

Yeni tanı alan pT1 ürotelyal karsinomlu hastalarda rutin ikinci transüretal rezeksiyonun yineleme, ilerleme ve hastalığa özgü sağkalım üzerine etkileri: prospektif randomize klinik çalışma

Çeviri ve Yorum:

Dr. Ali F. Şahin¹, Rauf Taner Divrik²

¹Sivas Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Sivas

²Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir

Orjinal Makale

Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial

Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F.

Eur Urol. 2010 Aug;58(2):185-90.

ABSTRACT

Background: Transurethral resection (TUR) of bladder tumours is not only mandatory for adequate staging but also crucial in delaying or preventing tumour recurrence and progression.

Objective: To evaluate the impact of routine second TUR on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma.

Design, setting, and participants: Two hundred ten newly diagnosed T1 bladder cancer patients were prospectively randomised to two groups between January 2001 and January 2005. Second TUR was performed within 2–6 wk after the initial resection for the patients of group 1. Second TUR was not done in group 2. All patients (groups 1 and 2) received the first instillation of intravesical chemotherapy within 24 h after the initial resection. Urine cytology and follow-up cystoscopy were performed at 3-mo intervals for the first year, biannually for the second year, and annually thereafter. All patients were followed until death or a minimum of 54 mo.

Measurements: This study recorded recurrence, progression rate, and disease-specific survival.

Results and limitations: The mean follow-up period was 66.1 months without a significant difference between the groups. Residual tumour was detected histopathologically in 35 of 105 patients in group 1. Of these patients, eight had upper-stage (pT2) disease. Recurrence was observed in 37 of the 93 patients in group 1 and 70 of the 98 patients in group 2. Median recurrence-free survival was 47 months for group 1 compared with 12 mo for group 2. Progression was observed in 6.5% of patients for group 1 compared to 23.5% of patients for group 2 ($p = 0.001$). Median progress-free survival was 73 mo for group 1 compared to 53.5 mo for group 2. The overall survival rate was 67.7% and 64.3% in groups 1 and 2, respectively (log rank test result: 0.363). Only 5 of the 30 patients in group 1 died of cancer compared to 11 of the 35 patients in group 2 ($p = 0.038$).

Conclusions: We have clearly shown that second TUR, which is performed only after complete first TUR, has significantly decreased the recurrence and progression rates in patients with newly diagnosed T1 disease compared to patients with T1 disease but with no second TUR. This study once more underscores the effect of TUR, which is usually underappreciated.

ÖZET

Arka plan: Mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu (TUR) sadece evreleme için bir zorunluluk değil aynı zamanda tümör yinelemesini ve ilerlemesini önleme veya geciktirmede de oldukça önemlidir.

Amaç: Yeni tanı almış pT1 ürotelyal karsinomlu hastalarda rutin ikinci TUR'un hastalardaki uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek.

Dizayn, düzen ve katılımcılar: Yeni tanı almış T1 mesane kanserli 210 hasta Ocak 2001 ve Ocak 2005 tarihleri arasında prospektif olarak iki gruba randomize edildi. Grup-1'deki hastalara ilk TUR'dan 2-6 hafta sonra ikinci TUR uygulandı. Grup-2'deki hastalara uygulanmadı. Tüm hastalara (grup 1 ve 2) ilk rezeksiyondan sonraki ilk 24 saat içinde ilk intravezikal kemoterapi verildi. İdrar sitolojisi ve takip sistoskopi ilk yıl 3 ayda bir, ikinci yıl yılda iki defa ve sonrasında yıllık uygulandı. Tüm hastalar ölüncüye kadar veya en az 54 ay takip edildi.

Ölçümler: Bu çalışmada yineleme, ilerleme oranları ve hastalığa özgü sağkalım kaydedildi.

Sonuçlar ve kısıtlamalar: Ortalama takip süresi 66.1 aydı ve gruplar arasında belirgin bir fark görülmedi. Grup-1'deki 105 hastanın 35'inde histopatolojik olarak artık tümör saptandı. Bu hastaların sekizinde ileri-evre (pT2) hastalık vardı. Yineleme grup-1'de 93 hastanın 37'sinde ve grup-2'de 98 hastanın 70'inde görüldü. Ortalama yinelemesiz sağkalım grup-1 için 47 ay iken grup-2 için 12 aydı. Grup-1'de %6,5 hastada ilerleme görülürken grup-2'de %23,5 olarak görüldü ($p=0.001$). Ortalama ilerlemesiz sağkalım grup-1'de 73 ay iken grup-2'de 53,5 aydı. Ortalama sağkalım oranları grup-1 ve 2 için sırasıyla %67,7 ve %64,3'dü (log-rank test sonucu:0,363). Grup-1'de 30 hastanın sadece 5'i kanser nedeniyle ölüncü bu oran grup-2'de 35 hastada 11 idi ($p=0.038$).

Sonuç: Yeni tanı konmuş T1 hastalarda, usulüne uygun yapılmış ilk TUR'dan sonra yapılan ikinci TUR'un, T1 hastalığı olup ikinci TUR uygulanmayanlara göre yineleme ve ilerleme oranlarını anlamlı düzeyde azalttığını açıkça gösterdik. Bu çalışma yaygın olarak ihmal edilen TUR'un etkisini vurgulamaktadır.

Giriş

- Mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu (TUR) mesane kanserinin (MK) tanı ve tedavisinin ana yöntemidir.
- İlk ve en önemli kural yüzeysel MK'nın tam rezeksiyonudur.
- TUR sadece evreleme için bir zorunluluk değil aynı zamanda tümör yinelemesini ve ilerlemesini önleme veya geciktirmede de oldukça önemlidir.
- İkinci TUR sadece kurallara uygun doğru bir TUR'dan 2-6 hafta sonra uygulanan TUR'u kastetmektedir.
- Sayı, boyut ve lokalizasyona bağlı faktörler nedeniyle tam rezeksiyon yapılamayanlarda bırakılan artık tümörün rezeksiyonuna Tekrar (repeat) TUR denilmektedir.
- Lamina propria ya da muskularis propria için ek patolojik bilgiler amacıyla yapılan ek TUR Yeniden evreleme (Restaging) TUR olarak adlandırılmalıdır.

Hasta ve yöntem

- Doğru ve tam bir TUR sonrası ilk defa T1 tanısı almış 210 hasta
- Ocak 2001- Ocak 2005 arası iki gruba randomizasyon
- Grup-1'deki hastalara 2-6 hafta sonra tüm artık tümörlere ve/veya ilk rezeksiyona bağlı skar dokularına ikinci TUR uygulaması
- Grup-2'de ikinci TUR yok
- Tüm hastalara ilk 24 saat içinde 40mg mitomycin-C (MMC) uygulama
- İdrar sitolojisi ve sistoskopi ile ilk yıl 3 ayda bir, ikinci yıl yılda iki defa ve sonrasında yıllık takip
- Tüm hastalar ölüncüye veya en az 54 aya kadar takip
- Kaplan-Meier yöntemiyle yinelemesiz sağkalım (RFS), ilerlemesiz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) eğrileri

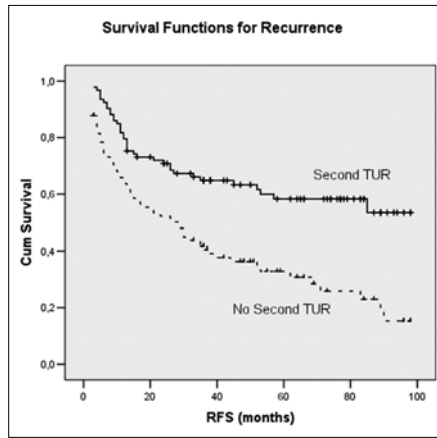
Sonuç

Grup-1

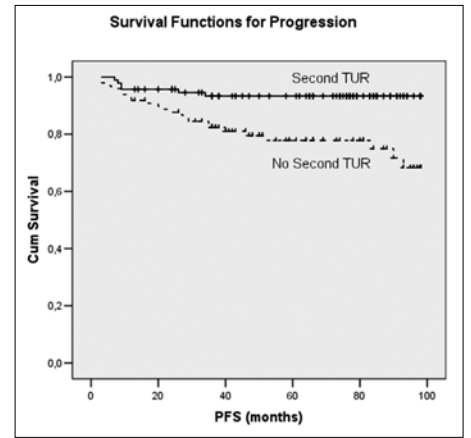
- 105 hastanın 35'inde (%33,3) histopatolojik artık tümör saptandı. (Tablo-1)
- 8 hastada (%7,6) pT2 hastalığa ilerledi. 4 hastada tanıya Tis eklendi.
- Ek tedavi (sistektomi/intravezikal BCG) alan bu 12 hasta çalışmadan çıkarıldı.

Grup-2

- 7 hasta (4 hasta ilk yılda takip dışı ve 3 hasta yan etki nedeniyle 8-hafta intravezikal tedaviyi tamamlayamadı) çalışmadan çıkarıldı



Şekil 1. Her iki grupta rekürrens olmayan yaşam süreleri için Kaplan-Mayer eğrisi (log rank 0.0001).



Şekil 3. Her iki grupta progresyon olmayan yaşam süreleri için Kaplan-Mayer eğrisi (log rank 0.0001).

Tablo 1. Birincil TUR'daki tümör özellikleri nedeniyle Re-TUR'daki artık tümörün sıklığı ve ever dağılımı.

Tumor characteristics	Distribution No. (%)	The results of Second TUR					p* value
		T0 No. (%)	Ta No. (%)	and/or Cis No. (%)	T1 No. (%)	T2 No. (%)	
Grade							
Low	49 (46.7)	38 (77.6)	7 (14.3)	0	3 (6.1)	1 (2.0)	0.038
High	56 (53.3)	32 (57.1)	7 (12.5)	4 (7.1)	6 (10.7)	7 (12.5)	
No. of the tumors							
Single	53 (50.5)	41 (77.4)	5 (9.4)	0	4 (7.5)	3 (5.7)	0.023
More than one	52 (49.5)	29 (55.8)	9 (17.3)	4 (7.7)	5 (9.6)	5 (9.6)	
Size							
<3cm	37 (35.2)	30 (81.1)	2 (5.4)	1 (2.7)	3 (8.1)	1 (2.7)	0.030
≥3cm	68 (64.8)	40 (58.8)	12 (17.6)	3 (4.4)	6 (8.8)	7 (10.3)	
Overall	105 (100)	70 (66.7)	14 (13.3)	4 (3.8)	9 (8.5)	8 (7.6)	

Tablo 2. Hasta ve tümör özelliklerinin dağılımı.

	Group 1	Group 2	Overall	p
Mean Age (range)	62.7 (37-87)	61.5 (37-82)	62.1 (37-87)	0.407
Mean follow-up (range)	66.4 (13-102)	65.7 (12-102)	66.1 (12-102)	0.852
No. Sex (%)				0.639
Male	82 (88.2)	89 (90.8)	171 (89.5)	
Female	11 (11.8)	9 (9.2)	20 (10.5)	
No. Single and <3cm (%)	20 (40.0)	16 (37.2)	36 (38.7)	0.833
≥3cm (%)	30 (60.0)	27 (62.8)	57 (61.3)	
No. Multiple and <3cm (%)	15 (34.9)	20 (36.4)	35 (35.7)	0.879
≥3cm (%)	28 (65.1)	35 (63.6)	63 (64.3)	
No. Multiple or ≥3cm (%)	73 (78.5)	82 (83.6)	155 (81.2)	0.459
No. Grade (%)				0.629
Low	48 (51.6)	54 (55.1)	102 (53.4)	
High	45 (48.4)	44 (44.9)	89 (46.6)	

Tablo 3. Her iki grup arasında total yaşam süreleri, kansere özgü mortalite, sistektomi, progresyon ve rekürrens karşılaştırması.

	Group-1	Group-2	p value
RFS rate, overall	52%	21%	
1-year	82%	57%	
3-year	65%	37%	0.0001*
5-year	59%	32%	
No. Recurrences (%)	37 (39.8)	70 (71.4)	0.0001
No. Recurrences within the first year (%)	19 (51.4)	51 (72.9)	0.023
Mean RFS (mos.)	45.9	28.9	
(range)	(3-102)	(3-102)	0.0001
Recurrence rate due to the tumor grade			
Low	28.0%	53.8%	0.055
High	41.1%	77.8%	0.001
Recurrence rate due to the number of tumor			
Single	33.3%	51.2%	0.070
Multiple	45.8%	87.3%	0.001
Recurrence rate due to the tumor size			
<3cm	37.5%	69.4%	0.005
≥3cm	41.5%	72.6%	0.001
PFS rate, overall	93%	76%	
1-year	96%	94%	
3-year	93%	83%	0.0001*
5-year	93%	79%	
No. Progression (%)	6 (6.5)	23 (23.5)	0.001
Mean PFS (mos.)	64.3	58.9	
(range)	(7-102)	(3-102)	0.185
No. Cystectomy (overall) (%)	14 (13.3)**	23 (23.5)	0.031
OS rate	67.7%	64.3%	0.363
Cancer specific mortality (%)	5 (16.7)	11 (31.4)	0.038

*log rank

**14 of 105 patients for group-1

Tablo 4. Tüm çalışma kohortu için rekürrenle ilişkili çok faktörlü analiz.

Variables	LR	p Value
Age	0,978	0,173
Sex	0,734	0,572
No. tumors (1 vs multiple)	2,812	0,002
Tumor size (< 3 vs ≥ 3 cm)	1,168	0,637
Grade (low vs. high)	2,116	0,044
Second TUR (yes vs no)	4,008	0,001

LR: Likelihood Ratio according to logistic regression analysis.

Grupların karşılaştırılması:

- Ortalama takip süresi 66,1 ay
- Demografik ve tümör özellikleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi. (Tablo 2)

Yineleme

- RFS oranları 1, 3 ve 5 yıl için grup-1'de %82, %65 ve %59 iken grup-2'de %57, %37 ve %32 idi. (Şekil 1)
- Grup-1'de 93 hastanın 37'sinde ve grup-2'de 98 hastanın 70'inde yineleme görüldü.

- Grup-1'de 37 hastanın 19'unda ve grup-2'de 70 hastanın 51'inde yineleme ilk 12 ayda görüldü.
- Ortalama yinelemesiz sağkalım grup-1 için 47 ay iken grup-2 için 12 aydı. (Tablo 3)
- Çok değişkenli analizde RFS için en etkili prognostik faktör ikinci TUR'du. (Tablo 4)

İlerleme

- PFS oranları 1, 3 ve 5 yıl için grup-1'de %96, %93 ve %93 iken grup-2'de %94, %83 ve %79 idi. (Şekil 2)

- Grup-1'de 93 hastanın 6'sında ilerleme görülürken grup-2'de 98 hastanın 23'ünde görüldü.
- Ortalama PFS grup-1'de 73 ay iken grup-2'de 53,5 aydı. (Tablo 3)

Sağkalım

- Ortalama sağkalım oranları grup-1 ve 2 için sırasıyla %67,7 ve %64,3'dü
- Grup-1'de 30 hastanın sadece 5'i kanser nedeniyle ölürken bu oran grup-2'de 35 hastada 11 idi (p=0.038).

Tartışma

- Tanımlamalardaki karışıklıklardan dolayı ikinci TUR'da artık tümör saptanması ve evre ilerlemesi literatürde sırasıyla %28-%74 ve %1,7-%64 gibi geniş aralıklarda bildirilmiştir.
- Doğru bir ikinci TUR tanımı ile bu oranlar %33-43 ve %1,7-7,9 olarak saptanmaktadır.
- Grim ve ark. tarafından yapılan prospektif ancak randomize olmayan çalışmada 3 yılda yineleme riski ikinci TUR ile tedavi edilenlerde %32, sadece TUR ile tedavi edilenlerde %61 bulunmuştur.
- Ancak bu çalışmada %78 hastada pT4 tümör ve %62 hasta yeni tanı konmuştu. Grupla benzer ancak dengeli değildir.
- Jarvinen ve ark. hastaların çoğu pT4 ve düşük grade hastalık olmasına karşın TUR ve ilave MMC uygulanan hastalarda 5 yılda yineleme ihtimalini %77 olarak bildirmiştir.
- Bu oranlar bizim çalışmamızda düşük grade için %28 ve yüksek grade için %44,1 ve bildirilen oranlara göre daha iyi gözükmetedir.
- Klinik çalışmalarda BCG profilaksisi uygulanan pT1G3 hastalarda yineleme oranları %39-44 olarak bildirilmiştir.
- Herr BCG tedavisi alan 30 hastada 12 ay takip sonunda %80 ve BCG tedavisi öncesi yeniden evreleme/ikinci TUR olan 67 hastada %45 yineleme oranı bildirmiştir.
- Bu çalışmada tüm hastalarda çoklu yüksek grade pT1 hastalık ve çoğunda (%74) CIS mevcuttur.
- Bizim serimizdeki hastaların hepsinde pT1 hastalık, yaklaşık yarısında yüksek grade ve %79 hastada çoklu/≥3cm tümör bulunmasına karşın literatür ile kıyasladığımızda oldukça iyi 5 yıllık yineleme oranları saptanmıştır.
- Brausers ve ark. ikinci rezeksiyon sonrası pT1G2-3±CIS 42 hastanın 2'sinde pT2 hastalığa ilerleme bildirmişlerdir.

- İkinci rezeksiyonda tümör saptanmayan 15 hastada 60 ay takip sonunda evre ilerlemesi görülmemiştir.
- Başka bir çalışmada 3 yıl takip sonucunda BCG öncesi yeniden evreleme/ikinci TUR uygulanan 67 hastanın 5'inde ilerleme görülürken ikinci TUR uygulanmayan 30 hastanın 13'ünde görülmüştür.
- Bizim çalışmamızda grup-1'de %6,5 hastada, grup-2'de ise %23,5 hastada ilerleme görülmüştür ve tüm bu hastalara radikal sistektomi uygulanmıştır.

Sonuç

- Yeni tanı konmuş T1 hastalarda, usulüne uygun yapılmış bir ilk TUR'dan sonra yapılan ikinci TUR'un T1 hastalığı olup da ikinci TUR uygulanmayanlara göre yineleme ve ilerleme oranlarını anlamlı düzeyde azalttığını açıkça gösterdik.

- Bu çalışma yaygın olarak ihmal edilen TUR'un etkisini vurgulamaktadır.
- Tek, düşük grade ve küçük pT1 tümörlü altgrup hastalarda ikinci TUR'un etkisi sınırlı sayıda hasta olduğundan tam aydınlatılamamıştır.

Yorum

- Bu çalışma ile ikinci TUR tanımlamasındaki karışıklığa dikkat çekilmiş, doğru bir ikinci TUR tanımlaması yapılmaya çalışılmış ve ayrıca yeniden evreleme (Restaging) ve tekrar (Repeat) TUR ile arasındaki farklılık vurgulanmıştır.
- Randomize ve prospektif bir çalışma ile ikinci TUR'un özellikle pT1 hastalardaki etkinliği açıkça gösterilmiş ve aynı zamanda etkili ve doğru yapılmış bir TUR'un mesane tümörü tedavisindeki önemine dikkat çekilmiştir.

- İkinci TUR ile ilgili literatürdeki randomize ve prospektif çalışmalara ait verilerin azlığı dikkate alınmalıdır. Bu çalışma ikinci TUR'un ilerleme üzerine etkilerini objektif olarak gösteren ilk çalışmadır.
- Çalışmada TUR'a ilave tedavinin BCG yerine MMC ile planlanması çalışmanın eksiklerindedir. Ancak çalışmanın planlandığı dönemde henüz BCG tedavisinin standart olmaması ve tüm hastaların yüksek grade olmaması göz önünde bulundurulmalıdır.
- Güncel kılavuzlarda (EAU, AUA) ikinci TUR özellikle yüksek grade ve pT1 hastalarda önerilmektedir.