

# Evre T1 mesane kanserlerinde intravezikal tedavilerin kullanımının artması sistektomi sonrası azalan sağ kalım ile eşzamanlıdır

Dr. Hayrettin Şahin

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

## The increasing use of intravesical therapies for stage T1 bladder cancer coincides with decreasing survival after cystectomy

Erica H. Lambert, Phillip M. Pierorazio, Carl A. Olsson, Mitchell C. Benson, James M. Mc Kiernan and Steven Poon

Urology, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA

BJU International 2007; 100:33-6

### ABSTRACT

**Objective:** In this retrospective study, it is examined the patterns of use of intravesical therapy (IVT) in high-grade T1 bladder cancer and the subsequent impact on survival for patients ultimately proceeding to radical cystectomy (RC).

**Patients and Methods:** The study evaluates a total of 104 patients with T1 high-grade transitional cell carcinoma (TCC) and who underwent RC between 1990 and 2005. Patients were divided into two groups; those having RC before 1998 and those after 1998. Trends in time from diagnosis to RC, courses of IVT, recurrence and pathological stage were analysed using two-sample t-tests with 95% confidence intervals.

**Results:** Before 1998, 28 of 38 patients (74%) proceeded directly to RC with no IVT, vs 20 of 47 (43%) after 1998 (P=0.004). The mean number of IVT courses per patient was 0.53 before 1998 and 1.2 afterward (P=0.016). Patients who had RC before 1998 had a 69.7% disease-free survival at 5 years, vs 39.6% for those after 1998 (P=0.05).

**Conclusion:** This retrospective study indicates that patients having RC for T1 high-grade TCC after 1998 were more likely to receive IVT. These same patients had a worsening disease-free survival. The decreasing in survival might be related to an increased use of IVT. The possibility that IVT might be delaying curative surgery.

**K**emoterapötikler ve immünoterapötiklerle intravezikal tedavi (İVT), yüksek riskli yüzeyel mesane kanserinin tedavisinde mesaneyi koruma amacıyla uygulanmaktadır. Transüretral rezeksiyon (TUR) ve adjuvan BCG ile yapılan İVT bu hastaların ilk tedavi seçenekleri olarak kabul edilir. BCG kullanımıyla nüks ve progresyon riskinin daha az olduğu gösterilmişse de, uzun süreli takipler hastalısız sağ kalım üzerine bu tedavinin olumlu bir etkisinin olmadığını gösterir. Bu çalışmada, bir merkezde son 15 yılda yüksek dereceli T1 mesane kanseri nedeniyle İVT uygulandıktan sonra yapılan RS'nin sağ kalım üzerindeki etkisi incelenmiştir.

### HASTALAR ve YÖNTEM

Mesanenin TCC'si nedeniyle, 1990 ile 2005 yılları arasında 505 hastaya RS yapıldı. Bunların 104'ü RS öncesi yapılan biyopsilerde yüksek dereceli T1 mesane kanseri olarak tanımlandı. Radikal sistektomiye geçme kararı; TUR materyalinde l. propria invazyonunun derinliğinin değerlendirilmesi, çok odaklı olması ve/veya birlikte CİS varlığına göre cerrahın tercihine bağlıydı. Radikal sistektominin yapıldığı yıl, tümör tanısı ile RS arasında geçen süre, İVT sayısı, nüks sayısı ve CİS varlığı ya da yokluğu gibi RS öncesi klinik ve patolojik prognostik etkenler değerlendirildi. Hastalar patolojik evre ve RS sonrası hastalık durumu açısından analiz edilerek cerrahi yapılan yıla göre 1998 öncesi (erken grup) ve 1998 ve sonrası (geç grup) olarak iki grupta incelendi.

### SONUÇLAR

Hastalardan elde edilen sonuçlar Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

### TARTIŞMA

Hastalarda direk olarak RS uygulama kararı klinik ve patolojik prognostik etmenlerin kombinasyonu temelinde alınmıştır. Bunlar, l. propria'ya invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, multifokal hastalık, ve CİS varlığıdır. Derin l. propria invazyonu ve yüksek histolojik derece yüksek dereceli T1 mesane kanserinde tümör progresyonu olasılığı ile yakından ilişkili bulunmuştur. Ayrıca CİS ile birlikte olan T1 tümörlerde, RS sonrası daha yüksek evrede invaziv hastalığa ilerleme olasılığı daha fazladır.

Çalışmada, T1 hastalık için birden daha fazla İVT alma olasılığı 1998 sonrasında anlamlı olarak daha yüksekti. Bununla birlikte, cerrahinin yapıldığı dönem dikkate alınmadan bakıldığında, İVT kür sayısının sağ kalımı anlamlı olarak etkilemediği görüldü. Çalışmanın yapıldığı merkezde yüksek dereceli T1 tümürlü hastalarda hastalısız sağ ka-

**Tablo 1.** RS öncesi ve sonrası hasta bilgileri

	N*	Erken (1998 öncesi)	Geç (1998 sonrası)	p
RS sırasında ortalama yaş (yıl)	104	66.7(49.8-78.8)	68.1(38.8-87.7)	0.23
Kadın, n/N(%)	22/104 (21.2)	7/14(15.9)	15/60 (25.0)	0.26
İVT, n/N(%)	37/85(43.5)†	10/38 (26.3)	27/47 (57.5)	0.004
≥2 İVT, n/N(%)	19/78 (24.6) †	4/36 (11.1)	15/42 (35.7)	0.01
Ortalama İVT kürü	78†	0.53 (0-5)	1.2 (0-5)	1.016
Nüks, n/N(%)	29/76 (38.2)	16/35 (45.7)	13/41 (31.7)	0.21
Ortalama nüks sayısı	76	1.4 (0-9)	2.1 (0-13)	0.12
RS günü < 120 gün, n/N(%)	40/93 (43.0)	23/40 (57.5)	17/53 (32.8)	0.04
RS'ye kadar geçen yıl	93	1.4 (0.01-16.7)	2.0 (0.02-23.3)	0.21
Patolojik evre, n(%)	104	44	60	0.63
pT0	5 (4.8)	2 (4.6)	3 (5.0)	
pTis	17 (16.3)	8 (18.2)	6 (10.0)	
pTa	14 (13.5)	9 (20.5)	8 (13.3)	
pT1	26 (25.0)	9 (20.5)	17 (28.3)	
pT2	13 (12.5)	5 (11.4)	8 (13.3)	
pT3	24 (23.1)	10 (22.7)	14 (23.3)	
pT4	5 (4.8)	1 (2.3)	4 (6.7)	
Yüksek evreleme, n/N(%)	42/104 (39.6)	16/44 (36.4)	26/60 (43.3)	0.47
CİS: , n/N(%)				
RS öncesi	50/104 (48.1)	21/44 (47.7)	29/60 (48.3)	0.95
RS sonrası	78/104 (75.0)	33/44 (75.0)	45/60 (75.0)	1.00

\*İVT konusunda tam bilgi alınlar. Nüksler ve RS zamanı tüm hastalar için elde edilemedi.

†Bazı hastaların İVT aldığı bilinmesine karşın İVT sayısı saptanamamıştır.

**Tablo 2.** Erken ve geç gruplar arasında İVT kürleri ve RS zamanlarının karşılaştırılması.

	Erken (1998 öncesi)	Geç (1998 sonrası)
İVT kürleri		
Yok, n/N(%)	28/38 (74)	20/47 (43)
1, %	15	21
≥2, %	11	36
RS zamanı, gün		
≤120, %	58	33
>120, %	42	67

İm ve RS uygulanma oranları son 15 yılda azalmıştır. Hastalısız sağ kalımdaki bu azalma RS'deki gecikme ile açıklanabilir. Çünkü, 1998 öncesi hastalara 1998'den sonrasında göre tanı konduktan sonraki ilk 120 gün içerisinde daha sık RS uygulanmıştır. Radikal sistektomideki bu gecikmenin, İVT'lerin artan kullanımına bağlı olduğunu düşünülmektedir. Öyle ki, iki dönem arasında İVT kullanımı arasında yaklaşık iki kat fark bulunmaktadır. İlginç olarak, 2005'de hastalar

hastalıktan ölüm ve nüks olasılığı açısından 1990'dakinden anlamlı olarak daha yüksek risk altındaydı. Bu çalışma göstermiştir ki, İVT'lerin artan kullanımı klinik olarak yüksek dereceli T1 mesane kanserli hastalarda daha kötü hastalısız sağ kalımla sonuçlanmıştır.

## YORUM

Mesane tümörlerinin yaklaşık %80'i tanı konulduğunda yüzeysel tümörlerdir. Bu yü-

zeyel tümörlerden Ta'ların yaklaşık %25'i, T1 tümörlerin büyük bir kısmı ve CİS'lerin ise tamamı yüksek dereceli tümörlerdir (1).

Yüksek dereceli yüzeysel mesane kanserlerinin tedavisi TUR ve ardından İVT yapılması şeklindedir. Soloway ve arkadaşları, yüksek riskli T1 tümürlü hastaların yalnızca TUR ile tedavi edilmeleri durumunda nüks riskinin %80, kasa invaziv hastalığa ilerleme riskinin de %50-65 olduğunu bildirmişlerdir (2). TUR ve ardından İVT yapılan yüksek riskli tümörlerin 1/3'üne ileride sistektomi gerekecektir. Bu nedenle İVT alan yüksek riskli tümörü olan hastalarda başarısızlığı erken saptamak için yakın takip gerekir (1). İlk İVT küründen sonra başarısızlık saptanan hastalara ikinci kür İVT verilebilir. Ancak bunlarda RS olasılığı da düşülmelidir (3). Literatürde konservatif tedavi edilen ile erken RS yapılanları karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur. Stockle ve arkadaşları, T1 mesane kanserinde erken yapılan RS ile geç RS'yi karşılaştırdıkları randomize olmayan çalışmada; 5 yıllık nüksüz sağ kalım oranını hemen yapılan grupta %90, diğerinde ise %62 bulmuşlardır (4).

İlk TUR sonrası düşük evreleme siktir ve bu durum TUR sonrası RS yapılan birçok çalışmada belirtilmiştir. Evre ilerlemesi nedeniyle çoğu araştırmacı başlangıç BCG'den sonra ikinci yada yeniden evreleme için agresif TUR uygulama yoluna gitmiştir. Herr ve arkadaşları, T1 tümörlü 352 hastaya ilk TUR'dan 2-4 hafta sonra yeniden TUR yapıp, ardından intravezikal BCG uygulamışlardır. İkinci TUR sonrası T1 tümör saptanan 92 hastanın 75'inde (%82) 5 yıl içinde kasa invazyon görülürken, tümör saptanmayan ya da Ta tümör saptanan 260 hastanın 49'unda (%19) kasa invazyon görülmüştür. O nedenle yazarlar re-TUR'da T1 saptanan hastalara hemen RS önermektedirler (5).

Herr ve Sogani yüksek riskli yüzeysel hastalığı bulunan hastalarda erkene karşı geç RS'nin sağkalım üzerine etkisini rapor etti. Buna göre, kasa invazyon gelişen ya da BCG sonrası yapılan takip sistoskopide inatçı hastalık saptananlarda; başlangıç BCG tedavisinin ilk 2 yılı içerisinde RS yapıldığında sağkalım oranı %92 iken, 2 yıldan sonra RS yapılanlarda %56

idi. Ayrıca, yüzeysel kanseri olup kasa invaze kansere ilerleyen hastaların sağ kalımlarının primer olarak invaziv kanseri olanlardan daha kötü olduğu da rapor edilmiştir (6).

Bu çalışmanın en önemli iki sorunu retrospektif olması ve RS yapılmaksızın İVT alan hastalara ait bilgilerin olmamasıdır. Yüksek dereceli T1 mesane kanseri olan hastalarda klasik tedavi olarak TUR ve ardından İVT olarak BCG yapılması konusunda literatürde herhangi bir karışıklık olmamasına karşın, bundan sonraki tedavi planı konusunda konsensüs yoktur. Ancak; gerek bu çalışmanın sonuçları, gerekse de literatür verilerine bakıldığında nüks ve/veya progresyon riski yüksek tümörlerde başlangıç tedavisinden sonra RS öncelikle düşünülmelidir. Bunlar yüksek dereceli T1b tümörler, lenfovasküler invazyon ve/veya CIS ile birlikte olan T1 tümörler, başlangıç ya da yineleyen İVT'in başarısız olduğu yüksek dereceli tümörler, endoskopik olarak kontrol edilemeyen büyük tümörler, divertikül içi tümörler ve prostatik tümör tutulumu olan tümörlerdir (3). Tüm bunlara karşın yapılan

bir anket çalışmasında ürologların çoğunun 2 kür İVT'den sonra bile RS yapmaktan kaçındıkları saptanmıştır (7).

#### Kaynaklar

1. Sengupta S, Blute ML. The management of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*. 2006; 67 (Suppl 3A):48-55.
2. Soloway MS, Sofer, Vaidya A. Contemporary management of stage T1 superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 2002; 167:1573-83.
3. Stein JP. Indications for early cystectomy. *Urology*. 2003; 62:591-5.
4. Stockle M, Alken P, Engelmann U, et al. Radical cystectomy- often too late? *Eur Urol* 13:361-7.
5. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol*. 2007; 177:75-9.
6. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol*. 2001; 166:1296-9.
7. 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; 62:1083-8.