

Radikal cerrahi yerine TUR-m + kemoterapi ile mesane korunabilir mi? (Mesaneyi kanserden koruyabilir miyiz?)

Can Bladder be Preserved with TURB + Chemotherapy instead of Radical Surgery (Can we Preserve the Bladder from Cancer)

Dr. Cavit Can

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

ÖZET

Adale invazif mesane kanserli hastalarda pelvik lenf nodu diseksiyonu ile birlikte radikal sistektomi standart tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, seçilmiş olgularda mesane korunması diğer bir tedavi seçeneğidir ki, tümörün komplet transüretral rezeksiyonuna ek olarak sistemik kemoterapi, radyasyon tedavisi veya ikisinin birlikte uygulanmasıdır. Adale invazif hastaların %10-15'inde sistektomi materyalinde patolojik rezidüel hastalık saptanmaz. Bu durum bazı hastalarda sadece transüretral rezeksiyonun kür sağlayabileceğinin göstergesidir. Bununla birlikte, mesanenin transüretral rezeksiyonunda rezidüel hastalığın olmaması hastalarda kür sağlandığı anlamına gelmez. Çünkü, invazif mesane kanserli birçok hasta tanı anında mikrometastatik hastalığa sahiptir. Cerrahinin tek başına sınırlı etkisi ve etkin kemoterapi kombinasyonu mesane korumada multidisipliner bir yaklaşım sağlar.

Anahtar kelimeler: invazif mesane tümörü, transüretral rezeksiyon, sistemik kemoterapi

ABSTRACT

Radical cystectomy with pelvic lymph node dissection is the standard method used to treat patients with muscle-invasive bladder cancer. However, in selected cases, one of the therapeutic options is bladder preservation, which consist of a complete transurethral resection of the tumor followed by systemic chemotherapy, radiation therapy or a combination of both. In 10-15% of patients with muscle-invasive disease have no pathologic residual disease at the time of cystectomy, indicating that transurethral resection of the bladder alone can potentially cure some patients. However, the absence of residual disease at transurethral resection of the bladder does not mean that patients are necessarily cured. Because, many patients with invasive bladder cancer have micrometastatic disease at the time of presentation. The limited efficacy of surgery alone and the introduction of effective combination chemotherapy has led to a multidisciplinary approach to bladder preservation.

Key words: muscle-invasive bladder cancer, transurethral resection, systemic chemotherapy

İletişim (✉): ccan@ogu.edu.tr

Invazif mesane tümörünün (T2-T4) optimal tedavisinin ne olması gerektiği günümüzde tartışmalı bir konu olsa da, standart tedavisi halen radikal sistektomi ile birlikte pelvik lenf nodu diseksiyonudur (1). Radikal sistektomi 5 yıllık sürede %90 oranında lokal kontrol sağlamasına rağmen, aynı sürede sağkalım oranı T2-T4 tümörler için %40-60 düzeyinde (2), T2 tümörler için %60-67 düzeyindedir (3). İnvazif mesane tümörlerinin yaklaşık yarısında okült metastazların varlığı, hastalığın lokal kontrolüne rağmen sağkalımın düşmesine neden olmaktadır (2,4). Güncel verilere bakıldığında neoadjuvan kemoterapi sonrası pelvik lenf nodu diseksiyonu ile birlikte radikal sistektominin hastaların çoğunda optimal tedavi olduğu belirtilmektedir (3).

Mesane koruyucu tedaviler

Hastaların çoğunda uygun olan optimal tedavi bilinirken, radikal sistektomiyi kabul etmeyen veya cerrahiye uygun olmayan hastaların yanı sıra, seçilmiş bazı hastalarda mesane koruyucu tedavi yapılabilir

mi sorusu da her zaman gündemde kalmaktadır. Transüretral rezeksiyon (TUR), sistemik kemoterapi veya radyoterapi gibi tek tedavi modalitelerinin uygulanması hastalığın lokal kontrolü açısından yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle komplet TUR sonrasında sistemik kemoterapi, radyoterapi veya ikisinin birlikte uygulanması gibi birden fazla tedavi yönteminin birlikteliği daha etkin tedavi sağlamaktadır (5,6,7).

Transüretral rezeksiyon kombine tedavi prokollerinin hem hepsinde bulunmaktadır (5,6), hem de kombine tedavilerin başarısında transüretral rezeksiyonun tam yapılmış olması ve tümör bırakılmaması, tedavi başarısını artıran en önemli etkidir (7,8).

Her ne kadar tekli tedavi modalitelerinin organ koruyucu tedavi yöntemi olarak yetersiz kaldığı belirtilse de, Solsona ve arkadaşları (9) ve Herr'in (10) çalışmalarında seçilmiş olgularda sadece transüretral rezeksiyon ile sistektomi sonuçları ile karşılaştırılabilir 5 yıllık sağkalım oranları elde edilmiştir. Her iki çalışmanın da ortak yönü TUR-m sonrasında tümör kalmadığının belirlenmiş olmasıdır. Bu belirleme-yi Solsona TUR-m sonrası tümör periferi ve yatağındaki adele dokusu

“İnvazif mesane tümörü geliştiği andan itibaren %50 oranında okült metastaz yapmış olması nedeniyle sistemik hastalık olarak kabul edilmektedir (4). Bu durumda lokal tedavinin yeterli olabilmesi de olguların en az yarısında mümkün değildir.”

ve çoğunlukla serozal dokudan biyopsi alarak, Herr ise tekrar TUR-m ile daha derin rezeksiyon yaparak sağlamışlardır. Adeleyi tutmuş rezidüel tümörün kalmaması tedavi başarısını artırmaktadır. Bu sonuçları multimodal tedavi uygulanan hastalardaki tedavi etkinliğini artıran en önemli etkenin tam rezeksiyon olduğu (7,8) bilgisi de destekler niteliktedir.

Organ koruyucu tedavi planlanan hastalarda yeniden evrelemeyi TUR- m veya TUR-bx ile yaparak patolojik evreyi belirlemek görünümlü yöntemleri ile yapılan klinik evrelemeye göre daha üstündür. SWOG çalışmasında invazif mesane tümörü nedeniyle neoadjuvan kemoterapi sonrası yapılan klinik evreleme sonucunda hastaların %46’sında T0 olarak belirlendiği, ancak; pT0 olduğu tahmin edilen hastaların kabul edilemeyecek bir oran olan %60’ında sistektomi materyalinde persistan tümör saptandığı bildirilmiştir. Bu nedenle de neoadjuvan kemoterapi sonrası definitif lokal tedavinin mutlaka yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır (11). Bu çalışma sonucunda, klinik evrelemede yanılma payının yüksek olduğu ve tek başına kemoterapinin yetersiz kaldığı vurgulanmıştır.

Transüretral rezeksiyon + sistemik kemoterapi ile mesane korunması

Literatürde TUR-m + sistemik kemoterapi kombinasyonu ile yapılan çalışmalar oldukça az sayıda bulunmaktadır. Bunun önemli nedeni de üçlü tedavi modalitesinin daha etkin bir tedavi olduğu ve bu nedenle de daha çok uygulanıyor olmasıdır (6). Bu ikili kombinasyon tedavisi ile ilgili çalışmalardan Uygur ve arkadaşları (12) tarafından yapılan çalışmada, sistektomiye kabul etmeyen veya cerrahiye uygun olmayan T2-T3a evresindeki 19 mesane tümörlü hastaya derin TUR-m sonrası 4 siklus metotreksat,

vinblastin, epirubisin ve sisplatin içeren kombine kemoterapi uygulanmış, 36 aylık ortalama izlem süresinde 11 hasta kendi mesanesi ile kalabilmiştir. Thomas ve arkadaşlarının (13) yaptıkları bir diğer çalışmada ise; T2-T4a mesane kanserli 50 hastaya derin TUR-m sonrası 2-6 siklus sisplatin ve metotreksat ile sistemik kemoterapi uygulanmış. Medyan 47 aylık izlem sürecinde toplam 24 hasta hayatta kalabilmiştir. Yaşayan hastaların 23’ü kendi mesanesi ile yaşarken bir hastaya sistektomi yapılmış.

Memorial Sloan-Kettering’in bir serisinde neoadjuvan tedavi sonrası radikal sistektomiye kabul etmeyen 63 hastanın %64’ünde rekürren mesane tümörü görülürken, 24 hastadaki (%38) rekürrens adele invazif olup hastaların %75’i mesane kanseri nedeniyle kaybedilmiştir (14). Yine bu seride, yaşayan hastaların %90’ından fazlasını; tek tümör, küçük ve neoadjuvan tedavi öncesi tamamen rezeke edilmiş düşük evreli hastalar oluşturmaktadır (14). Bu sonuç bize, bir yandan kemoterapinin ek yararını sorgularken diğer yandan da mesanesi korunabilecek hastaların özellikleri hakkında bilgi vermektedir.

Tabi ki bu hasta grupları ileri evre invazif mesane kanserlerini de içerdiğinden sonuçlar pek yüz güldürücü değildir. Ayrıca üçlü kombinasyon tedavisindeki kemoterapötik ajanlarla duyarlılığı artırılmış radyoterapinin lokal antitümör etkinliği de bu tedavi kombinasyonunda eksiktir.

Radikal cerrahi yerine tur-m + kemoterapi ile mesane korunabilir mi?

İnvazif mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi yapılan hastaların yaklaşık %10-15’inde patoloji materyalinde tümöre rastlanmamaktadır (4,15). İnvazif mesane kanserli hastaların bir kısmında elektif olarak organ koruyucu tedavi yapılabilir mi düşüncesinin ana kaynağı da budur.

İnvazif mesane tümörü geliştiği andan itibaren %50 oranında okült metastaz yapmış olması nedeniyle sistemik hastalık olarak kabul edilmektedir (4). Bu durumda lokal tedavinin yeterli olabilmesi de olguların en az yarısında mümkün değildir. Okült metastazlara etkili olabilecek tek tedavi yöntemi de sistemik kemoterapidir.

TUR-m + sistemik kemoterapi kombinasyonunun etkili olabilmesi için, daha doğrusu TUR-m’nin tümörün lokal tedavisinde etkili

“Adeleye sınırlı tümörün net olarak belirlenmesinin yanında hidronefrozun olmaması, multifokal tümör olmaması, CIS’in eşlik etmemesi, ediyorsa da intrakaviter tedaviye tam yanıt vermesi gibi kriterler önemlidir (16).”

olabilmesi için tümörün T2 evresini aşmamış olması gerekir. Tercihen en uygun olgular da T2a evresindekiler olur. Tümörün T2 evresinde kaldığını belirlemenin en güvenilir yöntemi, ilk TUR-m’de tamamen rezeke edilmiş ve adele invazif olarak histolojik tanısı konmuş tümör alanının usulüne uygun bir şekilde yapılan tekrar TUR ile rezeke edilmesi ve Re-TUR materyalinde adele tutulumunun olmadığına gösterilmesidir. Herr’in adele invazif mesane kanserinde sadece TUR-m ile tedavi ettiği seçilmiş hastalardaki 10 yıllık hastalığa özgü sağkalımın %76 olarak belirttiği çalışmasında (10) da hasta seçim kriterlerinden en önemlisi, Re-TUR sonrasında tümör saptanmayan hastaları dahil etmesidir.

Adeleye sınırlı tümörün net olarak belirlenmesinin yanında hidronefrozun olmaması, multifokal tümör olmaması, CIS’in eşlik etmemesi, ediyorsa da intrakaviter tedaviye tam yanıt vermesi gibi kriterler önemlidir (16).

Radikal Cerrahi Yerine TUR-m + Kemoterapi ile Mesane Korunabilir mi? Bu soruya net olarak cevap verilebilmesi bugünkü mevcut literatür ile mümkün değildir. Çünkü bu iki grubu benzer hastalarla karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur. Böyle bir çalışmanın yapılabilmesi de bugün için etik sınırları ciddi bir şekilde zorlar.

Radikal sistektomiye kabul etmeyen veya radikal cerrahiye kaldırmayacak yüksek riskli hastalarda belirtilen hasta seçim kriterlerine bağlı kalarak tedavi alternatifi olabilir.

Ancak gelecekte, okült metastazları öngörebilecek moleküler belirleyicilerin ortaya çıkması, kemoterapiden yarar görebilecek hastaların belirlenebilmesi ve daha etkin kemoterapötik ajanların bulunması ile bu konuda gelişme kaydedilebilecektir.

Kaynaklar

1. Stenzl A., Witjes J.A., Cowan N.C., et al. Guidelines on bladder cancer muscle-invasive and metastatic. EAU Guidelines 2011.
2. Kaufman D.S. Challenges in the treatment of bladder cancer. *Ann Onc* 2006; 17 (supp.5): 106-112.
3. Herr H.W., Dotan Z., Donat S.M., et al. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2007; 177: 437-443.
4. Calabro F., Sternberg C.N. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 55: 348-358.
5. Kuczyk M., Türkeri L., Hammerer P., Ravery V. Is there a role for bladder preserving strategies in the treatment of muscle-invasive bladder cancer? *Eur Urol* 2003; 44: 57-64.
6. Kim H.L., Steinberg G.D. The current status of bladder preservation in the treatment of muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2000; 164: 627-632.
7. Rene N.J., Cury F.B., Souhami L. Conservative treatment of invasive bladder cancer. *Current Oncology* 2009 16 (4): 36-47.
8. Cobo M., Delgado R., Herruzo I., et al. Conservative treatment with transurethral resection, neoadjuvant chemotherapy followed by radiochemotherapy in stage T2-3 transitional bladder cancer. *Clin Transl Oncol* 2006; 8(12): 903-911.
9. Solsona E., Iborra I., Ricos J.V., et al. Feasibility of transurethral resection for muscle-infiltrating carcinoma of the bladder: Long-term followup of a prospective study. *J Urol* 1998; 159: 95-99.
10. Herr H.W. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol* 2001; 19(1): 89-93.
11. deVere White RW., Lara P.N., Goldman B., et al. A sequential treatment approach to myoinvasive urothelial cancer: A phase II Southwest Oncology Group trail (S0219). *J Urol* 2009; 181: 2476-2481.
12. Uygur M.C., Yaman I., Altug U., et al. Conservative management of stage T2 or T3 a bladder cancer with deep transurethral resection followed by four cycles of chemotherapy. *Br J Urol* 1996; 78 (2): 201-204.
13. Thomas D.J., Roberts J.T., Hall R.R., Reading J. Radical transurethral resection and chemotherapy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer: a long-term follow-up. *BJU Int* 1999; 83: 432-437.
14. Herr H.W. Outcome of patients who refuse cystectomy after receiving neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2008; 54(1): 126-132.
15. Herr H.W. Uncertainty and outcome of invasive bladder tumors. *Urol Oncol*. 1996; 2: 92-97.
16. Feneley M.R., Schoenberg M., P. Bladder sparing strategies for transitional cell carcinoma. *Urology* 2000; 56: 549-560.