

## İLERLEMİŞ MESANE TÜMÖRLERİNİN RADYOTERAPİ VE RADYOKEMOTERAPİ İLE MESANE KORUYUCU TEDAVİSİ

Dr. Z. AKÇETİN\*, Dr. J. DUNST\*\*, Dr. R. KÜHN\*, Dr. K.M. SCHROTT\*\*

\* Erlangen - Nürnberg Üniversitesi Üroloji ve Kliniği, ALMANYA

\*\* Erlangen - Nürnberg Üniversitesi Radyoloji liniği, ALMANYA

### ÖZET

Radyoterapi veya radyokemoterapi 152 lokal ilerlemiş mesane kanserli hastada TUR- T sonrasında uygulandı. Tedaviye tam yanıt oranı % 71.5 5 yıllık sağkalım oranı % 65 idi. İnisyel TUR'un başarısı 5 yıllık sağkalım açısından en önemli faktör olarak bulundu.

Organ koruyucu radyoterapi / radyokemoterapi mesane kanserinde radikal sistektomiye en azından eş değerde bir metod olup, ilk tercih edilecek metod olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, radyoterapi, radyokemoterapi.

### SUMMARY

*Bladder Sparing treatment of advanced bladder cancer by radiotherapy and radiochemotherapy*

Radiotherapy or radiochemotherapy as applied to 152 patients with locally advanced bladder cancer following transurethral tumor resection. Complete response rate was 71%, the 5- year survival 65%. The success of the initial transurethral resection was found to be the most important factor the 5-year survival.

Organ sparing radiotherapy/ radiochemotherapy is in the treatment of bladder cancer at least an equally efficient method like radical cystectomy and should be the method of choice.

Key Words: Bladder cancer, radiotherapy, radiochemotherapy.

### GİRİŞ

Lokal ilerlemiş mesane kanserinin (>pT1G3) dünyadaki tartışmasız standart tedavisi radikal sistektomidir. Operatif mortalitenin yüzde beşin altına düşmüş olmasına rağmen sistektomili hastaların yarıdan fazlası mesane kanserine bağlı olarak tedaviye rağmen yaşamlarını kaybetmektedirler. Ayrıca sistektomi hala yaşam kalitesini önemli oranda düşüren bir girişim olma özelliğini sürdürmektedir. Bu yüzden aynı etkinlikte, ama organ koruyucu başka tedavi yöntemlerinin göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Bu çalışmada lokal ilerlemiş mesane kanserinin (ürotelyal karsinom) radyoterapi ve radyokemoterapi ile kuratif amaçlı tedavisiyle ilgili organ koruyucu tedavi konseptimiz sunulmaktadır.

### MATERYAL VE METOD

1982-1991 yılları arasında Erlangen Üniversitesi Üroloji Kliniğinde 152 lokal ilerlemiş mesane kanserli hasta eksternal radyasyon (1982-1984, n=64) ve radyokemoterapi ile (1985-1991, n=88) tedavi edildi. Hastalığa yakalanma yaşı ortalaması 64 idi, hastaların %38'i 70 yaşından büyük idi. Erkeklerin kadınlara oranı 4:1 idi. (120:32).

Evre ve grade dağılımı şöyle idi: T1:31, T2:27, T3:84 (T3a:73), T4: 10, G1:9, G2:69, G3: 72.

Tedavinin ilk adımını maksimal tümör reduksiyonunu amaçlayan, özenli bir transüretal tümör rezeksiyonu (TUR-T) oluşturdu. Rezidüel tümör (R) kalıp (R1, R2) kalmaması (R0) re-

Haberleşme Adresi: Dr. Ziya AKÇETİN, Klinik und Poliklinik für Urologie der Martin - Luther - Universität Madgeburger Str. 18. 06097 Halle.

zeksiyon sahasının kenar ve dip biyopsileri ile histolojik olarak belirlendi. "Bladder mapping" ile de randomize biyopsiler sounçu carcinoma in situ bulgusu arandı. Klinik evreleme riegrafi, kemik sintigrafisi ve abdominal bilgisayarlı tomografi ile tamamlandı.

Işın tedavisi TUR'dan 4-6 hafta sonra 10 Me-gavolt- Lineer hızlandırıcı fotonlar ile 4 alan tekniğinde, individüel belirlenmiş alanlarda 1.8 Gy'lik fraksiyon dozu ile 6 hafta boyunca, haftada 5 gün uygulandı. Toplam doz 56 Gy'den az idi.

1985'den itibaren hastalara radyoterapi ile simültane olarak Cisplatin (25 mg/m<sup>2</sup>) ve 1989'dan itibaren Carboplatin (70 mg/m<sup>2</sup>) 1. ve 6. haftada günlük ışın tedavisinden hemen önce ve sonra 5'er gün i.v. verildi. Radyoterapinin bitmesinden 6 hafta sonra hastalarda yeni bir TUR ile tedaviye yanıt belirlendi. Yüzeysel lokal nükslü veya yüzeysel rest tümörü tedaviye yanıt belirlendi. Yüzeysel lokal nükslü veya yüzeysel rest tümörü olan hastalar rezeksiyon ve sonrası topik kemoterapi ile, hala kası infiltre eden tümürlü hastalar ise sistektomi ile tedavi edildiler. Tedaviye tam yanıt vermiş hastalar (TY) üç ayda bir sistoskopi yapılmak üzere izlemeye alındılar.

31.12.1992 tarihine kadar bütün hastalar izlendi. Ortalama izleme süresi 69 aydı. Sağkalım oranları Kaplan-Meier'e göre belirlendi. Farklılıkların anlamlığı Log-Rank testi ile ölçüldü. Aynı yaş grubu için bu hastalık olmasaydı beklenen sağkalım olan düzeltilmiş 5 yıllık sağkalım oranı (d-5-YS) gözlenen sağkalım oranınının, Federal Almanya Cumhuriyeti İstatistik Yıllığının aynı yaş ve cinsiyettekiler için gösterdiği sağkalım oranına bölünerek elde edildi.

## SONUÇLAR

Tam yanıt oranı bütün hastalar için % 71 (n108) idi. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı (5-YS) %65, yaş grubu düzeltilmesi yapıldığında (d-5-YS) %82 idi. Tedaviye yanıt vermeyen 44 hastada 5-YS %21, d-5-YS % 27 idi.

Tam remisyonlu bu 108 hastanın % 49'unda (n=53) çoğunluğu iki sene olmak üzere lokal nüksler

görüldü. Bunların yarısı TUR ve instilasyon tedavisi ile kontrol altına alınabilen yüzeysel tümörlerdi. Kalanlar ise sistektomiye gerektirecek kasa invaze tümörlerdi. 5-YS oranı bütün hastalarda %52, D-5-YS oranı % 67 idi. Evrelere göre 5-YS ve (d-5-YS) oranları şöyle idi: T1 % 59 (%76), T2 %65 (% 78), T3 %50 (%64), T3a %60(%70), T3b %45(%58), T4 %20 (%27).

Grade, mesane duvarı lenf damarları tümör tutulumu (L0= tutulum yok, L1: Yüzeysel lenf damarı tutulumu, L2: Derin lenf damarı tutulumu), ilk TUR kapsamında rezidüel tümör kalıp kalmaması (R0: rezidüel tümör yok, R1: mikroskopik rezidüel tümör, R2: Makroskopik rezidüel tümör) ile sağkalım oranları arasındaki ilişki Tablo 1'de gösterilmiştir. Ca in situ radyoterapi öncesi son TUR'da olguların yaklaşık % 15'inde görüldü. Bu Ca in situ bulgularını ~%25'i radyoterapi / radyokemoterapi ye yanıt vermedi. Tümöre tam yanıt alınan, ancak hala Ca in situ tespit edilen hasta oranı % 2 idi. 40 hastada radyoterapi ve radyokemoterapiye rağmen sistektomi gerçekleştirilmek zorunda kalınmıştır. Bu grupta 5-YS oranı % 34 idi. Sunduğumuz tedaviye bağlı ölüm veya ağır komplikasyon hiç bir hastada görülmedi. Tedavi gerektirecek ağırlıkta radyasyona bağlı mesane kapasitesinde azalma yalnız iki hastada görüldü. Tipik radyasyon yan etkileri (ürosistit ve enterit) hemen hemen her hastada geçici olarak görüldü. Kemoterapi hastaların tamamına yakınında geçici kemik iliği depresyonuna sebep oldu. Böbrek fonksiyonlarında kalıcı bir bozukluk görülmedi.

Tablo 1. Sağkalım ile grading, mesane duvarı lenfatik tutulumu ve rest tümör arasındaki ilişki. (a.d.: anlamlı değil)

	n	5-YS (%)	d-5-YS (%)	
G1	9	89	100	
G2	70	46	60	
G3	73	51	64	
L0	48	62	79	
L1	40	51	66	a.d.
L2	49	41	52	
R0	23	85	100	
R1	60	59	75	p<0.01
R2	69	37	47	

## TARTIŞMA

Organ koruyucu küratif amaçlı radyoterapi, mesane tümörünün tedavisinde etkinliğini kanıtlamış bir yöntemdir (1,2,3,4,5,6,7), ancak uzun dönem sağkalım oranları radikal sistektomiye oranla % 15 daha az gözükmektedir (8).

Bu karşılaştırma yapılırken radikal sistektomi yapılamayacak durumdaki yaşlı ve ağır hastaların ve radyoterapiye yanıt vermemiş ve buna rağmen salvage sistektomi ve gerçekleştirilmemiş hastaların da radyoterapi serilerine dahil edildiği göz ardı edilmemelidir.

Bizim serimizde ilk TUR da ne kadar başarılı olunursa, 5-YS oranlarının da radyoterapi/radyokemoterapi sonrası o oranda başarılı olduğu görülmektedir. Bu diğer serilerde de görülen bir bulgudur (9,10). Urotel karsinomu ışına duyarlı olduğu gibi Cisplatin, Carboplatin, Adriamycin, Vinblastin, 5-Fluorouracil ve Methotrexat'a da duyarlıdır. Bu iki tedavi yönteminin kombinasyonunu bir yandan toplam radyasyon miktarını 56 Gy'in (hatta giderek yaklaşık 50.4 Gy) altına çekmekte ve böylelikle kontrakte mesane oluşmasını engellemekte, öte yandan TU radyasyon tedavisiyle kontrol altına alınmış olan kanserin yanı sıra, mevcut ama farkedilmemiş mikrometastazların da simültane kemoterapi yoluyla tedavi edilmesi umulmaktadır. Toplam sağkalım süresinin simültane radyokemoterapi yoluyla artıp artmadığını kanıtlayabilecek veriye sahip değiliz. Coppin ve arkadaşları (11) iki yıllık bir gözlem sonrası radyasyon ve cisplatin kombinasyonunun yalnız radyasyona oranla daha yüksek bir lokal remisyon oranı ve sağkalım oranı sağladığını göstermişlerdir. Bizim olgularımızda da kombinasyon tedavisi (%75) yalnız radyasyona (%63) oranla daha yüksek bir remisyon oranı göstermiştir. Ancak sağkalım açısından bir farklılık görülmemiştir. Bu açıdan sistemik tedavinin daha efektif bir hale getirilebilmesi için yeni arayışlara gerek vardır. Sağkalım oranları (5-YS ve D,5-YS) radyokemoterapiye tam yanıt alınması halinde (TY) %65 ve %82 ile oldukça yüksektir. TY bizim hastalarımızda T-klasifikasyonu ile korelasyon göstermekte (Tablo 2), grading ile korelasyon göstermemektedir.

Tablo 2. Tedaviye tam yanıt ile T klasifikasyonu arasındaki ilişki.

	T2	T3	T4	
T.Y. (%)		85	71	20
P.T. (%)		15	29	80

T.Y.: Tam Yanıt, P.T.: Persistan tümör

Evre T1'de görülen beklediğimiz oranda kötü sonuçları bu grup hastanın efektif bir tedaviye geç yöneltmesinden kaynaklanan negatif seleksiyona bağlıyoruz. Bu tür negatif bir seleksiyon Stöckle ve arkadaşlarınınca da pT1 tümörleri için başka bir seride gösterilmiştir (12). Mesane duvarı lenf damarlarındaki tutulum 5-YS oranları ile anlamlı bir korelasyon göstermese de tutulum derin damarlara yayıldıkça sağkalım oranı kötüleşmektedir.

Radyoterapi / radyokemoterapi sonrası bu tedavi konseptinde Ca in situ bulgusu ancak aynı zamanda tümöre tam yanıt alınmış ise üzerinde durulması gereken bir bulgudur ki, bu oran % 2 ile çok düşüktür. Bu hastalar yüzeysel rest tümürlü hastalar gibi BCG veya topik kemoterapi ile kontrol altına alındılar.

Tedavi konseptimizin en önemli gerekçesi hastanın tümörsüz, kendi mesanesini koruyabilmesidir. 5 seneden fazla yaşayan hastaların % 83'ü kendi mesaneleriyle, sorunsuz olarak yaşamlarını sürdürmektedir.

## SONUÇ

Sonuçlarımız, kası infiltre eden mesane tümörünün (üretel karsinomu) tedavisinde simültane radyokemoterapini sistektomi (13, 14) ile en azından eş değerde olduğunu göstermektedir. Radikal sistektomi bizim görüşümüze göre ürotel kökenli olmayan mesane tümörleri, radyokemoterapi sonrası invaziv lokal nüsler ve radyoterapiye yanıt vermemiş hastalar için (salvage sistektomi) (1,15) saklı kalmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Blandy JP, England H, Evans S, Hope-Stone, H. et al: T3 bladder cancer- the care for salvage cystectomy Brit J Urol , 1980; 52: 560.
2. Bloom, H, Hendry WF,Wallace Dm, Skedtk, R: Treatment of T3 bladder cancer: controlled trial of pre-operative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. Brit J Urol 1982; 54: 136.
3. Gospodarowicz, MK, Hawkins MV, Rawlings G, Connoly J et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. J Urol 1989; 142: 1448.
4. Miller L, Johnson D: Megavoltage irradiation for bladder cancer. Cancer 1973; 10: 771.
5. Xuilty, PM- Duncan, W. Primary radical radiotherapy for T3 transitional cell cancer of the bladder: an analysis o survival and contral. Int J Radiol Oncol Biol Phys, 1986; 12: 853.
6. Rebicshung JC, Vannetzel J, Fournier, : Cyclic concomitant chemoradiotrehapy for invasive bladder cancer: phase 2 study with organ preservation. Proc. Am Soc Clin Oncol 1992; 11: 208, 1992.
7. Smaaland R, Aksilen RA, Tonder B et all. Radical radiation therapy of invasive and locally advanced bladder carcinoma in elderly patients. Brit J Urol 1991; 67: 61.
8. Dunst J, Sauer R, Schrott, KM, Kühn R et al.: Organ sparing treatment of advanced bladder cancer : a 10 year experience. Int. J Radiol Oncol Biol Phys, 1994; 30: 266.
9. Zietman AI, Shipler WU, Kaufman DS: The combination of cisplatin based chemotherapy and radiation with treatment of muscle invading transitional cell cancer of the bladder. Int J Radiol Oncol Biol Phys, 1993; 27: 161.
10. Shipley WU, Prout GR, Kaufmann D. THE importance of initial transurethral surgery and other significant prognostic factors for improved survival with full-dose irradiation. Cancer 1987; 60:514.
11. Coppin C, Cospodarowicz, M. Dixn P. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or radical radiation. Proc Am Soc Clin Oncol 1992; 11: 198.
12. Stöckle M, ALken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hohenfellner R. Radikale Zystektomie - oft zu spät? Aktuelle Urol. 1986; 17: 234.
13. Montie JR, Reed RR, Hodges CV. Radical cystectomy for bladder cancer. J Urol 1978; 119: 216.
14. Swanson DA, V. Eschenbach AC, Bracken R.B., Johnson DE: Salvage cystectomy for bladder carcinoma. Cancer 1981; 47: 2275.