

EVRE pT1 MESANE KANSERLERİNDE İNVAZYON DERİNLİĞİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ

THE PROGNOSTIC VALUE OF THE DEPTH OF INVASION IN STAGE pT1 BLADDER CANCER

AKYÜZ M.*, ÇAŞKURLU T.*, KARAMAN M.İ.*, SAKIZ D.**, DALKILIÇ A.*, ERGENEKON E.*

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, İSTANBUL

** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Yüzeysel mesane tümörleri ilk tedavilerini takiben farklı nüks ve prognoz özellikleri gösterebilmektedirler. Bu çalışma ile grade gibi bilinen belirleyici faktör dışında lamina propria invazyon derinliğinin nüks ve progresyona etkisi araştırılmıştır.

1990-1998 yılları arasında kliniğimizde yüzeysel mesane tümörü tanısıyla tedavi edilip histopatolojik evreleri pT1 olarak belirlenen toplam 62 hastadan tanıları teyit edilen 53 olguda, muskularis mukoza invazyonuna göre pT1a ve pT1b alt grupları oluşturulmasının kişisel prognozu belirlemedeki önemi değerlendirildi.

Eşit dereceli vakalar arasında yapılan karşılaştırmada gerek tümör reküransi ve gerekse tümör progresyonu açısından pT1a ve pT1b alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.20$ ve $p = 0.20$).

Literatürde daha geniş vaka serileriyle yapılan bazı çalışmaların da bulgularımızı desteklediği göz önüne alınarak, henüz; evre pT1 mesane kansinomlarını histopatolojik olarak alt gruplara ayırmanın ve buna bağlı olarak tedavi protokollerinde değişiklik yapmanın gerekeceği; ayrıca ürolog ve patologun daha koordineli bir çalışma içerisinde olması gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörü, Lamina propria, evreT 1, prognoz

ABSTRACT

The discussion are focused on that whether it is proper to separate the bladder carcinomas of stage pT1 into stage pT1a and pT1b according to invasion of depth in the lamina propria for the anticipation of clinical course. Thus, we reevaluated clinical material and searched the prognostic value of separating superficial and deep lamina propria.

The bladder tumor piece with transitional epithelial cells; total 53 pT1 has been reexamined by considering the muscular mucous membrane and the stage pT1a (surface lamina propria invasion) has been classified into stage pT1b (deep lamina propria invasion) and stage pT1x (unidentified invasion depth). The relation of recurrence and progression with the depth of invasion has been statistically calculated by using non-parametric t test. The average pursuit period for cases was 46.6 months.

30 of 53 cases were diagnosed as stage pT1a (56.6 %) and 17 as pT1b (32.0 %). In 6 cases (11.4 %), invasion of depth could not be determined. The statistical analysis carried out among equal graded groups depicted that there is no significant difference between pT1a and pT1b sub-groups both in terms of progression ($p = 0.20$) and recurrence ($p > 0.20$). Our result leads us to think that the separation of stage pT1 bladder carcinomas according to invasion of depth has no clinical importance in terms of prognosis.

Key Words: Bladder tumor, Lamina propria, Stage T1, prognosis

GİRİŞ

Mesane tümörleri, yaşamı tehdit etmeyen düşük dereceli yüzeysel papiller lezyonlardan; yüksek dereceli, tanı konduğu anda metastaz yapmış olan invazif tümörlere kadar çok heterojen bir yelpaze içinde bulunabilir. Geleneksel olarak mesane tümörleri, kas tabakanın invazyonuna göre yüzeysel veya invazif olarak sınıflandırılabilir. Yüzeysel mesane tümörleri karsinoma in-situ, mukozaya sınırlı papiller tümör ve lamina

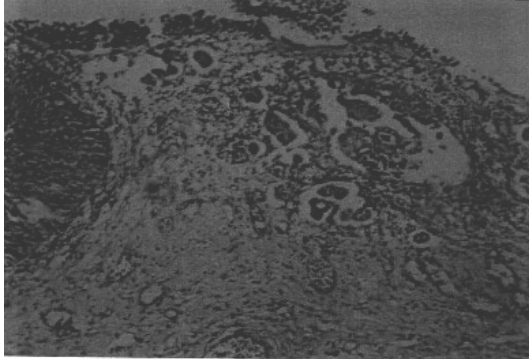
propriaya infiltrate tümör spektrumunu içerir. 1987 yılında 2. Uluslararası Mesane Tümörleri toplantısında yüzeysel mesane tümörleri pT1s, pT1a ve pT1b olarak adlandırılmıştır^{1,2,6}.

Lamina propria invazyonu olan tümörlerin, evre pT1a tümörlerden biyolojik potansiyel olarak farklı olmaları ve daha kötü prognoza sahip olmaları; pT1 tümörlerinin bazı araştırmacılar tarafından erken dönem invazif tümör olarak değer-

lendirilmesine yol açmıştır. pT1 tümörlü hastaların daha agresif bir klinik seyir göstermesi, daha yüksek dereceye sahip olması ve daha yüksek oranda rekürens göstermesi; lamina propria'nın alt gruplara ayrılmasının kişisel prognozu belirlemede değerinin olup olmayacağı tartışmasını gündeme getirmiştir^{2,3,4,5,6,13,15}. Değişik araştırmacılar tarafından farklı sonuçların sunulduğu bu konuda, biz de klinik materyalimizi tarayarak evre pT1 mesane kanserlerinde invazyon derinliğinin prognostik değerini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

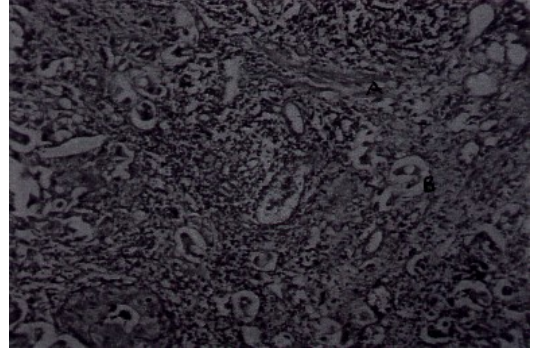
Kliniğimizde 1990-1998 yılları arasında müracaat eden ve pT1 primer mesane tümörü olarak tanı konup tedavi görmüş toplam 62 hastaya ait mesane tümörü olgularının Hematoksilin-Eosin kesitleri çalışmaya alındı. Hastaların tümü, primer mesane tümörü tanısı konduktan sonra, yüzeysel tümör bulunması nedeniyle intrakaviter BCG tedavisi görmüş vakalardan oluşmaktaydı. Piyesler hastanemize ait patoloji arşivinden temin edildi. Tüm kesitler tek bir patolog tarafından retrospektif olarak yeniden gözden geçirildi. Şüpheli olgularda hastalara ait bloklardan seri kesitler alınıp tekrar incelendi.



Resim 1. Muskularis mukozaya kadar (yüzeysel) lamina propria invazyonu (A: Tümör invazyonu)

Klinik evreleme TNM sistemine göre, derecelendirme ise Mostofi gradeleme sistemine göre yapıldı. Muskularis mukozaya kadar lamina propria invazyonu gösteren olgular pT1a (yüzeysel invazyon), (Resim 1); invazyon muskularis mukoza ve daha derine ulaşıyorsa pT1b (derin invazyon) olarak kabul edildi (Resim:2). Muskularis mukoza ince liflerden oluştuğu için kalın bantlardan oluşan muskularis propriadan ayrırmında genellikle problem yaşanmadı. İnvazyon

nun net olarak değerlendirilemediği vakalar pT1x olarak adlandırıldı. Olgularda vasküler invazyon, karsinoma insitu'nun varlığı, çevre mukozal değişiklikler ve gelişme paterni gibi diğer prognostik parametreler de incelendi.



Resim 2. Muskularis mukozayı aşan (derin) lamina propria invazyonu (A: Muskularis mukoza lifleri, B: Tümör invazyonu)

Rekürens; primer operasyondan sonraki ilk 12 ay içindeki herhangi bir zamanda yeni tümör oluşumu, progresyon ise tümörün evre ilerlemesi olarak tanımlandı.

Son histopatolojik incelemede belirlenen tümör evresinin (pT1a veya pT1b), hastaların takibinde karşılaşılan rekürens ve progresyon ile ilişkili olup olmadığı ayrı ayrı araştırıldı.

Lamina proprianın tutulum derecesi ile tümör rekürensi ve progresyonu arasındaki ilişkinin istatistiksel değerlendirilmesi, nonparametrik-t testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

İlk ıcelemede pT1 mesane tümörü tanısı alan 62 piyesin yeniden histopatolojik değerlendirilmesinde ancak 53 hastanın (%84.5) gerçek pT1 değişici epitel hücreli kanser olduğu gözlemlendi. Diğer 9 (%14.5) hastanın ise 3'ü pTa; 1'i nefrojenik adenoma; 1'i tümörsüz ve 4'ü pT2 tümör olarak değerlendirildi. Bu olgular çalışma kapsamına alınmadı.

Değerlendirmeye alınan 53 hastanın 48'i erkek, 5'i kadındı. Yaş ortalaması: 61.5, yaş aralığı 39-83 idi. Takip süresi en kısa 17 ay, en uzun 92 ay, ortalama 46.6 aydı.

Hastaların histopatolojik değerlendirilmesinde pT1 alt grupların dağılımı tablo-1'de görülmektedir Gerek pT1a gerekse pT1b grubunda gra-

de 1 tümörlerin (10 olgu) takiplerinde bir yıl boyunca nüks ve dolayısı ile progresyon izlenmemiştir. Hiçbir hastamızın histopatolojik incelemesinde karsinoma in-situ izlenmemiştir. Ayrıca gerek vasküler invazyon varlığı gerekse çevre mukozadaki değişiklikler ve gelişme paterni bu grup hastalarda nüks ve prognoz açısından önemli bulunmamıştır.

Stage	n	%
pT1a	30	56.6
pT1b	17	32.0
pT1x	6	11.4

Tablo 1. Hastaların pT1 alt gruplara göre dağılımı

pT1a ve pT1b alt gruplarındaki olguların eşit grade'li olanlarının rekürens sayı ve oranları hesaplanmış ve tablo-2'de gösterilmiştir.

		Rekürens (+)	%	
pT1a	Grade 2	9/16	56.2	
pT1b	Grade 2	5/9	55	p>0.20
pT1a	Grade 3	3/4	75	
pT1b	Grade 3	7/8	87	p>0.20

Tablo 2. Grade 2 ve Grade 3 hastaların pT1a ve pT1b alt gruplara göre rekürens oranı (p>0.20 (İstatistiksel olarak anlamlı fark yok))

Evresi belirlenmeyen pT1x grubu hariç, tüm pT1 hastaları ele aldığımızda rekürens oranı ortalama %51'dir. Muskularis mukozanın alt gruplara ayrılarak rekürens oranları değerlendirildiğinde ise pT1a için %60, pT1b için %70.5 tir. Eşit grade'li gruplar arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmada ise, tablo 2'de görüldüğü gibi, pT1a ve pT1b alt grupları arasında rekürens açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Aynı şekilde, pT1a ve pT1b alt gruplarındaki hastaların, eşit grade'li olanlarının progresyon oranları hesaplanmış ve tablo-3'de gösterilmiştir.

		Progresyon (+)	%	
pT1a	Grade 2	1/16	6.25	
pT1b	Grade 2	2/9	22	p=0.20
pT1a	Grade 3	1/4	25	
pT1b	Grade 3	4/8	50	p=0.20

Tablo 3. Grade 2 ve Grade 3 hastaların pT1a ve pT1b alt gruplara göre progresyon oranı (p=0.20 (İstatistiksel olarak anlamlı fark yok))

Tüm pT1 tümörlerde grade'den bağımsız ortalama progresyon oranı %17'dir. pT1a alt grubunda bu oran %13.3 iken; pT1b alt grubunda ise

%35.2'dir. Eşit grade'li pT1a ve pT1b alt gruplarının karşılaştırıldığı bu çalışmamızda, her iki grup arasında progresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Evre pT1 mesane tümörlerini yüzeysel ve derin lamina propria invazyonuna göre ayırmanın prognostik değerini araştırmak amacıyla yaptığımız bu çalışmada dikkatimizi çeken ilk önemli sonuç; histopatolojik materyallerin ikincil değerlendirilmesinde ilk tanıya göre oluşan anlamlı farklılıktır. Bizim materyalimizde ikincil değerlendirmenin birinci histopatolojik tanıdan sapma oranı %14.5 olarak çıkmıştır. Bu konuda literatürde de benzer bulgular mevcuttur. Holmang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bu oran %8.9'dur. Bir başka çalışmada van der Meijden ve arkadaşları bu oranı %7-%10 olarak değerlendirmişlerdir^{3,4,5,14}. Buradan alınacak en önemli mesaj, her kliniğin güvenilir tek bir patolog ile sürekli olarak birlikte çalışmasının gerek hasta tedavisi gerekse bilimsel çalışmalar açısından önemli katkısı olacaktır.

pT1 evresindeki değişici epitel hücreli karsinomaların daha erken evredeki pTa tümörlere göre daha agresif bir klinik seyir göstermesi; bütün yüzeysel mesane tümörlerinin aynı protokollere göre tedavi edilmesini tartışmaya açık hale getirmiştir^{3,4,5,6,7,8,9,10,11,13}. Bu nedenle değişik araştırmacılar pT1 evresini, yüzeysel ve derin lamina propria invazyonu gruplarına ayırarak, bu ayırımın hasta prognozunu belirlemede yardımcı olup olmayacağını incelemiştir. Literatürde bu konuda yapılan değişik çalışmalarda birbirine zıt sonuçlara varılmış ve karşıt yönlerde yorumlar yapılmıştır^{3,4,5,6,12,13,14,15}.

Bizim çalışmamızda eşit grade'li olgular birbiriyle karşılaştırılmak koşuluyla; pT1 tümörlerini pT1a ve pT1b şeklinde alt gruplara ayırmanın tümör rekürensi açısından anlamlı bir prognostik indikatör olmadığı ortaya çıkmıştır. Aynı sonuç Zellweger ve arkadaşlarının çalışmasında da belirtilmiştir. Bu konudaki çalışmaların en geniş olan Zellweger'in araştırmasında sadece rekürens ve progresyon değil; muhtemel biyolojik markerler olan p53, Ki-67 ve Cyclin D1 de çalışma kapsamına alınmış, ancak bunlarda da pT1a ve pT1b

alt grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır⁵.

Buna karşın Holmang ve arkadaşları ile Anderstrom ve arkadaşları, aynı konudaki çalışmalarında lamina propria invazyonunun yüzeysel ve derin gruplara ayrılmasının rekürrensi öngörmede anlamlı olduğunu ifade etmişlerdir^{3,4,13}.

Tümör progresyonu açısından bakıldığında ise yine eşit grade'ler göz önüne alındığında; çalışmamızda pT1a ve pT1b alt grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tıpkı tümör rekürrensinde olduğu gibi progresyon açısından da literatürde bizim bulgularımızın yanında ve karşısında olan sonuçlar mevcuttur^{3,4,13}.

Hasui ve arkadaşları, 88 pT1 mesane kanserli hastalarını değerlendirdikleri serilerinde; pT1b alt grubunun, progresyon oranı açısından pT1a'ya göre önemli derecede daha yüksek olduğunu göstermektedir. İkincil TUR yapılan T1G3 olguların daha invaziv patern gösterdiği ve bu olguların yaklaşık %50'sinin sistektomi gerektirdiğini belirten Brauers ve ark. özellikle bu grup tümürlü hastaların progresyon açısından çok daha dikkatli takip edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır^{13,14,15}.

Literatürdeki bazı çalışmalarla bizim sonuçlarımız arasındaki çelişki, ilk bakışta her bir gruba düşen olgu sayılarımızın azlığı ile açıklanabilir gözükse de, literatürdeki en geniş seriyi içeren Zellweger ve arkadaşlarının araştırma sonuçları bizim bulgularımızı desteklemektedir. Sonuçlarımız diğer bazı araştırmacılarca da belirtildiği gibi pT1 mesane karsinomunun tutulum derinliğine göre pT1a ve pT1b alt gruplarına ayrılmasının kişisel prognoz bakımından klinik önem taşımadığını düşündürmektedir. Bu nedenle gerek pT1a ve gerekse pT1b olgularının klasik protokollerde olduğu gibi aynı tedavi modalitesine ve takip algoritmasına tabi tutulması uygun görülmektedir. Nitekim pT1a-pT1b alt grup ayırımının prognozu öngörmede anlamlı fark oluşturduğunu rapor eden Holmang ve arkadaşları bile, yorumlarında bu iki grup tümörün birbirinden farklı tedavi edilmeleri yönünde bir konsensüs oluşmadığını belirtmişlerdir^{3,4,5,6,13,14}.

Bu nedenle daha geniş ve multisentrik çalışmaların sonuçları alınıncaya kadar, akademik nedenlerle patoloji raporlarında pT1 mesane tümör-

lerinin alt gruplara ayrılarak belirtilmesi uygun olsa da, klinikte bu ayırımı göre tedavi protokol değişikliği yapmak için henüz anlamlı veri birikimi oluşmadığı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- **Hudson MA, Catalona WJ:** Urothelial tumors of the bladder upper tracts and prostate. CD. Gil-enwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW. chap: 29, 1996
- 2- **Reuter VE:** Urinary Bladder and Ureter, Histology for pathologist, chapt: 37, 1992.
- 3- **Holmang S, et al:** The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: A prospective cohort study. J Urol 157, .800-804, 1997
- 4- **Anderstrom C, et al:** The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumors. J Urol Vol. 124, 24-25, 1980.
- 5- **Zellweger T, et al:** Prognostic relevance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma. J Urol 1998 AUA 93 rd Annual Meeting, May 30- June 4, 1998.
- 6- **Hudson MA:** Yüzeysel mesane tümörleri: Hastalığın doğal seyri. 2. Ankara Üroonkoloji Kursu Özet kitabı, 130-131, 1995.
- 7- **Heney NM, et al:** Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J. Urol 130:1083, 1983
- 8- **Malmstrom PU, et al:** Recurrence, progression and survival in bladder cancer: A retrospective analysis. J Urol 21: 185, 1987
- 9- **Pagano F, et al:** Prognosis of bladder cancer: Risk factors in superficial bladder cancer. Eur Urol 13: 145, 1987
- 10- **Fitzpatrick JM, et al:** Superficial bladder tumors: The importance of recurrence pattern following initial resection. J Urol 135: 920, 1986
- 11- **Sufrin G:** Editorial: Advances in diagnostic and prognostic markers of bladder cancer. J Urol. Vol 157: 83-84, 1997.
- 12- **Kaubisch S, Lum B, Reese J:** Stage T1 bladder cancer; grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. J Urol. Vol 146: 28-31, 1991.
- 13- **Hasui Y, Oseda Y, Kitada S:** Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer. Urology 43 (6): 782-6, 1994.
- 14- **Van der Meijden A, et al:** The role and impact of review pathology in stage Ta-T1 bladder cancer: A combined analysis of five EORTC trials. 5. Ankara Üroonkoloji Kursu Özet kitabı. 79, 2001.
- 15- **Brauers A, et al:** Second resection an prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: Is cystectomy often too early? J Urol 165: 808-810, 2001.