

MESANE TÜMÖRLERİNDE PERİNÖRAL İNVAZYON VE RADİKAL SİSTEKTOMİ SONRASI PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

THE IMPORTANCE OF PERINEURAL INVASION IN PROGNOSIS OF BLADDER CANCER AFTER RADICAL CYSTECTOMY

ATAUS, S. *, ÇİTÇİ, A. *, UYGUN, N. **, DEMİRKESEN, O. *, ERÖZENCİ, A. *, SOLOK, V. *

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Perinöral invazyonun prognoz üzerindeki etkisi pek çok malignitede tanımlanmasına rağmen mesane tümörlerinde bir yayın dışında araştırılmamıştır. Çalışmamızda mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi yapılan olgularda perinöral invazyon (PNİ), ve/veya anjiolenfatik invazyon (ALİ) ile lenf bezi tutulumu, organ metastazı ve hastalıklı sağ kalım arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Ayrıca PNİ ile histopatolojik evre ve grade arasındaki ilişkiyi de araştırdık.

Mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi yapılan 37 hastanın piyesleri retrospektif olarak incelendi ve hastalar 3 gruba ayrılarak karşılaştırıldı. ALİ'nun eşlik ettiği veya etmediği PNİ olguları (GrupI, n:17), yalnızca ALİ saptanan olgular (GrupII, n:6), PNİ ve ALİ saptanmayan olgular yani kontrol grubu (GrupIII, n:14)

Ortalama izlem süresi 40.4±14.4 ay (aralık:16.2-68.4 ay) Hastaların ortalama yaşı 60±11 yıl (aralık:35-80) GrupI deki 17 hastanın 11'i T3b-4 evresinde buna karşın GrupII ve III deki 20 hastanın sadece üç tanesi T3b evresindedir. PNİ±ALİ, ALİ ve kontrol grupları için bir yıllık hastalıklı yaşam sırasıyla %70.6(12/17), %66.7(4/6) ve %92.9(13/14); lenf bezi tutulumu PNİ±ALİ grubu için %29.4(5/17), ALİ invazyon grubu için %16.7(1/6) olarak saptanırken kontrol grubunda lenf bezi tutulumu izlenmedi. Gruplardaki metastatik hastalık oranı ise sırasıyla % 35.3(6/17), %16.7(1/6) ve %7.1(1/14) idi.T3-4 evresinde PNİ±ALİ saptanan olgularda izlem süresince hastalığa bağlı ölüm oranı %53.8 iken aynı evrede diğer iki grupta %33.3 olarak bulunmuştur.

Mesane tümörlerinde ALİ ile beraber veya yalnız başına PNİ ve ALİ, yüksek oranda lenf bezi tutulumuna, metastatik hastalığa eşlik etmekte dolayısıyla bu hastalıktan kaybedilen hastaların piyeslerinde daha yüksek oranda görülmektedir. Radikal sistektomi sonrası adjuvan tedaviler için hasta seçiminde bilinen diğer prognostik faktörlerin yanı sıra PNİ da bir belirleyici etken olabilir.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörü, prognoz, perinöral invazyon

ABSTRACT

Although presence of perineural invasion (PNI) has been reported to be a poor prognostic factor in a number of malignancies its value in bladder tumors is yet to be evaluated. We assessed the effects of PNI and/or angiolymphatic invasion (ALI) on nodal metastases, extranodal metastases, disease-free survival rates for all stage of transitional cell carcinoma of the bladder. Additionally, we analyzed the relations between PNI,ALI and pathological stage and grade.

The study group consist of 37 patients that underwent radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder between December 1992 and December 1997. Patients were divided in three groups according to the evidence of PNI and ALI: PNI with or without ALI (PNI ±ALI group: I,17 patients),ALI alone (ALI alone group: II, 6 patients), and patients without PNI and ALI (control group: III,14 patients).

The mean patient age was 60 ±11 (range 35 to 80) The overall median follow-up period was 40.4 ±14.4 (range 16.2 to 68.4) months. The overall one-year disease free survival for PNI ±ALI, ALI alone and control group was 70.6% (12/17), 66.7% (4/6), and 92.9% (13/14) respectively. Nodal metastases were found in 5 of 17 (29.4%), 1 of 6 (16.7%), and none of 14 patients in the PNI ±ALI ,ALI alone and control groups. Extranodal metastases were found in 6 of 17 (35.3%) 1 of 6 (16.7%), and 1 of 14 (7.1%) patients in the PNI ±ALI, ALI alone and control groups respectively. The death rate were 53.8% (7/13) and 33.3% (2/6) in PNI ±ALI and other two groups with stage T3-4 cases.

There was a correlation between PNI and ALI with pathological stage in transitional carcinoma of the bladder. Patients with PNI with or without ALI and ALI alone had higher incidence of nodal,extranodal metastases and death in bladder cancer. Thus we conclude that patients with bladder tumor that have PNI $\pm$ ALI in their pathology should be the group of choice for adjuvant treatments.

Key Words: Bladder tumor, prognosis, perineural invasion

GİRİŞ

Cilt, mide, pankreas, rektum ve özafagus kanserlerinde perinöral invazyon (PNI) varlığı kötü prognoza eşlik etmektedir¹⁻⁴. Ayrıca tüm bu çalışmalarda PNI'nun anjiolenfatik invazyonla (ALI) da yakın ilişkisine dikkat çekilmektedir. Prostat biopsilerinde saptanan PNI'nun kapsül tutulumu için %97 ile 99 oranında spesifik ve bu nedenle de cerrahi yaklaşım ve sağ kalım açısından bir belirleyici olduğu bilinmektedir⁵. Literatürü gözden geçirdiğimizde sadece bir yayın dışında mesane tümörlerinde PNI'nun prognostik önemini araştırılmadığını görmekteyiz⁶. Buna karşın mesane tümörlerinde ALI'nun metastatik hastalık ve yükselen evre ile birlikte insidensinin arttığı ve kötü prognoza işaret ettiği bilinmektedir⁷. Evre ayrımı yapmaksızın hastalıklı sağ kalım oranı vasküler tutulum olan hastalarda %51.3 iken tutulum olmayan hastalarda %78.2 olarak bulunmuştur. Vasküler invazyonu olan hastalara adjuvan kemoterapi önerilmiştir. Logothetis ve ark. kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ALI olan olgular ile evre T3b, T4 veya lenf bezi tutulumu olan olgularda adjuvan kemoterapinin sağ kalımı arttırdığını bildirmektedir (%70 ve %37). Ayrıca ALI'nın nüks yol açan en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur⁸. Üst üriner sistem değişici epitel hücreli karsinomlarında da ALI'nun artan metastaz riski ve kötü prognozla birlikte olduğunu bildiren araştırmalar vardır. Ancak bunların hiçbirinde PNI'dan bahsedilmemiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 1992 ile Aralık 1997 tarihleri arasında mesane değişici epitel hücreli karsinomu nedeniyle radikal sistektomi yapılan 37 hastanın patoloji piyesleri retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular PNI ve ALI varlığına göre üç gruba ayrılarak değerlendirildiler. ALI'nun eşlik ettiği veya etmediği PNI grubu (PNI $\pm$ ALI: Grup I, n: 17) yalnızca ALI saptanan olgular (Grup II, n: 6) ve her ikisinin de görülmediği olgular (kontrol grubu: Grup III, n: 14)

Hastalar cerrahi girişim öncesi fizik muayene, radyolojik görüntüleme yöntemleri (intravenöz ürografi ve/veya bilgisayarlı tomografi) ve sistoskopik değerlendirme ile birlikte biopsi alınarak evrelendirildiler. Patoloji piyeslerinin tamamı tek bir patalog tarafından (N.U.) değerlendirilmiştir. Perinöral kılıf veya endonörium içine tümör infiltrasyonunun olması perinöral invazyon olarak değerlendirildi. Anjiolenfatik invazyon ise endotelial boşlukta tümör bulunması olarak yorumlandı. Eğer eritositler ve fibrin lifleri görülebiliyorsa vasküler yoksa lenfatik invazyon diye tanımlandı. Arteriyel veya venöz olarak ayırım yapılmadı.

SONUÇLAR

Olguların yaş ortalaması 60 $\pm$ 11 yıl (aralık: 35-80), ortalama takip süreleri 40.4 $\pm$ 14.4 aydır (aralık: 16.2-68.4). Patolojik evresi T_a-T₂ arasında olan 18 olgudan 4'ünde (%22.2,) ve T₃-T₄ olan 19 olgudan 13'ünde (%68.4,) PNI saptanmıştır. Her 3 gruptaki olguların patolojik evrelere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Evreler ile gruplar arasındaki ilişki incelendiğinde yükselen evre ile birlikte PNI $\pm$ ALI varlığının da arttığı izlenmektedir.

Grup	Ta	T1	T2	T3a	T3b	T4	toplam
I	1	2	1	2	10	1	17
II	1	-	2	2	1*	-	6
III	3	5	3	1	2	-	14

Tablo 1: Olguların patolojik evrelere göre dağılımı

Olgular histopatolojik gradelerine göre gruplandırıldığında grade yükseldikçe PNI ve/veya ALI'nun da arttığı gözlemlendi. Grade 3 olguların %41,1 inde PNI $\pm$ ALI saptanırken grade 1 olgularının sadece %11,8'inde PNI $\pm$ ALI görüldü. PNI ve ALI'nun grade ile ilişkisi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Gruplar	Grade 1	Grade 2	Grade 3
I	2 (%11.8)	8 (%47.1)	7 (%41.1)
II	1 (%16.7)	3 (%50)	2 (%33.3)
III	8 (%57.1)	4 (%28.6)	2 (%14.3)

Tablo 2: Olguların grade'lerine göre dağılımı

Gruplar ile lenf nodu tutulumu, organ metastazları ve 1 yıllık hastaliksız yaşam arasındaki ilişki evre ve grade'den bağımsız olarak incelendiğinde ise en yüksek oranların PNI±ALI lu hastalarda olduğu saptandı. Örneğin grup III deki hastaların hiçbirinde lenf nodu tutulumu saptanmazken grup I de lenf nodu tutulumu %29.4 idi. Yine izlem süresi içinde grup III deki olguların %7.1'inde organ metastazı gelişirken bu oran PNI pozitif olgularda %35.3 olarak gerçekleşti. Her 3 gruptaki olguların lenf nodu metastazı, organ metastazları ve 1 yıllık hastaliksız yaşam süresi ile ilişkili olgu sayıları ve yüzdeleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Gruplar	Lenf nodu metastazı	Ekstanodal metastaz	Hastaliksız yaşam(1 yıl)
I	5 (%29.4)	6 (%35.3)	12 (%70.6)
II	1 (%16.7)	1 (%16.7)	4 (%66.7)
III	0	1 (%7.1)	13 (%92.9)

Tablo 3: Gruplardaki lenf nodu,ekstanodal metastaz ile bir yıllık hastaliksız yaşam oranları

On yedi olguda PNI±ALI saptandı. Yaş ortalaması 64 (aralık 42-80). Bunların 5 (%29.4) inde lenf nodu metastazı saptanırken 6 olguda ise (%35.3) metastatik hastalık gelişti. Bir yıllık hastaliksız yaşam oranı ise %70.6 oldu. Metastatik hastalardan 3/6 (%50) sı 12 ve 18. aylar arasında kaybedildi. Yalnızca ALI saptanan 6 olguda yaş ortalaması 65 (aralık 35-78). Bu gruptaki 6 hastanın birinde lenf nodu metastazı (%16.7), birinde de metastatik hastalık (%16.7) gelişti. Bir yıllık hastaliksız yaşam oranı ise %66.7 oldu. PNI ve ALI nun izlenmediği kontrol grubunda ise 14 hasta vardı. Ortalama yaş 64 (aralık 45-72). Bu hastalardan 8'i Ta,T1 evrelerinde olup bunlardan 5'i neoadjuvan kemoterapi görmüştü. Diğer ol-

guların ise 3'ü T2,biri T3a ve 2 si de T3b evresindeydi. Hiçbir olguda lenf tutulumu yoktu. Metastatik hastalık gelişen 1 olgu da 1 yıl içinde kaybedildi. PNI saptanan ve saptanmayan olgulardaki hastalığa bağlı ölüm oranları Tablo 4'de gösterilmektedir. T3-4 evresinde PNI saptanan olgulardaki hastalığa bağlı ölüm oranı saptanmayan olgulara göre daha yüksek görünmektedir (%53.8 ve % 33.3).

Gruplar	Ta-T2	T3-T4	Toplam
I	0/4 (%0)	7/13 (%53.8)	7/17 (%41.2)
II ve III	2/14 (%13.4)	2/6 (%33.3)	4/20 (%20)

Tablo 4: PNI bulunan ve bulunmayan olgularda hastalığa bağlı ölüm oranları

TARTIŞMA

Mesane tümörlerinde ALI varlığının kötü prognoza eşlik ettiği ve ALI saptanan olgularda hastaliksız sağ kalım oranlarının düştüğü bilinmektedir⁷. Logothetis ve arkadaşları aralarında ALI un da bulunduğu nüks ve sağ kalım açısından kötü prognostik faktörleri olan hastalara adjuvan kemoterapi önermektedirler⁸.

Prostat iğne biopsilerinde PNI bulunması prostat adenokarsinomlarında kapsüler tutulum açısından önemli bir göstergedir⁵. Kapsüler tutulumun derecesi ve tipi radikal prostatektomi sonrası rekürrens insidensini etkilemekte bu da (örneğin sinir koruyucu cerrahi gibi) ameliyat tekniğinin belirlenmesinde rol oynamaktadır^{9,10}. Partin ve arkadaşları da aynı hastalarda radikal prostatektomi sonrası nüks oranlarına dikkat çekerek bu hastalardaki gizli metastazların varlığını öne sürmüşlerdir¹⁰. Bu bulgu da PNI saptanan olgularda adjuvan tedavi yapılmasını desteklemektedir.

İnvaziv mesane tümörlerinde sinir koruyucu cerrahi sonrası lokal rekürrenssiz ve hastalığa bağlı sağ kalım oranlarının %94 ve %69 olduğu bildirilmektedir. Ancak bu çalışmada PNI ve ALI nun önemi üzerinde durulmamıştır¹¹. PNI nun sağ kalım açısından prognostik bir faktör olup olmadığı dolayısıyla biopsi materyallerinde saptanmasının cerrahi endikasyonu ya da tekniği ne ölçüde etkileyeceği ve adjuvan tedavi gerektirip gerektirmeyeceği araştırılmamıştır.

Çalışmamızda bütün evreler birlikte incelendiğinde radikal sistektomi sonrası PNI±ALI ve ALİ varlığında lenf nodu tutulumu ve metastatik hastalığın arttığı dolayısıyla kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu grupta hastalıksız sağ kalım ve ölüm oranlarının da düştüğü izlenmektedir. Bu sonuçlar Ajay ve ark. larının çalışma sonuçları ile uyum göstermektedir⁶.

PNI ve ALİ gibi invazyon tipi göz önüne alınmaksızın invaziv mesane kanserlerinde yüksek evre ve grade li olguların daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir¹²⁻¹³. Çalışmamızda evre ve grade ile invazyon tipinin ilişkisi incelendiğinde PNI, ALİ nun evre grade'den bağımsız olmadığı izlenmektedir. Yükselen evre ve grade ile beraber PNI ve ALİ oranı da artmaktadır. Örneğin bu tip invazyonların bulunmadığı kontrol grubundaki 14 hastanın sadece 2 tanesi T3b evresindedir. T4 evresinde ise hiç hasta yoktur. T3b evresindeki bu 2 hastada lenf nodu tutulumu yoktu. Ancak hastalardan birinde daha sonra metastatik hastalık gelişti ve eks oldu. Buna karşın PNI±ALI nun saptandığı 17 hastanın 11 tanesi T3b-T4 evresindeydi. Bu olguların 7 si hastalığa bağlı olarak kaybedildiler. Kontrol grubundaki çok sınırlı sayıdaki hastaya rağmen bu aynı evredeki olgular için (bizim çalışmamızda T3b-T4 evresi için) PNI-ALI nun belirleyici bir prognostik faktör olup olamayacağı sorusunu akla getirmektedir. Ta-T1 evresindeki olgular bu açıdan irdelendiğinde PNI-ALI bulunan 3 olgudan hiçbirinde lenfatik ve metastatik tutulum saptanmadığı gibi hastalığa bağlı ölüm de izlenmedi. Kontrol grubunda bulunan aynı evredeki 8 hastada da lenfatik tutulum ve hastalığa bağlı ölüm görülmeydi. Ancak daha önce neoadjuvan kemoterapi gören bir hastamıza 16. ayda ortaya çıkan akciğer met nedeniyle lobektomi yapıldı. Olgu sayılarının sınırlı olmasına rağmen Ta-T1 evresi için PNI-ALI nun belirleyici rolü olmadığı düşünülebilir.

Kontrol grubunun büyük bir çoğunluğunu (12/14) kas invaziv ve yüzeysel tümörlü hastalar oluşturmaktaydı. Bu grupta sadece 2 hastada mesane dışı tutulum saptandı. Yüzeysel mesane tümörlü olgulardan 5 tanesi daha önce neoadjuvan kemoterapi almışlardı. Araştırmamızda neoadjuvan kemoterapinin prognoz üzerindeki etkisini göz ardı ettik.

Bilinen prognostik faktörler olan evre ve grade'e bakıldığında en yüksek oranda lenf nodu tutulumu ve metastatik hastalığın ileri evreli ve yüksek grade'li tümörlerde olduğu izlenmektedir. PNI±ALI ise yüksek evre ve yüksek grade'li hastalığa eşlik etmektedir. Bu da PNI±ALI ve ALİ nun evre ve grade den bağımsız olarak yorumlanmasını güçleştirmektedir. Ancak aynı evredeki invaziv mesane tümörlü hastalarda PNI ve/veya ALİ'nun bulunup bulunmaması belirleyici bir etken olabilir PNI±ALI ve ALİ nun özellikle adjuvan tedaviler için prognostik bir parametre olarak değerini kesin olarak saptayabilmek için daha çok hasta sayılı gruplarda yapılan multivariate analizlere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Ochiai M, Arai K, Funabiki T, Imazu H, Marugami Y, Futawatari H: Local spread of carcinoma of the esophagus by perineural invasion. J JPN Surg Soc 96: 137-144, 1995.
- 2- Lawrence N, Andcottel WI: Squamos cell carcinoma of skin with perineural invasion. J Am Acad Dermatol, 31: 30-33, 1994.
- 3- Shirouzu K, Isomoto H, Morodomi T, Araki Y, Sasatomi T: Clinicopathological study of perineural invasion of rectal cancer. Kurume Med J 39: 41-49, 1992.
- 4- Tanaka A, Watanabe T, Okuno K and Yasutomi M: Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer. Cancer 73: 550-555, 1994.
- 5- Bastacky SI, Walsh PC and Epstein JI: Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. Am J Surg Pathol 17: 336-341
- 6- Ajay KN, Badrinath RN, Steven W, Rajiv D, Micheal JB and Robert RB: Perineural invasion in transitional cell carcinoma and the effect on prognosis following radical cystectomy. Urology 49: 968-972, 1997.
- 7- Wishow KI and Tenney DM: Will Rogers and the results of the radical cystectomy for invasive bladder cancer. UROL Clin North Am 18: 529-537, 1991.
- 8- Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, Dexeus FH, Sella A, Ogden S, et al: Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. J Clin Oncol 6: 1590-1596, 1988.
- 9- Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G and Walsh PC: Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a

study of 196 case with long term follow-up. J Urol 150: 135-141, 1993.

- 10- **Partin AW, Borland RN, Epstein JI and Brendler CB:** Influence of widw excision of the neurovasculer bundle(s) on prognosis in men with clinically localized prostate cancer with established capsuler penetration. J Urol 150: 142-146, 1993.
- 11- **Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR, Marshall FF, Mostwin JL and Brendler CB:** Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder

cancer: a 10-year follow-up. J Urol 155: 490-494, 1996.

- 12- **Pagano F, Bassi P, Galetti TP et al:** Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer. A clinicopathological study with an emphasis on the inadecuacy of the tumor, nodes and metastases classification. J Urol. 145: 45, 1992.
- 13- **Soloway MS, Lopez AE, Patel J, et al:** Results of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and effect of chemotherapy. Cancer 73:1926-31, 1994.

DUYURU:

5. AKDENİZ VIDEO ENDOSKOPIK ÜROLOJİ KURSU VE SİMPOZYUMU

3-6 NİSAN 2000

FALEZ OTEL - ANTALYA

DÜZENLEYEN

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

BİLİMSEL YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Sezer GÜRER, Dr. Tibet ERDOĞRU

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, 07070 ANTALYA

Tel: 0242 227 44 81 Faks: 0242 227 44 82

SİMPOZYUM VE KURS SEKRETERYASI

Dinamik turizm ve Seyahat Acentası

Valikonağı Caddesi, Veziroğlu Apt. No: 30, Kat: 2-4 Nişantaşı, İSTANBUL

Tel: 0 212 225 24 62 Fax: 0212 233 50 62-224 13 55

E-mail: dynamictour@superonline.com

ANA KONULAR

BPH'de Video Endoskopik Girişimler

Prostat Kanseri ve Mesane Tümörlerinde Video Endoskopik Girişimler

Alt ve Üst Üriner Sistemin Diğer Video Endoskopik Girişimleri

KATILIM ÜCRETİ

KURS

SİMPOZYUM

KURS&SİMPOZYUM

Asistan

75\$

75\$

125\$

Uzman

100\$

100\$

150\$

BİLDİRİ ÖZETİ SON GÖNDERİM TARİHİ

15 MART 2000