

## GENÇ ERİŞKİNLERDE MESANENİN DEĞİŞİCİ EPİTEL HÜCRELİ KANSERİNİN ÖZELLİKLERİ

### CHARACTERISTICS OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER IN YOUNG ADULTS

H. Cem İRKİLATA\*, Serdar GÖKTAŞ\*, Hidayet ÇOBAN\*, Bülent KURT\*\*, Lütfü TAHMAZ\*, A. Fuat PEKER\*

\* *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA*

\*\* *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA*

#### ABSTRACT

**Introduction:** The incidence of transitional cell carcinoma of the bladder is increasing especially in all industrialized countries and an augmented number of young patients are encountered. It has long been a subject of debate whether younger patients have a better prognosis than their older counterparts.

**Materials and Methods:** We retrospectively reviewed the charts of 26 consecutive patients 40 years and younger with bladder cancer treated at our institution from 1995 to 2006. Demographic data, initial transurethral resection pathology, recurrence and progression events, intravesical instillation, radical cystectomy data, local and distal recurrence, adjuvant therapies and disease status were recorded. All patients were evaluated by ultrasonography, cystoscopy and transurethral resection procedure. Patients were followed up every 3 months in first year, every 6 months in second year and every year thereafter.

**Results:** In our retrospective series, macroscopic and microscopic hematuria were the most common signs (n:23/n:3). Other rare signs were dysuria, pelvic pain, pollacuria and back pain. The smokers' ratio was high as in literature (%73.1). Median age at initial diagnosis was 27 years (range 20 to 38) and the male-to-female ratio was 12, respectively. Median follow up was 28.1 months (range 6 to 133). Multifocal bladder tumor was detected in 34 % of the patients under the age of 40 years while multifocality was encountered in %14.3 under the age of 30 years. 3 of the patients (%11.5) had muscle invasive tumor. Ta tumor rate was %92.9 in 20-30 year group and 1 except all T1 tumors and T2 tumors were diagnosed in the 30-40 years group. During follow up, one patient, who had T2 tumor died because of metastatic disease.

**Conclusion:** TCC of the bladder can be seen rarely in young patients and it is usually superficial and low grade. Its recurrence and progression rate is lower. Therefore, TCC of bladder in young patients has a better prognosis.

**Key words:** Bladder, Transitional cell carcinoma

#### ÖZET

Mesanein değişici epitel hücreli kanseri (DEHK) özellikle sanayileşmiş ülkelerde insidansı hızla artan ve daha genç yaşlarda tanı konulan bir kanser olarak karşımıza çıkmaktadır. Uzun süredir tartışılan konu genç hastaların yaşlılardan daha iyi hastalık seyrine sahip olup olmadığıdır.

1995-2006 yılları arasında kliniğimize başvurusuz ve mesanein DEHK tanısı konmuş olan 40 yaş altı 26 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik bilgileri, başlangıç transüretal rezeksiyon patolojileri, tümörün tekrarlama ve ilerleme bilgileri, intravezikal tedavi, radikal sistektomi bilgileri, ek tedaviler ve hastalık durumları kaydedildi. Bütün hastalara ultrasonografi (USG) ve sistoskopik muayene sonrasında transüretal rezeksiyon yapıldı. Hastalar ilk yıl üç ayda bir, sonraki yıl altı ayda bir ve takip eden diğer yıllar yılda bir kez sistoskopi ile takip edildi.

Retrospektif serimizde makroskopik hematüri en sık yakınmaydı (n=23). Diğer ender yakınmalar disüri, pollaküri, pelvik ağrı ve yan ağrısı idi. Sigara içme oranı yayınlarda belirtildiği gibi yüksek idi (%73,1; n:19). Hastaların ortalama yaşı 27 (20-38) ve erkek (24)/kadın (2) oranı 12 olarak saptandı. Ortanca takip süresi 28,1 ay (6-133 ay) idi. Bizim serimizde, 40 yaş altı genç hastaların %34,6'sında birden fazla odakta tümör saptandı. Bu oranın 30 yaş altı hastalar göz önüne alındığında %14,3 olduğu görüldü. Hastaların 3'ünde (%11,5) kas invazyonu saptandı. 20-30 yaş arasındaki tümörlerin %92,9'u Ta tümördü, invaziv tümörlerin (T2) hepsi ve T1 tümörlerin biri hariç diğerleri 30-40 yaş arasında saptandı. Yüzeysel tümörü olan 3 hastada (%11,5) tekrarlayan tümör saptandı. Takiplerde T2 tümörü olan 1 hasta metastatik hastalık nedeniyle öldü.

Genç hastalarda görülen mesanein DEHK ender karşılaşılabilir bir tümör olmakla birlikte genellikle yüzeysel, düşük dereceli olarak karşımıza çıkar ve tekrarlama ve ilerleme oranları daha düşüktür. Bu nedenle genç hastalarda mesanein DEHK'unun daha iyi seyirli olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Mesane, Değişici epitel hücreli kanser

**Dergiye Geliş Tarihi:** 03.04.2006

**Yayına Kabul Tarihi:** 08.09.2006 (Düzeltilmiş hali ile)

## GİRİŞ

Genç hastalarda, özellikle hayatın ilk 4 on yılı göz önüne alındığında mesanenin değişici epitel hücreli kanseri (DEHK) ile oldukça ender olarak karşılaşılır<sup>1,2</sup>. Genç hastalarda görülen DEHK'nin evre, ilerleme ve tekrarlanma açısından 40 yaş üzerinde saptanan DEHK'ye göre daha iyi seyirli olup olmadığını irdeleyen farklı sonuçlar ortaya koyan çalışmalar mevcuttur<sup>1-4</sup>. Çalışmamızın amacı, genç hastalarda saptanan mesanenin DEHK'nin klinik ve patolojik özellikleri ile seyrini irdelemektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

1995-2006 yılları arasında kliniğimizde transüretal olarak ameliyat edilen ve mesanenin DEHK tanısı konulan 40 yaş altındaki 26 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, çevresel mesane karsinogenlerine maruz kalma hikâyesi, ilk başvuru şikâyetleri, ultrasonografi (USG) ve sistoskopik muayene bulguları kaydedildi.

Bütün hastalara ultrasonografi (USG) ve sistoskopik muayene sonrasında transüretal rezeksiyon yapıldı. Hastalar ilk yıl üç ayda bir kez, sonraki yıl altı ayda bir kez ve bundan sonra yılda bir kez takip edildi. Takiplerde rutin idrar ve biyokimyasal kan analizleri, USG ve sistoskopik muayene yanında invaziv tümörü olan hastalara akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi ve kemik sintigrafisi yapıldı. Tekrarlayan tümör saptanan hastaya endoskopik tümör rezeksiyonu uygulandı. Alınan bütün örnekler GATA Patoloji A.D. tarafından WHO sınıflaması ve TNM evreleme sistemine uygun olarak incelendi<sup>5,6</sup>. Patolojik inceleme sonrasında kas invazyonu saptanan üç hastaya evreleme sonrası radikal sistektomi ve üriner diversiyon ameliyatı yapıldı. T2 tümör saptanan ve radikal sistektomi ameliyatı yapılan 3 hastanın 2'sine ileal loop diversiyon, 1'ine ise kontinan diversiyon ameliyatı yapıldı.

Klinik ve patolojik özelliklerine göre hastalar 30-40 yaş arası ve 30 yaş altı olmak üzere iki

grupta incelendi ve iki grup birden fazla odakta tümör saptanması, tümör evresi ve tekrarlanma açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz Ki-kare testi ile SPSS 11.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 27 (20-38) ve erkek (24)/kadın (2) oranı 12 olarak saptandı. Yirmi altı hastanın 14'ü 30 yaş altında idi. Hastaların 19'unun (%73,1) sigara içme alışkanlığı mevcuttu. Hastaların hiçbirisinin çevresel mesane karsinogenlerine maruz kalma hikâyesi yoktu. Yirmi üç (%88,5) hastanın ilk başvuru yakınması makroskobik hematüri idi. Üç hastada rutin muayene sırasında mikroskobik hematüri saptandı. Makroskobik hematüri ile başvuran 4 hastada dizüri ve pollaküri, 1 hastada pelvik ağrı ve 1 hastada sol yan ağrısı saptandı.

Hastaların 9'unda (%34,6) birden fazla odakta tümör saptandı. 30 yaş altı hastalar göz önüne alındığında 2 (%14,3) hastanın birden fazla odakta tümörü olduğu görüldü. 20-30 yaş arası ve 30-40 yaş arası hastalar karşılaştırıldığında 20-30 yaş arası hastalarda istatistiksel olarak anlamlı saptanan birden fazla odakta tümörü olan hastaların daha az olduğu görüldü (p<0,05).

Transüretal rezeksiyon sonrasında patolojik incelemede 23 (%88,5) hastada yüzeysel tümör saptanırken, bunların 4'ünün (%15,4) T1 tümörü olduğu görüldü. T1 tümörü olan hastaların birinde muskularis mukoza invazyonu görüldü ve bu hastanın üç ay sonra yapılan kontrol sistoskopisinde tekrar (T1a) tümör izlendi. Üç hastada kas invazyonu görüldü. 30 yaş altındaki hastaların 13'ünde (%92,9) Ta tümör saptandı, invaziv tümörlerin (T2) hepsi ve T1 tümörlerin biri hariç diğerleri 30-40 yaş arasında saptandı. Tümör evreleri yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

	30 yaş altı (n:14)	30-40 yaş arası (n:12)	Toplam (n:26)	
Birden fazla odakta tümör % (n)	14,3 (2)	58,3 (7)	34,6 (9)	p<0,05
Ta tümör % (n)	92,9 (13)	50 (6)	73,1 (19)	p<0,05
T1 tümör % (n)	7,1 (1)	25 (3)	15,4 (4)	
T2 tümör % (n)	0	25 (3)	11,5 (3)	
Tekrarlanma % (n)	7,1 (1)	16,7 (2)	11,5 (3)	p>0,05

	30 yaş altı (n:14) / %			30-40 yaş arası (n:12) / %			Toplam
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	
Ürotelyal papillom	1/%7,1	-	-	1/%8,3	-	-	2/%7,7
DDPÜK	10/%71,4	3/%21,4	-	2/%16,7	6/%50	-	21/%80,8
YDPÜK	-	-	-	-	-	3/%25	3/%11,5
<b>Toplam</b>	<b>11/%78,6</b>	<b>3/%21,4</b>	<b>-</b>	<b>3/%25</b>	<b>6/%50</b>	<b>3/%25</b>	<b>26</b>

DDPÜK: Düşük dereceli ürotelyal kanser; YDPÜK: Yüksek dereceli ürotelyal kanser

Hastalarımızın 14'ünde (%53,9) G1, 9'unda (%34,6) G2 ve 3'ünde (%11,5) G3 tümör saptandı. Tüm hastaların biyopsi örneklerinin Dünya Sağlık Örgütü 2004 gradeleme sistemine<sup>5</sup> göre tekrar incelenmesi sonucunda daha önce TaG1 tümör bildirilen iki hastada ürotelyal papillom, 21 hastada düşük dereceli papiller ürotelyal kanser ve 3 hastada yüksek dereceli papiller ürotelyal kanser saptandı. Yüksek dereceli papiller ürotelyal kanser saptanan 3 hasta T2 tümörü olan hastalardı. Hastaların patolojik tanıların önceki ve yeni gradeleme sistemine göre karşılaştırması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Ortalama takip süresi 28,1 ay (6-133 ay) idi. Serimizdeki T1 tümörü olan 3 hastada (%11,5) tekrarlayan tümör saptandı. İki grup karşılaştırıldığında, 30 yaş altındaki hastalarda tümör tekrarlama oranı düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

T1 tümör saptanan 4 hasta ve birden fazla odakta tümörü olan 5 hastanın 4'üne intravezikal kemoterapi (mitomycin) ve 5'ine BCG immunoterapi uygulandı. Birden fazla odakta tümörü olan 30-40 yaş grubundaki bir hastada iki odakta bir santimetreden küçük TaG1 tümör saptanması nedeniyle ek tedaviye gerek görülmedi.

Takiplerde T2 tümörü olan 1 hasta metastatik hastalık nedeniyle öldü. İleal loop diversiyon yapılan bir hasta ve ileum kullanılarak kontinan diversiyon yapılan bir hasta ise hastaliksız olarak hayatlandı. Bu iki hastanın takip süreleri sırasıyla 28 ay ve 36 ay idi.

### TARTIŞMA

Gençlerde mesane kanseri ender görülür ve olguların %1'inden azı 40 yaş altında ortaya çıkar<sup>1</sup>. Bununla birlikte insidansı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşla birlikte artar. 70 yaş ve üzerinde mesane kanseri insidansı 55-69 yaş arasındakilere

göre 2-3 kat, 30-54 yaşları arasındakilere göre 15-20 kat fazladır<sup>7</sup>.

Genç hastalarda mesane kanserinin seyri konusunda tartışmalı sonuçlar yayınlanmış olup halen tartışılan soru teşhis yaşının prognostik değeri olup olmadığıdır<sup>8</sup>. Bazı yayınlar mesane kanserli genç hastalarda klinik seyrin daha iyi olduğunu, düşük tekrarlama ve ilerleme oranları olduğunu ileri sürmüşlerdir<sup>9-13</sup>. Migaldi ve ark.'ı 45 yaşından genç DEHK'li hastaları sundukları serilerinde mesane kanserinin genç hastalarda daha iyi seyirli ve düşük grade ve evrede karşımıza çıktığını, ayrıca bazı moleküler belirteçlerin ekspresyonunun (p53 ve MIB-1 gibi) genç ve yaşlı hastalarda farklı olduğunu göstermişlerdir<sup>14</sup>. Diğer yandan bazı yayınlar genç ve yaşlı hastalarda mesane kanseri gelişimi ve seyrinin birbiri ile örtüşüğünü göstermektedir. Yossepowitch ve Dalbagni genç ve yaşlı DEHK'li hastaları karşılaştırmışlar ve her iki grubun benzer klinik davranış gösterdiğini ileri sürmüşlerdir<sup>8</sup>.

Mesane kanserli hastalar genellikle makroskobik hematüri ile başvurmakta ya da mikroskobik hematüri araştırması sırasında mesane kanseri saptanmaktadır. Geriye dönük serimizdeki hastaların hepsi yaşlı hastalarla benzer yakınma ve bulgularla bize başvurdu. Makroskobik hematüri en sık yakınmaydı (n=23). Diğer eşlik eden yakınmalar disüri, pollaküri, pelvik ağrı ve yan ağrısı idi. Sigara içme oranlarındaki yükseklik (%73,1; n=19) sigara ile mesane kanseri arasındaki bilinen ilişkiyi ortaya koyar nitelikte idi.

Sanayileşmiş ülkelerde dikkat çekici olarak, erkek/kadın oranı (2.16-3,1) genç hastalarda düşük saptanmıştır<sup>4,14</sup>. Yaşlı hastalarda bu oran 7,8 olarak bildirilmiştir<sup>15</sup>. Erkek/kadın oranındaki bu azalma, her iki cinsin karsinojenik ajanlara (sigara, çevresel ve mesleki ajanlar) eşit olarak maruz kalması

ile açıklanabilir. Serimizdeki Erkek/Kadın oranı 12 olarak saptandı. Orandaki bu farklılık hasta popülasyonumuzun erkek ağırlıklı olmasına bağlandı. Bu konuda daha önceki araştırmaların çoğu homojen gruplar içermemesine rağmen genç hastalarda teşhis edilen mesane kanserlerinin çoğunluğunun düşük grade ve evrede olması dikkat çekicidir<sup>16</sup>.

Yaş göz ardı edildiğinde TaG1 tümörlerde % 26-49 birden fazla odakta tümör saptanma oranı bildirilmiştir<sup>16</sup>. Bizim serimizde, 30-40 yaş arasındaki hastaların 7'sinde (%58,3) birden fazla odakta tümör saptanırken, 30 yaş altı hastalar göz önüne alındığında 2 (%14,3) hastada birden fazla odakta tümör olduğu görüldü.

Mesane kanserinden normal hücre-siklus bozukluğu sorumlu olup en çok araştırılan proteinler p15, p16, p21, p27, p53, cyclin D1 ve Rb'yi içermektedir. Linn ve arkadaşları 30 yaşından genç hastaların mesane kanseri örneklerinde genetik değişiklikleri çalıştılar ve p53 gen ürünlerinin artmış ekspresyonunu yaygın bir bulgu olarak yayınladılar<sup>17</sup>. Bununla birlikte incelenen tümörlerin hepsi düşük grade ve evredeydi ve klinik ile histopatolojik bulguların ilişkisi bildirilmemişti. Iori ve arkadaşları floresans insitu hibridizasyon kullanarak yüzeysel DEHK'li genç hastalarda yaşlılara göre genetik farklılıklar olduğunu gösterdiler<sup>18</sup>. Tümör ilerlemesini gösteren moleküler belirteçleri ortaya koymak için kapsamlı modeller ve gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serimizdeki düşük tekrarlanma oranı (%11,5), 30 yaş altındaki 14 hastanın 13'ünde (%92,9) Ta tümör saptanması, invaziv tümörlerin (T2) hepsinin ve T1 tümörlerin biri hariç diğerlerinin 30-40 yaş arasında saptanması, DEHK'nin genç hastalarda daha düşük grade ve evrede saptandığı tezini doğrular nitelikteydi.

## SONUÇ

Genç hastalarda görülen mesanenin DEHK'si ender karşılaşılan bir tümör olmakla birlikte genellikle yüzeysel, düşük dereceli olarak karşımıza çıkar ve tekrarlanma ve ilerleme oranları daha düşüktür. Serimizdeki 30 yaş altındaki hastaların birden fazla odakta tümör saptanma oranı, tümör evresi ve tekrarlanma oranı ile 30-40 yaş arasındaki hastaların verilerinin karşılaştırması göz önüne alındığında

genç hastalarda mesanenin DEHK'sinin daha iyi seyirli olduğu görülmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- **Johnson DE and Hillis S:** Carcinoma of the bladder in patients less than 40 years old. *J Urol*, 120: 172, 1978.
- 2- **Wan J and Grossman HB:** Bladder carcinoma in patients age 40 years or younger. *Cancer*, 64: 178, 1989.
- 3- **Kutarski PW and Padwell A:** Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults. *Br J Urol*, 72: 749, 1993.
- 4- **Kurz KR, Pitts WR and Vaughan ED, Jr:** The natural history of patients less than 40 years old with bladder tumors. *J Urol*, 137: 395, 1987.
- 5- **Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA:** Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. In: World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2004
- 6- **Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK:** The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol*; 22: 1435, 1998.
- 7- **Fleshner NE, Herr HW, Stewart AK, et al:** The National Cancer Data Base report on bladder carcinoma. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*; 7: 1505-13, 1996.
- 8- **Yossepowitch O, Dalbagni G:** Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults: Presentation, natural history and outcome. *J Urol*; 168: 61-6, 2002.
- 9- **Benson RC, Jr, Tomera KM and Kelalis PP:** Transitional cell carcinoma of the bladder in children and adolescents. *J Urol*, 130: 54, 1983.
- 10- **Ozbey I, Aksoy Y, Bicgi O, Polat O, Okyar G:** Transitional cell carcinoma of the bladder in patients under 40 years of age. *Int Urol Nephrol*; 31: 655-9, 1999.
- 11- **Madgar I, Goldwasser B, Nativ O, et al:** Long-term follow-up of patients less than 30 years old with transitional cell carcinoma of bladder. *J Urol*, 139: 933, 1988.
- 12- **Fitzpatrick JM and Reda M:** Bladder carcinoma in patients 40 years old or less. *J Urol*, 135: 53, 1986.
- 13- **Witjes JA and Debruyne FM:** Bladder carcinoma in patients less than 40 years of age. *Urol Int*, 44: 81, 1989.
- 14- **Parkin DM:** Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol*; 2: 533-43, 2001.
- 15- **Millan Rodriguez F, Toniolo GC, Bayarri JS, et al:** Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol*; 163: 73-8, 2000.
- 16- **Migaldi M, Rossi G, Maiorana A, et al:** Superficial papillary urothelial carcinomas in young and elderly patients: A comparative study. *BJU Int*, 94: 311-316, 2004.
- 17- **Linn JF, Sesterhenn I, Mostofi FK, et al:** The molecular characteristics of bladder cancer in young patients. *J Urol*; 159: 1493-1506, 1998.
- 18- **Iori F, De Dominicis C, Liberti M, et al:** Superficial bladder tumors in patients under 40 years of age: Clinical, prognostic and cytogenetic aspects. *Urol Int*, 67: 224, 2001.