

# Evre T1G3 mesane tümörlerinde güncel tedavi seçenekleri

Dr. Özgür Uğurlu, Dr. Öztuğ Adsan

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara

**G**ünümüzde mesane kanserini klinik olarak evrelemek için herhangi bir güvenilir biyokimyasal tetkik ya da tümör belirleyici yoktur. Ürolog tümörün klinik evresi konusundaki kararını anestezi altında muayene, tümörden biyopsi ve görüntüleme yöntemleri ile vermek zorundadır. Birçok çalışmada mesane kanserinde klinik evrelemenin doğru yapılamadığı vurgulanmaktadır.

Mesane kanserlerinin yaklaşık olarak % 70'i tanı anında yüzeeldir.<sup>1</sup> Bunların büyük bir kısmı yaşamı tehdit etmez ve konservatif yöntemlerle tedavi edilebilir. Yüzeel mesane tümörlerinin % 75'inde rekürrens gelişirken, % 10-20'si daha sonra kas invaziv hale gelir.<sup>2</sup> Bu lezyonların her birinin rekürrens oranları ve progresyon potansiyellerinin farklı olması nedeniyle yüzeel mesane kanserleri daha detaylı bir sınıflamaya tabi tutulmuşlardır. Ta, T1 ve Tis lezyonlar yüzeel mesane kanseri olarak adlandırılır. Tanı anında yüzeel lezyonların yaklaşık olarak % 70'i evre Ta, % 20'si T1 ve % 10'u in situ tümördür.<sup>3</sup>

Tümörün rekürrens ve progresyonunda, evre ve grade etkilidir. İlk üç yılda düşük grade Ta lezyonların % 50-70'inde rekürrens, % 5'inde progresyon görülürken, yüksek grade T1 lezyonların % 80'inde rekürrens ve % 50'sinde progresyon saptanmaktadır. Tümör boyutu, lezyon sayısı, lenfovasküler invazyon varlığı ya da yokluğu ve lezyon dışında kalan üreteriyumun durumu da yüzeel tümörün davranışı konusunda ipucu vermektedir.<sup>4</sup>

T1G3 mesane tümörleri halen sınıflandırmada yüzeel grup içinde olmakla birlikte biyolojik özellikleri kas invaziv grup (T2 ve üstü) ile aynıdır.<sup>5</sup> Diğer yüzeel lezyonlara göre hastalık progresyonu açısından daha büyük bir potansiyele sahiptir. Konservatif olarak tedavi edilen T1G3 mesane tümörlü hastalar yaşam boyu kas invaziv tümör ve mesane kanserinden ölme riskine sahiptirler.<sup>6</sup> Yakın takip ve yoğun intravezikal tedaviye rağmen uzun dönemde bu hastaların % 53'ü kas invaziv hale gelmekte ve 1/3'ü hastalık nedeniyle ölmektedir.<sup>7</sup>

Primer Evre T1 grade 3 mesane kanserinin ideal tedavisinin ne olduğu konusunda tartışmalar halen devam etmektedir. İlk transüretal rezeksiyon sonrası tedavi seçenekleri; izlem, tekrar rezeksiyon, immunomodülatör ya da kemoteropötik ajanlarla (ya da her ikisinin kombinasyonu ile) intravezikal tedavi ve sistektomidir.<sup>8</sup> Beraberinde karsinoma in-situ (CIS) olması ve/veya tümörün multifokal olması rekürrens ve progresyon için negatif prognostik faktörler olarak bilinmektedir ve bu durumda bazı otörler erken sistektomi önermektedir. Evre T1 mesane tümörlerinde hastaların % 40'a varan kısmında klinik düşük evreleme oranlarının bildirilmesi primer evre T1 mesane tümörlerine yaklaşım konusunda ihtiyatlı olunması gerekliliğini ortaya koymaktadır ve erken sistektomiyi savunan otörlerin başlıca dayanak noktasıdır. T1G3 hastalar için sistektominin gerekliliğini ortaya koyacak erken sistektomi ile organ koruyucu yaklaşımın karşılaştırıldığı faz III randomize çalışma

olmamakla birlikte bu hastalar günümüzde sistektomi serilerinin bir kısmını oluşturmaktadır.<sup>9</sup>

## Adjuvan tedavi

Evre T1 grade 3 mesane kanserlerinin sadece transüretal rezeksiyon sonrası rekürrens oranı % 69-80 ve progresyon oranı % 33-48'dir.<sup>10</sup> Transüretal rezeksiyon sonrası BCG ile adjuvan intravezikal immunoterapi uygulaması rekürrens ve progresyon oranlarını azaltmaktadır. Adjuvan BCG ile rekürrens oranları % 11-33, progresyon oranları ise % 8-19 olarak rapor edilmektedir.<sup>9</sup> Cookson ve Sarosdy adjuvan BCG tedavisi alan 86 hastayı ortalama 59 ay boyunca takip etmişler ve % 19'luk progresyon oranını rapor etmişlerdir.<sup>11</sup> Pansadora ve arkadaşları da BCG'nin yararlı etkisini vurguladıkları çalışmalarında evre T1 grade 3 tümörü olan 81 hastayı ortalama 76 ay takipleri neticesinde % 33 rekürrens ve % 15 progresyon oranları bildirmişlerdir.<sup>12</sup>

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda evre T1 grade 3 tümörlerde BCG etkisinin analizi kısıtlıdır, çünkü bu çalışmaların büyük bir kısmında sadece ilk rekürrens değerlendirilmiş ve hem Ta hem de T1 hastalar dahil edilmiştir. Ayrıca bu analizler genellikle rekürren evre T1 grade 3 hastalar, evresi Ta olup daha önce rezeksiyon yapılmış sekonder evre T1 grade 3 hastalar ya da BCG öncesi başka bir intravezikal tedavi almış olan hastaları da içermektedir.

Evre T1 grade 3 mesane kanserinde uzun takip süreli değişik serilerin sadece transüretal rezeksiyon ve transüretal rezeksiyon sonrası BCG uygulamasının rekürrens ve progresyon oranları tablo 1'de görülmektedir. Değişik patologlar tarafından tümör evrelemesi yapılması, transüretal rezeksiyon ve tekrar rezeksiyonun tekniği ve komplet olması, değişik sistektomi endikasyonları ve izlemede değişiklikler olması nedeniyle çeşitli merkezlerde farklı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (Tablo 1).

Bugüne kadar yayınlanmış prospektif randomize çalışmalara göre sadece transüretal rezeksiyon ile karşılaştırıldığında BCG'nin rekürrens ve progresyon zamanını geciktirdiği kesindir.<sup>11,12</sup> Shahin ve arkadaşları primer evre T1 grade 3 mesane tümörlü hastalara BCG verilsin ya da verilmesin uzun takipte aynı yüzdede hastanın eninde sonunda rekürrens geliştirdiğini bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada BCG'nin koruyucu etkisinin zamanla azaldığı ve primer evre T1 grade 3 mesane tümörlü hastaların terapötik yaklaşıma bağlı olmaksızın rekürren hastalık açısından risk altında oldukları vurgulanmaktadır.<sup>10</sup> Cookson ve arkadaşları da 15 yıllık izlem neticesinde bu hastaların yaşam boyu tümör progresyon ve ölüm riskine sahip oldukları ve izlem süresince riskin de arttığını belirtmişlerdir.<sup>7</sup>

BCG profilaksisi sonrasındaki sonuçlar transüretal rezeksiyonun kali-

**Tablo 1:** Evre T1 mesane tümörlerinin sadece transüretral rezeksiyon ve transüretral rezeksiyon + BCG tedavileri sonrası rekürrens ve progresyon oranları.

Referans	Evre T1 Hasta Sayısı	Rekürrens yüzdesi	Progresyon yüzdesi	Takip (ay)
Sadece Rezeksiyon:				
Jakse ve ark	31	80	33	60
Heney ve ark	33	79	48	36
Mulders ve ark	48	75	36	48
Lutzeyer ve ark	28	69	34	36
Shahin ve ark	61	75	36	64
Rezeksiyon+BCG:				
Pansadora ve ark	81	33	15	76
Cookson ve Sarosdy	86	44	19	59
Hurle ve ark	51	45	18	85
Shahin ve ark	92	70	33	64

tesine de bağlıdır. Tümör volümü küçük olduğunda BCG'nin etkisi daha fazla olmaktadır.<sup>13</sup> Bu nedenle BCG'nin maksimum etkisi rezeksiyon yapılarak, tamamen tümörden temizlenen hastalarda gözlemlenebilir. Ayrıca T1 mesane kanseri vakalarında ilk transüretral rezeksiyon sonrası rezidü tümör insidansı % 40 civarındadır.<sup>14</sup>

## Sistektomi

T1G3 mesane tümörü erken sistektomi sonrası bile potansiyel letal bir hastalıktır. İlk tanı anında vasküler ya da lenfatik tümör invazyonu yoluyla mikro metastazlar olabilir. T1G3 evresindeki tüm hastalara sistektomi yapılan serilerde dahi yaklaşık olarak % 20 hastalığa bağlı ölüm gözlenmektedir.<sup>15,16</sup> Bu nedenle bu hastalarda erken radikal cerrahi bile kanserden ölümü önleyememektedir.

Negatif ikinci TUR'u takiben en az bir kez uygulanan BCG tedavisi ile organ koruyucu TUR-Tm yaklaşımı primer T1G3 mesane kanserli hastalar için kabul edilebilir bir seçenektir. Hastaların % 30'u için geç sistektomi gerekeceği düşünüldüğünde bu yaklaşımla hastaların yaklaşık olarak % 50'sinde mesane korunmuş olacaktır. Düzenli ve sıkı takip şarttır. T1G3'lü hastaların yaklaşık olarak % 30'unda rekürrens, diğer bir % 30'unda da progresyon gelişmeyeceği için sistektomi bu hastalar için fazla tedavi olmaktadır. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmaların sonuçlarına göre primer evre T1G3 mesane kanseri için mesane koruyucu yaklaşım geçerli bir tedavi seçeneği olarak gözükmektedir.<sup>9</sup>

Multifokal evre T1 grade 3 ile birlikte Tis

veya distal üreterler ya da prostatik üretraya yayılımı olan yüksek riskli grupta primer sistektomi önerilmekte, geriye kalan hastalar için organ koruyucu yaklaşım, yakın ve dikkatli bir şekilde izlem ve multifokal rekürrens ya da progresyon halinde agresif tedavi koşuluyla uygundur.<sup>10</sup> Buna rağmen birçok seride multifokal hastalığı olan hastaların yaklaşık olarak % 55'i organ koruyucu yaklaşımı tercih etmektedir.<sup>9,15,17</sup> Herr, BCG tedavisi verilmeden önce tümör tabanından ikinci bir rezeksiyon yapılmasının lokal tümör kontrolünün pekiştirilmesi için re-rezeksiyonun değerini arttırdığını ortaya koymuştur.<sup>18</sup> Ayrıca BCG ile adjuvan immunoterapi rekürrens zamanını anlamlı bir şekilde geciktirmektedir. Buna karşılık primer T1G3 hastalarda rekürrens olasılığının esas itibarıyla değişmediği ortaya konmuştur.<sup>10</sup> Soloway ve arkadaşlarının önerdiği evre T1 mesane kanserinde erken postoperatif mitomisin C verilmesinin<sup>19</sup> değeri prospektif klinik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Siref ve Zincke evre T1 transizyonel hücreli kanser nedeniyle radikal sistektomi yapılan 32 hasta için 5 ve 10 yıllık progresyonsuz sağkalım oranlarını sırasıyla % 67 ve % 57 olarak rapor etmişlerdir.<sup>20</sup> Bu sonuçlar Thalmann ve arkadaşlarının organ koruyucu yaklaşımla erken sistektomiyi karşılaştırdıkları çalışmadaki erken sistektomi koluyla benzer ve yine aynı serideki tümör progresyonu nedeniyle sonradan yapılan geç sistektomi grubunun sağkalım yüzdelerinden farklı değildi.<sup>9</sup> Bu ve diğer çalışmalardan ortaya çıkan önemli bir sonuç 10 yıl ve ötesinde bile geç sistektominin gelebileceğidir.

Stockle ve arkadaşları geç sistektominin

*“Günümüzde mesane kanserini klinik olarak evrelemek için herhangi bir güvenilir biyokimyasal tetkik ya da tümör belirleyici yoktur. Ürolog tümörün klinik evresi konusundaki kararını anestezi altında muayene, tümörden biyopsi ve görüntüleme yöntemleri ile vermek zorundadır. Birçok çalışmada mesane kanserinde klinik evrelemenin doğru yapılamadığı vurgulanmaktadır.”*

erken sistektomiye göre daha kötü sonuçlara sahip olduğunu bildirmişlerdir.<sup>21</sup> Ancak bu retrospektif çalışmada sonuçların karşılaştırılması güçtür, çünkü kas invaziv tümörlü hastalar da erken sistektomi grubuna dahil edilmiştir. Ayrıca geç sistektomi grubundaki tüm hastalara tümör tabanından ikinci rezeksiyon yapılmamış ve BCG ya da diğer intravezikal tedavilerden almamışlardır.

Herr ve Sogani yüksek riskli mesane kanseri (T1G2-3) olan 90 hastayı erken ya da geç sistektomi sonrası 15 yıl izlemişler ve erken sistektomi ve geç sistektomi grubundaki sağkalım oranlarını sırasıyla % 69 ve % 26 olarak bildirmişlerdir.<sup>22</sup> Bu sonuçlar erken sistektomi lehine olarak gözükmektedir. Ancak bu çalışmada geç sistektomi grubu primer olarak konservatif tedavi altındaki progresyon göstermiş kötü seçilmiş hastalardan oluşurken, konservatif tedavi altındaki rekürrens göstermeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca sistektomi yapılmadığı halde iyi sonuçlar elde edilebilecek hastalar da erken sistektomi grubuna dahil edilmiştir.

Başka bir grup, erken sistektomi yapılmış % 78'inde CIS bulunan pT1G3 tümörlü hastaların 5 yıllık sağkalım oranını % 80 olarak bildirmişlerdir.<sup>17</sup> Daha yakın zamanda yapılmış olan ortalama 7.2 yıl takipli bir çalışmada da 5 yıllık sağkalım % 72, rekürrenssiz sağkalım ise % 83 olarak rapor edilmiştir.<sup>23</sup> Amling ve arkadaşları son zamanlarda yayınlanan makalelerinde 5 ve 10 yıllık kanser spesifik sağkalım oranlarını sırasıyla % 76 ve % 62 olarak vermişlerdir.<sup>24</sup>

Buna karşılık M.D. Anderson kanser merkezinden Dinney ve arkadaşları erken sistektominin sonuçları iyileştirmediği ve sistektominin progresyon ya da lokal tedaviye dirençli hastalık durumunda yapılmasını önermişlerdir.<sup>25</sup> Değişik patolojiler tarafından tümör evrelemesi yapılması, transüretral rezeksiyon ve tekrar rezeksiyonun tekniği, değişik sistektomi endikasyonları ve izlemede değişiklikler olması nedeniyle çeşitli merkezlerde farklı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir

Evre T1G3 mesane kanserinde ilk intravezikal tedavi öncesi bir tedavi alternatifi olarak erken radikal sistektomi seçeneği olan sinir koruyucu sistektomi ve ortotopik neobladderin hastaya sunulması önerilmektedir.<sup>26</sup> Bununla birlikte eğer re-rezeksiyon negatifse hastanın TUR-Tm ve takibinde intravezikal BCG tedavisi ile yaklaşık olarak % 50 oranında mesanenin korunabileceği ve daha kötü bir sonuç riski olmadan % 30 geç sistektomi gerekebileceği konusunda aynı şekilde bilgilendirilmesi gerekir. Bu minimum 10 yıllık izlemede organ koruyucu yaklaşımla iyi sonuçlar bildiren David ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.<sup>27</sup>

## Sonuç

Erken sistektomi ile konservatif organ koruyucu yaklaşımı karşılaştıran randomize çalışma yapılması zordur ve erken sistektominin sağkalım avantajı ispatlanıncaya kadar çok sayıda gereksiz sistektomi yapılmasına yol açabilir. Hangi hastaya radikal cerrahi yapılması gerektiği kararında ileride biyolojik marker çalışmaları yardımcı olabilir. Serumda ya da immunohistokimyasal yöntemlerle saptanan yeni markerlar hangi T1G3 tümörlü hastanın erken sistektomi ile agresif yaklaşımı, hangisinin TUR ve BCG ile tedavi edilmesi gerektiği kararını vermede yardımcı olabilir. Bu markerlar bulunana kadar mevcut çalışma sonuçları ışığında karar vermek durumundayız. Üst üriner sistemde ya da prostatik üretrada multifokal T1G3 ve CIS olan hastalara primer sistektomi yapılmalıdır. Unifokal ya da multifokal T1G3 (CIS olsun veya olmasın) ve ikinci TUR sonrası negatif histolojisi olan hastalar için organ koruyucu yaklaşım (BCG ile birlikte) denenebilir. İlk 3 ayda tümör rekürrensi olan ya da izlemede T1G3 relapsı olan hastalara da sistektomi önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. Jakse G, Loidl W, Seeber G. and Hofstadter F. Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: an unfavorable tumor? J Urol. 1987; 137: 39-43.
2. Masood S, Sriprasad S, Palmer J.H. and Mufti G.R. T1G3 bladder cancer – Indications for early cystectomy. Int Urol and Nephrol. 2004; 36: 41-44.
3. Ro JY, Staerke GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. Urol Clin North Am. 1992; 19: 435-453.
4. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. J Urol. 1983b; 130:1083-1806.
5. Sriprasad SI, Hopster D, Muir GH et al. The biological characteristics of T1G3 bladder tumours are the same as muscle invasive cancer: a study of cell proliferation and molecular markers of aggressiveness. J Urol. 2001; 165(5): supplement 192.
6. Herr HW. Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. Br J Urol. 1997; 80: 762-765.
7. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. J Urol. 1997; 158: 62-66.
8. Kurth KH, Bouffouix C, Sylvester R, van der Meijden, A P, Oosterlinck W. and Braussi M. Treatment of superficial bladder tumors: achievements and needs. The EORTC Genitourinary Group. Eur Urol, suppl. 2000; 37: 1.
9. Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, Burkhard FC, Hochreiter WW and Studer UE. Primary T1G3 bladder cancer: Organ preserving approach or immediate cystectomy? J Urol. 2004; 172: 70-75.
10. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, and Studer UE. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 Grade 3 bladder cancer: Recurrence, progression and survival. J Urol. 2003; 169: 96-100.
11. Cookson MS and Sarosdy MF. Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. J Urol. 1992; 148: 797-801.
12. Pansadoro V, Emiliozzi P, de Paula F, Scarpone P, Pansadoro A, and Sterberg CN. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guerin: 18-year experience. Urology. 2002; 59: 227-231.
13. Zbar B, Bernstein ID, and Rapp HJ. Suppression of tumor growth at the site of infection with living Bacillus Calmette-Guerin. J Natl Cancer Inst. 1971; 46: 831.
14. Klan R, Loy V and Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 1991; 146: 316-318.
15. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol. 2001; 19: 666.
16. Hautmann RE and Simon J. İleal neobladder and local recurrence of bladder cancer: patterns of failure and impact on function in men. J Urol. 1999; 162: 1963.
17. Malcovic SB, Nichols P, Lieskovsky G, Boyd SD, Huffman J and Skinner DG. The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (PA, P1, Pis and P2). J Urol. 1990; 144: 641.
18. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol. 1999; 162: 74.
19. Soloway MS, Sofer M and Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 2002; 167(4): 1573-83.
20. Siref LE and Zincke H. Radical cystectomy for historical and pathologic T1 N0, M0 (stage A) transitional cell cancer. Need for adjuvant systemic chemotherapy? Urology. 1988; 31: 309.
21. Stockle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, and Hohenfellner R. Radical cystectomy-often too late? Eur Urol. 1987; 13: 361.
22. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J Urol. 2001; 166(4): 1296-9.
23. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen SC, Groshen S, Lieskovsky G, Botd SD, Skinner DG. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. Cancer. 1995; 1;76(5): 833-9.
24. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 1994; 151(1):31-5; discussion 35-6.
25. Dinney CPN, Babkowski RC, Antelo M, Perrotte P, Liebert M, Zhang HZ, et al. Relationship among cystectomy, microvessel density and prognosis in stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 1998; 160: 1285.
26. Esrig D, Freeman JA, Stein JP and Skinner DG. Early cystectomy for clinical stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. Semin Urol Oncol 1997; 15: 154.
27. Davis J, Sheth SI, Doviak MJ and Shellhammer PF. Superficial bladder carcinoma treated with bacillus Calmette-Guerin: progression-free and disease specific survival with minimum 10-year followup. J Urol. 2002; 167: 494-500.