

# KASA İNVAZE OLMAYAN İNVAZİV MESANE KANSERİ

(Sınırlı metin güncelleme Mart 2010)

M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou, M. Rouprêt

Eur Urol 2002 Şubat;41(2):105-12  
Eur Urol 2004 Ağustos;46(2):147-54  
Eur Urol 2005 Eylül;48(3):363-71  
Eur Urol 2008 Ağustos;54(2):303-14

## Giriş

EAU Kasa İnvaze Olmayan İnvaziv Mesane Kanseri Çalışma Grubu bu kanserin temel bilgilerini, sınıflandırmasını, risk faktörlerini, tanısını, prognostik faktörlerini ve tedavisini içeren kılavuzun kısa ve uzun versiyonlarını yayınlamıştır.

Kasa invaze olmayan invaziv mesane kanseri ile ilgili güncel öneriler çok kısadır ve güncel literatüre (2007 sonuna kadar) dayanmaktadır. Önerilerde randomize klinik çalışmalardan ve meta-analizlerden elde edilen (kanıta dayalı) bulgulara vurgu yapılmıştır. Bu kılavuz kasa invaze olmayan invaziv mesane kanseri olan hastaların tedavisinde hızlı referans kılavuzu olarak kullanılabilir.

## Üç düzey öneri kullanılmıştır:

Temel öneriler önerinin temel aldığı kanıt kaynağına göre üç derecedir (A-C). Referans olarak bu yayının 3. sayfasına bakılabilir.

Bu çalışma grubunun önerileri papiller evre Ta ve T1 olanlar için geçerli olduğu kadar yassı bir neoplazm olan karsinoma *in situ* (Tis) bulunan hastalar için de geçerlidir. Kasa invaze olmayan tümörlerin sınıflandırması (Ta, T1 ve Tis) TNM Malign Tümör Sınıflandırması, 7. Baskı, 2009'da yer almıştır (Tablo 1).

### Tablo 1: TNM Sınıflandırması 2009

#### Mesane

#### T – Primer Tümör

Ta	İnvaziv olmayan papiller karsinoma
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> : “yassı tümör”
T1	Tümör subepitelyal bağ dokuya invazidir
T2	Tümör kas tabakasına invazidir
T2a	Yüzeyel kas (iç yarı)
T2b	Derin kas (dış yarı)
T3	Tümör perivezikal dokuya invazidir (kas dokusunun ötesine)
T3a	Mikroskopik olarak
T3b	Makroskopik olarak (mesane dışında kitle)
T4	Tümör aşağıdakilerden herhangi birisine invazidir: prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar
T4a	Prostat, uterus veya vajina
T4b	Pelvik duvar veya abdominal duvar

## N - Lenf Nodülleri

- NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
- N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
- N1 Gerçek pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) tek bir lenf noduna metastaz
- N2 Gerçek pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) birden fazla lenf noduna metastaz
- N3 Ortak iliak lenf nodlarına metastaz

## M - Uzak Metastaz

- M0 Uzak metastaz yok
- M1 Uzak metastaz var

## Evre Ta, T1 ve Tis Özellikleri

Evre Ta tümörler ürotelyum ile sınırlıdır, ekzofitik kısmının papiller bir konfigürasyonu vardır ve ürotelyumdan lamina propria veya detrusor kasına penetre olmazlar.

Evre T1 tümörler ürotelyumdan doğarlar ama ürotelyumu daha derin katmanlardan ayıran bazal membrana penetre olurlar. T1 tümörler lamina propriaya invazyon yapar ancak detrusor kasına ulaşacak kadar derin değildirler.

Karsinoma in situ (Tis) ürotelyum ile sınırlı yüksek dereceli (anaplastik) karsinomdur ancak yassı konfigürasyonludur. Papiller tümörün tersine, Tis mukozası kızamık ve kadife gibidir ve çok az elevasyon gösterir ama bazen görülemez. Tis lokal veya diffüz olabilir. Primer Tis (öncesinde veya eş zamanlı papiller tümör yoktur), sekonder Tis (papiller tümör öyküsü

vardır) ve eş zamanlı Tis (papiller tümör varlığı ile birlikte) arasında ayırım yapılabilir.

## Derece Özellikleri

### 1973 WHO Sınıflandırması

Yapılarından farklı olarak her bir hücre farklı anaplazi dereceleri gösterir:

Derece 1: iyi diferensiye (farklılaşmış) tümör

Derece 2: orta diferensiye tümör

Derece 3: kötü diferensiye tümör

### 2004 WHO Sınıflandırması

1998'de WHO/ISUP tarafından ilk olarak yeni bir sınıflandırma sistemi önerilmiştir ve 2004'de bu öneri WHO tarafından güncellenmiştir. İnvaziv olmayan ürotelyal neoplaziler için, aşağıdaki kategoriler kullanılmaktadır:

#### **Tablo 2: 2004 WHO invaziv olmayan ürotelyal neoplazi sınıflandırması**

- Hiperplazi (atipi bulunmayan ya da papiller olmayan yassı lezyon)
- Reaktif atipi (atipi bulunan yassı lezyon)
- Önemi bilinmeyen atipi
- Ürotelyal displazi
- Ürotelyal karsinoma *in situ*
- Ürotelyal papillom
- Ürotelyal papillom, invert tip
- Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (PUNLMP)
- Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
- Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

2004 WHO derecelendirme sisteminde Tis yüzey epiteli sitolojik olarak malign hücreler içeren papiller olmayan, yani yassı lezyon olarak tanımlanmaktadır. Papiller tümörler malignite potansiyeli düşük olan papiller ürotelyal neoplazmalar (PUNLMP) veya karsinomlar olarak sınıflandırılmıştır ve ürotelyal neoplazmalar ise iki alt gruba ayrılmıştır: düşük dereceli ve yüksek dereceli (Tablo 2).

Orta grup elimine edilmiştir; bu grup ve PUNLMP 1973 WHO sınıflandırmasında tartışma konusu olmuştur. Risk potansiyeline göre daha iyi sınıflandırılmış olan tümörlerin tek düze tanısını sağlayacağı için 2004 WHO sınıflandırmasının kullanılması önerilmiştir. Ancak, 2004 WHO sınıflandırmasının geçerliliği daha fazla sayıda klinik çalışma ile kanıtlanana kadar, tümörler hem 1973 hem de 2004 WHO sınıflandırmaları kullanılarak derecelendirilmelidir.

Bugüne kadar TaT1 mesane tümörleri ile ilgili yayınlanmış klinik çalışmalarının çoğunluğu 1973 WHO sınıflandırması kullanılarak yapılmıştır ve bu nedenle aşağıdaki kılavuz bilgiler için 1973 WHO derece sınıflandırması temel alınmıştır.

## **Tanı ve Başlangıç Tedavi Adımları**

Tanı temelde mesanenin sistoskopik muayenesi, biyopsi ve idrar sitolojisine dayanmaktadır. Bugüne kadar moleküler üriner belirteçler sistoskopi ve sitoloji kombinasyonuna ek bir katkıda bulunmamıştır.

Ta ve T1 papiller mesane tümörleri için standard başlangıç tedavisi alttaki kasın bir kısmının da alındığı transüretral rezeksiyon (TUR) ile tam makroskopik eradikasyondur. İlk rezeksiyonun tam olmadığına ilişkin kuşku varsa (örneğin

çoğul ya da büyük tümör), veya patoloji uzmanı piyeste hiç kas dokusu olmadığını bildirirse veya yüksek dereceli tümör veya T1 tümör saptanırsa ikinci bir TUR düşünülmelidir. Transüretal rezeksiyon tekniği EAU Kasa invaze olmayan Mesane Kanseri Kılavuzunda tanımlanmıştır (Eur Urol 2008;54(2):303-14).

Tis tanısı, mesane duvarından alınan biyopsilerin histolojisine dayanır. Biyopsiler, kuşkulu bölgelerden alınır. İdrar sitolojisi pozitif olan ve papiller tümörü bulunmayan hastalarda, prostatik üretra dahil normal görünümlü mukozadan çoklu biyopsi (random biyopsi) alınması önerilmektedir. Tis saptanma oranını artırdığı için bu olgularda fluoresan sistoskopi yapılması önerilmektedir. Yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü (%90'ın üzeri) nedeniyle Tis tanı ve takibinde idrar sitolojisi önemli bir araçtır. Tis transüretal rezeksiyon ile eradike edilemez ve daha ileri tedavi zorunludur.

## **Prognostik Faktörler ve Adjuvan Tedavi**

### **TaT1 papiller tümörler**

Transüretal rezeksiyondan sonra tümörlerin yineleme ve/veya ilerleme riski oldukça fazla olduğu için, tüm evrelerde (Ta, T1 ve Tis) adjuvan intravezikal tedavi önerilmektedir. Tüm hastalara TUR'dan sonraki 6 saat içinde hemen post-op kemoterapi instilasyonu uygulanmalıdır. Erken dönem instilasyon uygulanması standarttır ancak ilaç seçimi (mitomisin C, epirubisin veya doksorubisin) opsiyoneldir.

Intravezikal adjuvan tedavi seçimi, hastanın EORTC skorum sistemi (Tablo 3) ve risk tabloları (Tablo 4) kullanılarak değerlendirilebilecek yineleme ve/veya ilerleme riskine bağlıdır. Birden fazla tümörü, büyük tümörü ( $\geq 3$  cm) ve yüksek düzeyde yinelenen tümörleri ( $> 1$  yineleme/yıl) olan hastalar-

da yineleme riski en yüksekken, evre T1 tümörlerin, yüksek dereceli tümörlerin ve CIS bulunan hastaların ilerleme riski en yüksektir.

Kemoterapi yineleme riskini azaltmaktadır ancak ilerleme riskini azaltmamaktadır ve minör yan etkiler göstermektedir. BCG ile intravezikal immünoterapi (indüksiyon ve idame) yinelemeleri azaltma ve kasa invaziv mesane kanserini önleme ya da ilerlemeyi geciktirme bakımından intravezikal kemoterapiden daha üstündür. Ancak, intravezikal BCG daha toksiktir.

### **Düşük Riskli Tümörler için Öneriler**

Tek, küçük, CIS bulunmayan düşük dereceli Ta tümörün yineleme ve ilerleme riski düşüktür. Bu hastalara şu uygulamalar yapılmalıdır:

1. Komplet TUR (Öneri derecesi: A)
2. Post-operatif erken dönemde bir kemoterapötik ilaç (ilaç opsiyoneldir) instilasyon (Öneri derecesi: A)
3. Yinelemeden önce daha başka bir tedavi önerilmemektedir.

### **Yüksek Riskli Tümörler için Öneriler**

Karsinoma in situ eşlik eden ya da etmeyen yüksek dereceli TaT1 tümürlü hastalar veya yalnızca karsinoma in situ olan hastalar ilerleme açısından yüksek risk altındadır. Tedavi şunları içermelidir:

1. Papiller tümörler için komplet TUR ve ardından erken post-op dönemde tek kemoterapötik ilaç (ilaç opsiyoneldir) instilasyonu (Öneri derecesi: A).
2. 4-6 hafta sonra ikinci TUR (Öneri derecesi: B)
3. BCG ile adjuvan intravezikal immünoterapi (tam doz)

veya yan etki görülürse azaltılmış doz). Henüz optimal idame planı saptanamamış olsa da en az 1 yıl idame tedavisi gereklidir (Öneri derecesi: A).

4. Tümör progresyon riski en yüksek olan hastalara hemen sistektomi önerilebilir. BCG'nin başarısız olduğu hastalara sistektomi önerilir (Öneri derecesi: C)

## Orta Riskli Tümörler için Öneriler

Geriye kalan orta riskli hastalarda, adjuvan intravezikal tedavi gereklidir ama en uygun ilaç veya en uygun tedavi planı konusunda görüş birliği yoktur.

Orta riskli tümörlerde temel sorun yineleme ve ilerlemenin önlenmesidir. Bu tümörlerde klinik olarak yineleme daha sıktır. Tedavi şunları içermelidir:

1. Komplet TUR ve ardından erken post-op dönemde tek kemoterapötik ilaç (ilaç opsiyoneldir) instilasyonu (Öneri derecesi: A).
2. Rezeksiyon tam olmamışsa 4-6 hafta sonra ikinci TUR (Öneri derecesi: B)
- 3A Adjuvan intravezikal kemoterapi (ilaç opsiyonel), program: opsiyoneldir ancak tedavi süresi 1 yılı aşmamalıdır.

veya

3B BCG ile adjuvan intravezikal immunoterapi (tam doz veya yan etki görülürse azaltılmış doz). Henüz en uygun idame programı saptanamamış olsa da en az 1 yıl idame tedavisi gereklidir (Öneri derecesi: A).



**Tablo 3: Yineleme ve İlerleme Skorlarının Hesaplanması**

Faktör	Yineleme	İlerleme
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2 – 7	3	3
≥ 8	6	3
Tümör çapı		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Daha önceki yineleme hızı		
Primer	0	0
≤ 1 yineleme/yıl	2	2
> 1 yineleme/yıl	4	2
Kategori		
Ta	0	0
T1	1	4
Eşlik eden CIS		
Yok	0	0
Var	1	6
Derece (1973 WHO)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam skor	0 - 17	0 - 23

**Tablo 4: Toplam skora göre yineleme ve ilerleme olasılığı**

Yineleme skoru	Yineleme olasılığı 1 yıl	Yineleme olasılığı 5 yıl	Yineleme risk grubu
0	%15	%31	Düşük risk
1-4	%24	%46	Orta risk
5-9	%38	%62	
10-17	%61	%78	Yüksek risk
İlerleme skoru	İlerleme olasılığı 1 yıl	İlerleme olasılığı 5 yıl	İlerleme risk grubu
0	%0.2	%0.8	Düşük risk
2-6	%1	%6	Orta risk
7-13	%5	%17	Yüksek risk
14-23	%17	%45	

Not: <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/> adresinde Tablo 3 ve 4 için elektronik hesaplayıcı mevcuttur

Eur Urol 2006;49(3):466-77.

## **Karsinoma in situ**

Tis'in ilerleme göstererek kas invaziv hastalığa ilerleme riski yüksektir ve bazı çalışmalarda %50'yi aşmaktadır.

İntravesikal BCG immünoterapisi (indüksiyon ve idame) tam yanıt oranını ve tümörsüz kalan hasta genel yüzdesini artırma bakımından intravezikal kemoterapiden üstündür.

Ayrıca, BCG, intravezikal kemoterapi veya bir başka immünoterapiyle karşılaştırıldığında ilerleme riskini azaltmaktadır. Tanı konduğunda erken radikal sistektomi mükemmel hastalıklı sağ kalım sağlamaktadır ama hastaların %50'sinde aşırı tedavidir.

Tis tedavisi için öneriler:

1. Eş zamanlı Tis'de, başlangıç stratejisi (TURM, erken intravezikal instilasyon, ikinci TUR) papiller tümörün özelliklerine bağlıdır.
2. İntravezikal BCG immünoterapisi, en az 1 yıl idame ile (Öneri derecesi: A).
3. 6 haftalık indüksiyon seansından sonra 6 haftalık ikinci bir BCG instilasyon seansı veya yanıt vermeyenlerde 3 haftalık instilasyonlardan oluşan idame seansları düşünülebilir, çünkü bu hastaların yaklaşık %40-60'ı ek BCG tedavisine yanıt verecektir.
4. 6 ay sonunda BCG'ye yanıt vermeyen hastalarda radikal sistektomi önerilir (Öneri derecesi: C).

## **Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde izlem**

Yineleme ve ilerleme riski nedeniyle, kasa invaze olmayan mesane tümürlü hastaların izlenmesi gereklidir; ancak, sistoskopilerin sıklığı ve süresi her bir hastanın kendi risk derecesini yansıtmalıdır. Risk tabloları kullanılarak (bakınız Tablo 3 ve 4) hem yineleme hem de ilerlemenin her hastadaki kısa ve uzun dönem riskleri öngörülebilir ve izlem planı buna uyarlanmalıdır:

- a. Kasa invaziv olan, ve kasa invaziv olmayan yüksek dereceli yinelemelerin hemen saptanması hayattır, çünkü tanı ve tedavideki gecikme hastanın yaşamını tehdit eder.

- b. Düşük risk grubundaki tümör yinelemesi neredeyse daima erken evrede ve düşük derecelidir. Küçük, invaziv olmayan (Ta), düşük dereceli papiller yinelemeler hasta için acil bir tehdit oluşturmaz ve başarılı tedavi için erken saptanmaları zorunlu değildir.
- c. TUR'dan 3 ay sonra yapılan ilk sistoskopinin sonucu yineleme ve ilerleme için çok önemli bir prognostik faktördür. İlk sistoskopi kasa invaze olmayan mesane tümörü bulunan tüm hastalarda TUR'dan 3 ay sonra yapılmalıdır.

Aşağıdaki öneriler retrospektif deneyimlere dayanarak yapılmıştır.

### **Takip sistoskopisi için öneriler**

- Düşük yineleme ve ilerleme riski gösteren tümörleri bulunan hastalara 3 ay sonunda sistoskopi uygulanmalıdır. Negatifse sonraki sistoskopi 9. ayda uygulanmalı, ardından 5 yıl süreyle yılda bir tekrarlanmalıdır. (Öneri derecesi: C)
- İlerleme riski yüksek tümörlü hastalara 3. ayda sistoskopi ve üriner sitoloji yapılmalıdır. Negatifse, izleyen sistoskopi ve sitolojiler 2 yıl süreyle 3 ayda bir, 3.yıl 4 ayda bir, 5.yıla kadar 6 ayda bir, takiben yılda bir tekrarlanmalıdır. Üst üriner sistemin yılda bir araştırılması önerilmektedir. (Öneri Derecesi: C).
- İlerleme riski orta olan hastalar (hastaların yaklaşık üçte biri) için kişisel ve subjektif faktörlere göre uyarlanan ikisinin arasında bir sistoskopi ve sitoloji planı yapılmalıdır (Öneri Derecesi: C).

- Tis bulunan hastalar hem mesane içinde hem de mesane dışındaki yüksek yinleme ve ilerleme riski nedeniyle yaşam boyu izlenmelidir. Tedavinin etkinliğinin monitorize edilebilmesi için idrar sitolojisi ve sistoskopi (sitolojinin pozitif olduğu hastalarda mesane biyopsileri) zorunludur. İzlem planı yüksek riskli tümörleri bulunan hastalardaki gibidir.

*Bu kısa kitapçıkta daha kapsamlı EAU kılavuzu (ISBN 978-90-70244-91-0) temel alınmıştır ve Avrupa Üroloji Derneği üyeleri websitelerinde - <http://www.uroweb.org> bu kılavuza erişebilir.*