

Mesane ve üst üriner sistem tümörü

SUNUM: Dr. Ahmet Erözenci

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

YANITLAYAN: Dr. N. Aydın Mungan

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Zonguldak

27 yaşında erkek hasta makroskopik hematüri yakınmasıyla kliniğimize başvurdu. Hastada 10 yıldır günde 2 paket sigara içme anamnezi vardı. Çekilen üriner sistem US'de mesanede sol ve sağ yan duvarda multipl tümörler saptandı. TUR-T yapıldı, patoloji Ta grade II olarak belirlendi. Bu noktada intravezikal tedavi önerir misiniz?

— Yüzeysel mesane tümöründe (YMT) TUR-T yaptıktan sonra ek bir tedavi yapıp yapmayacağımıza veya hangi tedavi şeklini seçeceğimize karar verirken hastanın hangi risk grubunda olduğunun belirlenmesi gereklidir. Risk grupları ile hastaların nüks veya progresyon gösterme ihtimallerini değerlendirebilmekteyiz. YMT hastaları düşük, orta ve yüksek olmak üzere 3 risk grubuna ayrılırlar. Düşük risk grubunda tek doz kemoteropetik ajan tedavi için genellikle yeterli olmaktadır. Orta risk grubunda kemoterapi veya immünoterapi tercih edilebilir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda orta risk grubunda BCG'nin kemoterapiye göre daha üstün olduğu ve progresyonun önlenmesinin ancak BCG idame tedavisiyle mümkün olduğu gösterilmiştir. Yüksek risk grubunda ise tedavi tartışmasız intravesikal BCG uygulaması olup, yine idame verilmesi özellikle önerilmektedir. Bu hastanın risk grubuna baktığımızda her ne kadar düşük evre ve derecede olsa bile multipl tümörleri olduğu için orta risk grubuna girmektedir. Bunun ötesinde değerlendirilmesi gereken bir diğer kriterde hastanın yaşıdır. Gerçi 40 yaş altı YMT'lü hastalarda prognoz daha iyi seyretmekle beraber multipl tümörlü gençlerde prognoz kötüdür. Dolayısıyla benim tercihim intravezikal BCG uygulaması olurdu. Ancak idame tedavisi yapıp yapmayacağıma hasta ile konuşup karar verirdim. Tercih bana kalırsa idame BCG verirdim.

Hastaya sigarayı bırakması söylendi ve üç ay sonra kontrole çağırıldı. Üçüncü ay kontrolde (mayıs 1989) sigarayı bırakmadığını belirtti. Yapılan sistoskopisinde sağ orifis yanında papiller tm, sağ yan cidarda üç ayrı noktada papiller tümör, kubbede de bir adet tümör saptandı. TUR-T yapıldı, patoloji: Ta grade II? Bu noktada önerileriniz ne olur?

— Öncelikle sigara konusundan biraz söz etmek istiyorum. Sigara kanserojenleri metabolize eden bir enzim olan glutatyon-S-transferase Mu 1 enzimini kodlayan genlerde delasyona yol açarak mesane kanseri riskini arttırmaktadır. Ancak kanser meydana geldikten sonra sigaranın kesilmesinin hastalığın nüks ve progresyonu üzerine ne gibi bir etkisi olacağını henüz net ola-

rak bilmiyoruz. Bunun ötesinde sigara kesildikten ancak 15 yıl sonra risk oranlarının hiç içmeyen düzeyine geldiğini düşünürsek sigaranın kümülatif bir etkisi olduğundan bahis edilebilir. Ancak yine de sigarayı bıraktırmak bence de en uygundur. Ardışık olarak kanserojenlerin gelmeye devam etmesi de bir kanser hastasında asla istenilen bir durum değildir. Ancak vurgulamak istediğim çok fazla bir kazanç beklenilmemesidir. Bu hastada özellikle üst üriner sistem dikkatlice incelenmelidir. Bu hastada sadece görüntüleme yöntemleri ile değil sistoskopi sırasında separe idrar örneklerinden sitolojik inceleme yapılması da uygun olacaktır. Sık tekrarlayan mesane tümörlerinde üst üriner sistemde tümör varlığı mutlak akılda tutulmalıdır. Üç ay sonra tekrar aynı evre ve derecede bir tümör ile karşılaşınca karşımıza iki ihtimal çıkmaktadır. Bu ya bir nüks veya rezidüel dokudur. Burada karşımıza 3 ay önceki rezeksiyon sonrası bir intravezikal instillasyon yapıp yapılmadığı sorusu karşımıza çıkmaktadır. Çünkü eğer bir tedavi verilmiş ise verilen tedaviye cevapsızlık olduğu ihtimali de karşımıza çıkmaktadır. Genel kabul gören görüş 3. aydaki klinik cevabın progresyon için mükemmel bir prediktif faktör olduğudur. İlk 3 ay içinde klinik cevap alınanlarda progresyon oranı %16 iken, alınmayanlarda bu oran %66'dır. Ancak bazı araştırmacılar BCG idamesi veriliyorsa tedaviye cevapsızlık kararını vermede 3'cü ay değil de 6'ncı ay takiplerinin sonuçlarının alınması gerektiğini savunmaktadırlar. Her ne olursa olsun bu genç hastada ilk sistoskopide tümör saptıyorsam benim tercihim BCG immünoterapisi olurdu.

Hastaya intravezikal adriamisin tedavisi uygulandı. Bir sene süreye tümör nüksü olmadı. Bir sene sonra, trigon üzerinde bir adet tümör saptandı, TUR-T sonucu Ta grade II. Bu aşamadaki önerileriniz ne olur?

— Adriamisin tedavisinden sonra ilk yılda nüks olması önemli bir konudur. YMT'lerinde nükslerin %95'i ilk iki yıl içinde çıkmaktadır. Ayrıca EORTC çalışmaları önceki nüks oranı ve tümör sayısının, ilk nükse kadar geçen zamanı ve nüks oranını belirlemede en önemli prognostik faktör olduğunu göstermektedir. Progresyon için en önemli risk faktörleri ise derece, evre, CIS varlığı ve ilk izlem sistoskopisinde tümör varlığıdır. Dolayısıyla bu hasta hem progresyon için hem de nüks için risk altındadır. Benim tercihim gene idame BCG protokolü olurdu. İdame veremiyorsam 6 hafta BCG uygulayıp cevapsızlık durumunda ikinci bir 6 hafta BCG verirdim. Böylelikle ikinci bir kür ile fazladan bir toksisite oluşturmadan nüksüz sağ kalım oranlarında %20'lik bir artış elde etmek mümkündür.

Hastaya intravezikal immünoterapi önerildi, ancak kabul etmedi. Kontrole de gelmeyen hasta, ekim 1992'de yine makroskopik hematüri yakınmasıyla başvurdu. Sistoskopisinde sağ yanda 2 adet 1x2 cm'lik, arka duvarda bir adet 3x3 cm'lik, 4 adet de ufak tümörler saptandı. TUR-T sonucu patoloji Ta grade II. Bu noktada tedavi yaklaşımınız ne olur?

— Artık elimizde multipl olmasının yanı sıra büyük bir tümörde var, yani hasta artık her ne kadar evre ve derecesi düşüğe olsa yüksek risk grubu adaydır. Bu durumda ilk olarak hastada evreleme hatası yapıp yapmadığımızı belirlemek ve kalan rezidüel dokuları tespit etmek için 2-6 hafta içinde re-TUR yaptım. Re-Tur yapılan Ta tümörlerin %24'ünde hastaların T1, %8'inde ise hastaların T2 evresinde olduğu bulunmuştur. Rezidüel doku kalma ihtimali Ta tümörlerde düşüktür (%6), ancak 5 ten fazla tümör varsa bu oran %27-40'a çıkmaktadır. Dolayısıyla benim bu hastada rezidüel tümör bırakmış olmam veya daha düşük evreleme yapmış olmam mümkündür. Re-biyopsi ile rezidüel dokunun rezeke edilmesinin yaşam süresine etkisi net olarak bilinmemle birlikte, progresyon ve nüks ile yakın ilişkisi gösterilmiştir. Re-biyopsi sonrası eğer hastada evre ve derece daha yüksek geliyorsa erken sistektomiye alternatif olarak düşünürdüm. Diğer seçeneğim ise idame BCG olurdu.

Hasta intravezikal tedaviyi yine kabul etmedi. Ocak 1993'de yapılan kontrol sistoskopisinde mesane arka duvarda ve sol orifis çevresinde Cis olduğu düşünülen alanlar görüldü, sol orifis üzerinde 1.5 cm çapında tümör, sağ orifisten sarkan tümör, kubbede ise iki adet ayrı tümör saptandı. Cis şüpheli alan biyopsilerinde Cis saptanmadı, diğer tümörlerin patolojisi T1 GII olarak belirlendi. Önerileriniz?

— Tedavi şeklimde ve önerilerimde bir değişiklik olmazdı. Tedavi şekli olarak idame BCG tedavisi uygulardım. Erken sistektomi alternatifini sunardım.

Hastaya sistektomi ve intravezikal immünoterapi seçenekleri anlatıldı. Hasta intravezikal tedaviyi reddetti, total sistektomi önerildi, ancak empotans olasılığı nedeniyle hasta bunu da kabul etmedi. Nisan 1993'de yapılan kontrollerde mesanede multipl tümörler saptandı, TUR-T sonucu patoloji T1GII olarak belirlendi. Hasta ilave tedaviyi yine kabul etmedi ve Haziran 94'e kadar kontrollere de gelmedi. Bu tarihte yapılan sistoskopisinde mesane sağ orifisten sarkan tümör ve de mesanede değişik yerlerde değişik boyutlarda tümör vardı, orifisteki tümöre TUR-T ve TUC uygulandı, diğer tümörler TUR-T yapıldı, patoloji T1 GII. Hasta sistektomiye kabul etmedi. Bu noktada ilave tedavi olarak ne önerirsiniz?

— Hasta yüksek risk grubunda ve hem intravezikal BCG'yi hem de sistektomiye red ediyorsa alternatif arayışlarımız yeni veya güçlendirilmiş intravezikal kemoterapötik ajanlar, interferonlar ve radyoterapi üzerinde yoğunlaşmalıdır. Yeni kemoterapötik ajanlardan birisi doksorubisin derivativesi olan valrubisindir. Valrubisin BCG dirençli veya tekrarlayan tümörlerde ve sistektomiye ret eden yani kasa invaziv olma riski yüksek hastalarda denemiştir ve bu hastalar için FDA onayı mevcuttur. Valrubisinin yan etkilerinin çoğu kolaylıkla tolere edilebilen mesane irritasyonu olup ciddi yan etki oranı %5'den düşüktür. EORTC'nin yaptığı faz II marker lezyon çalışmasında bu ilaç ile %56'lık başarı oranı elde edilmiştir. Bir diğer ajan intravezikal gemsitabine

kullanımıdır. Sınırlı sayıdaki çalışmaların sonucunda BCG rezistans vakalarda oldukça ümit verici edici sonuçlar elde edilmiştir. Bir başka yöntemde çeşitli kemoterapötik ajanların etkilerinin 5-FU, DMSO veya kinolonlarla artırılmasıdır. Bu hasta yüksek riskli bir hasta olduğu için sadece kemoterapötik ajan vermek sub-optimal olacaktır. Buların dışında Adriamisin Verapamil kombinasyonu da yararlı bir kombinasyon olabilir. Elektromotiv ilaç tedavisinden de oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir ve ülkemizde de bulunmaktadır. Son yıllarda kullanıma giren bir diğer immünoterapötik ajanda interferonlardır. BCG rezistans veya sistektomiye red eden hastalarda düşük doz BCG (27 mg) ile interferon (50 milyon Ü) kombinasyonu da kullanılabilir gibi tek başına interferonlar da kullanılabilir. Bu hastada BCG dışında yukarıdaki alternatifleri önerebiliriz, ancak sanırım ana problem hastanın hiçbir intravezikal tedavi kabul etmemesi gibi gözüküyor. Dolayısıyla elimizde tek silah olarak radyoterapi kalıyor. Radyoterapi tek başına mesane tümörlerinde kısıtlı bir etkiye sahiptir. Ancak intravezikal tedaviyi kabul etmeyen veya intravezikal tedavi başarısızlığından sonra sistektomiye ret eden veya major cerrahi için uygun olmayan hastalarda tercih edilmelidir. Dolayısıyla bu hasta için tek seçenek bu gibi gözüküyor. Başarı hem intertisyel hem de eksternal RT seçilmiş vakalarda bile orta derecededir. Ayrıca RT, TUR ile birlikte yapıldığından elde edilen başarıda tek başına RT'nin katkısının ne olduğunu söylemek zordur. Eksternal RT'de 5 yıllık yanıt oranı %44-60 arasındadır. Rekürrensler genellikle progresyon ve hastalık nedenli ölümlerle yakın ilişkilidir. RT sonrası uzak metastaz oranları %10-25'dir. Gerçi yeni tekniklerin kullanımı ile radyasyon sistiti, mesane kontraksiyonu gibi yan etkiler %5'in altında olsa bile, hastaya tek başına RT'den minimal yarar sağlayabileceğimizi belirtirdim. Tabii tüm bu yöntemler hep ikincil olarak düşünülmelidir. Birincil tedavi yani idame BCG veya erken sistektomiye kabul etmeyen bu hasta gibi hastalarda yapılabilecek alternatif yöntemler olduğu akıldaki tutulmalıdır.

Hasta herhangi bir ilave tedaviyi kabullenmedi. Temmuz 1995'e kadar olan tüm kontrollerinde mesanede tümörler saptadı, sağ orifisten sarkan tümör her seferinde koterize edildi, rezeke edildi, patoloji her seferinde T1 GIII olarak belirlendi. Arada yapılan yukarı idrar yolları incelemelerinde sağ böbrekte minimal dilatasyon haricinde bir patoloji saptanmadı. Çekilen abdominopelvik BT'lerde metastaz yoktu. 1999 yılına kadar yine her kontrolde tümör saptandı ve hepsinin patolojisi T1GIII'dü. Hasta nihayet temmuz 98'de intravezikal BCG tedavisini kabul etti ve 6 hafta tedavi yapıldı. Tedavi sonrası kontrollerde yine T1GIII tümörler vardı, bu noktaya kadar yapılan biyopsilerden hiçbirinde Cis saptanmadı.

— Cis saptanmaması iyi, ancak o kadar kötü faktör bir arada ki Cis negatifliği açıkçası beni rahatlatmıyor. Bu arada hastada sağ böbrekte minimal dilatasyon görülmesi konusunda dikkatli olunmalıdır. Çünkü polipoid tümörler kasa invaze olmadıkça genellikle üst üriner sistemde dilatasyona neden olmamaktadırlar. Açıkçası böylesine bir hastada T2 hastalık ihtimali çok yüksektir. Bu da yine 2-6 hafta sonra re-biyopsi yapma gerekliliğini ortaya koymaktadır. Çünkü T1 tümörlerde erken nüks nedeniyle radikal sistektomi uygulandığında hastaların %33'ünde gerçekte T2 tümör olduğu rapor edilmiştir. Bu hasta bence artık BCG tedavisinden ziyade erken sistektomi için oldukça güçlü bir adaydır. Bu hasta hiçbir tedavi almadığının yanı sıra multifokal tümörü mevcut. Yüksek grade'li T1, sık tekrarlayan veya progresyon gösteren hastalarda özellikle de multifokalite varsa sis-

tektomi şiddetle düşünölmelidir. YMT'de sistektomi sonrası 10 yıl yaşam %67-92 arasındadır. Burada net olan bir konu varsa o da bu hastanın kısa sürede kasa invaziv hale geçeceğidir. Hastaya kasa invaziv hale geçtikten sonra yapılan sistektomilerde 5 yıllık yaşamın %50'lere düştüğünü detaylıca anlatmamız gerekir diye düşünüyorum. Gerçi progresyona kadar beklendikten sonra yapılan sistektomilerde sonucun değişmediğini savunanlarda vardır. Ancak kararı verirken bu hastanın yaşı göz önünde tutulmalıdır.

Ekim 2001'de yapılan kontrollerinde sağ orifisten sarkan tümöre ilaveten üretrada da tümör saptandı, hasta sistektomiyi yine reddetti. Hasta 2002 yılında metastatik hastalık nedeni ile kaybedildi.

— Bu beklenen bir sonuç oldu. Bu hastanın tam anlamıyla hiç bir zaman yeterli tedaviyi almadığını düşünüyorum. Tek iyi yanı mesane ile birlikte 13 yıl yaşam göstermiş olmasıdır. Bilindiği

üzere her ne kadar TUR standart tedavi olsa da adjuvan tedavi verilmediğinde %70 oranında nüks ve %20 progresyon izlenmektedir. Özellikle kötü prognostik faktörlerde bu oran daha da artmakta, progresyon ihtimali %50'lere çıkmaktadır. Yüksek riskli olup da ancak nüks görüldükten sonra BCG verilen hastalarda 15 yıllık takiplerde, %52 oranında progresyon ve metastaz ihtimali vardır. Hastaların %31'i de mesane tümörü nedeniyle kaybedilecektir. Dolayısıyla bu hastada doğal seyrini tamamlayıp metastaz gelişmiş ve sonuçta da kaybedilmiştir. Oysa bu hasta YMT iken önerilen sistektomiyi kabul etmiş olsa idi 10 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %75 civarında olacaktı.