MJ, Reich O, Schneede P, et al. Organ-preserving neodymium-yttrium-aluminium-garnet laser therapy for penile carcinoma: a long-term follow-up. *BJU Int.* 2010;106(6):786-90.
64. Meijer RP, Boon TA, van Venrooij GE, Wijburg CJ. Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. *Urology.* 2007;69(4):759-62.
65. Rothenberger KH, Hofstetter A. (Laser therapy of penile carcinoma). *Urologe A.* 1994;33(4):291-4.
66. Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am.* 1992;19(2):291-304.
67. Machan M, Brodland D, Zitelli J. Penile Squamous Cell Carcinoma: Penis-Preserving Treatment

- With Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg.* 2016;42(8):936-44.
68. Shindel AW, Mann MW, Lev RY, Sengelmann R, Petersen J, Hruza GJ, et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. *J Urol.* 2007;178(5):1980-5.
 69. Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. *BJU Int.* 2006;98(3):532-6.
 70. Ayres, B., et al., Glans resurfacing – a new penile preserving option for superficially invasive penile cancer. *Eur Urol Suppl.* 2011. 10: 340.
 71. Li J, Zhu Y, Zhang SL, Wang CF, Yao XD, Dai B, et al. Organ-sparing surgery for penile cancer: complications and outcomes. *Urology.* 2011;78(5):1121-4.
 72. Austoni E., et al. Reconstructive surgery for penile cancer with preservation of sexual function. *Eur Urol Suppl.* 2008. 7: 116 (Abstract #183).
 73. Lümme G, Sperling H, Pietsch M, Otto T, Rübber H. (Treatment and follow-up of patients with squamous epithelial carcinoma of the penis). *Urologe A.* 1997;36(2):157-61.
 74. Khezri AA, Dunn M, Smith PJ, Mitchell JP. Carcinoma of the penis. *Br J Urol.* 1978;50(4):275-9.
 75. Modig H, Duchek M, Sjödin JG. Carcinoma of the penis. Treatment by surgery or combined bleomycin and radiation therapy. *Acta Oncol.* 1993;32(6):653-5.
 76. Djajadiningrat RS, van Werkhoven E, Meinhardt W, van Rhijn BW, Bex A, van der Poel HG, et al. Penile sparing surgery for penile cancer-does it affect survival? *J Urol.* 2014;192(1):120-5.
 77. Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret W, Douglas P, Do HP, Jichlinski P, et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer.* 2001;37(2):198-203.
 78. Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol.* 2009;27(2):189-96.
 79. de Crevoisier R, Slimane K, Sanfilippo N, Bossi A, Albano M, Dumas I, et al. Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or NX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(4):1150-6.
 80. Crook J, Jezioranski J, Cygler JE. Penile brachytherapy: technical aspects and postimplant issues. *Brachytherapy.* 2010;9(2):151-8.
 81. Delaunay B, Soh PN, Delannes M, Riou O, Malavaud B, Moreno F, et al. Brachytherapy for penile cancer: efficacy and impact on sexual function. *Brachytherapy.* 2014;13(4):380-7.
 82. Crook J. Radiation therapy for cancer of the penis. *Urol Clin North Am.* 2010;37(3):435-43.
 83. Hasan S, Francis A, Hagenauer A, Hirsh A, Kaminsky D, Traughber B, et al. The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: A meta-analysis and review of the literature. *Brachytherapy.* 2015;14(4):517-24.
 84. Cordoba A, Escande A, Lopez S, Mortier L, Mirabel X, Coche-Déqueant B, et al. Low-dose brachytherapy for early stage penile cancer: a 20-year single-institution study (73 patients). *Radiat Oncol.* 2016;11:96.
 85. Azrif M, Logue JP, Swindell R, Cowan RA, Wylie JP, Livsey JE. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006;18(4):320-5.
 86. Smith Y, Hadway P, Biedrzycki O, Perry MJ, Corbishley C, Watkin NA. Reconstructive surgery for invasive squamous carcinoma of the glans penis. *Eur Urol.* 2007;52(4):1179-85.
 87. Gotsadze D, Matveev B, Zak B, Mamaladze V. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur Urol.* 2000;38(3):306-12.
 88. Paoli J, Ternesten Bratel A, Löwhagen GB, Stenquist B, Forslund O, Wennberg AM. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(5):418-21.
 89. Horenblas S. Lymphadenectomy in penile cancer. *Urol Clin North Am.* 2011;38(4):459-69, vi-vii.
 90. Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OW. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. *Eur Urol.* 2009;55(5):1075-88.
 91. Windahl T, Andersson SO. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term followup. *J Urol.* 2003;169(6):2118-21.
 92. van Bezooijen BP, Horenblas S, Meinhardt W, Newling DW. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. *J Urol.* 2001;166(5):1670-1.
 93. Rosevear HM, Williams H, Collins M, Lightfoot AJ, Coleman T, Brown JA. Utility of ¹⁸F-FDG PET/CT in identifying penile squamous cell carcinoma metastatic lymph nodes. *Urol Oncol.* 2012;30(5):723-6.
 94. Saisorn I, Lawrentschuk N, Leewansangtong S, Bolton DM. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU Int.* 2006;97(6):1225-8.
 95. Koifman L, Hampl D, Koifman N, Vides AJ, Ornelas AA. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. *J Urol.* 2013;190(6):2086-92.
 96. Yao K, Tu H, Li YH, Qin ZK, Liu ZW, Zhou FJ, et al. Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome. *J Urol.* 2010;184(2):546-52.
 97. La-Touche S, Ayres B, Lam W, Alnajjar HM, Perry M, Watkin N. Trial of ligation versus coagulation of lymphatics in dynamic inguinal sentinel lymph node biopsy for staging of squamous cell carcinoma of the penis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012;94(5):344-6.
 98. Kumar V, Sethia KK. Prospective study comparing video-endoscopic radical inguinal lymph node dissection (VEILND) with open radical ILND (OILND) for penile cancer over an 8-year period. *BJU Int.* 2017;119(4):530-4.
 99. Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, Piva L, Bionasoni D, Stagni S, et al. The relationship between characteristics of inguinal lymph nodes and pelvic

- lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: a single institution experience. *J Urol.* 2014;191(4):977-82.
100. Lucky MA, Rogers B, Parr NJ. Referrals into a dedicated British penile cancer centre and sources of possible delay. *Sex Transm Infect.* 2009;85(7):527-30.
 101. Nicolai N, Sangalli LM, Necchi A, Giannatempo P, Paganoni AM, Colecchia M, et al. A Combination of Cisplatin and 5-Fluorouracil With a Taxane in Patients Who Underwent Lymph Node Dissection for Nodal Metastases From Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Treatment Outcome and Survival Analyses in Neoadjuvant and Adjuvant Settings. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14(4):323-30.
 102. Sharma P, Djajadiningrat R, Zargar-Shoshtari K, Cantanzaro M, Zhu Y, Nicolai N, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: a multi-institutional study. *Urol Oncol.* 2015;33(11):496.e17-23.
 103. Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol.* 2009;55(3):546-51.
 104. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol.* 1988;27(6b):823-4.
 105. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol.* 1997;32(1):5-15.
 106. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, Williams MB, Osai W, Kincaid M, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2010;28(24):3851-7.
 107. Giannatempo P, et al. Survival analyses of adjuvant or neoadjuvant combination of a taxane plus cisplatin and 5-fluorouracil (T-PF) in patients with bulky nodal metastases from squamous cell carcinoma of the penis (PSCC): Results of a single high-volume center. *J Clin Oncol.* 2014. 32: 5.
 108. Pond GR, Di Lorenzo G, Necchi A, Eigl BJ, Kolinsky MP, Chacko RT, et al. Prognostic risk stratification derived from individual patient level data for men with advanced penile squamous cell carcinoma receiving first-line systemic therapy. *Urol Oncol.* 2014;32(4):501-8.
 109. Bermejo C, Busby JE, Spiess PE, Heller L, Pagliaro LC, Pettaway CA. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol.* 2007;177(4):1335-8.
 110. Power DG, Galvin DJ, Cuffe S, McVey GP, Mulholland PJ, Farrelly C, et al. Cisplatin and gemcitabine in the management of metastatic penile cancer. *Urol Oncol.* 2009;27(2):187-90.
 111. Necchi A, Giannatempo P, Lo Vullo S, Raggi D, Nicolai N, Colecchia M, et al. Panitumumab Treatment for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma When Surgery and Chemotherapy Have Failed. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14(3):231-6.
 112. Carthon BC, Ng CS, Pettaway CA, Pagliaro LC. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int.* 2014;113(6):871-7.

PEDİATRİK OLGULARDA MESANE, ADRENAL VE RENAL TÜMÖRLERE YAKLAŞIM

Mesut DEMİR¹

Giriş

Kanser çocuklardaki en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl yaklaşık 300.000 çocuk kanser tanısı almaktadır ve ortalama 80.000 çocuk kanser nedeni ile hayatını kaybetmektedir.

Çocukluk çağında belirti ve bulgularındaki farklılıklar nedeni ile tanı anında uzak metastazlar ile karşılaşılmakta ve mortalite oranı artmaktadır. Ancak günümüzde tanı ve tedavi alanında yenilikler ve gelişmelerle sağ kalım hızları yükselmiştir. Ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte beş yıllık genel sağ kalım oranı gözle görülür şekilde artmıştır. Ancak düşük gelirli ülkelerde bu oran halen çok düşüktür. Bu bölümde çocukluk çağı adrenal, böbrek ve mesane tümörlerinin tanı ve tedavisi hakkında güncel bilgiler sunulmuştur.

Mesane Tümörleri

Çocukluk çağında mesane tümörleri nadir görülür. Yetişkinlerde görülen mesane tümörlerinde sıklıkla predispozan bir faktör (sigara kullanımı gibi) varken çocuklarda böyle bir faktör nadirdir (1).

Genellikle ağrısız gross hematüri, idrar yapmada sıklaşma, zor idrar yapma, karın ağrısı ve glob vezikale ile klinik bulgu verirler. Fizik muayenede sistemik muayenede patolojik bulgu görülemeyebilir. Eğer idrar yapamama şikâyeti varsa globa bağlı olarak karında kitle bulgusu olabilir. Tanı için tam kan sayımı, rutin biyokimyasal testler ve tam idrar tahlili (TİT) istenir. Hematüri ve idrar yapmada zorluk şikâyeti ile başvuran bir hastada ilk istenecek görüntüleme tetkiki ayakta direkt batın (ADBG) ve tüm batın/pelvik ultrasonografisidir (USG). ADBG’de barsak gaz dağılımı, kitlesel bir lezyon olup olmadığı veya kabızlık hakkında yorum yapılabilir.

¹ Uzm. Dr., SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, dr.mesut.demir@gmail.com

kadar değişen septalı, kistik neoplazmaların bir spektrumu olarak tanımlanır (81). Erkeklerde daha sıktır. Çocuklarda ağrısız karın içi kitle olarak ortaya çıkar, ancak daha az sıklıkla hematüri veya idrar yolu enfeksiyonu ile ortaya çıkabilir. MCRT'nin görüntülemesi ve klinik sunumu spesifik olmadığı için tedavi, tam veya kısmi nefrektomi ile cerrahidir (76).

Renal anjiomiyolipom: Renal anjiomiyolipom (AML), pediatrik popülasyondaki renal tümörlerin %3'ünden daha azını temsil eden iyi huylu bir mezenkimal tümördür (82).

AML, tüberoskleroz kompleksi (TSC) olan hastaların %40 ila %80'inde görülür ve ayrıca nörofibromatozis, von Hippel-Lindau sendromu ve Sturge-Weber sendromu ile ilişkilidir (83). Tipik olarak asemptomatik olmasına rağmen, 4 cm dan büyük lezyonlar, karın ağrısı, hematüri ve hatta hemodinamik kararsızlığa yol açan spontan kanama ile ortaya çıkabilir (84). Kan damarları, kas ve yağdan oluşan böbreğin mezenkimal tümörü olan Renal AML, genellikle iyi huylu olarak kabul edilir (82). Kitlesinde büyüme olması durumunda embolizasyon veya parsiyel nefrektomi ile tedavi edilebilir.

Böbrek hücreli karsinom: Renal hücreli karsinom (RHK) genellikle yaşamın 2. on yılında ve çocuklarda son derece nadir görülen bir böbrek tümörüdür. Tüm pediatrik böbrek tümörlerinin yaklaşık %2-6'sını oluşturur (85). En sık abdominal kitle ve makroskopik hematüri ile başvururlar. Karın ve yan ağrısı, dizüri, idrar retansiyonu, ateş, anemi, halsizlik ve kilo kaybı gibi genel semptomlar da başvurabilirler (86). Çocuklarda lokalize RHK için en etkili tedavi radikal nefrektomidir. Ancak seçilmiş vakalarda ve küçük hacimli tümörleri olan hastalarda nefron koruyucu cerrahi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Shaheen Alanee; Aseem R. Shukla. Bladder malignancies in children aged <18 years: results from the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *BJU Int.* 2010 Aug;106(4):557-60.
2. Wu, Hsi-Yang. The surgical management of paediatric bladder and prostate rhabdomyosarcoma. *Arab Journal of Urology.* 2013; 11(1), 40-46.
3. Ritchey ML, Shamberger RC. Pediatric Urologic Oncology. In: Wein AJ, editor. *Campbell-Walsh Urology.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012; p. 3704-9.
4. Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies III and IV. The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24: 3844-51.
5. Castagnetti M, Angelini L, Alaggio R, Scarzello G, Bisogno G, Rigamonti W. Oncologic outcome and urinary function after radical cystectomy for rhabdomyosarcoma in children: role of the orthotopic ileal neobladder based on 15-year experience at a single center. *J Urol* 2014; 191:1850-5.
6. Arndt C, Rodeberg D, Breitfeld PP, Raney RB, Ullrich F, Donaldson S. Does bladder preservation (as a surgical principle) lead to retaining bladder function in bladder/prostate rhabdomyosarcoma? Results from intergroup rhabdomyosarcoma study IV. *J Urol* 2004;171:2396-403.
7. Angelini, Lorenzo; Bisogno, Gianni; Alaggio, Rita; Scarzello, Giovanni; Santoro, Luisa; Zanetti, Ilaria; Scagnellato, Angela; Basso, Eleonora; D'Angelo, Paolo; Ferrari, Andrea; Castagnetti, Marco. Prognostic factors in children undergoing salvage surgery for bladder/prostate rhabdomyosarcoma. *Journal of Pediatric Urology.* 2016;12(4):265e
8. Wu HY, Snyder HM, Womer RB. Genitourinary rhabdomyosarcoma: which treatment, how much, and when? *J Pediatr Urol* 2009;5:501-6.
9. Patel R, Tery T, Ninan GK. Transitional cell carcinoma of the bladder in first decade of life. *Pediatr Surg Int.* 2008; 24:1265-1268.
10. Chu, S., & Singer, J. Transitional Cell Carcinoma in the Pediatric Patient: A Review of the Literature. *Urology.*2016; 91, 175-179
11. O'Connor OJ, Fitzgerald E, Maher MM: Imaging of Hematuria. *Am J Roentgenol* 2010; 195, 263-267.
12. Korreect GS, Minevich EA, Sivan B. High-grade transitional cell carcinoma of the pediatric bladder. *J Pediatr Urol.* 2012;8:e36- e38.
13. Gulpinar O, Soygur T, Baltaci S, et al. Transitional cell carcinoma of bladder with lamina propria invasion in a 10-year-old boy. *Urology.* 2006; 68:e201-e203
14. Rous SN: Squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1978;102:561-562,

15. Woodhouse CR, North AC, Gearhart JP: Standing the test of time: long-term outcome of reconstruction of the exstrophy bladder, *World J Urol.* 2006; 24(3):244-249.
16. Sung JD, Koyle MA: Squamous cell carcinoma of the bladder in a pediatric patient, *J Pediatr Surg.* 2000; 35(12):1838-1839,
17. Swanson DA, Liles A, Fagars GK: Preoperative irradiation and radical cystectomy for stages T2 and T3 squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1990; 143:37.
18. Kabaklıoğlu M. Çocuklarda adrenokortikal tümörler ve adrenaletomi çeşitleri. Arda İS, editör. *Pediatric Endocrin Cerrahisi.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.24-9.
19. Pession A, Baronio F, Togni M, Prete A. Adrenal Tumors. In: Lima M, Manzoni g, eds. *Pediatric Urology.* Milano: Springer; 2015. p.293-303.
20. Radu M. Rare adrenal tumors in children. *Seminars in Pediatric Surgery* 23. 2014: 71-75.
21. Dall'Igna P, virgone C, De Salvo gL, Bertorelle R, Indolfi P, De Paoli A, et al. Adrenocortical tumors in Italian children: analysis of clinical characteristics and P53 status. Data from the national registries. *J Pediatr Surg.* 2014;49(9):1367-71. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.03.006.
22. Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC, Buyukpamukcu N. Adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Surg.* 2001;36(4):549-554.
23. Magiakou MA, Mastorakos g, Oldfield Eh, gomez MT, Doppman JL, Cutler gB Jr, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. *n Engl J Med.* 1994; 331(10):629-36. doi: 10.1056/nEJM199409083311002.
24. Pession A, Baronio F, Togni M, Prete A. Adrenal Tumors. In: Lima M, Manzoni g, eds. *Pediatric Urology.* Milano: Springer; 2015. p.293-303.
25. Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *n Engl J Med.* 1992;327(14):1033. doi: 10.1056/nEJM199210013271417.
26. Heloury Y, Muthucumar M, Panabokke G, Cheng W, Kimber C, Leclair MD. Minimally invasive adrenalectomy in children. *J Pediatr Surg.* 2012;47(2): 415-421.
27. Eassa W, El-Sherbiny M, Jednak R, Capolicchio JP. The anterior approach to retroperitoneoscopic adrenalectomy in children: technique. *J Pediatr Urol.* 2012;8(1):35-39.
28. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, *CA Cancer J Clin.* 2014;64:83-103
29. Whittle SB, Smith V, Doherty E, Zhao S, McCarty S, Zage PE. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17:369-86.
30. Turan C. Nöroblastomda yenilikler. Turan C, editör. *Çocuk Yaş Grubu Solid Tümörlerinde Yenilikler.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021; p.20-5
31. Goodman MT GJ, Smith MA, Olshan AF, Sympathetic nervous system tumors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program, 1975-1995. Bethesda, MD; 1999.
32. De Bernardi B, Balwierz W, Bejent J, et al. Epidural compression in neuroblastoma: diagnostic and therapeutic aspects. *Cancer Lett.*2005;228:283-99.
33. Gorman MP. Update on diagnosis, treatment and prognosis in opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2010; 22:745-50.
34. Cook MN, Olshan AF, Guess HA, et al. Maternal medication use and neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol.* 2004;159:720-31.
35. Williams CM, Greer M. Homovanillic acid and vanillylmandelic acid in diagnosis of neuroblastoma. *JAMA.* 1963;183:836-840.
36. Gerson JM, Koop CE. Neuroblastoma. *Semin Oncol.* 1974;11:35-46.
37. Zhe W, Lin Z, Hongming Z. Roles of PET/Computed Tomography in the Evaluation of Neuroblastoma. *PET Clin.* 2020 Jul;15(3):321-331.
38. Turan C. Nöroblastomda yenilikler. Turan C, editör. *Çocuk Yaş Grubu Solid Tümörlerinde Yenilikler.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021; p.20-5.
39. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. *J Clin Oncol.* 2009; 27:289-297.
40. Chung C, Boterberg T, Lucas J, Panoff J, Valeau-Couaner D, Hero B, Et al. Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 May;68 Suppl 2(Suppl 2):e28473.
41. Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, Naranjo A, McGrady PW, Geiger JD, et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. *Ann Surg.* 2012; 256:573-80.
42. Coughlan D, Gianferante M, Lynch CF, Stevens JL, Harlan JL. Treatment and survival of childhood neuroblastoma: evidence from a population-based study in the United States. *Pediatr Hematol Oncol.* 2017;34:320-30.
43. Ahmed AA, Zhang L, Reddivalla N, Hetherington M. Neuroblastoma in children: update on clinicopathologic and genetic prognostic factors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2017;34: 165-85.
44. Wei Y, Kai L, Kui-Ran D, Shan Z, Xian-Min X. Long-term prognosis of low-risk neuroblastoma treated by surgery alone: an experience from a single institution of China. *World J Pediatr.* 2019 Apr;15(2):148-152.
45. Strother DR, London WB, Schmidt ML, Brodeur GM, Shimada H, Thorner P, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of children's oncology group study P9641. *J Clin Oncol.* 2012;30:1842-8.
46. Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE; et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children Oncology Group study. *Ann Surgery.* 2012; 256:573-80.

47. Valteau-Couanet D, Schleiermacher G, sanacki S, Pasqualini C. Bull Cancer. High-risk neuroblastoma treatment strategy: The experience of the SIOPEX group. 2018 Oct;105(10):918-924.
48. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenbom SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. J Clin Oncol. 2015; 33(27): 3008-17.
49. Park JR, Kreissman SG, London WB, et al. A phase III randomized clinical trial (RCT) of tandem myeloablative autologous stem cell transplant (ASCT) using peripheral blood stem cell (PBSC) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma (HR-NB): a Children's Oncology Group (COG) study. J Clin Oncol. 2016;34:LBA3-LBA.
50. Ryan AL, Akinkuotu A, Pierro A, Morgenstern DA, Irwin MS The Role of Surgery in High-risk Neuroblastoma. J Pediatr Hematol Oncol. 2020 Jan;42(1):1-7.
51. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, Look AT, Seeger RC, Shimada H, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the children's oncology group. J Clin Oncol. 2005;23:6459-65.
52. Li R, Polishchuk A, DuBois S, et al. Patterns of relapse in high-risk neuroblastoma patients treated with and without total body irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;97:270-277.
53. Irwin MS, Park JR. Neuroblastoma: paradigm for precision medicine. Pediatr Clin North Am. 2015;62:225-256.
54. Parsons LN. Wilms Tumor: Challenges and Newcomers in Prognosis. Surg Pathol Clin. 2020 Dec;13(4):683-693.
55. Spreafico F, Fernandez CV, Brok J, Nakat K, Vujanic G, Geller JI et al. Wilms tumour Nat Rev Dis Primers. 2021 Oct 14;7(1):75.
56. Bonnange HS, Lehermine AC, Fantoni JC, Escande A, Brisse HJ, Thebaud E, Verschuur A. Standard of care for adult Wilms tumor? From adult urologist to pediatric oncologist. A retrospective review. vBull Cancer. 2021 Feb;108(2):177-186.
57. Charlton J, Irtan S, Bergeron C et al. Bilateral Wilms tumour: a review of clinical and molecular features. Expert Rev Mol Med. 2017;19:e8
58. Grundy PE, Breslow NE, Li S et al. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. J Clin Oncol. 2005; 23:7312-7321
59. Weirich A, Leuschner I, Harms D et al. Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. Ann Oncol. 2001; 12:311-319
60. Irtan S, Ehrlich P, and Pritchard-Jones K. "Wilms tumor: 'State-of-the-art' update, 2016." Seminars in Pediatric Surgery. 2016; 25(5): 250-256.
61. Nelson MV, Van den Heuvel-Eibrink MM, Graf N, Dome JS. New Approaches to Risk Stratification for Wilms Tumor. Curr Opin Pediatr. 2021 February 01; 33(1): 40-48.
62. Spreafico F, Fernandez CV, Brok J, Nakat K, Vujanic G, Geller JI et al. Wilms tumour Nat Rev Dis Primers. 2021 Oct 14;7(1):75.
63. George, M., Perez-Rosello, J. M., Yikilmaz, A., & Lee, E. Y. Pediatric Urinary System Neoplasms. Radiologic Clinics of North America. 2017; 55(4), 767-784.
64. Watson, T., Oostveen, M., Rogers, H., Pritchard-Jones, K. & Olsen, Ø. The role of imaging in the initial investigation of paediatric renal tumours. Lancet Child. Adolesc. Health. 2020;4, 232-241.
65. Smets, A. M. J. B. et al. The contribution of chest CT-scan at diagnosis in children with unilateral Wilms' tumour. Results of the SIOPEX 2001 study. Eur. J. Cancer. 2012; 48: 1060-1065.
66. Brisse, H. J., de la Monneraye, Y., Cardoen, L. & Schleiermacher, G. From Wilms to kidney tumors: which ones require a biopsy? Pediatr. Radiol. 2020; 50, 1049-1051.
67. Jackson, T. J. et al. The diagnostic accuracy and clinical utility of pediatric renal tumor biopsy: report of the UK experience in the SIOPEX UK WT 2001 trial. Pediatr. Blood Cancer. 2019; 66, e27627.
68. Doğan AB, Özkan KU. Wilms tümöründe yenilikler. Turan C, editör. Çocuk Yaş Grubu Solid Tümörlerinde Yenilikler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.26-33.
69. Lopyan, N. M. & Ehrlich, P. F. Surgical management of Wilms tumor (nephroblastoma) and renal cell carcinoma in children and young adults. Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2021; 30, 305323.
70. Spreafico F, Fernandez CV, Brok J, Nakat K, Vujanic G, Geller JI et al. Wilms tumour Nat Rev Dis Primers. 2021 Oct 14;7(1):75.
71. Shamberger RC, et al. intravascular extension of Wilms tumor. Ann Surg. 2001; 234:116-21.
72. Saltzman AF, Carrasco A Jr, Maccini MA, et al: Patterns of lymph node sampling and the impact of lymph node density in favorable histology Wilms tumor: an analysis of the national cancer database, J Pediatr Urol. 2018; 14:E161.e1-E161. e8,
73. Neville HL, Ritchey ML. Wilms' tumor. Overview of National Wilms' Tumor Study Group results. Urol Clin N Am. 2000; 27(3):435-442
74. Millar, A. J. W., Cox, S., & Davidson, A. Management of bilateral Wilms tumours. Pediatric Surgery International. 2017; 33(4), 461-469.
75. Chung E, Graeber A, Conran R. Renal tumors of childhood: radiologic-pathology correlation part 1. Radiographics 2016;36:499-522.
76. George, M., Perez-Rosello, J. M., Yikilmaz, A., & Lee, E. Y. Pediatric Urinary System Neoplasms. Radiologic Clinics of North America. 2017; 55(4), 767-784.
77. Gooskens, S. L., Houwing, M. E., Vujanic, G. M., Dome, J. S., Diertens, T., Coulomb-Valentin, A., ... van den Heuvel-Eibrink, M. M. Congenital mesoblastic nephroma 50 years after its recognition: A narrative review. Pediatric Blood & Cancer. 2017; 64(7),
78. Gooskens SL, Furtwängler R, Vujanic GM, et al. Clear cell sarcoma of the kidney: a review. Eur J Cancer 2012; 48:221926.

79. Sebire NJ, Vujanic GM. Paediatric renal tumours: recent developments, new entities, and pathological features. *Histopathology* 2009;54:516e28.
80. Furtwängler R, Kager L, Melchior P, Ruben C, Ebinger M, Nourkami-Tutdibi N, et al. High-dose treatment for malignant rhabdoid tumor of the kidney: No evidence for improved survival-The Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) experience. *Pediatr Blood Canc* 2018;65.
81. Joshi VV, Beckwith JB. Multilocular cyst of the kidney (cystic nephroma) and cystic, partially differentiated nephroblastoma: terminology and criteria for diagnosis. *Cancer* 1989;64:466–79.
82. Xi S, Chen H, Wu X, et al. Malignant renal angiomyolipoma with metastases in a child. *Int J Surg Pathol* 2014;22:160–6.
83. Hennigar RA, Beckwith JB. Nephrogenic adenofibroma: a novel kidney tumor of young people. *Am J Surg Pathol* 1992;16:325–34.
84. Geller E, Smergel EM, Lowry PA. Renal neoplasms of childhood. *Radiol Clin North Am* 1997; 35:1391–413
85. Geller JI, Ehrlich PF, Cost NG, et al. Characterization of adolescent and pediatric renal cell carcinoma: a report from the Children's Oncology Group study AREN03B2. *Cancer* 2015;121:2457–64.
86. Min H, Jiabin C, Kun Z, Weizhong G, Minju L, Jieni X, et al. Renal cell carcinoma in children and adolescents: Single-center experience and literature review. *Medicine* 2021; 100:2.

PEDİATRİK OLGULARDA TESTİS TÜMÖRLERİNE YAKLAŞIM

Mehmet Nuri CEVİZCİ¹

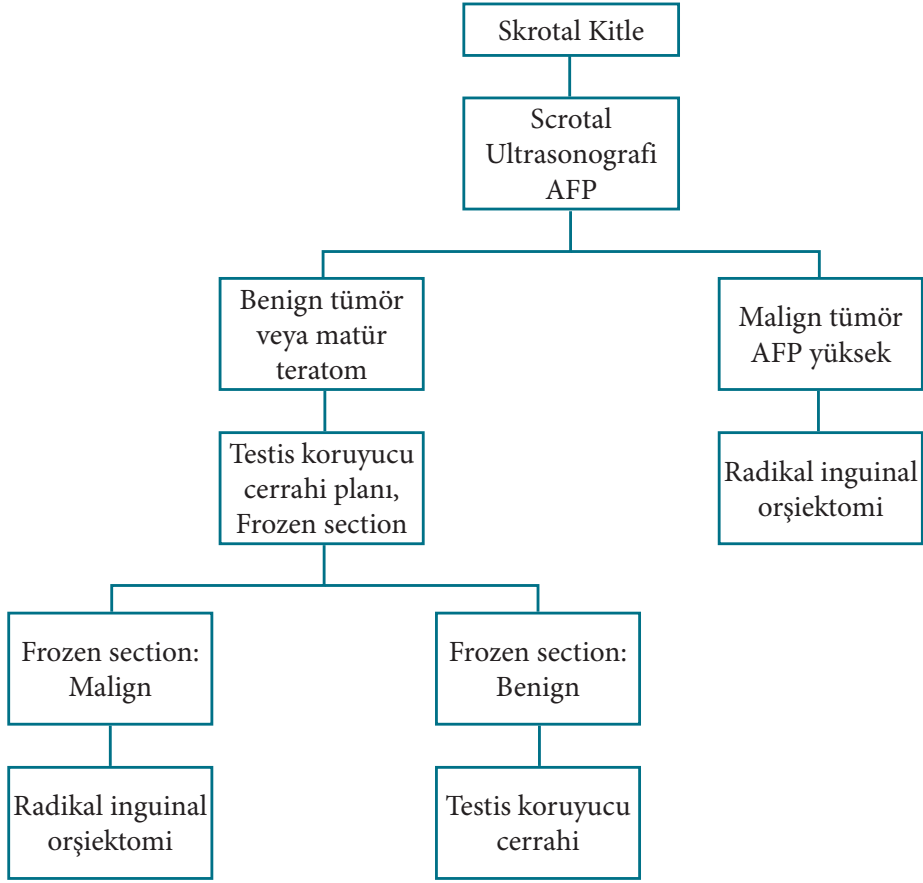
Çocuk yaş grubunda saptanan tüm solid tümörlerin %1-2'sini testis tümörleri oluşturmaktadır. Testis tümörlerinin çoğunlukla iyi huylu olması ve malign tümörlerin seyrinin erişkinlerle kıyaslandığında çocuklarda daha az agresif olması nedeniyle belirgin farklılık gösterir. Bu tümörler 2 yaş ve puberte dönemi olmak üzere iki pik dönemine sahiptir ve görülme sıklığı yaklaşık 0.5-2/100000 aralığındadır. (1,2) Neyse ki saptanan bu tümörlerin %38-78'i iyi huylu olarak karşımıza çıkmakta, bu da çocuklar için önemli bir avantaj olarak görülmektedir. (3) Fizik muayenede ele gelen skrotal kitle eğer testisten ayıt edilemiyorsa aksi ispat edilinceye kadar testis tümörü olarak değerlendirilmelidir. Bu kitlenin ağrısız olması durumunda tümör olasılığının daha da arttığı göz önünde bulundurulurken daha dikkatli değerlendirilme yapılmalıdır.

Literatüre bakıldığında testis tümörlerinin genel olarak siyah ırk ve asyalılara göre

beyaz ırkta daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Erken çocukluk dönemi dışında bakıldığında bu oran beyaz ırkta dört kat daha yüksek olduğu görülmektedir.(4,5) Ancak son yıllarda ABD'de yapılan bir çalışmada bu oranın tersine döndüğü, Amerikalı beyazlarda oran %0.41 iken göçmen olanlarda (Asian/Pacific -Hispanic Americans) bu oran sırasıyla %2.47 -2.10 olarak saptanmış. Bu değişimin sebebi tam bilinmese de sosyoekonomik şartların kötü olması sağlık hizmetlerine ulaşımın yetersizliği gibi bir takım nedenlere bağlı olabileceği öne sürülmüştür.(5,6)

Çocukluk yaş grubunda karşımıza çıkan primer testis tümörlerinin sınıflandırması kaynaklandığı hücre tipine göre yapılır. Bu sınıflandırma germinal ve non-germinal (gonadal stromal) olmak üzere iki alt gruba ayrılarak yapılır. Erişkinlerde olduğu gibi çocuk yaş grubunda da testis tümörleri büyük oranda germ hücre kaynaklıdır. Bu oran erişkinlerde %95 iken, çocuklarda %77-88 arasın-

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Balıkesir Atatürk Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Cerrahi Tıp Bilimleri Çocuk Cerrahisi AD., drcevizci77@yahoo.com



Şekil 1. Çocuklardaki testis tümöründe primer tedavi algoritması.
Testis kanseri güncelleme. 2016 Türk Üroloji Derneği

Kaynaklar

1. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005. U.S. National Institutes of Health, National Cancer Institute 2008 http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005
2. Balcı Ö, Karaman A, Şahin G, et al. Çocuklarda testis tümörleri: Tek merkez deneyimi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2015;3:167-70.
3. Tal R, Holland R, Belenky A, et al. Incidental Testicular Tumors in Infertile Men. 2004; 82(2) 469–71.
4. Hannah J, Nicholas GC, Amanda FS. Testicular tumors in the pediatric patient Seminars in Pediatric Surgery Volume 30, Issue 4, August 2021, 151079
5. Walsh TJ, Davies BJ, Croughan MS, et al. Racial differences among boys with testicular germ cell tumors in the United States. J Urol 2008; 179: pp. 1961-1965.
6. Ghazarian AA, McGlynn KA. Increasing incidence of testicular germ cell tumors among racial/ethnic minorities in the United States. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2020 Published online May 8. doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-0107
7. Başaklar AC. (2006). Skrotal Kitleler. A.Can Başaklar, (Ed.), Bebek ve Çocukları Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. 1. baskı. (s:1765-86). Ankara: Palme Yayıncılık).
8. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumours. World J Urol 2004;22:2-14
9. Çiftçi AO, Koloğlu MB, Şenocak ME, et al. Testicular Tumors in Children. Journal of Pediatric Surgery. 2001; 36(12): 1796-1801.
10. McGlynn KA, Trabert B. Adolescent and adult risk factors for testicular cancer. Nat Rev Urol 2012;9(6):339-49.
11. Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. BJU Int 2009;104:1329-33.
12. Walsh TJ, Dall’Era MA, Croughan MS, et al. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. J Urol 2007;178:1440-6
13. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Engl J Med 2007;356:1835-41.

14. Richiardi L, Akre O, Bellocco R, et al. Perinatal determinants of germ-cell testicular cancer in relation to histological subtypes. *Br J Cancer* 2002; 87: pp. 545-550.
15. McGlynn KA, Cook MB. Etiologic factors in testicular germ cell tumors. *Future Oncol* 2009;5(9): 1389-402.
16. Ritchey ML, Shamberger RC. (2011). Pediatric urologic oncology. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology*. 10th (Ed). Philadelphia: Saunders; p. 3696-730.
17. Zahn S, Sievers S, Alemazkour K, et al. Imbalances of chromosome arm 1p in pediatric and adult germ cell tumors are caused by true allelic loss: a combined comparative genomic hybridization and micro-satellite analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45:995-1006.
18. Bussey KJ, Lawce HJ, Olson SB, et al. Chromosome abnormalities of eighty-one pediatric germ cell tumors: sex-, age-, site-, and histopathology-related differences—a Children's Cancer Group study. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;25:134-146.
19. Cortes D, Thorup J, Petersen BL. Testicular neoplasia in undescended testes of cryptorchid boys—does surgical strategy have an impact on the risk of invasive testicular neoplasia? *Turk J Pediatr* 2004;46 Suppl:35-42.
20. Luker GD, Siegel MJ. Pediatric testicular tumors: Evaluation with gray-scale and color Doppler US. *Radiology* 1994;191:561-4.
21. Agarwal PK, Palmer JS. Testicular and paratesticular neoplasms in prepubertal males. *J Urol* 2006; 1176: pp. 875-881.
22. Sangüesa C, Veiga D, Llavador M, et al. Testicular tumours in children: an approach to diagnosis and management with pathologic correlation. *Insights Imaging*. 2020;11(1):74. doi:10.1186/s13244-020-00867-6.
23. Langer JE, Ramchandani P, Siegelman ES, et al. Epidermoid cysts of the testicle: sonographic and MR imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: pp. 1295-1299.
24. Blohm MEG, Vesterling-Horner D, Calaminus G, et al. Alpha1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998;15:135-142.
25. Grantham EC, Caldwell BT, Cost NG. Current urologic care for testicular germ cell tumors in pediatric and adolescent patients. *Urol Oncol*. 2016;34(2):65-75. doi:10.1016/j.urolonc.2015.06.008.
26. Ross JH, Rybicki L, Kay R. Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the prepubertal testis tumor registry. *J Urol*. 2002;168(2):1675-1678. doi:10.1097/01.ju.0000030749.27823.f5.
27. Wiener ES, Lawrence W, Hays D, et al. Retroperitoneal node biopsy in paratesticular rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Surg* 1994;29:171-177.
28. Cecchetto G. Gonadal germ cell tumors in children and adolescents. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014;19:189-94.
29. Saltzman AF, Cost NG. Adolescent and young adult testicular germ cell tumors: special considerations. *Adv Urol*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/2375176.
30. Stokes W, Amini A, Maroni PD, et al. Patterns of care and survival outcomes for adolescent and young adult patients with testicular seminoma in the United States: a national cancer database analysis. *J Pediatr Urol*. 2017;13(4):386 e1- 386.e7. doi:10.1016/j.jpuro.2016.12.009
31. Zampila I, Koyle MA. Pediatric testicular tumors. *Fundamentals of pediatric surgery*. Springer New York. 2011. pp 749-753.
32. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urol* 2011;60:304-319.
33. Zuniga A, Lawrentschuk N, Jewett MA. Organ sparing approaches for testicular masses. *Nat Rev Urol* 2010;7:454-464.
34. Chung JM, Lee SD. Overview of Pediatric Testicular Tumors in Korea. *Korean J Urol* 2014;55:789-796.
35. Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study—Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891. *J Clin Oncol* 2004;22:3563-9.
36. Cushing B, Giller R, Cullen JW, et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study—Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol* 2004;22:2691-700
37. Mann JR, Pearson D, Barrett A, et al. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group's malignant germ cell tumor studies. *Cancer* (1989) 63(9):1657-67.
38. Metcalfe PD, Farivar-Mohseni H, Farhat W, et al. Pediatric testicular tumors: contemporary incidence and efficacy of testicular preserving surgery. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2412-5.
39. Shukla AR, Woodard C, Carr MC, et al. Experience with testis sparing surgery for testicular teratoma. *J Urol* 2004;171:161-3.
40. De Backer A, Madern GC, Pieters R, et al. Influence of tumor site and histology on long-term survival in 193 children with extracranial germ cell tumors. *Eur J Pediatr Surg* 2008;18:1-6.
41. Hasegawa T, Maeda K, Kamata N, et al. A case of immature teratoma originating in intra-abdominal undescended testis in a 3-month-old infant. *Pediatr Surg Int* 2006;22:570-2
42. Ross JH. Testicular tumors. In: Wilcox D, Godbole P, Cooper C, editors. *Pediatric urology book (monograph on the Internet)*. (cited 2014 Jul 3). Avail-

- lable from: <http://www.pediatricurologybook.com/tumors.html>
43. J.S. Valla for the Group D'Etude en Urologie Pédiatrique. Testis-sparing surgery for benign testicular tumors in children. *J Urol* 2001;165(6 Pt 2):2280-3
 44. Pohl HG, Shukla AR, Metcalf PD, et al. Prepubertal testis tumors: actual prevalence rate of histological types. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2370-2.
 45. Langer JE, Ramchandani P, Siegelman ES, et al. Epidermoid cysts of the testicle: sonographic and MR imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173(5):1295-9. 4.
 46. Metcalf PD, Farivar-Mohseni H, Farhat W, et al. Pediatric testicular tumors: contemporary incidence and efficacy of testicular preserving surgery. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2412-5.
 47. Shukla AR, Huff DS, Canning DA, et al. Juvenile granulosa cell tumor of the testis: contemporary clinical management and pathological diagnosis. *J Urol* 2004;171:1900-2.
 48. Urban MD, Lee PA, Plotnick LP, et al. The diagnosis of leydig cell tumors in childhood. *Am J Dis Child* 1978;132:494-497.
 49. Mengel W, Knorr D. Leydig cell tumours in childhood. *Prog Pediatr Surg* 1983;16:133-138.
 50. Wegner HE, Dieckmann KP, Herbst H, et al. Leydig cell tumor: comparison of results of radical and testis-sparing surgery in a single center. *Urol Int* 1997;59:170-3.
 51. Brosman SA. Testicular tumors in prepubertal children. *Urology* 1979;13:581-8.
 52. Schultz KAP, Schneider DT, Pashankar F, et al. Management of ovarian and testicular sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34. https://journals.lww.com/jphonline/Fulltext/2012/05001/Management_of_Ovarian_and_Testicular_Sex.7.aspx
 53. Romo Muñoz MI, Núñez Cerezo V, Dore Reyes M, et al. Testicular tumours in children: Indications for testis-sparing surgery. *An Pediatr Engl Ed*. 2018;88(5):253-258. doi:10.1016/j.anpede.2017.05.009
 54. Dudani R, Giordano L, Sultania P, et al. Juvenile granulosa cell tumor of testis: case report and review of literature. *Am J Perinatol* 2008;25:229-31
 55. Manuel M, Katayama PK, Jones HW Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:293-300.
 56. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev* 2006;27:468-84.
 57. Olsen MM, Caldamone AA, Jackson CL, et al. Gonadoblastoma in infancy: indications for early gonadectomy in 46XY gonadal dysgenesis. *J Pediatr Surg* 1988;23:270-1.
 58. Askin FB, Land VJ, Sullivan MP, et al. Occult testicular leukemia: testicular biopsy at three years continuous complete remission of childhood leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1981; 47: pp. 470-475.
 59. Trigg ME, Steinherz PG, Chappell R, et al. Early testicular biopsy in males with acute lymphoblastic leukemia: lack of impact on subsequent event-free survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: pp. 27-33.
 60. Wong KY, Ballard ET, Strayer FH et al. Clinical and occult testicular leukemia in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 96: 569,1980.
 61. Noh PH, Cooper CS, Snyder HM. Conservative management of cystic dysplasia of the testis. *J Urol* 1999;162:2145.
 62. Eberli D, Gretener H, Dommann-Scherrer C, et al. Cystic dysplasia of the testis: a very rare paediatric tumor of the testis. *Urol Int* 2002;69:1-6.
 63. Goede J, Hack WW, van der Voort-Doedens LM, et al. Prevalence of testicular microlithiasis in asymptomatic males 0 to 19 years old. *J Urol* 2009; 182: pp. 1516-1520.
 64. Leenen AS, Riebel TW. Testicular microlithiasis in children: sonographic features and clinical implications. *Pediatr Radiol* 2002;32:575-9
 65. Volokhina YV, Oyoyo UE, Miller JH: Ultrasound demonstration of testicular microlithiasis in pediatric patients: is there an association with testicular germ cell tumors?. *Pediatr Radiol* 2014; 44: pp. 50-55.
 66. Trout AT, Chow J, McNamara ER, et al. Association between testicular microlithiasis and testicular neoplasia: large multicenter study in a pediatric population. *Radiology* 2017; 285: pp. 576-583.

ÜROONKOLOJİDE ROBOT YARDIMLI CERRAHİNİN YERİ

Mehmet Fatih ŞAHİN¹

Robot Yardımlı Cerrahinin Kısa Tarihçesi

Robot kelimesi; güncel Türk Dil Kurumu sözlüğünde, ‘belirli bir işi yerine getirmek için manyetizma ile kendisine çeşitli işler yaptırılabilen otomatik araç’ olarak tanımlanmıştır (1). Kelime; Çek dilinde ‘zorla çalıştırmak’ anlamına gelen ‘robota’ kelimesinden türetilmiştir ve ilk kez 1921 yılında Karel Capek tarafından kullanılmıştır (2). Isaac Asimov da 1941 yılında ilk kez ‘robotik’ ifadesini kullanmış ve 4 madde ile robot teknolojisini tanımlamıştır (3). Transistorun 1948 yılında icat edilmesi ile robotların bilgisayar kullanılarak geliştirilmesinin yolu açılmıştır. Endüstriyel robot devrimi ve ilk robot firmasının kurulması da 1954 yılında gerçekleşmiştir. Daha sonra gelişen teknolojiler ve sistemlerin de yardımıyla, robotların uzaktan kontrol edilebilme fikri doğmuş ve 1960’lı yıllarda uzman cerrahların savaş sahasın-

dan çekilmesiyle uzaktan da operasyonların yapılabilmesi amacıyla robotlar radyo sistemleri ile kontrol edilebilmeye başlanmıştır (4). Arthrobot®, ilk kez 1983 yılında ortopedi operasyonları için kullanıma girmiştir. Erken bir endüstriyel robot olan PUMA 560®, 1985 yılında ilk kez bilgisayarlı tomografi kılavuzluğunda beyin biyopsisi alınması için kullanılmıştır (5). Cerrahi robot ifadesi ise; ‘çeşitli cerrahi görevleri yerine getirmek amacıyla aletleri hareket ettirmek ve konumlandırmak üzere yeniden programlanabilen, yapay algılamaya sahip bilgisayar kontrollü bir manipülatör’ olarak tanımlanır (6). İlk cerrahi robot olan EndoAssist®; cerrahın başına giydiği bir başlığın infrared sinyalleri ile çalışan bir laparoskopik kamera yönlendiricisi olarak 1990’lı yıllarda geliştirilmiştir (7, 11). Kaliforniya’da 1992 yılında ilk robot yardımcı kalça protezi operasyonu, ROBODOC® isimli robot yardımıyla yapılmıştır (5, 8). AESOP 1000® (Optimal Konumlandırma için Otoma-

¹ Op. Dr., Çorlu Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, mfatihshahin@gmail.com

Kaynaklar

1. Türk Dil Kurumu Sözlükleri (2019) (17/07/2022 tarihinde <https://sozluk.gov.tr/> adresinden ulaşılmıştır).
2. Challacombe BJ, Khan MS, Murphy D, et al. The history of robotics in urology. *World journal of urology*, 2006; 24(2), 120-127. Doi: 10.1007/s00345-006-0067-1
3. Clarke R. Asimov's laws of robotics: implications for information technology-Part I. *Computer*, 1993; 26(12), 53-61. Doi:10.1109/2.247652
4. Shah J, Mackay S, Rockall T, et al. 'Urobotics': robots in urology. *BJU international*, 2001;88(4), 313-320. Doi:10.1046/j.1464-410x.2001.02317.x
5. Singh I. Robotics in Urological Surgery: Review of Current Status and Maneuverability, and Comparison of Robot-Assisted and Traditional Laparoscopy. *Computer Aided Surgery*, 2011; 16(1), 38-45. Doi: 10.3109/10929088.2010.541620.
6. Dasgupta P, Jones A, Gill IS. Robotic urological surgery: a perspective. *BJU international*, 2005; 95(1), 20-23. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05241.x
7. Murphy D, Challacombe B, Khan MS, et al. Robotic technology in urology. *Postgraduate Medical Journal*, 2006; 82(973), 743-747. Doi:10.1136/pgmj.2006.048140
8. Kumar R, Hemal AK. Emerging role of robotics in urology. *Journal of minimal access surgery*, 2005; 1(4), 202. Doi: 10.4103/0972-9941.19268
9. Hemal AK, Menon M. Laparoscopy, robot, telesurgery and urology: future perspective. *Journal of postgraduate medicine*, 2002; 48(1), 39.
10. Marescaux J, Leroy J, Gagner M, et al. Transatlantic robot-assisted telesurgery. *Nature*, 2001; 413(6854), 379-380. Doi: 10.1038/35096636
11. Finlay PA. Clinical experience with a goniometric head-controlled laparoscope manipulator. In *IARP Symposium on Medical Robotics*, 1996.
12. Menon M, Tewari A, Peabody JO, et al. Vattikuti Institute prostatectomy, a technique of robotic radical prostatectomy for management of localized carcinoma of the prostate: experience of over 1100 cases. *Urologic Clinics*, 2004; 31(4), 701-717. Doi: 10.1016/j.ucl.2004.06.011.
13. Moore LJ, Wilson MR, Waine E, et al. Robotic technology results in faster and more robust surgical skill acquisition than traditional laparoscopy. *Journal of robotic surgery*, 2015; 9(1), 67-73. Doi: 10.1007/s11701-014-0493-9.
14. Harris SJ, Arambula-Cosio F, Mei Q, et al. The Probot—an active robot for prostate resection. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 1997; 211(4), 317-325. Doi:10.1243/0954411971534449.
15. Kavoussi LR, Moore RG, Adams JB, et al. Comparison of robotic versus human laparoscopic camera control. *The Journal of urology*, 1995; 154(6), 2134-2136
16. Şah C. Does Robot-assisted Surgery in Urology Has Benefits? The Current Status. *Bull Urooncol*, 2019; 18, 117-119. DOI: 10.4274/uob.galenos.2019.1202.
17. Menon M, Kaul S, Bhandari A, et al. Potency following robotic radical prostatectomy: a questionnaire based analysis of outcomes after conventional nerve sparing and prostatic fascia sparing techniques. *The journal of urology*, 2005; 174(6), 2291-2296. Doi:10.1097/01.ju.0000181825.5.
18. Tewari A, Srivasatava A, Menon M, et al. A prospective comparison of radical retropubic and robot assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU international*, 2003; 92(3), 205-210. Doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04311.x.
19. Rocco B, Gregori A, Stener S, et al. Posterior Reconstruction of the Rhabdosphincter Allows a Rapid Recovery of Continence After Transperitoneal Videolaparoscopic Radical Prostatectomy. *European Urology*, 2007; 51(4), 996-1003. Doi: 10.1016/j.eururo.2006.10.014.
20. Tewari A, Jhaveri J, Rao S, et al. Total reconstruction of the vesico-urethral junction. *BJU international*, 2008; 101(7), 871-877. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07424.x.
21. Ilic D, Evans SM, Allan CA, et al. Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU international*, 2018; 121(6), 845-853. Doi: 10.1111/bju.14062.
22. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, et al. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. *European urology*, 2015; 68(2), 216-225. Doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.029.
23. Jeong IG, Khandwala YS, Kim JH, et al. Association of robotic-assisted vs laparoscopic radical nephrectomy with perioperative outcomes and health care costs, 2003 to 2015. *Jama*, 2017; 318(16), 1561-1568. Doi: 10.1001/jama.2017.14586.
24. Asimakopoulos AD, Miano R, Annino F, et al. Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. *BMC urology*, 2014; 14(1), 1-6. Doi: 10.1186/1471-2490-14-75.
25. Shen Z, Xie L, Xie W, et al. The comparison of perioperative outcomes of robot-assisted and open partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgical oncology*, 2016; 14(1), 1-13. Doi: 10.1186/s12957-016-0971-9.
26. Lauridsen SV, Tønnesen H, Jensen BT, et al. Complications and health-related quality of life after robot-assisted versus open radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis of four RCTs. *Systematic Reviews*, 2017; 6(1), 1-12. Doi: 10.1186/s13643-017-0547-y.
27. Menon M, Hemal AK, Tewari A, et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU international*, 2003; 92(3), 232-236. Doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04329.x

28. Davis RB, Farber NJ, Tabakin AL, et al. Open versus robotic cystectomy: comparison of outcomes. *Investigative and Clinical Urology*, 2016, 57.Suppl 1: S36-S43. Doi: 10.4111/icu.2016.57.S1.S36.
29. Xia L, Wang X, Xu T, et al. Robotic versus open radical cystectomy: an updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2015; 10(3), e0121032. Doi: 10.1371/journal.pone.0121032.
30. Piazza L, Caragliano P, Scardilli M, et al. Laparoscopic robot-assisted right adrenalectomy and left ovariectomy (case reports). *Chir Ital*. 1999; 51(6):465-466.
31. Economopoulos KP, Mylonas KS, Stamou AA, et al. Laparoscopic versus robotic adrenalectomy: a comprehensive meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 2017; 38, 95-104. Doi: 10.1016/j.ijso.2016.12.118.
32. Davol P, Sumfest J, Rukstalis D. Robotic-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection. *Urology*, 2006; 67(1), 199-e7. Doi: 10.1016/j.urology.2005.07.022.
33. Lloyd P, Hong A, Furrer MA, et al. A comparative study of peri-operative outcomes for 100 consecutive post-chemotherapy and primary robot-assisted and open retroperitoneal lymph node dissections. *World Journal of Urology*, 2022; 40(1), 119-126. Doi: 10.1007/s00345-021-03832-0.
34. Gettman MT, Neururer R, Bartsch G, et al. Anderson-Hynes dismembered pyeloplasty performed using the da Vinci robotic system. *Urology*, 2002; 60(3), 509-513. Doi: 10.1016/s0090-4295(02)01761-2.
35. Varda BK, Johnson EK, Clark C, et al. National trends of perioperative outcomes and costs for open, laparoscopic and robotic pediatric pyeloplasty. *The Journal of urology*, 2014; 191(4), 1090-1096. Doi: 10.1016/j.uro.2013.10.077
36. Song SH, Kim KS. Current status of robot-assisted laparoscopic surgery in pediatric urology. *Korean Journal of Urology*, 2014; 55(8), 499-504. Doi: 10.4111/kju.2014.55.8.499.
37. Lendvay TS, Hannaford B, Satava RM. Future of Robotic Surgery. *The Cancer Journal*, 2013; 19(2), 109-119. Doi:10.1097/ppo.0b013e31828bf822.
38. Brahmhatt JV, Gudeloglu A, Liverneaux P, et al. Robotic Microsurgery Optimization. *Archives of Plastic Surgery*, 2014; 41(3), 225. Doi:10.5999/aps.2014.41.3.225.
39. Tewari AK, Shevchuk MM, Sterling J, et al. Multiphoton microscopy for structure identification in human prostate and periprostatic tissue: implications in prostate cancer surgery. *BJU International*, 2011; 108(9), 1421-1429. Doi:10.1111/j.1464-410x.2011.10169.x.
40. Casale P, Lendvay TS. Robotic hypospadias surgery: a new evolution. *Journal of Robotic Surgery*, 2009; 3(4), 239-244. Doi:10.1007/s11701-009-0165-3.
41. Secin FP, Coelho R, Monzó Gardiner JI, et al. Robotic surgery in public hospitals of Latin-America: a castle of sand? *World journal of urology*, 2018; 36(4), 595-601. Doi: 10.1007/s00345-018-2227-5