TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

LOKAL İLERİ EVRE (EVRE pT3, T4a) VE/VEYA LENF NODU METASTAZI SAPTANAN MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARDA ADJUVAN KEMOTERAPİ TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Berkan REŞORLU

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Kadir TÜRKÖLMEZ

ANKARA

2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin mesleki bilgi ve tecrübeleriyle devamlı yanımızda bulunan ve yol gösteren, mesleki sorunlarımızla yakından ilgilenen eski ve yeni anabilim dalı başkanlarımız Prof.Dr.Orhan Göğüş ve Prof. Dr. Kadri Anafarta'ya; tez konusu seçiminden basımına kadar bütün aşamalarında büyük katkı ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr.Kadir Türkölmez'e; eğitim sürem boyunca, heyecanından hiçbir şey kaybetmeyerek bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşmaktan mutluluk duyan değerli hocalarım, Prof.Dr.Sadettin Küpeli, Prof.Dr.Erol Özdiler, Prof.Dr.Mut Şafak, Prof.Dr.Yaşar Bedük, Prof.Dr.Nihat Arıkan, Prof.Dr.Sümer Baltacı, Prof.Dr.Kaan Aydos, Prof.Dr.Önder Yaman, Doç.Dr.Tarkan Soygür ve Doç.Dr.Çağatay Göğüş'e,

Gece gündüz beraber çalıştığımız, iyi kötü günleri paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, beraber çalışma mutluluğunu yaşadığım tüm hemşire ve personel arkadaşlara,

Her zaman sevgileri ve destekleri ile yanımda olan ve beni bugünlere getiren sevgili aileme; yardımını benden esirgemeyen ve manevi desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşime,

teşekkürlerimi sunarım…

Dr.Berkan Reşorlu

İÇİNDEKİLER

SAYFA

GİRİŞ ve AMAÇ …… 1

GENEL BİLGİLER …… 2

HASTALAR ve YÖNTEM…….. 18

BULGULAR……. 20

TARTIŞMA ……. 25

SONUÇLAR……. 32

ÖZET……. 33

İNGİLİZCE ÖZET...…… 35

KAYNAKLAR……. 37

GİRİŞ ve AMAÇ

Mesane kanseri üriner sistemi en çok etkileyen tümörlerden olup, batı dünyasında erkeklerde prostat, akciğer ve kolon kanserinden sonra dördüncü sıklıkta görülen kanser türüdür. Kadınlarda ise sekizinci sırada yer almaktadır ve erkek/kadın oranı 3/1 olarak belirtilmektedir. Mesane tümörlerinin %90'ı ürotelyal kanserlerdir ve bunların da büyük bölümü papiller morfolojidedir. Geriye kalan %10 oranındaki tümörler ise diğer epitelyal tümörler (skuamoz hücreli karsinom, adenokanser ve küçük hücreli kanser), mezenkimal tümörler ve komşuluk veya uzak metastaz yolu ile gelen sekonder tümörlerdir.

Mesane tümörünün evrelendirilmesinde, tümörün yüzeyel mi yoksa invaziv mi olduğunun ayrılması çok önemlidir. Transüretral rezeksiyon (TUR) mesane tümörlerinde ilk tedavi seçeneğidir. Bu yöntem tüm tümörlerde histopatolojik değerlendirme ve evreleme yaparken, yüzeyel tümörlerde de tedavi olanağı sağlar. Kas infiltrasyonu olan hastalarda ise altın standart tedavi yöntemi radikal sistektomidir. Radikal sistektomi erkekte; mesane prostat ve seminal veziküllerin çevre yağ dokuları ile birlikte çıkartılmasıdır. Prostatik üretra tutulumu varsa üretrektomide yapılmalıdır. Kadında bu amaçla anterior pelvik eksentrasyon yapılır. Sistektomide bilateral lenfadenektomi ameliyatın vazgeçilmez bir parçasıdır.

Lokal invaziv hastaların önemli bir kısmı radikal tedavilere rağmen sistemik hastalık haline gelirler. Dolayısıyla organizmada ki tüm tümör hücrelerine etkili olabilecek sistemik bir tedaviye ihtiyaç vardır. Günümüzde bu tedavi sistemik kemoterapi olup, amaçları; mikrometastazları tedavi etmek, tümör volümünü azaltmak ve sağkalımı arttırıp, rekürrensleri azaltmaktır. Ancak bugüne kadar sistektomi öncesi ve sonrası kemoterapi uygulanması hakkında çok az çalışma yapılmış olup, bu tedavilerin etkinliği hakkında ki bilgiler net değildir.

Çalışmamız radikal sistektomi sonrası adjuvan kemoterapi uygulamasının etkilerini araştıran ve geniş hasta serisi bulunan nadir araştırmalardandır. Bu çalışmamızda radikal sistektomi sonrası patolojik evresi pT3, pT4a olan veya lenf nodu metastazı (N+) saptanan ürotelyal kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi uygulamasının sağkalım ve rekürrense olan etkileri ile istenmeyen yan etkileri araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. MESANE

1.1. ANATOMİ

Mesane, simfizis pubisin hemen arkasında yer alan, pelvik yerleşimli, idrar depolama ve boşaltma görevi yapan, içi boş muskuler bir organdır. Boş mesane erişkinlerde simfizis pubisin arkasında yer alırken, yeni doğan ve çocuklarda desensus tamamlanmadığı için daha yukarı konumdadır. Dolu iken pubisin üstüne yükselir ve kolaylıkla ele gelebilir[1]. Mesanenin en üst noktasını oluşturan apeks, simfizis pubisin hemen yukarısında karın ön duvarına doğru uzanır ve embriyolojik dönemdeki urakusun bir artığı olan fibröz bantla (urakus) göbeğe bağlanır.

Erkeklerde mesane posteriorda seminal veziküller, vas deferensler ve rektumla komşudur. Mesane ile rektum arasında kadınlarda uterus ve vajina yerleşmiştir. Mesane kubbesi ve arka yüzeyi peritonla kaplı olduğundan bu bölgede mesane ince barsak ve sigmoid kolonla yakın komşuluk içindedir. Mesanenin peritonla örtülü olmayan alt-yan yüzeyleri simfiz pubis, levator ani ve internal obturator kaslarla komşudur. Simfiz pubisle aralarında Retziüs aralığı denilen bir aralık vardır. Bu aralıkta gevşek yağ-bağ dokusu ve santorini ven pleksusu bulunur[2].

Mesane, internal iliak arterden çıkan superior ve inferior vezikal arterler ile obturator ve gluteal arterlerin küçük dallarıyla beslenir. Kanlanması iyi bir organ olup damarlar arasında zengin anastomozlar vardır. Çevresi ve adventisyası altında çok zengin ven pleksusları bulunur. Bu pleksuslar, mesane ve prostatın ön, yan ve arka yüzlerini kuşatan geniş vezikal ve prostatik venöz pleksuslara, ön taraftan penisin dorsal venini de alıp v. iliaca internaya açılırlar. Lenfatikleri ise sırasıyla vezikal, eksternal ve internal iliak ve ana iliak lenf nodüllerine boşalır[3].

Mesanenin sempatik lifleri, torakal 11-12. ve lomber 1-2. segmentlerden gelir ve sonlanmaları alfa veya beta adrenerjiktir. Mesane tabanı ve proksimal üretrada alfa adrenerjik reseptörler, mesane kubbesi ve yan duvarlarda beta adrenerjik reseptörler daha yoğun olarak bulunur. Parasempatik lifler ise sakral 2-4. segmentlerden gelirler ve afferent ve efferent motor ve duyu liflerini taşırlar[4].

1.2. HİSTOLOJİ

Mesane katmanları içten dışa sırasıyla, mukoza, submukoza, kas tabakası ve serozadan oluşmaktadır.

1. Mukoza: Mesanenin iç yüzeyini örten mukoza çok katlı değişici epitelden oluşmaktadır. 4-8 kat hücreden oluşan değişici epitelin yüzeyindeki hücreler oval, derindeki hücreler ise kübik şekilde sıralanır. Mesane boş iken oval ve kuboid yapıda olan hücreler, mesane dolunca basınç etkisiyle yassı epitele dönüşür.

2. Submukoza: İyi gelişmiş bağ dokusu ve elastik dokulardan oluşur. Lamina propria zengin bir damar ağı içerir, bu damar ağına yakın seyreden düzenli veya düzensiz şekilde düz kas demetleri bulunur. Bu kas demetleri muskülaris mukozayı oluştururIar. Mesane tümör evrelemesinde bu bölgede görülen tümörler bazen kas invazyonu yapmış izlenimi vererek yanlış evrelemeye neden olabilir.

3. Kas Yapısı: Belirli bir düzene bağlı olmaksızın her yöne uzanan kas liflerinden oluşmuştur. Detrüsör olarak adlandırılan bu yapı ancak mesane boynunda belirgin 3 tabaka oluşturur. Bunlar içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler yapıda demetler oluşturur.

4. Seroza: Fibroelastik bir tabaka olup içinde damarlar, sinirler ve çok sayıda yağ hücresi bulunur.

1.3. EMBRİYOLOJİ

Üriner sistem ve genital sistem farklı işlevlere sahip olsalarda embriyolojik gelişimleri iç içe sürmüş organ sistemleridir. Karın boşluğunun arkasında yer alan bir mezodermal şişkinlikten köken alırlar.

Mesane ürogenital sinüs ve onu çevreleyen mezenşimden gelişir. 4.haftada kloaka mezoderminden gelişmeye başlar, ön primitif ürogenital sinüsden gelişimini sürdürür. Böbreklerin pelvisden çıkışı esnasında, 6-9.haftada da üreter alt ucu ile birleşir. Kloaka dördüncü ve yedinci haftalar arasında ürorektal septum tarafından anorektal kanal ve ürogenital sinüs diye adlandırılan iki ayrı boşluğa bölünür[5]. Ürogenital sinüsün en büyük parçası ürogenital sinüsün yukarı kesiminde yer alan mesanedir. Önceleri allantoisle bağlantılı olan mesanenin bu bağlantısı onbeşinci ve yirmi-ikinci haftalar arasında oblitere olur ve urakus adı verilen fibröz yapı halini alır. Mesane büyüdükçe mezonefrik kanallar emilir ve üreterler kendi açıklıklarına sahip olur.

2. MESANE KANSERİ

2.1. İNSİDANS ve EPİDEMİYOLOJİ

Mesane kanseri üriner sistemi en çok etkileyen tümörlerden olup, Batı dünyasında erkeklerde prostat, akciğer ve kolon kanserinden sonra dördüncü sıklıkta görülen kanser türüdür. Kadınlarda ise sekizinci sırada yer almaktadır ve erkek/kadın oranı 3/1 olarak belirtilmektedir[6]. Mesane kanserindeki cinsiyete bağlı insidans farkının nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak kadınlarda hastalığa bağlı sağkalımın her evre düzeyinde erkeklere oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Avrupa ve ABD'de erkeklerde görülen kanserlerin %5-10'unu mesane kanserleri oluşturmaktadır. Ülkemizde ise mesane kanseri insidansının dünya ortalamasının üstünde olduğu tahmin edilmektedir. Nitekim Sağlık Bakanlığının bildirilen kanser olguları ile düzenlediği istatistiklere göre erkeklerde üçüncü sıklıkta görülen kanser tipi olup, prostat kanserinden daha sık görülmektedir[7]. Mesane kanseri insidansının uluslararası değişimi 20 kata kadar ulaşmaktadır. Batı Avrupalılarda ve ABD'de beyaz ırkta yılda 40/100.000 mesane kanseri görülürken, Uzakdoğu ülkelerinde 3-7/100.000 mesane kanseri görülmektedir. Avrupa kökenli ABD vatandaşlarında, Afrika kökenli ABD vatandaşlarına göre iki kat risk mevcuttur. Ancak Afrikalı ABD'lilerde sağkalım daha kötü olmaktadır[8].

Mesane kanseri aslında bir yaşlı hastalığıdır. ABD'de ortalama tanı konulma yaşı 70'dir. Yeni tanı alan hastaların yaklaşık 2/3'ü 65 yaş ve üzerindedir. 40 yaşın altında görülmesi oldukça nadir olmakla beraber; bu yaşta görülen tümörler genelde yaşlılardaki tümörlere göre daha iyi bir histolojik yapıya sahiptirler ve daha iyi prognoz gösterirler. Yaşlanma ve giderek artan endüstrileşme faktörleri 1950'li yıllardan beri mesane kanserinin artışını açıklar niteliktedir[9]. Özellikle son 20 yıl içerisinde mesane tümörü insidansı yılda %0.8 artmaktadır. İnsidanstaki bu artışa rağmen mortalitesi azalma eğilimindedir. Mortalitedeki azalma; yüzeyel mesane kanserlerinde intravezikal tedavi uygulanmasının yanında ilerlemiş ve metastaz yapmış mesane kanserinde kombine kemoterapinin yaygın olarak kullanılmasına bağlanmaktadır. 1990'lı yıllarda yeni tanı konulan kanserlerle yapılan bir çalışmada 8 milyon yeni kanserden %3.5'nun ürotelyal mesane kanseri olduğu gösterilmiştir[10].

2.2. ETYOLOJİ

Mesane kanserinde etyolojik faktörler arasında genetik yatkınlığın dışında, sigara, mesleki karsinojenler, kronik sistit, şistozomiasis, mesanede taş ve yabancı cisimler, pelvik radyasyon, siklofosfamid, yapay tatlandırıcılar, arsenik, bazı gıdalar ve analjezikler sayılabilir[9].

Sigara, mesane kanseri için en iyi belirlenmiş risk faktörüdür. Sigara kullanma süresi ve günlük tüketilen sigara miktarı ile mesane kanseri gelişme riski arasında doğrudan bir ilişki vardır. Sigarayı bıraktıktan sonra göreceli kanser riski zamanla azalır, ancak risk hiçbir zaman hiç sigara içmeyenler düzeyine inmez. Sigara tüm mesane kanserlerinin %30-50'den sorumlu olup, mesane kanseri gelişme riskini ortalama 2-10 kat arttırır[11, 12]. Sigara, kimyasal karsinojenler ve reaktif oksijen türevlerinden zengin olup, içinde mesane kanserine yol açtığı düşünülen potansiyel karsinojenler; nitrozaminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve ansature aldehitlerdir. Aynı zamanda sigaranın mesane epitelinin proliferatif cevabını arttırıp diğer karsinojenlerin etkisini tetiklediği de gösterilmiştir.

Mesane kanserlerinin yaklaşık %20'nin endüstriyel kimyasal karsinojenlere maruz kalma sonucu geliştiği tahmin edilmektedir. Boya, lastik, alüminyum ve tekstil sanayinde kullanılan 2-naftilamin, 4-aminobifenil, benzidin ve anilin boyaları insanlar için kanserojen özellik taşımaktadır. Mesane kanseri Almanya'da anilin boyaları üreten boya fabrikası işçilerinde saptanmış olup endüstrileşme ile ilgisi gösterilen ilk kanserdir. Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında Rehn anilin boyalarının ürotelyal karsinojenler olduğunu bildirmiş, daha sonraları aktif karsinojenlerin anilin boyalarının metabolitleri olduğu anlaşılmıştır. İşyerinde beta naftilamin, boyalar, yağlar, benzin, çinko ve kromun da içinde bulunduğu çeşitli kimyasal maddelerle temas, olguların %18 ile %40'ında mesane kanseri ile ilişkili bulunmuştur[13]. Toz boya, deri işleme, metal mühendisliği ve organik kimyasallar ile uğraşan kimselerde riskin arttığı bilinmektedir.

Rekürren üriner sistem enfeksiyonları, uzun süren taş hastalığı ve kataterizasyon gibi yabancı cisimlerin mesane kanserinde etyolojik rol oynadığı gösterilmiştir. Bu bakteriyel flora veya enflamasyon etkisi ile nitrit ve nitrözaminlerin üretimine bağlı bir olaydır. Bu maddelerin hücre proliferasyonunu arttırdığı; bunun da spontan genetik bozukluklara yol açabileceği bilinmektedir. Bu tür malign gelişimler daha çok skuamoz karsinom şeklinde olmaktadır[14].

Schistosomiasis bu tür kanserlere yol açan bir enfestasyon olup Kuzey Afrika ülkelerinde sık görülmektedir. Nitekim Mısır'da mesane kanserlerinin %75'ini bu histolojik yapıdaki tümörler oluşturmaktadır.

Kahve içiminin de tümöre neden olduğu bir varsayımdan ibarettir. Ancak içimin çok yaygın olması; beraberinde sigara ve suni tatlandırıcının da kullanılması bu ilişkiye neden olabilir. Yüksek dozda alınan suni tatlandırıcının (sakarin ve siklamat içeren) kemirici hayvanlarda, mesane kanseri yaptığı gösterilmiştir. Analjeziklerden fenasetinin aşırı kullanımı pelvis renaliste değişici hücreli karsinom insidansını arttırmaktadır. Olguların çoğunluğunu kadınlar oluşturur. Fenasetinin kimyasal yapısı anilin boyalarına benzer. Siklofosfamid alan hastalarda 6-13 yıllık bir dönemde mesane kanserine yakalanma riski yaklaşık 9 kat artmaktadır.

Karsinojenin türü ne olursa olsun, bunun mesane ile kontakt süresinin uzunluğu da bu gelişimde önemli bir rol oynar. Bu nedenle idrar stazı mesane tümörü gelişme riskini arttırır. İnfravezikal obstruksiyonlarda fazla görülmesi, mesanenin idrarla en çok temas ettiği orifis çevreleri ve trigon bölgesinde daha çok gelişmesi bu etkiyi gösteren önemli belirtilerdir.

Ailesel mesane kanseri, diğer organ kanserleriyle kıyaslandığında nispeten nadir bir olaydır. İsveç ailevi kanser bankası çalışmasında, mesane kanseri oluşumlarının %7'de genetik etmenlerin katkısı olduğu bulunmuştur.Hollanda da 1193 ürotelyal kanserli hasta da yapılan çalışmada bu hastaların %8'de ailede ürotelyal karsinom hikayesi saptanırken, kontrol grubunun ise %4'de aile hikayesi saptanmıştır[15].

Yaygın sigara içimi ve mesleki karsinojenlere maruziyete rağmen, karsinojenlerle temas eden kişilerin sadece küçük bir kısmında mesane kanseri gelişir. Mesane kanseri gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı açıktır. Mesane kanserine yatkınlık en azından kısmen karsinojenleri metabolize edebilmekteki genetik farklılıklara bağlıdır. Karsinojen aktivasyonu ve detoksifikasyonu arasındaki dengenin kanser gelişiminde önemli olduğuna inanılmaktadır. Sonuç olarak, diğerleri gibi mesane kanseri de pek çok genetik değişikliğin bir arada ya da birbirini izleyen biçimde hücre siklusunda ortaya çıkmasıyla kendini gösteren ve kontrolsüz hücre çoğalması, invazyon ve nihayet metastaz ile karakterize bir süreç olarak gelişmektedir.

2.3. PATOLOJİ

Mesane tümörlerinin %90'ı ürotelyal kanserlerdir ve bunların da büyük bölümü papiller morfolojidedir. Geriye kalan %10 oranındaki tümörler ise diğer epitelyal tümörler (skuamoz hücreli karsinom, adenokanser ve küçük hücreli kanser), mezenkimal tümörler ve komşuluk veya uzak metastaz yolu ile gelen sekonder tümörlerdir. Mesane ürotelyal tümörlerinin sınıflandırılmasında günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Üropatoloji Uzmanları Birliği'nin (ISUP) ortak sınıflama sistemi WHO2004/ISUP yaygınlık kazanmıştır. Bu sisteme göre ürotelyal neoplazmlar, normalden papiller neoplazmlara kadar giden bir spekturum içinde; Papilloma, Düşük Malign Potansiyelli Papiller Neoplazm, Düşük Gradeli Papiller Karsinoma ve Yüksek Gradeli Papiller Karsinoma olarak ayrılmıştır (Tablo1).

Tablo 1. Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO2004/ISUP sınıflaması

- **Normal**
- **Hiperplazi**
  - Düz
  - Papiller
- **Atipili Düz Lezyonlar**
  - Reaktif
  - Anlamı Bilinmeyen Atipi
  - Displazi (düşük derceli intraepitelyal neoplazi)
  - Karsinoma in situ (yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi)
- **Papiller Neoplaziler**
  - Papillom
  - İnveted Papillom
  - Düşük Malignite Potansiyelli Ürotelyal Karsinom
  - Yüksek Malignite Potansiyelli Ürotelyal Karsinom

Ürotelyal tümörler mesane mukozasında yaygın olarak bulunan preneoplastik lezyonların klonal ekspresyonu sonucu gelişmektedir. 2 farklı preneoplastik lezyon vardır, bunlardan birisi papiller ürotelyal hiperplazidir. Ancak papiller ürotelyal

hiperplazi preneoplastik kapasitesi dolaylı olarak gösterilmiş bir lezyondur ve bilgiler sınırlıdır. Flat lezyonların, yani displazi (düşük derceli intraepitelyal neoplazi) ve karsinoma in situ'nun (yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi) preneoplastik kapasitesi ise açıkça gösterilmiştir. Karsinoma insitu yüzeyel, düz, intraepitelyal ve anaplastik bir değişici epitelyal karsinomdur. Sistoskopide eritematöz, kadifemsi bir lezyon olarak görülür ve histolojik olarak kötü diferansiye bir tümördür. Tümör hücreleri sitolojik olarak yüksek gradelidir ve polarite ile maturasyon kaybı ile karakterizedir. Bu lezyonlar %40-80 oranında invaziv kansere dönüşür. Yüksek gradeli tümörlerin dörtte birinde mevcuttur ve multipl tümörlerle birlikte bulunma olasılığı yüksektir.

Mesanenin skuamoz hücreli karsinomu ABD ve Avrupa'da seyrek görülürken (%1-3), şistozomiyazis enfeksiyonunun endemik olduğu Kuzey Afrika ve Mısır'da oldukça sık görülmektedir. Şistozomiyazis zeminindeki skuamoz hücreli karsinom daha genç yaşta görülmektedir ve kronik iritasyona sekonder olduğu düşünülmektedir. Bu enfestasyona bağlı olmayanları ise taş hastalığı, uzun süreli kataterizasyon ve enfeksiyon gibi hazırlayıcı nedenlerden kaynaklanmaktadır. Bu tümörler genel olarak kasa invaze ve ileri evre olarak ortaya çıkarlar ve kemoterapi ile radyoterapiye dirençlidirler. Bu nedenle skuamoz hücreli kanser, adenokanser ve küçük hücreli kanserlerin prognozu ürotelyal kanserlere göre daha kötüdür. Saf glandüler morfolojideki adenokarsinom, mesanede yaklaşık %1-2 oranında görülür ve primer adenokarsinom ile urakal karsinomu içerir. Bilinen prekürsör lezyonu olmamakla birlikte, çoğu adenokarsinom uzun süreli intestinal metaplazi ile ilişkilidir.

2.4. EVRELENDİRME

Mesane tümörünün evrelendirilmesinde, tümörün yüzeyel mi yoksa invaziv mi olduğunun ayrılması çok önemlidir. Eğer tümör invaziv ise mesane duvarını aşıp aşmadığı veya metastaz yapıp yapmadığını belirlemek doğru tedavi yöntemini saptamak açısından gereklidir. Ayrıca mesane kanseri için en önemli prognostik faktörlerden birisi patolojik evrelemedir. Evrelendirmede kullanılabilecek yöntemler; US, BT, MRI, anestezi altında bimanuel muayene, akciğer grafisi ve kemik sintigrafisidir. Günümüzde mesane kanserinin evrelendirilmesinde UICC ve AJCC tarafından ortaklaşa geliştirlen 2002 TNM sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. 2002 TNM sınıflaması

- Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor
- T0: Primer tümör varlığına dair veri yok
- Ta: Mukozda papiller karsinom
- Tis: Karsinoma insitu
- T1: Submukozal invazyon
- T2a: Yüzeyel kas invazyonu
- T2b: Derin kas invazyonu
- T3a: Perivezikal serozaya invazyon
- T3b: Makroskopik perivezikal yağ dokusuna invazyon
- T4a: Komşu organ tutulumu
- T4b: Pelvik duvar, karın duvarı invazyonu
- N0: Rejyonel lenf nodu metastazı yok
- N1: 2 cm veya daha küçük bir lenf nodu metastazı
- N2: 2-5 cm arasında tek veya 5cm'den küçük multipl metastazlar
- N3: Bir lenf nodunda 5 cm'den büyük metastazlar
- M0: Uzak organ metastazı yok
- M1: Uzak organ metastazı var

2.5. TANI

2.5.1. Semptomlar

Mesane kanserinin en sık görülen semptomu ağrısız hematüri olup, hastaların %85'de görülür. Mikroskopik hematüri ise olguların tamamına yakınında vardır. İleri yaştaki ve özellikle erkek hastalarda ağrısız gros hematüri öncelikle akla mesane tümörünü getirmelidir[16]. Hematüri derecesi hastalığın şiddeti ile korele değildir. Bazı hastalar irritatif mesane semptomları ile gelirler (%20'de). Bunlar disüri, pollaküri ve urgency gibi semptomlardır. Bu durum daha çok karsinoma insitu veya mesanenin yaygın tutulduğu tümörlerde gözlenir. Pelvik kitle ve lenfatik obstruksiyona bağlı alt ekstremite ödemi, üreter obstruksiyonuna bağlı şiddetli lomber ağrı, üşüme, titreme ve akut piyelonefrit atakları görülebilir. Küçük bir grup ise, ilerlemiş veya yayılmış mesane kanserine bağlı olarak iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, karın ağrısı ve kemik ağrısı gibi yakınmalar ile başvururlar.

2.5.2. Fizik Muayene

Mesane tümörlü hastalarda genellikle tipik bir fizik muayene bulgusu yoktur. Fakat anestezi altında boş mesane ile yapılacak bimanuel muayenede varsa pelvik kitle ve fiksasyon belirlenebilir.Metastatik hastalık düşünülen olgularda hepatomegali, supraklavikular veya inguinal lenfadenopati yönünden hastalar incelenmelidir.

2.5.3. Radyolojik Görüntüleme

Radyolojik görüntülemeler tanıda önemli rol oynarken, evrelendirmede düşük duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptirler. Hematürinin değelendirilmesinde intravenöz ürografi eskiden sık kullanılan bir görüntüleme yöntemiydi. Mesane tümörleri saplı lümen içi dolum defektleri şeklinde görülebilir, tümör geniş ise dolma defektinin tabanı geniştir. Prognozu kötü olan tümörlerde üreter obstruksiyonuna bağlı hidronefroz saptanabilir. Ultrasonografi (US), mesane tümörlerinin tanısında ilk kullanılan yöntem haline gelmiştir[17]. Abdominal, transrektal veya transüretral olarak yapılabilir. Mesane tümörünün evrelendirilmesinde Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonanas Imaging (MRI) kullanılır. Bunlar perivezikal dokuyu ve pelvik lenf nodlarını değerlendirirler. MRI, BT'ye göre biraz daha duyarlı olmakla beraber, doğru evreleme %40-95 arasında değişmektedir ve TUR sonrası daha düşük evreleme şansına sahiptirler. Ayrıca alkalen fosfataz yüksekliği ve kemik ağrısı varlığında kemik sintigrafisi önerilmektedir.

2.5.4. Rutin Kan Analizleri

Gros hematüri tanı için önemli bir kriterdir ve hastaların tümünde mikroskopik hematüri bulunur. Bu nedenle idrar mikroskopisine bakılmalıdır. Tam kan ve rutin biyokimya analizlerinde anemi veya diğer sistemlerin etkilendiğini gösteren bulgular (azotemi, karaciğer enzimlerinin yükselmesi vs.) ortaya çıkabilir.

2.5.5. Sitoloji

İdrar sitolojisi mesane yüzeyinden dökülmüş hücrelerin mikroskopik olarak incelenmesidir. Dökülen hücreler arasında normal veya neoplazik hücreler olabilir. Yüksek gradeli tümörlerde duyarlılığı daha yüksek olup %80'ler civarındadır.

Noninvaziv ve ucuz olması, yüksek gradeli tümörlerde ve özellikle karsinoma insitude duyarlılığının yüksek olması bu testi tanı ve takiplerde vazgeçilmez yapmaktadır[18, 19].

2.5.6. Tarama Testleri

Mesane kanseri tanısı sadece semptomatik hastada veya takipte olan hastada değil aynı zamanda toplum taramaları veya risk gruplarının taraması ile de sağlanabilir. Ayrıca bu belirleyiciler tanı almış hastaların izleminde ve prognoz tayininde de kullanılabilir. NMP-22 bugün en yaygın kullanılan tanısal testlerden bir tanesidir. Nükleer matriks proteinleri hücre çekirdeğinin içinde yer alır. Sağlıklı bireylerde idrarda NMP-22 düzeyleri düşük iken mesane kanserlilerde 25 kata kadar yükselebilir. Ancak vücudun her hücresi içinde bulunduğundan artmış hücre ölümü olan durumlarda yükselebilir. Çeşitli çalışmalarda duyarlılığı %47-100, özgüllüğü ise %60-90 olarak bulunmuştur. BTA stat ve BTA-TRAK testleri bu alanda kullanılan en eski yöntemlerdendir. Mesane tümörlerinin takibinde ayrıca hücre bazlı belirleyiciler de kullanılmaktadır. Tolemeraz ve Mikrosatellit analizi bunların en önemlilerindendir[19].

2.5.7. Sistoskopi

Mesane tümörlerinin tanısında altın standart olarak kabul edilen en kesin tanı yöntemidir. İşlem ideal olarak anestezi altında yapılmalıdır. Bu hem hastanın konforunu sağlar, hem de aynı seansta bimanuel muayene ve invaziv girişimlere (biyopsi, rezeksiyon) olanak sağlar. İşlem rijid veya fleksibl sistoskoplar ile yapılabilir.

2.6. TEDAVİ

2.6.1. Yüzeyel Mesane Kanserlerinde Tedavi

Transüretral rezeksiyon (TUR) mesane tümörlerinde ilk tedavi seçeneğidir. Bu yöntem tüm tümörlerde histopatolojik değerlendirme ve evreleme yaparken, yüzeyel tümörlerde de tedavi olanağı sağlar. Eğer tümör yükü fazla ise ve tam rezeke edilememişse veya patoloji sonucu yüksek gradeli T1 tümör ise bir ay içinde ikinci bir TUR yapmak gerekir. Başarılı transüretral rezeksiyonlara rağmen yüzeyel

tümörler %60-70 oranında nüks ederler ve %15-20'i evre ve grade açısından progresyon gösterir. Bu nüksler ve progresyon mesane içine immünstimülan veya sitotoksik ilaçlar verilerek azaltılabilir[20]. Düşük risk grubunda (tek tümör, Ta, düşük grade) olan hastalara TUR sonrası tek doz intravezikal mitomisin, thiotepa veya epirubisin tedavisi yeterli olmaktadır. Yüksek riskli grupta ise (T1, yüksek grade, multifokal, Tis) 6 kür BCG tedavisi veya sitotoksik ilaç tedavisi önerilmektedir. Bu tedavi sonrası 1-3 yıllık BCG idame tedavisinin rekürrens ve progresyonu azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir[21].

Yüzeyel mesane tümörleri ile ilgili birçok büyük çalışma grupları, çeşitli prognostik faktörler ile ilgili tanımlamalarda bulunmuşlardır. Prognostik parametrelerin değerlendirilmesi kolay olmakla beraber hastalık rekürrens için önemleri düşüktür[22]. Bunlar aşağıda sıralanmıştır.

1-Tanı anındaki tümör odağı sayısı

2-Daha önceki rekürrens oranı (3.aydaki rekürrens)

3-Tümörün büyüklüğü: Daha büyük tümör, rekürrens için yüksek risk taşır.

4-Anaplastik grade

İnvaziv hastalığa dönüşümde en önemli faktörler anaplastik grade ve tümör evre kategorisidir. Prognostik faktörler baz alınarak, yüzeyel mesane tümörleri aşağıdaki gibi risk gruplarına ayrılabilir:

a-Düşük riskli tümörler: Tek, Ta, G1, <3 cm büyüklük

b-Orta riskli tümörler: Ta-T1, G1-G2, multifokal, >3 cm büyüklük

c-Yüksek riskli tümörler: T1, G3, multifokal veya yüksek rekürrensli, Tis

Yüzeyel mesane tümörlerinin standart tedavisini TUR-MT ve intravezikal tedaviler oluşturmasına karşın yüksek risk grubunda yer alan olgularda intravezikal BCG tedavisine yanıt alınamadığında radikal sistektomi bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır[23]. Yüzeyel hastalık için agresif bir tedavi olarak düşünülse de bu grup olguların yaklaşık %50'si progresyon göstereceği ve yaklaşık %30'unun mesane kanseri nedeniyle öleceği akılda bulundurulmalıdır[24].

2.6.2. Lokal İnfiltratif Mesane Kanserlerinde Tedavi

Kas infiltrasyonu olan hastalarda altın standart tedavi yöntemi radikal sistektomidir. Zaman alıcı ve morbiditesi yüksek bir cerrahi olmakla beraber son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte hem mortalite hem de sistektomi ve diversiyona

ait komplikasyonlar azalmıştır. Son yıllarda yayınlanan geniş serilerde 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranları %50 ile %66 arasında değişmektedir[25,26]. Malkowtiz ve arkadaşları 155 hastalık serilerinde 5 yıllık sağkalım oranlarını pT0/pTa için %100, pT1 için %80, pT2 için %76, Tis için %85 olarak bildirmişlerdir[27]. Radikal sistektomi erkekte; mesane prostat ve seminal veziküllerin çevre yağ dokuları ile birlikte çıkartılmasıdır. Prostatik üretra tutulumu varsa üretrektomide yapılmalıdır. Kadında bu amaçla anterior pelvik eksentrasyon yapılır. Mesane, üretra, uterus, serviks, overler ve vajen ön duvarı çıkarılır.

Radikal sistektomi endikasyonları, tümörün transüretral rezeksiyonu esnasındaki izlenime ve rezeke edilen materyalin patolojik incelemesine bağlı olarak muskularis propriaya veya prostatik stromaya tümör invazyonu, yüksek gradeli ve Tis ile birlikte invaziv tümörler, intravezikal tedaviye dirençli Tis, tekrarlayan TUR'a (intravezikal tedavi ile birlikte veya değil) dirençli rekürren multifokal yüzeyel tümörler, konservatif yöntemlerle baş edilemeyecek kadar büyük yüzeyel tümörlerdir. İlave olarak ürotelyal karsinoma dışı tümörlerde (kemoterapi ve radyoterapiye daha az yanıt verirler) de sistektomi endikedir. Mesane koruyucu tedavi sonrasında relaps olanlarda kurtarıcı sistektomi endikedir. Eşlik eden ciddi hastalıkları olanlarda ve cerrahi riski kabul etmeyenlerde sistektomi kontrendikedir.

Sistektomide bilateral lenfadenektomi ameliyatın vazgeçilmez bir parçasıdır. Pelvik lenfadenektomi iki sebepten dolayı invaziv mesane kanserli hastaların tedavisinde önemli bir kısım olarak durmaktadır. Pelvik lenfadenektomi, hastalığın lokal yayılımını anlamayı sağlar. Ek olarak çok sınırlı nodal tutulumu olan hastalar ek girişimlere gerek olmadan yüksek oranlarda uzun dönem sağ kalırlar[28,29]. Pelvik lenf nodu invazyonu, radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu sonrası sağkalımı belirgin olarak etkilemektedir. 193 hastayı içeren bir çalışmada lenf nodu metastazı olan hastalarda 1, 3, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %67, %33, %25 ve %21 olarak bildirilmiştir[30]. Radikal sistektomi uygulanan hastalarda en çok obturator ve eksternal iliak lenf nodlarının tutulduğu gözlemlenmiş, ana iliak ve presakral nodların daha az sıklıkla tutulduğu saptanmıştır. Sınırlı lenfadenektomi sadece obturator fossayı dolduran dokunun eksizyonunu içerirken genişletilmiş lenfadenektomi obturator, internal, eksternal ve common iliak , presakral ve aortik bifürkasyondaki lenf nodlarının çıkarılmasını içermektedir. Genişletilmiş lenf nodu

diseksiyonunu savunan yazarlar, mesaneye sınırlı tümörü olan hastalarda sağkalımın arttığını belirtmişlerdir[31,32].

Kalan üreterler için çeşitli diversiyon yöntemleri vardır. İleal loop, mesane replasmanı (substitüsyon), sigmo-rektal poş, üreterosigmoidostomi ve üreterokutanostomi bunlardan bazılarıdır. Diversiyon şekillerini karşılaştıran prospektif kontrollü randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Kontinan üriner diversiyon uygulanacak olan hastalar, self kataterizasyonu öğrenme motivasyon ve yetisinde olmalıdırlar. Ortotopik mesane substitüsyonu kontrendikasyonları; prostatik üretrada tümör varlığı, yaygın Tis varlığı, yüksek doz preoperatif radyoterapi, kompleks üretral darlık ve inkontinansa intoleransdır. İleal konduit, güvenilir ve etkin bir yöntemdir. Uzun dönem takiplerde hastaların %20'sinde stomal komplikasyonlar, %30'unda üst üriner sistemde dilatasyon gelişmektedir. İleal konduitin dezavantajı genellikle kozmetik problemlerdir[33]. Üreterosigmoidostomi, üst üriner sistemde enfeksiyon ve barsakta malignensi gelişme riski nedeniyle eskimiş bir yöntemdir. Barsak irritabilitesi ve urge inkontinans da genellikle gözlenir. Kontinan poş operasyonu, son iki dekatta rutin prosedür olmuştur. Gelişiminde üç kriter etkili olmuştur; Düşük basınçlı rezervuar oluşturmak amacıyla barsak detubularizasyonu prensibi, antireflü ve kontinans mekanizması, self kataterizasyon kullanımı. Çeşitli kontinan rezervuarlar mevcut olup çoğunluk ileal segment, ileoçekal segment veya sigmoid kolonu kullanmaktadır[34]. Ortotopik mesane operasyonunda poş üretraya anastomoz edilir ve en önemli avantajı, stomaya ihtiyaç duyulmamasıdır. Hastalar mesanelerini abdominal ıkınma ile veya aralıklı kataterizasyonla boşaltmaktadırlar. Dezavantaj olarak nokturnal idrar kaçağı ve işeme (aralıklı self kataterizasyon ihtiyacı) problemleri sayılabilir. Hastalar genellikle gündüz kontinansını kazanırlar fakat gece inkontinansı kalıcı bir problemdir. Yüksek post-miksiyonel rezidü idrar nadirdir fakat uzun dönem takiplerde hastaların yaklaşık yarısında mevcut olduğu rapor edilmiştir[35,36].

Radikal sistektomi sonrası cerrahi sınırda tümör bulunması, lenf nodu metastazı veya perivezikal tutulum durumunda adjuvan kemoterapi uygulanmalıdır. Sistemik kemoterapi radikal sistektomi öncesi neoadjuvan olarak da verilebilir. Bu amaçla özellikle cisplatine dayalı rejimler kullanılmaktadır. En etkilileri gemcitabin-cisplatin (GC) ve metotroksate-vinblastin-doksorubisin-cisplatin (MVAC) rejimleridir. Radikal sistektomi yapılamayan hastalarda TUR sonrası kemoterapi ve

radyoterapi uygulanması sistektomiye denk sonuçlar sağlayabilmektedir. Multimodal tedavide TUR sonrası 2 yada 3 kür kemoterapi sonrası belli doz radyoterapi verilip sistoskopi ile ara değerlendirme yapılır. Hastanın cevabı varsa radyoterapiye devam edilir, eğer cevap yoksa sistektomiye gidilir.

2.6.3. Metastatik Mesane Kanserinde Tedavi

İlk teşhiste kas invazyonu saptanan hastaların yaklaşık yarısında metastaz da saptanmaktadır[37,38]. Sadece destek tedavisi alan metastatik mesane kanserinde beklenen ortalama yaşam süresi 4-6 aydır. Metastatik mesane tümörlerinde en yaygın kullanılan tedavi yöntemi ise sistemik kemoterapidir. Bunun yanı sıra moleküler tedavi ve gen tedaviside son yıllarda gündeme gelmiştir. Kemoterapideki gelişmelere ve yeni ajanların da hastalığın tedavisinde kullanılmasına rağmen, metastatik mesane kanserinde ortanca sağkalım halen 1 yıl civarındadır. Buna karşı kemoterapi ile hastaların hayat kalitesinde büyük düzelme sağlanmıştır.

2.6.4. Mesane Kanserinde Kemoterapi

İnvaziv mesane kanserinin standart tedavisi radikal sistektomi ve bilateral lenfadenektomidir. Cerrahi tedavi şifa sağlayabilmekle beraber, hastaların %50'inde 2 yıl içinde metastaz gelişmekte ve hastalığın ilerlemesine bağlı olarak söz konusu hastalar kaybedilmektedir. Bunun en önemli sebebi ise invaziv mesane kanserinde hastaların yarısında ilk tanı anında mikrometastazların bulunmasıdır. Buna bağlı olarak lokal ileri ve metastatik hastalarda sistemik tedavi yani kemoterapi gereksinimi oluşmaktadır. Genel olarak lokal ileri evre mesane kanserinde kemoterapi neoadjuvan veya adjuvan olarak uygulanabilmektedir.

Neoadjuvan kemoterapi, radikal sistektomi öncesi kemoterapi verilmesidir. Bu yaklaşımın amaçları; belirlenemeyen mikrometastazların tedavi edilmesi, primer tümörün evresini küçültmek ve kitleyi rezeke edilebilir hale getirmektir[39]. Bu yaklaşımın mantığı tümörün kemosensitivitesini göstermesine imkan vermesi ve başka türlü opere edilemeyen lezyonlarda potansiyel evre düşürmesidir.

Neoadjuvan Kemoterapinin Avantajları; Tespit edilemeyen metastazların erken kontrolünü sağlar, tümör boyutlarını küçülterek cerrahi sırasında pozitif sınır riskini azaltır ve mesane koruyucu protokollere hasta seçimini sağlar. Dezavantajları ise; düşük riskli hastalarda gereksiz kemoterapi verilebilir, sağkalım üzerine etkisi

net değildir, ana mesane üzerinde yeni tümör formasyonu riski vardır. Neoadjuvan kemoterapi genelde iyi tolere edilebilir ve çoğu kez tam doz tedavi verilebilir.

Neoadjuvan kemoterapi, lokal ileri evre kas invaziv mesane tümörlü olgularda, radikal sistektomi öncesi, mikrometastatik hastalığı ortadan kaldırarak sağkalım üstünlüğü elde edebilmek için kullanılan bir tedavi yöntemidir. Tümör hacminin başlangıçta sınırlı olması ve hastaların performans durumunun metastatik olgularına göre çok daha iyi oluşu, neoadjuvan kemoterapinin olası teorik üstünlükleridir. Bunun yanında, patolojik evreye göre klinik evredeki %30'lara varan değişiklikler, özellikle kemoterapiye cevap vermeyen olgularda primer tedavinin gecikmesi neoadjuvan kemoterapinin olası olumsuzluklarıdır. Raghavan ve arkadaşları, invaziv mesane kanseri için neoadjuvan kemoterapinin tüm tamamlanmış randomize değerlendirmelerini içeren bir metanalizi yayınladılar. 2688 hastalık analizde varılan sonuç; tek etkenli neoadjuvan kemoterapi efektif değildir ve kullanılmamalıdır, neoadjuvan kombinasyon rejimleri 5 yıllık sağkalımı %5 artırırlar ve ölüm riskini %13 oranında azaltırlar[40]. Klinik evresi T0 olan olguların sistektomi spesmenlerinin incelenmesinde %34-52 oranında rezidüel tümör saptanmıştır. Bu olguların çoğunda kas invaziv mesane kanseri bulunmuştur. Bu nedenle neoadjuvan kemoterapi sonrası ek tedavilere gereksinim vardır. Neoadjuvan kemoterapi, yapılan geniş kapsamlı meta-analiz çalışmalarında küçük bir sağkalım avantajı sağlıyor gibi görünmekle birlikte genel olarak istatiksel anlam taşımamaktadır. Radikal sistektominin invaziv mesane kanserinde altın standart olduğu günümüzde neoadjuvan kemoterapi tartışmalı bir konu olarak kalmaktadır.

Neoadjuvan kemoterapide cisplatin bazlı kombine kemoterapi protokolleri kullanılmaktadır. Tek başına cisplatin ile uygulanan kemoterapinin faydalı olmadığı, hatta kontrol grubuna göre zararlı olabileceği gösterilmiştir. Kombine kemoterapi olarak en sık MVAC, CMV yada GC uygulanmaktadır. Birinin diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir. Genelde tercih edilen en az 3 kür uygulanmasıdır. İlk iki kür sonrası tümörün cevabı değerlendirilmeli eğer cevap yoksa 3. küre geçmeden direk sistektomiye yönlenilmelidir.

Adjuvan kemoterapi, kemoterapinin radikal sistektomi sonrası verilmesidir. Genellikle ekstravezikal yayılım ve bölgesel lenf nodu tutulumu olan hastalarda düşünülür. Bu rejimde sistektomi materyali ile patolojik evreleme yapılacağından kemoterapi verilecek olgular daha doğru seçilebilir. Ayrıca cerrahi

gecikmeyeceğinden dolayı kür şansında azalmaya neden olmaz. Ancak sistektomi sonrası kemoterapi toleransının azalması ve postoperatif komplikasyonlar adjuvan kemoterapinin tamamlanmasını zorlaştırır. Adjuvan kemoterapi uygulaması ile ilgili çalışmalara bakıldığında ölüm riskini yaklaşık %25 azalttığı bildirilmiştir. Yapılan tüm çalışmalarda ortak bir görüş elde edilememiş olsa da ve radikal sistektomi sonrası yüksek riskli hastalarda rutin kemoterapi uygulaması hakkında şüpheler devam etsede sonuçlar adjuvan kemoterapi uygulamasının radikal sistektomi sonrası progresyon süresini geciktirdiğini ve hastalıksız sağkalım oranlarını arttırdığını göstermektedir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Kliniğimizde 1990 ile 2008 yılları arasında invaziv mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılan 241 hasta (214 erkek, 27 bayan) değerlendirilmiştir. Bu hastalardan, radikal sistektomi öncesi neoadjuvan kemoterapi veya radyoterapi almamış, sistektomi patolojisi ürotelyal karsinoma ile uyumlu, tümör evresi 2002 TNM sınıflamasına göre pT3 (perivezikal yağ dokusuna invazyon), pT4 (komşu organ tutulumu; prostat, uterus,vb) ve/veya pN+ (Bölgesel lenf nodu metastazı) olan, pelvik lenf nodu metastazı dışında gösterilebilir başka metastazı olmayan 78 hasta (69 erkek, 9 kadın) çalışmaya alınmıştır. Bunlardan 32 hastaya adjuvan 3 kür cisplatin bazlı kemoterapi rejimleri [MVAC/MVEC (methotreksat, vinblastin, doksorubisin/ epirubisin, cisplatin) veya GC (gemcitabin, cisplatin)] uygulanmıştır. Geri kalan 46 hastaya ise ameliyat sonrası adjuvan kemoterapi tedavisi verilmemiştir. Kemoterapi tedavisine radikal sistektomiden sonra 8 hafta içinde başlanmıştır. MVAC rejiminde 30mg/m^2 methotreksat 1, 15 ve 22. günlerde, 3mg/m^2 vinblastin 2, 15 ve 22. günlerde, 30mg/m^2 doksorubisin (MVEC rejiminde yerine 45mg/m^2 epirubisin) ile 70mg/m^2 cisplatin ise 2.günde verilmiştir. GC rejiminde ise 1000mg/m^2 gemcitabin 1, 8 ve 15.günlerde, 70mg/m^2 cisplatin ise 2. günde verilmiştir. Tedavi sırasında gelişen hematolojik toksisite (anemi, nötropeni veya trombositopeni) ciddi bulantı kusma, cilt veya nörolojik toksisite durumunda gerekli medikasyon ve ilaç dozlarında %10-20 arasında azaltma; yalnızca nefrotoksisite gelişme durumunda ise sadece cisplatin dozunda %10-20 azaltma ve diüretiklerle birlikte kontrollü hidrasyon, tedaviye ara veya ilgili ilacı tedavi rejiminden çıkarmak gibi manipülasyonlar yapılmıştır.

Hastaların takipleri ilk yıl 3 aylık aralarla, takip eden 4 yıl boyunca 6 aylık aralarla, daha sonra ise bir yıllık ara ile yapılmıştır. Hastaların kontrollerinde, rutin fizik muayene ile birlikte tam kan sayımı, serum biyokimyası, arter kan gazı, akciğer grafisi, üst üriner sistemin ultrasonografisi (US) yapılmıştır ve 6 aylık aralarla abdominopelvik tomografi (BT) çekilmiştir. Kemik sintigrafisi ve kranial BT klinik gereklilik halinde kullanılmıştır.

Veriler SPSS programı yardımıyla hazırlanan veri tabanına girildi ve istatistiksel analizler yine bu program kullanılarak yapıldı. Sağkalım oranları Kaplan-Meier metodu ile, hastaların özellikleri ve sağkalım arasındaki ilişki de log-rank testi

kullanılarak belirlendi. Klinik ve patolojik verilerle birlikte, hastaların takip sonuçları da değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin araştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Bu hastaların yaşam modelinin elde edilmesi amacıyla çok değişkenli cox regresyon modeli kuruldu ve bağımlı değişken olan sağkalım sürelerini açıklayabileceği düşünülen birçok değişken (hastaların kemoterapi alıp almaması, yaş, cinsiyet, pT evresi ve lenf nodu tutulumu olup olmaması) modele dahil edildi. Bu modelde hazard oranlarını hesaplayarak, yaşam süreleri üzerine etkili olan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı. Veriler standart hata ve median değer olarak verildi ve $p<0.05$ istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kemoterapi alan grupta 32 (%41.0), kemoterapi almayan kontrol grubunda ise 46 (%59.0) olmak üzere toplam 78 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 69'u erkek (% 88.5), 9'u kadındı (%11.5) ve yaş ortalaması 60.9 idi. Hastaların patolojik özelliklerine bakıldığında, kontrol grubunda ki hastaların %21.7'de lenf nodu metastazı saptanırken, kemoterapi grubunda bu oran %50'dir (p=0.009). Hastaların evrelere göre dağılımına bakıldığında, kontrol grubunun %65.2'nin patolojik evresinin pT3, %34.8'nin pT4 olduğu, kemoterapi grubunun ise %64.1'nin pT3, %33.4'nün pT4, %2.6'nın ise ≤T2 olduğu ve lenf nodu metastazı nedeniyle kemoterapi aldığı görülmektedir. Hastaların genel özellikleri ve patolojik evrelere göre dağılımı Tablao 3' de verilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta Özellikleri

	Kemoterapi Almayan	**Kemoterapi Alan**	**Toplam**
T Kategorisi			
≤pT2N+	0	2 (%6.3)	2 (%2.6)
pT3N0	23 (%50.0)	11 (%34.4)	34 (%43.6)
pT3N+	7 (%15.2)	9 (%28.1)	16 (%20.5)
Pt4aN0	13 (%28.3)	5 (%15.6)	18 (%23.1)
Pt4aN+	3 (%6.5)	5 (%15.6)	8 (%10.3)
Lenf Nodu			
pN0	36 (%78.3)	16 (%50.0)	52 (%66.7)
pN+	10 (%21.7)	16 (%50.0)	26 (%33.3)
Yaş			
<50	7 (%15.2)	4 (%12.5)	11 (%14.1)
50-59	11 (%23.9)	9 (%28.1)	20 (%25.6)
60-69	19 (%41.3)	16 (%50.0)	35 (%44.9)
70≤	9 (%19.6)	3 (%9.4)	12 (%15.4)
Cinsiyet			
Erkek	40 (%87)	29 (90.6)	69 (%88.5)
Kadın	6 (%13)	3 (%9.4)	9 (%11.5)

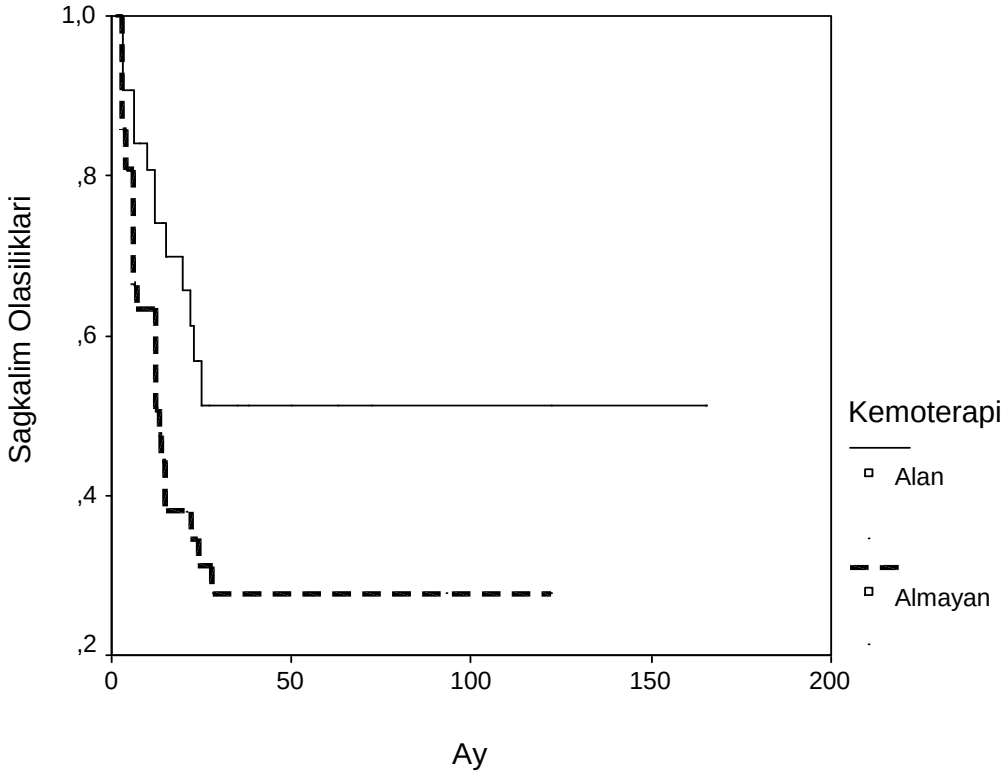
Ortalama sağkalım süresi 25.8 ay olup, bu süre kemoterapi grubu için 31.03 ay, kontrol grubu için ise 22.17 aydır (p=0.142). Ortalama hastalıksız sağkalım süresi ise kemoterapi grubu için 28.4 ay, kontrol grubu için ise 18.09 aydır (p=0.196). Her iki gruptaki hastaların toplam ve hastalıksız sağkalım sürelerine bakıldığında kemoterapi alan grupta sağkalım süresi daha uzun görünmektedir, ancak 'student t testi' ile istatiksel karşılaştırma yapıldığında sonuçların anlamlı olmadığı görülmektedir (sırasıyla, p=0.142, p=0.196).

Hastalıksız sağkalım oranlarına bakıldığında, 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları kemoterapi grubunda sırsıyla %74, %56.8 ve %51.1'dir, kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla %50.6, %31 ve %27.6'dır ve aradaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4, p=0.032). Kaplan-Meier sağkalım eğrileri Şekil 1'de görülmektedir. Hastalığa bağlı ölüm oranlarına bakıldığında kemoterapi grubunda ki hastaların % 40.6'ı (13 hasta) hastalığa bağlı eksitus olurken, kontrol grubunda bu oran %54.3 (25 hasta) olarak bulunmuştur (Tablo 5, p=0.233).

Tablo 4. Hastalıksız 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları

	1 year (SE)	**2 year (SE)**	**5 year (SE)**	**Log-rank test**
Kemoterapi Alan	%74.0 (7.9)	%56.8 (9.7)	%51.1 (10.2)	p=0.032
Kemoterapi Almayan	%50.6 (8.5)	%31.0 (8.1)	%27.6 (7.9)	

Şekil 1. Hastalığa bağlı sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri



Tablo 5. Hastalığa bağlı ölüm ve sağkalım oranları

	Sağ	**Hastalıktan Ölen**	**Toplam**
Kemoterapi Alan	19 (%59.4)	13 (%40.6)	32
Kemoterapi Almayan	21 (%45.7)	25 (%54.3)	46
Toplam	40 (%51.3)	38 (%48.7)	78

Lenf nodu metastazı oranlarına bakıldığında kontrol grubunda ki hastaların %21.7'de lenf nodu metastazı saptanırken, kemoterapi alan grupta bu oran %50 olarak saptanmıştır (log-rank test, p=0.009). Kemoterapi almayan grupta, lenf nodu metastazı saptanmayan 36 hastanın 19'u hastalığa bağlı eksitus olurken (%52.8), lenf nodu metastazı saptanan 10 hastanın 6'ı (%60) hastalığa bağlı eksitus olmuştur (log-rank test, p=0,685). Bu grupta 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında, lenf nodu negatif olan hastaların sağkalım oranları sırasıyla %78, %51.5 ve %26.4, lenf nodu pozitif olanların ise sırasıyla %45.7, %15.2 ve %15.2'dir ve aradaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (log-rank test, p=0.007). Kemoterapi alan gruba baktığımızda ise lenf nodu metastazı olmayan 16 hastanın 5'i hastalığa bağlı eksitus olurken (%31.3), lenf nodu metastazı olan 16 hastanın 8'i (%50) hastalığa bağlı eksitus olmuştur (log-rank test, p=0,280). 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında lenf nodu negatif hastalar için sırasıyla %87.5, %79.5 ve %56.8, lenf nodu pozitif hastalar için ise sırasıyla %86.6, %55 ve %27.5'tir. Ancak burada iki hasta grubu arasındaki sağkalım farkı istatiksel olarak anlamsız bulunmuştur (log-rank test, p=0.157, Tablo 6).

Tablo 6. Lenf nodu metastazının sağkalıma olan etkisi

		Sağ	**Eksitus**	**Toplam**
Kemoterapi Alan	**Lenf Nodu Negatif**	11 (%68.7)	5 (%31.3)	16
	Lenf Nodu Pozitif	8 (%50)	8 (%50)	16
p=0.157	**Toplam**	19 (%59.4)	13 (%40.6)	32
Kemoterapi Almayan	**Lenf Nodu Negatif**	17 (%47.2)	19 (%52.8)	36
	Lenf Nodu Pozitif	4 (%40)	6 (%60)	10
p=0.007	**Toplam**	21 (%45.7)	25 (%54.3)	46

Çalışmamızda hastalığa bağlı sağkalım üzerine etkili olabileceği düşünülen tüm faktörler bir arada değerlendirilerek çok değişkenli bir cox regresyon modeli kurulmuştur. Burada amaç katsayıları istatiksel olarak anlamlı değişkenlere ilişkin hazard oranlarını (HR) hesaplamak ve yaşam süreleri üzerine etkili olan risk faktörlerini belirlemektir. Bu amaçla hastaların yaş, cinsiyet, lenf nodu durumu

(N0/+), T evresi (pT3/T4) ve kemoterapi alıp almaması açıklayıcı değişkenler olarak modele dahil edilmiştir. Sonuç olarak kemoterapi alıp almamanın ve lenf nodu durumunun sağkalım süresi üzerine etkili faktörler olduğu bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Multivariate cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	**Hazard Oranı**	**%95 CI**	**P Değeri**
Kemoterapi Alan/ ref. Almayan	0.3442	[0.1590-0.7450]	**0.0068***
Len Nodu Metastazı Var/ ref. Yok	2.7432	[1.2627-5.9592]	**0.0108***
Cinsiyet Erkek/ ref. Bayan	1.2869	[0.4916-3.3690]	0.6075
Yaş	1.2869	[0.9628-1.0455]	0.8760

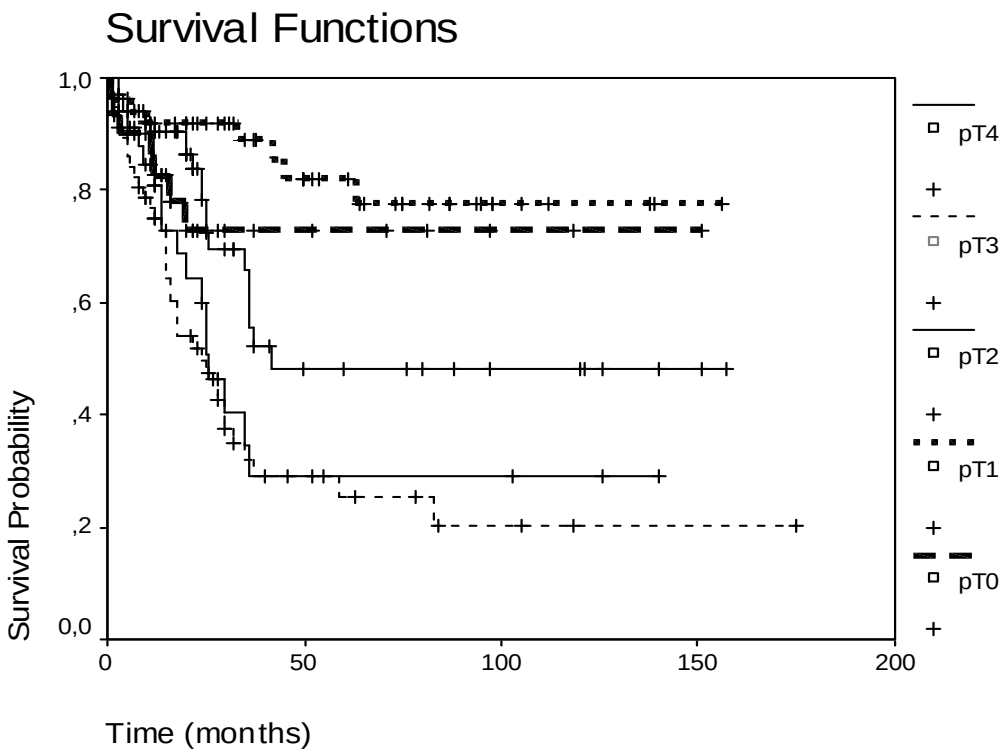
Kemoterapi alan 32 hastada kemoterapi verilmesi esnasında gelişen istenmeyen yan etkilere bakıldığında, 8 hastada (%25) hematolojik problemler (2 hastada anemi, 6 hastada lökopeni) gelişmiştir. Hiçbir hastada febril nötropeni gelişmezken, anemi görülen 2 hastaya eritrosit replasmanı yapılmıştır. Lökopeni gelişen hastalarda ise kemoterapiye bir süre ara verilerek devam edilmiştir. Non-hematolojik yan etkilere bakıldığında, 15 hastada (%46.8) bulantı kusma, 2 hastada (%6.2) böbrek fonksiyonlarında geçici bozulma, 2 hastada (%6.2) cilt reaksiyonu, 1 hastada (%3.1) sistit, 1 hastada ise stomatit (%3.1) gelişmiştir. Bulantı-kusma gelişen hastalara intravenöz sıvı tedavisinin yanında metoclopramid verilmiş, yanıt alınamayan hastalara ondansetron ilave edilmiştir. Buna rağmen 1 hasta ciddi ve tekrarlayan kusmaları nedeniyle 3.kür tedavisini alamamıştır.

TARTIŞMA

Mesane kanseri ülkemizde sık görülen ürolojik tümörlerden olup, önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Tanı anında hastaların %75-80'i yüzeyel evrede, %20-25'i ise ileri evrede (invaziv veya metastatik) kendini gösterir[41]. Yüzeyel evrede karşımıza çıkan hastaların ise %30'u daha sonra invaziv hastalık haline gelmektedir.

İnvaziv mesane tümörünün tedavisinin iki önemli amacı uzun dönem sağkalım ve iyi bir yaşam kalitesi sağlamaktır. İnvaziv mesane tümörlü hastaların altın standart tedavisi ise radikal sistektomi ve bilateral lenfadenektomidir[42]. Ancak kas invaziv ürotelyal karsinomada radikal sistektomiye rağmen lokal ve sistemik relaps olasılığı yüksektir ve radikal sistektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %50'dir. İki yıl içinde hastaların %50'de metastaz gelişmekte ve hastalığın ilerlemesine bağlı olarak söz konusu hastalar kaybedilmektedir[43]. Stein ve arkadaşları radikal sistektomi yapılan 1054 hastayı içeren geniş serilerinde 5 yıllık genel sağkalım oranını %60 olarak belirtmişlerdir[44]. 2004 yılında Almanya'da yapılan bir çalışmada May M. ve arkadaşları radikal sistektomi uygulanan 230 hastada 5 yıllık genel ve progresyonsuz sağkalım oranlarını sırasıyla %50 ve %54 olarak bildirmişlerdir[45]. 2007 yılında yine May M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada radikal sistektomi uygulanan 452 hastada genel ve progresyonsuz sağkalım oranları %53.6 ve %56.1 olarak bildirilmiştir. Bizim kendi serimize baktığımızda, 5 yıllık genel sağkalım oranları pT0, pT1, pT2, pT3 ve pT4 için sırasıyla %72.9, %77.6, %48.0, %25.4 ve %28.8 olarak tahmin edilmiştir (Şekil 2). Radikal sistektomi ile ilgili bazı geniş serilerin sonuçları ise Tablo 8'de verilmiştir.

Şekil 2. Patolojik evrelere göre, hastalığa özgü sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri



Tablo 8. Geniş radikal sistektomi serilerinde olguların yaş, evre ve 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları

	Madersbacher	Yossepowitch	Stein	Hautmann	Şahin
Hasta sayısı	507	214	1054	788	303
Median yaş	66	58	66	66	61
Median izlem (ay)	31	32	122	35	23
Organ sınırlı n(%)	217 (42)	136 (63)	594 (56)	495 (62)	148 (48)
Organ dışı n(%)	166 (32)	46 (21)	151 (19)	214 (30)	87 (28)
Lenf nodu(+) n(%)	124 (24)	32 (15)	246 (23)	142 (18)	68 (22)
5 yıllık sağkalım(%)	62	-	68	65	56

İnvaziv mesane kanserli hastalarda radikal sistektomi sonrası kürdeki bu başarısızlığın en önemli nedeni ise invaziv mesane kanserli hastaların yarısında ilk tanı anında mikrometastatik hastalık bulunmasıdır[46]. Buna bağlı olarak lokal ileri evre hastalarda sistemik tedavi yani kemoterapi verme düşüncesi gelişmiştir. Mesane kanserli hastalarda değişik çalışmalarda kemoterapiye yanıt oranı %12-73 oranında olup, tam yanıt %0-35 arasında değişmektedir[47]. Mesane tümörlerinde özellikle cisplatine dayalı rejimler ortaya çıktıktan sonra kemoterapinin diğer solid tümörlerin çoğuna göre bu tümörde daha etkili olduğu görülmüştür. Günümüzde etkili olduğu kesinleşen kombine tedaviler kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde en etkili olanlar;

- MVAC; Methotreksat, Vinblastin, Doksorubicin, Cisplatin
- MVEC; Methotreksat, Vinblastin, Epirubicin, Cisplatin
- MCV; Methotreksat, Vinblastin, Cisplatin

- CISCA; Doksorubicin, Cisplatin, Cyclophosphamide
- GC; Gemcitabin, Cisplatin

Mesane tümörlerinde kemoterapi radikal sistektomiden önce (neoadjuvan) veya sonra (adjuvan) verilebilir. Her iki yönteminde avantajları ve dezavantajları vardır. Neoadjuvan tedavide amaç, mikrometastazları yok etmek, primer tümörün evresini küçültmek ve kitleyi rezektabl hale getirmektir[48]. Ancak bu yöntemde, düşük riskli hastalara gereksiz kemoterapi verilebilmekte, hatalı klinik evrelemeye neden olabilmekte ve ana mesane üzerinde yeni tümör formasyonu riski taşımaktadır[49]. Bizim çalışmamızın da konusunu oluşturan adjuvan kemoterapi uygulamasına gelince, radikal sistektomi sonrası hastalık nüksü açısından yüksek riskli hastalara verilir. Bu hastalar genellikle patoloji spesmeninde ekstravezikal yayılım gösteren veya bölgesel lenf tutulumu olan hastalardır. Adjuvan kemoterapi uygulamasında sistektomi materyali ile patolojik evreleme yapılacağından kemoterapi verilecek olgular daha doğru seçilebilmektedir.

Cisplatin'in kullanıma girmesinden önceki zamanlarda doksorubisin, siklofosfamid ve 5-FU ile adjuvan kemoterapi uygulaması üzerine yapılan non-randomize çalışmalara bakıldığında bu tedavilerin çok etkili olmadığı görülmektedir. Fakat günümüzde bu ilaçların mesane kanseri üzerine etkilerinin sınırlı olduğu bilinmektedir. Cisplatin bazlı adjuvan kemoterapi üzerine 1988 yılında Logothetis ve arkadaşlarının yaptığı non-randomize çalışmada, radikal sistektomi yapılan 339 hasta retrospektif olarak incelenmiştir[50]. Bu çalışmada hastalar risk gruplarına ve adjuvan kemoterapi tedavisi alıp almamasına göre üç gruba ayrılmıştır.

1.Grup: Düşük riskli hastalar (pT2N0, pT1N0, pT0N0, n:206)

2.Grup: Yüksek riskli olup (pT3, pT4 veya N+), kemoterapiyi kabul etmeyen veya kemoterapi almaya uygun olmayan hastalar (n:62)

3.Grup: Yüksek riskli olup adjuvan kemoterapi tedavisi alan hastalar (n:71)

Hastaların beş yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında, 1.grupta %76, 2.grupta %37, 3.grupta ise %71 olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda adjuvan kemoterapi uygulamasının sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir ancak bu çalışmanın randomize olmaması en büyük yetersizliğidir. Daha sonra adjuvan kemoterapi uygulaması konusunda 6 önemli randomize çalışma yapılmıştır[51-56] (Tablo 9).

Tablo 9. Radikal sistektomi sonrası randomize adjuvan kemoterapi çalışmaları

Seriler	**Hasta Sayısı**	**Primer Tedavi**	**Kemoterapi**	**Sağkalıma Faydası**
Skinner	91	Sistektomi	CAP	Var
Stokle	49	Sistektomi	MVAC	Var
Freiha	50	Sistektomi	CMV	Var (Sadece hastalıksız sağkalıma
Studer	77	Sistektomi	Cisplatin	Yok
Bono	83	Sistektomi	Cisplatin	Yok
Lehmann	49	Sistektomi	MVAC	Var
Bizim Çalışmamız	78	Sistektomi	MVAC/ GC	Var (Sadece hastalıksız sağkalıma)

Bizim kemoterapi protokolümüze baktığımızda, 2001 yılına kadar MVAC/MVEC protokolünün uygulandığını, bu tarihten itibaren ise en az onun kadar etkili ancak toksitesinin daha az olduğu bilinen gemcitabin-cisplatin protokolüne dönüldüğünü görüyoruz. Sağkalım süresi açısından bakıldığında, kemoterapi alan grupta almayan gruba göre sağkalım süresinin 9 ay daha uzun olduğu (ortalama sağkalım süresi 25.8 ay) görülmüştür. Total sağkalım oranı açısından her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmazken, hastalıksız sağkalım oranları kemoterapi alan grupta istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.032). Ayrıca yapılan multivariete analizde kemoterapi verilmesi, lenf nodu metastazı varlığı ile birlikte sağkalım üzerine etkili iki bağımsız faktörden biri olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, 1996 yılında Freiha ve arkadaşlarının yaptığı ve J Urol'de yayınlanan 50 vakalık serilerinin sonuçları ile benzerdir. Freiha ve arkadaşlarının çalışmasında pT3b-T4, N0/+, M0 olan ve radikal sistektomi uygulanan 50 hasta çalışmaya alınmış ve adjuvan kemoterapi protokolü olarak 4 siklus CMV verilmiştir. Adjuvan kemoterapi verilen grupta hastalıksız sağkalım açısından istatiksel olarak anlamlı fark saptanırken (37 aya karşı 12 ay, p=0.01), total sağkalım açısından

aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (63 aya karşı 36 ay, p=0.32)[43]. Kendi çalışmamızda lenf nodu metastazı bulunan hastaları değerlendirdiğimizde, bu hastaların %33.3'de lenf nodu metastazı olduğunu ve bu hastaların %61.5'e kemoterapi verildiğini görmekteyiz. Kemoterapi alan grupta lenf nodu metastazı olan ve olmayan hastaların sağkalım oranları açısından anlamlı fark saptanmazken (p=0.28), kemoterapi almayan grupta lenf nodu metastazı olanlar olmayanlara göre istatiksel olarak anlamlı daha düşük sağkalım göstermektedirler (p=0.007). Bu durumdan lenf nodu metastazı olan hastalarda adjuvan kemoterapi uygulamasının sağkalımı belirgin arttırdığı ve bu hastalara kemoterapi verilmesi gerektiği sonucunu çıkarabiliriz.

Skinner ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptığı 91 hastadan oluşan çalışmada 4 siklus CAP (siklofosfamid, doksorubisin, cisplatin) protokolü verilerek yapılan çalışmada kemoterapi alan hastaların progresyon zamanında anlamlı bir gecikme saptanmış (3 yıllık hastalıksız sağkalım %70'e karşı %46) ve sağkalımda ki iyileşme istatiksel anlamlılığa yaklaşmıştır (57 aya karşı 29 ay, p=0.06). Ancak bu çalışma erken sonlandırıldığından ve kemoterapi ilaçlarının bir standardizasyonu olmadığından oldukça eleştiri almıştır[51]. Stockle ve arkadaşlarının 1992 yılında yaptığı çalışmada ise radikal sistektomi sonrası pT3/T4, N+ olan ve adjuvan MVAC/MVEC almış yada gözlenmiş 49 hasta değerlendirilmiştir. Kemoterapi alan hastaların %17'de relaps saptanırken, almayanların ise %82'de relaps saptanmıştır (p=0.0006). Tutulan lenf nodu sayısının rekürrens için anlamlı olduğu görülmüş ve takiplerde adjuvan kemoterapinin sağkalıma etkili olduğu gösterilmiştir[52]. Studer ve arkadaşları ile Bono ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ise adjuvan kemoterapi uygulamasının sağkalım açısından avantajlı olsada istatiksel olarak sağkalıma anlamlı etki etmediğini söylemişlerdir[54, 55].

Bu çalışmalar ve birlikte bizim çalışmamız değerlendirildiğinde adjuvan kemoterapi uygulamasının, 3 çalışmada sağkalım avantajı sağladığı, 2 çalışmada (bizim çalışmamız dahil) sadece hastalıksız sağkalıma etkili olduğu, 2 çalışmada ise sağkalım avantajının bulunmadığı görülmüştür. Ancak bu 6 çalışmaya bakıldığında, ikisinin küçük hasta grupları ile yapıldığını, ikisinin ise ara değerlendirmede kemoterapi kolunun üstünlüğü nedeniyle erken sonlandırıldığını görmekteyiz. Ayrıca bu çalışmaların bir kısmına istatiksel metodolojisi ve kemoterapi programının standardizasyona ihtiyaç duymasından ötürü yoğun eleştiriler yapılmıştır. Randomize

6 çalışmanın metaanalizi yapılmış, çalışmaya katılan olguların tümü incelenmiş, ancak söz edilen yetersizlikler ve çalışmaların erken kapatılmasından ötürü kesin yargıya varılamamıştır. Ancak bunlara rağmen adjuvan kemoterapi uygulamasının ölüm riskini %25 azalttığı bildirilmiştir[57-60]. Yapılan tüm çalışmalarda ortak bir görüş elde edilememiş olsa da ve radikal sistektomi sonrası yüksek riskli hastalarda rutin kemoterapi uygulaması hakkında şüpheler devam etsede bizim çalışma sonuçlarımız adjuvan kemoterapi uygulamasının radikal sistektomi sonrası progresyon süresini geciktirdiğini ve hastalıksız sağkalım oranlarını arttırdığını göstermektedir. Özellikle sistektomi sonrası lenf nodu metastazı saptanan hastalarda adjuvan kemoterapi uygulamasının sağkalıma oldukça etkili olduğu görülmektedir.

SONUÇLAR

1. Radikal sistektomi sonrası patoloji sonucunda lokal ileri evre (pT3, pT4a) hastalık ve/veya lenf nodu metastazı saptanan mesane kanserli hastalarda, adjuvan kemoterapi uygulaması, hastalıksız sağkalım oranlarını istatiksel anlamlı olarak arttırmakta ve nüks ihtimalini azaltmaktadır.
2. Bu hasta grubunda, özellikle sistektomi sonrası lenf nodu metastazı saptanan hastalarda adjuvan kemoterapi uygulaması hastalıksız ve total sağkalım oranlarına oldukça etkili olduğu görülmektedir.
3. Hastalığa bağlı sağkalım üzerine etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla kurulan çok değişkenli cox regresyon modelinde, hasta yaşı, cinsiyeti, lenf nodu durumu (N0/+), T evresi (pT3/T4) ve kemoterapi alıp almaması açıklayıcı değişkenler olarak modele dahil edildiğinde; lenf nodu durumu ve adjuvan kemoterapi uygulaması sağkalım üzerine etkili faktörler olarak görülmektedir.
4. Adjuvan kemoterapi tedavisinin sağkalım süresine olan etkisine baktığımızda, hem hastalıksız hemde toplam sağkalım süresi kemoterapi alan grupta daha uzun bulunsa da bu fark istatiksel olarak anlamsız bulunmaktadır.

ÖZET

LOKAL İLERİ EVRE (EVRE pT3, T4a) VE/VEYA LENF NODU METASTAZI SAPTANAN MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARDA ADJUVAN KEMOTERAPİNİN ETKİNLİĞİ

Amaç: Bu çalışmamızda lokal ileri evre mesane kanserli hastalarda radikal sistektomi sonrası adjuvan kemoterapi [gemsitabin/cisplatin (GC) veya methotreksat, vinblastin, doksorubisin/epirubisin, and cisplatin (MVAC/MVEC)] uygulamasının sağkalım ve rekürrense olan etkileri araştırılmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Kliniğimizde 1990 ile 2008 yılları arasında invaziv mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılan ve patolojik evresi T3, T4 veya N+ olan 78 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastalar radikal sistektomi sonrası adjuvan kemoterapi (MVAC/MVEC veya GC) alıp almamasına göre iki gruba ayrılmıştır ve bu iki grup progresyonsuz ve toplam sağkalım süreleri açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Bu 78 hastadan, 32 tanesine adjuvan 3 kür cisplatin bazlı kemoterapi rejimleri [MVAC/MVEC (methotreksat, vinblastin, doksorubisin/ epirubisin, cisplatin) veya GC (gemcitabin, cisplatin)] uygulanmıştır. Geri kalan 46 hastaya ise ameliyat sonrası adjuvan kemoterapi tedavisi verilmemiştir. Hastalıksız sağkalım oranlarına bakıldığında, 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları kemoterapi grubunda sırsıyla %74, %56.8 ve %51.1'dir, kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla %50.6, %31 ve %27.6'dır ve aradaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.032). Ortalama sağkalım süreleri, kemoterapi grubu için 31.03 ay, kontrol grubu için ise 22.17 aydır (p=0.142). Ortalama hastalıksız sağkalım süresi ise kemoterapi grubu için 28.4 ay, kontrol grubu için ise 18.09 aydır (p=0.196). Yapılan multivariete analizde kemoterapi verilmesi, lenf nodu metastazı varlığı ile birlikte sağkalım üzerine etkili iki bağımsız faktörden biri olarak bulunmuştur.

Sonuç: Mesane kanseri, kemoterapiye duyarlı bir tümör olup, radikal sistektomi sonrası adjuvan kemoterapi uygulaması ameliyat sonrası sağkalım oranlarını

arttırmakta ve nüks ihtimalini azaltmaktadır. Ancak adjuvan kemoterapi uygulaması hakkında ortak bir görüş birliğine varılamamıştır, bu nedenle invaziv mesane kanserinde adjuvan kemoterapi uygulaması ile ilgili daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: adjuvan kemoterapi, cisplatin, mesane kanseri, prognoz, radikal sistektomi

ABSTRACT

THE ROLE OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER WHO HAD LOCAL ADVANCED STAGE (pT3, pT4a) AND/OR LYMPH NODE METASTASIS

Purpose: To report the long-term follow-up of patients with locally advanced bladder cancer treated with either adjuvant combined chemotherapy with gemcitabine/cisplatin (GC) or methotrexate, vinblastine, doxorubicin/epirubicin, and cisplatin (MVAC/MVEC) or no additional treatment after radical cystectomy, to examine various survival endpoints and factors associated with long-term survival.

Patients and Methods: Between 1990 and 2008, 78 patients undergoing radical cystectomy for pathologic stage T3, T4 or N+ bladder cancer were randomized to observation only or adjuvant systemic chemotherapy with three cycles of MVAC/MVEC or GC. Data were obtained for progression-free and overall survival.

Results: A total of 78 patients were randomly assigned: 32 to the chemotherapy arm and 46 to the control arm. 1, 2 and 5 year recurrence-free survival rates were 74%, 56.8% and 51.1% for chemotherapy arm, whereas these ratios were 50.6%, 31% and 27.6% for control arm, respectively ($p = 0.032$). Mean overall and progression-free survival times were 31.03 and 28.4 months for chemotherapy arm, while they were 22.17 and 18.09 months for control arm, respectively ($p=0.142$, $p=0.196$). On multivariate analysis, lymph node metastasis and adjuvant chemotherapy remained significant independent prognostic factors for cancer-specific survival.

Conclusions: Bladder cancer is chemosensitive and using adjuvant chemotherapy is likely to improve the outcome of local treatment and to decrease the rates of distant metastases. Although the results of the analysis favor the use of adjuvant chemotherapy, larger studies are needed to identify the role of adjuvant chemotherapy in the treatment of muscle-invasive bladder carcinoma.

Key Words: adjuvant chemotherapy, bladder cancer, cisplatin, prognosis, radical cystectomy

KAYNAKLAR

1. Tanagho EA, Smith DR. The anatomy and function of the bladder neck. Br J Urol. 1966; 38(1): 54-71.

2. Elbadawi A. Functional anatomy of the organs of micturition. Urol Clin North Am. 1996; 23(2): 177-210.

3. Juenemann KP, Lue TF, Schmidt RA, Tanagho EA. Clinical significance of sacral and pudendal nerve anatomy. J Urol. 1988; 139(1): 74-80.

4. Andersson KE. Neurotransmitters and neuroreceptors in the lower urinary tract. Curr Opin Obstet Gynecol. 1996; 8(5): 361-365.

5. Marshall FF. Embryology of the lower genitourinary tract. Urol Clin North Am. 1978; 5(1): 3-15.

6. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ; American Cancer Society. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin. 2004; 54(1): 8-29.

7. Cole P, Hoover R, Friedell GH. Occupation and cancer of the lower urinary tract. Cancer. 1972; 29(5): 1250-60.

8. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. Int. J. Cancer. 1999; 83: 18-29.

9. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemeney L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M, Weider J. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology. 2005; 66(6 Suppl 1): 4-34.

10. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. Int J Cancer. 1999; 80(6): 827-841.

11. Levin ML, Lilienfeld AM, Moore GE. The association of smoking with cancer of the urinary bladder in humans. AMA Arch Intern Med. 1956; 98(2): 129-135.

12. Hammond EC, Horn D. Smoking and death rates; report on forty-four monghs of follow-up of 187,783 men. II. Death rates by cause. J Am Med Assoc. 1958; 166(11): 1294-1308.

13. Holmang S, Hedelin H, Borghede G, Holmberg E, Johansson SL. Long-term. follow-up of a bladder carcinoma cohort: Questionable. value of radical radiotherapy. J Urol, 1998; 157: 1642-1646.

14. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF Jr. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. Am J Epidemiol. 1984; 119(4): 510-515.

15. Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, Hulsbergen-van de Kaa C, Verbeek AL, Kiemeney LA. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma.
Int J Cancer. 2002; 98(2): 274-278.

16. Messing EM, Vaillancourt A. Hematuria screening for bladder cancer. J Occup Med. 1990; 32(9): 838-845.

17. Koss JC, Arger PH, Coleman BG, Mulhern CB Jr, Pollack HM, Wein AJ. CT staging of bladder carcinoma. AJR Am J Roentgenol. 198; 137(2): 359-362.

18. Carter HB, Amberson JB, Bander NH, Badalament R, Gorelick J, Vaughan ED Jr, Whitmore WF Jr. Newer diagnostic techniques for bladder cancer. Urol Clin North Am. 1987; 14(4): 763-769.

19. Ekici S, Ekici AID. Mesane tümörü belirleyicileri ve sitolojinin yeri. Üroonkoloji Bülteni. 2005; 3: 15-18.

20. Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. BJU Int. 2006; 97(6): 1194-1198.

21. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology. 2004; 63(4): 682-686.

22. Kurth KH, Denis L, Bouffioux C, Sylvester R, Debuyne FM, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. Eur J Cancer 1995; 31: 1840-1846.

23. Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, Burkhard FC, Hochreiter WW, Studer UE. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? J Urol. 2004; 172(1): 70-75.

24. Dinney CP, Babkowski RC, Antelo M, Perrotte P, Liebert M, Zhang HZ, Palmer J, Veltri RW, Katz RL, Grossman HB. Relationship among cystectomy, microvessel density and prognosis in stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 1998;160(4):1285-1290.

25. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. J Urol. 2006; 176 (2): 486-492.

26. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F. Radical cystectomy for bladder cancer today- a homogenous series without neoadjuvant therapy. J Cin Oncol. 2003; 21: 686-690.

27. Malkowitz SB, Nichols P, Lieskovsky GA. The role of radical cystectomy in the management of high-grade superficial bladder cancer. J Urol. 1990; 44: 641-645.

28. Solsona E, Iborra I, Ricos J. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ:its impact on management. Urology. 1997; 49: 347-352.

29. Mundy AR, Nurse DE, Dick JA, Murray KH. Continence and potency preserving cystoprostatectomy and substitution cystoplasty for patients with bladder cancer. Br J Urol. 1986; 58(6): 664-668.

30. Viewer J, Gschwend JE, Herr HW. Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. J Urol. 1999; 161: 449-454.

31. Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic node dissection improved survival forpatients with bladder cancer confined to the bladder wall. J Urol. 1998;160: 2015-2019.

32. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. BJU Int. 2000; 85: 817-823.

33. Neal DE. Complication of ileal konduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. BMJ. 1985; 290:1695-1697.

34. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversions. Urol Clin North Am. 1999; 26(1): 125-147.

35. Hall RR. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Proc ASCO 2002; 21.

36. Sharma P, Bajorin D. Controversies in neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle invasive urothelial cancer and clinical research initiatives

in locally advanced disease. Am Soc Clin Oncol, Educational Book for 39th Annual Meeting.2003; 478-487.

37. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. Cancer J Clin. 1995; 45: 8-30.

38. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. Cancer J Clin. 1999; 49(81): 33-64.

39. Vonder Maase H, Anderson L, Crino L. Weekly gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma of urethelium: a phase II clinical trial. Ann Oncol. 1999; 10: 1461-1465.

40. Raghavan D, Quinn D, Skinner DG, Stein JP: Surgery and adjunctive chemotherapy for invasive bladder cancer. Surgical Oncology. 2002; 11(1-2): 55-63.

41. Montie JE, Smith DC, Sandler HM. Carcinoma of the bladder. In:Abbeloff MD. Clinical Oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2004; 3: 2059-2089.

42. Sternberg CN, Raghavan D, Ohi Y et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in advanced disease - what are the effects on survival and prognosis? Int J Urol. 1995; 2: 76-88.

43. Whitmore WF. Management of invasive bladder neoplasms. Semin Urol. 1983; 1: 1-10.

44. 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.

45. May M, Helke C, Nitzke T, Vogler H, Hoschke B: Survival rates after radical cystectomy according to tumor stage of bladder carcinoma at first presentation. Urol Int. 2004; 72(2): 103-111.

46. Bales GT, Kim H, Steinberg GD. Surgical therapy for locally advanced bladder cancer. Semin Oncol. 1996; 5: 605-613.

47. Juffs HG, Moore MJ, Tannock IF. The role of systemic chemotherapy in the management of muscle-invasive bladder cancer. Lancet Oncol. 2002; 3(12): 738-747.

48. Bedük Y. Mesane Tümörleri. Temel Üroloji, 3. Baskı. Güneş Kitabevi, 2007; 725-40.

49. Bedük Y, Türkölmez K. Mesane tümörlerinde tanı ve tedavi. Üroonkoloji derneği yayınları-1, 2003; p120.

50. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, Dexeus FH, Sella A, Ogden S, Smith T, Swanson DA, Babaian RJ, Wishnow KI. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. J Clin Oncol. 1988; 6(10): 1590-1596.

51. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, Kern W, Sakamoto J, Krailo M, Groshen S. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. J Urol. 1991; 145(3): 459-464.

52. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thuroff JW, Huber C, Hohenfellner R. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. J Urol. 1992; 148: 302-306.

53. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol. 1996; 155(2): 495-499.

54. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, Markwalder R, Senn E, Sonntag RW. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. J Urol. 1994; 152: 81-84.

55. Bono AV, Benvenuti C, Gibba A. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer: final analysis of a controlled multicenter study. Acta Urol Ital. 1997; 11: 5-8.

56. Lehmann J, Franzaring L, Thuroff J, Wellek S, Stockle M. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. BJU Int. 2006; 97(1): 42-47.

57. Davidson SE, Symonds RP, Snee MP, Upadhyay S, Habeshaw T, Robertson AG: Assessment of factors influencing the. outcome of radiotherapy for bladder cancer. Br J Urol. 1990; 66: 288-293.

58. Steven K, Poulsen AL: The Orthotopic Kock. ileal neobladder: Functional results, urodynamic. features, complications and survival in 166 men. J Urol. 2000; 164: 288-295.

59. Malmstrom PU, Busch C, Norlen BJ: Recurrence, progression and survival in bladder cancer. A retrospective analysis of 232 patients with greater than or equal to 5-year follow-up. Scand J Urol Nephrol. 1987; 21: 185-195.

60. Vale CL. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol. 2005; 48(2): 189-199.