

Mesane kanserinde gecikmiş tedavi ve prognoz

Treatment delay and prognosis in invasive bladder cancer

Fredrik Liedberg, Harald Anderson And Wiking Månsson

From the Departments of Urology and Cancer Epidemiology (HA), Lund University Hospital, Lund, Sweden

Dr. Sertaç Yazıcı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ABSTRACT

Purpose: Treatment delay, and the impact on disease specific survival and stage progression was studied in a series of patients who had undergone cystectomy.

Materials and Methods: All 141 patients underwent radical cystectomy between 1990 and 1997 due to locally advanced bladder cancer. Treatment delay was defined as time from pathological confirmation of invasive disease to performance of cystectomy, and was registered retrospectively from the patient charts. Two patients received neoadjuvant chemotherapy and were excluded from further analyses. Follow-up continued until April 2003 with death due to bladder cancer as the end point. Causes of death were retrieved from the Swedish Cause of Death Registry.

Results: The median treatment delay was 49 days, but was significantly longer for the 71 cases who were referred from other hospitals (63 vs 41 days, $p < 0.001$). Treatment delay did not influence cumulative incidence of death from bladder cancer. Considering all cases, there was no significant correlation between treatment delay and stage progression. For clinical stage T2 tumors, median treatment delay was 76 days among patients with stage progression compared to 41 and 48 days for those with stage regression and stage equivalence, respectively ($p = 0.20$).

Conclusions: Treatment delay was not found to influence disease specific survival in the present study. Furthermore, treatment delay was not significantly longer in cases that progressed compared to those with equal or lower pathological stage in the cystectomy specimen.

Key Words: bladder neoplasms, disease progression, therapeutics, appointments and schedules

ÖZET

Amaç: Sistektomi yapılan hastalarda gecikmiş tedavinin hastalık spesifik sağkalım ve evre progresyonuna etkisi araştırılmıştır.

Yöntem: 1990-1997 yılları arasında lokal ileri mesane kanserli 141 hastaya radikal sistektomi yapıldı. Gecikmiş tedavi, invazif hastalığın patolojik olarak doğrulanmasından sistektomi yapıncaya kadar geçen süre olarak tanımlandı ve retrospektif olarak hasta dataları tarandı. Neoadjuvan kemoterapi alan iki hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastalar mesane kanserinden dolayı ölüm gerçekleşinceye kadar, Nisan 2003'e kadar takip edildi.

Bulgular: Tedavide gecikme ortalama 49 gün olarak bulundu fakat diğer hastanelerden refere edilen 71 vakada ortalama gecikme daha

fazlaydı (63 gün krş 41 gün, $p < 0.001$). Tedavide gecikme mesane kanserinden ölümün kümülatif insidansını etkilemedi. Tüm vakalar ele alındığında, tedavide gecikme ile evre progresyonu arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Klinik evre T2 tümörlerde evre progresyonunun görüldüğü hastalarda tedavide gecikme ortalama 76 gün iken, evre regresyonunun görüldüğü ve evrenin sabit olarak kaldığı hastalarda tedavide gecikme sırasıyla ortalama 41 ve 48 gün olarak bulundu ($p = 0.20$).

Sonuç: Bu çalışmada gecikmiş tedavinin hastalık spesifik sağkalımı etkilemediği bulunmuştur. Ayrıca, progresyon görülen vakalarda tedavide gecikme, patolojik olarak daha düşük veya eşit evreli vakalarla karşılaştırıldığında da anlamlı derecede uzun bulunmamıştır.

Bu çalışmada, Lund Üniversite Hastanesi Üroloji Departmanında lokal ileri mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi yapılan 141 hastada, tedavide gecikmenin hastalık spesifik sağkalıma olan etkisi araştırıldı. T3 ve T4a tümörleri olan 46 hastaya operasyondan bir hafta önce 20 Gy radyoterapi verildi. Neoadjuvan kemoterapi alan evre T4b iki hasta, kemoterapi nedeniyle tedavide 16 haftalık bir gecikme olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Gecikmiş tedavi, patolojik olarak invazif hastalık tanısının konulmasından radikal sistektomi yapıncaya kadar geçen süre olarak tanımlandı ve retrospektif olarak hasta dataları tarandı. Hastalar, mesane kanserinden ölüm gerçekleşinceye kadar izlendi. Çalışmanın ana amacı gecikmiş tedavinin etkilerini analiz etmektir. Ayrıca klinik evre, hasta yaşı ve cinsiyeti, preoperatif radyoterapi ve diğer hastanelerden refere edilmiş vakaların tedavide gecikmeyi ne ölçüde etkilediği araştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen 139 hastanın 71'i diğer hastanelerden refere edilmişti. İnvaziv mesane kanseri tanısı konulduktan sonra 139 hastanın 129'una abdominal tomografi, akciğer X-ray, ürografi ve renal kliren gibi daha ileri tetkikler yapıldı. Seçilmiş 46 hastaya operasyondan bir hafta önce radyoterapi verildi. Sistektomilerin %78'i, kas invazif hastalık (T2a veya daha yüksek evre) nedeniyle yapıldı. Rejyonel lenfadenektomi yapılan 122 hastanın 25'inde (%20) lenf nod metastazı tespit edildi. Üriner rekonstrüksiyon yöntemi olarak 52 hastaya ileal konduit, 44 hastaya kontinan kütanöz diversiyon ve 43 hastaya ortotopik mesane uygulandı. Tedavide ortalama gecikme 49 gün olarak bulundu. Diğer merkezlerden refere edilen hastalarda gecikme anlamlı olarak daha uzun bulundu (63 gün krş 41 gün, $p < 0.001$). Preoperatif radyoterapi alan hastalarda ortalama gecikme 48 gün iken, radyoterapi almayanlarda 53 gün idi ($p = 0.28$). Tüm hastalar ele alındığında tedavide gecikme

ile evre progresyonu arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Klinik evre T2 tümörlerde evre progresyonu görülen hastalarda ortalama gecikme 76 gün iken evre regresyonu görülen hastalarda ortalama gecikme 41 gün olarak bulundu. Evrenin sabit olarak kaldığı hastalarda ise ortalama gecikme 48 gün idi. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.20$). Lenf nodu metastazı olan ve olmayan hastalar arasında tedavide gecikme açısından herhangi bir fark yoktu ($p=0.49$). Mesane kanserinden ölüm insidansı patolojik evre ile kuvvetli derecede ilişkiliydi (trend testi $p<0.001$). Univariate analiz ile, yaş, cinsiyet, üriner rekonstrüksiyon yöntemi, preoperatif radyoterapi, ve hastanın dış merkezden gelmesi gibi faktörlerin hastalığa bağlı ölüm üzerine etkilerinin olmadığı gösterildi. Tedavide gecikme mesane kanserine bağlı kümülatif ölüm insidansını etkilemedi. Örneğin, mesane kanserine bağlı 5 yıllık kümülatif ölüm insidansı, 60 gün veya daha erken bir dönemde tedavi olan hastalarda 0.39 iken, tedavinin 60 günden fazla geciktiği hastalarda 0.36 idi.

YORUM

Bu çalışmanın ana fikri mesane kanserli hastalarda gecikmiş radikal sistektominin evre progresyonunu ve sağkalımı etkilemediği yönündedir. Medikal hizmetlerle ilişkili olarak, merkez deneyimi de dahil olmak üzere tedavide gecikmeyi etkileyen bir çok faktör vardır. Bunlardan hastane yoğunluğu (yıllık tedavi edilen hasta sayısı) ve cerrahın yoğunluğunun, sistektomi sonrası mortaliteyi etkilediği gösterilmiştir (1). Bu çalışmada genel olarak tedavide gecikmenin abdominal tomografi, ürografi, renal klirens gibi ileri tetkiklere bağlı olarak ve diğer hastanelerden refere edilen hastalarda görülen gecikme nedeniyle

de oluşabileceği açıklanmıştır. Klinik evre, yaş, cinsiyet, üriner diversiyon tipi gibi faktörlerin mesane kanserinden ölümü etkileyen zayıf prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir. Klinik evre T2 ve T3 tümörler arasında, hatalı evreleme veya T3 tümürlü hastaların preoperatif radyoterapi alması nedeniyle sağkalım açısından belirgin fark bulunmamıştır.

Bu seride tedavideki ortalama gecikme daha önceki çalışmalara (2, 3) yakın olarak bulunmuştur fakat diğer çalışmaların aksine tedavideki gecikmenin progresyonu ve sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir. Sanchez-Ortiz ve arkadaşlarının yaptığı 290 hastalı seride invazif mesane kanserli hastalarda radikal sistektomide 12 haftalık bir gecikmenin daha ileri bir patolojik evre ile sonuçlandığı ve sağkalımı azalttığı bildirilmiştir (2). Benzer bir çalışmada, invazif mesane kanseri tanısı konulduktan 90 gün sonra radikal sistektomi yapılan hastalarda pT3 ve organa sınırlı olmayan hastalık oranı, 90 gün öncesinde opere edilen hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur (4). Organ sınırlı tümörü olan hastalarda tedavideki gecikme ortalama 47.5 gün iken, organ sınırlı olmayan (ileri evre) tümörü olan hastalarda tedavideki gecikme ortalama 75.1 gün olarak bildirilmiştir ($p=0.02$) (4). Elimizdeki seride ise hastalar diğer çalışmalara oranla daha hızlı tedavi edilmişler ve tedavideki ortalama gecikme sadece 51 gün olarak bulunmuştur. Dolayısıyla tedavideki gecikmenin prognoz ve sağkalım üstündeki gerçek etkileri bu çalışma ile tam olarak tespit edilemeyebilir. Sonuç olarak invazif mesane kanseri olan bir hastaya radikal sistektomi kararı verildikten sonra operasyon en kısa sürede yapılmalı ve gecikmeyi minimuma indirebilmek için her türlü çaba gösterilmelidir.

Kaynaklar

1. Elting LS, Pettaway CA, Grossman HB, Bekele BN, Saldin KR, Dinney CPN. Relationship between postoperative in-hospital mortality and annual hospital volume of cystectomies: the effects of centers of experience. *J Urol*, 2003; suppl 169:336.
2. Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol*, 2003;169(1):110-5.
3. May M, Nitzke T, Helke C, Vogler H, Hoschke B. Significance of the time period between diagnosis of muscle invasion and radical cystectomy with regard to the prognosis of transitional cell carcinoma of the urothelium in the bladder. *Scand J Urol Nephrol*, 2004;38(3):231-5.
4. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA Jr. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol*, 2003;170(4 pt 1):1085-7.