

MESANENİN DEĞİŞİCİ EPİTEL HÜCRELİ TÜMÖRLERİNDE ANJİOGENEZİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

PROGNOSTIC IMPORTANCE OF ANGIOGENESIS IN TRANSITIONAL CELL TUMORS OF THE BLADDER

ÇELİK B.*, GÜRDAL M.*, ŞENGÖR F.*, EROL A.*, YILDIZ K.***, ASLAN R.*

* S.B. Haydarpaşa Numune Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

** S.B. Haydarpaşa Numune Hastanesi Patoloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Anjiyogenezis, mevcut olan kapiller ağdan farklı olarak yeni kapiller damar oluşumudur. Neoplastik hücrelerin bu damarlar ile yakın etkileşimleri metastaz gelişiminde önemlidir. Çalışmamızda mesane değişici epitel hücreli karsinomunda anjiyogenezisin standart patolojik kriterler ile ilişkisini ve prognostik önemini araştırdık. Temmuz 1994 - Haziran 1997 tarihleri arasında, histopatolojik inceleme sonucu mesane değişici epitel hücreli karsinom tanısı almış, düzenli takipleri yapılan 40 olgu (31- erkek, 9-bayan) incelemeye alındı. Anjiyogenezis alanlarını belirlemek için preparatlar immünohistokimyasal olarak CD34 (Qend/10) monoklonal antikor tekniğiyle ile boyandı. Olguların mikrodamar yoğunluğunun standart kriterleri olan evre, grade ve nükslerle olan ilişkisi incelendi. Mikrodamar yoğunluğu klinik evrelere göre dağılımı Ta-28, T1-33, T2-68, T3a-71, T3b-79, T4a-65 olarak bulunurken, grade ile ilişkisi Gr I-22, Gr II- 41, Gr III- 76 olarak saptandı ($p<0.05$). Yüzeysel tümörü olup nüks görülme-yen 16 olgunun ortalama mikrodamar yoğunluğu 24.4 (12-53), nüks görülen 11 olgunun ise 39.04 (15-74) olarak bulundu ($p<0.05$). Bu çalışmada, mikrodamar yoğunluklarının yüzeysel tümörlerdeki nüksü öngörmede önemli bir parametre olarak kullanılabileceği gözlenmesine rağmen, daha geniş serilere ihtiyacımız olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörü, anjiyogenezis faktörü, ürolojik kanserler

ABSTRACT

Angiogenesis is the development of new capillary vessels other than the established capillary network. Close interaction between the neoplastic cells and these new capillary vessels is an important step in the development of metastases. In the present study; the relationship between angiogenesis and standard pathological criteria and the prognostic value of angiogenesis in transitional cell carcinoma of the bladder were investigated. Between July 94 and June 97 forty patients of transitional cell bladder cancer (31 males, 9 females) who have been followed regularly, were included in the study. Sections were stained with CD34 (Qend/10) monoclonal antibody technique in order to determine the areas bearing angiogenesis. Capillary density were compared with standard criteria including stage, grade and recurrences. Capillary densities were 28,33,68,71,79,65 for the stages Ta, T1, T2, T3a, T3b, T4a respectively and they were 22, 41 and 76 for the grades I, II, III respectively ($P<0.05$). Sixteen superficial bladder cancer patients without recurrences had a mean capillary density of 24.4 (12-53), whereas 11 patients with recurrent tumors were found to have a mean capillary density of 39.04 (15-74) ($p<0.05$). In this study microcapillary densities seem to be an important marker to preview recurrences in the superficial bladder tumor; but we think it should be supported by larger series.

Key words: Bladder cancer, angiogenesis factor, urologic neoplasms

GİRİŞ

Mesane tümörleri yılda yaklaşık 100.000 yeni vaka bildirilen, üriner sistemin en sık görülen kanserleridir¹. Hücre yapısı, biyolojik davranış ve klinik seyir açısından oldukça büyük farklılıklar gösteren bir tümör grubudur. Tümör grade ve evresi gibi standart patolojik kriterler, bu kanserlerde sağ kalım için spesifik parametrelerdir. Fakat yine de bu kriterler aynı grade ve

evredeki tümörlerde, değişik klinik gidişi öngörmeye yetersiz kalabilmektedirler. İlerlemiş görüntüleme yöntemlerine rağmen bölgesel ya da uzak metastazlar cerrahi tedavi veya takip sırasında fark edilene kadar saptanamamış olabilirler. Bu nedenle mümkün olduğunca erken tanı koyup, vakanın prognozunu belirleyecek parametreleri iyi değerlendirip en uygun tedaviyi planlamak gerekir.

Anjiyogenezis, mevcut olan kapiller ağdan farklı yeni kapiller oluşumdur. İlk kez 1971 yılında Folkman tarafından anjiyogenezisin tümör büyümesi ve metastazı için en önemli basamak olduğu vurgulanmıştır². Yapılan son çalışmalarda anjiyogenezisin özellikle invaziv mesane tümörlerinde lenf nodu metastazı, rekürrens ve sağ kalım üzerine kuvvetli prognostik değere sahip olduğu bildirilmiştir^{3,4}. Fakat anjiyogenezisin prognostik değeri ile ilgili transüretal rezeksiyon materyalinin kullanıldığı çalışma literatürde son derece azdır.

Bu retrospektif çalışmada transüretal rezeksiyon materyalinde, mesane değişici epitel hücreli tümör tanısı konmuş hastalarda; anjiyogenezisin standart patolojik kriterler ile ilişkisini ve prognostik önemini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Temmuz 1994 - Haziran 1997 tarihleri arasında mesane değişici epitel hücreli kanser tanısı almış olan 86 olgu seçildi. Takipleri düzenli yapılan hastaların transüretal rezeksiyon preparatları, tümör tipi ve histolojik grade yönünden tekrar değerlendirilerek immünohistokimyasal yöntem için uygun olan 40 hasta değerlendirme kapsamına alındı. 31 erkek, 9 kadından oluşan hastaların yaş ortalaması 64.8 (32-79) yıl idi. Hastaların ortalama takip süreleri 2.5 (3 ay-4 yıl) yıl idi. Hastaların 28'i primer, 12'si rekürrensdi.

Hastaların histopatolojik olarak Mostofi sistemine göre grade'lerine (Gr) bakıldığında; 13 hasta Gr-I, 16 hasta Gr-II, 11 hasta Gr-III olarak tespit edildi⁵. Patolojik evrelerine TNM sistemine göre bakıldığında; 13-pTa, 14-pT1, 1-pT2, 6-pT3a, 5-pT3b ve 1-pT4a hasta tespit edildi⁶.

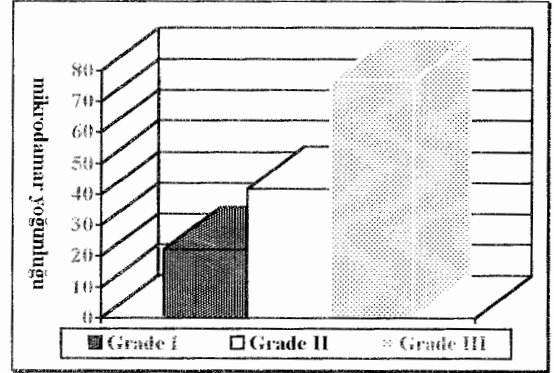
Seçilen preparatlar, dokudaki anjiyogenezis alanlarını belirlemek için immünohistokimyasal olarak CD 34 (Q End/10) monoklonal antikor ile boyandı. Tümörlerdeki en çok kapiller ve küçük venül içeren alanlar (en yoğun neovaskülarizasyon alanları) ışık mikroskopisi ile değerlendirildi. Neovaskülarizasyon alanı küçük büyütmede (40x ve 100x) tarama ile bulundu, en yoğun CD 34 pozitif damarları içeren alanlar saptandı. Bunlar 3 adet 400x alanda (40x objektif lens ve 10x oküler lens=0.1885 mm²) sayıldı. Kırmızı boyanmış çevre damarlardan, tümör hücrelerinden ve diğer bağ dokusu elemanlarından belirgin olarak

ayrı duran endotel hücresi ya da hücre topluluğu bir mikrodamar olarak kabul edildi. Sayımlar, iki kişi tarafından çift başlı ışık mikroskopunda yapıldı. Bir preparat ortalama 5-10 dakika değerlendirildi. Mikrodamar yoğunluğu hastanın klinik seyri bilinmeden yapıldı. Her sayıda elde edilen en büyük değer kabul edildi.

Mikrodamar yoğunlukları standart patolojik kriterler olan grade, stage ve bunların prognoz açısından ilişkileri değerlendirildi. İstatistik hesaplamaları Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis varyans analizi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Değerlendirme kapsamına alınan mesane değişici epitel tümörlü hastaların ortalama mikrodamar yoğunlukları Gr I-13 olgunun 22 (12-34), Gr II-16 olgunun 41 (20-74), Gr III-11 olgunun 76 (65-100) olarak bulundu. (K-W p<0.005) (Şekil-I)



Şekil I. Grade'lere göre mikrodamar yoğunluğu

Hastaların patolojik evrelerine göre ortalama mikrodamar yoğunlukları pTa-13 olgu 28 (12-53), pT1-14 olgu 33 (15-74), pT2-1 olgu 68, pT3a-6 olgu 71 (45-100), pT3b-5 olgu 79 (68-100), pT4a N1-1 olgu 65 olarak bulundu. (K-W p<0.005) (Şekil-II)

Yüzeyel mesane tümörlü 27 olgudan 11'inde nüks gözlemlendi. Nüks görülmeyen 16 olgunun ortalama mikrodamar yoğunluğu 24.4 (12-53) olarak bulundu. Nüks görülen 11 hastanın mikrodamar yoğunluğu 39 (15-74) olarak bulundu (p<0.05)

Primer yüzeyel tümörü olan 19 olgunun 6'sında nüks gözlemlendi. Nüks görülmeyen 13 olgunun ortalama mikrodamar yoğunluğu 27.8 (15-

53) olarak bulundu. Nüks görülen 6 olgunun ortalama mikrodamar yoğunluğu 43.8 (24-74) olarak bulundu. ($p<0.05$)



Şekil II. Patolojik evrelerine göre mikrodamar yoğunluğu

9 hastada uzak organ metastazı saptandı ve bu olgularda ortalama mikrodamar yoğunluğu 73.89 (65-100) olarak bulundu.

Metastaz görülen 9 hastanın hepsi, tümörün lokal yayılmasına bağlı gelişen hiperazotemi sonucu 2 hasta, tümör dışı nedenlere bağlı olarak da 2 hasta olmak üzere toplam 13 olgu takip süresinde kaybedildi. 27 olgu çalışmanın bittiği tarihte hayatta idi. Bu olguların ortalama mikrodamar yoğunluğu 31.04 (12-75) olarak bulundu (Şekil III).



Şekil III. Nüks eden, uzak metastaz yapan ve hayatta kalan hastalarda ortalama mikrodamar yoğunluğu

TARTIŞMA

Mesane tümörlerinin tedavisi, tümörün histolojik tipi, grade'i ve evresi üzerine kuruludur. Doktora ilk başvuruda bu tümörlerin %75'i yüze-yeldir. Yüzeysel tümörler %40-85 oranında nüks edebildikleri gibi, nadir olarak da bölgesel ve uzak organ metastazı yaparlar⁷. Uygulanan standart tedavi yöntemlerine rağmen aynı grade ve evre tümörlerdeki bu farklı klinik gidiş, progno-

zu belirlemede kullanılabilecek yeni biyolojik belirteçlerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır; bu da yüzeysel mesane tümörlerindeki nüks riskinin tanımlanmasına ve hatta tedavi yöntemlerinin seçilmesine yardımcı olabilecektir.

Anjiogenezis büyüme, fertilité ve yara iyileşmesi gibi normal fizyolojik olayların temeli olduğu gibi, aynı zamanda başta kanser olmak üzere birçok hastalığın patolojisinin altında yatmaktadır. Tümör progresyonu, invazyonu ve metastaz henüz çok azı anlaşılabilen bir dizi kompleks süreci içermektedir. Bu süreç içerisinde anjiogenezis tümörün büyümesi ve yayılması için gereklidir³. Tümörler direkt olarak anjiogenik maddeleri salgılayarak veya ekstrasellüler matriksleri içinde depoladıkları anjiogenezis salınım ve aktive edici bileşimler ile anjiogenezi uyarırlar. Endotel hücrelerinin aktive olmasıyla bazal membran ve ekstrasellüler matriks çevresinde proteolitik yıkım gelişir ve endotel hücrelerinde proliferasyon başlar. Anjiogenik uyarımın kaynağına doğru endotel hücrelerin göç etmesi sonunda tubulus yapıları yeniden oluşur ve kan akımı gelişir. Böylelikle anjiogenezin tümörün büyümesini kolaylaştırdığı, proliferasyon hızını arttırdığı ve kanser hücrelerinin metastaz yapabilmelerini sağladığı gösterilmiştir³⁻⁸. Neovaskülarite-nin izlenen her basamağı tümör yapısı ve yeni geliştirilen alternatif tedavi yöntemlerinin düzenlenmesi için önemlidir.

Son yıllarda diğer malinitelerde olduğu gibi ürolojik malinitelerde de büyüme ve metastazın anjiogeneze bağlı olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar mesane tümörlerinde ilerlemiş hastalıkla tümöre bağlı damarlanma arasındaki ortak ilişkiyi göstermektedir. Mikrodamar yoğunluğu, invaziv mesane kanserlerinde lenf nodu metastazı, rekürrens ve sağ kalım üzerine kuvvetli prognostik değere sahiptir^{3,4}. Ortalama mikrodamar sayısı lenf nodu tutulumu olan hastalarda belirgin olarak daha fazladır. Jaeger ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada mikrodamar yoğunluğunun preoperatif değerlendirmede lenf nodu durumunu belirlemek için tek parametre olduğu belirtilmektedir⁴. Mikrodamar yoğunluğu tümör grade, patolojik evre ve lenf nodu durumu hakkında belirgin bir prognostik belirleyicidir^{4,9,10}. Çalışmamızda mikrodamar yoğunluğu ile tümör grade ve patolojik evresi arasında anlamlı bir

korelasyon bulunmuştur. Çalışmada transüretal rezeksion materyalinin kullanılmış olması lenf nodu hakkında net bir yorum yapmamızı engellemektedir.

Mikrodamar yoğunluğunun sağ kalımı ön-görmede evre kadar önemli olduğu, yüksek mikrodamar yoğunluğunun mortalite riskini 2.5 kat artırdığı öne sürülmüştür⁹. Uzak organ metastazı yapan 9 hastanın takip süresince kaybedildiği göz önüne alındığında, sağ kalım ve uzak organ metastazlı hastalarda mikrodamar yoğunluklarında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Tersine Chopin ve arkadaşları radikal sistektomi yapılmış 49 lenf nodu negatif olguda mikrodamar yoğunluğu ile sağ kalım arasında korelasyon bulunmamıştır¹¹.

Agressif tedaviye karşın konservatif tedavinin seçiminde yardımcı olabilir düşüncesiyle Babkowski ve arkadaşları tarafından T1 klinik evreli 49 hasta mikrodamar yoğunluğunun klinik ile korelasyonu araştırılmış fakat prognostik açıdan bir bağlantı bulunamamıştır¹². Bu çalışmayla ters düşmesine rağmen bizim vardığımız en önemli sonuç Ta ve T1 evreli 27 hastanın takiplerinde nüks eden ve etmeyen hastalarda mikrodamar yoğunluğu açısından anlamlı bir fark elde edilmiş olmasıydı.

Çalışmamızda mikrodamar yoğunluğunun yüzeysel mesane tümörlerinde nüksleri ve dolayısıyla prognozu saptamada değerli olduğu vurgulanmaktadır. Fakat mikrodamar yoğunluğunun mesane tümörlerinin değerlendirilmesindeki potansiyel rolünü belirleyecek bilgilerin henüz başlangıç aşamasında olması, hasta sayılarında, do-ku boyutlarında ve immünohistokimyasal protokollerde farklılıkların bulunması, daha geniş serilerle yapılmış çok merkezli prospektif çalışmalara gereksinimi olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Messing EM, Catalano W:** Urothelial Tumors of The Urinary Tract. Campbell's Urology. (Wals PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ). Seventh Edition. Philadelphia, Saunders. Vol 3: 2327-2410, 1998.
- 2- **Folkman J:** Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. New Engl. J Med. 285: 1182, 1971.
- 3- **Campbell SC:** Advances in angiogenesis research: Relevance to urological oncology. J Urol., 158: 1663, 1997.
- 4- **Jaeger TM, Weidner N, Chew K, Moore DM, Kerschmann RL, Waldman FM, Carroll PR:** Tumor angiogenesis correlates with lymph node metastases in invasive bladder cancer. J Urol., 154: 69, 1995.
- 5- **Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H:** Histological Typing of Urinary Bladder Tumors (International Histologic Classification of Tumors, No.10). Geneva, World Health Organization, 1973.
- 6- **Hermanek P, Sobin LH, eds:** UICC-International Union Against Cancer TNM Classification of Malignant Tumors, 4th ed. Heidelberg, Springer-verlag, p 135, 1987.
- 7- **Henney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD, Hawkins IN:** Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. J Urol., 130: 1083, 1983.
- 8- **Polverini PJ:** The pathophysiology of angiogenesis. Crit. Rev. Oral Biol. Med., 6: 230, 1995.
- 9- **Dickinson AJ, Fox SB, Persad RH, Hollyer PJ, Sibley GN and Harris AL:** Quantification of angiogenesis as an independent predictor of prognosis in invasive bladder carcinomas. Brit J Urol., 74: 762, 1994.
- 10- **Phlip EA, Stephenson TJ, Reed MWR:** Prognostic significance of angiogenesis in transitional carcinoma of the human urinary bladder. Br J Urology, 77: 352, 1996.
- 11- **Chopin DK, Popov Z, Hoznek A, Lefrère MA, Bellot N and Abbou C:** P53 and angiogenesis in invasive bladder cancer. J Urol., part 2, 155: 690A, abstract 1518, 1996.
- 12- **Babkowski RC, Zhang H, Xia WY, Antelo M, Katz RL, et al:** Angiogenesis does not have prognostic value in T1 bladder cancer. J Urol., part 2., 155: 615A, abstract 1215, 1996.