Recurrence and Progression Rate of High Grade Ta Bladder Cancer: 5-Year Follow up Results

Yüksek Dereceli Ta Mesane Kanserinin Rekürrens ve Progresyon Oranları: 5 Yıllık Takip Sonuçları

Yüksek Dereceli Ta ve Uzun Dönem Sonuçlar / High Grade Ta and Long Term Results

Muhammet Fatih Kılınç[1], Nurettin Cem Sönmez[2], Osman Murat İpek[2], Ayhan Dalkılıç[2], Serdar Arısan[2], Soner Güney[2]
[1]Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara, [2]Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Sunulan bu çalışmanın amacı yüksek dereceli Ta mesane kanseri olan hasta grubunda rekürrens, progresyon oranları ve BCG tedavisinin başarısını incelemek. Gereç ve Yöntem: 1997-2005 yılları arasında kliniğimizde histopatolojik tanısı yüksek dereceli Ta mesane kanseri saptanan 6 hafta BCG terapisi ile tedavi edilen primer mesane kanseri olan 48 hasta incelendi. Ortalama 55,6 aylık takip süresince, hastalar sistoskopi ve gerektiğinde TUR ile takip edildi. Bu hastaların rekürrens, derece ve evre progresyonu analiz edildi. Bulgular: 48 hastanın 8'inde (%16.6) rekürrens izlenmedi. 14 (% 29.1) hastada Ta hastada rekürrens gözlenirken 11 (%22.9) hastada T1 evresine progresyon izlendi. 5 (%31.25) hastada kasa invazyon gözlenerek progresyon saptandı. Üç hasta (%6) mesane kanserinden öldü. Tümör sayısı, cinsiyet, yaş ve tümör boyutu kas invazyonunu öngören faktörler olarak görülmedi. CIS birlikteliği progresyon ile büyük oranda bağlantılı saptandı (p<0.001). Tartışma: Bizim çalışmamız; neredeyse %50 rekürrens ve %30 progresyon oranları gözlenen yüksek dereceli Ta mesane kanserinin progresyon açısından yüksek potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlarda yüksek dereceli T1 mesane kanseri çalışmalarının daha önceki sonuçları ile karşılaştırıldığında benzerlik saptanabilir. Biz en az 5 yıllık dönemde takip protokollerine titizlikle uyularak rekürrensin erken bir aşamada tespit edilmesi gerekiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler

Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri; Progresyon; Rekürrens; Yüksek Dereceli Ta

Abstract

Aim: The aim of the present study to evaluate recurrence and progression rates and success of BCG therapy, in a population with high grade Ta bladder cancer. Material and Method: Of the 45 patients treated and follow up at our institution from 1997 to 2005 for the histopathological diagnosis of primary bladder cancer with high grade Ta bladder cancer were treated with BCG weekly for 6 weeks. At a follow up of mean 55,6 months patients were evaluated with urinary cytology, cystoscopy, transurethral resection and random mucosal biopsies. Recurrence, grade and stage progression were analyzed. Results: Of the 48 patients 8 (16,6%) responded positively to BCG without recurrence, while disease recurred as stage Ta in 14 (29,1%) and progressed as stage T1 in 11 (22,9%) at a five- year follow up, and progressed to muscle layer infiltration in 15 (31,25%). Three (6%) patients died of bladder cancer. The number of tumors, gender, age and size of tumors did not appear to be predictive factors of progression to muscle invasion but an association with carcinoma in situ appeared to correlate highly with progression (p <0.001). Discussion: Our study demonstrates the high progression potential of high grade Ta bladder cancer, since nearly 50% recurred and 30 % progressed to invasive disease. These results may be closely compared with the results of previous trials of high grade T1 bladder cancer. We suggest that recurrence should be detected at an early stage using long-term follow up with strict observance of the surveillance protocols during a minimum 5-year tumor-free period.

Keywords

Urinary Bladder Neoplasm; Disease Progression; Recurrence; High Grade Ta

DOI: 10.4328/JCAM.1815 Received: 15.04.2013 Accepted: 03.05.2013 Printed: 01.01.2015 J Clin Anal Med 2015;6(1): 72-74
Corresponding Author: Muhammet Fatih Kılınç, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye. GSM: +905317941525 E-Mail: mdfatihkilinc@yahoo.com

Giriş

Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen kanseridir. Dünya genelinde standartize edilmiş yaşlarda insidans hızı; erkeklerde 10.1/100.000, kadınlarda 2.5/100.000 olarak saptanmıştır [1]. Ülkemizde nüfus tabanlı kanser kayıt merkezi bulunan sekiz ilin verilerine dayandırılarak yapılan çalışmada [2], 2006 yılında erkeklerde yüz binde 19,6, kadınlarda 2,5 olarak tahmin edilmiştir. Çalışmaya göre erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser türü olup , tüm kanserler içindeki payı %8.5' tir. Kadınlarda ise 13. sıradadır [3, 4]. Mesane kanserinin %75-85' inde hastalık, mukoza (evre Ta-CIS) veya submukozaya (evre T1) sınırlıdır. Bu kategoriler kas invaziv olmayan mesane kanserleri (KİOMK) olarak gruplandırılmıştır. KİOMK heterojen bir gruptur. KİOMK' li hastaların yaklaşık %70' i Ta tümörü olarak karşımıza gelir [5]. Ta tümörlerin çoğu düşük derecelidir. Yüksek dereceli Ta mesane kanserleri ender görülür ve düşük dereceli Ta tümörlere oranla daha yüksek progresyon oranlarına sahiptir [6]. T1 ve Ta tümörler birlikte değerlendirildiğinde çalışmalarda yüksek dereceli pTa tümörlerin sıklığı %4,1 ila %6,9 arasında değişmektedir [7]. KİOMK' de kasa invaziv hastalığa progresyon acısından en önemli prognostik faktör tümör derecesidir [8]. Tümör derecelerine göre Ta ve T1 tümörler arasında progresyon riski acısından büyük bir fark vardır. Bununla birlikte yüksek dereceli tümörler arasında progresyon riski arasındaki fark birbirine yakındır [9].

KİOMK için rekürrens ve progresyon olasılığı ile ilgili öngörüde bulunmaya yönelik prognostik faktörlerle ilgili birçok çalışma yapılmaya devam edilmektedir. Fakat nadir görülen yüksek dereceli Ta mesane kanseri ile ilgili çok sayıda çalışma mevcut değildir. Biz bu çalışmada yüksek dereceli Ta mesane kanseri olan bu hasta grubunda rekürrens, progresyon oranları ve BCG tedavisinin başarısını inceledik.

Gereç ve Yöntem

1997-2005 yılları arasında kliniğimizde histopatolojik tanısı KİOMK olan ve 5 yıllık takip sonuçları olan 368 hastanın verileri analiz edildi. Histopatolojik tanısı 1973/2004 WHO sınıflamasına göre yüksek dereceli Ta mesane kanseri saptanan primer mesane kanseri 57 hasta incelendi. Tüm hastalara rezidüel tümör ihtimali ve bazı hastalarda ise patoloji spesmeninde kas dokusu örneği olmadığı için ikinci TUR yapıldı. İkinci TUR yapılan ve patoloji sonucu T1G3 (6, %10) veya kas invaziv mesane kanseri gelen hastalar (3, %5) çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan 48 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama 55,6 aylık takip süresince, çalışma kriterlerine uyan 48 hasta sistoskopi ve gerektiğinde TUR ile takip edildi. Tüm hastalar post operatif erken dönem mitomysin-C kemoterapisi aldı. Hastalar 6 hafta boyunca haftada bir olmak üzere BCG tedavisi aldı. Hastaların rekürrens ve progresyon açısından 1 ve 5 yıllık takip sonuçları değerlendirildi. Patoloji değerlendirmesi tek merkezde ve üroonkoloji konusunda uzman patologlar tarafından yapılmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde tek değişkenli analiz uygulandı ve p<0.005 anlamlı kabul edildi. Tek değişkenli analizde; tümör sayısı, cinsiyet, yaş, CIS birlikteliği ve tümör boyutu ile rekürrens ve kas invazyonu arasındaki bağımsız ilişki analiz edildi.

Bulgular

KİOMK nedeni ile takip edilen hastaların 48 'i nadir rastlanan yüksek dereceli Ta mesane tümörü olarak saptandı. Hastaların yaklaşık olarak %80' i erkek, %20' si kadındı. 65 yaşından büyük olan hasta sayısı 22 (%46) olarak gözlendi. Tümör boyutu 3 cm.den büyük olan hasta sayısı 21 (%44) idi. CIS birlikteliği olan hasta sayısı 8 (%15) idi. Hasta özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Yaş	Sayı	Oran
≤65	26	%54
>65	22	%46
Cinsiyet		
Erkek	38	%79
Kadın	10	%21
Tümör boyutu		
<3	27	%56
≥3	21	%44
Tümör sayısı		
1	20	%41,6
2-7	18	%37,5
8≤	10	%21,9
CIS		
Var	8	%16,6
Yok	40	%83,4

48 hastanın 8'i (%16,6) BCG tedavisine yanıt verdi ve bu hastalarda rekürrens izlenmedi. 14 (%29.1) hastada Ta evresinde nüks ettiği ve 11 (%22.9) hastada T1 evresine progresyon olduğu kayıt altına alındı. 15 (%31.25) hastada kasa invazyon gözlenerek progresyon saptandı. CIS birlikteliği bulunan 8(%16.6) hastanın hepsinde progresyon görülmüştür. Hastaların hiçbirisinde metastaz saptanmadı. Takip sırasında 3 hasta (%6) mesane tümörü nedeni ile kaybedildi.

Tek tek değerlendirildiğinde; yaş, tümör sayısı, tümör boyutu, CIS varlığı hastanın rekurrens olmasında anlamlı risk faktörü olarak saptanmadı. Tek değişkenli analizde tümör sayısı, cins, yaş ve tümör boyutu kas invazyonunu öngören faktörler olarak görülmedi. Yalnızca CIS birlikteliği progresyon ile büyük oranda bağlantılı saptandı (p<0.001) (Tablo 2).

Tablo 2. Tek Değişkenli Analiz

Tek değişkenli analiz	Progresyon				Rekurrens			
	%95 G.A				%95 G.A			
	P	HR	En düşük	En yüksek	P	HR	En düşük	En yüksek
Yaş (≤65/ >65)	0,905	1,04	0,57	1,89	0,113	0,76	0,54	1,07
Cinsiyet (Erkek /Kadın)	0,152	0,73	0,48	1,12	0,685	0,95	0,77	1,17
Tm boyutu (<3/ ≥3)	0,516	0,84	0,49	1,43	0,072	0,74	0,53	1,03
Tm sayısı (tek/çoklu)	0,123	1,22	0,95	1,56	0,327	1,39	0,72	2,68
CIS (Var/Yok)	0,000	8,78	5,60	13,7	0,068	2,09	0,88	3,28

Tartışma

Yüksek dereceli papiller tümörlerin lamina propriaya derinleşmeden mukoza ile sınırlı kalması nadir görülen bir durumdur. Kas invaziv olmayan TaT1 tümörlerin değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda yüksek dereceli Ta mesa-

ne kanseri insidansının %3 ile %18 arasında seyrettiği izlenmiş. T1 ve Ta tümörlerin birlikte değerlendirildiği çalışmalarda yüksek dereceli pTa tümörlerin insidansının %1,7 ila %9,3 arasında değiştiği görülmüş ve ortalama %4,1 olarak bulunmuştur [7]. Bu düşük oranların aksine Herr ve ark. [10] yaptığı ve 148 yüksek dereceli Ta mesane kanseri hastasını değerlendirdiği çalışmada yüksek dereceli Ta oranını %84,5 olarak bildirmiştir. Bu çalışmayı incelediğimizde bu hastaların yüksek oranda CIS birlikteliği olan ve sık rekürrens gösteren hasta gruplarından oluştuğu ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda bu oran literatürle uyumlu bir şekilde %13 olarak bulunmuştur. 5 yıllık sonuçlara baktığımızda hasta grubumuzda da sık rekürrens gösteren hastalarda CIS birlikteliğinin olduğu gözlenmiştir.

Yüksek dereceli Ta mesane kanseri çalışmalarından yüksek insidans bildiren çalışmalar bu yüksekliğin nedeni olarak kullanılan 1998 WHO/ ISUP sistemi olarak göstermişlerdir. G2/ G3 ayrımında zorluklar olduğu ve araştırmacıların kendi içindeki değerlendirmelerinde farklı sonuçlara ulaştıkları vurgulanmaktadır. Lokal patologların yüksek dereceli Ta olarak değerlendirdiği preparatların sadece %23 'ünün nihai sonucu yüksek dereceli Ta olarak kabul edilmiştir [7]. 2004 WHO sınıflamasında diğer sınıflamalara özellikle de 1973 sınıflandırmasına göre bu farklılıklar daha aza indirgenmiştir [11]. Sonuç olarak T evresi, CIS ve yüksek dereceli lezyonların ayrıntılı bir şekilde gözden geçirmesini şiddetle önerilmektedir.

Patolojik tanıdaki yanılma olasılıkları düşünüldüğünde yüksek dereceli Ta tümörlerde re-TUR ayrı bir önem kazanmaktadır [12-15]. Han ve ark. [10] kas invaziv olmayan mesane kanseri olgularını değerlendirdikleri çalışmalarında 25 Ta tümörün 16'sında (%64) rezidüel tümör saptamışlardır. İkinci TUR sonrasında bu olgulardan ikisinde evre değişmiş (%8), birinde (%4) T1, diğerinde de (%4) T2 tümör saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ikinci TUR yapılan hastaların 6'sında (%10) evre T1, 3' ünde (%5) evre T2 olarak bulunmuştur. Yüksek dereceli pTa rapor edilen olgularda re-TUR doğru evreyi belirleyebilmek için oldukça yararlıdır. Re-TUR' un ilk operasyondan 4-6 hafta sonra yapılması önerilir. 363 Ta tümörün değerlendirildiği Holmang ve ark.[16] yaptığı bir çalışmada yüksek dereceli papiller ürotelyal kanser grubunun progresyon riski diğer düşük riskli gruplara göre artmıştı (%23-%4, p<0.001). Yüksek dereceli papiller ürotelyal kanser grubu ayrıca %16 oranında hastalığa bağlı ölüm riski ile en riskli grup olarak saptandı. Bu oranlar düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazide %0 ve düşük dereceli papiller ürotelyal kanserde %4 idi.

Lebret ve ark. [17] intravezikal BCG tedavisi uyguladıkları yüksek dereceli pTa grubunda %50 rekürrens ve %25 kasa invaziv hastalığa progresyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da bu sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiştir. 48 hastanın takip süresince 14' (%29.1) ünde Ta evresinde nüks ettiği, 11 (%22.9) inde T1 evresine ve 15 (%31,25) inde ise kasa progrese olduğu saptandı.

Yakın zamanda yüksek rekurrens ve progresyon oranlarına sahip hasta grubu ile yapılan çalışmalarda tedavi olarak yüksek dereceli Ta tanısı alan hastalara rezeksiyondan 2-3 hafta sonra 6 haftalık BCG indüksiyon tedavisi ve 1- 3 yıl idame BCG tedavisi önerilmektedir [18,19].

Sonuç olarak; bizim çalışmamız, neredeyse %50 rekürrens ve %30 progresyon oranları gözlenen yüksek dereceli Ta mesane kanserinin progresyon açısından yüksek potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışma yüksek dereceli T1 mesane kanseri çalışmalarının daha önceki sonuçları ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edildiği görülecektir. Biz en az 5 yıllık dönemde takip protokollerine titizlikle uyularak rekürrensin erken bir aşamada tespit edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeney LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol 2009;27(3):289-93.
2. Eser S, Yakut C, Özdemir R, Karakilinç H, Özalan S, Marshall SF, et al. Cancer Incidence Rates In Turkey in 2006: A Detailed Registry Based Estimation. Asian Pac J Cancer Prev 2010;11(6):1731-9.
3. Paneu C,Schaffer P, Bollack C: Epidemiology of bladder cancer. Ann Urol (Paris) 1992;26(5):281-93.
4. Clavel J,Cordier S, Boccon-Gibod, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males: Increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. Int J Cancer 1989;44(4):605-10.
5. Pasin E, Josephson DY, Mitra AP, Cote RJ, Stein JP. Superficial Bladder Cancer: An Update on Etiology, MolecularDevelopment, Classification, and Natural History. Rev Urol 2008;10(1):31-43.
6. Bostwick DG. Natural history of early bladder cancer. J Cell Biochem 1992;161:31-8.
7. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. Urology 2005; 66(1):90-107.
8. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador Bayarri J, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol 2000;163(1):73-8.
9. Norming U, Tribukait B, Nyman CR, Nilsson B, Wang N.Prognostic significance of mucosal aneuploidy in stage Ta/T1 grade 3 carcinoma of the bladder. J Urol 1992;148(5):1420-7.
10. Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (Ta G3) bladder tumors: 15 year outcome. J Urol 2000;163(1):60–2.
11. May M, Brookman-Amissah S, Roigas J, Hartmann A, Störkel S, Kristiansen G, et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation Classifications. Eur Urol 2010;57(5):850-8.
12. Donat SM. Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer. Urol Clin North Am 2003;30(4):765–76.
13. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saïghi D, Debré B. The value of a second transurethral resection action in evaluating patients with bladder tumours. Eur Urol 2003;43(3):241–5.
14. Jakse G, Algaba F, Malmstrom P-U, Oosterlinck W. A secondlook TUR in T1 transitional cell carcinoma: Why? Eur Urol 2004;45(2):539–46.
15. Han KS, Joung JY, Cho KS, Seo HK, Chung J, Park WS, Lee KH. Results of repeated transurethral resection for a second opinion in patients referred for non muscle invasive bladder cancer: the referral cancer center experience and review of the literature. J Endourol 2008;22(12):2699-704.
16. Holmang S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johansson SL. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. J Urol 2001;165(4):1124–30.
17. Lebret T, Bohin D, Kassardjian Z, Herve JM, Molinie V, Barre P, et al. Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette-Guerin instillations. J Urol 2000;163(1):63-7.
18. Sylvester RJ, van der Meijden APM, and Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette- Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a metaanalysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2002;168(5):1964–70.
19. Bohle A, Jocham D, and Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal metaanalysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol 2003;169(1):90-5.