

Yüksek riskli T1 mesane kanserli hastalarda transüretal rezeksiyon sonrasında radyokemoterapi: intravezikal tedavi veya erken sistektomiye alternatif olabilir mi?

Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: An alternative to intravesical therapy or early cystectomy?

Christian Weiss, Carolin Wolze, Dirk Gerhard Engehausen, Oliver J. Ott, Frens S. Krause, Karl-Michael Schrott, Jürgen Dunst, Rolf Sauer, and Claus Rodel.

Department of Urology, University of Erlangen, and Department of Radiation Therapy, University of Lübeck, Germany

Journal of Clinical Oncology 2006; May 24(15): 2318-24.

Dr. Murat Bozlu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Mersin

ABSTRACT

Management of high-risk superficial transitional cell carcinoma represents a challenge for the treating urologists. In the present study, the hypothesis of the authors is that radiotherapy with or without chemotherapy may be more effective in preventing tumor progression than Standard intravesical treatment, and that this approach may also help to select nonresponding patients at high risk for tumor progression for salvage cystectomy at an early time point.

Amaç: Bu çalışmada yüksek riskli T1 mesane tümürlü hastalarda transüretal rezeksiyon (TUR) sonrası radyoterapi (RT) veya radyokemoterapi (RKT) uygulanmış ve bu tedavi yönteminin intravezikal tedavi ya da erken sistektomiye alternatif bir yöntem olup olmayacağı araştırılmıştır.

Hastalar ve yöntem: Eylül 1982 ve Aralık 2004 tarihleri arasında başvuran primer ya da nüks eden yüksek riskli T1 mesane tümürlü 141 hastaya TUR sonrasında RT (n=28) ya da RKT (n=113) uygulanmıştır. T1 tümörde yüksek risk kriterleri olarak yüksek derece (grade 3), eşlik eden karsinoma in situ, multifokal lezyonlar, tümör çapı >5 cm ya da tekrarlayan TUR'lara (intravezikal tedavili/tedavisiz) rağmen nüks eden tümörler alınmıştır. Bu çalışmaya alınan olguların hepsi ileri yaş ya da komorbidite nedeniyle sistektomiye uygun olmayan ve radikal cerrahi kabul etmeyen hastalardan oluşmaktadır. RT yapılanlarda TUR işleminden 4-6 hafta sonra 5 ardışık gün mesane ve pelvik lenf nodlarına 1.8-2 Gy arasında doz uygulanmıştır. Ekim 1985 tarihinden itibaren başvuran hastalara RT'nin 1. ve 5. dozlarıyla beraber kemoterapi verilmiştir (sisplatin ya da karboplatin). 1993 Tarihinden sonra sisplatin ya da karboplatin florourasil eklenmiştir. Hastaların 8'i ise faz II bir çalışmaya dahil edilerek derin rejyonal hipertermi uygulanmıştır.

RT/RKT tamamlandıktan 6 hafta sonra tedaviye yanıtı değerlendir-

mek amacıyla daha önceki tümör lokalizasyonlarından derin TUR yapılmış ve tümör saptanan olgular cevap alınamayan grup olarak tanımlanmıştır. Komplet yanıt alınan hastalar ise ilk 2 yıl 3 ay aralarla ve daha sonra da 6 ay aralarla idrar sitolojisi ve sistoskopiyle rutin takibe alınmıştır. Tümör saptanan ya da komplet yanıt alındıktan sonra takiplerde nüks saptananlara TUR'a ek olarak intravezikal tedavi ya da salvaj sistektomi uygulanmıştır.

Bulgular: Hastalardan 4'ü uyum problemi nedeniyle değerlendirilememiş ve RT/RKT sonrasında 137 hastaya tekrar evreleme amaçlı TUR yapılabilmıştır. Bu hastaların 121'inde (n=% 88) komplet yanıt alınmıştır ve 16'ında (%12) nüks görülmüştür (15 yüzeysel nüks, 1 kas invazyonu).

Nüks görülen hastaların 4'üne hemen salvaj sistektomi yapılmıştır. Nüks görülen hastaların takiplerinde 7'inde (%44) salvaj tedavi başarılı olmuş ve %56 progresyon izlenerek 8 hasta tümöre bağlı olarak kaybedilmiştir.

Komplet yanıt alınan hastaların takibinde %60 tümörsüz, %30 u nüks ve %10 progresyon gözlenmiştir. Yüzeysel nüks görülen 36 hastanın 9'una ve progresyon gözlenen (kas invaziv) 13 hastanın 7'sine salvaj sistektomi yapılmıştır. Sistektomi yapılan 16 hastanın 6'sı uzak metastaz nedeniyle 1'i bilinmeyen nedenlerle kaybedilmiştir. Relaps görülüp sistektomi yapılmayanların (intravezikal tedavi verilen ve verilmeyen) 6'sı mesane tümörü nedeniyle kaybedilmiştir. Böylece komplet yanıtın sonra nüks görülen 49 hastanın %61'inde salvaj tedavi başarılı olmuş ve 18 hasta mesane tümörü nedeniyle kaybedilmiştir.

141 Hasta için tedavide başarısızlık (komplet yanıt sonrası nüks) oranları 5 ve 10 yıllık takiplerde %49 ve %64 olarak saptanmıştır. T1G3 tümörlerde bu oranlar sırasıyla %35 ve %46 olarak bulunmuştur. Komplet yanıt alınan hastalarda bu oranlar sırasıyla %44 ve %61'dir. Tüm hastalarda 5 ve 10 yıllık takiplerde tümör progresyon oranları %19 ve %30'dur. Bu oranlar T1G3 tümörler için %13 ve %29'dur. Komplet yanıt son-

rası progresyon oranları %15 ve %28' dir.

Takiplerde 27' si mesane tümörüne bağlı olmak üzere toplam 59 hasta kaybedilmiştir. Tüm hastalarda 5 yıllık hastalığa özgü sağ kalım ve tüm sağ kalım oranları sırasıyla %82 ve %71 iken bu oranlar 10 yıl için %73 ve %51' dir. Sağ kalan hastaların %80' inde mesane korunmuştur. T1G3 hastalar için 5 yıllık hastalığa özgü sağ kalım ve tüm sağ kalım oranları sırasıyla %80 ve %64 iken, bu oranlar 10 yıl için %71 ve %47' dir. Komplet yanıt verenlerde bu oranlar 5 yıllık %89 ve %75, 10 yıllık %79 ve %53' tür.

RT ve RKT' ye bağlı olarak hastaların %23' ünde diyare, %4 bulantı-kusma ve %20 lökopeni görülmüştür. Tedaviye bağlı ölüm olmamıştır. Hastaların 2' sine mesanede kapasite azalması nedeniyle sistektomi yapılmış ve 2 hastaya intestinal obstrüksiyon nedeniyle cerrahi girişim uygulanmıştır. Mesanesi korunan hastaların %70.4' ü işeme durumlarından memnun olduklarını bildirmiştir. Bunların %88' i tümörsüz yaşamaya devam etmektedir.

Sonuçlar: Uzun takip süresi olan bu çalışmada yüksek risk taşıyan T1 mesane tümörlü hastalarda TUR sonrası RT ya da RTKT uygulaması yapılarak mesane korunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları uygun hasta grubunda mesane koruyucu bu tedavinin yapılmasının intravezikal tedavi ile erken sistektomi arasında basamak oluşturabilecek bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir.

YORUM

Mesane tümörleri üriner sistem malign tümörleri içerisinde 2. sıklıktadır. Erkeklerde görülen malign tümörlerde 4. ve kadınlarda ise 7. sırada yer almaktadır (1). Tanı konulduğu sırada çoğu yüzeysel tümörlerdir. Ta tümörlerin %25' i, T1 tümörlerin çoğunluğu ve karsinoma insituların hepsi yüksek dereceli lezyonlardır (2, 3). Düşük dereceli Ta tümörlerde 5 yıllık nüks riski %50 ve progresyon oranı <%5 iken; yüksek dereceli Ta tümörler, bütün T1 ve karsinoma insitu tümörlerin progresyon riski daha fazladır.

Yüzeysel mesane tümörlerinde günümüzde en sık kullanılan tedavi yöntemleri TUR ve TUR sonrasında intravezikal tedaviler veya salvaj tedavilerdir (2). Gerek yüksek riskli yüzeysel tümörlerde gerekse kas invaziv tümörlerde tedaviye kadar geçen sürenin uzaması prognozu olumsuz yönde etkilemekte ve erken tanı önem taşımaktadır (4,5). Yüksek dereceli T1 mesane tümörlü hastalar sadece TUR yapılarak tedavi edildiğinde nüks riski %80 ve progresyon göstererek kas invaziv hastalık oluşma riski %50-65 arasında değişmektedir (6).

Yüksek risk taşıyan yüzeysel tümörlerde yapılan mesane koruyucu tedavilerde karşılaşılan

problemlerden biri hastaların %25-40' ına olduğundan daha düşük evreleme yapılmasıdır (7). TUR yapılan hastalarda eğer kas tabakası yoksa olduğundan düşük evreleme yapılma oranı %50' den fazla olmaktadır (8). Değişik kılavuzlarda bu tümörlerin endoskopik evrelemesinin doğruluk değerini artırmak için reTUR yapılması önerilmektedir (9, 10).

Yüzeysel mesane tümörlerinde TUR sonrası adjuvan BCG ya da mitomisin gibi kemoterapötik ajan verilmesi sadece TUR' a göre nüksü %30 azaltmaktadır. Buna rağmen tümör progresyonu oranları %15-40 arasında olmakta ve hasta mesane tümöründen dolayı ölüm riski taşımaktadır. Bu hasta grubundaki risklerden dolayı intravezikal tedavi yapmadan erken sistektomi yapılması gündeme gelmektedir (7).

Kas tabakası ve lenf nodlarındaki tümör hücreleri intravezikal ajanlarla tedavi edilemez. Erlangen Üniversitesi' nden sunulan bu çalışmada RT/RKT verilmesinin daha derin tabakalardaki ve lenf nodlarındaki tümör hücrelerine etkili olduğu ve progresyon riski olan hastalarda üstünlük sağladığı düşünülmektedir. Yazarların belirttiklerine göre, bu merkezde yüksek risk taşıyan T1 mesane tümörlü hastalara mesanenin korunması için 1982 yılından beri TUR sonrası RKT uygulanmaktadır. Diğer taraftan hastalar ve yöntem bölümünde '*çalışmaya alınan olguların hepsinin ileri yaş ya da komorbidite nedeniyle sistektomiye uygun olmayan ve radikal cerrahi kabul etmeyen hastalardan oluştuğu*' nun belirtilmesi dikkat çekicidir. Bu çalışma grubundaki hastaların %13' ü uzak metastaz nedeniyle kaybedilmiştir. Bu oran erken sistektomi uygulanan yüzeysel mesane tümörü serilerindeki oranlara yakındır (11, 12).

Intravezikal tedavinin yetersiz kalması nedeniyle yapılan radikal sistektomi hem onkolojik sonuçları hem de doğru patolojik evrelemeye olanak vermesi nedeniyle altın standart olarak kabul edilmektedir (13). Yüksek riskli yüzeysel mesane tümörlü hastaların üçte birinde endoskopik tedavi ve intravezikal ajan uygulaması sonrasında sistektomi gerekirken; üçte biri bu hastalık nedeniyle kaybedilmektedir (14). Retrospektif analizler, bu hastalarda gecikmiş sistektomi yapıldığında yaşam süresinin daha az olduğunu göstermektedir (4). Bunun aksine son zamanlarda yapılan bir ankete göre, üroloji uzmanlarının çoğu 2 kür intravezikal tedavi verilip başarısız olunan hastalarda bile hemen sistektomi kararı vermemektedir (15).

Günümüzde yüksek riskli yüzeysel mesane tümörlerinde TUR sonrasında RT/RKT ile intravezikal ajanların üstünlüğünü karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur. Hangi tedavi yöntemi seçilirse seçilsin, bu grup hastalardaki gereğinden fazla veya az tedaviler yapılması karşıtlıklar oluşturmaktadır. Yüksek risk taşı-

yan yüzeysel mesane tümörlerinde verilmesi gereken en önemli karar progresyon riski taşıyan (sistektomi aday) ve sağkalımı etkilenmeyen (TUR, intravezikal immünoterapi veya kemoterapi) hastalara uygun tedavilerin planlanmasıdır. Bu konudaki tartışmalar ve tedavi arayışları devam etmektedir.

Kaynaklar

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta, American Cancer Society, 2005, p 4.
2. Sengupta S, Blute ML. The management of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Urology. 2006; 67(suppl 3A): 48-53.
3. Kırkalı Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis: 2004 SIU/WHO Bladder Cancer Consensus Panel Consensus Conference. Urology. 2005; 66(suppl 6): 4-34.
4. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J Urol. 2001; 166: 1296-99.
5. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, et al. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. J Urol. 2003; 170: 1085-87.
6. Soloway MS, Sofer M, Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 2002; 167: 1573-83.
7. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. Cancer. 1995; 76: 833-39.
8. Dutta SC, Smith JA Jr, Shappell SB, et al. Clinical understaging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. J Urol. 2001; 166: 1296-99.
9. Oosterlink W, Lobel B, Jakse G, et al. Guidelines on bladder cancer. Eur Urol. 2002; 41: 105-12.
10. Nieder AM, Brausi M, Lamm D, et al. Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. Urology. 2005; 66(6 suppl 1): 108-25.
11. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today-a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J Clin Oncol. 2003; 21: 690-6.
12. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol. 2001; 19: 666-75.
13. Stein JP. Indications for early cystectomy. Semin Urol Oncol. 2000; 18: 289-95.
14. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. J Urol. 1997; 158: 62-7.
15. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA, et al. Contemporary management of superficial bladder cancer in the United States: a pattern of care analysis. Urology. 2003; 62: 1083-88.