

Mesane kanserlerinde radikal sistektomideki P0 evresi geleneksel klinik risk faktörlerinden bağımsız olarak iyi sonuçlarla birlikte dir

Dr. Kadir Türkölmez

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

P0 stage at radical cystectomy for bladder cancer is associated with improved outcome independent of traditional clinical risk factors

Wassim Kassouf^a, Philippe E. Spiess^a, Gordon A. Brown^a, Mark F. Munsell^d, H. Barton Grossman^a, Arlene Siefker-Radtke^c, Colin P.N. Dinney^{a, b} and Ashish M. Kamat^{a, b}

Eur Urol 52 769–776, 2007

ABSTRACT

Objectives: Final pathologic specimen free of detectable disease (P0) is not uncommon in patients undergoing cystectomy for bladder cancer, especially in the era of neoadjuvant chemotherapy. To improve our understanding of its significance in a contemporary series, we performed an outcomes analysis of this cohort of patients.

Methods: Over the last 15 yr, 1104 patients with bladder cancer underwent radical cystectomy at our institution. Of these, 120 (11%) were pT0N0M0 (P0) in the surgical specimen and form the basis of this report. Survival data were estimated by method of Kaplan and Meier, with Cox proportional hazards regression model used to evaluate associations between survival and variables studied.

Results: Clinical stages were cT1, 21 patients; cT2, 65; cT3b, 20; cT4a, 11; and cT4b, 3. The 5-yr estimates of overall (OS), disease-specific (DSS), and recurrence-free survival (RFS) rates were 84%, 88%, and 84%, respectively. With mean follow-up of 43 mo, 11 patients developed recurrences, 9 of whom died of disease. Median time to recurrence was 7.7 mo (range: 2.2–45 mo). On multivariate analysis, presence of lymphovascular invasion and concomitant carcinoma in situ on the transurethral resection of the bladder tumor specimen were the only significant prognostic factors associated with shorter OS ($p = 0.04$) and RFS ($p = 0.049$), respectively. Notably, patients who received preoperative chemotherapy ($n = 77$) had 5-yr survival rates similar to those of patients who did not.

Conclusion: Although patients who are P0 at cystectomy have a good prognosis, not all can be considered cured. The favorable prognosis conferred by a P0 state appears to be independent of whether this is achieved by neoadjuvant chemotherapy or by thorough transurethral resection before cystectomy.

ÖZET

Çalışmanın Amacı: Bu çalışmada mesane tümörü nedeniyle sistektomi yapılan ve patolojik olarak tümör izlenmeyen (P0) olgularda, bu evrenin prognostik önemi araştırılmaktadır.

Hastalar ve Yöntem: Mesane tümörü nedeniyle 1990 ile 2005 yılları arasında tek bir merkezde 1104 hastaya radikal sistektomi uygulanmış ve bu olguların 120 (% 11)'inde patolojik evre P0 olarak rapor edilmiştir. Sistektomi öncesi yüksek risk grubu olarak kabul ettikleri hastalara neoadjuvan kemoterapi verildiği bildirilmektedir. Yüksek risk grubu olarak; Anestezi altında bimanuel muayenede palpabl kitle (klinik evre T3b) varlığı, komşu organlara invazyon (klinik evre T4a), klinik evre T2 olan olgularda TUR materyallerinde lenfovasküler invazyon varlığı veya görüntüleme yöntemlerinde pelvik lenfadenopati görülmesi olarak kabul edilmiştir. Bu kriterlere göre tüm olguların % 26'sına (290 hasta) neoadjuvan kemoterapi verilmiştir. Çalışma ile ilgili veriler; yaş, cinsiyet, tümör histolojisi, lenfovasküler invazyon varlığı, eşlik eden karsinoma insitu (CIS), neoadjuvan kemoterapi uygulaması, üriner diversiyonun tipi, patolojik evre, çıkarılan lenf nodu sayısı, nüks ve sağkalımdır. Patoloji evresi 0 (P0) olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Sağkalımlar için Kaplan-Meier metodu kullanılmıştır. Her bir parametrenin tekli ve çoklu değişken olarak prognostik önemini belirlemek için Cox orantılı risk regresyon modelleri kullanılmıştır.

Bulgular: Onbeş yıllık süre içinde radikal sistektomi yapılan 1104 hastanın 120 (%11)'inde P0 evresi bulunmuştur. Bu hastaların klinik evreleri T1: 21, T2: 65, T3b: 20, T4a: 11 ve T4b idi. Olguların 77'sine preoperatif kemoterapi verilmiştir. Adjuvan kemoterapi hiçbir hastaya verilmemiştir. Kırk olgu (%33) değişici epitel kanserine ilave farklı histolojik komponentler de (6 sarkomatoid, 9 mikropapiller, 8 glandüler, 12 yassı hücre, 3 küçüm hücre ve 2 mikrokistik) içermek-

tedir. Neoadjuvan kemoterapi alan olguların TUR materyallerinde almayanlara göre daha yüksek oranda lenfovasküler invazyon olduğu görülmektedir (% 48'e karşın % 2, p< 0.001) Ayrıca yine bu grup hastalarda mik s komponent içeren olgu sayısı daha fazladır (% 40'a karşın %21, p= 0.043). yine bu gruptaki hastaların klinik evreleri daha ileridir. T3b ve daha ileri evre oranı % 43'e karşın % 2, p<0.001, N evresi %9'a karşın %0, p<0.049. Takip süreleri 1-177 ay arasında olup ortanca takip 32 ay olarak bildirilmektedir. Beş yıllık genel, hastalığa özgü ve nüksüz sağkalım oranları sırasıyla % 84, % 88 ve % 84 olarak bulunmuştur. Onbir (%9) hastada nüks gelişmiştir ve bunların 9'u hastalığa bağlı olmuştur. Nüks gelişen olguların çoğunda (11 olgunun 7'si %64) sistektomi öncesi TUR materyallerinde lenfovasküler invazyon veya CIS bulunmuştur. Ayrıca bu olguların çoğu (11 olgunun 9'u) neoadjuvan kemoterapi almıştır. Nükslerin 2'si pelvik, 8'i uzak organ ve 1 olguda her ikisi birden gelişmiştir. Ortanca nüks gelişme süresi 7.7 aydır (2.2 – 45 ay). Neoadjuvan kemoterapi alanlarla almayanlar arasında sağkalımlar açısından fark bulunmamıştır ve 5 yıllık genel, hastalığa özgü ve nüksüz sağkalımlar sırasıyla (%80 vs %90), (%86 vs %92) ve (%80 vs %90)'dır. TUR materyalinde lenfovasküler invazyon olanlarda olmayanlara göre 5 yıllık genel sağkalım daha kısadır, sırasıyla % 69.6 ve %89.2 (risk oranı: 2.66, CI: 1.04-6.88, p=0.04). Tümöre eşlik eden CIS varlığında nüksüz sağkalım oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir (Risk oranı: 2.47, CI: 1.01-6.08, p=0.049). Klinik evre ve sağkalımlar arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde yaş, cinsiyet, hidronefroz, mik s histolojik yapı, önceki yüzeysel hastalığın histolojisi ve çıkarılan lenf nodu sayısı gibi diğer parametreler ile sağkalımlar arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen sonuç, sistektomide P0 evresi elde edilmesi iyi bir prognostik faktördür. Bununla birlikte tüm P0 hastalarda kür elde edilememektedir. Neoadjuvan kemoterapi verilerek ya da sadece TUR ile P0 evresi elde edilen hastalar arasında prognoz açısından fark izlenmemektedir. Lenfovasküler invazyon ve tümörle birlikte CIS olan P0 evresindeki hastalarda prognoz daha kötüdür.

YORUM

Radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomi kas invaziv mesane tümörlerinde halen standart tedavidir. Mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılan olgularda mesanenin patolojik incelemesinde tümör izlenmemesi (P0) son yıllarda özellikle neo-

adjuvan kemoterapinin yaygın uygulanmasına bağlı olarak daha sık karşılaştığımız bir durumdur. Literatürde P0 evresi oranları % 6 – 41 arasında bildirilmektedir (1-5). Bu çalışmada P0 oranı %11 olarak bulunmuştur.

Çalışmanın gücünü azaltan durumlar: 1. Bu çalışma literatürdeki sistektomi sonrası P0 tümörler ile ilgili en geniş serili çalışma olsa da retrospektif olarak düzenlenmiştir ve hasta kayıtlarına dayanmaktadır. Genel olarak prospektif çalışmalarda veriler ve takipler daha sağlıklı olmaktadır. 2. Tek merkezden yapılan bir çalışmadır. Bu tip çalışmalarda çok merkezli veriler daha çok rutin uygulamalara ışık tutmaktadır. 3. Bu tip çalışmalarda patolojik materyallerin tekrar değerlendirilerek olabilecek yanılgıların en aza indirilmesi ile daha sağlıklı sonuçlar elde edilebilir.

Sistektomi materyalinde tümör izlenmesinin nedenlerinden biri sistektomi öncesi TUR ile tümörün tamamen rezeke edilmesi, ikincisi ise sistektomi öncesi verilen neoadjuvan kemoterapiye komplet yanıt olmasıdır. Sistektomi materyalinde patolojik olarak tümör görülmemesine rağmen kesit alanı dışında kalan çok küçük tümör alanlarının olabileceğini de unutmamak gerekir.

Sistektomi materyalinde tümör izlenmeyen (P0) olguların sağkalımlarının daha iyi olduğu görülmektedir. Bu çalışmada 5 yıllık genel, hastalığa özgü ve nüksüz sağkalım oranları sırasıyla % 84, % 88 ve % 84 olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışmada da görüldüğü gibi sistektomide P0 olması kür olduğu anlamına gelmemektedir. Bunun en önemli nedeni cerrahi öncesinde olan mikrometastazlardır. Bu çalışmada P0 olan 11 olguda (% 9) nüks gelişmiştir ve bu nükslerin 8'i uzak metastaz ve birinde hem uzak hem lokal nüks izlenmiştir. İki olguda lokal nüks gelişmiştir. Lokal nükslerin sistektomi esnasında cerrahi sınırdan mı yoksa lenf nodu tutulumuna mı bağlı olduğu bilinmemektedir. Ancak yazarların bildirdiği gibi bu çalışmada çıkarılan lenf nodu sayısı sınırlıdır. Özellikle sistektomi öncesi lenf nodu tutulum riski yüksek olan olgularda sadece neoadjuvan kemoterapi uygulaması değil aynı zamanda sistektomi ile birlikte genişletilmiş lenfadenektomi uygulamasının da faydalı olabileceği düşünülebilir. Nüks görülme süresi ortanca 7.7 ay almasına karşın cerrahi sonrası 3. yılda ortaya çıkan nüks görülmektedir. Bu nedenle P0 evresinde olan hastalarda da nüks açısından ömür boyu takip gerektiği ileri sürülebilir.

Yüksek risk grubunda olan ve neoadjuvan kemoterapi ile P0 olan hastalar ile düşük risk grubunda olan ve sadece TUR ile P0 elde edilen hastalar arasında sağkalım açısından fark olmadığı bildirilmektedir. Her ne kadar bu

iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark olmadığı belirtilse de karşılaştırma açısından iki gruptaki hastalar arasında belirgin farklılıklar vardır. Neoadjuvan kemoterapi alan hastaların TUR'unda lenfovasküler invazyon (LVI) oranı (% 48 - % 2) ve mik s tümör oranları % 40 - % 21 daha yüksek, ayrıca kemoterapi alan grubun klinik evresi daha ileri (T3b: % 43 ve %2)'dir. Grossman ve arkadaşlarının neoadjuvan kemoterapi ile tek başına sistektomiyi karşılaştırdıkları çalışmada bu çalışmadan farklı olarak P0 oranı % 26 gibi daha yüksek bir oranda bulunmuştur. İlginç olarak bu çalışmada da neoadjuvan sonrası P0 olan hastalarla neoadjuvan almaksızın sadece TUR ile P0 olan hastalar arasında sağkalım açısından istatistiksel fark bulunmamıştır (6). Esasen metastaz ve nüks riski açısından iki farklı grupta sağkalımın farklı olacağı beklenebilir. Bu farkın olmaması bize neoadjuvan kemoterapinin yüksek risk grubunda oldukça fayda sağladığını düşündürmektedir.

P0 evresindeki hastalarda prognostik faktörlerin belirlenmesi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda veri vardır. Bu nedenle P0 evresindeki hastaların takip protokolleri ile ilgili sağlıklı çıkarımlar yapılamamaktadır. Prognostik faktör olarak klinik evre ve grade (2, 7), lenf nodu tutulumu (8) ve neoadjuvan kemoterapiye cevabın derecesi (9) bildirilmiştir. Bu çalışma radikal sistektomi sonrası P0 evresindeki hastalarla ilgili prognostik faktörleri belirlemeye yönelik en geniş seridir. Bu çalışmada P0 olan ve sistektomi öncesi TUR preparatlarında lenfovasküler invazyon (LVI) olan hastalarda genel sağkalımın daha kötü olduğu görülmektedir. Esasen mesane tümörlerinde LVI varlığının kötü prognostik bir faktör olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (10). Mevcut çalışmada P0 evresine gerilemiş hastalarda dahi bu invazyon varlığının prognozu kötü etkilemesinin nedeni LVI'un metastaz gelişimi açısından önemli bir adım olması şeklinde yorumlanabilir. Yazarlar TUR spesimeninde LVI olan hastalara rutin olarak neoadjuvan kemoterapi verdiklerini belirtmektedirler. Ancak bu çıkarımı destekleyen daha geniş serili ve mutlaka karşılaştırmalı prospektif çalışmalara gereksinim vardır. Keza bu çalışmada 5 yıllık genel sağkalım açısından anlamlı fark (p=0.04) varken, hastalığa özgü ve nüksüz sağkalım açısından fark izlenmemektedir.

P0 evresindeki hastalarla ilgili bir diğer prognostik faktör tümöre eşlik eden CIS varlığı olarak bildirilmektedir. Bu sonuç CIS varlığının daha agresif tümör davranışı olabileceğini desteklemektedir. Ancak CIS ile birlikte tümör olan olgularda olmayanlara göre sadece 5 yıllık nüksüz sağkalımın an-

lamli düzeyde kötü olduğu bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak oldukça sınırlı bir fark olup, p değeri 0.049'dır.

Özetle, mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi yapılan hastalarda patolojik olarak tümör görülmemesi (P0 evresi) iyi prognostik bir faktördür. Neoadjuvan kemoterapi sonrası P0 evresi elde edilenlerle sadece TUR ile P0 olan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı fark izlenmemektedir. P0 evresindeki hastalar açısından sistektomi öncesi TUR materyallerinde LVI veya CIS varlığı prognoz açısından kötü prognostik faktörler gibi görünmekle birlikte istatistiksel açıdan çok da belirgin değildir. Bu bulguları

destekleyecek daha geniş ve uzun süreli ve mutlaka randomize çalışmalara gereksinim vardır. P0 evresindeki hastaların tamamında kür elde edilemediği ve nüks süresinin 3 yılı bulabileceği göz önüne alınarak bu hastaların uzun süreli takiplerinin yapılması uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. ve ark. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 666–75.
2. Palapattu G.S., Shariat S.F., Karakiewicz P.I ve ark. Cancer specific outcomes in patients with pT0 disease following radical cystectomy. *J Urol.* 2006;175: 1645–49.
3. Yiou R., Patard J.J., Benhard H., Abbou C.C., Chopin D.K. Outcome of radical cystectomy for bladder cancer according to the disease type at presentation. *BJU Int.* 2002; 89: 374–78.
4. Thrasher J.B., Frazier H.A., Robertson J.E., Paulson D.F. Does of stage pT0 cystectomy specimen confer a survival advantage in patients with minimally invasive bladder cancer?. *J Urol.* 1994; 152: 393–96.
5. Wijkstrom H., Norming U., Lagerkvist M., Nilsson B., Naslund I., Wiklund P. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br J Urol.* 1998; 81: 686–91.
6. Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M. ve ark. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003; 34: 9859–66.
7. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch G, ve ark. Effect of a pT0 cystectomy specimen without neoadjuvant therapy on survival. *Cancer.* 2005;104:2384–91.
8. Mallen Mateo E., Gil Martinez P., Gil Sanz M.J., Sancho Serrano C., Pascual Regueriro D., Rioja Sanz L.A., Stage pT0 bladder tumors after radical cystectomy: a review of our series. *Actas Urol Esp.* 2006; 30:763–71.
9. Hotston M., Patel S., Sohail M., Persad R.A., What is the significance of pT0 at cystectomy?. *Surg Oncol.* 2006; 15: 65–69.
10. Lotan Y, Gupta A., Shariat S.F. ve ark., Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy, *J Clin Oncol.* 2005; 23: 6533–39.