

Mesane kanseri

SORU: Dr. Murat Koşan

Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Konya

CEVAP: Dr. Ç. Volkan Öztekin

Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

2006 yılında 69 yaşında olan erkek hasta, ağrısız pıhtılı hematüri ve alt üriner sistem semptomları ile başvurdu. Hasta hikayesinde son 15 yıl içinde üç kez prostata yönelik olduğunu ifade ettiği transüretral girişimler tarifliyordu. 2004 yılında farklı bir merkezde yapılan transüretral tümör rezeksiyonu (TUR-MT) sonrası mesane tümörü tanısı almıştı. Rezekte edilen tümör patolojik olarak kas tabakasına invazyon göstermeyen grade II değişici epitel hücreli karsinom olarak raporlanmıştı. Hastanın tanı anından merkezimize başvurduğu tarih arasında uygulanan takip ve tedaviler ile ilgili net bilgi mevcut değildi. Fizik incelemesinde anormal bulgusu olmayan hastanın parmakla rektal muayenesinde prostat orta derecede büyümüş ve palpasyon ile normal olarak izlendi. Hastanın diğer normal laboratuvar bulguları yanında PSA ve kreatinin değerleri, sırasıyla 1.7ng/ml ve 0.8mg/dl idi.

Soru 1: Kas invaziv olmayan mesane tm tanısı mevcut olan bu semptomatik hastaya yaklaşımınız ne olur?

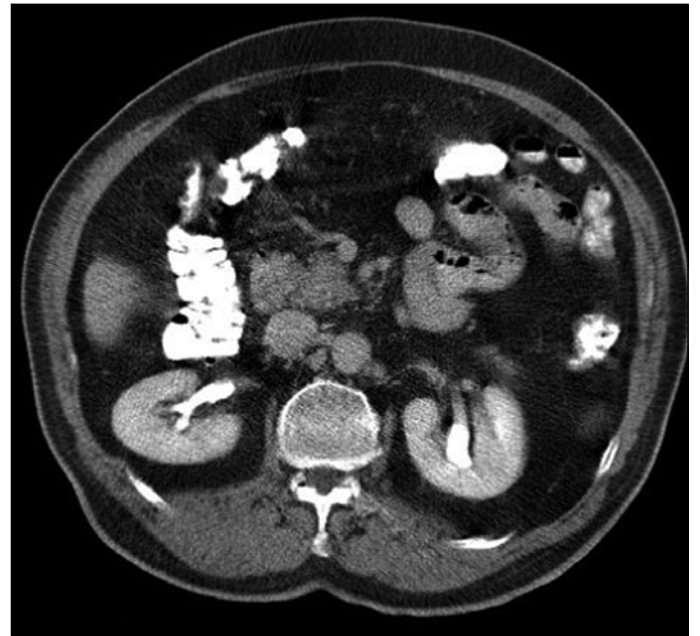
Hastanın ilk başvurusundan 2 yıl önce yapılan patolojik incelemesi yeterli bilgi içermemektedir. Tümörün kas invazyonu göstermediği belirtilmekte fakat lamina propria invazyonu olup olmadığı belirtilmemektedir, bunun yanında ürotelyal karsinomların patolojik değerlendirilmesinde intra ve interobserver farklılıklar olabilmektedir. Bu nedenle öncelikle hastanın preparatlarının merkezimiz laboratuvarında yeniden incelenmesi uygun olacaktır. EAU kılavuzlarında sistoskopi ile gösterilmiş tüm mesane tümörlerinin ilk değerlendirilmesinde TUR öncesi renal ve mesane USG veya IVP ya da abdominal ve pelvik BT ile mesane ve üst üriner sistemin değerlendirilmesi önerilmektedir, her ne kadar bu hastada MT tanısı mevcut ise de ilk tanıdan sona geçen sürenin uzunluğu ve hastanın takibi ile ilgili bilgi olmaması nedeni ile son durumun incelenmesi için abdominal ve pelvik BT uygun olacaktır.

Soru 2: Hastanın yapılan BT tetkikinde sol böbrekte hidronefroz ve mesane lümeni içinde en kalın yerinde 2cm e ulaşan diffüz polipoid duvar kalınlaşması saptandı. Patolojik boyutta lenf nodu izlenmedi. Toraks ve abdomende metastaz düşündürcek bulgu mevcut değildi (Şekil 1a,1b). Bir sonraki basamak için öneriniz ne olur?

Tüm mesane tümörlerinde TUR en önemli tanı, evreleme ve ilk tedavi uygulamasıdır. Radyolojik olarak kas invaziv MT izlenimi veren bu tümörün histolojik tanısını doğrulamak, doğru evreleme ve grade'leme sağlayabilmek için sistoskopi ve yapılabilirse komplet TUR ya da biyopsi gerekmektedir.



Şekil 1a. İlk başvuruda hastanın pelvik BT tetkikinde mesanenin görünümü.



Şekil 1b. Abdomen BT görünümü

Yapılan sistoskopiye hemen tüm mesane yüzeyini kaplayan ve sol üreter orifisini içine alan, görünüm olarak invaziv tümör düşündürcek kitle izlendi. Tam rezeksiyonun mümkün olmadığına karar verilerek tümör dokusu ve detrusör içerecek şekilde

ayrı ayrı mesane biyopsileri ve tümör yaygın olduğu ve trigon ve mesane boynu tutulumu görüldüğü için prostatik üretra biyopsileri alındı. Genel anestezi altında yapılan bimanuel muayenede pelvik organların mobil olduğu görüldü fiksasyon izlenmedi. Spesimenin patolojik incelemesinde tümör kas dokusuna invazyon gösteren grade II değişici epitel hücreli karsinom ve alınan bir prostatik üretral biyopside prostat duktuslarında tümör (+) olarak raporlandı.

Soru 3: Hastanın klinik evresi göz önüne alındığında tedavi öneriniz ne olur?

Klinik veriler göz önüne alındığında hasta lokalize, kas-invaziv MT olarak değerlendirilmelidir. T2-4aN0(Nx)M0 MT'li hastalar için standart tedavi yöntemi radikal sistektomi olarak kabul edilmekte ve bu yöntem ile hastaların yaklaşık %50-65'inde 5 yıllık, %40-45'inde ise 10 yıllık sağkalım sonuçları elde edilebilmektedir (1,2). Bu sonuçları etkileyen en önemli bağımsız prognostik faktörlerin tümörün patolojik evresi ve lenf nodu tutulumu olduğu bilinmektedir (3).

Kas invaziv MT'li hastalarda TUR-MT, radyoterapi ve kemoterapi tek başlarına küratif olarak değerlendirilmemekte ve tedavi kılavuzlarında monoterapi olarak önerilmemektedir (4).

Mesane koruyucu yaklaşım olarak TUR-MT ve sonrasında uygulanan kemo-radyoterapiyi içeren multimodal tedavi ile seçilmiş hastalardan oluşan serilerde %60-80 tam cevap oranları ve radikal cerrahi ile karşılaştırılabilecek uzun dönem sağkalım sonuçları (%50-60, 5 yıllık sağkalım) bildiren çalışmalar mevcuttur (5-7). Bu yaklaşım uygulandığında hastaların %40-45'i 5 yıl sonunda intakt mesaneleri ile yaşamlarını sürdürebilmektedir (5). Primer TUR-MT sonrası yapılan re-TUR'da patolojik olarak tümör gösterilememesi (pT0), uygulanacak radyo-kemoterapi için önemli bağımsız bir pozitif prognostik faktördür. Mesane koruyucu yaklaşımın önemli dezavantajı tedavi başarısızlığı durumunda sistektominin "gecikmiş" olarak uygulanması ve başarısının azalmasıdır. Yaşam boyu yakın takip ve yüksek hasta uyumu gerektirmesi ve özelleşmiş multidisipliner merkezlerde uygulanabilmesi bu tedavi yaklaşımını kısıtlayan başlıca faktörlerdir. Belirtilen nedenler ile, EAU kılavuzlarına göre multimodal tedavi yalnızca "klinik ya da kişisel nedenlerle sistektomi düşünülmemen iyi bilgilendirilmiş ve uyumlu hastalara" önerilmektedir (4).

Hastanın tanı ve evresi ve yukarıdaki bilgiler göz önüne alındığında uygun tedavi yöntemi radikal sistektomi olarak görülmektedir.

Soru 4: Hastaya neoadjuvan tedavi önerir misiniz?

Kas invaziv MT'lerinde altın standart tedavi olan radikal sistektomi hastaların yaklaşık %60'ında 5 yıllık sağkalım sağlarken başarısı, artan evre ile düşmektedir. Bu nedenle özellikle lokal ileri hastalıkta kökten tedavi başarısını artırmak için neoadjuvan kemo ve radyoterapi uygulamaları denenmiştir.

Kas invaziv MT'lerinde lokal kontrolü iyileştirmek amacı ile uygulanan neo adjuvan radyoterapinin tümör evresini geriletmediği gösterilmiş fakat sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir (8).

Cisplatin temelli neoadjuvan kemoterapinin rasyoneli kökten tedavi öncesi evre küçültülmesi, mikro-metastazların radikal cerrahi öncesi hastanın toleransı daha iyi iken eliminasyonu ve tümörün kemosensitivitesinin in vivo olarak değerlendirilmesidir. Diğer yandan yaklaşık %50 hastada verilen tedavi gereksizdir ve başarısız olunan hastalarda kökten tedavi geciktirilmiş olmaktadır. Randomize çalışmaların bir kısmında sağkalım avantajı gösterilememişse de, bazı çalışmalarda ve son yıllarda yapılan meta analizlerde neoadjuvan kemoterapinin hastalığa bağlı ölüm riskini %10-33 azalttığı, 5 yılda yaklaşık %5-7 sağkalım avantajı sağladığı ve bu etkinin özellikle lokal ileri evre (T3 ve T4a) hastalarda izlendiği gösterilmiştir (4,9). Bu nedenle EAU tedavi kılavuzlarında belirtildiği gibi kas-invaziv MT'lerinde böbrek fonksiyonları normal ve performans durumu uygun olan hastalarda neoadjuvan cisplatin temelli tek ajan ya da kombinasyon kemoterapi uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir (4).

Hastaya radikal sistektomi planlandı. 2006 yılında radikal sistektomi, ileal loop ve pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Yüksek dereceli papiller ürotelyal CA, muskularis propria ve prostatik stromal invazyon pozitif, pelvik lenf nodları negatif olarak raporlandı. Ekstra serozal tümör izlenmediği belirtilen patoloji raporunda lenfovasküler ve perinöral invazyon ve cerrahi sınır negatif olarak bildirildi.

Soru 5: Bu hastada diversiyon seçimi ve yapılan lenf nodu diseksiyonunun şekli ve sınırları ile ilgili yorumunuz nedir?

Küratif amaç ile uygulanan radikal sistektomi sonrası birincil hedef kanser kontrolü olmakla birlikte, üriner sistemin mümkün olduğunca anatomik, fonksiyonel ve fizyolojik rekonstrüksiyonu ve hastanın yaşam kalitesinin olabildiğince az etkilenmesinin sağlanması da sekonder motivasyonlardır. Sistektomi sonrası diversiyon seçeneklerini kutanöz diversiyonlar (üreterokutaneosto-

mi), konduitler (ileal ve kolonik konduitler), kontinan kutanöz diversiyonlar (poşlar) ve ortotopik mesaneler oluşturmaktadır.

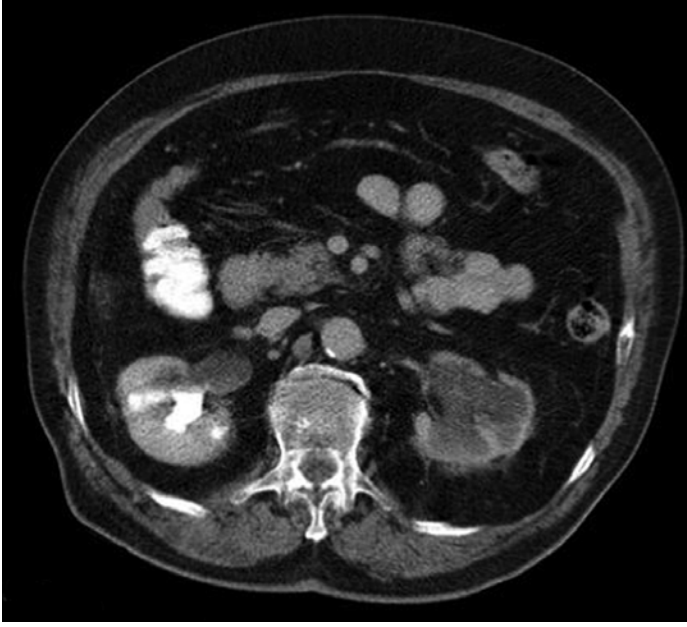
Mevcut diversiyon seçenekleri arasında ortotopik diversiyonlar anatomik ve fonksiyonel avantajları ile öne çıkmaktadırlar. Teorik olarak böbrek fonksiyonları normal olan (serum kreatinini $\leq 2\text{mg/dl}$ ya da GFR $> 60\text{ml/dk}$) ve peroperatif üretral cerrahi sınırdan alınan donmuş kesit incelemesinde tümör izlenmeyen tüm hastalara ortotopik diversiyon önerilmekle birlikte güncel pratikte diversiyon seçiminde hasta yaşı, isteği ve uyumu, hastanın performans durumu ve el becerisi, vücut yapısı, intestinal patoloji bulunması, kemoterapi ve /veya radyoterapi öyküsü, adjuvan kemoterapi gerekliliği, cerrah tecrübesi ve uygulanan merkezin donanımı rol oynayabilmektedir (10).

Ortotopik mesaneler ile ilgili ilginç bir nokta önceleri yaşam kalitesi yönünden konduitlere göre avantajlı oldukları iddia edilse de "sağlıkla ilgili yaşam kalitesi" değerlendirmelerinde bu yararın gösterilememiş olmasıdır (10).

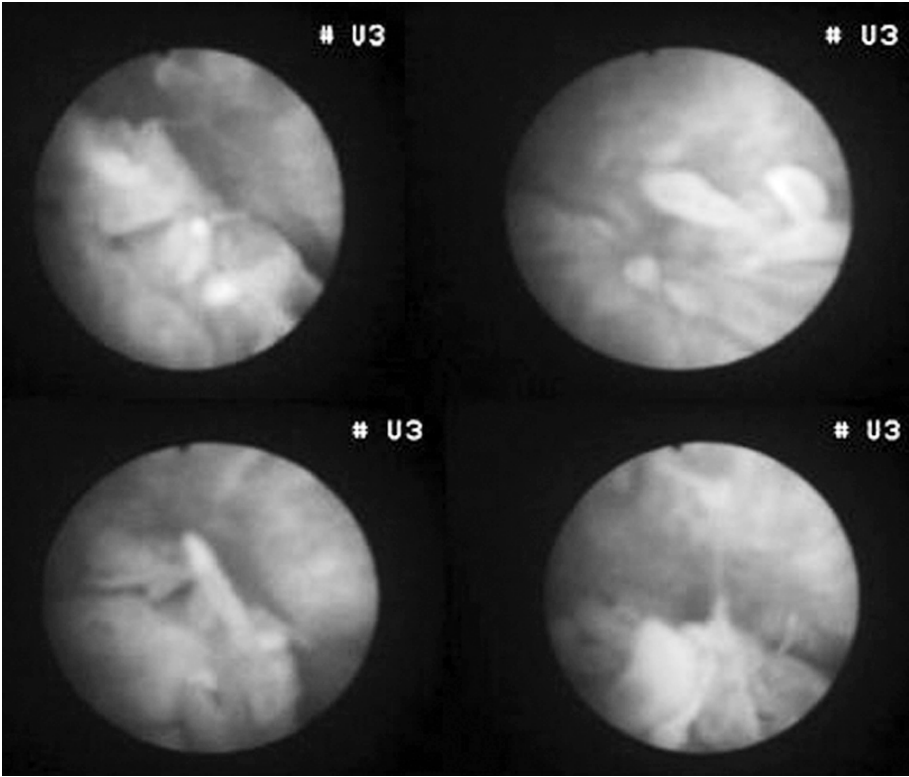
Ortotopik mesane ile ilgili en büyük çekiş postoperatif üretral nüks gelişmesidir, bu nedenle üretral nüks için risk faktörleri olan multifokal tümör, yaygın CIS, üst üriner sistemde tümör varlığı ve mesane boynu ve prostatik tutulumu olan olgularda ortotopik diversiyona daha az cesaretle yaklaşılmalıdır. Bunun yanında, üretral nüks açısından en yüksek risk grubunu oluşturan prostatik stroma invazyonu olan hastalarda bile üretral cerrahi sınırdan tümör olmadığı gösterildiğinde ortotopik diversiyonların güvenle uygulanabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, ortotopik diversiyon uygulanan hastalarda uzun süreli takipte üretral rekürrens konduitli hastalara göre daha seyrek görülmesi de (%4 vs %8) bu görüşü desteklemektedir (10).

Bu hastada ise BT de sol hidronefroz bulunması, tümörün yaygınlığı, mesane boynu ve trigon tutulumu yanında prostatik üretral biyopside duktal invazyon saptanması nedenleri ile diversiyon olarak ileal konduit tercih edildiği düşünülmüştür.

Kas invaziv MT'de lenfadenektomi, doğru patolojik evrelemeye yardımcı olurken sağkalım üzerine de olumlu etkisi vardır ve lenf nodu pozitif hastalarda %35'lere kadar 5 yıllık sağkalım sağlayabilmektedir (11). MT'de ilk nodal tutulum bölgesi pelvik lenf nodlarıdır ve eksternal iliaik ve obturator lenf nodları tutulumu olmadan daha üst bölgelere lenf yayılımı seyrekir. Fakat buna rağmen hastaların %15-25'inde standart lenfadenektomi sınırları dışında lenf nodu tutulumu görülebilmesi genişletilmiş lenfadenektomi kavramını ortaya çıkarmış-



Şekil 2. Kreatinin değeri 3.9mg/dl olan hastanın abdomen BT görünümü



Şekil 3. Üretrada izlenen rekürren değişici epitel hücreli kanserin endoskopik görünümü.

tır (11). Genişletilmiş lenfadenektominin yapılmayanlara göre sağkalımı olumlu etkilediği, operasyon süresini artırdığı fakat spesifik mortalite ve morbiditeye neden olmadığı gösterilmiştir (11). Güncel uygulamada sıklıkla sınırlı (obturator ve eksternal iliak) lenfadenektomi yapılmasına rağmen pelvik ya da distal aortik bölgede palpe edilen nod bulunduğunda ya da lenf nodlarının donmuş kesitlerinde tümör saptandığında sınırların ana iliak damarlara hatta gerektiğinde inferior mezenterik artere kadar uzatılması uygun bir yaklaşım olabilir.

Hastamıza da radikal sistektomide standart lenfadenektomi yaklaşımı olan bilateral pelvik lenfadenektomi uygulanmıştır.

Soru 6: Prognostik faktörler yönünden hastayı değerlendirir misiniz?

Sistektomiden sonra hastanın patolojik evrelemesini yapacak olursak; derin kas invazyonu ve prostatik stroma invazyonu olan, bölgesel lenf nodu tutulumu saptanmamış olan hastanın evresinin pT4aN0M0 olduğu görölmektedir. Final patoloji rapo-

runda cerrahi sınırdaki tümör izlenmediği ve lenfovasküler tümör invazyonu olmadığı belirtilmekte.

Kasa invaziv MT'de sistektomi sonrası hastalığın evresi, lenf nodu tutulumu (varlığı, pozitif lenf nodu sayısı, dansitesi), prostat ve seminal vezikül tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği, pT2 tümörlerde tümör boyutu ve tanisistektomi arası sürenin sağkalım üzerine etkileri olduğu gösterilmişse de evre ve lenf nodu tutulumunun en önemli iki prognostik faktör olduğu bilinmektedir (3). PT2 hastalarda %84 lere varan 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım oranları bildirilmişken pT4a hastalarda bu oran %30 lar civarındadır (12). Benzer şekilde lenf nodu tutulumu prognozu evreden bağımsız olarak etkilemektedir. LN (-) \leq T3a ve $>$ T3a hastalarda 5 yıllık sağkalım sırası ile %78 ve %47 iken LN (+) hastalarda bu oran %31 olarak bildirilmiştir (2).

Sistektomi yapılan hastaların yaklaşık %30'unda prostat tutulumu izlenmektedir. Prostatik tutulum varlığı yanında yaygınlığı da sağkalımla ilişkilidir; prostatik üretrada tümör, CIS ya da duktal tutulum bulunan hastalarda %71 oranında 5 yıllık sağkalım bildirilirken bu oran stromal invazyon varlığında %36'lar düzeyine inmektedir (13).

Tümör grade'inin kasa invaziv mesane tümörlerinde prognostik faktör olarak kullanılması önerilmemektedir (13).

Soru 7: Patolojik evresi pT4aN0M0 olan bu hastaya adjuvan tedavi yaklaşımınız nasıl olur?

PT3-4 ve/veya N(+) M0 hastalarda adjuvan kemoterapinin yeri tartışmalıdır. Randomize çalışmaların çoğunluğunda ve bu çalışmaların meta-analizinde sağkalım yararı gösterilemediğinden EAU kılavuzlarında rutin adjuvan kemoterapi uygulanması önerilmektedir (4).

Hastanın postoperatif 18. aya kadar takiplerinde ek sorunu olmadı. USG de sol böbrekte hidronefroz devam etti ve BUN: 53 mg/dL, Kreatinin: 2,2 mg/dL seyretti. 2. yıl kontrolünde bilateral hidronefroz (sağda Grade I, solda Grade II) saptanması üzerine hastaya perkütan antegrad üreteroileal anastomoz dilatasyonu ve kateterizasyon denendi fakat başarı sağlanamadı. Kalıcı perkütan nefrostomi ve ağık revizyonu kabul etmeyen hastanın takibine bu haliyle devam edildi ve 3. yıl sonuna kadar BUN: 63 mg/dL, Kreatinin: 3,9 mg/dL seviyelerine kadar yükselerek sabit kaldı (Şekil2). Bu süreçte ek girişimde bulunulmadı ancak, 3. yıl sonunda hasta üretro-rajı yakınması ile başvurdu. Hastanın kontrol tomografisinde, lokal nüks ile uyumlu bulgu saptanmazken karaciğer sağ lob posterior segmentte 14 mm çapında solid nodüler

lezyon gözlemlendi. Hastanın üretrası fleksibl sistoskopla değerlendirildi ve posterior üretrada lümeneye uzanım gösteren papiller tümör oluşturmaları gözlemlendi (Şekil 3).

Soru 8: Üretral rekürrens için önerileriniz nelerdir?

Üretral rekürrens için risk faktörleri prostatik üretra tutulumu, yaygın CIS, multifokal MT, üst üreter sistemde tümör varlığı ve trigon ve mesane boynu tutulumudur. Prostatik tutulumu olan hastalar yüksek riskli hasta grubunu oluştururken, bunlar arasında da prostatik stromal invazyon en yüksek riskli oluşturmaktadır ve bu hastalarda %21-64 üretral rekürrens gözlenirken yalnız prostatik üretradaki ürotelyumun tutulduğu hastalarda risk artımı minimal olmaktadır. Sistektomi sırasında bu faktörler bazı cerrahlarca üreterektomi kararında göz önüne alınmakla birlikte üretral rekürrens açısından en önemli belirteci üretral cerrahi sınırın durumu olduğu bildirilmektedir.

Sistektomi sonrası takipte önceleri üretral yıkama sitolojisine çok önem verilmesine

rağmen daha yeni çalışmalarda sitolojinin sağkalımı etkileyecek derecede erken tanı sağlamadığı, sağkalım ile ilgili en önemli faktörün üretral tümörün evresi olduğu bildirilmiştir (14).

Soru 9: Karaciğer metatazi da olan bu vakada tedavi planlaması nasıl olmalıdır ?

Üretral rekürrenslerin tedavisi kutanöz ve ortotopik diversiyonlu hastalarda farklılık göstermektedir. Ortotopik diversiyonu olan hastalarda seçilmiş vakalarda konservatif yaklaşımlar denenebilir. Sitoloji ile tanı konulan CIS şeklinde olan rekürrenslerde BCG tedavisi ile %83 başarı bildirilmiş, fakat bu tedavinin papiller ya da invaziv hastalıkta başarısız olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde yüzeysel papiller tümörlerde üretranın korunması ve endoskopik rezeksiyon önerilen tedaviler arasındadır (14). Multipl ya da invaziv nükslerde ise üreterektomi önerilmektedir.

Kutanöz diversiyonlu hastalarda ise pozitif yıkama sitolojisi saptanırsa gözle görülür kitle olsun ya da olmasın üreterektomi önerilmektedir. Üretroskopide kitle izlendiğinde ise eğer abdominopelvik BT'de metastaz

yok ise üreterektomi uygun seçenektir. Eğer görüntüleme periüretral yayılım, palpabl inguinal lenf nodu ya da distal üretrada tümör saptanırsa tedaviye inguinal lenfadenektomi eklenir. Uzak metastaz saptandığında ise tercih edilen tedavi kemoterapi olmalıdır.

Hastamızda, yukarıdaki bilgiler ışığında sistektomi sonrası üretral rekürrens ve uzak metastaz olması nedeni ile bu hasta için uygun tedavi yaklaşımı hastalığın sistemik yayılım gösterdiği kabul edilerek kemoterapi uygulanması olacaktır.

Hastanın mevcut ek sistemik sorunlarının takibi ve ayarlanmış dozlarda kemoterapisinin yapılabilmesi için Medikal Onkoloji kliniğinin değerlendirmesi sağlanarak, takibine devam edilmektedir.

TEŞEKKÜR: Olgu sunumundaki hastanın takip bilgilerini bizimle paylaşan, Başkent Üniversitesi, Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden, Dr.M.Okan İstanbulluoğlu'na teşekkürlerimizi sunarız.

Kaynaklar

- Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006;24(3):296-304.
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666-675.
- Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, Pagano F. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999;161(5):1494-1497.
- Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Apr;55(4):815-825.
- Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3061-3071.
- Zietman AL, Grocela J, Zehr E, Kaufman DS, Young RH, Althausen AF, Heney NM, Shipley WU. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology* 2001;58(3):380-385.
- Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, Althausen AF, Zietman AL. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002;60(1):62-67.
- Smith JA, Crawford ED, Blumenstein B. A randomized prospective trial of pre-operative irradiation plus radical cystectomy versus surgery alone for transitional cell carcinoma of the bladder: a Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. 1988;139 (4,Pt 2):266A.
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):202-205.
- Özen H, Türkeri L. Üroonkoloji kitabı, 1. baskı. Ankara, HÜ Hastaneleri Basımevi, 2007; 358-359.
- Özen H, Türkeri L. Üroonkoloji kitabı, 1. baskı. Ankara, HÜ Hastaneleri Basımevi, 2007; 314-319.
- Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. 9. Philadelphia, Saunders-Elsevier, 2007; 2468-2478.
- Özen H, Türkeri L. Üroonkoloji kitabı, 1. baskı. Ankara, HÜ Hastaneleri Basımevi, 2007; 268-289.
- Özen H, Türkeri L. Üroonkoloji kitabı, 1. baskı. Ankara, HÜ Hastaneleri Basımevi, 2007; 308-312.