

MESANEDE KARSİNOMA İN SİTU ve UYGULADIĞIMIZ TEDAVİLER

TREATMENT OF CARCINOMA IN SITU OF THE BLADDER

ÇINAR, T.,* KOYUNCUOĞLU, M.,** KIRKALI, Z.*

ÖZET

Mesane karsinoma in situ (CIS) değişken biyolojik davranışı ile ciddi sorun olabilmekte ve bu nedenle tedavisi ve çok yakın izlemi gerektirmektedir.

Bu çalışmaya Haziran 1989 - 1996 tarihleri arasında CIS'su olan 20 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 62.4 ± 1.5 (50-74) idi. 8 hastada tümör ile beraber CIS, diğer 8 hastada alınan seçilmiş alan biyopsilerinde, 1 hastada idrar sitolojisinde CIS saptandı. 3 hastada tekrarlayan tümör ile birlikte CIS görüldü. Olguların 15'ine (%75) intrakaviter BCG, 5'ine (%25) Epirubicin tedavisi verildi. Tedavi sonrası hastalar ortalama 14.9 ± 2.9 (1-48) ay izlendi. Sadece 1 hastada 21 ay sonra yeniden CIS saptanırken, diğerlerinde rekürrens saptanmadı.

İntravezikal tedaviler ve özellikle BCG ile intrakaviter immünoterapi CIS tedavisinde oldukça etkin olmuştur. Bu hastaların yakın izlenmesi ile invaziv tedavilere daha az gerek olacaktır.

ABSTRACT

Carcinoma in situ (CIS) of the bladder may have a variable biological behavior which is a serious problem that needs treatment and close follow up.

20 patients who had CIS of the bladder between June 1989 were included in this study. The mean age of the patients was 62.4 ± 1.5 (50-74). In 8 patients there was CIS with primary tumor, in another 8 patients CIS was detected by random biopsies and in patient by urine cytology. CIS was detected together with recurrent tumor in 3 patients. Intracavitary BCG was given in 15 patients (75%) and Epirubicin in 5 (25%). After treatment, these patients are followed up with a mean of 14.9 ± 2.9 (1-48) months. Only in 1 patient recurrent CIS was detected after 21 months and there was no recurrence in 19 patients. Intravesical treatment and especially intracavitary immunotherapy with BCG is efficacious in the treatment of CIS. The necessity of more aggressive treatments will be less with close follow up of these patients.

ANAHTAR KELİMELE: Mesane tümörü,
karsinoma in situ.

KEY WORDS: Bladder tumor, carcinoma in situ.

GİRİŞ

Mesane de karsinoma in situ (CIS) değişken biyolojik davranışı ile ciddi olabilmekte ve bu nedenle tedavisi ve çok yakın izlenimi gerekmektedir.

CIS anaplastik hücrelerden oluşan düzleşmiş epitelin düzensiz şekilde mesane lümenine uzanımı veya bazal membrana penetrasyonu şeklinde karşımıza çıkar. Epiteli tüm katları ile tutulabilir.^{1,2} İntraepitelyal kanser olarak tanımlanmasına karşın invazyonun derecesi ve yayılma hızı hastadan hastaya değişir. CIS olgularının %90'ı konkomitant (eş zamanlı) yüzeysel mesane tümörleri ile birlikte bulunurken, %10'luk kısmı izole patolojik bir bulgu olarak karşımıza çıkar.³ CIS fokal veya diffüz hastalık olarak görülebilir. Fokal hastalığın bir kısmı birlikte bulunduğu yüzeysel mesane tümörüne bitişik bölgede iken, bir kısmı tümörden uzak alanda karşımıza çıkabilir. CIS ürotelyumun bulunduğu renal pelvis, üreter, mesane, prostatik ve anterior uretra boyunca her yerde oluşabilir.³

DNA ploidy mesane tümörlerinde prognostik faktör olarak öneme sahiptir ve CIS'da invaziv tümörler gibi agresif klinik gidiş gösteren anaploid DNA histogramına sahiptir. Bir çalışmada DNA histogramına göre hastalar 3 grubu ayrılmış ve tanı anında 1 anaploid hücre tabakası içeren hastalarda invaziv veya metastatik kanser gelişme riski %19 iken multipl anaploid hücre tabakası içeren hastalarda %76 olarak bulunmuştur.⁴

Mesane tümürlü hastalarda kromozomal değişikliklerde tümör progresyon riski arasında da bağlantı olduğu gösterilmiştir. 17p delesyonu süperfişiyel hastalıkta nadiren gözlenirken, CIS'da sıkça karşılaşılmaktadır. 9q kaybına da CIS olgularında sık rastlanmaktadır.⁵ CIS ile birlikte yüzeysel mesane tümörü olan ve tümör progresyonu gözlenenlerde p53 gen mutasyonunun varlığı gösterilmiştir.⁶

Biz de bu çalışmamızda takibimizde olan 20 CIS hastasında uyguladığımız tedavileri ve takip sonuçlarımızı değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Haziran 1989 - 1996 tarihleri arasında Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında yüzeysel mesane tümörü tanısı konulan 218 hastadan CIS saptanan 20 hasta alındı. Hastaların hepsine 6 hafta süre ile haftada bir 50 mg epirubicin veya kullanılan suşa göre değişmek üzere $10.5 \pm 8.7 \times 10^8$ CFU (koloni formasyon üni-

tesi) veya 5×10^6 CFU BCG 50 cc serum fizyolojik ile karıştırılıp intrakaviter olarak instile edildi. Her instilasyon öncesi hastalara idrar incelemesi ve idrar kültürü tetkiki yapıp, yakınmaları sorgulandı ve kimyasal veya bakteriyel sistit olarak değerlendirilen hastalara gerekli önerilerde bulunulup tedavileri 1 hafta süre ile erteledi. Yan etki nedeniyle ile hiçbir hastada tedavi durdurulmadı.

İdrar sitolojisi için sabah ilk idrar örneğinden 10 cc steril tübe alınarak %50 etanol ile fiks edildi. Santrifüje edildikten sonra oluşan çökeltilerin mikroskopik bakışında görülebilen malign hücrelerin hücre/çekirdek oranı, nükleer membran düzeni, nükleer morfolojisi ve hiperkromatizmin varlığı değerlendirildi.

Transüretral rezeksiyon yapılan tümör materyali ve alınan seçilmiş alan biyopsilerinde yüzeysel epitel, lamina propria ve müsküler tabaka invazyon yönünden değerlendirilip patolojik evreleme yapıldı. Aynı zamanda doku örneklerinde displazi ve CIS değerlendirildi. CIS tanısı için yüzeysel epitelinde mesane lümenine uzanım göstermeyen ve bazal membrana penetrasyon yapmayan düzensiz dizilmiş anaplastik hücreler topluluğu görülerek konuldu.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 20 hastanın yaş ortalaması 62.4 ± 1.5 (50-74) CFU veya 5×10^6 CFU BCG, 5'ine (%25) 50 mg. Epirubicin tedavisi verildi. 1 hastaya tüberküloz lenfadeniti olması, 4 hastaya ise o dönemde BCG bulunmadığı için intrakaviter Epirubicin tedavi verildi.

Hastaların 15'ine (%75) 6 haftada bir $10.5 \pm 8.7 \times 10^8$ CFU veya 5×10^6 CFU BCG, 5'ine (%25) 50 mg. Epirubisin tedavisi verildi. 1 hastaya tüberküloz lenfadeniti olması, 4 hastaya ise o dönemde BCG bulunmadığı için intrakaviter Epirubicin tedavisi verildi.

Intrakaviter tedavi sonrası hastalar ortalama 14.9 ± 2.9 (1-48) ay izlendi. Bu süre sonunda Epirubicin tedavisi alan 1 hastada 21 ay sonra yeniden CIS saptandı ve hastaya intrakaviter 6 kür BCG tedavisi verilir iken, diğer hastalarda tekrarlayan CIS veya tümör saptanmadı.

Hastalar 3'er aylık aralar ile yapılan idrar sitolojisi, kontrol sistoskopileri ile takip edildi. Her sistoskopide hastalardan tümör saptanmasa da seçilmiş alan biyopsileri alındı.

TARTIŞMA

CIS transizyonel hücreli karsinomun agresif bir formu olarak kabul edilse de klinik gidişi çok fazla değişkenlik gösterdiğinden tedavisi ürologlar için sorun oluşturmaktadır. CIS epiteli tüm kalınlığı boyunca tutabilir ve hücrelerin oluşturduğu tabaka sayısı genellikle artmış iken bunlar papiller formasyon göstermezler. CIS olgularında eş zamanlı olarak yüzeysel mesane tümörü var ise, bu hastalarda invaziv mesane tümörü gelişme insidansı daha fazladır. İzole CIS olgularının sistektomi materyallerinde %20-34 oranında invaziv tümör saptanmıştır.⁷

CIS'nun ilk tedavisi eğer varsa birlikte olduğu papiller tümör ile beraber transüretral rezeksiyon veya fulgurizasyonudur. Ancak çoğunlukla endoskopik olarak görülmediğinden veya rezeke edilemeyecek kadar geniş alana yayıldığından bu tip tedavi nadiren definitif rol oynamaktadır.³ Lamm,⁷ 382 hastalık serisinde %54 oranında invaziv hastalık geliştiğini bildirmiştir. Diğer bir araştırmada radikal sistektomi uygulanan saf CIS'lu olgularda 5 yıllık yaşam oranı %85, birlikte pT1 tümörü olanlarda %78 olarak bildirilmiştir.⁸

BCG'nin tedavideki etkinliğinin gösterilmesi, bu lezyonların tedavi protokollerinde önemli değişikliğe neden olmuştur. Radikal sistektomi, ilk tedavi seçeneği olma özelliğini kaybetmiştir. Hastalar normal mesane ve seksüel fonksiyonlarını korumak istediklerinden ve intravezikal BCG tedavisi ile %70 oranında tam cevap sağlandığından, uzun dönem sonuçlarında umut verici olduğundan ilk tedavi seçeneği halini almıştır.⁷

CIS intravezikal tedavi için optimal hedefi oluşturmaktadır. Lamm,⁷ Thiotepe ile tedavi ettiği 49 hastada 4 yıllık tümörsüz cevap oranını %20, Doksorubisin ile tedavi ettiği 51 hastada bu oranı %34 olarak bulmuştur ki, bu BCG ile alınan yanıtlara göre çok düşük kalmaktadır. Birçok çalışmanın sonunda BCG ile tedaviye tam cevap oranı %70 olarak bildirilmektedir.⁹

Bazı araştırmacılar BCG tedavisinin sadece tümörün progresyonunu geciktirdiğini düşünmektedirler.¹⁰ Papiller tümör ile birlikte CIS'su olan 44 hastanın 10 yıllık takibinde %31'inin tümörsüz bir yaşam sürdüğünü gözlemişlerdir. %36'sında progresyon gözlenmiştir. Diğer serilerde cevap oranı daha yüksek olarak bildirilmişse de araştırmacılar bunu takip süresinin kısalığına bağlamışlardır.

İntrakaviter BCG tedavisi uygulanan 53 hastada 32 aylık takip sonunda ortalama %53 oranında tam remisyon sağlanmıştır. %30'unda invaziv hastalık gelişimi gözlenmiştir.¹¹ İntrakaviter Mitomycin-C tedavisi uygulanan 15 CIS olgusunun ortalama 49 aylık takibi sonunda %55'inde tam cevap elde edilmiştir.¹² Bizim çalışmamızda hastaların ortalama izlem süresi diğer serilerle karşılaştırıldığında biraz daha kısa olmasına karşın, çalışmaya katılan hastalarımızın hiçbirinde progresyon ve invaziv hastalık gelişimi gözlenmemiştir. İntrakaviter tedavi ile hastalarımızda hem progresyon gelişimi önlenememiş hem de hastalar normal mesane ve seksüel fonksiyonlarını koruyabilmişlerdir. Hastalar intrakaviter tedaviler ile hem radikal sistektomi gibi bir operasyonun morbiditesinden hem de invaziv tümör gelişiminden yüksek oranda korunabilecektir.

Sonuç olarak intravezikal tedaviler ve özellikle BCG ile intrakaviter immünoterapi CIS tedavisinde oldukça etkin olmuştur. Bu hastaların yakın izlenmesi ile invaziv tedavilere daha az gerek olmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1) Fernandez de Sevilla, M.C.S., Quadreny, L.M., Salon, M.G., Bacete, M.P., Bosch, A.L.: Morphometric and immunohistochemical characterization of bladder carcinoma in situ and its preneoplastic lesions. *Eur Urol* 21(1): 5, 1992.
- 2) Ro, J.Y., Staerke, G.A., Ayala, A.G.: Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol CI N Amer* 19(3): 435, 1992.
- 3) Hudson, L.A., Herr, H.W.: Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 153:564, 1995.
- 4) Noming, U., Tribukait, B., Gustafson, H., Nyman, C.R., Wang, N., Wijkström, H.: Deoxyribonucleic acid profile and tumor progression in primary carcinoma in situ of the bladder: A study of 63 patients with grade 3 lesions. *J Urol* 147: 11, 1992.
- 5) Tyrkus, M., Prowell, I., Fakr, W.: Cytogenetic studies of carcinoma in situ of the bladder: Prognostic implications. *J Urol* 148:44, 1992.
- 6) Sarkis, A.S., Dalbagni, G., Cordon-Cardo, C., Melamed, J., Zhang, Z.F., Sheinfeld, J., Fair, W.R., Herr, H.W., Reuter, V.E.: Association of p53 nuclear overexpression and tumor progression in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 152:388, 1994.
- 7) Lamm, D.L.: Carcinoma in situ. *Urol CI N Amer* 19 (3): 499, 1992.
- 8) Malkowicz, S.B., Nichols, P., Lieskovsky, G., Boyd, S.D., Huffman, J., Skinner, D.G.: The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (Pa, P1, Pis and P2). *J Urol* 144: 641, 1990.
- 9) Jakse, G.: BCG for carcinoma in situ. *Eur Urol* 21(2): 30, 1992.
- 10) Herr, H.W., Waringer, D.D., Fair, W.R., Oettgen, H.F.: