

Mesanenin Yüksek Grade'li Evre pT1a ve pT1b Ürotelyal Karsinomlarında Nüks ve Progresyonun Değerlendirilmesi

THE EVALUATION OF RECURRENCE AND PROGRESSION IN HIGH-GRADE STAGE pT1a-pT1b UROTHELIAL BLADDER TUMORS

Dr. Fikret ERDEMİR,^a Dr. Bekir S. PARLAKTAŞ,^a Dr. Murat TUNÇ,^b Dr. Murad ÇELTİK,^b
Dr. Engin KANDIRALI,^b Dr. Faruk ÖZCAN^b

^aÜroloji AD, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, TOKAT

^bÜroloji AD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Özet

Amaç: Evre pT1 tümörler tüm yüzeysel mesane kanserlerinin %30'unu oluşturmaları ve genelde yüksek derecedirler. Grade 3 pT1 tümörler tedavi ve takipleri konusundaki yıllardır süregelen tartışmalar nedeniyle yüzeysel mesane kanserleri arasında ayrı bir yere sahiptirler.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 1997-Aralık 2003 tarihleri arasında mesane tümörü ön tanısıyla transüretral mesane tümör rezeksiyonu (TUR-MT) ameliyatı yapılarak histopatolojik değerlendirmeleri sonucu ürotelyal karsinom grade 3 pT1 tanısı alan 169 hastadan mükülaris mukozaya tabakası görülmek üzere pT1a ve pT1b ayrımı yapılabilen 106 (%62.7) hasta çalışmaya alındı. Hastalar preoperatif fizik muayene, üriner USG ya da intravenöz pyelografi (IVP), gerektiğinde bilgisayarlı tomografi (BT) ya da sistoskopi ile değerlendirildi. Klinik ve patolojik evreleme 1997 yılındaki TNM sistemine göre, histolojik değerlendirme ise 1973 yılındaki "World Health Organization (WHO)" tanımlamalarına göre yapıldı. Mesanede mükülaris mukozaya tabakasının aşıldığı tümöral yayılım evre pT1b, bu tabakaya kadar olan tümöral uzanımlar ise pT1a olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaşları 36 ile 81 arasında değişmekte olup ortalama yaş 63.35 ± 11.4 yıl, ortalama takip süresi 45.6 (12-71) ay idi. 106 hastanın 60 (%56.6)'ı pT1a ve 46 (%43.4)'sı pT1b grubunda idi. Nüks görülen hasta sayısı pT1a ve pT1b gruplarında sırasıyla 23 (%38.3) ve 36 (%78.3) olarak saptandı. Evre pT1a grubunda 13 (%21.7) ve pT1b grubunda 22 (%47.8) hastada progresyon tespit edildi. İki grup arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Üç buçuk yıllık sağkalım oranları pT1a grubunda %98.3 ve pT1b grubunda %76.08 olarak saptandı. İki grup arasında tümör sayısı, büyüklük ve karsinoma in situ (CIS) gibi parametrelerin nüks ve progresyona olan etkileri de değerlendirildi. Sonuç olarak tümör sayısı ve tümör çapının gruplarda nüks ve progresyona anlamlı olarak etki etmediği tespit edildi (evre pT1a için $p = 0.500$ ve $p = 0.499$, evre pT1b için $p = 0.562$ ve $p = 0.582$). Bundan başka CIS parametresinin evre pT1a tümörlerde nüks ve progresyona etkisi anlamlı bulunurken ($p = 0.023$ ve $p = 0.009$) evre pT1b tümörlerde anlamlılık saptanmadı ($p = 0.640$ ve $p = 0.299$).

Sonuç: Evre pT1a ve pT1b yüksek grade'li ürotelyal karsinomlarda, invaziv biyolojik davranışlar nedeniyle agresif tedaviler daima göz önünde bulundurulmalıdır. Bu grupta özellikle pT1b tümörler çok yakından izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, nüks, progresyon, yüksek grade

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:29-35

Geliş Tarihi/Received: 24.02.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2004

Bu yayın 5-10 Ekim 2002 tarihleri arasında Antalya'da, 17. Ulusal Üroloji Kongresi'nde oral bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Fikret ERDEMİR
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji AD, 60100, TOKAT
fikreterdemir@myynet.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25

Abstract

Objective: Stage pT1 tumors constitute approximately 30% of superficial bladder cancers and they are generally high-grade. Controversy as to treatment and follow-up are still ongoing with regard to grade 3 pT1 tumors, a fact that has caused this tumor to occupy a special place in the spectrum of bladder tumors.

Material and Methods: Between January 1997 and December 2003, a total of 169 patients were treated with transurethral resection of bladder tumor (TUR-BT) and diagnosed as grade 3 pT1 tumors. 106 (62.7%) of these, whose tumors were classified as either pT1 or pT1b according to muscularis mucosa involvement, were enrolled in this study. All patients were evaluated by physical examination, urinary ultrasonography (USG) or intravenous urography (IVU), as well as with computed tomography (CT) or cystoscopy, if indicated. Clinical and pathological staging was done according to the 1997 TNM classification, and histological staging was performed according to WHO (World Health Organization, 1973) classification. Those tumors not manifesting invasion of the muscularis mucosa were accepted as pT1a, while involvement beyond muscularis mucosa was deemed pT1b.

Results: Mean age of the patients was 63.35 ± 11.4 (range: 36-81) years and the mean follow-up period was 45.6 (12-71) months. Of the 106 patients, 60 (56.6%) were placed in group pT1a and 46 (43.4%) were designated pT1b. Patients experiencing recurrence in the pT1a and pT1b groups were 23 (38.3%) and 36 (78.3%) respectively. Thirteen (21.7%) patients in pT1a and 22 (47.8%) patients in pT1b group showed progression. The difference between groups for these parameters was statistically significant ($p < 0.05$). The survival rates at the end of 3.5 years were found to be 98.3% and 76.08% for the pT1a and pT1b groups, respectively. The effects of tumor number, tumor size and carcinoma in situ (CIS) presence on recurrence and progression were evaluated within each group. As a result, it was determined that parameters such as tumor number and tumor size had no significant effect on the recurrence and progression rates of the groups ($p = 0.500$ and $p = 0.499$ for stage pT1a, respectively, and $p = 0.562$ and $p = 0.582$ for stage pT1b, respectively). Beyond these, the presence of CIS was indeed significant for recurrence and progression in the pT1a group ($p = 0.023$ versus $p = 0.009$, respectively), but not in group pT1b ($p = 0.640$ versus $p = 0.299$, respectively).

Conclusion: Due to the invasive nature of tumors in high-grade urothelial carcinoma, more aggressive treatment should be considered. Stage pT1 tumors especially should be subjected to close follow-up.

Key Words: Bladder neoplasms, recurrence, disease progression, lymphoma, high grade

Ürolojik kanserler içinde mesane kanseri, prevalans açısından prostat kanserinden sonra 2. sırada yer almaktadır ve genitoüriner sistem içinde ölüme neden olan en sık ikinci kanserdir.^{1,2} Tamı sırasında ürotelyal kanserlerin yaklaşık %65-70'i yüzeysel iken (\leq pT1), geri kalan %30-35'i ise

invaziv (\geq pT2) ya da metastatiktir (N+, M+). Mesanenin yüzeysel ürotelyal kanserlerinde 5 ve 10 yıllık sağkalımlar sırasıyla %90 ve %80 oranlarında bildirilmekle birlikte bu tümörlerin değişken biyolojik davranışlara sahip olduğu ve en önemli sorunun farklı çalışma serilerinde %30-90 oranında görülen yüksek lokal nüks olduğu bilinmektedir. Yine bu hastaların %15-20'si progresyon göstererek invaziv ya da metastatik hale gelmektedirler.^{3,4}

Ürotelyal mesane kanserleri içinde bulunan grade 3 pT1 tümörler ise yüzeysel mesane tümörleri arasında tedavi ve takipleri konusunda yıllardır süregelen tartışmalarla ayrı bir yere sahiptirler.⁵ Evre pT1 kanserler yüzeysel mesane kanserlerinin %30'unu oluştururlar ve burada orta dereceli risk grubunda sayılan grade 1-2 pT1 tümörler haricinde grade 3 pT1 tümörler %80 gibi bir orana sahiptirler ki bu da doğrudan yüksek risk grubu demektir. Yapılan klinik çalışmalar pT1 tümörler içinde; grade 3 pT1b grubunun grade 3 pT1a grubuna göre yaklaşık 3 kat daha fazla kanserden ölüm riski taşıdığını ortaya koymaktadır.⁵ Bundan dolayı pT1a ve pT1b grubu gibi bir ayırımın yapılmasının zorunlu olduğu bildirilmektedir.⁴

Bu çalışmanın amacı yüksek grade (grade 3)'li evre pT1a ve pT1b mesane karsinomlarındaki nüks ve progresyonu ve bunlara etki eden parametreleri değerlendirmektir.

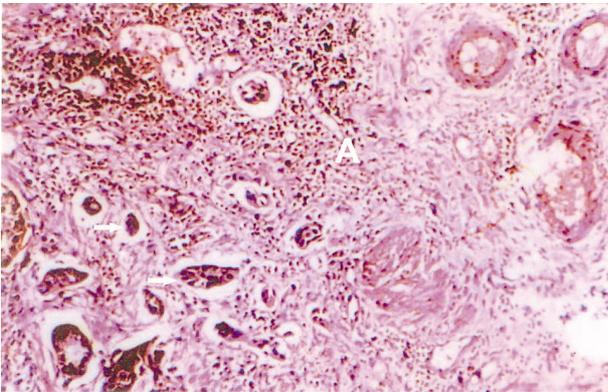
Gereç ve Yöntemler

Ocak 1997-Aralık 2003 tarihleri arasında kliniğimizde mesane tümörü ön tanısıyla transüretal

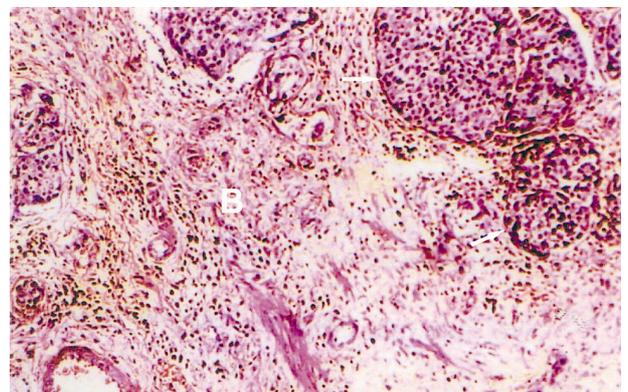
mesane tümör rezeksiyonu (TUR-MT) operasyonu uygulanan 169 hastadan yapılan histopatolojik değerlendirmeleri sonucu ürotelyal karsinom grade 3 evre pT1a ve pT1b tanısı konularak takipleri yapılan 106 hasta çalışmaya alındı.

Hastalar operasyon öncesi ayrıntılı anamnez, fizik muayene, üriner ultrasonografi (USG) ya da intravenöz pyelografi (İVP), gerektiğinde abdominal ya da pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) ve sistoskopi ile değerlendirildiler. Klinik ve patolojik evreleme 1997 yılında kabul edilen TNM sistemine göre yapılırken, histolojik değerlendirmede de Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 1973 yılındaki tanımlamaları esas alındı.⁶

Üroloji ve patoloji anabilim dallarından etik kurul ile olgulardan bilgilendirme onayı alındıktan sonra çalışmaya alınan hastaların histolojik preparatları arşivden çıkarılarak ışık mikroskopu altında yeniden evre pT1a (lamina propriada mükülaris mukoza tabakasına kadar olan tümör uzanımı) ve pT1b (lamina propriada mükülaris mukoza tabakasını aşan tümör yayılımı) olarak değerlendirilip ayrıldı (Resim 1, 2).⁵ Böylece mükülaris mukoza tabakasındaki tümör tutulumunun derecesine göre hastalar pT1a ve pT1b olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların tamamına 6 hafta süreyle haftada bir kez intravezikal "Bacillus Calmette Guerin (BCG)" tedavisi uygulandı. Çalışmada hastalarda görülen nüks ve progresyon oranları ile bunlara etki eden tümör sayısı, büyüklüğü ve karsinoma in situ (CIS) komponentlerinin



Resim 1. Ürotelyal karsinomda lamina propriada mikroinvazyon (HE x 125). (A: Lamina propria. Beyaz oklar: Mikroinvazyon alanları)



Resim 2. Ürotelyal karsinomda mükülaris mukozaya ulaşmış invazyon alanları (HE x 125). (B: Mükülaris mukoza. Beyaz oklar: İnvazyon alanları)

varlığı gibi parametrelerde pT1a ve pT1b grupları arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Hastalar takiplerde nüks yoksa postoperatif 1. yıl 3 ayda bir, daha sonraki 2 yıl boyunca 6 ayda bir ve ardından yılda bir olmak üzere sistoskopi ile takip edildiler. Takipler sırasında idrar sitolojisi ve gerektiğinde üriner USG ya da BT ile birlikte yılda bir kez İVP yapıldı. Takiplerde mesanenin kas tabakasına kadar olmayan tümör tutulumu nüks, kas tabakası tutulumu ya da bu tabakanın aşıldığı tümöral oluşumlar progresyon olarak değerlendirildi.

Verilerin değerlendirilmesi SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama \pm standart sapma gösterimi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkiler χ^2 testi ve t-test ile araştırıldı. Yanılma düzeyi olarak $\alpha=0.05$ seçildi.

Bulgular

Hastaların yaşları 36 ile 81 arasında değişmekte olup ortalama yaş 63.35 ± 11.4 (36-81) yıl olarak saptandı. Hastaların 77 (%72.6)'si erkek ve 29 (%27.4)'u kadındı. Erkek kadın oranı 2.66/1 olarak saptandı. Ortalama takip süresi 45.6 (12-71) ay olarak tespit edildi. Çalışmamızda değerlendirilen 106 hastanın 60 (%56.6)'ı pT1a ve 46 (%43.4)'sı pT1b grubunda idi. Takiplerde nüks görülen hasta sayısı pT1a ve pT1b gruplarında sırasıyla %38.3 (n= 23) ve %78.3 (n= 36) olarak saptandı. Evre pT1a grubunda 1. nüks patolojisi 17 (%73.9) hastada evre pT1 ve 6 (%26.1) hastada ise evre pTa idi. Benzer şekilde evre pT1b grubunda 1. nüks sonunda 29 (%80.6) hastanın patolojisi evre pT1 ve 7 (%19.4) hastanın patoloji sonucu da evre pTa olarak saptandı. Evre pT1a grubunda 13 (%21.7) ve pT1b grubunda 22 (%47.8) hastada progresyon görüldü. İki grup arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Ortalama 45.7 aylık takip sonunda pT1a evresinde sağkalım oranı %98.3 (n= 59) iken pT1b evresindeki hastalarda bu oran %76.08 (n= 35) olarak saptandı. Çalışmamızda takipler süresince 38 hastaya sık nüks (n= 3) (1 yılda 3'ten fazla) ve progresyon (n= 35) gibi nedenlerle radikal sistektomi operasyonu uygulandı. Sık nüks nede-

niyle radikal sistektomi yapılan 2 hasta pT1b ve 1 hastada pT1a grubunda idi. Patolojik değerlendirmeleri sonucu 3 (%7.9) hastada lenf nodu tutulumu tespit edildi. Radikal sistektomi sonrası tüm hastaların 2 (%5.3)'si pT1, 20 (%52.6)'si pT2, 13 (%34.2)'ü pT3 ve 3 (%7.9)'ü de pT4 evresinde idi. Bunun yanında tümör sayısı, büyüklüğü ve CIS varlığının nüks ve progresyona etkisi değerlendirildi. Buna göre tümör sayı ve büyüklüğünün evre pT1a ve pT1b gruplarında nüks ve progresyona anlamlı olarak etki etmedikleri buna karşın CIS varlığının nüks ve progresyona yalnızca pT1a grubunda anlamlı olarak etki ettiği saptandı (Tablo 1).

Ortalama takip süreleri yaklaşık 3.5 yıl olan hastalardan pT1a grubunda nüks ortalama 18.6 (3-42) ayda, pT1b grubunda ise ortalama 14.3 (3-37) ayda görüldü. Ancak nükse kadar geçen süre açısından iki grup arasında yapılan değerlendirmede anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tartışma

Yeni tanı konulan mesane kanserlerinin üçte ikisi yüzeysel tümörlerdir. İnvaziv olmayan bu tümörlerin de yaklaşık %60-70'i evre pTa ve %20-30'u pT1'dir.⁷ Mesane tümörlerinin doğal seyirleri tümör nüksü ve progresyonu gibi iki ayrı ancak birbiri ile ilişkili süreçle belirtilmektedir. Bunlardan metastazları da içeren progresyon daha büyük risk teşkil eder.⁸ Yüzeysel mesane tümörleri için prognostik faktörler, tümör evresi, grade'si, makroskopik tümör boyutu, nüks sayısı, vasküler invazyon, DNA plöidisi, hastanın yaşı, tümör multifokalitesi, CIS varlığı ve kemoterapiye olan cevabı olarak sıralanabilir. Bunlar içinde en önemli prognostik faktörlerin tümör evre ve grade'si olduğu bilinmektedir.^{8,9}

Genel olarak yüzeysel mesane kanserlerinin komplet rezeksiyona rağmen %33-70'inde nüks görüldüğü ve bunlar içinde de %15-25 oranında bir grubun progresyon gösterdiği bilinmektedir.¹⁰ Yüzeysel mesane tümörlerinde grade 1-2'ye sahip hastalarda nüks ve progresyon oranı grade 3 hastalara göre daha düşüktür.¹⁰ Çalışmamıza alınan toplam 106 grade 3 pT1 tümörlü hastada nüks ora-

Tablo 1. Evre pT1a ve pT1b gruplarında tümör sayısı, büyüklük ve karsinoma in situ varlığının nüks ve progresyona olan etkilerinin değerlendirilmesi.

Gruplar	Nüks var	Nüks yok	p	Progresyon var	Progresyon yok	p
Tümör sayısı (n= 106)						
pT1a (n= 60)						
Tek	4	8	$\chi^2= 0.123$	3	9	$\chi^2= 0.121$
Multiple	19	29	p= 0.500	10	38	p= 0.499
pT1b (n= 46)						
Tek	12	4	$\chi^2= 0.034$	7	9	$\chi^2= 0.012$
Multiple	24	6	p= 0.562	15	15	p= 0.582
Karsinoma in situ (n= 17)						
pT1a	7	1	$\chi^2= 5.410$	6	2	$\chi^2= 8.256$
			p= 0.023			p= 0.009
pT1b	7	2	$\chi^2= 0.640$	6	3	$\chi^2= 0.884$
			p= 0.640			p= 0.299
Tümör çapı (cm)						
pT1a	3.01 (0.5-6)	2.9 (0.5-5)	p= 0.707	3.2 (0.5-6)	3.14 (0.5-5)	p= 0.626
pT1b	3.1 (0.5-7)	2.8 (0.5-6.2)	p= 0.322	3.4 (1-7)	2.9 (0.5-6)	p= 0.374

nı %55.7 (59/106) ve progresyon oranı da %33.01 (35/106) olarak tespit edildi.

Mesane kanserlerinin evrelendirilmesinde değişiklik yapılmış olmakla birlikte, penetrasyonun derinliği ile evrenin ilerlemesi ve prognoz arasındaki güçlü korelasyon halen geçerliliğini korumaktadır.¹¹ Jewett ve Strong tarafından 1946 yılında geliştirilen ve Marshall tarafından modifiye edilen ilk evreleme sisteminde yüzeysel hastalık ile invaziv hastalık arasında ayırım yapılması önerilmiştir.^{11,12} Yüzeysel hastalık sınıflamasında mukozaya sınırlı tümörler (evre pTa) ve lamina propriaya penetre olmuş tümörler (evre pT1) olmak üzere iki alt grup yer almaktadır.^{5,11}

Genellikle kabul edilen bu sınıflamadan farklı olarak son 10 yıldır mesanenin ince, düz kas tabakasına sahip olduğu gösterilen lamina propria invazyonunun derecelendirilmesinin de önemi yapılan çalışmalarla anlamı ortaya konularak klinik açıdan uygulamaya girmiştir.¹³ Buna göre son 15 yıldır bilinen ve önce Macacus Rhesesus maymununda görülen, klasik kitaplarda bahsedilmeyen mesanenin mükölaris mukoza tabakasının tutulumunun nüks ve progresyon gelişiminde önemli olduğu belirtilmektedir.¹⁴ Buradan yola çıkarak submukozada seyrek kas liflerinin oluşturduğu mükölaris mukoza tabakası invazyon derinliği için sınır oluşturmaktadır denilebilir. Bu tabakaya

kadar olan tümör uzanımı T1a ve bu tabakanın aşıldığı tümör yayılımı T1b olarak adlandırılır.¹⁵ Evre pT1 tümörlerde incelenen patoloji materyalinde mükölaris mukoza tabakasının bulunup bulunmaması büyük önem taşır, çünkü mükölaris propria bulunmayan olgularda olduğundan daha düşük evreleme yapmaktan kaçınılmalıdır ve bu olgularda tümör tabanından yeniden örnek alınması önemle vurgulanmaktadır.¹⁶ Literatürde patoloji preparatlarının ancak %67-80'sinde bu tabakanın devamlılık gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda bu oran %63.3 olarak tespit edildi.^{17,18} Araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda bu ayırımın prognostik önemini kesin olarak ortaya koyduklarından TNM sisteminde değişiklik yapılmasının gerekli olduğunu belirtmektedirler.¹⁸

Evre ve grade ile ilgili olarak Cookson ve ark.nın 15 yıllık takipli yüzeysel mesane kanserli hasta serilerinde, yüksek grade (grade 3)'li evre T1 grubundaki hastaların ancak %30'unda lokal agresif tedaviye rağmen 3 yıl hastaliksız kaldıkları gözlenmiştir.¹⁹ Akyüz ve ark. evre pT1 tümörlerde invazyon derinliğinin prognostik değerini içeren çalışmalarında pT1a ve pT1b gruplarında nüks ve progresyon açısından anlamlı fark tespit etmediklerini belirtmektedirler.²⁰ Buna karşın bir başka çalışmada Akbal ve ark. 152 hastalık serilerinde pT1b grubunda nüks ve progresyon oranlarının

pT1a grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmektedirler.²¹ Benzer şekilde Hasui ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada ise 11 yıllık dönemde 164 mesane tümörlü hastadan lamina propria invazyonu olan 88 olgu değerlendirilerek pT1a ve pT1b alt gruplarına göre sınıflandırılmışlardır.²² Bu çalışmada T1a grubunda nüks oranı %31.7 (19/60) iken, T1b grubunda bu oran %64.2 (18/42) olup toplam nüks oranı ise %42.4 (37/88) olarak bildirilmektedir.²² Bizim çalışmamızda ortalama 3.5 yıllık takip süresince hastalısızlık oranı %44.34 (47/106) olarak saptandı. Yine çalışmamızda hastaların hepsinin almış oldukları intravezikal BCG tedavileri sonrası nüks oranları T1a ve T1b gruplarında sırasıyla %38.3 ve %78.3 olarak tespit edildi. Çalışma grubumuzda istatistiksel olarak da anlamlı bulunan bu fark literatürde T1 tümörlerin T1a ve T1b olmak üzere iki alt gruba ayrılıp değerlendirilmesi gerektiğini belirten araştırmacıların sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Tanı sırasında %60-70'i yüzeysel olan mesane kanserleri içinde, Ta grubunda takipler sırasında kas invazyonu saptanma oranı %0.2-6 iken, T1 tümörlerde bu oran %25-50 arasındadır.²³ T1 evresindeki hastaların 10 yıllık takiplerde %30 ile %50'sinin kaybedildiği bilinmektedir.²³ Progresyonu belirlediği bildirilen T evresi için esas yapı olarak lamina propria önemli bir konumdadır. Lamina propria tutulumu bir mesane kanserinin gösterebileceği ilk invazyon aşamasını oluşturmaktadır ve böylece tümör agresivitesini yansıtmaktadır.²⁴ WHO/ISUP (International Society of Urological Pathology, 1998) toplantısına kadar T1 ve Ta tümörler aynı grup içinde değerlendirilirken bu toplantı sonrası tümörler papiller ve invaziv olarak ayrılmış olup invaziv tümörlerde invazyon derinliğine göre lamina propria ve m. detrusor göz önüne alınarak iki gruba ayrılıp tartışılmıştır.²⁴ Lamina propria invazyonunun T1a ve T1b olarak kabul edildiği çalışmalarda T1b grubundaki tümörlerin T1a grubuna göre 3 kat daha fazla kanserden ölüm riskine sahip olduğu bildirilmektedir.^{6,24,25} Lamina propriada m. detrusor mukozaya kadar olan invazyonun nüks riskini 2 kat ve progresyon riskini de 8 kat arttırdığı belirtilmektedir.²²

Literatürde grade 3 pT1 tümörlerin yaklaşık üçte birinde postoperatif takipleri sonunda kas invazyonu görüldüğü belirtilmektedir.^{22,24,26} Hasui ve ark.nın çalışmalarında grade 3, evre pT1 mesane kanserli hastalarda; T1a ve T1b gruplarında progresyon oranları sırasıyla %6.7 (4/60) ve %53.5 (15/28) olarak bildirilmektedir.²² Smith ve ark.nın 299 yüzeysel mesane kanserli hasta serilerinde ise grade 3 pT1 hasta grubunda total progresyon oranı %60 olarak bildirilmektedir.²⁷ Çalışmamızda pT1a grubunda %21.7 (n= 13), pT1b grubunda ise %47.8 (n= 22) oranında ve toplamda %33.01 (35/106) oranında progresyon saptandı. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı olan bu sonuçlar yukarıdaki araştırmacıların sonuçlarına yakın olup çalışmalarda belirtilen %25-35 arasındaki oranlarla uyumludur.²⁸

Literatürde evre pT1 tümörlerin nüks ve progresyonuna etkisinde, mikro evrelemenin dışında tümör sayısı, büyüklüğü ve CIS komponentlerinin varlığı da araştırılmıştır. İki ayrı çalışmada Alonso-Rodriguez ve ark. ile Millan-Rodriguez ve ark. tümör sayısı, büyüklüğü ve CIS varlığının nüks ve progresyonu göstermede önemli faktörler olduklarını göstermişlerdir.^{29,30} Ancak bu iki çalışmada Ta, T1 ve T2 gibi farklı grupları içermektedir. Buna karşın Sözen ve ark. pT1a ve pT1b gruplarında benzer parametreleri ortaya koyarak yaptıkları çalışmalarında tümör sayısı, büyüklüklerinin nüks ve progresyona evre ve grade kadar anlamlı olarak etki etmediklerini saptamışlardır. Sözen ve ark. çalışmalarında CIS varlığını çalışma dışı bırakmışlardır.³¹ Smits ve ark. da pT1a ve pT1b gruplarında tümör sayısı ve büyüklüğünün nüks ve progresyonu öngörmeye anlamlı olmadığını tespit etmişlerdir.¹⁷ Buna karşın sırasıyla Smits ve ark. ile Hara ve ark. CIS varlığının pT1 tümörlerde mikro evreleme yapılması sonucunda pT1a ve pT1b gruplarında nüks ve progresyona anlamlı olarak etki ettiklerini belirtmektedirler.^{17,32} Çalışmamızda bizde tümör sayısı ve büyüklüğünün gruplarda nüks ve progresyona anlamlı olarak etki etmediğini, buna karşın CIS varlığının nüks ve progresyonda yalnızca pT1a grubunda anlamlı faktör olduğunu saptadık.

Yüzeysel mesane kanserlerinde grade 3 pT1 tümörler için tedavi seçimi konusu yıllardır tartışılmaktadır. İntravezikal kemoterapi, radyoterapi, radikal sistektomi tedavi seçeneklerinden biridir.³³ Bu konuyla ilgili olarak Stockle ve ark. erken sistektomi ile mükemmel sonuçlar aldıklarını bildirmektedirler.³³ Literatürde T1 mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi operasyonu geçirenlerde lenf nodu tutulumu oranı %0 ile %5 arasında olduğu belirtilmektedir.³⁴ Çalışmamızdaki 38 hastaya radikal sistektomi ameliyatı yapıldı. Hastalara sık nüks ve progresyonları nedeniyle bu operasyon uygulandı. Ancak çalışma grubumuzda 3 (%7.9) hasta haricinde diğerlerinin patoloji materyallerinde lenf nodu tutulumu saptanmadı.

Jordan ve ark. yüksek grade'e sahip tümörlerde sağkalım oranının düşük grade'li tümörlere oranla çok düşük olduğunu saptamışlardır (%93/%28).³⁵ Yine Jewett ve Strong tarafından yapılan sınıflamaya göre farklı serilerde pT1a grubunda 5 yıllık sağkalım %40-93 arasında değişirken, minimal invaziv yüksek grade'li (T1b) mesane tümörlerinde 5 yıllık sağkalım oranları %60-65 arasındadır.³⁶ Çalışmamızda ortalama 3.5 yıllık takipler sonucunda sağkalımlar T1a grubunda %98.3 (n= 59) ve T1b grubunda %76.08 (n= 35) olarak tespit edildi ve bu sonuçlar da literatürle uyumludur. Ancak yine de takip süresi arttıkça daha anlamlı sonuçların alınacağı da düşünülmektedir.

Mesane tümörleri için kan grubu antijenleri, tümör ilişkili antijenler, hücre adezyon molekülleri, tümör multifokalitesi, büyüklüğü, yaş, CIS varlığı ve onkogenler gibi pek çok prognostik faktör tanımlanmasına rağmen tümör evre ve grade'si arasındaki güçlü ilişki halen geçerliliğini korumaktadır.^{37,38} Lamina propria invazyonunun derecelendirilmesi ise 90'lı yılların başından beri kullanılan ve retrospektif çalışmalarla anlamı gösterilen bir uygulamadır.³⁹ Çalışmamızda da nüks ve progresyon oranlarının T1a ve T1b grupları arasında anlamlı olarak farklı olduğu ve literatürle paralellik gösterdiği tespit edildi. Bu sonuçlar, yaptıkları çalışmalarda T1 evresindeki mesane tümörlerinin T1a ve T1b olarak ayrılması gerektiğini bildiren araştırmacıların sonuçlarını destekler niteliktedir. Bunun yanı sıra yüksek grade pT1 tümörlerde

invaziv biyolojik davranışlar nedeniyle agresif tedaviler daima göz önünde bulundurulmalıdır ve özellikle pT1b tümörler çok yakından izlenmelidir.

Teşekkür

Çalışmamızdaki istatistiksel değerlendirmeler için İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı Uzmanı Dr. Giray Yan ile Gülhane Askeri Tıp Akademisi İstatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Yavuz Sanisoğlu'na teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Droller MJ. Bladder cancer: State of the art care. *Cancer J Clin* 1988;48(5):269-84.
2. Özer G, Altınel M, Koçak B, Torun C, Gönenç F. Düşük riskli yüzeysel mesane kanserlerinde operasyondan hemen sonra uygulanan tek doz Mitomisin-C instilasyonunun kısa dönem rekürrensler (tekrarlayan tümör) üzerine etkisi. *Türk Üroloji Dergisi* 2001;27(4):407-10.
3. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ. Superficial bladder cancer. Progression and recurrence. *J Urol* 1983; 130:1083-6.
4. Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, Donadio D, Florio A. Bacillus calmette-guerin in the treatment of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: Long term results. *J Urol* 1995;154:2054-8.
5. Holmang S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Johansson SL. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: A prospective cohort study. *J Urol* 1997;157:800-4.
6. Epstein J, Amin M, Reuter VR. World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms of the Urinary Bladder. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1435-48.
7. Ro JY, Starerkerl GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992;19:435-49.
8. Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA. Prognostic markers in bladder cancer. A contemporary review of the literature. *J Urol* 1998;160:645-66.
9. Sarı R, Kurtuluş F, Evirgen M, Ceylan O, İğdem AA, Çek M. Yüzeysel ürotelyal hücreli mesane kanserlerinin takibinde p53 ve KI-67 over ekspresyonlarının yeri. *Türk Üroloji Dergisi* 2002;28(1):25-32.
10. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 1999;49:8-31.
11. Jewett HJ, Strong GH. Infiltrating carcinoma of the bladder: Relation of depth of invasion and metastasis. *J Urol* 1946;55:366-72.
12. Marshall VF. The relation of the preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesical neoplasms. *J Urol* 1952;68:714-23.
13. Hasui Y, Suzimiya J, Marutsuka K, Sumiyoshi A, Hashida S, Ishikawa E. Comparative study of plasminogen activators in cancers and normal mucosa of human urinary bladder. *Cancer Res* 1989;49(4):1067-70.

14. Ham AW, Cormack DH. Histology. 8th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1979. p.779.
15. Holzbeierlein JM, Smith JA. Management of superficial Ta/T1/T1S bladder cancer. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, eds. Comprehensive textbook of genitourinary oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 1999. p.384-94.
16. Dixon JS, Gosling JA. Histology and fine structure of the muscularis mucosa of the human urinary bladder. *J Anat* 1983;136:265-71.
17. Smits G, Schaafsma E, Kimeney L, Caris C, Debruyne F, Witjes JA. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: Identification of subgroups with distinct risks of progression. *Urol* 1998;52(6):1009-13.
18. Anderstrom C, Johansson S, Nilsson S. The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumors. *J Urol* 1980;124:23-6.
19. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. *J Urol* 1997;158:62-7.
20. Akyüz M, Çaşkurlu T, Karaman MI, Sakız D, Dalkılıç A, Ergenekon E. Evre pT1 mesane kanserlerinde invazyon derinliğinin prognostik değeri. *Türk Üroloji Dergisi* 2002;28(1):16-9.
21. Akbal C, Sözen S, Ekici S, et al. pT1 transizyonel hücreli mesane tümörlerinde mikro evreleme. *Türk Üroloji Dergisi Kongre Özel Sayısı İzmir 2000*. p.51.
22. Hasui Y, Osada Y, Kitada S, Nishi S. Significance of invasion to the muscularis mucosa in the staging of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* 1994;43:782-6.
23. Lutzeyer W, Ruben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases. *J Urol* 1982;127:250-2.
24. Hermann G, Horn T, Steven K. The influence of the level of the lamina propria invasion and the prevalence of p53 nuclear accumulation of survival in stage T1 transitional cell bladder cancer. *J Urol* 1998;159:61-4.
25. Cheng L, Weaver AL, Neumann RM, Scherer BG, Bostwick DG. Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: A new proposal. *Cancer* 1999;86(6):1035-43.
26. Brake M, Loertzer H, Horsch R, Keller H. Recurrence and progression of stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder following intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2000;163(6):1697-701.
27. Smith G, Elton RA, Chisholm GD, Newsam JE, Hargreave TB. Superficial bladder cancer. Intravesical chemotherapy and tumor progression to muscle invasion of metastasis. *Br J Urol* 1986;58:659-63.
28. Youness M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosa in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1990;66:543-8.
29. Rodriguez-Alonso A, Pita-Fernandez S, Gonzales-Carrero J, Nogueira March JL. Multivariate analysis of survival, recurrence, progression and development of metastasis in T1 and T2a transitional cell bladder carcinoma. *Cancer* 2002;94(6):1677-84.
30. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodriguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164:680-4.
31. Sözen S, Akbal C, Sokmensüer C, Ekici S, Ozen H. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. Does it really differentiate two populations with different prognose (subcategory). *Urol Int* 2002;69(3):200-6.
32. Hara I, Miyake H, Takechi Y, Eto H, Gotoh A, Fujisawa M. Clinical outcome of conservative therapy for stage T1, Grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol* 2003;10:19-24.
33. Stockle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Ridmiller H, Hohenfellner R. Radical cystectomy-often too late. *Eur Urol* 1987;13:361-7.
34. Malkowicz SB, Nichols P, Lieskovsky G. The role of radical cystectomy in the bladder management of high grade superficial bladder cancer. *J Urol* 1990;144:641-5.
35. Jordan AM, Weingarten J, Murphy WM. Transitional cell neoplasms of the urinary bladder: Can biologic potential be predicted from histologic grading? *Cancer* 1987;60:2766-74.
36. Soloway MS. Overview of treatment of superficial bladder cancer. *Urology* 1985;26:18-27.
37. Ross JS, Rosario AD, Figge HL, Sheehan C, Fisher HA, Bui HX. E-cadherin expression in papillary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Human Pathology* 1995;26(9):940-4.
38. Fossa SD, Reitan JB, Ous S, Odegaard A, Loeb M. Prediction of tumour progression in superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 1985;11:1-5.
39. Angulo JC, Lopez JI, Grignon DJ. Muscularis mucosa differentiates two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer. *Urology* 1995;45:47-53.