

Aydın MUNGAN*, Sümer BALTACI**, Levent TÜRKERİ***

* *Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK*

** *İbn 'i Sina Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA*

*** *Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL*

OLGU

68 yaşında erkek hasta, emekli öğretmen, 45 yıl süreyle günde 1 paket sigara içimi var ancak son 3 yıldır KOAH nedeniyle sigarayı kesmiş durumdadır. Yaklaşık 3 ay önce idrarından ağrısız makroskobik hematürisi olmuş, kanama 2 gün sürmüş ve geçmiştir. Hasta 3. gün bulunduğu yerdeki doktora gitmiş. Hastadan direk üriner sitem grafisi (DÜSG) ve tam idrar tetkiki (TİT) istenmiş, yapılan TİT'de bol eritrosit saptanmıştır. DÜSG ise normal kabul edilmiştir. Hastaya kum döktüğü söylenerek nonsteroidal antienflamatuvar ve üriner sistem antiseptiği verilerek gönderilmiştir. Yaklaşık 3 hafta sonra ağrısız makroskobik hematürisinin tekrarlaması üzerine tekrar doktora gitmiş, bu defa üriner sistem ultrasonografisi yapılan hastanın mesanesinin sol yan duvarında yaklaşık 1.5 cm çaplı papiller tarzda kitle görülmüştür. Bunun üzerine hastaya sistoskopi yapılmış mesane sol tarafında orifisin hemen üzerinde 2x1,5 cm çaplı papiller tarzda bir tümöral oluşum ve hemen yakın lokalizasyonda 0.5x0.5 cm çaplı ikinci bir papiller lezyon görülmüştür. Aynı seansta büyük tümöral kitle TUR-Tm ile rezeke edilmiş, küçük tümöral oluşum ise koterize edilmiştir. Hastanın patolojik incelenmesinde transizyonel hücreli kanser (TCC) olduğu, lamina propriada tutulum bulunduğu belirtilmiş, ancak kesitlerde kas dokusu görülmemiştir. Tümörün derecesi Mostofi'ye göre derece (grade) 3 olarak rapor edilmiş. Hasta bu patoloji raporu ile doktoru tarafından evre T1 G3 TCC olarak kabul edilmiş ve 6 hafta süreyle, haftada bir intravezikal BCG tedavisine planlanmış. Daha sonra hasta 5. doz BCG sonrası gelişen 38 derece ateş ve hematüri nedeniyle ile sevk edilmiş.

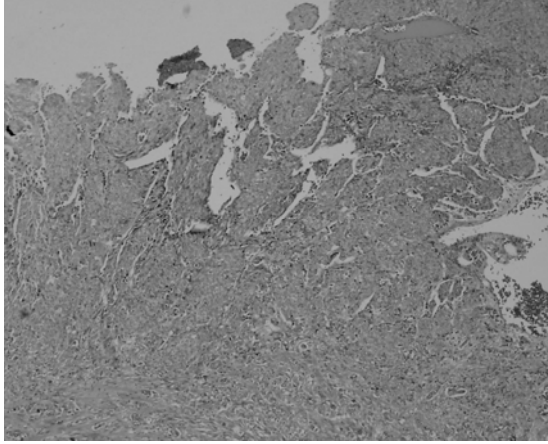
Bu hastaya doğru yaklaşım nasıl olmalıdır?

Doç. Dr. Aydın Mungan:

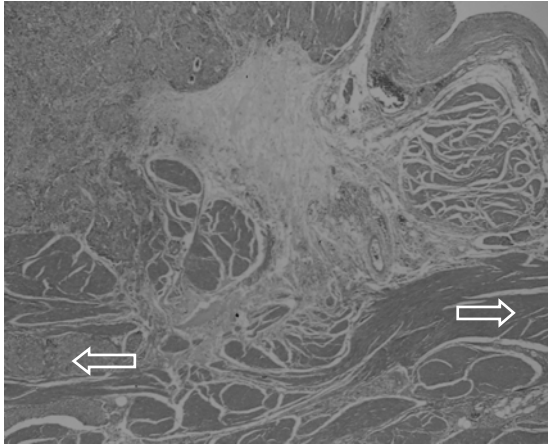
Bence burada yapılmış 2 büyük hata mevcut ve ne yazık ki günlük yaşamda bu tür olgularla sıklıkla karşılaşmaktayız. Bu hatalardan ilki tanı sırasında yapılmıştır. Yaşlı, sigara içen ve ağrısız makroskobik hematüri ile gelen bir hastada öncelikli olarak taş ve diğer sebeplerin değil üriner sis-

teme ait bir tümörün düşünülmesi gerekir. Ağrısız makroskobik hematüri mesane tümörünün en tipik ve önemli bulgusudur. Olguların %85'inde tek semptom bu olmaktadır. Kaldı ki hasta yaşlı ve sigara içen bir kişidir yani mesane tümörü için risk grubundadır. Hematüri aralıklı olabileceği için, ke-silse bile mesane tümörü açısından değerlendirilmelidir. Yapılan ikinci hata ise patoloji örneğinde kas tabakası görülmeyişi halde lamina propria invazyonuna bakarak hastanın evre T1 olarak kabul edilmesidir. Oysa burada tümörün "en az" evre T1 olduğu söylenebilir. Bu hastada kas dokusu görülmeyişi için kas tabakasının tutulup tutulmadığını bilmiyoruz. Dolayısı ile T2 ve üzeri evrelerde de olabilir. Resim 1'de kas tabakasının olmadığı sadece lamina proprianın izlendiği ve lamina proprianın tutulduğu bir olgu görülmektedir. Burada TCC'nin evresi en az T1 olup, daha derinde tümör olup olmadığını söylemek mümkün değildir. Resim 2 ise doğru bir örnekleme olup kas tabakası görülmektedir ve tümör invazyonu izlenmektedir. Bu da T2 evresinde bir tümördür. Preparatların, tedaviyi yönlendirecek hekimin birlikte çalıştığı patolog tarafından gözden geçirilmesinde fayda vardır. Çünkü patoloğlar ve kurumlar arası farklılıklar önemli düzeylerde olabilir. Mesane tümörlerinin üçte biri düşük evrelendirilirken, %10'u yüksek evrelendirilmektedirler. En çok hata T1-T2 evredeki tümörler ile yüksek gradeli tümörlerde olmaktadır. Bunun nedeni lamina propriadaki düz kas liflerinin detrusör kas lifleri ile karıştırılmasıdır. Ayrıca nadir de olsa lamina propriada bulunan adipoz doku olayı daha da karmaşık hale getirebilir. Hastanın yüzeysel yada kasa invaziv tümörünün olması tedavi yöntemini belirler. Dolayısıyla tedaviye başlamadan önce doğru evreleme yapılması tartışmasız bir gerekliliktir. Yani bu hastada BCG tedavisinden önce yapılması gereken hastaya 2-6 hafta içinde yeniden TUR yaparak, yeterli kas dokusu içeren örnekler elde ederek, tümörün derinliğini saptamak ve doğru bir evreleme yapmaktır. Tedaviye ancak bundan sonra karar verilmelidir.

İlk patolojik incelemede kas dokusu görülse bile erken dönemde re-TUR yapmak gerekir mi?



Resim 1. Yanlış örnekleme: Lamina propria tutulumu olan ama örnekte kas tabakası olmayan transizyonel hücreli kanser olgusu (Evre $\geq$ T1).



Resim 2. Doğru örnekleme. Kas tabakası mevcut ve kasa invaze transizyonel hücreli kanser olgusu: Evre T2; Büyük ok kas dokusu, küçük ok tümör

Prof. Dr. Sümer Baltacı

Re-TUR evrelendirme hatalarının giderilmesi ve rezidü tümörlerin saptanması amacıyla yapılan bir işlemdir. İlk rezeksiyonda tümörlerin düşük evrelendirme olasılığı %20-40 düzeylerindedir. Rezidü tümör oranları ise T1 tümörlerde %33-78 arasında değişmektedir. Bu oran ilk patolojik incelemede kas dokusu görünenlerle, görülmeyenler arasında farklılık göstermektedir. Dutta ve ark.'nın çalışmasında 63 T1 hastadan 26'sında muskularis proprianın TUR materyalinde bulunmadığı ve bu 26 hastanın %62'sinin düşük evrelendirildiği, öte yandan muskularis propria dokusu TUR materyalinde bulunan 37 hastanın %30'unda düşük evrelendirme yapıldığı bildirilmiştir. Yine Herr'in ça-

lışmasında TUR materyalinde kas dokusu bulunanlarda re-TUR'la hatalı evreleme %14 iken, kas dokusu bulunmayanlarda reTUR'la hatalı evreleme oranı %49 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmalar TUR materyalinde kas dokusu görülenlerde, kas dokusu görünmeyenlere göre re-TUR'da adale invaziv tümörle karşılaşma olasılığının biraz daha düşük olmakla beraber, hala var olduğunu ve bu nedenle re-TUR'un gerekli olduğunu göstermektedir.

Re-TUR'daki bir diğer amaç ise, ilk TUR'da gözden kaçan tümörleri yakalamaktır. Zurkirchen ve ark. ve Grimm ve ark. re-TUR'da %33-37 oranında rezidü tümör bildirmişlerdir. Multifokalite, grade, evre ve rezeksiyonistinin deneyimi rezidü tümör kalmasını etkileyen faktörler olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle de ilk rezeksiyonda kas dokusu görülse dahi, re-TUR yapılması gerekmektedir.

Bu hasta için önerilen tedavi yöntemi nedir?

Doç. Dr. Aydın Mungan

Öncelikle hastanın risk grubu belirlenmelidir. EAU Guidelines'ta hastalar düşük, orta ve yüksek risk grubu olarak 3'e bölünmüştür. Düşük risk grubunu; tek, Ta, G1 ve 3 cm'den küçük tümörler oluşturur. Yüksek risk grubu ise T1, G3, multifokal veya yüksek oranda nüks gösteren ve CIS'u kapsar. Orta risk grubu ise diğer tüm tümörler, Ta-T1, G1-2, multifokal ve 3 cm'den büyük tümörlerden oluşur. Dolayısıyla kas dokusuna invazyonu yoksa, yani "yüzeyel tümör" grubunda ise, bu hasta yukarıda da bahsettiğimiz üzere yüksek risk grubundadır. Bu grupta önerilen ideal tedavi intrakaviter BCG uygulamasıdır. Slyvester ve ark. tarafından yapılan meta-analiz 6 haftalık BCG tedavisinin sub-optimal kaldığını göstermektedir. Progresyon riskinin azaltılabilmesi için mutlaka idame BCG tedavisi uygulanmalıdır. Progresyonu engellediği gösterilmiş olan tek yöntem 6 haftalık BCG uygulaması ve takip eden idame tedavisidir. T1G3 tümörlerde progresyon olasılığının %50 civarında olduğu düşünülürse, bu hasta için en ideal tedavi 6 haftalık başlangıç kürünü takiben 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda 3'er haftalık BCG verilerek yapılan idame BCG tedavisi gibi gözükmektedir. Toksikite bir sorun olabilir. BCG'ye bağlı lokal ve sistemik yan etkilerin büyük çoğunluğu ilk 6 altı ay içinde görülmektedir. Hastaların %20.3'ü yan etki

nedeniyle, bunların da yaklaşık yarısı yani %9.4'ü ciddi yan etki nedeniyle tedaviyi sonlandırmaktadır. Bununla beraber 6 aylık süreyi tamamlayanların büyük çoğunluğu daha sonra sorunsuzca tedavilerini bitirmişlerdir. T1G3 tümörlerde bir diğer seçenek erken sistektomi yapılması olabilir. EAU Guidelines'a göre erken sistektomiye karar verme kriterleri tümörün solid, multifokal, erken ve yüksek nüks hızına sahip ve beraberinde CIS olan ve BCG'ye dirençli T1G3 olmasıdır.

BCG'nin etkinliğini nasıl değerlendirmeliyiz? Üçüncü ay sistoskopisinin pozitif olması tedavi kararımızı nasıl etkiler?

Prof. Dr. Sümer Baltacı

Yüzeyel hastalıkta BCG tedavisi sonrası izlemde sistoskopik takip yanı sıra, idrar sitolojisi mükemmel özgülülüğü (% 98-100) ve özellikle bu hastadaki gibi yüksek grade'li lezyonlarda makul duyarlılığından dolayı gereklidir. Pozitif bir sitoloji varlığı prostatik fossayı da içeren tüm üreteriyumun değerlendirilmesini gerekli kılar. Tümör belirleyicilerinin rutin takipte rolü yoğun olarak araştırma altında olup, tedavi etkinliğini belirlemek amacıyla kullanılması henüz netleşmiş değildir. BCG'nin lokal yada sistemik toksisitesinin nüks veya tedavi etkinliği üzerine etkisinin olmadığı da EORTC çalışması ile gösterilmiştir. Pozitif Tüberkülin cilt testi veya idrardaki lökosit varlığı gibi faktörler bazı gruplarca önemli bulunmuşsa da bunların olmaması hastanın BCG'ye rezistan olacağını göstermez.

Medical Research Council'in yüzeyel mesane tümörleri ile ilgili iki araştırmasının analizinde, ilk 3 aylık sistoskopideki tümör nüksü ve ilk rezeksiyondaki tümör sayısı, nüks açısından en prediktif bilgiyi vermiştir. Ali-El-Dein ve ark'nın çalışmasında da 3. ay sistoskopisindeki nüks, histolojik grade ve DNA ploidi adale invazyonunu öngörmeye anlamlı bulunmuştur. Beraberinde karsinoma in situ olan yada olmayan 191 T1 hastada Solsona ve ark. 3. ay sistoskopisi pozitif olanların %80'inde progresyon olduğunu bildirmişlerdir. Herr'de BCG sonrası 3. aydaki tümör nüksünün %82'lik progresyon riski taşıdığını, 3. ay sistoskopisi negatif olanlarda ise progresyon riskinin %25 olduğunu bildirmiştir. Tüm bu veriler ışığında 3. ay sistoskopisinin pozitif olmasının progresyon riskini artıracığı açıktır. Bu nedenle özellikle 3. ay sistoskopisinde yine T1G3 tümör veya karsinoma in situ var-

sa sistektominin düşünülmesi önerilmektedir. Eğer iki kür BCG sonrası bu bulgular varsa sistektomi kaçınılmazdır.

Ancak bir noktayı da unutmamak gerekir ki 3. ayda nüksü olan her hasta BCG refrakter değildir. Herr ve Dalbagni'nin çalışmasında 6 hafta BCG alan 93 hastanın 3. ayda % 43'ünde rezidü hastalık olup rezeke edilmiş, 6. ayda ise % 20 olguda devam eden veya nükseden tümör bulunmuştur. Bu nedenle bir hastaya BCG refrakter diyebilmek için tedavi sonrası en az 6 aylık izlem süresi gereklidir.

Altıncı ay kontrolünde sistoskopi negatif ancak sitoloji pozitif olarak geldi. Bu hastaya yaklaşım ne olmalıdır?

Doç. Dr. Aydın Mungan

Sitoloji pozitifliklerinin yaklaşık %80'ninin kaynağı mesane iken %20 si kadarında mesane üst üriner sistem olmaktadır. Yani öncelikle mesane olmak üzere üretra, üreter ve böbrekler de dikkatlice incelenmelidir. Mesane kaynaklı nedenlerden birisi sistoskopinin CIS gibi düz lezyonlarda çoğu kez yetersiz kalmasıdır. Bu eksikliği ortadan kaldırmak için son yıllarda 5-aminolevulinik asitin (5-ALA) indüklediği floresans kullanarak kanserin fotodinamik tanı (PDD) yöntemi önerilmektedir. PDD ile %97 duyarlılık bildirilirken, özgülük oranı %49 gibi düşük bir değerdedir. Bu değer intra-vezikal tedavi alanlarda daha da düşmektedir.

Pozitif sitolojinin kaynağını saptamak için random biyopsiler yapılabilir. Ancak normal mukozadan random biyopsi sadece pozitif sitoloji varlığında ve papiller veya nonpapiller tümör olmadığı durumlarda yapılır. Papiller tümör varlığında random biyopsiler ek bir bilgi sağlamayacağı ve zarar gören mukozaya tümör hücrelerinin implantasyonunu kolaylaştıracağı için yapılmamalıdır. Prostatik üretra biyopsileri ise sistektomi planlanan hastalarda sistektomi çeşidine karar vermede, CIS şüphesinde veya prostatik üretranın tutulma ihtimalinin yüksek olduğu olgularda yapılmalıdır. Mesanenin tamamen normal olduğu durumlarda üst üriner sistemi değerlendirmek için sistoskopi ve selektif üreteral kateterizasyon ile üreterlerden separe idrar sitolojisi yapmak gerekebilir. Mesane tümörü olan her olgu ilk tanı sırasında mutlaka üst üriner sistem tümörünü açısından da değerlendirilmelidir.

SONUÇ

Prof. Dr. Levent Türkeri

Yüzeyel mesane tümörlerinde tedaviye karar verirken evrelemenin doğru yapılması tedavi şeklinin ve prognozun belirlenmesi açısından önemlidir. Özellikle Lamina propria invazyonu olan ve yüksek gradeli tümörlerde, transüretal rezeksiyon sırasında kas dokusu örnekleri içerek şekilde rezeksiyon yapmak veya tümör tabanından ayrıca biyopsi almak, kas dokusuna tümör invazyonu olup olmadığını dolayısı ile gerçek evreyi belirlemede çok önemlidir.

T1G3 olduğu kesinleşen tümörlerin yüksek progresyon riskine sahip oldukları ve çok dikkatle izlenmeleri gerektiği unutulmamalıdır. Bugün için en uygun tedavi 6 haftalık intravezikal BCG tedavisini izleyen idame tedavisidir. İdame tedavisinin şekli ve süresi bakımından optimal yaklaşım konusu netleşmemiş olmakla beraber, EORTC ve SWOG tarafından kullanılan 3 yıllık idame protokolü (3, 6, 12, 18, 24, 30, 36. aylarda 3'er hafta) hakkında en fazla veri bulunmaktadır. İlk kontrol sistoskopisinde tümör varlığı, hele de T1G3 ve/veya CIS bulunması prognoz açısından kötü bir gösterge olarak kabul edilmeli ve hastalar erken dönemde radikal tedavi açısından değerlendirilmelidir. Hastaların bir bölümünde izlem sırasında bir progresyon görülmemesi olasılığı da küçümseyecek düzeydedir. O nedenle hasta bazında değerlendirme yapıp 6. ay kontrolü sonuçlarına göre son kararı vermek makul bir yaklaşım olabilir. Sonuç olarak, heterojen davranış yapısına sahip ve hasta hayatını tehdit edecek gelişme potansiyeli bulunan bu tümörlerin dikkatle izlenmesi ve uygun tedavilerin uygun zamanlarda verilmesi, yüz güldürücü sonuçlar alınmasını sağlayabilir.

OKUNMASI ÖNERİLEN KAYNAKLAR

- 1- **Heney NM:** Transitional cell carcinoma of the urinary tract. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds): Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Lippincott Williams & Wilkins. Second ed. 279-512, 2001.
- 2- **Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C.** Guidelines on Bladder Cancer. European Association of Urology, 2004.
- 3- **Herr HW, Dalbagni G:** Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. J Urol. 169: 1706-8, 2003.
- 4- **Sylvester RJ, van der Meijden APM, Lamm DL:** Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol. 168: 1964-70, 2002.
- 5- **Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffouix C, Sylvester RJ (EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group):** Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: A combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol. 41: 523-31 2002.
- 6- **Herr HW:** The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol. 162: 74-6, 1999.
- 7- **Airolidi L, Orsi F, Magagnotti C, Coda R, Randone D, Casetta G, Peluso M, Hautefeuille A, Malaveille C, Vineis P:** Determinants of 4-aminobiphenyl-DNA adducts in bladder cancer biopsies. Carcinogenesis. 23: 861-6, 2002.
- 8- **Kamat AM, Lamm DL:** Chemoprevention of bladder cancer. Urol Clin North Am. 29: 157-68, 2002.
- 9- **Van de Meijden AP, Sylvester RJ:** BCG immunotherapy for superficial bladder cancer: An overview of the past, the present and the future. EAU Update Series, 1: 80-86, 2003.
- 10- **Herr HW:** Uncertainty and outcome of invasive bladder tumors. Urol Oncol, 2: 92-5, 1996.
- 11- **Zurkirchen MA, Sulser T, Gaspert A et al:** Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists. Urol Int, 72: 99-102, 2004.
- 12- **Grimm MO, Steinhoff C, Simon X et al:** Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: A long-term observational study. J Urol, 170: 433-7, 2003.
- 13- **Solsona E, Iborra I, Dumont R et al:** The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol, 164: 685-8, 2000.
- 14- **Ali-El-Dein B, Sahran O, Hinev A, Ibrahim-el HI:** Superficial bladder tumors: analysis of prognostic factors and construction of a predictive index. BJU Int, 92: 393-9, 2003.
- 15- **Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al:** The side effects of Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of Ta T1 bladder cancer do not predict its efficacy: Results from a European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. Eur Urol. 44: 423-8, 2003.
- 16- **Herr HW, Dalbagni G:** Defining bacillus calmette-guerin refractory superficial bladder tumors. J Urol, 169: 1706-8, 2003.