

Mesane tümörlerinde radikal sistektomi sonrası patolojik evrelemede yüzeysel (pT2a) ve derin (pT2b) kas invazyonu

M. Gökhan Özer

MESA Hastanesi Üroloji Bölümü, Ankara

Superficial (pT2a) and deep (pT2b) muscle invasion in pathological staging of bladder cancer following radical cystectomy.

Yu RJ, Stein JP, Cai J, Miranda G, Groshen S, Skinner DG.

Department of Urology, Norris Comprehensive Cancer Center, University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles, USA

The Journal of Urology Vol:176(2) Sayfa:493-499; Ağustos 2006

ABSTRACT

The purpose of this retrospective study is to evaluate the prognostic significance of superficial (pT2a) and deep (pT2b) invasion of bladder muscle, after radical cystectomy and urinary diversion for transitional cell carcinoma.

From 1971 to 2001, 311 of 1,359 patients (23%) were found to have pathological muscle invasive (pT2) bladder cancer following radical cystectomy; 147 patients (47%) had pT2a (superficial) and 164 (53%) had pT2b (deep). 127 patients with pT2a (86%) and 115 with pT2b had no evidence of lymph node metastasis. 20 patients with pT2a (14%) and 49 with pT2b (30%) had positive lymph nodes. Median followup of these patients was 14.3 years (range 0 to 30.1).

The 10-year recurrence-free and overall survival rates for 311 patients with pT2 tumors were 72% and 47%, respectively. For pT2b tumors, the risk of node positive disease was higher than pT2a tumors (30% versus 14%, $p < 0.001$). If lymph nodes were negative no significant difference was found in 10-year recurrence-free survival in patients with pT2a and pT2b tumors (84% versus 72%, $p = 0.091$). No significant difference was observed in 10-year recurrence-free survival (50% versus 48%, $p = 0.84$) between pT2a lymph node positive versus pT2b lymph node positive tumors. Recurrence-free survival was significantly higher in patients with pT2 lymph node negative tumors than in those with pT2 lymph node positive tumors (79% versus 49% $p < 0.001$).

The risk of lymph node positivity is higher for patients with deep muscle (pT2b) tumors than superficial (pT2a) tumors. There is no apparent difference in recurrence-free survival between pT2a (superficial) versus pT2b (deep) muscle invasive tumors when controlling for lymph node status. Patients with muscle invasive (pT2), lymph node positive tumors should be considered for adjuvant treatment protocols because of higher recurrence rates. Patients with muscle invasive (pT2), lymph node negative tumors have excellent outcomes following cystectomy.

ÖZET VE YORUM

Ülkemizde sağlıklı istatistiksel verilere ulaşmanın güçlüğü yüzünden mesane tümörüyle ilgili Amerikan verilerini kullanmak zorundayım. Amerika Birleşik Devletlerinde 1985-2000 yılları arasında mesane tümörü insidansında %33'lük bir artış saptanmıştır. (ABD'de sigara kullanımıyla ilgili etkin bir mücadele yapıldığını hatırlatmak istiyorum, ülkemiz ise sigara endüstrisi için bir cennet konumundadır). Kasa yayılım gösteren mesane tümörü ve yüksek riskli yüzeysel tümörlerde iki taraflı pelvik lenfadenektomi ile birlikte uygulanan radikal sistektomi ameliyatı birincil tedavi yöntemidir. 1988-2000 yılları arasında ABD'de 119.491 hasta bu yöntemle tedavi edilmiştir (1). Etiyolojik faktörlerin oldukça zengin olduğu ülkemizde, nüfusun kitlesel azlığı göz önünde tutularak, bu sayılar daha küçük olmakla birlikte oldukça ciddi boyutlarda olmalıdır. Yine Amerikan verilerine dayanarak bir tartışma açmak istiyorum; ABD'de tanı alan kasa yayılım göstermiş mesane tümörü vakalarının sadece 1/3'üne radikal sistektomi ameliyatı yapılmaktadır (2). Sağlık sisteminin ciddi zaafı olmakla birlikte gelişmiş olduğunu düşündüğümüz bu ülkede bunun nedeni açıklanabilmiş değildir. Ülkemiz için insidansının yüksek olabileceğini düşündüğümüz bu hastalığın etkin tedavisinin yapılıp yapılmadığının derneğimiz platformunda araştırılması ve tartışılması gerekecektir. Maliyetlerin oldukça önem kazandığı ABD'de en sık görülen 5 kanser arasında olan mesane kanserinde tanı anından ölüm anına kadar sistemden yapılan harcama 57.629 dolarken (en yüksek maliyet), akciğer kanseri için bu maliyet 29.184 dolardır (3).

Bu özelliklerinden dolayı mesane kanseri önemli bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Radikal sistektomi sonrası 5 yılda hastaların %30'unda, 10 yılda %40 hatta daha fazlasında rekürrens izlenmektedir (4,5). Öyleyse hastaların önemli bir kısmı ek veya kurtarıcı tedavilere ihtiyaç duymaktadır. Bu grup hastayı seçmek önemlidir. (gerekli/gereksiz tedaviler, morbidite, mortalite, maliyet). Bu amaçla kullanılan altın standart kriter patolojik evrelemedir. Karakiewicz ve ark.larının Ekim 2006 tarihinde yayınlanan makalelerinde bir takım klinik veya patolojik verilerin, patolojik evreye eklenmesiyle radikal sistektomi sonrası rekürrensin tahmin edilmesine yarayan bir nomogram ortaya konulmaya çalışılmıştır (6). Ancak ortaya konmaya

çalışılan nomogramdan elde edilen katkı 2002 American Joint Committee in Cancer (AJCC) evreleme sisteminin bu konudaki etkinliğini ancak %3.2 oranında arttırmaktadır. (evreye bağlı tahmin 0.748, nomogramınki 0.780) (6). İnvaziv mesane kanserinde evrenin prognostik etkisi aşıkardır. İstatistiksel çalışmalar mesane duvarında olan yayılımın derinliğinin, lenf bezlerine veya ötesine olan metastazların prognostik önemini vurgular niteliktedir. Revize edilmiş klasifikasyona bakıldığında pT2 evresi yayılımın mesane duvarı kasının iç yarısında veya dış yarısında oluşuna göre yüzeysel (pT2a) ve derin (pT2b) kas yayılımı olarak ikiye ayrılmıştır. Bu yayılımın 1952'den beri risk değerlendirmesinde önemli olduğu düşünülmektedir (7). Yorumlamaya çalıştığımız retrospektif olarak tasarlanmış makalede kas invazyon derinliğinin (pT2a, pT2b) prognostik önemi araştırılmaktadır.

pT2 evresinde olduğu saptanan 311 hasta değerlendirilmiştir. (1971-2001 yılları arasında değişici epitel Ca nedeniyle radikal sistektomi yapılmış 1359 olgu taranarak). Ortanca yaş 65'tir (30-89). 311 hastada 147'si (%47) pT2a evresindeyken, 164'ü (%53) pT2b evresindedir. %95'inde tümör 'grade' i yüksek derecededir. Bu hastaların 69'unda (%22) lenf nodu metastazı saptanmıştır. pT2a evresinde olan 147 hastanın 20'sinde (%14), pT2b evresinde olan 164 hastanın 49'unda (%30) lenf nodu pozitifliği mevcuttur. pT2b'deki lenf nodu pozitifliği istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Hastaların hiçbirinde perivezikal ve üreteral cerrahi sınırdaki tümör saptanmamıştır. 4 hastada apikal üretral cerrahi sınırdaki tümör pozitifdir. pT2b hastaların %33'ü, pT2a'ların %12'si adjuvan tedavi almışlardır ($p<0.001$). Lenf nodu pozitif olan hastalara daha sık kemoterapi uygulanmıştır (%62'ye %38) ($p<0.001$).

Analiz anında yaşayan tüm hastalar en az 4 yıldır takip edilmiş. Ortanca takip süresi 14.3 yıl (0-30.1 yıl). pT2 evresindeki hastalarda 5 yıllık rekürrensiz sağ kalım % 72, 10 yıllık rekürrensiz sağ kalım %47 olarak bildirilmiştir. 10 yıllık rekürrens olmaksızın sağ

kalımlara bakıldığında pT2a'lar ve pT2b'ler arasında fark var (%79'a %64, $p=0.021$). Ancak lenf nodu pozitifliği kontrol edildiğinde bu fark ortadan kalkıyor. Lenf nodu negatif olan pT2a'larda 10 yıllık rekürrensiz sağ kalım %84 iken, pT2b'lerde %72 ($p=0.091$). Nod pozitif olgular değerlendirildiğinde de pT2a ile pT2b arasında belirgin fark yok (%50'ye %48, $p=0.84$). Tüm rekürrenslar 6 yıl içinde olmuş.

Bu grup içinde lenf nodu pozitifliği en önemli prognostik faktör olarak ortaya çıkıyor. 10 yıllık rekürrens olmaksızın sağ kalım lenf nodu negatif pT2'ler için %79, pozitif olanlar için %49 ($p<0.001$). pT2a'lar değerlendirildiğinde bu oran lenf nodu negatif olanlar için %84, pozitif olanlar için % 50 ($p<0.001$). pT2b'lerde %72'ye %48 ($p=0.002$)

Çok değişkenli analizlerde lenf nodu tutulumu olması önemli olan tek bağımsız prognostik faktör olarak ortaya çıkıyor ($p<0.001$). Yaş, cinsiyet, tümör 'grade', patolojik alt evre (substage), neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi, üriner diversiyon tipi, lenfovasküler invazyon, carcinoma insitu varlığı, multifokalite, bu grup hasta için rekürrensiz sağ kalımda bağımsız değişkenler olarak önemleri bulunmamış.

TNM evreleme sisteminde kasa yayılım gösteren mesane tümörleri yüzeysel (pT2a) ve derin (pT2b) olarak sınıflanmıştır, ancak lenf nodu pozitifliği dışlandığında bu ayrımın yapılması gereksiz gibi görülmektedir. Lenf nodu negatif olan pT2a tümörlerle aynı durumdaki pT2b tümörlerin klinik sonuçları benzerdir. Aynı klinik gidiş benzerliği lenf nodu pozitif pT2a'lar ile pT2b'ler içinde söz konusudur. Bu seride lenf nodu pozitif pT2 tümörlerde 10 yıllık rekürrensiz sağ kalım %50 olarak bildirilmiştir. Yazarlar uyguladıkları genişletilmiş lenfadenektomi yönteminin bu prognostik bilgilerin elde edilmesinde, tümörün lokal kontrolünde ve uzun süreli sağ kalımda etkili olduğunu düşünüyorlar. Bu bilgiler ışığı altında radikal sistektomi tekniği yanı sıra, lenfadenektomi tekniğininde önemi ortaya çıkmaktadır. Lenf nodu metastazları en önemli prognostik faktördür. Kas

dokusuna yayılım derinliğinin önemi olmadığı vurgulandığına göre pozitif lenf nodu sayısının ve oranının önemi ve 'skip' (negatif pelvik, pozitif iliak lenf nodu) nodal metastazların prognostik etkilerinin araştırılmasının bugünkü bilgilerimize katkısının olacağı açıktır. Eğer yukarıda bahsettiğim diğer bir yayında olduğu gibi mesane tümörü için prognostik bir nomogram oluşturulacaksa, bu nomogramın etkin olabilmesi, bahsedilen konular aydınlatılmadan çok mümkün olmayabilir. pT2 evresinde olan tümörlerin %24'ünde lenf nodu pozitifliğinin altını çizmek gereklidir. İnvaziv mesane tümörlerinin ancak 1/3'ünün cerrahi olarak tedavi edildiği de düşünülürse, bu önemli hastalıkta küratif cerrahi tedavilere karar verme zamanının gözden geçirilmesi ve bu hastaların en etkin tedaviye ulaşabileceği organizasyonların yapılabilirliği üzerinde çalışılması faydalı olacaktır.

Referanslar

1. David AT, Rodney LD, David CM, John TW et al. Discharge practice patterns following cystectomy for bladder cancer: evidence for the shifting of the burden of care. J Urol 176, 2612-2618 December 2006
2. Konetty BR and Joslyn SA, Factors influencing aggressive therapy for bladder cancer: an analysis of data from the SEER program J Urol 170, 1765, 2003
3. Riley GF, Potosky AL, Lubitz JD and Kessler LG.: Medicare payments from diagnosis to death for elderly cancer patients by stage at diagnosis. Med Car, 33:828-1995
4. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today - a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J Clin Oncol, 21:690,2003
5. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1054 patients. J Clin Oncol, 19:666, 2001
6. Karakiewicz PI, Shahrokh FS, Ganesh SP, Amiel EG et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 176, 1354-1362, October 2006
7. Jewett HJ. Carcinoma of the bladder : influence of depth infiltration on the 5-year results following complete extirpation of the primary growth. J Urol 67:672, 1952