

EORTC Risk tablolarını kullanarak Ta T1 mesane kanserli bireysel hastalarda hastalığın nüks ve progresyonun oranlarının tahmini : yedi EORTC araştırmasından alınan 2596 hastanın ayrıntılı analizi

Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials

Richard J. Sylvester, Adrian P. M van der Meijden, Willem Oosterlinck, J. Alfred Witjes, Christian Bouffoux, Louis Denis, Donald W.W. Newling, Karlheinz Kurth

Dr. Hakan Gemalmaz

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Aydın

ÖZET

Amaç: Üroloğa TUR sonrası yüzeysel mesane kanserli olguların kısa ve uzun dönem nüks ve progresyon riskini kolaylıkla hesaplayabilmelerine olanak sağlayan tabloların yapılması.

Yöntemler: EORTC'nin 7 farklı çalışmasından elde edilen 2596 yüzeysel mesane kanserli hastanın bireysel verileri kullanılarak kapsamlı bir analiz yapılması.

Sonuçlar: Toplam altı klinik ve patolojik faktöre dayalı olan basit bir skorlama sistemi oluşturulmuştur: tümör sayısı, tümör boyutu, daha önceki nüks oranı, T kategorisi, karsinoma in situ (CIS) ve derece (grade). Bu çalışmadaki 1. yıldaki nüks ve progresyon olasılığı sırasıyla %15-61 arasında değişmekte ve %1-17'den daha azdır. Beşinci yıldaki nüks ve progresyon olasılığı sırasıyla %31-78 arasında değişmekte ve %1-45'den daha azdır.

Sonuç: Bu olasılıklar, ürologlara hastayla en uygun tedavi ve izlem sıklığı belirleyebilmek için farklı seçenekleri tartışabilmeyi sağlayacaktır.

1. Giriş

Transüretal rezeksiyon (TUR) sonrasında hastanın özelliklerine bağlı olarak, bir yılda hastalığın nüks oranı %15-70 (6); beş yılda hastalığın progresyon oranı %7-40 aralığındadır (5). Tipik olarak amaç; takip ve tedaviyi yönlendirebilmek için hastaları risk gruplarına ayırmaktır, ancak günümüzde risk gruplarının tanımlanması sorunludur. Moleküler belirteçler prognostik açıdan yaygın bir kabul görerek uygulamaya geçememiştir. Bu makalenin amacı yüzeysel mesane kanserli olgular da rutin klinik ve patolojik faktörlere dayalı olarak TUR sonrası nüks ve progresyon olasılığını kolaylıkla hesaplamak; hasta ile hekime takip ve tedavi seçeneklerini tartışabilme olanağı sunmaktır.

2. Yöntemler

EORTC'nin Ta, T1 ve Tis mesane kanserli hastalarda TUR sonrası profeksiyi karşılaştırıldığı yedi çalışma bu çalışma kapsamına alınmıştır

(14-19). Bireysel verileri aşağıdaki detaylar doğrultusunda değerlendirilmiştir: intravezikal tedavi, yaş, cinsiyet, önceki tedaviler, önceki nüks oranları, tümör sayısı, tümör boyutu, T kategorisi (lokal ve yeniden değerlendirme), CIS olup olmadığı ve grade (lokal 1973 WHO klasifikasyonu). Ayrıca aşağıdaki noktalar değerlendirmeye alınmıştır:

1. İlk nükse kadar geçen süre (hastalısız süre)
2. Kas invaziv hastalığa progresyon zamanı

Hastalığın progresyona kadar geçen süre üzerine ilk 3 ayda yapılan izlem sistoskopisinin prognostik önemi de değerlendirilmiştir.

3. Sonuçlar

Bu çalışmaya EORTC'nin yedi araştırması için randomize edilmiş 2928 hasta dahil edilmiştir. Uygun olmayan olgular çalışma dışı bırakılmış geri kalan Ta T1 mesane kanserli ve eşzamanlı CIS olan yada olmayan 2596 (%86) hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1 Hasta karakteristikleri

%78'i başlıca kemoterapi olmak üzere, intravezikal tedavi görmüştür. Ortalama yaş 65 olup, yaklaşık % 80'i erkektir. Hastalar genelde olumlu karakteristik özelliklere sahiptir (Tablo 2).

3.2 Cox çoklu değişken modelinde değişkenlerin seçimi

Önceki nüks oranları, tümör sayısı, tümör boyutu, T kategorisi, grade ve CIS'i ele alan değişkenler ilk nüks ve progresyon süreçlerinde kesinleştirilmiş çoklu değişken modellere dahil edilmiştir. Yaş ve cinsiyet modele ek bir katkı sağlamadığından dahil edilmemiştir.

3.3 İlk nükse kadar geçen zamanı

Ortalama 3.9 yıllık ve azami 14.8 yıllık izlem süresinde 2596 hastanın 1240'ında (%47.8) hastalık en az bir defa nüksetmiştir. İlk başlangıç ortalama süresi 2.7 yıldır.

Önceki tedaviler, önceki nüksler ve nüks oranları, tümör sayısı, tümör boyutu, T kategorisi, grade ve CIS prognostik öneme sahiptir (Tablo 3).

Tablo 5. Rekürrens ve progresyon skorlarını hesaplamak için kullanılan faktörlerin sayısal ağırlıkları

Faktör	Rekürrens	Progresyon
Tümörün sayısı		
Tek	0	0
2-7 arası	3	3
≥8	6	3
Tümör boyutu		
<3cm	0	0
≥3cm	3	3
Önceki rekürrens oranı		
Primer	0	0
≤1 rekürrens/yıl	2	2
>1 rekürrens/yıl	4	2
T kategorisi		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
Yok	0	0
Var	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam skor	0-17	0-23

Tablo 5’de , hastalar analiz sonucunda 0 (en iyi prognoz)’dan 17 (en kötü prognoz)’ye kadar puanlandırılmıştır.

Sıfır puanlı (bütün iyi faktörler) hastalarda nüks olasılığı bir yılda %15 ve beş yılda %31’dir. Puanı 10 veya daha fazla olanlara ise bir yılda % 61 ve beş yılda % 78’dir (Tablo 6).

3.4 Progresyona kadar geçen süre

2596 hastanın 279’u (%11) kas invazyonu göstermiştir. Yaş, önceki nüksler ve nüks oranı, tümör sayısı, tümör boyutu, T kategorisi, eş zamanlı CIS ve grade prognostik öneme sahip olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 5’de de gösterildiği üzere, hastalar 0 (en iyi prognoz)’dan 23’e (en kötü prognoz) kadar puanlandırılmıştır. Sıfır puanlı (bütün iyi

faktörler) hastalarda progresyon olasılığı bir yılda %0.2 ve beş yılda %0.8’dir. Puanı 14 veya fazla olanlarda ise bir yılda %17 ve beş yılda %45’dir (Tablo 6).

T1 G3 tümörlü hastaların prognozu homojen değildir ancak, puanları arttıkça durumları kötüye gitmekte, hastalığın progresyon olasılığı bir yılda % 44-%20, beş yılda ise % 20- %48 aralığındadır (Şekil 3).

T1 G3 tümörlü hastalarda en önemli prognostik faktör eş zamanlı CIS’in varolmasıdır.

İlk 3 aylık sistoskopide nüks olanlar/olmayanlar arasında progresyon açısından fark bulunmuştur.

Çoklu değişken modelde, progresyon açısından en önemli prognostik iki faktör, CIS ve G3 tümör varlığıdır.

4. Tartışma

Hastalığın nüksünde en önemli prognostik faktörler tümör sayısı, boyutları ve daha önceki nüks oranlarıdır. Hastalığın progresyonundaki en önemli prognostik faktörler ise hastalığın biyolojik agresifliğini temsil eden T kategorisi, grade ve CIS’dir. Literatürde bu faktörlerin nüks veya progresyonda prognostik önemi olduğu benzer şekilde ortaya koymuştur. Ancak, bu verilerle ilgili bir skorlama sistemi ile prognoz tahmini yapılmamıştır.

Hastalığın nüks ve progresyon riskinin birbirinden ayrılması her iki faktörün hasta üzerindeki etkilerinin tartışılmasını sağlamaktadır. Ancak halen hangi nüks oranı, hangi progresyon oranı tedavi yönlendirmede kullanılacaktır? Hangi oran sistektomiye yönlendirecektir?

Bu analiz prognostik önem taşıdığı belinen ve halen kullanılan klinik ve patolojik faktörleri dikkate almaktadır. Ancak, diğer faktörlerde göz ardı edilmemelidir. Örneğin T1 hastalarında, lamina propria invazyonunun derinliği progresyon riski ile bağlantılıdır (31,33). Lamina propria invazyonunun derinliği EORTC çalışmalarında ele alınmamıştır. Benzer şekilde mesane boynu (34), trigon veya arka duvarının (5) tutulumunun kötü prognozla bağlantılı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Yakın geçmişte, lenfovasküler invazyon (35) ve mikropapiler değişici hücreli karsinomanın (36) kötü prognozla bağlantılı olduğu belirlenmiş, erken sistektomi her iki durumda da önerilmiştir.

Moleküler belirteçler ümit vericidirler; ancak pratikte halen güncel değildirler.

Yazıda yer alan tablolar herhangi bir hastanın hastalığının nüks ve progresyon riskini saptamak için değerlendirmeye alınan faktörleri kullanan basit bir araçtır. Ancak, bu çalışmalar BCG öncesi tedavi dönemine aittir ve hastaların yaklaşık olarak %20’si ilk başlarda hiçbir intravezikal tedavi görmemiştir (41). Benzer şekilde, hastaların %10’undan azında TUR uygulamasından hemen sonra kemoterapi yapılmış ve yüksek riskli hastalarda ikinci bakış TUR henüz yapılmamıştır (43). Bu durum birkaç sonuç doğurmuştur:

Birincisi, ameliyattan hemen sonra intrakaviter tek doz tedavi ve ikinci bakış TUR yapılmasına karşın ilk üç aylık sürede hastalığı nükseden hastaların özellikleri ve prognozları bu araştırmadaki olgularla aynı sonuçları vermeyecektir. Ayrıca, üç aylık süredeki nüksler diğer faktörlerle aynı anda değil de ilaç indüksiyonundan sonra değerlendirilmiştir. Bu nedenlerle, bu veriler progresyonu değerlendirmek için çok değişkenli model kapsamına alınmamıştır.

İkincisi bu makalede belirtilen progresyon ve nüks oranları günümüzdeki verilerden, özellikle BCG idame tedavilerinin yapıldığı yüksek riskli hastalardaki %15 nüks ve %4

Tablo 6. Toplam skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı

Rekürrens skoru	Olası rekürrens oranı (%) 1. yılda (%95 GA)	Olası rekürrens oranı (%) 5. yılda (%95 GA)
0	15 (10-19)	31 (24-37)
1-4	24 (21-26)	46 (42-49)
5-9	38 (35-41)	62 (58-65)
10-17	61 (55-67)	78 (73-84)
Progresyon skoru	Olası Progresyon oranı (%) 1. yılda (%95 GA)	Olası Progresyon oranı (%) 5. yılda (%95 GA)
0	0.2 (0-0.7)	0.8 (0-1.7)
2-6	1.0 (0.4-1.6)	6 (5-8)
7-13	5 (4-7)	17 (14-20)
14-23	17 (10-24)	45 (35-55)

GA : Güvenlik aralığı

progresyon oranlarından fazla olabilir. Burada belirtilen faktörlerin prognostik öneminin BCG tedavisinden sonra aynı düzeyde kalıp kalmadığı konusunda çelişkili raporlar bulunmaktadır (3,7,10,31,46-47).

Bu sınırlamalara karşın, söz konusu tablolarda terapötik seçeneklerin olumlu ve olumsuz yanları ile tartışılabilmesi için doktor ve hastalara iyi bir başlangıç noktası sunmaktadır. Bu nedenlerle klinisyenlerin bu tabloları elde edilmiş sonuçların eksternal geçerliliğini sağlamaları için geçmişe dönük olarak ve tedavi karar süreçlerine yardımcı olmak için ileriye dönük olarak kullanmaları teşvik edilmelidir.

Bu risk hesaplayıcılarına <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator> adresinden ulaşılabilir.

5. Sonuç

Altı klinik ve patolojik faktörle yüzeysel mesane kanserli hastaların uzun ve kısa vadede nüks ve progresyon olasılıkları basit bir puanlama sistemi ile hesaplanabilmektedir. Bu araç ile en uygun tedavi yöntemi ve izlem sıklığı hastanın prognozu ve isteğine göre ayarlanabilir.

YORUM

Yüzeysel mesane kanseri nüks ve progresyon gösteren yaşamsal riske sahip bir hastalıktır. Buna karşın TUR sonrası nüks ve progresyon şansının oldukça düşük olduğu vakalar dışın-

da asla sistektomiye gitmeyecek sadece nüksler ile seyredecek vakaların olduğu da bir diğer gerçektir. Halihazırda kullandığımız klinik ve patolojik prognostik faktörlerin ne oranda nüks ve progresyonu öngördüğü konusundaki tanımlamalar düşük, orta ve yüksek riskli grup gibi belirsiz tanımlamaların ötesine geçememiştir. Tedavi yönteminin ve takip şemasının seçimi de bu belirsizliğe dayanarak yapılmaktadır. T1G3, nüks eden bir tümörün riskli bir tümör olduğu her ürolog tarafından kabul görmeye birlikte bu yorum belli ölçüde subjektiftir. Hastanın örneğin nüks veya progresyon açısından bireysel riskinin ne olduğu sorusu yanıtız kalmaktadır. Biraz uzunca da olsa özetlemeye çalıştığım bu makale yaygın olarak kullandığımız prognostik önemi bilinen kriterleri dikkate alarak her hasta için bireysel nüks ve progresyon riskini hesaplamaya olanak tanıyan kolay kullanımlı bir aracı üroloji biliminin hizmetine sunması açısından bir ilktir. Buna rağmen sunulan oranlar ile ilgili kestirim noktalarının hesaplandığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Yazarların makalede belirttiği gibi ikinci bakış TUR, postoperatif tek doz kemoterapi, idame BCG tedavisi gibi nispeten yeni gelişen kavramların sonuçları bu makalede yoktur. İdame BCG tedavisinin progresyon üzerine etkili olabileceği metanaliz yöntemler ile gösterilmiştir (1). TUR'un kalitesi nükslere etki eden diğer bir faktördür (2). Bu faktörün risk hesaplamasında ne düzeyde etkisinin olduğu belirsizdir. İkinci bakış TUR bize hem

doğru evreleme hem de komplet rezeksiyon şansını sunan bir araçtır (3). Benzer şekilde patolojik evreleme yanlışlıklarının etkisinin de ne olacağını da kestirmek güçtür (4). Tüm bu eksikliklere rağmen önerilen risk hesaplama yönteminin yüksek riskli tümör gibi bir tanımlamadan daha objektif bir araç olacağını tahmin etmek zor olmasa gerekir. Yakın gelecekte genel kabul gören prognostik tümör belirteçlerinin de bu risk hesaplamasına eklenmesi öngörü gücünü artırabilir. Çok merkezli geriye dönük klinik verilerimizi kullanacağımız çalışmalar ile önerilen risk hesaplama yönteminin ne oranda klinik verilerimizle uyduğunun ortaya konması bize en objektif yanıtı verecek; ileriye dönük çalışmalar ve kullanım için bizi heveslendirecektir.

Kaynaklar

1. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002 Nov;168(5):1964-70.
2. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May;41(5):523-31.
3. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999 Jul;162(1):74-6.
4. Tosoni I, Wagner U, Sauter G, Egloff M, Konagel H, Alund G, et al. Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2000 Jan;85(1):48-53.