

MESANE TRANSİZYONEL HÜCRELİ KARSİNOMUNDA PROGNOZU BELİRLEYEN PARAMETRELER

Ayşe ERSEV¹, Deniz ERSEV², Kahraman ONUR³, Nimet KARADAYI⁴,
Uğur KUYUMCUOĞLU⁵, Atif AKDAŞ⁶

Mesane karsinomları, biyolojik davranış ve klinik seyir açısından heterojen karaktere sahip bir tümör grubudur. Tümörün tedaviye yanıtını ve hastanın prognozunu belirleme özelliği gösterebilecek histopatolojik parametrelerin araştırıldığı bu retrospektif çalışmada, transizyonel hücreli karsinom tanısı almış ve ortalama olarak 19.1 ay izlenmiş olan 64 hastaya ait bulguların analizi yapılmıştır. Bulgular, tümör derecesi ve evresinin yüksek prediktif değeri olan parametreler olduğunu göstermiştir. Orta derecede diferansiye olarak kabul edilen transizyonel hücreli karsinomların farklı biyolojik potansiyele sahip tümörleri içerdiği gösterilmiştir. Bu grubun 2A ve 2B diye iki alt gruba ayrılarak incelenmesi önerilebilir. Evre Ta ve T1 tümörler de rekürrens ve prognoz yönünden incelendiğinde önemli farklılıklar içerdiği görülmektedir. Tümörün solid pateme sahip veya multifokal olması prognozu olumsuz etkileyen özelliklerdir. Skuamöz diferansiyasyon gösteren tümörlerin tedavisinde radyoterapi önemli oranda başarısız olmuştur.

THE PARAMETERS INDICATING PROGNOSIS IN THE TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER

Transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder is a heterogeneous tumor group in respect to biological behaviour and clinical outcome. This retrospective study was planned to investigate the histopathological parameters which can help to predict the prognosis of the patient. 64 patients whose tumor was diagnosed as TCC, with a mean follow-up of 19.1 months were included in the study. Our results indicate that tumor grade and stage are the most reliable parameters in predicting the prognosis. Intermediate grade tumors are in fact a heterogeneous group which deserves subdivision for better control of the tumor. Stage Ta and T1 tumors also bear important differences in recurrence and prognosis. Besides, tumor growth pattern, multifocality, presence of CIS and squamous differentiation of the tumor play a considerable role in the tumor response to therapy.

Mesane karsinomları tüm kanserler arasında %2'lik bir yer tutan ve değişken davranış biçimleriyle özellikle üroonkolojinin önde gelen araştırma konularından biridir (1,13,15,18,29). Gerek hücre popülasyonu gerekse biyolojik davranış ve klinik seyri açısından heterojen karaktere sahip mesane karsinomlarında patoloğa düşen görev, tümör tanısının yanısıra hastanın geleceğini belirleyebilecek parametreler konusunda aydınlatıcı bilgi vermektir.

Olguların ortalama %70-80'inde, tümör başlangıçta lamina propriada sınırlı durumda olmakla birlikte, %60-70 oranında rekürrens gelişmektedir (1,2,18). Rekürrens ve biyolojik davranışını değiştiren potansiyeli bu tümör grubunda yakın izlemi gerekli kılmaktadır. Tümörün agresif potansiyeli, evre ve derecesinin değişmesi, vasküler ve lenfatik invazyon yapması ile ortaya çıkmaktadır (23). Agresif nitelikteki hücrenin başlangıçtan beri heterojen bir hücre popülasyonunun içinde var olup olmadığı veya hücre fenotipinde sınırlı büyüme ve invazyon karakterinden sınırsız büyümeye geçiş şeklinde değişiklik olup olmadığı sorusu henüz çözüm bulmuş değildir. Patogenezi ne olursa olsun progresyon gösteren tümör hastanın ölümüne neden olabilmektedir. Araştırmacıların karşılaştığı en önemli problem malign potansiyeli ortaya çıkmadan ve tümör invaziv karakter kazanmadan bunu saptamak ve progresyonu önlemektir. Bu konu-

daki çabalar modern tekniklerin de uygulamaya katılmasıyla ileri derecede yoğunlaşmıştır. Bu çalışmada yüzeysel ve invaziv mesane transizyonel hücreli karsinom (THK)'larında tümörün tedaviye yanıtını ve hastanın prognozunu belirleme özelliği gösterebilecek histopatolojik parametrelerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamına 1986-1992 yılları arasında mesane tümörü tanısı ile izlenen toplam 102 hasta alınmıştır. Çalışmada, hastaların ilk tümörlerine ait doku örneklerinin bulunması ve en az 3 aylık izlemlerinin olması koşulu aranmıştır. Hastalara uygulanan protokol sistoskopi, sitolojik inceleme için irrigasyon sıvısı alınması, tümör rezeksiyonu ve normal görünen mukozanın örnek-lenmesini içermektedir. Hastalar bu protokolün uygulandığı düzenli kontrollerle izlenmiştir. Tüm biyopsi örnekleri hastaya uygulanan tedavi ve prognoz bilmeden yeniden değerlendirilmiştir.

İncelenen Histopatolojik Parametreler :

- Derece
- Evre
- Tümör Paterni
- Papiller
- Solid
- Mikst
- Tümör Odağı Sayısı
- Soliter
- Multifokal
- Skuamöz Diferansiyasyon (SD)

¹ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği Uzmanı

² Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Başasistanı

³ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Asistanı

⁴ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği Şefi

⁵ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Şefi, Doç.Dr.

⁶ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanı, Prof.Dr.

- Damar İnvazyonu
- Dokuda Mononükleer İnflamatuar Cevap (DMİC)
- HCG Yapımı
- Displazi / CIS Varlığı

Derecelendirmede Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sisteminin bir modifikasyonu olarak kabul edilebilecek Pauwells ve ark.(27) önerdiği sınıflandırma kullanılmıştır. Buna göre Grade 1 tümörler sıralanması artmış belirgin hücrel atipi göstermeyen transizyonel epitelden oluşmaktadır. Grade 2A tümörlerde polarite korunmuş olup hücrelerde hafif derecede şekil ve büyüklük farkları görülmektedir. Grade 2B tümörlerde ise belirgin şekil, büyüklük ve boyanma farklılıklarına ek olarak polarite de bozulmuştur. Grade 3 tümörlerin özelliği ileri derecede anaplazi göstermeleridir. Birden fazla derecenin olduğu tümörlerde esas olarak, en kötü diferansiyasyonu gösteren alanlar alınmıştır. Patolojik evrelendirme AJCC (1988) sınıflandırmasına göre yapılmıştır. DMİC, lenfositik infiltrasyonun yoğunluğuna göre "0-3" arası dört dereceye bölünmüştür. Lenfoid foliküllerin varlığı "3" olarak değerlendirilmiştir. Dokuda hCG yapımı poliklonal antikör kullanılarak, indirekt immunperoksidad yöntemi ile gösterilmiştir. Normal görünen mukozadan alınan biyopsi örnekleri displazi ve CIS yönünden incelenmiştir. Tümörün biyolojik davranışı rekürrens, progresyon ve izlem süresi sonunda hastanın durumu incelenerek değerlendirilmiştir. Hastanın son durumu dört grupta incelenmiştir: 1) Hayatta, tümörü yok. 2) Hayatta, tümörü var. 3) Kanser nedeniyle eksitus. 4) Başka nedenden eksitus. Rekürrensin değerlendirilmesinde, tümörün bir üst evre ve/veya derecede tekrarlaması (progresyon) ve ilk rekürrensine kadar geçen süre belirlenmiştir. Prognoza yönelik değerlendirmeler hastanın ilk tümörünün histopatolojik incelemesine dayanılarak yapılmıştır. Değerlendirmelerde farklı tedavi yöntemlerinin etkileri göz önüne alınmamıştır. İstatistiksel değerlendirme için "ki-kare" testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma kapsamındaki 102 hastadan alınan top-

lam 296 biyopsi örneğinde, THK olanların sayısı 158'dir. Yüziki hastadan 13'ü ilk tanısı başka bir merkezde konmuş, sonradan izlem ve tedavi için başvuran hastalardır. Tarafımızdan tanısı konulan (primer) 89 olgudan 82'si (% 92.1) THK tanısı almıştır. İki hastada skuamöz hücreli karsinom (%2.2), bir hastada prostatik THK(%1.1), bir hastada sarkom saptanmıştır. Üç olgunun tümörü ise sınıflandırmaya izin vermeyecek ölçüde indifferansiyedir (% 3.4). Papillom tanısı alan olgumuz yoktur. Primer THK olgularından izlemi olanların sayısı 64'tür.

THK'un görülme sıklığı 50-80 yaşları arasında artmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 64.2'dir. Erkek hasta sayısı 64, kadın hasta sayısı 18'dir. En kısa izlem 3 ay, en uzun izlem 54 ay olmak üzere ortalama izlem süresi 19.1 aydır.

THK'ların % 8.5'i Grade 1, % 26.8'i Grade 2A, % 24.4'ü Grade 2B, % 39'u Grade 3'tür (Tablo I). Bir olgunun ilk tümörü CIS'dur. Sekseniki olgunun % 1.2'si TIS, % 28.1'i Ta, % 51.2'si T1, % 18.3'ü T2, % 1.2'si T3b evresindedir. Primer olgularda farklı patern gösteren tümörlerin oranı, tümör odağının sayısı, SD, damar invazyonu ve DMİC oranları Tablo II'de gösterilmiştir.

Tümör Evresi

Tablo I'de görüldüğü gibi tümörün diferansiyasyonu azaldıkça invazyon derinliği artmaktadır (p=0.0001). Kas invazyonu yapmış ($\geq T2$) tümörlerin tümü az diferansiye (Grade 2B ve 3) tümörlerdir. Buna karşılık Grade 1 tümörlerin altısı (%85.7), Grade 2A tümörlerin de 14'ü (%63.6) intramukozaldır. İzlem sonunda tümörü olmayan olguların oranı Ta, T1 ve T2 tümörler için sırasıyla % 90, 68.5 ve 57.1'dir (p=0.0001). Rekürrens gösteren olguların oranı ise aynı sırayla, % 40, 48.5 ve 28.5'tur (Tablo III). Kas invazyonu olan yedi hastaya radikal sistektomi uygulanmıştır.

Tümör Derecesi

Grade 1 tümörü olan beş hastadan yalnızca birinde (%20) rekürrens olmuştur. Son kontrollerinde hastaların hiçbirinde tümör yoktur. Grade 2A grubunda altı hastada (%28.5) rekürrens olmuş, bir hasta kanserden ölmüştür. Diğer hastalarda son kontrolde tümör yoktur. Grade 2B grubunda rekürrens altı hastada (%42.8) saptanmıştır. Grade 3 tümürlü olgularda durum daha değişiktir. Ondört

Tablo I. THK Olgularının Derece ve Evrelere Göre Karşılaştırmalı Dağılımı

Derece	Evre												
	TIS		Ta		T1		T2		T3a		T3b		Toplam
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
1	0	0	6	7.3	1	1.2	0	0	0	0	0	0	7
2A	0	0	14	17.1	8	9.8	0	0	0	0	0	0	22
2B	0	0	2	2.4	15	18.3	3	3.7	0	0	0	0	20
3	0	0	1	1.2	18	21.9	12	14.7	0	0	1	1.2	32
CIS	1	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Toplam	1		23		42		15		0		1		82

Tablo II. Toplam 82 THK Olgusunun Çeşitli Parametrelere Göre Dağılımı

Özellik		Sayı	%
Patern	papiller	39	47.6
	solid	20	24.4
	mikst	23	28.0
Foküs	soliter	53	64.6
	multifokal	29	35.4
Skvamöz Diferans.	var	32	39.0
	yok	50	61.0
Damar İnvazyonu	var	13	15.9
	yok	69	74.6
Mononükleer İnflamatuar Cevap	0	24	29.3
	1	23	28.0
	2	29	35.4
	3	6	7.3

hastada (%60.8) rekürrens vardır. Kanserden ölenlerin oranı %26, son kontrolde tümör saptananların oranı %30.4'tür. Grade 2A ve 2B gruplarındaki olgular rekürrens, ilk rekürrens süresi, progresyon ve sonuç parametreleri açısından incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır (Tablo III).

Patern ve Tümör Odağı Sayısı

Genel olarak tümör paterni derece ve evre ile yakından ilişkilidir. Grade 1 tümörlerin %85.7'si papiller ve noninvazivdir. Solid patern içeren bir olguda lamina propria invazyonu görülmüştür. Grade 2A tümörler arasında solid veya mikst patern gösteren 3'ünden 2'si invazivdir. Grade 2B veya 3 tümörlerde solid veya mikst patern gösterenlerin oranı sırasıyla % 50 ve 87.5'tur. Tümör paterni, tek başına invazyon derinliği açısından değerlendirildiğinde, papiller yapıdaki tümörlerde mesane duvarı invazyonu görülme olasılığı düşüktür ($p=0.0001$). Solid tümöre sahip hastalarda rekürrens görülme oranı daha yüksek olduğu gibi ($p=0.0009$), ilk rekürrensin ortaya çıktığı tarihe kadar geçen süre de ortalama olarak kısalmaktadır ($p=0.0002$). Tümörün papiller yapıda oluşu ile prognozun iyi olması arasında paralellik vardır ($p=0.0001$).

İyi diferansiye (Grade 1 ve 2A) tümörlerin %75.9'u, non-invaziv tümörlerin % 82.6'sı soliterdir. Tümör derecesi yükseldikçe multifokal olma olasılığı artmaktadır. Grade 3 tümürlü olgularda mesane fazla tümör odağı olanların oranı %46.9'dur. Multifokal tümörlerde yüksek rekürrens oranı ($p=0.0003$) ve kötü prognoz ($p<0.02$) olduğu saptanmıştır.

DMİC ve Damar İnvazyonu

İyi diferansiye tümörlerde lenfositik cevap yoğunluğu minimaldir. Yoğun cevap az diferansiye tümörlerde görülmektedir. Dokuda tümöre karşı

Tablo III. Rekürrens Gösteren Olgularda Evre ve Tümör Derecesinin Etkisi

EVRE	DERECE	n	Rek.Var	Rekürrens'te Evre				
				Ta	T1	T2	T3b	
TIS	1	CIS	1	1	0	0	0	
Ta	20	1	4	1	0	0	0	
		2A	13	5	0	0	0	
		2B	2	1	0	0	0	
		3	1	1	0	1	0	
		Toplam		8	7	0	1	0
T1	35	1	1	0	0	0	0	
		2A	8	1	0	1	0	0
		2B	11	5	0	3	2	0
		3	15	11	0	6	4	1
		Toplam		17	0	10	6	1
T2	7	1	0	0	0	0	0	
		2A	0	0	0	0	0	0
		2B	1	0	0	0	0	0
		3	6	2	0	0	2	0
		Toplam		2	0	0	2	0
T3b	1	3	1	0	0	0	0	

izlenen mononükleer cevabın yoğun olduğu olgularda rekürrens ve progresyon oranları yüksek bulunmuştur (Tablo IV). Bulguların istatistiksel analizi yapıldığında yalnızca DMİC derecesi 0 olanlarla 3 olanlar arasındaki prognostik farkın anlamlı olduğu görülmüştür (p=0.0001).

Tablo IV. Dokuda Mononükleer İnflamatuvar Cevap ile Rekürrens ve Progresyon Sıklığı Arasındaki İlişki

DMİC	Rek. Sayısı	%	Progresyon	%	
0	n:21	8	38.0	3	37.5
1	n:15	7	41.1	2	28.5
2	n:22	10	45.4	3	30.0
3	n:6	3	50.0	2	66.6
Toplam (n:64)					

İzlemi olan 64 primer olgudan dokuzunda (%14) damar invazyonu saptanmıştır. Yine bu 64 hastanın dokuzunda da tümör invaziv olup, dördünde kas tabakasındadır. Sekiz hastada tümör Grade 3, bir hastada ise Grade 2B'dir. Rekürrens beş hastada görülmüştür. Bir hastada kemik metastazi saptanmıştır.

Skvamöz Diferansiyasyon

THK'larda skuamöz diferansiyasyon primer tümörlerin 32'sinde (% 39) izlenmektedir. SD gösteren tümürlü olgularda rekürrens ve progresyon oranları sırasıyla % 56 ve % 50 olarak bulunmuştur. Genellikle az diferansiye ve invaziv tümörlerde görülen bu fenotipik özellik, hastaya radyoterapi uygulanması durumunda, kötü prognozun habercisidir. SD'ü olan ve radyoterapi verilmiş 7 hastadan üçü (%42.9) kanserden ölmüştür; üç hastada ise son kontrolde tümör vardır.

HCG Yapımı

HCG yapımını saptamak amacıyla 67 hastaya ait toplam 82 tümör örneğine uygulanan immüno-peroksidaz yöntemi ile, 18 tümörde pozitiflik saptanmıştır. Bu tümörlerin 15'i Grade 3, biri Grade 2B, ikisi ise indiferansiye karsinomdur. Tümör hücrelerinde hCG yapımı görülen primer olgulardan izlemi olanların sayısı 11'dir. Radyoterapi uygulanan sekiz hastadan altısında son kontrolde tümör sap-

tanırken, bir hasta tümör nedeniyle ölmüştür. Tedaviden bağımsız olarak değerlendirildiğinde, rekürrens oranı hCG pozitif grupta %54.5, hCG negatif grupta %66.6'dır. Son kontrolde tümörü olan veya tümörden ölenlerin oranı, ilk grupta %72.7, ikinci grupta ise %66.6 olarak belirlenmiştir.

Prognostik Faktör Olarak Rekürrens

Tümör derecesi bağımsız bir faktör olarak rekürrens ve progresyon ile doğrudan ilişkilidir. İyi diferansiye Grade 1 ve 2A tümörlerde rekürrens gösteren olguların oranı % 20 ve 28.5 arasında iken bu oran Grade 3 tümörlerde %60.8'e yükselmektedir. Buna paralel olarak progresyon az diferansiye tümörlerin %43'ünde saptanmıştır. Tablo III ve V, rekürrens ve prognozla tümör evresi arasındaki bağlantıyı ve tümör derecesinin etkisini göstermektedir. Evre Ta grubundan olup progresyon gösteren (kas invazyonu) tek tümör başlangıçtan itibaren yüksek dereceli bir tümördür. Ta ve T1 tümörleri arasında biyolojik davranışları açısından anlamlı farklılık vardır (p<0.05). T1 tümörlerde rekürrens ve progresyon oranları sırasıyla % 48.5 ve 41.1, Ta tümörlerde ise bu oranlar sırasıyla %40 ve 12.5'tir. Her iki grupta da progresyon gösteren tümörler az diferansiye (Grade 2B ve 3) tümörlerdir. Rekürrens gösteren olgular arasında son kontrolde tümörü olanların oranı %32.1, tümör nedeniyle ölenlerin oranı ise %17.8'dir. Rekürrensi olmayan olgularda tümörden ölüm oranı %5'tir. Tümörde progresyon olması olguların %62.5'inde kötü prognozla sonuçlanmaktadır (Tablo VI).

Displazi ve CIS

Altmışdört hastadan yedisinde (%10.9) normal görünen mukozadan alınan örneklerde CIS, altısında (%9.3) farklı şiddette displastik değişiklikler görülmüştür. CIS, olguların tümünde az diferansiye invaziv tümöre eşlik etmektedir. Az diferansiye tümörle birlikte mesanede farklı alanda CIS saptanan olgularda rekürrens oranı %100'e yükselmektedir. Progresyon oranı bu grupta %57.1'dir.

TARTIŞMA

Bu çalışma, yakın literatürdeki bilgilere paralel olarak mesane THK'unun değişken biyolojik potansiyele sahip bir hastalık olduğunu gösteren pek çok kanıt içermektedir (4,13,15,18). Rekürrens ve progresyon riski yanısıra, THK yaşamı tehdit eden bir

Tablo V. Tümör Evresi İle Rekürrens ve Sonuç İlişkisi

EVRE	n	Rekürrens (%)		Rek.Süresi		İzlem			
				≤6ay	≤3ay	Tm.Yok	Tm.Var	Ex(Tm)	Ex(diğer)
TIS	1	1	100.0	1	0	1	0	0	0
Ta	20	8	40.0	2	1	18	0	2	0
T1	35	17	42.8	13	9	24	8	2	1
T2	7	2	60.8	0	0	4	1	2	0
T3a	0	0		0	0	0	0	0	0
T3b	1	0		0	0	1	0	0	0

Tablo VI. Tümör Rekürrensini Prognoz Üzerindeki Etkisi

Sonuç	Rek. var		Rek. yok		Progresyon n=8
	n=28	%	n=36	%	
Tm.yok	13	46.4	34	94.4	2
Tm.var	9	32.2	0		3
Ex.tm.	5	17.8	2	5.6	2
Ex.diğer	1	3.6	0		1

hastalık durumuna da gelebilmektedir. En önemli sorun hangi tümörün yaşamı tehdit eder hale geleceğini belirleyebilmek ve hastaya yaklaşımı başlangıçtan itibaren bu yönde düzenleyebilmektir.

Mesane karsinomu olan hastalarda prognozu belirleyecek parametrelerin belirlenmesi ileri teknikle dayalı yeni yöntemleri de içermektedir (6,7,9,17). Ancak prognoz ve sağkalım ile ilgili tüm çalışmalar bağımsız bir faktör olarak tümör derecesinin üzerinde önemle durmaktadır (1,2,13,15,18). Derece, tüm tümör örneklerinde, örneğin boyutlarına ve kas dokusu varlığına bakılmaksızın, değerlendirilebildiğinden temel faktör olarak ele alınmalıdır. Bu çalışma tümör derecesinin prognoz üzerindeki etkisi ile ilgili önceki çalışmaları desteklemektedir (2,13,15). İyi diferansiye THK'ların hiçbirinde progresyon görülmezken az diferansiye (Grade 3) tümörlerde progresyon oranı %42.8 olarak bulunmuştur. Tümör derecesi diğer parametrelerden bağımsız olarak rekürrens ve progresyonu doğrudan etkilemektedir.

Farklı merkezlerde yapılan çalışmaları tümör derecesi yönünden karşılaştırmada güçlükler ortaya çıkmaktadır. Kimi patologlar Grade 1 lezyonu hiçbir atipi bulgusu olmadan yalnızca sıralanması artmış ürotelyum olarak ele alırken (16), Mostofi "malignite tanımı ile uyumlu minimal selüler anaplazi gösteren tümörler" olarak tanımlamıştır (21). Pauwells ve ark. iyi ve orta derecede diferansiye tümörler arasındaki histolojik ayırımın tanımlamasını ayrıntılı olarak yapmışlar ve bu ayırımı tümörlerin klinik davranışı ile karşılaştırmışlardır (27). Bizim de çalışmamızda temel aldığımız bu derecelendirme sistemi farklı davranış gösteren tümörleri içeren orta dereceyi (Grade 2) iki alt gruba ayırarak incelemektedir. Çalışmamızda Grade 1 ve 2A tümörler arasında invazyon, rekürrens ve progresyon yönünden kayda değer bir fark olmadığı, buna karşılık Grade 2B tümörlerin agresif biyolojik davranışa sahip olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular Mostofi'nin mesane karsinomlarında temel olarak iki ana grup bulunduğu (Grade 1 ve 3) düşüncesini haklı çıkarmaktadır (22). Orta grup gerek histolojik gerek klinik açıdan ikiye bölünebilir: Grade 2A, Grade 1'e benzer; Grade 2B ise Grade 3 gibi davranmaktadır. Yüzeysel mesane karsinomlarının iki ana başlık altında incelenmesinin izlem ve tedavi açısından pratik önemi vardır (27). Soliter, non-infiltratif ve iyi diferansiye (Grade 1 ve 2A) tümörlerde sadece rezeksiyon yeterli olmakta, izlem araları da uzatılabilmektedir. İntrakaviter kemoterapi

ise ileri derecede atipi gösteren Grade 2B ve 3 tümörlere uygulanmaktadır. Ancak histopatolojik derecelendirme yapılırken kriterlerin daha objektif ve ayrıntılı belirlenmesi standardizasyonun sağlanmasına yardımcı olabilir. Bu nedenle, Pauwells ve ark.'nın önerdiği sistem aynı şekilde kullanılabilir gibi DSÖ sistemindeki Grade 1 bu çalışmadaki 1 ve 2A tümörleri, Grade 2 ise 2B tümörleri içine alacak şekilde yorumlanabilir. Grade 2A ve 2B tümörler arasında kromozom sayısı açısından da farklılık vardır. DNA sayısal analizinin yapıldığı bir çalışmada Grade 1 tümörlerin %82 oranında diploid olduğu gösterilmiştir (28).

Tümör evresi prognozu belirleyen en önemli kriterlerden biridir. Tümör diferansiyasyonu ile invazyon potansiyeli arasında güçlü bir korelasyon olduğu, özellikle kas invazyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15,18). Çalışmamızın sonuçları tümör evresi ile rekürrens oranı ve progresyon eğilimi arasındaki bağlantıyı vurgulamaktadır. Rekürrens ve progresyon diğer parametrelerden ayrı olarak ele alındığında, hastalığın hastanın aleyhine olan seyrinin göstergesidirler. Yüzeysel mesane karsinomu terimi, lamina propria'dan ileri invazyon yapmamış tümörler için kullanılan, klinik ağırlıklı bir terimdir. Amaç cerrahi rezeksiyon ve/veya topikal tedaviden yarar görece bir hasta grubunu bütün olarak ele almaktır (1,25). Ancak gerek tümör derecesi açısından geniş bir yelpazeyi içerdiği gerekse intramukozal ve invaziv tümörler arasında biyolojik davranış farklılıkları bulunduğundan, son yıllarda çeşitli araştırmalar bu grubu klinik olarak da ikiye ayırmayı amaçlamaktadır (2,18,31,32). Tümörleri lamina propria invazyonu gösteren hastalar, tümörleri intramukozal olan hastalara oranla daha yüksek progresyon riski taşımaktadırlar. Serimizde Ta olup progresyon gösteren ve kas invazyonu yapan tek tümör başlangıçtan itibaren az diferansiye (Grade 3) bir tümördür. Bu olgu dışında Ta grubunda aynı evrede tekrarlayan tümörlerin oranı %87.5 iken, bu oran T1 grubunda % 58.8'e düşmüştür. Abel ve ark. üç yıllık izlem süresince Ta tümörlerin hiçbirinde kas invazyonu olmazken T1 tümörlerden %46'sında kas invazyonu görüldüğünü bildirmişlerdir (2). DNA analizleri aneuploid tümörlerin yüksek oranda progresyon gösterdiğini işaret etmektedir (37). Soloway ve ark. THK tanısı almış hastaları özellikle tümör progresyonu açısından risk gruplarına ayırırken Grade 1 Ta tümörleri düşük risk grubuna, T1 tümörleri ise,

hangi derecede olursa olsun, yüksek risk grubuna almışlardır(33). Pauwells ve ark. tümör progresyon oranını Ta tümörlerde %6, T1 tümörlerde ise %30 olarak bulmuşlardır (27). Bu sonuçlardan farklı olarak Ta ve T1 tümörler arasında anlamlı sayılabilecek davranış farkı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (10,26). Çalışmamızda primer tümörler arasında T2 grubunda rekürrens oranının düşük bulunması invaziv tümörde radikal sistektomi uygulamasına bağlı olarak bu hastalarda izlem süresinin kısa oluşuna ve tümöre bağlı ölüm oranının yüksek oluşuna bağlanabilir.

Evre ve derecenin yanısıra tümörün bir üst evre veya derecede tekrarlaması primer tümörün multifokal olması ile ilişkilidir. Progresyon oranı soliter tümörler için %18, multifokal tümörler için %43 olarak bulunmuştur (18). Soloway ve ark. iyi diferansiye noninvaziv tümörleri soliter veya multifokal oluşuna bakmaksızın düşük risk grubuna almaktadır (33). Potansiyel risk faktörlerinin çok değişkenli analizlerle incelendiği retrospektif bir çalışmada tümörün multifokal oluşu sağkalım süresini önemli ölçüde kısaltan bir faktör olarak bulunmuştur (10). İzlem politikalarının saptanması amacıyla yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre hastanın tümörsüz geçirdiği süre üzerindeki etkili parametre tümörün başlangıçta soliter veya multifokal oluşudur; multifokal tümörlerin daha kısa sürede tekrarladığı gösterilmiştir (26). İyi diferansiye ve noninvaziv tümörlerin çoğunlukla soliter olduğu gözönüne alındığında multisentrisitenin risk faktörü oluşu daha kolay anlaşılır. Bulgularımız sonuç açısından primer tümörün multifokal oluşunun hastanın aleyhine bir faktör olduğunu göstermektedir.

Tümörün büyüme paterni diferansiyasyon ve invazyon ile yakından ilişkilidir. İyi diferansiye tümörlerin büyük bölümü papillerdir. Buna karşılık Grade 3 tümörlerin % 60-70'i solid patern göstermektedir (13,15). İnvaziv tümörler arasında solid veya mikst paterni olanlar çoğunluğu oluştururlar. Çalışmamızda rekürrens ve progresyon oranlarının papiller komponenti olmayan veya az olan tümörlü olgularda daha yüksek bulunması büyüme paterninin derece ve evreye bağımlı prognostik bir parametre olduğundanır. THK'da damar invazyonu oranı, mesane duvarı invazyonuna bağlı olarak artış göstermektedir (1). Dolayısıyla vasküler invazyon da tümörün evresine bağımlı bir parametre olarak ele alınmalıdır. Tümörün damar invazyonu yapması ile hastada metastaz görülmesi ve kötü prognoz arasında bir ilişki dikkati çekmemiştir. Damar invazyonu prediktif değeri henüz kesinlik kazanmamış parametreler arasında yer almaktadır(25).

İyi diferansiye tümörlerde dokuda mononükleer inflamatuvar cevabın minimal olduğu, invaziv tümörlerde bu cevabın yoğunluğunun arttığı görülmüştür. Kimi araştırmacılar inflamatuvar cevap yokluğunu önemli bir risk faktörü olarak ele alırken (10), bulgularımız mononükleer inflamatuvar cevabın yoğun olduğu olgularda rekürrens ve progresyon oranının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durumda lenfositik cevap organizmanın in-

vazyon yapan tümöre karşı etkisiz kalan bir savunma mekanizması olarak değerlendirilebilir.

Tümörü olan mesanede normal görünen alanlardan alınan biyopsilerde ağır displazi veya CIS saptanmasının prediktif değeri gösterilmiştir(24,34). Çalışmamızda prekanseröz değişiklikler gösteren hastalar daha yüksek rekürrens riski taşımaktadır. Normal mukozanın örneklenmesi papiller iyi diferansiye tümörü olan hastalarda özellikle önem kazanmıştır. Bu hasta grubunda rezeksiyon yeterli tedavi olabilecek iken tümörle birlikte prekanseröz lezyonların bulunması, hastaları yüksek risk grubuna soktuğundan ek olarak intrakaviter kemoterapi verilmesini gerektirmektedir. İnvaziv tümörde ise bu bulgu hastayı radikal sistektomi adayı yapmaktadır (34). Karsinogenlerin yaygın etkisine bağlı olarak ürotelyumda birden fazla preneoplastik veya neoplastik odak olabileceği gözönünde tutulduğunda tekrarlayan tümörün doğrudan önceki lezyondan değil, çevredeki atipik non-papiller ürotelyumdan oluştuğu görüşü (4) kabul edilebilir. Tümörü olan bir hastamızdan alınan biyopsi örneklerinde mukozada farklı kademelerde atipik değişiklikler görülmesi bu teoriyi desteklemektedir.

THK hücrelerinde hCG sentezi seyrek bir bulgu değildir ve dokuda immunhistokimya ile gösterilmiştir (8,30,35,36). Ektopik hCG yapımı yalnızca yüksek dereceli tümörlerde saptanmıştır. Bu çalışmada da hCG pozitif hücreler az diferansiye Grade 2B ve 3 tümörlerde ve indiferansiye karsinomlarda gösterilmiştir. Grade 1 ve Grade 2A tümörlerin hiçbirinde pozitiflik saptanmaması hCG yapımının artan atipi ve tümör dediferansiyasyonu ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Ektopik hCG yapımının mekanizması tartışmalıdır. Çeşitli teoriler arasında en yaygın kabul göreni "de-represyon teorisi"dir (14,35). Buna göre tüm hücrelerin nukleuslarında aynı genetik bilgi kodlanmıştır ancak bilgilerin çoğu hücre diferansiyasyonu ilerledikçe baskılanmıştır. Neoplastik transformasyon sürecinde baskılanmış genlerin bazıları aktive olarak peptid sentezine ve hormon oluşturmaya başlayabilmektedir. HCG büyük ölçüde diferansiyasyonu düşük tümörlerce sentez edildiğinden bu teori kabul edilebilir niteliktedir. HCG salgılayan tümörlü olgularda serum hCG düzeylerinin çoğunlukla normal sınırlarda olması ve endokrin bulgu görülmemesi bu teori ile açıklanabilir (35). Tümör hücresi tarafından sentez edilen peptidler ya az miktarda kana geçmekte ya da moleküler yapısı normal hormondan farklı olduğu için kısa sürede yıkıma uğramaktadır. THK'da hCG'nin tek başına serum düzeylerinin saptanmasının tümör belirleyicisi olarak değeri olmadığı gösterilmiştir (3,11,30). Grade 3 THK olgularının % 40-42'sinde dokuda hCG yapımı gösterilirken, bu oran serumda %7-15 düzeyindedir.

İnvaziv THK'da hCG varlığının tümörün radyorezistan oluşunun güçlü bir göstergesi olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir (19). HCG pozitifliği saptanan olguların %76'sının radyoterapiden yarar görmediği, bu bulgu skuamöz diferansiyasyon ile birleştiğinde radyoterapinin etkisiz kaldığı olguların oranının %96'ya yükseldiği

gösterilmiştir. Jacobsen ve ark. bu sonuçlardan farklı olarak hCG pozitifliğinin radyoterapiye yanıt ve hasta sağkalımı açısından hiçbir prediktif değeri olmadığını, DNA sayısal analizi ve S fazındaki nükleus sayısı ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (12). Çalışmamızda hCG pozitifliğinin hastanın radyoterapiden yarar görüp görmeyeceğini belirleyecek bir parametre olmadığı sonucuna varılmıştır. Tümör hücrelerinde hCG yapımı ile rekürrens ve prognoz arasında tümör derecesinden bağımsız bir ilişki de gözlenmemiştir.

İnvaziv mesane THK'u olgularında radyoterapiden yarar gören hastalarda beş yıllık sağkalım oranı %58, radyoterapinin etkisiz olduğu olgularda ise %21'dir (29). Işınlamaya olumlu yanıt verecek tümörlerin ayırdedilebilmesi sağkalım oranını artırabilir ancak bu konuda henüz pek bir ilerleme kaydedilmemiştir. İnvaziv THK'da skuamöz diferansiyasyon saptanan olguların %78'inde radyoterapi başarısız olmuştur (20). SD, inflamasyon veya nekroz gibi sekonder faktörlerden bağımsız, tümör fenotipinin bir ifadesi olarak radyoterapiye cevabı olumsuz etkilemektedir. İntravezikal BCG uygulamasından sonra mesanede skuamöz hücreli karsinom geliştiği bildirilmiştir (5). Çalışmamızdaki bulgulara göre, SD tümör diferansiyasyonu ve invazyonu ile yakından ilişkilidir. Tümörün bu yönde diferansiyasyon göstermesi, rekürrens riskini artırmakta ve radyoterapi uygulanan hastalarda tedavinin başarı şansı ile sağkalım oranını azaltmaktadır. Bu bulgular THK'ların histopatolojik incelemesinde SD varlığına dikkat edilmesi ve üroloğun uyarılması gereğine işaret etmektedir.

Sonuçlar, incelenen histopatolojik parametreler arasında özellikle derece ve evrenin hastanın geleceğini belirlemede büyük önem taşıdığını bir kez daha ortaya koymaktadır. Bunların yanısıra tümör paterni, tümörün soliter veya multifokal oluşu, çevre mukozada CIS varlığı ve tümörün skuamöz diferansiyasyon göstermesi prognozu belirleme açısından önemli rol oynadıklarından, etkin tedavi yönteminin seçilmesinde gözönüne alınması gereken özelliklerdir.

KAYNAKLAR

1. Abel PD. Prognostic indices in transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol.* 62:103-109,1988.
2. Abel PD, Hall RR, Williams G. Should pT1 transitional cell cancers of the bladder still be classified as superficial? *Br J Urol.* 62:235-239,1988.
3. Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP, Ross GT. Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Ann In Med.* 78:39-45,1973.
4. Brawn PN. The relationship between non-invasive papillary lesions and invasive bladder carcinoma. *Cancer.* 54:620-623,1984.
5. Brenner DW, Yore LM, Schellhammer PF. Squamous cell carcinoma of the bladder after successful intravesical therapy with Bacillus Calmette-Guerin. *Urology.* 34(2):93-95,1989.
6. Chin JL, Huben RP, Nava E, Rustum YM, Greco JM, Pontes JE, Frankfurt OS. Flow cytometric analysis of DNA content in human bladder tumors and irrigation fluids. *Cancer.* 56:1677-1681,1985.
7. De Sanctis PN, Concepcion NB, Tannenbaum M, Olsson C. Quantitative morphometry measurements of

transitional cell bladder cancer nuclei as indicator of tumor aggression. *Urology.* 29(3):322-324,1987.

8. Ersev A, Ersev D, Şimşek F, Taga Y, Küllü S, Akdaş A. Ectopic production human chorionic gonadotropin in transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 18:227-230,1990.

9. Farsund T, Hoestmark JG, Laerum OD. Relation between flow cytometric DNA distribution and pathology in human bladder cancer. A report on 69 cases. *Cancer.* 54:1771-1777,1984.

10. Flamm J, Havelec L. Factors affecting survival in primary superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 17:113-118,1990.

11. Hattori M, Fukase M, Matsukura S, Imura H. Ectopic production of human gonadotropin in malignant tumors. *Cancer.* 42:2328-2333,1978.

12. Jacobsen AB, Nesland JM, Fosså SD, Pettersen EO. Human chorionic gonadotropin, neuron specific enolase and deoxyribonucleic acid flow cytometry in patients with high grade bladder carcinoma. *J Urol.* 143:706-9, 1990.

13. Jordan AM, Weingarten J, Murphy WM. Transitional Cell Neoplasms of the urinary bladder. Can biologic potential be predicted from histologic grading? *Cancer.* 60:2766-74,1987.

14. Kawamura J, Machida S, Yoshida O, Oseko F, Imura H, Hattori M. Bladder carcinoma associated with ectopic production of gonadotropin. *Cancer.* 42:2773-80,1978.

15. Kern WH. The grade and pathologic stage of bladder cancer. *Cancer.* 53:1185-1189,1984.

16. Koss LG. Tumors of the urinary bladder. In: Atlas of Tumor Pathology. Second Series Fascicle 11, pp:20-43, Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1975.

17. Lipponen PK, Collan Y, Eskelinen MJ, Pesonen E, Sotarauta M. Morphometry in human transitional cell bladder cancer. Nuclear area and standard deviation of nuclear area - Relation to tumor grade (WHO) and prognosis. *Eur Urol.* 17:155-160,1990.

18. Lutzeyer W, Rübgen H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases. *J Urol.* 127:250-252,1982.

19. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, Oliver RTD, Baithun SI. Human chorionic gonadotropin expression and histological findings as predictors of response to radiotherapy in carcinoma of the bladder. *Virchow's Archiv A Pathol Anat.* 414:273-277,1989.

20. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, Blandy JP, Baithun SI. Clinical importance of squamous cell metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol.* 42:250-253,1989.

21. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumors. Geneva, WHO, 1973.

22. Mostofi FK. Pathology of malignant tumors of the urinary bladder. In: Biology and Clinical Management of Bladder Cancer. EH Cooper, RE Williams (Eds.) 1975, Oxford, Blackwell, chapter 4, pp:87-110.

23. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Pathology of tumors of the urinary tract. In: Diagnosis and Management of Genito-Urinary Cancer. Skinner DG, Lieskovsky G (Eds.) Philadelphia, Saunders, pp:83-117,1988.

24. Murphy WM, Nagy GK, Rao MK, Soloway MS, Parija GC, Cox CE, Friedell GH. "Normal" epithelium in patients with bladder cancer. A Preliminary report from the National Bladder Cancer Collaborative Group A. *Cancer.* 44:1050-1058,1979.

25. Murphy WM. Diseases of the Urinary Bladder, Urethra, Ureters, and Renal Pelves. In: WM Murphy (Ed.) Urological Pathology. Philadelphia, Saunders, 1989, pp:34-146.

26. Parmar MKB, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA. Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: Report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol.* 142:284-288,1989.
27. Pauwels RPE, Schapers RFM, Smeets AWGB, Debruyne FM.: Grading of superficial bladder cancer. (1)Morphological criteria. *Br J Urol.* 61:129-34,1988.
28. Pauwels RPE, Smeets AWGB, Schapers RFM, Geeraedts JPM, Debruyne FMJ. Grading in superficial bladder cancer. (2) Cytogenetic classification. *Br J Urol.* 61: 135-9,1988.
29. Richie JP, Shipley WU, Yagoda A. Cancer of the bladder. In: *Cancer. Principles and Practice of Oncology.* VT deVita, S Hellman, SA Rosenberg (Eds.) JB Lippincott, Philadelphia, 1989. pp:915-928.
30. Rodenberg CJ, Nieuwenhuyzen AC, de Maaker HA, Fleuren GJ, van Oosterom AT. Immunohistochemical localisation and chromatografic characterisation of human chorionic gonadotropin in a bladder carcinoma. *Arc Pathol Lab Med.* 103:1046-1048,1985.
31. Rübber H, Lutzeyer W, Fischer N, Deutz F, Langrange W, Giani G and Members of the registry for urinary tract tumors, Rheinisch Westfälische Technische Hochschule, Aachen. Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. *J Urol.* 139:283-285,1988.
32. Soloway MS. Selecting initial therapy for bladder cancer. *Cancer.* 60:502-513,1987.
33. Soloway MS, Murphy WM, Johnson DE, Farrow GM, Paulson DF, Garnick MB. Initial evaluation and response criteria for patients with superficial bladder cancer. Report of a workshop. *Br J Urol.* 66:380-385,1990.
34. Wolf H, Olsen PR, Højgaard K. Urethelial dysplasia concomitant with bladder tumors: A determinant for future new occurrences in patients treated by full-course radiotherapy. *Lancet.* 4 May:1005-1008,1985.
35. Wurzel RS, Yamase HT, Nieh PT. Ectopic production of human chorionic gonadotropin by poorly differentiated transitional cell tumors of the urinary tract. *J Urol.* 137:502-504,1987.
36. Yamase HT, Wurzel RS, Nieh PT, Gondos B. Immunohistochemical demonstration of human chorionic gonadotropin tumors of the urinary bladder. *Ann Clin Lab Sci.* 15(5):414-417,1985.