

Mesane kanseri tedavisinde radikal sistektomi ile mesane koruyucu yaklaşımların sağkalım ve yaşam kalitesi yönünden karşılaştırması: Geriye dönük bir çalışma

Comparison of the radical cystectomy and bladder-sparing treatments in terms of survival and quality of life in bladder cancer treatment: a retrospective study

Utku Sarı¹, Önder Cangüven², Ahmet Selimoğlu², Cemal Göktaş², Rahim Horuz³, Göksel Ayköse⁴, Mihriban Koçak⁵, Selami Albayrak²

¹Iğdır Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Iğdır

²Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, İstanbul

³Osmaniye Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Osmaniye

⁴Tavşanlı Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kütahya

⁵Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Yüksek riskli T1G3 ve invazif mesane kanseri bulunan ve radikal sistektomi-üriner diversiyon yaklaşımı ya da mesane koruyucu tedavi (MKT) uygulanmış olan hastalarda genel sağkalımı ve yaşam kalitesini araştırdık.

Gereç ve yöntem: Hastanemizde 2001-2007 yılları arasında mesane kanseri nedeniyle MKT uygulanan 32 hasta (Grup 1) ile radikal sistektomi-üriner diversiyon yapılan 35 hasta (Grup 2) retrospektif olarak karşılaştırıldı. Yaşam kalitesini değerlendirmek amacı ile, Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Merkezi tarafından geliştirilen ve 30 sorudan oluşan QLQ-C30 yaşam kalitesi değerlendirme anketinin Türkçe versiyonu uygulandı.

Bulgular: Bir ve iki yıllık genel sağkalım oranları Grup 1 için sırasıyla %93.2 ve %58.5 iken, Grup 2 için %86.9 ve %67.5 olarak saptandı. Progresyona kadar geçen ortalama süre Grup 1'de 28.4 ay ve Grup 2'de 55.4 ay idi. Bir ve iki yıllık progresyonsuz sağkalım Grup 1 için sırasıyla %72.9 ve %49.8 iken Grup 2 için %80.4 ve %61.9 olarak bulundu.

Sonuç: İki yıllık genel ve progresyonsuz sağkalım oranları açısından radikal sistektomi-üriner diversiyon ve MKT yapılan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yaşam kalitesi anketi sonuçlarının değerlendirilmesinde de her iki tedavinin birbirlerine üstün olmadığı bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: Mesane kanseri tedavisi; mesane koruyucu tedavi; radikal sistektomi.

Abstract

Objective: We investigated the overall survival and life quality in high risk T1G3 and invasive bladder cancer patients who were treated with radical cystectomy-urinary diversion approach or bladder-sparing treatment (BST).

Materials and methods: Thirty-two patients treated with BST (Group 1) and 35 patients treated with radical cystectomy-urinary diversion approach (Group 2) between 2001 and 2007 in our hospital were compared retrospectively. The Turkish version of the quality of life questionnaire consisting of 30 questions and developed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer was applied to assess the quality of life.

Results: Overall survival rates of the one and two years were determined as 93.2% and 58.5% in Group 1, 86.9% and 67.5% in Group 2, respectively. The mean time until progression was 28.4 months in Group 1 and 55.4 months in Group 2. The progression-free survival rate at one and two years were determined as 93.2% and 58.5% in Group 1, and 86.9% and 67.5% in Group 2, respectively.

Conclusion: For the overall and progression-free survival rates at two years, no significant difference was found between the patients treated with radical cystectomy-urinary diversion and BST. These two treatment modalities were also found to be not superior to each other according to the results of the quality of life questionnaire.

Key words: Bladder cancer treatment; bladder-sparing treatment; radical cystectomy.

Mesane tümörlü olguların %20-40'ında ilk tanısında veya daha sonra progresyonla invazif mesane kanseri gelişmektedir. İnvazif mesane tümörlü olgularda radikal sistektomi ve üriner diversiyon altın standart tedavi yöntemidir. Ortotopik diversiyonların ve kontinan kataterize edilebilen rezervuarların hasta açısından daha kabul edilebilir şekilde geliştirilmiş olmasına rağmen; gerek zorunlu stomal diversiyonlar, gerekse bu ameliyatın yapılamayacağı morbiditeleri yüksek veya organını kaybetmek istemeyen hastalar, doktorları mesane koruyucu tedavilerin (MKT) geliştirilmesine zorlamışlardır. Akciğer kanseri, larenks kanseri ve bazı yumuşak doku tümörlerinde organ koruyucu yaklaşımla elde edilen cesaret verici sonuçlar, mesane kanserli olgularda da organ koruyucu tedavi yaklaşımlarını önemli bir yere getirmiştir. Bugüne kadar yapılmış çalışmalardan bazılarında radikal sistektomiye yakın sonuçlar verilmiş olmasına rağmen bu iki yaklaşımı karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Bu nedenle hastalara bu iki yaklaşımı birbirinin alternatifi olarak sunabilme cesareti gösterilememektedir.^[1-3]

Bu çalışmada, hastanemizde tedavisi yapılan mesane kanserli olgular, tedavi yaklaşımı ve sonuçları açısından retrospektif olarak incelendi. MKT sürdürülen hasta grubu, sağkalım ve yaşam kalitesi açısından radikal sistektomi-üriner diversiyon grubu ile karşılaştırıldı.

Gereç ve yöntem

Kliniğimizde 2001-2007 yılları arasında tedavileri yapılan mesane kanserli 67 hasta retrospektif olarak incelendi. Evrelendirme sistemi olarak *International Union Against Cancer* tarafından kabul edilen 2002 TNM evrelendirme sistemi kullanıldı.

MKT'ye alınan hastaların seçilme kriterleri:

1. En az kas invazif (T2) evrede olmak veya yüksek riskli pT1G3 değişici epitel hücreli kanseri olmak veya endoskopik olarak baş edilemeyecek kadar fazla yüzeyel kanseri olmak,
2. Radikal sistektomi ve üriner diversiyon ameliyatı için önemli komorbiditelerinin olması veya hastanın MKT'yi tercih etmesi,
3. Pelvik lenf nodu tutulumu (< 2 cm) hariç belirlenmiş başka metastazı olmaması,
4. Yeterli hematolojik rezerve sahip olması,
5. Normal hepatik ve renal fonksiyonlara sahip olması olarak belirlenmiştir.

Hastanemiz Radyasyon Onkolojisi veya Üroloji polikliniklerine başvuran 32 hasta çalışmada Grup 1'e dahil edildi. Grup 1'deki hastalara maksimum transüretal mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-MT) sonrasında indüksiyon kemoterapisi yapıldı. Gemsitabin ve sisplatinden oluşan indüksiyon kemoterapisi 21 günlük periyotlar halinde toplam 2 kür uygulandı. Hastalara her kürde 1250 mg/m²/gün dozda 1., 8., 22. ve 29. günlerde gemsitabin ve 75 mg/m²/gün dozda 1. ve 22. günlerde sisplatin verildi. Kemoterapiden 1 saat önce 50 mg difenhidramin, 16 mg deksametazon ve 50 mg ranitidinden oluşan premedikasyon yapıldı. Tedavi sırasında gelişen hematolojik toksisite (anemi, nötropeni veya trombositopeni), cilt veya nörolojik toksisite durumunda gerekli medikasyon ve her iki ilaç dozunda %10-20 arasında azaltma; yalnızca nefrotoksiste gelişmesi durumunda ise sadece sisplatin dozunda %10-20 azaltma ve diüretiklerle birlikte kontrollü hidrasyon, tedaviye ara veya ilgili ilacı tedavi rejiminden çıkarmak gibi manipülasyonlar yapıldı. Kemoradyoterapi, indüksiyon kemoterapisinin bitiminden 21 gün sonra başlatıldı. Tüm hastalara radyoterapinin ilk gününden başlayacak şekilde haftada bir günden toplam 6 hafta, 200 mg/hafta gemsitabinden oluşan sabit doz kemoterapi uygulandı. Kemoterapinin toksisite nedeniyle uygulanmasının düşünülmediği zamanlarda hastaya o hafta gerekli palyasyonla yalnızca radyoterapi uygulandı. Radyoterapi, günde tek fraksiyon, haftada 5 gün toplam 66 Gy olacak şekilde 33 fraksiyonda uygulandı.

Radikal sistektomi-üriner diversiyon yaklaşımı (Grup 2) ile tedaviye alınan hastaların seçilme kriterleri ise:

1. En az T2 (kas invazif) evrede mesanenin değişici epitel hücreli kanseri, yüksek riskli T1G3 kanseri veya endoskopik yolla baş edilemeyecek kadar fazla yüzeyel kanseri bulunması,
2. Radikal sistektomi-üriner diversiyon ameliyatı için önemli komorbiditesi bulunmaması ve hastanın cerrahi yaklaşımı tercih etmesi,
3. Pelvik lenf nodu tutulumu (<2 cm) hariç belirlenmiş başka metastazı olmaması idi.

Radikal sistektomi ile tedavi edilen hastalarda üriner diversiyonun tipine karar verirken; böbrek fonksiyonları, hastalık evresi ve hastanın tercihi dikkate alındı. Serum kreatinin düzeyi >2 mg/mL olan, prostatik stroma invazyonu bulunan ve cerrahi sonrasında adjuvan radyoterapi uygulama ihtimali bulunan hastalarda ortotopik diversiyondan kaçınıldı. Bu olgularda ileal konduit ile stomal üriner diversiyon sağlandı. Or-

totopik üriner diversiyonda rezervuar Studer yöntemi ile, üreteroileal anastomozlar ise Wallace yöntemi ile yapıldı.

Tedavi sonrası değerlendirme

Grup 1’de indüksiyon kemoterapi ve kemoradyoterapiye tümör cevapları sırasıyla kemoradyoterapiden hemen önce çekilen bilgisayarlı tomografi (BT)/manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kemoradyoterapiden 4-6 hafta sonra yapılan sistoskopi/TUR-biopsi (TUR-Bx) ve çekilen BT/MRG ile yapılmıştı. Daha sonra hastalar 6 ayda bir BT/MRG ile takibe alındı ve şüpheli durumlarda sistoskopi uygulandı. Planlanan sistoskopik inceleme 7 hasta hariç tüm hastalara yapıldı, şüpheli alan biopsileri alınarak patolojik incelemeye gönderildi. Tedaviye alınan yanıtlar (tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık) sistoskopik inceleme esnasındaki görünüm ve yapılan TUR-Bx sonucuna göre değerlendirilerek Dünya Sağlık Örgütü’nün belirlediği kriterlere göre yapıldı.^[4]

Buna göre;

- Tam yanıt: Bilinen tüm hastalığın en az 4 hafta süre içerisinde tamamen kaybolması,
- Parsiyel yanıt: En az 4 hafta süre içerisinde tümör hacminin tahmini olarak %50 ve üzerinde azalması,
- Stabil hastalık: En az 4 hafta süresince belirgin bir değişiklik olmamasıdır, ki bu stabil hastalığı, tahmini <%50 azalmayı ve tahmini <%25 artan lezyonları içerir,
- Progresif hastalık: Daha önce saptanmamış yeni lezyonların gözlenmesi veya mevcut lezyonlarda tahmini %25 veya daha fazla artma olmasıdır.

Tedaviye bağlı yan etkiler “Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü’nün” “Genel Toksikite Kriterleri” öngörülerine göre derecelendirildi.^[5]

Grup 2’de hastalar düzenli olarak ilk bir yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir olacak şekilde poliklinik takibine alındı. Bu kontrollerde rutin olarak fizik muayene, kan biyokimyası ve idrar tahlili değerlendirildi, ortotopik üriner diversiyon yapılan hastalarda postmiksionel rezidü (PMR) idrar bakıldı. Hastalar akciğer grafisi, üriner ultrasonografi ve BT ile postoperatif 6. ayda ve daha sonra yılda bir kez olacak şekilde takip edildi. Postoperatif ilk 3 ayda gelişen komplikasyonlar erken dönem, bundan sonra gelişenler ise geç dönem komplikasyonlar olarak değerlendirildi.

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Hastalara QLQ-C30 yaşam kalitesi değerlendirme anketinin Türkçe validasyonu yapılmış olan form

uygulandı.^[6] Ortalama 25.18±2.06 ay takip süresince, Grup 1’de 32 hastanın 23’ü sağ kaldı ve bunların bir kısmına telefon ile ulaşılarak, bir kısmına ise karşılıklı görüşmek kaydıyla anket formu doldurdu, Grup 1’den 1, Grup 2’den ise 4 hasta sosyal nedenlerden dolayı anket dolduramadı.

İstatistik analiz

Veriler SPSS 13 programı yardımıyla hazırlanan veritabanına girildi ve istatistik testleri yine bu program ile yapıldı. Çalışmada sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu kullanılarak yapıldı. Progresyona kadar geçen süre tanı anından nüks, metastaz veya nüks olmadan başka nedenle ölüm gelişene kadar geçen süre; genel sağkalım ise tanı anından ölüme kadar geçen süre olarak dikkate alındı. Cox proportional hazard modeli birden fazla değişkenin sağkalıma etkisini değerlendirmede kullanıldı. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda Log-Rank testi, yaşam kalitesini değerlendiren sorularda ise Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Grup 1’de 32, Grup 2’de 35 olmak üzere toplam 67 hasta çalışmaya dahil edildi (Tablo 1). Grup 1’deki hastaların yaş ortalaması 69±1.5, Grup 2’deki hastaların yaş ortalaması ise 61.8±1.3 yıl idi (p=0.06). Her iki grupta tümör tek odaklı idi. Grup 1’de tümör boyutu 3±2 cm, Grup 2’de ise 2±2 cm idi.

Grup 1’de 32 hastanın tamamına indüksiyon kemoterapisi uygulandı. Radyoterapi 31 hastaya planlanan dozda verildi, bir hastanın radyoterapisi ise 3. derece rektit nedeniyle 56 Gy’de durduruldu. Hastalara radyoterapi ile eş zamanlı olarak 6 hafta kemoterapi verildi. Toplam 17 hastanın (%63.1) kemoradyoterapisine komplikasyonlar dahil çeşitli nedenlerle ortalama 9.5 (dağılım 3-20) gün ara verildi. Kemoradyoterapi sırasında hiçbir hastada doz azaltımına gidilmedi. Çalışma başlatılırken tedavi sonrası yapılması planlanan sistoskopik yanıt değerlendirilmesi 7 hastada (%21.9) takipten çıkmaları nedeni ile yapılamadı. Sistoskopi yapılan 25 hastanın 10’unda (%40) parsiyel, 15’inde (%60) tam yanıt geliştiği saptandı. Lokal nüks eden ve TUR-MT + intravezikal tedaviye yanıt alınamayan bir hastaya kurtarıcı sistektomi endikasyonu konuldu fakat peroperatif ciddi perivezikal kitle lezyonlarının gözlenmesi nedeniyle sistektomiden vazgeçildi.

Hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkiler genel anlamda tolere edilebilir düzeyde gözlemlendi. Hematolojik yan etkiler; 7 hastada (%21.9) ane-

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri (n=67) [sayı (%), ortalama±standart sapma ya da ortalama (dağılım)]

		Grup 1	Grup 2
Cinsiyet	Erkek	28 (%87.5)	35 (%100)
	Kadın	4 (%12.5)	-
Yaş ortalaması		69±1.5	61.8±1.3
T evresi	T 1	5 (%15.6)	10 (%28.6)
	T 2	21 (%65.6)	23 (%65.7)
	T 3	1 (%3.1)	1 (%2.9)
	T 4	5 (%15.6)	1 (%2.9)
Grade	G 1	1 (%3.1)	2 (%5.2)
	G 2	3 (%9.3)	3 (%8.5)
	G 3	28 (%87.5)	30 (%85.7)
Üriner diversiyon tipi	İleal konduit	-	11 (%31.4)
	Ortotopik	-	24 (%68.6)
Ortalama takip süresi (ay)		22.2±1.5	27.9±3.7
Median takip süresi (ay)		19.8 (11.6-43.6)	21.1 (4.8-86.2)

mi ve 6 hastada (%18.8) ise lökopeni şeklinde oldu. Hiçbir hastada febril nötropeni gelişmezken, anemi gelişen hastalara ortalama bir ünite eritrosit süspan-siyonu verildi. Hematolojik olmayan toksisiteler; 13 hastada (%40.6) 1-2. derece bulantı-kusma, 10 hastada (%31.3) 1-2. derece cilt reaksiyonu, 11 hastada (%34.4) üremi, 13 hastada (%40.6) 1-2. derece ve 2 hastada (%6.3) 3-4. derece sistit, 11 hastada (%34.4) 1-2. derece ve 5 hastada (%15.6) 3-4. derece rektit şeklinde gözlemlendi. Hiçbir hastada ototoksitite veya alerjik reaksiyon gelişmedi.

Grup 2'de peroperatif komplikasyon gözlenmedi, sadece 13 (%37.1) hastaya ortalama 2.3 ünite olacak şekilde kan transfüzyonu yapıldı. Hastaların 11'inde (%31.4) erken dönem, 4'ünde (%11.4) ise geç dönem komplikasyonlar gözlemlendi. İleal konduitli hastaların 3'ünde (%27.3) erken dönem, 1'inde (%9.1) geç dönem komplikasyon gözlenirken, ortotopik üriner diversiyon yapılan hastaların 8'inde (%33.3) erken dönem, 3'ünde (%12.5) geç dönem komplikasyonlar gözlemlendi. Geç dönem komplikasyon olarak ise bir hastada anastomoz darlığı, 3 hastada poşokutanöz fistül saptandı. Beş hastanın kontrollerinde yüksek PMR saptandı ve temiz aralıklı kataterizasyon önerildi.

Patolojik evrelere göre hastalar; 1 hasta pTa (%2.9), 8 hasta pT1 (%22.9), 16 hasta pT2 (%45.7), 8 hasta pT3 (%22.9), 1 hasta pT4 (%2.9) ve 1 (%2.9) hasta mikst tümör (ürotelyal hücreli + adenokarsinom) olarak sınıflandırıldı. Klinik evresi T2 olan 23 hastadan 13'ünün (%56.5) patolojik evresi pT2, 5'inin (%21.7) ise pT3 olarak saptandı. Yine klinik evresi T1 olan 10 hastadan 5'inin (%50) patolojik evresi pT1 iken 2'sinin (%20) pT2 ve 3'ünün (%30) pT3 olduğu gözlemlendi. Toplam 17 (%48.5) hastada evreleme hatası olduğu görüldü. Onbir (%31.4) hastanın olduğundan daha düşük evrede, 5 (%14.2) hastanın olduğundan daha büyük evrede ve 1 (%2.8) hastada mikst tümör olduğu saptandı. Ayrıca 7 (%20) hastada patolojik lenf nodu metastazı saptandı.

Bir ve iki yıllık genel sağkalım oranları Grup 1 için %93.2 ve %58.5 iken Grup 2 için %86.9 ve %67.5 olarak saptandı. Ortalama progresyona kadar geçen süre Grup 1'de 28.4 ay ve Grup 2'de 55.4 ay idi. Bir ve iki yıllık progresyonsuz sağkalım Grup 1 için %72.9 ve %49.8 iken Grup 2 için %80.4 ve %61.9 olarak değerlendirildi (p>0.05).

Grup 1 için sadece metastaz varlığı, Grup 2 için ise patolojik evre ve erken dönem komplikasyonlar

sağkalımı anlamlı olarak (Cox-regresyon analizi) etkilemekte idi. Kanserin diferansiyasyon derecesi baz alındığında yapılan analizlerde yüksek dereceli (G3) kanseri olan hastaların iki yıllık sağkalım oranları Grup 1 için %37 iken Grup 2 için %86.1 olarak tespit edildi. Yapılan Log-Rank testinde sağkalımlar arasındaki fark anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0.047$). Hastaların yaşam kalitesini değerlendiren anket sorularına verdikleri yanıtlarda fiziksel iyilik hali hariç, sorulara verilen yanıtlar açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). MKT grubunda kemoterapiye bağlı toksik ölüm görülmedi. Radikal sistektomi grubunda peroperatif mortalite görülmedi. Kemoradyoterapi sırasında hiçbir hastada doz azaltımına gidilmedi.

Tartışma

Mesane kanseri üzerine yapılan klinik çalışmalarda hastaları radikal sistektomi yaklaşımı ile MKT gruplarına randomize etmenin imkansızlığı düşünüldüğünde, bu iki hasta grubunun homojen ve sağlıklı bir şekilde kıyaslanabilir gruplar olamayacağını beklemek yanlış olmayacaktır. Her iki grubun hasta özellikleri incelendiğinde, hemen hemen homojen bir dağılım olmasına rağmen, MKT grubunda T4 klinik evre kanseri olanların sayısının fazla olduğu dikkati çekmektedir. Hastalara zorunlu stomalı diversiyon seçeneğinin sunulmasının, cerrahi tedaviden uzaklaşarak MKT'nın tercih edilme sebebi olduğu gözlemlendi. Bu durum, T4 hasta grubu açısından radikal sistektominin bir dezavantajı olarak görülebilir.

MKT'lerin bir parçası olan indüksiyon tedavisi, bu konuda yapılmış olan çalışmalarda çoğunlukla radyoterapi ile birlikte kemoterapinin kombinasyonu şeklinde uygulanmıştır.^[1-3] Araştırmacılar, indüksiyon tedavisine alınan tam yanıt oranlarını artırabilmek amacıyla değişik tedavi yaklaşımları denemişler; çeşitli kemoterapötik ajanları, çeşitli dozlarda radyoterapi ile kombine ederek uygulamışlardır.^[7] Bizim çalışmamızda indüksiyon tedavisi olarak gemesitabin + sisplatin kemoterapi kombinasyonu, radyoterapi verilmeden uygulandı. Tam yanıt oranı ise %46.9 olarak saptandı.

Literatürde radikal sistektominin mortalite oranları %1-6.2 olarak bildirilmektedir.^[8,9] Erken dönemde gelişebilecek major komplikasyon oranları ise %6.8-26.9 arasında değişmektedir.^[9-11] Bu çalışmada erken dönem major ve minor komplikasyonlar %34.3, geç dönem komplikasyonlar ise %11.4 oranında gözlemlendi. Geç dönem komplikasyonlar ortotopik üriner diversiyon yapılan hastalarda %12.5, ileal konduit yapılanlarda ise %9.1 oranlarında saptandı. Üriner diversiyon

olarak ileal konduit uygulanan hastalarda geç dönemde %20 stomal komplikasyonlar gözlenirken^[12], kontinan diversiyon uygulananlarda %37 geç dönem komplikasyonlar gözlenmektedir.^[13]

MKT protokollerinin tartışılan bir yanı da tedavi planının olduğundan daha düşük olarak evrelenmiş primer tümöre göre yapılmasıdır. Oysa ki radikal sistektomi, tam bir evreleme imkanı sağlamaktadır. Mesane tümörlerinde evreleme hatası %34-60 arasında görülebilmektedir.^[14,15] Bizim çalışmamızda radikal sistektomi grubunda genel evreleme hatası %48.5 olarak saptandı. İnvazif mesane kanserinin tedavisinin iki önemli amacı uzun dönem sağkalım ve iyi bir yaşam kalitesi sağlamaktır. Radikal sistektomi ile birlikte pelvik lenf nodu diseksiyonu, invazif mesane kanseri tedavisinde standart yöntem olmuştur. T2-T4 evredeki hastalarda radikal sistektominin uzun dönem sağkalım oranları %54-64 arasında değişmektedir.^[8,16] MKT protokollerini içeren serilerde (Tablo 2) beş yıllık genel sağkalım oranları %45-83 olarak verilmektedir.^[1-3,7,17-21] Bu veriler incelendiğinde, radikal sistektomi ve MKT ile elde edilen sağkalım oranlarının benzer olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda beş yıllık sağkalım oranlarını vermek mümkün olmamıştır ancak iki yıllık progressyonsuz ve genel sağkalım oranları karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızda, yapılan Cox-regresyon analizi sonuçlarına göre radikal sistektomi grubunda prognostik faktörlerden patolojik evre ve postoperatif erken dönem komplikasyonların, MKT grubunda ise sadece metastaz varlığının sağkalımı anlamlı olarak etkilediği saptandı. Bu sonucu, TUR ile saptadığımız evreleme hataları ile bütünleştirdiğimizde, tam bir tümör evrelemesinin takipte ve tedavinin planlanmasında önemli bir kriter olduğu görülmektedir. Literatürde radikal sistektomi sonrası sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörlerin patolojik lenf nodu pozitifliği^[22,23] ve patolojik evre olduğu görülmektedir.^[23] Organ sınırlı hastalıkta (pT2N0) beş yıllık sağkalım oranları %60'ın üzerinde iken lokal ileri hastalıkta (pT3N0 ve pT4N0) veya lenf nodu invazyonu varlığında %0-30 arasında değişmektedir.^[24]

Tümörün diferansiyasyon derecesinin sağkalımı etkilemediği saptanmış olsa da, yüksek dereceli kanseri bulunan hastaların iki yıllık genel sağkalım oranları Grup 1 için %37, Grup 2 için %86.1 olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.047$). Bu sonuçlar yüksek dereceli invazif mesane kanseri olan hastaların tedavisinde radikal sistektominin daha başarılı olduğunu göster-

Tablo 2. Literatürde mesane koruyucu yaklaşım serileri

	Hasta sayısı	İndüksiyon tedavisi	Tam cevap	Uzun dönem sağkalım (yıl)
Dunst ve ark. ^[18]	68	Sisplatin+RT	-	%45 (5)
Housset ve ark. ^[1]	120	Bifraksiyone RT+sisplatin+5-FU	%77	%63 (5)
Sauer ve ark. ^[17]	184	45-54 Gy RT+sisplatin/karboplatin	%80	%56 (5)
Shipley ve ark. ^[19]	61	MCVx2, 39.6 Gy RT+sisplatin	%61	%48 (5)
Fellin ve ark. ^[2]	56	MCVx2, 40 Gy RT+sisplatin	%50	%55 (5)
Tester ve ark. ^[20]	91	MCVx2, 39.6 Gy RT+sisplatin	%75	%62 (4)
Kachnic ve ark. ^[7]	106	MCVx2, 40 Gy RT+sisplatin	%66	%52 (5)
Zietman ve ark. ^[3]	18	Bifraksiyone RT+sisplatin+5-FU	%78	%83 (3)
Given ve ark. ^[21]	93	MCV+sisplatin+RT	-	%51 (5)
Srougi ve ark. ^[30]	30	MVAC+parsiyel sistektomi	-	%53 (5)

5-FU: 5-Flourourasil; M: Metotreksat; V: Vinblastin; A: Adriamisin; C: Sisplatin; RT: Radyoterapi.

mektedir. Bu, tedavi seçimi sırasında değerlendirilmesi gereken önemli bir kriter olarak kullanılabilir. Mesane koruyucu tedavi için en iyi adayların, tümör volümleri 3 cm'den küçük, T2 evrede ve Tis'in eşlik etmediği hastalar olduğu kabul görmektedir.^[7] Bunlara ek olarak düşük ve orta dereceli tümörlerin protokole dahil edilmesi, yüksek dereceli tümörlerde ise daha dikkatli yaklaşılması ve sistektomiye daha sıcak bakılması, buradan çıkarılacak sonuç olmalıdır. MKT protokollerini savunanlar, hastalar için daha iyi bir yaşam kalitesi öne sürmektedirler. Fakat son 20 yılda cerrahideki gelişmeler sistektomi açısından avantajlı olmuştur. Ortotopik mesanelerin gündüz kontinans oranları %91, gece inkontinans oranları ise %10-20 şeklindedir.^[9,25] Temiz aralıklı kataterizasyon hastalarının %5'inden azında gerekmektedir.^[10] Brendler ve ark.^[26] sinir koruyucu radikal sistektomi ile kontinans oranını %64 olarak bildirmişlerdir. Montie,^[27] mevcut olan rekürren kas invazif hastalık olasılığının hastalarda oluşturduğu anksiyetenin yaşam kalitesini etkileyeceğini bildirmiştir. Mesane koruyucu tedavi bitiminden beş yıl sonra relaps oluşabileceğinden hastaların uzun dönem ve sıkı takip edilmeleri gerekmektedir^[28], fakat radikal sistektomi uygulanan hastalarda beş yıllık hastalıksız sağkalım, 10 yıllık hastalıksız durumun göstergesidir.^[29]

Sonuç olarak, radikal sistektomi yaklaşımı ile MKT sonuçlarını karşılaştırmayı amaçlayan bu çalışmada, her iki yöntemde saptanan erken ve geç dönem komplikasyon oranlarının literatür ile uyumlu olduğu ve hastaların bunları tolere edebildiği görülmüştür. Çalışmamızda saptadığımız evreleme hatalarının yüksek olması ve yapılan analizlerde radikal sistektomi grubunda patolojik evrenin, MKT grubunda ise sadece metastaz varlığının sağkalımı etkilemesi,

sistektomi ile elde edilen tam bir tümör evrelemesinin tedavi planına olan katkısının MKT'ye bir üstünlüğü olarak kabul edilebilir. Uzun dönem sağkalım oranların verilememiş olması bu çalışmanın bir dezavantajı olmasına rağmen her iki tedavi seçeneğinin iki yıllık genel ve progresyonsuz sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamış olması, literatürle karşılaştırılabilir bir bulgudur. Radikal sistektomi grubunda yüksek dereceli tümörlerde daha iyi bir sağkalım elde edilmesi, tedavi tercihiinde bir kriter olarak değerlendirilmelidir. Bütün bu bulgular ışığında, MKT, cerrahi komorbiditesi olan veya organını kaybetmek istemeyen mesane kanseri tanılı hastalarda, tedaviye uyumlu hasta seçimi ile uygulanabilir bir yöntemdir. Radikal sistektominin invazif mesane kanseri tedavisinde altın standart olarak kabul edildiği günümüzde, bu iki yöntemi daha sağlıklı karşılaştırabilmek amacıyla uzun dönem takip sürelerini içeren, daha fazla hasta sayısı ile yapılan randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Housset M, Maulard C, Chretien Y, Dufour B, Delanian S, Huart J, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. J Clin Oncol 1993;11:2150-7.
2. Fellin G, Graffer U, Bolner A, Ambrosini G, Caffo O, Luciani L. Combined chemotherapy and radiation with selective organ preservation for muscle-invasive bladder carcinoma. A single-institution phase II study. Br J Urol 1997;80:44-9.

3. Zietman AL, Grocela J, Zehr E, Kaufman DS, Young RH, Althausen AF, et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology* 2001;58:380-5.
4. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO Offset publication. No. 48. Geneva: World Health Organization; 1979.
5. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:13-47.
6. Güzelant A, Göksel T, Özkök S, Taşbakan S, Aysan T, Bottomley A. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: an examination into the cultural validity and reliability of the Turkish version of the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2004;13:135-44.
7. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, Griffin PP, Zietman AL, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1022-9.
8. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991;145:45-50.
9. Cancrini A, De Carli P, Pompeo V, Fattahi H, Lamanna L, Giuseppe C, et al. Lower urinary tract reconstruction following cystectomy: experience and results in 96 patients using the orthotopic ileal bladder substitution of Studer et al. *Eur Urol* 1996;29:204-9.
10. Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried HW, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol* 1999;161:422-7.
11. Popov Z, Stavridis A, Lekovski L, Penev M, Dohcev S, Stankov O, et al. Urinary diversion: 30 years experience of a single centre in Republic of Macedonia. *Acta Chir Iugosl* 2007;54:49-55.
12. Fisch M, Wammack R, Hohenfellner R. The sigma rectum pouch (Mainz pouch II). *World J Urol* 1996;14:68-72.
13. Mills RD, Studer UE. Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol* 1999;161:1057-66.
14. Bayraktar Z, Gürbüz G, Taşçı AI, Sevin G. Staging error in the bladder tumor: the correlation between stage of TUR and cystectomy. *Int Urol Nephrol* 2001;33:627-9.
15. Sanchez-Chapado M, Angulo JC, Hontoria H, Guil M, Dehaini A, Lera R. Staging error in bladder carcinoma: anatomo-clinical correlation. *Actas Urol Esp* 1995;19:32-9.
16. Waehre H, Ous S, Klevmark B, Kvarstein B, Urnes T, OGREID P, et al. A bladder cancer multi-institutional experience with total cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 1993;72:3044-51.
17. Sauer R, Birkenhake S, Kuhn R, Wittekind C, Schrott KM, Martus P. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:121-7.
18. Dunst J, Diestelhorst A, Kuhn R, Muller AC, Scholz HJ, Fornara P. Organ-sparing treatment in muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 2005;181:632-7.
19. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, Althausen AF, Heney NM. Invasive bladder cancer: treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:937-43.
20. Tester W, Porter A, Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:783-90.
21. Given RW, Parsons JT, McCarley D, Wajzman Z. Bladder-sparing multimodality treatment of muscle-invasive bladder cancer: a five-year follow-up. *Urology* 1995;46:499-504.
22. Frank I, Cheville JC, Blute ML, Lohse CM, Nehra A, Weaver AL, et al. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional lymph node involvement treated by cystectomy: clinicopathologic features associated with outcome. *Cancer* 2003;97:2425-31.
23. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J Urol* 2003;170:35-41.
24. Tsukamoto T, Kitamura H, Takahashi A, Masumori N. Treatment of invasive bladder cancer: lessons from the past and perspective for the future. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:295-306.
25. Kolettis PN, Klein EA, Novick AC, Winters JC, Appell RA. The Le Bag orthotopic urinary diversion. *J Urol* 1996;156:926-30.
26. Brendler CB, Steinberg GD, Marshall FF, Mostwin JL, Walsh PC. Local recurrence and survival following nerve-sparing radical cystoprostatectomy. *J Urol* 1990;144:1137-40.
27. Montie JE. Against bladder sparing: surgery. *J Urol* 1999;162:452-5; discussion 5-7.
28. Schultz PK, Herr HW, Zhang ZF, Bajorin DF, Seidman A, Sarkis A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow-up. *J Clin Oncol* 1994;12:1394-401.
29. Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR, Marshall FF, Mostwin JL, Brendler CB. Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year followup. *J Urol* 1996;155:490-4.
30. Srougi M, Simon SD. Primary methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy and bladder preservation in locally invasive bladder cancer: a 5-year followup. *J Urol* 1994;151:593-7.