

Yüksek riskli Ta, T1 ve in situ karsinom için BCG sonrası radikal sistektomi: başlangıçta mesane koruyucu tedavi uygulanması risklerinin belirlenmesi

Radical cystectomy after bacillus Calmette-Guerin for high-risk Ta, T1, and carcinoma in situ: defining the risk of initial bladder preservation

Alan M. Nieder, Michael A. Simon, Sandy S. Kim, Murugesan Manoharan, and Mark S. Soloway. *Urology* 67: 737–741, 2006.

Dr. Uğur Kuyumcuoğlu, Dr. Gökhan Faydacı

TC. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Üroloji Kliniği, İstanbul

ABSTRACT

Objectives: To critically evaluate the survival of patients with high-grade Ta or T1 urothelial cancer (UC) or carcinoma in situ of the bladder who have received bacillus Calmette-Guérin (BCG) and who have undergone radical cystectomy.

Methods: Single-surgeon database of patients who underwent cystectomy and previously received BCG were retrospectively reviewed and the baseline characteristics, pathologic outcomes, and survival data were evaluated.

Results: Of 313 patients who underwent cystectomy between January 1992 and March 2004, 90 (29%) received BCG before bladder removal. The mean time from the first BCG course to the date of cystectomy was 27.9 months. The mean duration of follow-up from cystectomy was 32.1 months. The risk of progression to muscle invasion for those who underwent cystectomy less than or more than 1 year from the time of their first BCG dose was 59% and 36%, respectively ($P=0.05$). The disease-specific survival rate was 81% versus 80% for those who underwent early versus delayed cystectomy ($P=0.9$).

Conclusions: Patients with high-grade UC are at risk of dying from this cancer, even if they ultimately undergo cystectomy. Patients who receive BCG should be appropriately counseled that they remain at risk for disease progression and death from UC. It is difficult to ascertain the proper time to proceed with cystectomy if an initial bladder conservation approach is used.

Birçok çalışmacı Ta, T1 ya da CIS tanısı ile erken sistektomi yapılan hastalarda %90 oranında hastalığa özgü sağkalım bildirmişlerdir (1,2). Bu büyük sağkalım oranına rağmen ürologların ve hastaların genellikle mesane koruyucu yaklaşım denenmeden sistektomi yapma konusunda tereddütleri vardır, bunun yanısıra konservatif yaklaşım yapılırsa “yüzeysel” hastalığın progresyon gösterme riski vardır.

Hangi hastada BCG tedavisinin erteleneneğini ve radikal sistektomi yapılacağını öngörebilmek yararlı olacaktır. Amaç, sağkalımı maksimize etmek ve aşırı tedaviyi minimize etmektir. Bu çalışmada, radikal sistektomi verileri gözden geçirilerek sadece BCG alan hastalar incelenmiş ve mesane koruyucu tedavi risklerinin belirlenmesinin yanı sıra ne za-

man ve hangi hastalarda optimal tedavinin sistektomi olduğuna karar vermek amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Ocak 1992 ile Mart 2004 tarihleri arasında Miami Üniversitesi Tıp Fakültesinde tek bir cerrah tarafından (M.S.S) mesane kanseri tanısı ile 90 tanesi (%29) Ta, T1 ve CIS nedeniyle sistektomi öncesi BCG almış olan toplam 313 hastaya sistektomi yapıldı. Hastaların çoğu tanı ve başlangıç tedavisi sonrası bu merkeze refere edilmişti.

Preoperatif hasta incelenmesinde fizik muayene, transüretal mesane tümörü rezeksiyonu (TURMT), idrar sitolojisi, anestezi altında muayene, karın ve pelvisin bilgisayarlı tomografisi (BT), akciğer filmi, standart laboratuvar testleri ve endike olduğu zaman kemik taraması ile akciğer BT yapıldı. Sistektomi yöntemi tüm hastalarda standart idi.

Postoperatif olarak, bütün hastalar 2 sene boyunca yılda 4 kez daha sonra yılda 2 kez olmak üzere değerlendirildi. İlk BCG dozunun yapılmasını takiben sistektomiye kadar geçen süre, verilen BCG doz sayıları ve sistektomi nedeni (rekürrens ya da progresyon) gibi faktörler dikkate alınarak hastalar arasındaki sağkalım farklılıklarının olup olmadığını tespit etmek için Kaplan-Meier sağkalım analiz testi kullanıldı. Bu seçilmiş hasta grubunda hastalık seyrini etkileyebilecek prognostik faktörleri tespit etmek için Cox regresyon kullanarak “çok değişkenli” analiz uygulandı. Özellikle, kaç siklus BCG uygulandığı, ilk BCG dozundan sistektomiye kadar geçen süre ve sistektomi materyalinin patolojik evresi değerlendirildi.

Sonuçlar

Tablo 1’de BCG endikasyonları ve hastaların sistektomi öncesi aldığı kür sayıları görülmektedir. Hastaların %70’inde BCG öncesi yüksek derece T1 ya da CIS vardı. Doksan hastanın 13’ü (%14) 3 ya da daha fazla BCG kürü alırken 49 (%54) hastaya 6 haftalık 1 kür BCG sonrasında sistektomi yapıldı. Doksan hastanın sadece 10’u (%11) ilk başlangıç BCG kürüne cevap verdi. Bu cevap T1 ya da CIS evreden Ta ya da T0’a düşüş olarak tanımlanmıştır.

Tablo 1. BCG endikasyonları ve alınan kür sayıları

	Sayı (yüzde)
BCG Endikasyonları	
Ta, düşük derece	4 (4)
Ta, yüksek derece	20 (22)
T1, yüksek derece	34 (38)
CIS	29 (32)
T2	3 (3)
Sistektomi öncesi BCG kür sayısı	
1	49 (54)
2	28 (31)
3	5 (6)
>3	8 (9)

Tablo 2'de sistektomi endikasyonları ve patolojileri görülmektedir. Doksan hastanın 68'inde (%75) organa sınırlı ürotelyal kanser, 11 (%12) hastada pelvik lenf nodlarına metastaz vardı. Kas invazyonu olmayan hastalarda lenf nodu metastazi görülmedi.

Morbidite ve mortalite oranları sırası ile %31 ve %1 idi. Beş hastada ileus ya da ince bağırsak obstruksiyonu, 4 hastada yara enfeksiyonu ve 1 hastada derin ven trombozu ve 1 hastada myokard enfarktüsü gelişti. Uzun dönem takiplerde ise 8 anastomoz darlığı ve 6 ventral ya da parastomal herni görüldü.

Beş yıllık hastalığa özgü ve "overall" sağkalım oranları sırası ile %65 ve %69 idi. Hastaların 17'si (%19) mesane kanserinden öldü, 73'ü (%81) son takipte hayatta veya başka bir neden ile kaybedilmişti. Kas invazyonu olmayan hastalar kas invazif hastalar ile karşılaştırıldığında hastalığa özgü sağkalım sırası ile %87'ye karşılık %74 (P=0.01) gibi oran göstererek belirgin şekilde daha yüksek bulundu.

İlk BCG kürü ile sistektomi arasındaki ortalama zaman 27.9± 33.3 ay (dağılım, 3.8-171.1 ay) idi. Kırkdört hastada (%49) sistektomi ilk BCG dozundan sonra 1 yıldan daha kısa sürede yapıldı. İlk BCG dozundan sonra 12 aydan daha önce ve daha sonra sistektomiye giden hastalarda kas invazyonuna progresyon gösterme riski sırası ile %59 ve %36 idi (P= 0.05). Oniki aydan daha önce ve daha sonra sistektomi yapılan hastalar arasındaki hastalığa özgü sağkalım oranları ise sırası ile %81 ve %80 (Kaplan-Meier test=0.1, P=0.9) idi. Mesane kanserinden ölen hastalardaki BCG dozu mesane kanserinden ölmeyen hastalarda kullanılan dozdan farklı değildi (P=0.49). Hastalık rekürrensi nedeni ile sistektomi yapılan hastalarda hastalığa özgü sağkalım, progresyon nedeniyle sistektomi yapılanlara göre önemli fark göstermiyordu (Kaplan-Meier test=1.81, P=0,2). "Multivariate Cox proportional hazard regresyon" analizi sistektomi sonrası patolojik

evre T4'ün hastalığa özgü ölüm için tek belirleyici olduğunu gösterdi (Tablo 3).

YORUM

Bu çalışmada sistektomi öncesi herhangi bir zamanda BCG alan 90 hastanın retrospektif analizinde sistektomi için optimal zamanı belirleyecek herhangi bir risk faktörü belirlenemedi. BCG aldıktan sonra 1 yıl içerisinde sistektomi yapılanlar ile 1 yıldan daha uzun süre sonra sistektomi yapılanlar karşılaştırıldığında, "overall" ya da hastalığa özgü sağkalım üstünlükleri görülmemektedir. Ancak yine bu çalışmada kas invazyonuna progresyon riski ilk 1 yıl içinde sistektomi yapılanlarda daha yüksek ve hastalığa özgü sağkalım ise kas invazyonu olan hastalarda daha düşük bulunmuştur.

Amling ve ark. (3) 1969 ile 1990 tarihleri arasında yüzeyel mesane kanseri nedeni ile sistektomi yapılan 220 hastayı retrospektif incelediler. Bu çalışmada sistektomi endikasyonları yüksek dereceli tümör varlığı ya da konservatif tedavinin başarısızlığı şeklinde kabul edilmişti. Hastaların sadece %16'sının BCG aldığı serilerinde erken sistektomi yapılan hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı başlangıçta konservatif tedavi denenendenlerden daha kötü idi. Fakat çalışmacılar bu uyumsuzluğun nedenini erken sistektomi yapılan gruptaki hastaların tümör derecelerinin daha yüksek olmasına bağladılar.

Freeman ve ark. (4), 1971 ile 1989 tarihleri arasında yüzeyel mesane kanseri tanısı ile sistektomi yapılan 182 hastadaki deneyimlerini yayınladı. Bu çalışmadaki bulgulara benzer olarak, kas invazif kansere ilerleyen hastalarda sağkalım belirgin şekilde azalmıştı. TURMT ya da sistektomi materyalinde CIS olan hastalarda olmayanlara oranla hastalığa özgü sağkalım oranını daha yüksek buldular. Bu bulgu çok açık şekilde CIS olan hastalarda agresif yaklaşarak daha erken sistektomi yapmanın iyi

sonuçlarını yansıtmaktadır. Bu araştırmacılar erken sistektomi yapılan hastalar ile rekürren tümör tedavisinden sonra sistektomi yapılan hastaları karşılaştırdıklarında ise evre atlama, rekürrens ya da sağkalım açısından fark tespit etmediler.

Herr ve Sogani (2) 307 yüzeyel mesane kanserli hasta arasından sistektomi yapılan 90 hastadan oluşan bir grubu retrospektif olarak inceledi. Bu araştırmacılar, başlangıç BCG tedavisinden sonra 2 sene içinde sistektomi yapılan hastalarda 15 yıllık hastalığa özgü sağkalımda iyileşme olduğunu gösterdiler. Bununla beraber bu çalışmada rekürren yüzeyel mesane kanseri için sistektomi yapılan hastalar ile kas invazyonu nedeni ile sistektomi yapılan hastalar karşılaştırıldığında rekürren tümörlü hasta grubunda daha iyi bir seyir görüldü. Araştırmacılar bundan dolayı kas invazif hastalığa progresyon gelişinceye kadar sistektomiyi geciktirmenin "overall" hastalığa özgü sağkalımı azaltacağı sonucuna varmışlardır. Fakat 307 hastadan oluşan gruptan 217 (%70) hastada sistektomiye gerek duyulmadı ve bu nedenle sistektomiye bağlı morbidite gelişmedi. Bu, sistektominin geciktirilmesine bağlı olarak kas invazyonuna progresyon riskinin göze alınabileceği kadar iyi bir oran gibi görünmektedir çünkü bu nedenle hastalarda sistektomiye bağlı morbidite ve mortalite gelişmemiştir. Zıt olarak, Amling ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi bu çalışmada da "erken" sistektomi yapılan (bu çalışmada 1 yıl içinde) hastalarda kas invazif hastalığa yükselme riski daha yüksek bulundu. Bunun nedeni erken sistektomi yapılan grupta muhtemelen TURMT sonucu daha "can sıkıcı" patolojilerin olması, multipl rekürrensler veya rekürrens sıklığında artış oluşudur.

Bu çalışmadaki 90 kişiden oluşan seçilmiş hasta grubunda hastalık seyrini etkileyebi-

Tablo 2. Sistektomi bilgileri

Patolojik Evre	Sayı (yüzde)
Sistektomi için endikasyonlar	
Ta	9 (10)
T1	33 (37)
CIS	20 (22)
T2	28 (31)
Sistektomi Patolojisi	
T0	13 (14)
Ta	4 (4)
T1	7 (8)
Tis	23 (26)
T2	21 (23)
T3	13 (14)
T4	9 (10)
N+	11 (12)

Tablo 3. Hastalığa özgü ölümün multivariate analizi

	Hazard ratio (%95 güvenlik aralığı)	P değeri
BCG kürleri	Referent	
1		
>1	1.18(0.4-3.8)	0.78
İlk BCG'den radikal sistektomi- ye kadar geçen süre	Referent	
<12 ay	1.2	
>12 ay		0.77
Sistektomi evresi	Referent	
pT0	1.5 (0.2-13.3)	
pTa, pT1, pTis	4.0 (0.4-37.2)	0.72
pT2	4.6 (0.4-47.7)	0.22
pT3	13.8 (1.4-140.0)	0.21
pT4		0.03

lecek prognostik faktörleri tespit etmek için Tablo 3'deki parametrelere Cox regresyon kullanarak "çok değişkenli" analiz uygulanmış ve sadece, sistektomi sonrası patolojik evre T4'ün hastalığa özgü ölüm için tek belirleyici ($p=0.03$) olduğu bulunmuştur.

Ta ya da T1 üroteliyal kanserler için organ koruyucu tedavide bir önemli nokta da daha düşük evreleme riskidir. Bu risk %35 olarak bildirilmiştir (3,4,5). Ayrıca, daha düşük evreleme riski eğer orijinal TURMT materyalinde kas yoksa %50'den fazladır (6). Bu nedenle, yüksek derece Ta, T1 ya da CIS üroteliyal kanserli bütün hastalara BCG ya da diğer intravezikal ajanlar ile yapılacak konservatif tedavinin prognozlarına olumsuz etki yapabileceği konusunda bilgi verilmelidir. T1 üroteliyal kanser tanısından sonra tekrar TURMT yapılması kabul görmektedir ve endoskopik evrelemenin doğruluğunu arttırmaktadır. Bu bilgi "Europe-

an Association of Urology" (EAU) (7) ve "Societe Internationale d'Urologie" (SIU) (8) kılavuzlarında da yer almaktadır.

Ta ya da T1 üroteliyal kanserli sistektomi yapılan hastalarda kas invazif hastalara göre hastalığa özgü sağkalım daha iyi olmasına rağmen birçok seride sistektomi için morbidite ve mortalite oranlarını yaklaşık olarak %30 ve %2 göstermiştir (3,5,9). Bu çalışmadaki morbidite ve mortalite oranları sırası ile %31 ve %1 idi.

Sonuç

Yüksek dereceli mesane kanseri ciddi bir hastalıktır. Oniki aydan daha önce ve daha sonra sistektomi yapılan hastalar arasındaki hastalığa özgü sağkalım oranları benzer olmasına rağmen mesanenin korunması amacıyla BCG alan hastalar, hastalık progresyon riski taşıyacakları ve sistektomi yapılması için uygun

zamanın belirlenmesinin zor olduğu hakkında bilgilendirilmelidir. Konservatif yaklaşımdaki progresyon riski ile erken sistektomi yapılan hastalardaki yüksek hastalığa özgü sağkalım ve beraberinde cerrahinin getireceği morbidite ve mortalite dikkatle değerlendirilmeli ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidirler. Sonuç olarak, yüksek riskli yüzeysel mesane kanserinin optimal tedavisi için kesin bir cevaba ancak erken ve geç sistektomiye karşılaştıran prospektif, randomize, çok merkezli bir çalışma ile ulaşabiliriz.

Kaynaklar

1. Henningsohn L, Steven K, Kallestrup EB, et al. Distressful symptoms and well-being after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution compared with a matched control population. *J Urol.*2002;168: 168–175.
2. Herr HW, and Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol.*2001;166: 1296–1299.
3. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, et al. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.*1994;151: 31–35; discussion 35–36.
4. 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: 833–839.
5. 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: 666–675.
6. Dutta SC, Smith JA Jr, Shappell SB, et al. Clinical under staging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *J Urol.*2001;166: 490–493.
7. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, et al. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol.*2002;41: 105–112.
8. 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): 108–125.
9. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder. critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol.*1997;158: 393–399.