



YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

PROGNOSTIC FACTORS IN SUPERFICIAL BLADDER CANCER

BÜYÜKALPELLİ, R.(*), YILDIZ, S.(**)

Mesanenin yüzeysel transisyonel hücreli karsinomları klinik seyirleri önceden belirlenemeyen heterojen bir neoplazm grubudur. Başlangıçtaki tümörün transüretal olarak tamamen rezeke edildiği her bir olguda % 50 ile % 80 oranında daha sonra başka bir lezyon gelişme riski olması ürologları yüzeysel mesane tümörlerinde rekkürens, ilerleme ve yaşam süresine etkili çeşitli prognostik faktörlerin araştırılmasına yöneltmiştir^(1, 2). Transüretal rezeksiyon sonrası ek tedavi yöntemlerinin uygulanmasına karar verebilmek için çeşitli prognostik kriterler elde edilmeye çalışılmaktadır.

İlk rezeksiyondan sonra yeniden tümöral oluşum görülmesi büyük oranda tümör gelişmesine neden olan karsinojenlerin geri kalan üriner sistem mukozası üzerinde etkilerini göstermeye devam etmelerinin sonucudur³. Bu şekilde gelişen lezyonlar rekkürens değil, yeni oluşumlar olarak adlandırılır. Transüretal rezeksiyon esnasında saçılan malign hücrelerin implantasyonu daha sonra gelişen tümörlerin bazılarında sorumlu olabilir ve bunların rekkürens olarak adlandırılmaları daha uygundur⁴.

Transüretal rezeksiyon mesane tümörlerinin tanısında ve tedavisinde ilk adımdır. Histopatolojik değerlendirme için başlangıçta tümöral oluşumlar rezeke edilmeli ve ayrıca adale invazyonu olup olmadığını belirlemek için biyopsi örneği içerisinde adale dokusu da bulunmalıdır⁵. Endoskopik girişim esnasında karsinoma in situ'dan şüphe duyulduğunda mesanenin belirli bölgelerinden -genellikle üreter orifisleri lateralinden, arka duvar orta hattan, çatıdan ve prostatik üretradan- mukozal biyopsiler alınmalı-

(*) Turhal Devlet Hastanesi Üroloji Uzmanı.

(**) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

dir. Prostatik üretradan biyopsi örneği alınması özellikle daha önce karsinoma in situ tanısı konulanlarda, mesane boynuna yakın yerleşim gösteren lezyonu veya daha önce prostatik üretrada karsinoma in situ öyküsü olanlarda önemlidir.

Prostatik üretradan alınan biyopsi örneği lezyonun yüzeysel olup olmadığının belirlenmesi açısından prostat bezine ait kanalları da içermelidir.

Klinik olarak evre (stage) tayini mesane tümörlerinin prognozu belirlemede sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Tedavi öncesi saptanan evre (T), bir de transüretal rezeksiyon ile elde edilen biyopsi örneğinin histopatolojik değerlendirilmesi sonucu belirlenen evre (pT) vardır. T ve pT tümör infiltrasyonunun derinliğini belirlemede klinik ve endoskopik uygulamalarda ortaya çıkabilecek hatalar nedeniyle sınırlıdır. Skinner klinik olarak evre tayini ile sistektomi örneklerinin histopatolojik incelemelerine ait sonuçları karşılaştırmış ve klinik evre tayininde % 50'nin üzerinde hata olduğunu bildirmiştir⁶. Baker ise transüretal rezeksiyon ile elde edilen biyopsi sonuçlarını komplet cerrahi sonuçları ile karşılaştırdığında yukarıdakine benzer bir farklılık bulmuştur⁷. Literatürdeki geniş serilerde evre tayinin kullanışlı bir prognostik gösterge olduğu kanıtlanmıştır. Skinner 1500 den fazla mesane tümörü olgusunu değerlendirdiğinde 5 yıllık yaşam süresini yüzeysel tümörler (pT_a ve pT₁) için % 67, pT₂ tümörler için % 40, pT_{3a} tümörler için % 36 ve pT_{3b} tümörler için % 18 olduğunu tespit etmiştir. Cifuentes Delatte ve arkadaşlarının 1744 olguluk serilerinde 10 yıllık yaşam süresinin yüzeysel tümörü olanlarda % 55, adale invazyonu olanlarda ise % 15 olduğunu görmüştür⁸.

Yüzeysel mesane tümörlerini pT_a ve pT₁ şeklinde iki alt gruba ayırmak prognostik değerlendirme açısından önemlidir ve bu iki patoloji arasında belirgin farklılıklar vardır. Heney ve arkadaşları yaptıkları prospektif bir çalışmada 249 olguyu ortalama 39 ay süre ile takip etmişler ve pT_a tümörlerin % 4'ünde, pT₁ tümörlerin ise % 30 unda ilerleme olduğunu bildirmişlerdir⁹. Pauwels ve arkadaşları ise 91 olgudan oluşan çalışmada 24 aylık takip süresi içerisinde pT_a tümörlerin % 6'sında, pT₁ tümörlerin % 30'unda ilerleme tespit etmişlerdir¹⁰. Anderström ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da pT_a tümürlü 78 olgudan sadece 3'ünün mesane tümörüne bağlı olarak kaybedildiği, buna karşılık pT₁ tümürlü 94 olgudan 24'ünün kaybedildiği görülmüştür¹¹. Yukarıdaki araştırmaların sonuçları açık şekilde göstermektedir ki, pT₁ transizyonel hücreli tümörlerde prognoz pT_a tümörlerden daha kötüdür.

“European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group” tarafından yapılan geniş, randomize, prospektif bir çalışmada tümörün evresinin yanısıra anaplazi derecesinin de (grade) önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir¹². Rekürens oranı her bir yıl için derece I lezyonlarda 0.3 ve derece III lezyonlarda 0.66 olarak tespit edilmiştir. Derece II lezyonlarda ise bu oran derece III olanlara yakın (0.6) bulunmuştur. Heney ve arkadaşları yüzeysel mesane tümürlü 249 olguda derece I lezyonu olanlarda % 2, derece II lezyonu olanlarda ise % 11 oranında rekürens tespit etmişlerdir⁹. Konservatif olarak tedavi edilen 365 mesane tümürlü

olguya ait bir çalışmada ise derece I lezyonlu 155 olgudan 9'u (% 5), derece II lezyonlu 92 olgudan 15'i (% 16) 5 yıllık takip süresi içerisinde hastalıklarına bağlı olarak kaybedilmiştir. Derece III lezyonu olanlarda ise bu oran % 60 olarak bulunmuştur¹³.

Düşük derece ve evre tümörler arasında bir ilişki vardır ve yukarda bahsedildiği gibi prognozları daha iyidir. Buna karşılık yüksek derece tümörlerin yüksek evrede olma eğilimleri vardır ve bunlarda prognoz daha kötüdür^{14, 15}. Friedell hiçbirinde metastaz görülmediğini, buna karşılık derece II lezyonların % 52'sinin, derece III lezyonların ise % 82'sinin invazyon gösterdiğini ve bu lezyonların daha sık metastaza yol açtığını bildirmiştir¹⁶. Rekürens tümörlerinde derecenin başlangıçtaki lezyona göre daha yüksek tespit edilmesinin prognostik önemi vardır^{1, 17}.

Mesane tümörlerinde başlangıçtaki lezyonun çok fazla sayıda olması rekürens riskini arttırmaktadır¹⁸. Lutzeyer ve arkadaşları soliter pT_a tümörlerde % 18 ve pT₁ tümörlerde % 33 oranında ilerleme olmasına karşın çok fazla sayıdaki tümörler için bu oranları % 43 (pT_a) ve % 46 (pT₁) olarak bildirmişlerdir². Ayrıca hastalıktan serbest kalma süresi çok fazla sayıdaki tümörlerde daha kısa bulunmuştur. Fitzpatrick ve arkadaşları evre pT_a, derece I ve II soliter tümürlü olgularda % 46, çok fazla sayıdaki tümörü olanlarda ise % 69 oranında rekürens geliştiğini rapor etmişlerdir¹⁹. Ayrıca aynı çalışmada 3. aydaki kontrolde rekürens görülmeyen olguların % 80'den fazlasının rekürens gelişme şansına sahip oldukları, buna karşılık bu kontrolde rükürens görülenlerde ileri dönemlerde rekürens riskinin daha yüksek olduğunu vurgulamıştır. Bunlar dışında başlangıçtaki lezyonun büyüklüğünün ve trigon tutulumunun prognoz üzerine olumsuz etkileri olduğu öne sürülmektedir¹⁴.

Yakın dönemlerde mesanede ki ekzofitik tümörün çevresindeki ve uzak bölgelerdeki normal görünümlü mukozanın ürotelyal, anormallikler açısından incelenmesi konusuna ilgi artmıştır. Heney ve arkadaşları mesane tümörlerinde normal görünümlü mukozadan aldıkları 246 biyopsi örneğinden 61'inde (% 26) önemli ürotelyal anormallikler tespit etmişler ve bu oran tümöre komşu mukozaya ait örneklerde daha yüksek (% 36) bulunmuştur²⁰. Aynı çalışmada papillom tespit edilen olgularda herhangi bir ek ürotelyal anormallik görülmezken, derece I lezyonluların % 15'inde, derece II lezyonluların % 59'unda ve derece III lezyonluların % 77'sinde önemli ek ürotelyal anormallikler tespit edilmiştir. Buna göre mesane tümörlerinde mesanenin herhangi bir bölgesinde % 43 oranında gizli atipi ve malign ürotelyum vardır²⁰. Mesane tümörleri ile birlikte ek ürotelyal anormalliklerin bulunması hastalığın seyri üzerine olumsuz yönde etkilidir. Özellikle birlikte karsinoma in situ tespit edilen olgularda prognoz daha kötüdür²¹. Althausen ve arkadaşları derece I ve II papiller tümörlerde birlikte normal biyopsi bulgusu olanların % 6'sında, atipi ile birlikte olanların % 36'sında, karsinoma in situ ile birlikte olanların ise % 83'ünde 4 yıllık takip süresi içerisinde invazyon geliştiğini bildirmişlerdir²². Diğer yayınlara da benzer sonuçlar elde edilmiştir ve mikroskopik mukozal displazi bulunmasının mesane tümörlerinin klinik seyrinin belirlenmesinde önemli bir faktör olduğu açıkça gösterilmiştir^{9, 23, 24}. Sistitis sistika ve squamöz metaplazi gibi diğer mukozal anormallikler ile mesane tümörü prognozu arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Mesane tümörlerinin prognozunu önceden belirlenmesinde immünolojik yöntemlere dayalı tetkiklerin geliştirilmesi üzerinde düşünceler ve çabalar yoğunlaşmaktadır. Kan grubu antijenleri eritrositler ve endotelial hücreler ile mesane, akciğer, serviks ve gastrointestinal sistemin epitel hücrelerinde tespit edilen yüzeyel membranlara yerleşmiş bir glikozaminler grubudur. 0 kan grubu olanlarda A ve B antijenlerinin her ikisinin de prekürsörü olan H antijeni vardır. T antijeni ise insan kan grubunun M N glikoproteinlerinin bir prekürsürüdür. A, B, H (0) ve T kan grup antijenlerinin varlığı "specific red cell adherence (SRCA)" testi veya immünohistokimyasal yöntemler ile gösterilebilir. Literatürdeki pek çok çalışmada başlangıçtaki düşük evreli tümörlerde A, B, H antijenlerinin olmaması ile daha sonra invazyon gelişmesi arasında kuvvetli bir bağlantı olduğu gösterilmiştir²⁵⁻²⁸. Limas ve arkadaşları başlangıçta SRCA testi pozitif 60 noninvaziv tümürlü olguda ortalama 5 yıllık takip süresi içerisinde % 73 oranında rekürens ve % 19 oranında invazyon görüldüğünü, buna karşılık SRCA testi negatif 34 olgunun tümünde rekürens ve % 62'sinde invazyon geliştiğini bildirmişlerdir²⁵. Newman ve arkadaşları ise invazyon gösteren yüzeyel mesane tümürlü olguların % 88'inde A, B, H antijenlerinin negatif, invazyon göstermeyenlerde ise bu oranın sadece % 13 olduğunu tespit etmişlerdir²⁶. SRCA testi negatifliği tümörün invazyon göstermesi ile korele olmasına karşın, henüz rutin bir test olarak klinik uygulama alanına girmemiştir.

Thomsen-Friedenreich antijeni (T-antijeni) eritrositler ve ürotelyum yüzeyindeki sialic asit ile birleşmiş halde bulunan bir karbonhidrattır ve genellikle sialic asitin neuraminidase ile parçalanması sonrası tespit edilir. Sadece neuraminidase tedavisi sonrası T-antijeni tespit edilmesi prognozun iyi olacağına işaret eder, hiç bir tedavi verilmeksizin kendiliğinden T-antijeni tespit edilmesi patolojinin invaziv karakterde olduğu ve bölgesel lenf nodlarına metastaz için yüksek risk taşıdığını anlamına gelir²⁹.

Marker kromozonlar anormal morfolojileri nedeniyle sistematik düzenlemeye uymayan ve hücre siklusunun metafaz döneminde görülen anormal şekillerdir³⁰. Mesane tümörlerinde marker kromozomların bulunması hem tümör rekürensi, hem de invazyonu ile ilişkilidir. Bunun yanı sıra tümörde evre ve derece artarken marker kromozomların sayısı ve tipleri de artmaktadır. Falor ve Ward 53 mesane tümürlü olguyu sitogenetik olarak incelediklerinde marker kromozom tespit edilmeyen pT_a ve pT₁ diploid tümörde % 10 oranında rekürens ve % 95 oranında 5 yıllık yaşam süresi tespit etmişlerdir³¹. Buna karşılık marker kromozom tespit edilenlerin tümünde rekürens ve pT_a lezyonlarının % 55'inde, pT₁ lezyonlarının % 40'ında 5 yıllık yaşam süresi bildirilmiştir. Summers ve arkadaşları da marker kromozomu olanlarda rekürens ve invazyon riskinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir³².

Günümüzde kullanılan prognostik kriterlerin hemen hemen tümü subjektif açıklamalara dayanmaktadır. Mesane tümörlerinde klinik seyri önceden belirlemek için kullanılabilecek tek bir karakteristik yoktur³⁰. Bu nedenle tümöre ve konakçıya ait pek çok prognostik göstergelerin geniş bir olgu grubu üzerinde prospektif olarak titizce ortaya konulması zorunludur.

ÖZET

Mesaneinin yüzeyel transizyonel hücreli karsinomları klinik seyirleri önceden belirlenemeyen heterojen neoplazmlardır, bu nedenle başlangıçtaki rezeksiyonu takiben rekürens, ilerleme ve yaşam süresine etkili belirli faktörlerin bulunmasına gereksinim vardır. Prognoz başlangıçtaki lezyonun evresi, anaplazi derecesi, çok odaklı olması, büyüklüğü, yerleşim yeri ve anormal görünümlü mukozada üretelyal anormalliklerin bulunmasına göre değişmektedir. Bilinen diğer prognostik parametreler A, B, 0(H) ve T kan grup antijenleri ile marker kromozomların tespit edilmesidir.

SUMMARY

Superficial transitional cell carcinoma of the bladder are heterogen neoplasms, it is difficult to predict their clinical courses, therefore there is need to find certain factors affecting recurrence, progression and survival following initial resection. Prognosis varies with stage, grade, multiplicity, size and location of initial lesion and the presence of urothelial anomalies of normal-looking mucosa. Other known prognostic parameters are detectings of A, B, H(0) or T blood group antigens and marker chromosomes.

KAYNAKLAR

- 1- Barnes, R.W., Hadley H.L., Dick A., et al.: Changes in grade and stage of recurrent bladder tumors. J. Urol, 118: 177, 1977.
- 2- Lutzeyer, W., Rübber, H. and Dahn, H.: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. J. Urol, 127: 250, 1982.
- 3- Soloway, M.S.: Rationale for intensive intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer. J. Urol, 123: 461, 1980.
- 4- Soloway, M.S. and Masters, S.: Urothelial susceptibility to tumor cell implantation - influence of cauterization. Cancer, 46: 1158, 1980.
- 5- Soloway, M.S.: Evaluation and management of patients with superficial bladder cancer. Urol. Clin. N Am, 14 (4): 771, 1987.
- 6- Skinner, D.G.: Current perspectives in the management of high grade invasi bladder cancer. Cancer, 45: 1866, 1980.
- 7- Baker, R.: The accuracy of clinical vs surgical staging. JAMA, 206: 1770, 1968.
- 8- Cifuentes Delatte L, Garcia de la Pena E and Vela Navarette R: Survival rates of patients with bladder tumors: an experience of 1744 cases. Br J. Urol, 54: 267, 1982.
- 9- Heney, N.M., Ahmet S, Flanagan, M.J., et al: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J. Urol, 130: 1083, 1983.
- 10- Pauwels RPE, Schapers RFM, Smeets AWGB, et al: Grading in superficial bladder cancer. (1) Morphological criteria. Br J Urol, 61: 129, 1988.
- 11- Anderström, C., Johansson S and Nilsson S: The signifiçance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumors. J. Urol, 124: 23, 1980.
- 12- Kurth K-H, Schroder F H, Tunn, U., et al: Adjuvant chemotherapy of transitional cell bladder carcinoma: preliminary results of an EORTC trian comparing doxorubicin hydrochloride, ethologlucid and transurethral resection alone. J. Urol, 132: 258, 1984.

- 13- **Gilbert, H.A., Logan, J.L., Kagan, A.R., et al:** The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading. *J. Urol*, 119: 488, 1978.
- 14- **Narayana, A.S., Loening, S.A., Slymen, D.J. and Culp, D.A.:** Bladder cancer: factors affecting survival. *J. Urol*, 130: 56, 1983.
- 15- **Kern, W.H.:** The grade and pathologic stage of bladder cancer. *Cancer*, 53: 1183, 1984.
- 16- **Fridell, G.H., Bell, J.R., Burney, S.E., et al:** Histopathology and classification of urinary bladder carcinoma. *Urol Clin N Am*, 3: 53, 1976.
- 17- **England, H.R., Paris A M I and Blandy JP:** The correlation of T₁ bladder tumor history with prognosis and follow-up requirements. *Br J Urol*, 53: 593, 1981.
- 18- **Pocock, R.D., Ponder, B A J, O'Sullivan JP, et al:** Prognostic factors in non-infiltrating carcinoma of the bladder: a preliminary report. *Br J Urol*, 54: 711, 1982.
- 19- **Fitzpatrick JM, AB, Butler M R, et al:** Superficial bladder tumors (stage pT_a, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection. *J. Urol*, 135: 920, 1986.
- 20- **Heney, N.M., Daly, J.J., Prout GR, et al:** Biopsy of apparently normal urothelium in patients with bladder carcinoma. *J. Urol*, 120: 559, 1978.
- 21- **Schade ROK and Swinney, J:** The association of urothelial abnormalities with neoplasia: a 10 year follow-up. *J. Urol*, 129: 1125, 1983.
- 22- **Althausen AF, Prout GR and Daly JJ.:** Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma-in-situ. *J. Urol*, 116: 575, 1976.
- 23- **Smith, G, Elton, R.A., Beynon, LL, et al:** Prognostic significance of biopsy results of normal-looking mucosa in cases of superficial bladder cancer. *Br J. Urol*, 55: 665, 1983.
- 24- **Wolf, H., Olsen, PR and Hojgaard, K.:** Urothelial dysplasia concomitant with bladder Hojgaard K: Urothelial dysplasia concomitant with bladder tumors: a determinant for future new occurrences in patients treated by full course radiotherapy *Lancet*, 1: 1005, 1985.
- 25- **Limas, C, Lange, P., Fraley, E.E., et al:** A, B, H antigens in transitional cell tumors of the urinary bladder. *Cancer*, 44: 2099, 1979.
- 26- **Newman, A.J., Carlton, CE and Johnson, S:** Cell surface, A, B or O (H) blood group antigens as an indicator of malignant potential in stage A bladder carcinoma. *J. Urol*, 124: 27, 1980.
- 27- **Vallancien, G, Rouger, PH, Le Clerc JP and Kuss R:** Immunofluorescence study of distribution of A, B and H cell surface antigens in bladder tumors. *J. Urol*, 130: 67, 1983.
- 28- **Das, G., Buxton, NJC., Stewart, PAH. and Glashan, R.W.:** Prognostic significance of A B H antigenicity of mucosal biopsies in superficial bladder cancer, *J. Urol*, 136: 1194, 1986.
- 29- **Limas, C. and Lange, P.:** T-antigen in normal and neoplastic urothelium. *Cancer*, 58: 1236, 1986.
- 30- **Able, P.D.:** Prognostic indices in transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J. Urol*, 62: 103, 1988.
- 31- **Falor, W.H. and Ward, R.M.:** Prognosis in early carcinoma of the bladder based on chromosomal analysis. *J. Urol*, 119: 44, 1978.
- 32- **Summers, J.L., Falor, W.H. and Ward, R.M.:** A 10-year analysis of chromosomes in non-invasive papillary carcinoma of the bladder. *J. Urol*, 125: 177, 1981.