

Metastatik mesane kanseri

SUNUM: Dr. Cemil Uygur, Dr. A. İhsan Arık

Ankara Onkoloji Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

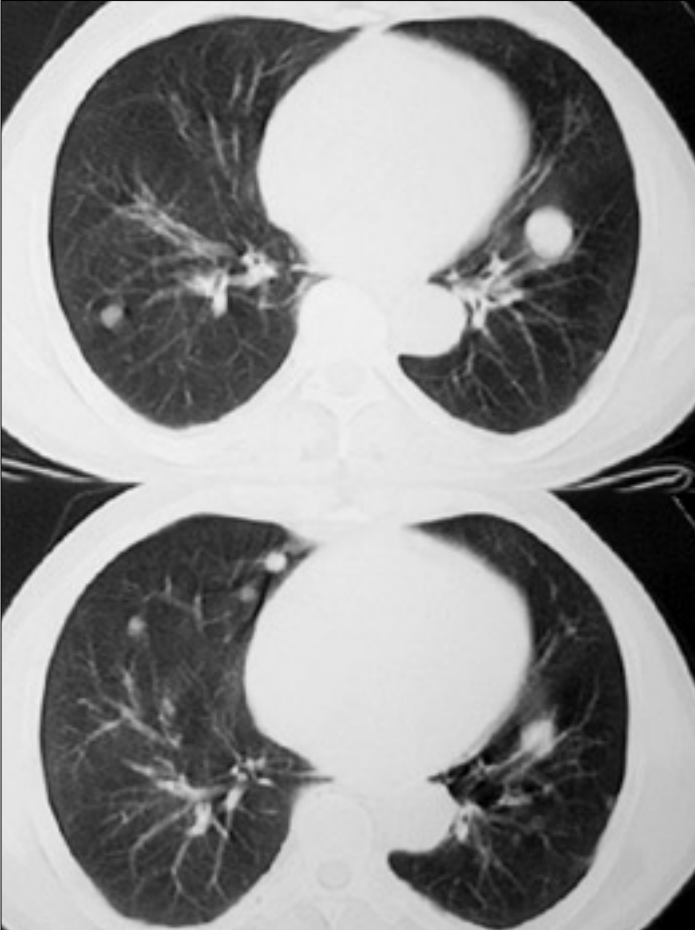
YANITLAYAN: Dr. Gökhan Toktaş

SSK İstanbul Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

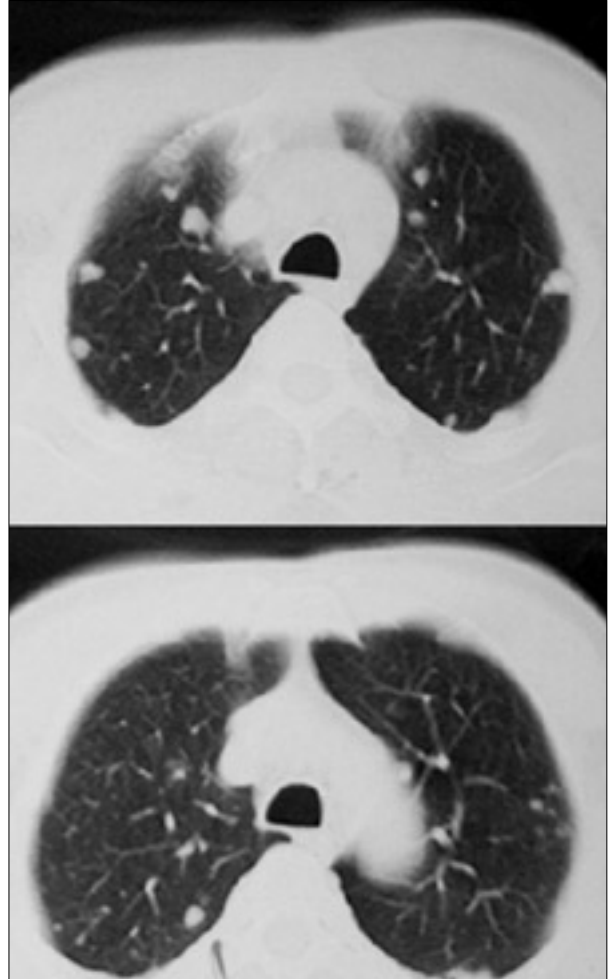
1.54 yaşında erkek hastada, nefes darlığı nedeniyle başvurduğu hekim tarafından çekilen akciğer filminde multipl metastaz saptanıyor (Bkz. Resim 1). Primerinin araştırılması için yapılan tüm batın tomografisinde mesane sol yanını dolduran dev kitle saptanıyor (Bkz. Resim 2). Bu hastada geçmişte sigara kullanımı hikayesi ve hiçbir şekilde makroskopik hematüri öyküsü yok. Bu durumda hastaya yaklaşımınız nasıl olurdu?

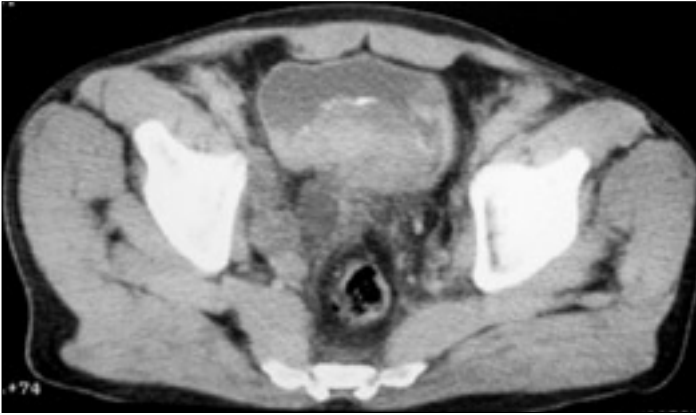
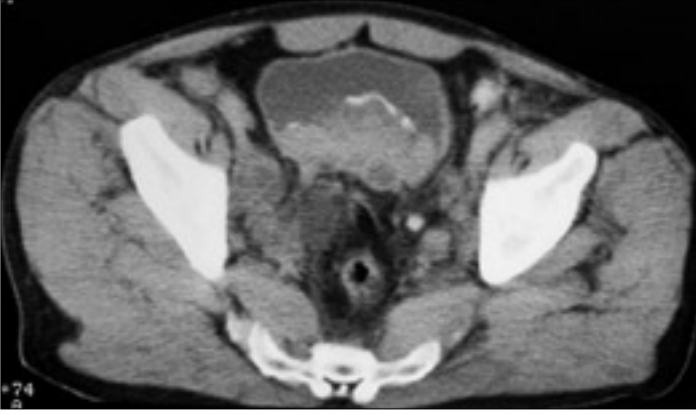
— Bu hasta klasik mesane kanseri şikayetleri ile başvurmayan oldukça şanssız bir hasta. Daha bu safhada metastatik ileri evre bir mesane kanseri vakası ile karşı karşıyayız. Vaka ilk başvurduğunda saptanan akciğer metastazlarında ayırıcı tanı olarak bu

yaştaki bir erkekte gastro-intestinal sistem ve genito-üriner sistem kanserleri ilk akla gelen primer kaynaklar. Gastro-intestinal sistem tümörleri genellikle radyolojik görüntüleme yöntemleri ile çoğu zaman saptanamadığından öncelikle genito-üriner sisteme yönelmek daha mantıklı bir yol olur. Hastanın hikayesinde bizi mesane kanserine yönlendirecek sigara içimi, risk faktörü olabilecek meslek veya hematüri öyküsü yok. Bu durumda fizik muayenede özellikle palpe edilebilen bir karın kitlesi veya özellikle aklımızda mutlaka bulunması gereken bir testis tümörü nedeniyle skrotal muayene doğru bir yaklaşım olacaktır. Eğer bunlarla sonuca götürebilecek bir bulgu elde edilemiyorsa, öncelikle invaziv olmayan ve ucuz bir yöntem olarak abdominal ultra-



Resim 1. Ameliyat öncesi toraks BT'de akciğer metastazları





Resim 2. Pelvik BT'de mesana sol yan duvarını tutan kitle

sonografi seçilebilir. Çoğu zaman böbrek tümörleri ve genellikle bir cm.den büyük mesane tümörleri bu yöntemle görüntülenebilir. Eğer bununla da bir sonuca varılamıyorsa abdominal bilgisayarlı tomografi çekilmesi en doğru karar olacaktır. Nitekim bu vakada çekilen tomografide mesanede sol yan ve arka duvarı dolduran dev kitle saptanmış. Bu durumda artık hastalığın tam teşhisi için vazgeçilmez altın standart yöntem olan sistoskopi ve daha sonra yapılacak tedaviyi planlamak için hastayı evrelendirmek amacı ile mesanedeki tümöre evrelendirici transurethral rezeksiyon (TUR-M) yaptım.

Hastaya sistoskopi yapılıyor ve aynı seansta mesane sol yan duvarda görülen dev papiller kitleye tam olmayan transurethral rezeksiyon yapılıyor. Patolojisi tüm kas tabakasını tutan grade 3 değişici epitel hücreli karsinom olarak rapor ediliyor. Bu durumda tedavi yaklaşımınız ne olurdu?

— Hasta bu patoloji sonucundan sonra Evre T2bNxM1 değişici epitel hücreli mesane kanseri olarak tedavi ve takip edilecektir. Eğer hastada akciğer metastazları olmasa, yapılacak ideal tedavi radikal sistektomi idi. Fakat akciğer metastazlarının olması, dolayısı ile hastalığın sistemik hale geçmesi nedeniyle hasta halihazırdaki durumu ile cerrahi tedavi şansını kaybetmiş bir vaka. Bu durumda hastalığı sistemik olarak tedavi etmek gerekir. Mesane kanserleri öncelikle lenfatik yolla pelvis lenf nodlarına, renal pelvis tümörleri ise retroperitoneal yolla mediastinal ve boyun sol lenf nodlarına yayılır. Mesane tümörlerinin metastazlarının %55'i lenf nodlarına olur. Visseral metastazlar ise %38 karaciğer, %36 akciğerler ve %28 oranında kemiklere olur. Akciğer metastazları çoğunlukla standart bir akciğer grafisi ile saptanır ve daha çok renal pelvis tümörlerinde görülür. Metastatik mesane tümörlerinde sadece lenf nodu metastazı varsa, o zaman lenf nodu biyopsisini takiben lenf nodu negatif veya po-



Resim 3. Kemoterapi sonrası akciğer BT

zitif olması durumuna göre hastanın T evresine bakarak tedavi yapılır. Bu tedavi cerrahi, radyoterapi, kemoterapi veya bunların kombinasyonları şeklinde olur. Visseral metastazları olan hastalarda ise standart tedavi sistemik kemoterapidir. 1970'li yıllarda cisplatin'in üro-onkolojik tedaviye girmesinden sonra mesane kanserlerinin kemoterapisinde de devrim niteliğinde değişiklikler olmuştur. 1977'de eş zamanlı olarak CISCA (M.D. Anderson), MVAC (MS Kettering), CMV (Stanford) kullanılmaya başlandı ve bunun ardından aynı veya daha değişik kombinasyonlu tedavi çalışmaları bildirilmeye başlandı. Bunlar arasında ilk randomize çalışma MVAC ve CISCA arasında yapılmıştır. Bu çalışmada MVAC daha üstün bulunmuş ve ortalama yaşam süresi 8-12 ay arasında uzamıştır. Bu çalışmaya 138 hasta alındı ve 6 yıllık takip sonunda visseral metastazı olan sadece 2 hasta sağ kaldı ve bu hastalar da akciğer metastazı olan hastalardı. Etkin fakat oldukça toksik olan bu ilaç kombinasyonu için sonraki yıllarda cisplatin'le birlikte gemcitabin veya taxenler kombine edilmiş ve iyi olan sonuçlar alınmıştır. Cisplatin tabanlı ilaç kombinasyonları çoğu zaman hastalıkta gerileme sağlar. Cisplatin tabanlı kombinasyonun yalnız başına cisplatine göre yaşam süresi avantajı sağladığı artık ispatlanmış bir olgudur. Yüksek dozla verilen kemoterapi kombinasyonlarının, normal dozlu kemoterapiye göre yaşam süresi avantajı ise gösterilememiştir. Halen dünyada yaygın olarak kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen kemoterapi rejimi MVAC'dır. Ben de bundan dolayı bu hastaya MVAC tedavisi verirdim.

Hastaya 4 kür MVEC tedavisi veriliyor. Kemoterapi sonrası çekilen tomografide akciğerlerde patoloji saptanmıyor (Bkz. Resim 3). Mesanede ise sol yan duvardaki kitle görünümü devam ediyor. Bu durumda ne yaparsınız?

— Hastaya MVAC yerine tedavi rejiminde adriamisin yerine daha çok Avrupa onkoloji ekolünde kullanılan epirubisin verilmiş (MVEC). Yapılan araştırmalarda bu iki rejim arasında survi açısından fark olmadığı MVEC tedavisinde daha az toksisite olduğu bildirilmektedir. Hasta bu tedavi sonrası var olan tüm akciğer metastazlarından kurtulmuş; yani kemoterapiden ciddi şekilde fayda görmüş. Hasta yeniden değerlendirilecek olursa halen hazırda sistemik değil lokal ileri evre hastalık olarak kabul edilebilir. Lokal ileri evre hastalığın standart tedavisi ise bilindiği gibi radikal sisto-prostatektomi ve pelvik lenf adenektomidir. Burada düşünülecek nokta lenf disseksiyonunun nasıl yapılacağıdır. 2003 yılında Cancer dergisinde Queck tarafından yayınlanan bir

makalede lokal ileri evre hastalıkta radikal sistektomi sonrası on yıllık takipte eğer genişletilmiş lenfadenektomi de yapılmışsa adjuvan kemoterapi verilmesede, T3N+ hastalarda dahi 10 yıllık rekürensiz yaşam şansının %38 ve 10 yıllık toplam yaşam şansının ise %5 olduğu bildirilmiştir. T2-T4 arası evreler alınarak ve lenf pozitif hastalar katılarak yapılan meta-analizlerde 5 yıllık yaşam şansı %15-35 arasında değiştiği bildirilmektedir. Radikal sistektomide yapılan lenf adenektominin kapsayacağı alan oldukça tartışmalıdır. 2004 Contemporary Urology dergisinde yayınlanan Skinner'in bir meta analiz çalışmasında, 1054 hastalık tüm T evrelerini kapsayan ve metastaz olmayan bir hasta grubunda lenf nodu (-) olanlarda 10 yıllık sağkalım %48, tekrarsız sağkalım %75; lenf (+) olanlarda ise 10 yıllık sağkalım %23 tekrarsız sağkalım %34 olarak bildirilmiştir. B. J. Urology'de 2000 yılında Leissner'in yaptığı başka bir yayında ise 447 hastalık bir seride 16 adetten daha fazla lenf nodu çıkarılan hastada daha uzun sağkalım bildirilmiş. 1998'de J. Urology'de Poulsen'in yaptığı çalışmada da genişletilmiş lenfadenektomi ile aynı sonuca varılmış. 2003 J. Urology'de yayınlanan Stein'in çalışmasında ise yapılan lenfadenektomide eğer 8'den az pozitif lenf nodu varsa sağkalımın daha iyi olduğunu bildirmiştir. Tüm bunlara rağmen sınırlı lenfadenektomiye karşın geniş eksizyon tekniğini karşılaştıran randomize bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu bilgiler ışığında ben bu hastaya genişletilmiş lenfadenektomi ile birlikte sisto-prostatektomi yaptım.

Hastaya radikal sisto-prostatektomi ve genişletilmiş lenf nodu disseksiyonu ve ileal loop yapıldı. Patolojisinde 3 adet lenf nodu pozitif olarak saptandı. Tedaviye nasıl devam ederdiniz?

— Bu hastada daha evvel olan akciğer metastazını göz ardı edersek hasta halen kasa invaziv ve lenf pozitif bir mesane kan-

seri. Daha evvel de yukarıda belirttiğim gibi lenf nodu pozitifliği sağkalım üzerine negatif etkisi olan bir faktör. Bu durumda hastaya ek bir tedavi olarak adjuvan kemoterapiyi düşünebilirim. Adjuvan kemoterapinin en büyük avantajı hastanın tam olarak TNM evresi bilindiği için, kime kemoterapi verileceği; yani yüksek risk grupları belli. En büyük dezavantajı ise sistektomi sonrası genellikle hastanın performans statüsü düştüğü için yan etkilerinden dolayı kemoterapinin uygulama zorluğudur. Bu konuda ilk randomize çalışma 1991 J. Urology'de Skinner tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada sistektomi sonrası lokal ileri veya lenf pozitif olan hastalara CISCA'ya karşın gözlem politikası araştırılmıştır. Sonuçta kemoterapi grubunda %70'e karşın %46'lık 3 yıllık hastaliksiz yaşam süresi farkı ortaya konmuş ve toplam yaşam süresi farkı da olduğu söylenmiştir. Fakat hasta gruplarındaki vaka azlığı nedeniyle bu çalışma problemli olarak kabul edilmiştir. 1992'de Stockle (J. Urol) benzer çalışmayı MVEC ile yapmış, fakat kontrol grubundaki yüksek ölüm oranı nedeniyle çalışma erken kapatılmıştır. Stockle bu ve daha sonra 1995'de yaptığı benzer çalışma sonrasında sınırlı lenf nodu metastazı olan hastalarda adjuvan kemoterapinin başarılı olduğunu ortaya koymuştur. Sonuçta adjuvan kemoterapinin yararı konusunda istatistiki olarak kuvvetli geçerliliği olan bir çalışma halen olmamasına rağmen, MVAC ve CMV ile yapılan çalışmalar bu tip kemoterapinin yaşam süresi üzerine etkisi olduğunu düşündürmektedir. Normal şartlarda adjuvan kemoterapi rejimleri 4 kür olarak veriliyor, fakat bu hasta sistektomi öncesi de 4 kür kemoterapi aldığı için, verilecek kemoterapinin komorbiditesi yüksek olabilir. Bundan dolayı bu hastaya ben iki kür kemoterapi verip gözlem politikası uygulamam ve tekrarlama durumunda ek kürleri düşünürüm.

Hastaya 2 kür daha adjuvan MVEC verildi. Hasta son aldığı adjuvan MVEC kemoterapisi sonrası 6. ayda hastaliksiz olarak izleniyor