

Çağatay GÖĞÜŞ*, Sümer BALTACI*, Sinan SÖZEN**

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA

OLGU

65 yaşında erkek hasta makroskobik hematüri ile başvuruyor. Öyküsünde dış merkezde 2 sene önce mesane tümörü tanısıyla TUR-MT yapıldığı ve patoloji sonucunun T1G3 olarak rapor edildiği belirtiliyor. Ameliyat sonrası 6 hafta süreyle BCG verildiği ve hastanın bu tarihten sonra herhangi bir kontrole gitmediği öğreniliyor. Yapılan pelvik ultrasonografi (USG)'de mesane sol lateral duvarda 4x1.5 cm boyutunda geniş tabanlı solid kitle lezyonu izleniyor.

Dr. Göğüş: Bu olguyu nasıl değerlendiriyorsunuz? Planlanan TUR-MT öncesi ilave bir radyolojik görüntüleme yöntemine ihtiyaç var mıdır?

Dr. Baltacı: Öncelikle 2 yıl öncesine bakacak olursak, TUR-MT patolojisi T1G3 gelen bir hastaya 2-6 hafta içerisinde tekrar TUR yapılması gerekliliği vardı. Zira tekrar TUR yapılması ile böyle bir tümörde yaklaşık %10 olasılıkla adale invaziv tümör tanısı konulabilir. Ayrıca tekrar TUR yapılması nüksleri azaltabilir^{1,2}. Böyle yüksek riskli bir tümörde 6 haftalık BCG özellikle progresyonu önlemek adına yetersiz olup, idame BCG uygulanması daha uygun olabilir. Bu aşamada USG'de sol lateral duvarda geniş tabanlı solid kitle söz konusu olduğu için TUR-MT öncesi, USG'de özellikle sol böbrek ve ureterde dilatasyon olup olmadığını öğrenmek isterim. Bu tümörün invaziv çıkma olasılığı söz konusu olduğu için abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) ile TUR-MT öncesi mesane, perivezikal alan ve pelvik lenf nodlarını radyolojik olarak değerlendiririm.

Dr. Sözen: Yüzeyel mesane tümörleri, Amerikan (AUA) ve Avrupa (EAU) Üroloji Birlikleri algoritmelerine göre düşük (tek, Ta, 1. derece, ≤3 cm), yüksek (T1, 3. derece, multifokal, sık nüks gösteren, karsinoma in situ varlığı) ve orta (Ta-1, 1-2. derece, >3 cm) olmak üzere 3 risk grubuna ayrılmıştır. Bu risk gruplarına göre ilk tanı anında yüzeyel mesane tümörleri izleme alınabildikleri gibi intrakaviter olarak kemoterapi ve/veya immünoterapi ile tedavi edilirler. İntravezikal tedaviler genel olarak 3 yıl içindeki oluşabilecek nüks oranını %55'den %49'a düşürmektedir. Yapılan tüm tedavilere karşın düşük riskli yüzeyel mesane tümörleri

3 yıl içinde %37, yüksek riskli yüzeyel mesane tümörleri ise %77 oranında nüks göstermektedirler. Bunun yanında metastaz gelişimi veya kasa invazyon gösterme olarak tanımlanan progresyon oranı ise yüzeyel mesane tümörlerinin %10'un da görülmektedir³.

Mevcut olgu yüzeyel mesane tümörleri içinde yüksek risk grubunda olması, ilk TUR-MT'den sonra re-TUR yapılmadan intrakaviter tedavi olarak esasında gerçek bir evrelendirmesinin yapılmamış olması nedeniyle tedaviye geçmeden önce evrelendirme yapılması amacıyla torako-abdominopelvik tomografi çekilmesi gerekmektedir.



Şekil 1. Abdominopelvik BT'de mesane sol yan duvarda perivezikal alana uzanımları olan 3.5x1.5 cm boyutlarında kitle

Dr. Göğüş: Abdominopelvik BT'de sol yan duvarda 3.5x1.5 cm boyutlarında perivezikal yağ dokusuna uzanımları olan kitle lezyonu izlenmektedir (Şekil 1). Bunun dışında herhangi bir uzak organ metastazı saptanmamıştır. Yapılan TUR-MT sonucunda mesane sol yan duvarında, solid, invaziv görünümde tümöral oluşum rezeke edilmiştir. Patoloji sonucu kas invazyonu izlenen, yüksek dereceli malin infiltratif tümör olarak rapor edilmiştir. Prostatik uretrada herhangi bir tutulumu rastlanmamıştır. Bu aşamada uygulanacak tedavi ne olmalıdır? Tedavide radikal sistektomiye öneriyor-

sanız tercih ettiğiniz diversiyon yöntemi hangisidir?

Dr. Baltacı: Hastanın klinik evresi T3bN0M0 olup, bu aşamada radikal sistektomi ve üriner diversiyon yapılabileceği gibi neoadjuvan kemoterapi sonrası radikal sistektomi de bu hastada bir diğer seçenektir. Hastanın prostatik üretrasında tümör olmaması ortotopik diversiyon (substitusyon) için uygun aday olduğunu düşündürmektedir. Hastaya yine de ameliyat sırasında distal üretral cerrahi sınırın çalışılacağı ve bunun sonucuna göre son diversiyon seçiminin yapılacağını anlatmak gereklidir.

Dr. Sözen: İnvaziv mesane tümörü tedavi edilmediği takdirde 2 yıl içinde hastaların %85'nin ölümüne neden olabilecek ölümcül bir hastalıktır. Özellikle son yıllardaki teknolojik ve cerrahi yöntemlerdeki gelişmelerle beraber, uzun dönem sağkalım üstünlüğünün ve lokal nüks oranının azlığı, radikal sistektomiye invaziv mesane tümörlerinin standart tedavisi haline getirmiştir. Değişici epitel kanserlerinin yüksek dozlarda dahi radyorezistan olmaları, gerçek bir patolojik evrelemeye olanak sağlayarak adjuvan kemoterapi alması gereken olguların tespitine olanak sağlaması, radikal sistektominin invaziv mesane tümörü tedavisinde diğer tedavi yöntemlerine göre üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Bunlara ek olarak, radikal sistektomi sonrası gerekli olan alt üriner sistem rekonstrüksiyonlarındaki gelişmeler (ortotopik mesane rekonstrüksiyonları) hastaların hayat kalitesinin korunmasına olanak sağlamaktadır. Ciddi hepatik disfonksiyon ve serum kreatinin düzeyinin 150-200 µmol/L'nin üzerinde olduğu böbrek yetmezliği olguları kontinan diversiyonlar için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Bunun yanında radikal sistektomi esnasında primer tümörü nedeniyle simültane üreterektomi gerektiren olgular ortotopik rekonstrüksiyonlar için kontrendikasyonlar arasında yer almaktadır. Mental retardasyon, eksternal sfinkter disfonksiyonu, ve rekürren üretra darlığı hikayesi olan olgular da ortotopik rekonstrüksiyonlar için rölatif kontrendikasyon oluşturmaktadır. İleal loop gibi eksternal olarak idrar biriktirmeyi gerektiren torbaların taşınması zorunlu olan diversiyon yöntemleri ise yukarıda sayılan etkenlere ek olarak, kendi kendine kateterizasyonu yapamayacak yaşlı ve fiziksel kapasiteleri sınırlı hastalarda (multiple skleroz, kuadripleji, vs) tercih edilen yöntemdir.

Ayrıca ameliyat sonrası kemoterapi alacak, pelvik radyoterapi almış, bağırsak hastalığı (kolit, rejyonel enterit, vs) olan olgular yine ileal loop gibi kontinan olmayan diversiyon yöntemleri ile tedavi edilmektedirler⁴.

Hastamız klasik bir invaziv mesane tümörü olgusu olarak altın standart yöntem olan radikal sistektomi ile tedavi edilmelidir. Olgunun yaşının müsait olması, eş zamanlı üreterektomi gerektiren bir primer tümörünün olmaması, ortotopik rekonsrüksiyon için bir kontrendikasyon oluşturacak nedenin hastanın öyküsünde ve laboratuvar bulgularında olmaması, sistektomi sonrası ortotopik rekonstrüksiyona olanak sağlamaktadır.

Dr. Göğüş: Radikal sistektomi ve ortotopik diversiyon planlanan hastada neoadjuvan kemoterapi verilmesini öneriyor musunuz? Nedenleri nedir?

Dr. Baltacı: Böyle olgularda neoadjuvan kemoterapi sonrası sistektominin sadece sistektomiye göre %5'lik sağkalım üstünlüğü olduğu meta-analizler sonucu gösterilmiştir⁵. Belirgin perivezikal invazyonu olan olgularda bu nedenle neoadjuvan kemoterapi sonrası sistektomi tercih edilebilir.

Dr. Sözen: Neoadjuvan kemoterapi, klinik T2-T4a kas invaziv mesane tümürlü 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 olgularinkine 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.

Yayınlarında neoadjuvan kemoterapiyle ilgili en geniş kapsamlı çalışma EORTC/MRC'nin 976 hastayı kapsayan, 5,5 yılda 20 değişik ülkeden 106 merkezin katıldığı, radikal sistektomi veya radyoterapi öncesi 3 kür CMV (cisplatin, metotreksat, vinblastin) ile radyoterapi veya radikal sistektominin tek başına uygulandığı randomize çalışmadır⁶. Bu çalışmanın ilk olarak yayımlandığı 1999 yılında neoadjuvan kemoterapinin sağkalıma ek bir katkı sağlamadığı yönünde bir sonuç çıkmasına karşın, aynı çalışmanın 2002 yılında uzun dönemli so-

nuçları, %5,5'lik bir sağkalım üstünlüğünün neoadjuvan CMV kolunda görüldüğünü ortaya koymaktadır. Bu konuyla ilgili diğer bir, çok merkezli çalışma SWOG çalışmasıdır⁷. Bu çalışma, radikal sistektomi öncesi neoadjuvan olarak 3 kür M-VAC (cisplatin, metotreksat, vinblastin ve adriamisin) kemoterapisinin, yalnız radikal sistektomi ile karşılaştırmasını yapan 126 merkezin katılımıyla klinik T2-T4a hastaların dâhil edildiği çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada da EORTC/MRC çalışmasındakine benzer şekilde pT0 olgularda (kemoterapiye tam cevap veren olgular) sağkalım üstünlüğü saptanmıştır. SWOG çalışmasında mesane tümörüne bağlı hesap edilen ölüm oranının %25 azaldığı görülmektedir. Cisplatin tabanlı neoadjuvan kemoterapi rejimlerinin kas invaziv mesane tümöründe özellikle kemoterapiye tam cevap veren olgularda sınırlı bir sağkalım üstünlüğü sağladığı görülmektedir.

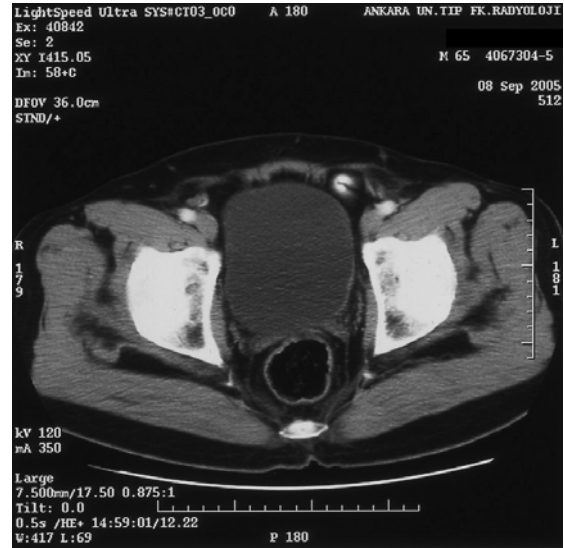
Abdominopelvik BT'de çok belirgin olmamakla birlikte perivezikal uzanımları olan bu olguda hastaya neoadjuvan kemoterapinin üstünlükleri ve olumsuzlukları hakkında bilgi verilerek, hastanın tercihinine göre radikal sistektomi öncesi neoadjuvan kemoterapinin uygulanabilir olduğu düşünülmektedir.

Dr. Göğüş: Neoadjuvan kemoterapi amacıyla hangi rejimin, kaç kür uygulanması uygundur?

Dr. Baltacı: Neoadjuvan kemoterapide sisplatin bazlı kombine kemoterapi protokolleri kullanılmaktadır. Tek başına sisplatin 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 götserilmemiştir. Genelde tercih edilen en az 3 kür uygulanmasıdır. İlk iki kür sonrası tümörün cevabı değerlendirilmeli eğer cevap yoksa 3. küre geçmeden direk sistektomiye yönelilmelidir.

Dr. Sözen: Optimal bir kemoterapi rejiminin halen olmaması, kaç kür verilmesi gerekliliğinin açıklığa kavuşmaması bu tedavi modalitesinin eksi yönleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde Gemsitabin-Cisplatin kombinasyonu, M-VAC rejimiyle benzer efektif sonuçlar vermesinin yanında düşük toksisitesi nedeniyle mesane tümörlerinde tercih edilen kemoterapi rejimi haline gelmiştir.

Dr. Göğüş: Bu hastaya radikal sistektomi öncesi, üstünlükleri ve olumsuzlukları hakkında bilgi verilerek, neoadjuvan olarak 2 kür Gemsitabin-Sisplatin kemoterapisi verilmiştir. Kemoterapiye bağlı hastada herhangi bir toksisite gözlenmemiştir. 2 kür neoadjuvan kemoterapi sonrası çekilen BT'de tam cevap alındığı gözlenmiş (Şekil 2) ve sonrasında hastaya radikal sistoprostatektomi ve ortotopik diversiyon uygulanmıştır. Son patoloji sonucu yüksek dereceli, lenfoepitelyoma benzeri kanser alanları içeren infiltratif ürotelyal kanser olarak rapor edilmiştir. Cerrahi sınırlar tümüyle temiz olarak bulunmuş ve herhangi bir lenf nodu metastazı gözlenmemiştir. Ameliyat sonrası 12 aylık takiplerde herhangi bir lokal nüks veya uzak metastaz saptanmamıştır.



Şekil 2. Radikal sistektomi öncesi 2 kür neoadjuvan kemoterapi verilen hastada abdominopelvik BT'de kitlenin büyük ölçüde gerilediği, bu alanda yalnızca hafif duvar kalınlaşması seçildiği görülmekte

KAYNAKLAR

- 1- Divrik T, Yıldırım U, Eroğlu AS, Zorlu F, Özen H: Is a second transurethral resection necessary for newly diagnosed pT1 bladder cancer? J Urol; 175: 1258-1261, 2006.
- 2- Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R: The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. BJU Int; 97: 1199-1201, 2006.
- 3- Witjes JA, Debruyne MJ: Risk Assessment and Treatment of Superficial Bladder Cancer. Genitourinary Oncology (Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Debruyne FMS, Linehan WM, ed). Lippincott Williams & Wilkins, 449-452, 2006.
- 4- Skinner DG, Studer UE, Okada K, et al: Which patients are suitable for continent diversion or bladder subs-

- titution following cystectomy or other definitive local treatment? Int J Urol; 2: 105-110, 1998.
- 5- **Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration:** Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: Update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Eur Urol; 48: 202-206, 2005.
- 6- **International Collaboration of Trials:** Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A randomized controlled trial. Lancet; 354: 533-540, 1999.
- 7- **Natale RB, Grossman HB, Blumenstein B, et al:** SWOG 8710 (INT-0080): randomise phase III trial of neoadjuvant M-VAC and cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. Proc Am Soc Clin Oncol; 20: 2 Abstract, 2001.