

PT1 GRADE 3 DEĞİŞİCİ EPİTEL HÜCRELİ MESANE TÜMÖRLERİNE YAKLAŞIM NE OLMALIDIR? (16 HASTADAKİ DENEYİMLERİMİZ)

WHAT SHOULD BE THE MANAGEMENT OF PT1 GRADE 3 TRANSITIONAL CELL CARCINOMA? (OUR EXPERIENCE IN 16 PATIENTS)

ŞENKUL, T., KARADEMİR, K., ADAYENER, C., AKYOL, İ., BAYKAL, K., ERDEN, D.
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Yüksek grade'li yüzeysel mesane tümörlerinde prognoz ve en etkin tedavi yönteminin belirlenmesi için yüksek grade'li yüzeysel mesane tümörü olan 16 hastanın takip sonuçlarını gözden geçirdik. 1989 ile 1999 yılları arasında kliniğimizde TUR-T uygulayıp takip ettiğimiz toplam 160 yüzeysel mesane tümürlü hastadan, patolojisi pT1 Grade 3 olan 16 hasta (% 10) çalışmaya dahil edildi. İlk tanıları pT1 grade 3 olan 16 hastanın 2'sine TUR-MT sonrası radyoterapi, 1'ine TUR-T sonrası sistektomi + ortotopik diversiyon ve 13 tanesine de tümörün transüretral rezeksiyonu sonrası intravezikal BCG uyguladık. Radyoterapi uygulanan 2 hastadan biri 15. ayında tümörsüz olup diğerinde ise hastalık progresyon göstermiştir. BCG uygulanan 13 hastanın 8'i (%61.5) ortalama 43 aylık izlem süresi (8 ay-120 ay) sonrasında tümörsüzdüler. Rekürrens görülen 5 (%31.2) hastanın 2'sinde yüzeysel rekürrens; 3 tanesinde ise (%18.7) progresyon kaydedildi. Intravezikal BCG uygulaması pT1 Grade 3 mesane tümörünün etkin tedavisi olarak kabul edilse de, tümörün progressif özelliği nedeni ile bu hastalarda risk faktörleri de gözönüne alınarak radikal cerrahi de düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Yüzeysel mesane tümörü, pT1 Grade 3

ABSTRACT

We evaluated the long term results of 16 cases with high grade superficial bladder carcinoma to determine prognosis and the most effective management option. 16 patients (10 %) with pT1 Grade 3 tumor of 160 cases with superficial transitional cell bladder carcinoma, were included in this study between 1989 to 1999. We performed intravesical BCG treatment after transurethral resection in 13 of 16 patients. 2 cases were treated with external beam radiotherapy and one case underwent cystectomy and orthotopic diversion. While one of the 2 patients who had external beam radiotherapy is tumor-free in 15th month of follow-up, the other had progression in 17th month. While 8 of 13 patients (61.5%) who received intravesical BCG treatment were tumor-free after a 43-month mean follow-up period, 5 had recurrence, 2 of whom were superficial and 3 (18.7%) progressed to muscle invasive disease. Although BCG treatment in pT1 Grade 3 patients is reported as the most effective therapy by many authors, radical cystectomy should be considered also in accordance with the risk factors, because of the progressive nature of the disease.

Key Words: Superficial bladder cancer, pT1 Grade 3

GİRİŞ

Yüzeysel mesane tümörleri son yıllarda ürolojik pratikte üzerinde sıkça tartışılan bir konudur. Mesanenin değişici epitel hücreli tümörlerinin %70-%80'i yüzeyledir. Bu hastalarda 5 yıllık sağ kalımın %90 civarında olduğu bilinmektedir. Yüzeysel tümörlerin en etkin tedavisi tümörün transüretral rezeksiyonu sonrası intravezikal immünoterapi veya intravezikal kemoterapidir. Ancak literatürde lamina propria tutulumunda tümörün daha ağırsif davrandığı bildirilmektedir^{1,2}. Mack ve arkadaşları bu tümörlerin %30-50 oranında evresinin artarak kas invaziv hale geldiğini rapor etmişlerdir. Yine aynı çalışmada hastaların %25'ine multiple rekürrens ve progresyon nede-

ni ile sistektomi uygulandığı rapor edilmiştir³. Bono ve arkadaşları 128 vakalılık büyük bir seride %56.3 rekürrens, % 23.4 progresyon ve % 7.8 mortalite rapor etmişler ve ilk rekürrens pT1 grade 3 olduğu durumlarda vakit geçirilmeden sistektomi uygulanması gerektiğini rapor etmişlerdir⁴. Abel ve arkadaşları evre T1 tümürlü hastaların agresif tümör potansiyeline sahip olduğunu ve bu nedenle yüksek grade'li iseler daha agresif yaklaşılması gerektiğini belirtmişlerdir⁶. Bu çalışmada 1989-1999 yılları arasında kliniğimize başvuran yüzeysel mesane tümürlü hastaların arasında patolojik tanıları pT1 Grade 3 olanların genel özellikleri ve prognozları gözden geçirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1989-1999 yılları arasında kliniğimizde TUR-T uyguladığımız 204 mesane tümürlü hastanın 160'ında (%78) patoloji yüzeyel olarak rapor edilmiş ve bunların 16'sında (%10) yüksek grade ile birlikte lanina propria tutulumu bildirilmiştir. TUR-T uygulamasına rağmen tümörün çok yaygın olması (tümörün çok odaklı ve geniş olması) ve genel durumlarının cerrahi tedaviye uygun olmaması nedeni ile pelvik radyoterapi uyguladığımız 2 hasta ve evreleme amaçlı TUR-T sonrasında çok yaygın ve çok odaklı T1 Grade 3 tümör nedeniyle sistektomi+neobladder yaptığımız 1 hasta dışında toplam 13 hastamıza TUR-T sonrası intravezikal BCG uyguladık. Tüm hastalarımızda uyguladığımız gibi bu 3 hastada da görülen tüm tümörler rezeke edildikten sonra tümör kaidelerinden, mesanenin tüm duvarlarından ve mesane boynundan tam kat biyopsiler alındı. Bu biyopsiler hastanemiz Patoloji Anabilim Dalı tarafından tümör histolojisi, evresi ve eşlik eden CIS varlığı yönünden incelendiler.

Sistoskopide tümör saptanan hastaların görünebilen lezyonların tümünün transüretal rezeksiyonundan 2 hafta sonra başlamak üzere, hastalara 81 mg Connaught suşu (50 ml serum fizyolojik içinde) 6 hafta süre ile haftada bir kez intravezikal olarak verildi. Daha sonra hastalara 1 yıl süre ile ayda bir kez olmak üzere rapel uygulandı. Hastalar ilk tanılarını takiben 2 yıl içinde her üç ayda bir ve izleyen yıllarda 6 ayda bir kez olmak üzere sistoskopi, sitoloji ve alanlardan cold-cup biopsiler alınarak kontrol edildiler. Kontrol sürelerinde tüm hastalara yılda bir kez olmak üzere İVU yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 1'i kadın 15'i erkek 16 hastanın yaş ortalaması 64.6 idi (41-78). 16 hastanın 9'u (%56.2) 1 paket/gün/20 yıl ve daha fazla olmak üzere sigara içici idiler. Tüm hastalarının ilk şikayetleri gross hematüri olup ilk yakınmaları sonrası doktora başvurma süreleri ortalama 7 ay (15 gün-2 yıl) idi. Hastaların izlem süreleri ortalama 43 ay (8 ay-120 ay) olup, 13 hastada (%81) tümör tek odakta, 3'ünde ise multisantrik idi. İlk tanılarında tümör çapı 2 hastada 1 cm'den küçük, 9 hastada 1-5 cm arası ve 5 hastada 5 cm'den büyük olarak ölçüldü. Başlangıçta definitif tedavi uygulanan 3 hasta dışında kalan ve

TUR-T sonrası intravezikal BCG uygulanan 13 pT1 Grade 3 evreli hastanın 5'inde (%31,2) 12-43. aylar arasında (ort. 20 ay) rekürrens kaydedildi. Bu 5 hastanın 3'ünde tümör sırasıyla 17., 20. ve 43. aylarda progresyon gösterdi. Rekürrens gösteren 5 hastada tümör çapları, iki hastada 2 cm ve daha küçük, üç hastada ise 5 cm ve daha büyüktü. Bu nükslerin ikisine TUR-T sonrası radyoterapi, birine ise TUR-T sonrası sistektomi+ileal neobladder uyguladık. Progresyon tüm hastaların %18.7'sinde görüldü. Progresyon gösteren olguların hiçbirisinde histopatolojik olarak CIS rapor edilmedi.

TARTIŞMA

Literatürde pT1 Grade 3 tümörler yüzeyel tümörlerin %6-23'ünü oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da bu oran %10'dur. Hasta sayımızın fazla olmamasına karşın sonuçlarımız literatürle uyumlu görünmektedir. Dell'Orto ve arkadaşları pT1 Grade 3 olan 12 hastalık bir seride TUR-T sonrası intravezikal BCG uygulanan 8 hastada progresyon rapor etmemelerine rağmen⁵, Abel ve arkadaşlarının 2 yıl içinde %33 olarak belirttikleri gibi yüksek oranda progresyon geliştiğine dair bilgiler de mevcuttur⁶. Yine Baniel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TUR-T yapıp daha sonra intravezikal BCG uygulanan pT1 Grade 3 evresindeki 78 hastanın 6'sında (%7.7) ortalama 18 ayda progresyon bildirilmiştir⁷. Bizim çalışmamızda progresyon oranı %18,7 ve progresyon zamanı ortalama 27 ay idi. Bu veriler de bize pT1 Grade3 tümörlerin rekürrens ve progresyon potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Her ne kadar yüzeyel mesane tümörü tedavisinde radyoterapinin yeri olmadığına dair yayınlar ve bilgiler var ise de⁸, biz intravezikal BCG ye rağmen nüks ve progresyon gösteren iki vakada hastaların komorbiditeleri nedeniyle radikal cerrahi yerine radyoterapi uygulamak zorunda kaldık. Bu hastalardan biri tedavinin 20. ayında progresyon gösterdi, diğeri ise 15. ayında olup halen tümörsüzdür. Yüzeyel mesane tümörlerinde radyoterapinin kullanımına ilişkin yorumlar yapabilmek için daha geniş ve çok merkezli çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda bir hastada tümörün çok yaygın ve TUR-T sonrası patolojik tanı pT1 Grade 3

olmasına rağmen makroskopik olarak invaziv görünümüne olması nedeniyle intravezikal BCG uygulamadan, bir diğerinde ise ilk tanısından 43 ay sonra intravezikal BCG ye rağmen progresyon göstermesi nedeniyle toplam iki hastada sistektomi uyguladık. Her ne kadar sayımız istatistiksel bir yorum yapacak kadar büyük değilse de sonuçlarımız pT1 Grade 3 tümörlü hastaların %12.5'inin sistektomi adayı olduğunu göstermiştir. Günümüzde pT1 Grade 3 tümörün en etkin tedavisinin erken sistektomi olduğu, eğer TUR-T+immünoterapi uygulanacak ise bu hastaların çok yakın takip edilmeleri gerektiği sıklıkla rapor edilmektedir⁹. Yine Herr ve arkadaşları T1 Grade 3 hastalığın intravezikal tedaviye rağmen rekürrensi sistektomi+neobladder'ı gerektirdiğini rapor etmişlerdir¹⁰. Biz pT1 Grade 3 tümörlü hastaların ilk 2 yıl 3'er aylık, daha sonra da 6'şar aylık periyodlarla sistoskopi, üriner sitoloji ve şüpheli alan biyopsileri ile takip ettik. Tüm hastaların yıllık İVP ile üriner sistemleri gözlemlendi.

Yüzeyel mesane tümörlerinde risk faktörleri erken progresyon, tümör çapının büyük ve tümörün multisantrik olması ve beraberinde karsinoma in situ olmasıdır¹¹. Bu nedenle pT1 Grade3 tümörlü hastaların tedavilerine karar verilirken bu kriterler mutlaka dikkate alınmalıdır. Sistektomi uyguladığımız 2 hastada risk faktörleri incelendiğinde bir hastanın tümörü tek odakta, 1 cm çapında olup hasta 43. ayda progresyon göstermiştir. Diğer hasta ise tümör çapının 5 cm'den büyük ve yaygın olması nedeni ile yüksek riskli olarak değerlendirilip radikal cerrahi tedaviye karar verilmiştir. Bu hastaların hiçbirinin TUR-T histopatolojisinde CIS rapor edilmemiştir.

pT1 Grade 3 tümörlerinde radikal tedaviye karar verilmesi durumunda klinisyen daha rahat olacaktır. Çünkü ülkemizde de yapılmış olan çalışmalar göstermiştir ki, T1 evresindeki tümörler gradelerinden bağımsız olarak çok düşük oranda lenfatik metastaz yapma eğilimindedirler¹². Bu da prognozu olumlu etkileyen bir parametredir.

Gözlemlerimiz tümörün lamina propria'yı invaze ettiği hastaların çok yakın takip edilmesi ni ve özellikle risk faktörlerine sahip hastaların intravezikal immünoterapi sonrası rekürrenslerinde zaman geçirilmeden sistektomi+üriner diversionunun tercih edilmesi gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Smith, G., Elton, R.A., Chisholm, G.D., Newsam, J.E. and Hargreave, T.B.:** Superficial bladder cancer: intravesical chemotherapy and tumour progression to muscle invasion or metastases. *Brit. J. Urol.*, 58: 659, 1986.
- 2- **Anderstrom, C., Johansson, S. and Nilsson, S.:** The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumors. *J. Urol.*, 124: 23, 1980.
- 3- **Mack D., Frick J.:** Five-year results of a phase II study with low-dose BCG therapy in high risk superficial bladder cancer. *Urology Jun*, 45(6): 958-61, 1995.
- 4- **Bono AV., Benvenuti C, Damiano G., Lovisolo J.:** Results of transurethral resection and intravesical doxorubicin prophylaxis in patients with T1G3 bladder cancer. *Urology Sep*, 44(3): 329-34, 1994.
- 5- **Dell'Orto P, Trinchieri A:** pT1 Grade 3 bladder carcinoma: our experience. *Arch Ital Urol Androl*, Feb. 68(1): 9-11, 1996.
- 6- **Abel PD., Hall RR., Williams G.:** Should pT1 TCCa of the bladder still be classified as superficial? *Br J Urol*. Sep 62(3): 235-9, 1988.
- 7- **Baniel, J., Grauss, D., Engelstein, D., Sella, A.:** Intravesical BCG treatment for stage T1 Grade3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 52(5): 785-789, 1998.
- 8- **Kakizoe T., Tobisu K.:** Analysis by step sectioning of early invasive bladder cancer with special reference to G3 pT1 disease. *Jpn J Cancer Res* Dec 83(12): 1354-8, 1992.
- 9- **Herr HW.:** Progression of stage T1 bladder tumors after intravesical BCG. *J. Urol* 145: 40, 1991.
- 10- **Harey NM. Et al:** Superficial bladder cancer; Progression and recurrence. *J Urol* 130: 1083, 1983
- 11- **Goffinet, DR., Schneider, MJ., Glatstein, EJ., et al.:** Bladder cancer: Results of radiation therapy in 384 patients. *Radiology*, 117:149, 1975
- 12- **Bayraktar, Z., Çek, M., Çaçkurlu, T., Gürbüz, G., Taşçı, A., Sevin, G.:** İnvaziv mesane kanserinde lenfatik metastazın patolojik evre ve tümör diferansiyasyonu ile ilişkisi. *Türk Üroloji Dergisi*, 25(1): 13-16, 1999.