

# Radikal Sistektomi Patolojisinde Eş Zamanlı Karsinoma İn Situ Varlığının Onkolojik Sağkalıma Etkisi

## The Effect of Concomitant Carcinoma In-situ on Oncological Survival in Radical Cystectomy

Erdem Öztürk<sup>1\*</sup>, Numan Taha Yıkılmaz<sup>1</sup>, Taha Emin Keskin<sup>1</sup>, Nurullah Hamidi<sup>2</sup>, Halil Başar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

<sup>2</sup>Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

### ÖZET

**Amaç:** Kliniğimizde invaziv üreteryal karsinom tanısı ile radikal sistektomi yapılan 73 hastanın transüretral rezeksiyon (TUR) patolojisinde saptanmayan sistektomi materyalinde eş zamanlı olarak saptanan üreteryal karsinoma insitu (CIS) birlikteliğinin onkolojik sağkalım üzerine etkisini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** 2006-2011 yılları arasında kliniğimizde invaziv üreteryal karsinom tanısı ile radikal sistektomi yapılan 73 hasta çalışmaya dâhil edildi. 73 hastanın 14' ünün sistektomi spesmeninde invaziv üreteryal karsinom yanında üreteryal CIS saptandı. Sadece invaziv üreteryal karsinom tanılı 59 hasta ile eş zamanlı CIS tanılı 14 hastanın 5 yıllık genel ve hastaliksiz sağkalım sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza dâhil edilen 73 hastanın ortalama yaşı 63 olarak hesaplandı. Olgular 2 gruba ayrıldı; birinci grup olarak değerlendirilen 59 hastada (%80,8) sadece invaziv üreteryal karsinom saptanmış olup ikinci grup olarak değerlendirilen 14 hastada (%19,2) ise invaziv üreteryal karsinom patolojisinin yanında eş zamanlı olarak üreteryal karsinoma in situ saptanmıştır. Hastaların 5 yıllık takiplerinde birinci gruptaki 38 olgu (%64), ikinci gruptaki 9 olgunun (%64,4) 5 yıllık hastaliksiz sağkalıma sahip olduğu görüldü.

**Sonuç:** Bizim çalışmamızda TUR patolojisinde saptanmayan sistektomi materyalinde eş zamanlı olarak üreteryal CIS saptanmasının genel ve 5 yıllık sağ kalım üzerine istatistiksel olarak bir etkisinin olmadığı saptandı. Ancak hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle daha net sonuçları ortaya koyabilmek için daha geniş hasta sayısına sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğuna düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Radikal sistektomi, karsinoma in-situ, onkolojik sağkalım

### ABSTRACT

**Objective:** We investigated the effect of urethelial carcinoma insitu (CIS) association on cystectomy material on oncologic survival of 73 patients who underwent radical cystectomy with diagnosis of invasive urethral carcinoma in our clinic.

**Material and Method:** Seventy three patients were included in the study who underwent radical cystectomy in our clinic between 2006 and 2011. Urethelial CIS with invasive urethelial carcinoma in cystectomy specimen was detected in 14 patients of 73 cases. A total of 59 patients with invasive urethelial carcinoma and 14 patients with concomitant CIS were evaluated for 5 years overall and disease free survival.

**Results:** The mean age of the 73 patients was 63. The cases were divided into 2 groups; only invasive urethelial carcinomas were detected in 59 patients (80.8%) and 14 patients (19.2%) were diagnosed as urethelial carcinoma in situ with invasive urethelial carcinoma. 38 patients (64%) in the first group and 9 patients (64.4%) in the second group had 5-year disease-free survival.

**Conclusion:** In our study, it was determined that there was no statistical significance on the general and 5-year survival of urethelial CIS detected as a concomitant cystectomy material. However, due to the limited number of patients, we think that prospective studies with a larger number of patients are needed in order to have clearer results.

**Key Words:** Radical cystectomy, carsinoma in-situ, oncological survival

### Giriş

Mesane kanseri genitoüriner sistemde prostat kanserinden sonra görülen en sık ikinci kanser

türüdür (1). Mesane kanseri dünyada insidansı (yılda kişi/100.000) erkeklerde 100000' de 9 olup bu oran kadınlarda 100000'de 2,2 dir (2). 2015 yılı ABD verilerine göre erkeklerde yeni tanı konulan

4. kanser tipi olmasının yanında en çok ölümün görüldüğü 8. kanser tipi olduğu görülmektedir.

Mesane kanserinin yaklaşık %75'inin mukoza (Ta, Tis) ve submukozaya (T1) sınırlı olduğu görülmektedir ve uzun dönem sağkalım oranlarının T2-4 evresindeki hastalara göre daha iyi olduğu saptanmıştır (3,4). Karsinoma in situ (CIS) papiller yapıda olmayan yüzeysel mesane tümörleri tiplerinden biri olup yüksek dereceli bir tümördür. CIS yüzeysel bir tümör olmasına rağmen multifokalite özelliği ve sistoskopi ile saptanmasının zorluğu nedeniyle diğer yüzeysel tümörlere göre daha agresif bir potansiyele ve daha kötü prognoza sahiptir (5,6).

Radikal sistektomi kasa invaziv mesane kanserinde altın standart tedavi yöntemidir. Transüretral mesane rezeksiyonu (TUR-M) ise yüzeysel mesane kanserinde altın standart tedavi yöntemi olmasına rağmen CIS'in TUR-M ile tedavisi mesane içerisindeki tümörün tespitinin zorluğu nedeniyle tek başına yetersiz olmaktadır. İntravezikal immunstimulan ajanlar ile özellikle CIS tanılı olgularda progresyon riskinin yaklaşık üçte bir oranında azaldığı gösterilmiştir (7). Bu sebeple tüm mesane mukozasına temas ederek antitümöral etki elde etmek amacıyla intravezikal immunstimulan ajanların kullanılması CIS ve diğer yüzeysel mesane tümörlerinde tedavi protokolünün bir parçası hale gelmiştir. Ayrıca sık nüks eden yüksek gradeli intravezikal tedaviye yanıtız yüzeysel mesane kanserli olgularda radikal sistektomi tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul edilmektedir (8,9).

Biz bu çalışmamızda kasa invaziv üretelyal karsinom tanısı ile kliniğimizde radikal sistektomi yapılan hastaların sistektomi öncesi TUR-M patolojisinde saptanmayıp radikal sistektomi materyalinin patolojik incelenmesinde invaziv üretelyal karsinomun yanında CIS birlikteliğinin onkolojik sağkalım üzerine etkisini araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2006-2011 yılları arasında üretelyal mesane karsinomu tanısı ile açık radikal sistektomi, bilateral lenfadenektomi ve ileal konduit diversiyon yapılan 104 hastanın verileri incelendi. Sık nüks eden yüksek gradeli intravezikal tedaviye yanıtız yüzeysel mesane kanseri (CIS dahil) nedeniyle radikal cerrahi uygulanan 22 hasta ile TUR-M patolojisinde invaziv üretelyal karsinomun yanında CIS saptanan 9 hastanın takip verilerine ulaşılamaması sebebiyle bu hastalar çalışmanın dışında bırakıldı. Geriye

kalan sistektomi öncesi TUR-M patolojisinde sadece kasa invaziv organ sınırlı mesane karsinomu tanısı ile radikal sistektomi yapılan hastaların sistektomi spesmeninde invaziv üretelyal karsinom ile eş zamanlı CIS saptanan 73 hastanın verileri arşiv kayıtlarına bakılarak retrospektif olarak incelendi.

Olgular iki gruba ayrıldı. İlk grup sistektomi spesmeninde CIS saptanmayıp sadece invaziv üretelyal karsinom saptanan 59 hastadan, ikinci grup ise sistektomi spesmeninde kasa invaziv üretelyal karsinom ve eş zamanlı CIS saptanan 14 hastadan oluşmaktadır. Her iki gruba dâhil edilen hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağ kalım sonuçları ayrı ayrı değerlendirilip istatistiksel olarak anlamlılığı araştırıldı.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS Windows 18.0 paket programı kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde ise Mann Whitney-U ve ki-kare testleri kullanılmıştır. Minimum anlamlılık sınırı olarak  $p < 0,05$  kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamızda retrospektif olarak verileri incelenen olguların demografik özellikleri incelendi. 73 olgunun 67'sinin (%92) erkek hasta olduğu ve tüm hastaların yaşları 49 ile 72 arasında değişmekte olup ortalama yaş 63,6 olarak hesaplandı (Tablo 1). Çalışmaya alınan hastaların ortalama takip süresi 73 ay (21-95) olarak saptandı.

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

	n	%
Toplam hasta sayısı	73	%100
Erkek	67	%92
Kadın	4	%8
Yaş Aralığı	49 – 72 yıl	
Ortalama yaş	63,6 yıl	
Sadece KIMK saptanan hasta sayısı	59	%80,8
KIMK+CIS saptanan hasta sayısı	14	%19,2

n: hasta sayısı, KIMK: Kasa invaze mesane kanseri, CIS: Karsinoma in situ

TUR spesmeninde invaziv üretelyal karsinom patolojisini takiben yapılan radikal sistektomi spesmeninde birinci grup olarak değerlendirilen 59 hastada (%80,8) sadece invaziv üretelyal karsinom saptanmış olup ikinci grup olarak değerlendirilen 14 hastada (%19,2) ise invaziv üretelyal karsinom

patolojisi ile eş zamanlı olarak üretelyal CIS saptanmıştır (Tablo 1,2).

Hastaların 5 yıllık takip sonucundaki rekürrens oranları ve mortalite sayısı incelendi. Birinci gruptaki 59 olgunun 38'inin (%64) 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranına sahip olduğu saptandı. Kalan 21 olgunun 18'inde ise (%31) mesane kanserine bağlı rekürrens saptanmıştır. Mortalite sayısına bakıldığında rekürrens saptanan 18 olgunun 14'ünün mesane kanserine bağlı hayatını kaybettiği saptandı. Ayrıca bu 59 olgunun 3'ünün (%5) rekürrens saptanmadan başka nedenlere bağlı olarak ex olduğu görüldü (Tablo 2). İkinci gruptaki 14 hastanın 5 yıllık rekürrens oranları ve mortalite sayısı incelendi. 9 olgunun (%64,4) 5 yıllık hastaliksız sağkalıma sahip olduğu, 4 (%29) olguda progresyon saptandığı ve progresyon saptanan olguların 3'ünün (%21) takiplerinde mesane kanserine bağlı hayatını kaybettiği görüldü.

Her iki grubun 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranlarının karşılaştırılması sonucu p değeri 0,523 olarak hesaplanmış olup hastaliksız sağ kalımları arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır (Tablo 2).

Genel sağkalım oranlarına bakıldığında birinci gruptaki 59 olgunun 42'sinin (%72) 5 yıllık takip sonucunda hayatta olduğu görülmüş olup 17

hastanın (%28) ise hastanın hayatını kaybettiği görülmüştür. Aynı şekilde, ikinci gruptaki 14 hastadan 5 yıllık takip sonunda sadece 10 hastanın (%71) hayatta olduğu, kalan 4 hastanın ise 5 yıllık takipte herhangi bir nedenle hayatını kaybettiği görüldü. Genel sağ kalım oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırmalı istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 3).

## Tartışma

Mesane kanseri en çok ölüme yol açan sekizinci kanser tipidir. Tüm kanserlerde olduğu gibi mesane kanserinde de cevaplanması gereken en önemli soru hastalığın prognozudur. Hastalığın evresine göre çeşitli tedavi protokolleri oluşturulmuş olup halen bu konuda gelişmeler tüm hızıyla devam etmektedir. TUR-Mesane, intravezikal ajanlar, radikal sistektomi, radyoterapi ve kemoterapi tek başına veya birbirleriyle kombinasyonları mesane kanserinin tedavisinde etkin olarak kullanılan tedavi seçenekleridir. Tüm bu tedavi tiplerinin ortak amacı hastalığı ortadan kaldırmak veya hastalığı yok edemese bile hastaliksız sağkalıma pozitif anlamda katkıda bulunmaktır.

**Tablo 2.** 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranlarının karşılaştırılması

	1.grup Sadece KIMK (n:59) (%80,8)	2. grup KIMK + Eş zamanlı CIS (n:14) (%19,2)	p değeri
5 yıllık Rekürrens (-)	38 hasta (%64)	9 hasta (%64)	
5 yıllık Rekürrens (+)	18 hasta (%31)	4 hasta (%29)	p=0,523
	14 hasta (mesane ca nedeniyle ex)	3 hasta (mesane ca nedeniyle ex)	1 hasta (rekürrens + hayatta)
Diğer nedenlere bağlı exitus	3 hasta (%5)	1 hasta (%7)	----

**Tablo 3.** 5 yıllık genel sağkalım karşılaştırılması

	1. grup Sadece KIMK (n:59)(%)	2. grup KIMK + Eş zamanlı CIS (n:14)(%)	p değeri
5 yıllık genel sağkalım oranı (%)	42 hasta (%72)	10 hasta (%71)	p=0,625

Mesane kanserinin prognozunu çok sayıda etmene bağlı olarak değişmektedir. Hastanın yaşı, komorbid hastalıkların varlığı, kanserin evresi, cerrahi uygulandı ise cerrahi sınırının pozitif veya negatif olması, lenf nodu tutulumu, tümörün grade'i, CIS varlığı gibi birçok parametre örnek olarak sayılabilir (10).

Mesane kanserinin prognostik faktörlerinden biri olan karsinoma in situ mesane üretelyal karsinomunun en sık rastlanan prekürsörü olmakla beraber çok saldırgan bir seyir izlediği için kas invaziv mesane kanserine dönüşme riski oldukça fazladır (11,12). Dyrskjot ve ark. (13) yapmış olduğu çalışmada üretelyal CIS ve kasa invaziv mesane kanserinin benzer moleküler genetik, sitogenetik ve immünohistolojik değişikliklere sahip olduğu gösterildi. Bu nedenle, CIS'in kasa invaziv mesane kanserine progresyonu kısa sürede gerçekleştiği için üretelyal CIS agresif bir tümör olarak kabul edilmektedir (14).

Ürotelyal CIS tek başına saptanabileceği gibi özellikle düşük evreli ancak yüksek gradeli papiller tümörlere de eşlik etmektedir. Nuhn ve ark. (15) yapmış olduğu çalışmada radikal sistektomi materyalinde CIS varlığı %43,8 olarak saptanmış olup Masood ve ark. (16) yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise T1G3 mesane kanseri tanılı hastalarda eş zamanlı CIS varlığının progresyon oranını % 6' dan % 55'e yükselttiği gösterilmiştir.

Kas invaziv mesane kanserinin progresyonunda CIS bağımsız bir prediktif faktör olarak kabul edilmektedir (17). Sylvester ve ark. (10) yapmış olduğu EORTC verilerine dayanan bir çalışmada CIS varlığında kas invaziv mesane kanserine progresyon oranınının 3.4 kat arttığı saptanmıştır. İşte bu nedenle klinisyenler arasında CIS tanılı hastalarda yakın takibinin yanı sıra erken sistektomi yapılmasını bile gündeme getirmektedir. Radikal sistektomi yapılan hastaların patolojilerinde CIS'in eş zamanlı olarak saptanma sıklığı kasa invaziv veya non-invaziv üretelyal karsinom olması ile arasında bir fark olmadığı gösterildi. Shariat ve ark. (18) organa sınırlı mesane kanseri tanılı hastalarda CIS varlığının hastalık rekürrensini öngörmekte bağımsız bir prediktör olduğunu ( $p = 0.048$  ve  $p = 0.012$ ); ancak, kanser spesifik sağkalım üzerine postoperatif dönemde bir etkisinin olmadığını gösterdi ( $p = 0.160$  ve  $p = 0.408$ ). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde eş zamanlı CIS varlığının, daha önce CIS birlikteliği saptanamayan kasa invaziv mesane kanserinin yanında radikal sistektomi spesmeninde eş zamanlı CIS saptanmasının kanser spesifik sağkalıma bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Radikal sistektomi

spesmeninde daha önceki tetkiklerde saptanamayan kasa invaziv üretelyal karsinoma ile eş zamanlı CIS varlığının surveye etkisi ile ilgili geniş bir çalışma olmadığı için bu birlikteliğin klinik sonuçları hakkında elimizde halen güvenilir bir veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. En önemli kısıtlama çalışmamızın tek merkezli olmasından dolayı hasta sayımızın yetersiz oluşudur. Bu konuyu daha da detaylandırılabilir çeşitli alt grup analizleri yapmamıza yetecek kadar hasta sayısına sahip değiliz. Bu yüzden sadece hastaliksız sağ kalım analizi yapılabilmektedir. Ayrıca hastaların arşiv kayıtlarına dayanarak veriler elde edildiği için çalışmamız retrospektif olarak düzenlenmiştir.

Sonuç olarak; kasa invaziv mesane kanseri olan hastalarda eş zamanlı CIS varlığının çalışmamıza göre 5 yıllık hastaliksız sağ kalım ve genel sağkalım üzerine etkisiz olduğu gösterildi. Çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı, alt grup analizi yapılamayışı ve retrospektif oluşu bu çalışmanın kısıtlayıcı yanlarıdır. Bu konuyla ilgili daha geniş çaplı hasta sayısını içeren, çok merkezli prospektif çalışmalara gereksinim olduğuna inanıyoruz.

## Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59(4): 225-249.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015; 136(5): 359-386.
3. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol 2013; 63(2): 234-241.
4. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y, Liaw J, Durán V, et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014; 23(8): 1529-1538.
5. Skinner DG, Richie JP, Cooper PH, Waisman J, Kaufman JJ. The clinical significance of carcinoma in situ of the bladder and its association with overt carcinoma. J Urol 1974; 112(1): 68-71.
6. Murphy WM, Takezawa K, Maruniak NA. Interobserver discrepancy using the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of urothelial

- neoplasms: practical choices for patient care. *J Urol* 2002; 168(3): 968-972.
7. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000; 164(3,1): 685-689.
  8. Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH, Vickers AJ, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007; 177(4): 1283-1286.
  9. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011; 59(6): 997-1008.
  10. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49(3): 466-465.
  11. Habuchi T, Ogawa O, Kakehi Y, Ogura K, Koshiba M, Sugiyama T, et al. Allelic loss of chromosome 17p in urothelial cancer: strong association with invasive phenotype. *J Urol* 1992; 148(5): 1595-1599.
  12. Williamson SR, Montironi R, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Davidson DD, Cheng L. Diagnosis, evaluation and treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: the state of the art. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 76(2): 112-126.
  13. Dyrskjøt L, Kruhøffer M, Thykjaer T, Marcussen N, Jensen JL, Møller K, et al. Gene expression in the urinary bladder: a common carcinoma in situ gene expression signature exists disregarding histopathological classification. *Cancer Res* 2004; 64(11): 4040-4048.
  14. Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, Melamed J, Zhang ZF, Sheinfeld J, et al. Association of P53 nuclear overexpression and tumor progression in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1994; 152(2 Pt 1): 388-392.
  15. Nuhn P, Bastian PJ, Novara G, Svatek RS, Karakiewicz PI, Skinner E, et al. Concomitant carcinoma in situ in cystectomy specimens is not associated with clinical outcomes after surgery. *Urol Int* 2011; 87(1): 42-48.
  16. Masood S, Sriprasad S, Palmer JH, Mufti GR. T1G3 bladder cancer--indications for early cystectomy. *Int Urol Nephrol* 2004; 36(1): 41-44.
  17. Orsola A, Trias I, Raventós CX, Español I, Cecchini L, Búcar S, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol* 2005; 48(2): 231-238.
  18. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ-confined TCC at radical cystectomy. *Eur Urol* 2007; 51(1): 152-160.