

# Radyoterapi Uygulanan Evre 2 (T2a-bN0M0) Mesane Kanserli Olgularımızdaki Tedavi Sonuçlarımız

Yeşim ELGİN, Bülent KÜÇÜKPLAKÇI, Ergun SANRI, Aytül ÖZGEN,  
Cem MISIRLIOĞLU, Taciser DEMİRKASIMOĞLU, V. Işıl UĞUR,  
Tijen YÖRÜKOĞLU, Ş.Pınar KARA, Nadi ÖZDAMAR

Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ANKARA

## ÖZET

Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne Ocak 2000 – Aralık 2004 tarihleri arasında başvuran 64 Evre 2 mesane kanserli hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Atmışdört hastanın 55' i erkek, 9'u kadın, medyan yaş 66 idi. Patoloji; 61 hastada (%95.3) transizyonel hücreli karsinomdu. Hastaların yarısından fazlası grade 3-4'dü. Cerrahi olarak; 50 (%78) hastaya transüretral rezeksiyon, 10'una açık tümör rezeksiyonu, 2'sine parsiyel ya da total sistektomi, 2'sine medikal nedenlerle punch biyopsi yapılmıştı. Radyoterapi öncesi 12 hastaya değişik kür ve sayılarda kemoterapi uygulanmıştı. Sağkalım analizi yapılırken toplam 43 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 36'sı küratif amaçla, 7'si nüks nedeniyle radyoterapi almıştı. Sağkalım analizinde 1, 2, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %72, %53, %49, %38 medyan sağkalım ise 43 ay bulundu. Yaş, cinsiyet, patoloji, grade, tümör yerleşimi, tümör boyutu, cerrahi, KT alma durumunun değerlendirildiği prognostik faktör analizinde hiçbirisi sağkalımı anlamlı olarak etkilemedi. Hastaların halen 18'i (%42) yaşamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** İnvaziv mesane kanseri, Radyoterapi, Kemoterapi

## ABSTRACT

### Radiotherapy Results of Stage T2(T2a-bN0M0) Bladder Carcinoma

A total of 64 stage T2 patients with bladder carcinoma who admitted to our clinic between January 2000 and December 2004, were analysed retrospectively. Median age was 66 years, 55 of patients were male and 9 were female. Histopathology was found transitional cell carcinoma in 61 (95.3%) patients and more than half of patients have high grade histopathology. Transurethral resection was the choice of surgery in 50 (78%) patients and open tumor resection in 10 patients, partial or total cystectomy in 2 and punch biopsy in 2 patients. Before radiotherapy, 12 cases were treated with various chemotherapy protocols. In survival analysis, 43 patients were assessed. Radiotherapy was applied in 36 patients with curative intent, in 7 patients with palliative intent because of progressive disease. The overall 1, 2, 3 and 5 year survival rates were 72%, 53%, 49% and 38% respectively. Median survival was 43 months. The prognostic value of patient and tumor related factors, such as age, gender, pathology, grade, tumor size, tumor location, type of surgery, chemotherapy has been studied and none of them was found statistically significant. Eighteen patients (42%) were still alive at the time of analysis.

**Key Words:** Invasive bladder carcinoma, Radiotherapy, Chemotherapy

## GİRİŞ

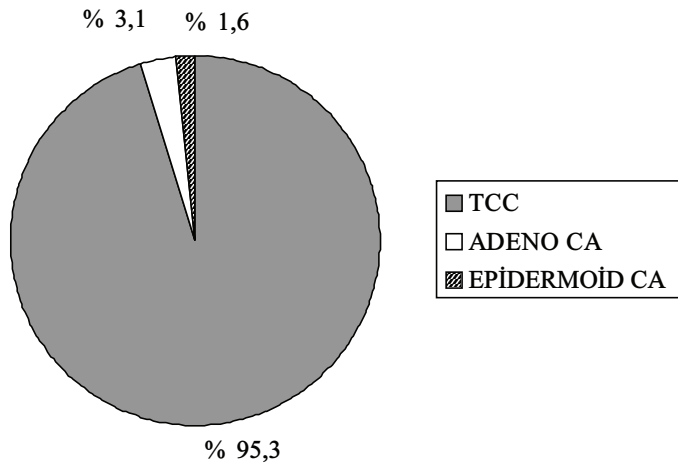
Tanı anında mesane tümörlerinin %75'i süperfisyal, %20'si invaziv, %5'i ise metastatiktir. İnvaziv olanlar (T2,T3,T4), artan tümör boyutu ve ekstrevezikal yapılarla rejyonal lenf nodu metastazı ve sonunda uzak metastaza yol açarken, artan invazyon derinliği ile lokal olarak progrese olmaya eğilimlidirler (1).

Evre 2(T2a-bN0M0) mesane kanseri bazı hastalarda transüretal rezeksiyon (TUR) ile kontrol edilirken büyük tümör, multipl odak, yüksek gradeli hastalarda ve rekürrens varlığında sıklıkla daha agresif tedavilere ihtiyaç duyulur. Parsiyel sistektomi yalnızca seçilmiş hastalarda uygunken, radikal sistektomi standart tedavidir (2). Kas invazyonu olan hastalarda radikal sistektomi sonrası bile %50 rekürrens riski vardır. Radikal sistektomiye preoperatif radyoterapinin (RT) eklenmesi sağkalım avantajı sağlamazken, preoperatif Cisplatin esaslı kombinasyonun kemoterapinin (KT) rezektabilite oranını artırdığı, okült metastatik hastalığı tedavi edebildiği ve iyi tolere edildiği kabul edilir (3). Definitif RT radikal sistektomiye uygun olmayan hastalarda %30 5 yıllık sağkalım oranıyla bir seçenektir (4,5). Bu tedaviye mesane koruyucu yaklaşım olarak Cisplatin eklenmesi lokal kontrolü artırırken genel sağkalım ve uzak metastaza olumlu etkisi gösterilmemiştir (6). Bu çalışmada kliniğimizde tedavi ettiğimiz evre 2 mesane kanserli olguların bu nedenle retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

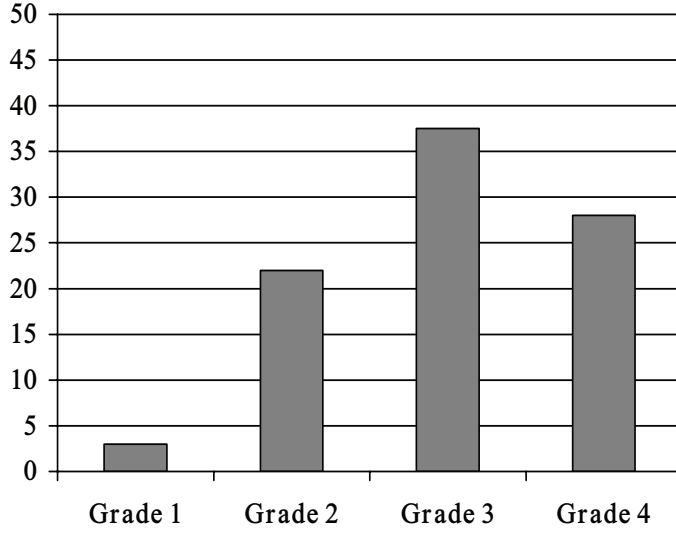
## HASTALAR VE YÖNTEM

Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne Ocak 2000 – Aralık 2004 tarihleri arasında başvuran 64 Evre 2 mesane kanserli hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Dosya kayıtlarından hasta ya da yakınlarına ulaşılarak son durumları hakkında bilgi edinildi. Hiçbir hastada son durum radyolojik olarak ya da sistoskopi ile teyid edilmedi. Verilerin incelenmesi için SPSS 11.5 istatistik paket programı kullanıldı. Sağkalım değerlendirmesi Kaplan-Meier yöntemi ile prognostik faktör incelenmesi ise Log-Rank testi ile yapıldı.

64 hastanın yaş dağılımı 39-80 arasında; medyan yaş 66 idi. 55'i erkek, 9'u kadın ve erkek/kadın oranı 6,1/1 idi. Patoloji; 61 hastada (%95,3) transizyonel hücreli karsinom (TCC), 2 hastada adeno, 1 hastada epidermoid karsinomdu (Şekil 1). İki hasta (%3) grade 1, 14 hasta (%22) grade 2, 24 hasta (%37,5) grade 3, 18 hasta (%28) grade 4'dü (Şekil 2). Altı hastada grade ile ilgili bilgiye ulaşılamadı. Tümör yerleşimi; 26 (%40,6) sağ, 15 (%23,4) sol, 6 (%9,4) ön, 6 (%9,4) arka duvarda, 5 hastada (%7,8) tabandaydı. Üç hastada tüm duvar diffüz olarak tutulmuştu. Üçünde tümör yeriyle ilgili bilgiye ulaşılamadı. Tümör boyutu; 22 hastada (%34,4) 4 cm'nin altı, 29 hastada (%45,3) 4 cm ve üstüydü. Onüçünde boyutla ilgili bilgiye ulaşılamadı. Cerrahi olarak; 50 (%78) hastaya TUR, 10'una (%15,6) açık tümör rezeksiyonu, 2'sine parsiyel ya da total sistektomi, 2'sine medikal nedenlerle punch biyopsi yapılmıştı. Transüretal rezeksiyon yapılan hasta-



Şekil 1. Hastaların patolojilerine göre dağılımı



**Şekil 2.** Hastaların gradelerine göre dağılımı

lara 1-5 arasında ortalama 1.4 kez TUR uygulanmıştı. Postoperatif RT uygulanan hastalarda cerrahi-RT arasındaki süre 1-6 ay arasında olup ortalama 3 aydı.

Sekiz hastada obstrüktif üropati mevcuttu ancak bunların 2'si önceden kronik böbrek yetmezliği olan hastalardı.

Radyoterapi öncesi 12 hastaya değişik kür ve sayılarda KT yapılmıştı. Buna göre 7 hastaya (%10,9) intravezikal BCG, 3 hastaya MVEC (Methotrexate, Vinblastine, Epirubicin, Cisplatin), 1 hastaya MCV(Methotrexate, Cisplatin, Vinblastine), 1 hastaya Mit C/BCG (Mitomycin-C ve BCG) protokolleri uygulanmıştı.

## BULGULAR

Sağkalım analizi yapılırken 6 hasta tedaviyi çeşitli nedenlerle terkettiği, 15 hastaya ise ulaşılamadığı için değerlendirme dışı bırakıldı. Toplam 43 hasta değerlendirildi. Değerlendirmede tedaviye yanıt özellikleri incelenmezken, yalnızca genel sağkalım oranı dikkate alındı. Bu hastaların 36'sı küratif amaçla, 7'si nüks nedeniyle RT almıştı. Nüks nedeniyle tedavi edilen hastaların hiçbiri daha önce RT almamıştı. Radyoterapi alanları; 39 hastada pelvis+mesaneden, 4 hastada pelvisten oluşmaktaydı. Doz; 30 hastada 64-66Gy, 9 hastada 60-62Gy, 1 hastada 50Gy, 3 hastada 30-36Gy şeklindeydi. Cihaz; 39 hastada lineer-akseleratör cihazı, 4 hastada Co-60'tu. Radyoterapi; pelvis+mesaneye verilenler

için önce pelvise ön-arka karşılıklı alanlardan 2 Gy/gün'den 46Gy daha sonra mesaneye ön ve iki yan wedge'li alanlardan 14-20 Gy (toplam 60-66 Gy), palyatif amaçla tedavi edilenlerde ise pelvise ön-arka alanlardan 3 Gy/gün'den 30-36 Gy şeklinde uygulandı. Hastaların çoğunluğunun ileri yaşta ve performansının düşük olması sebebiyle hiçbir hastaya eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanmadı.

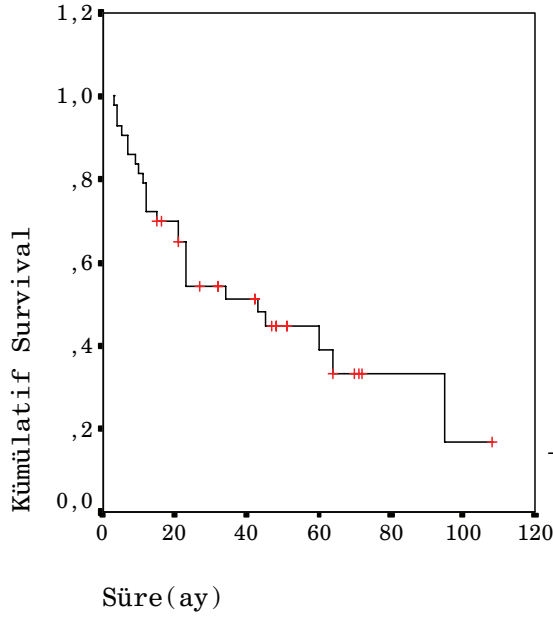
Sağkalım analizinde 1,2,3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %72, %53, %49, %38 medyan sağkalım ise 43 ay bulundu (Şekil 3).

Yaş, cinsiyet, patoloji, grade, tümör yerleşimi, tümör boyutu, cerrahi, KT alma durumunun değerlendirildiği prognostik faktör analizinde hiçbiri sağkalımı anlamlı olarak etkilemedi. Hastaların halen 18'i (%42) yaşamaktadır.

## TARTIŞMA

Evre 2 (invaziv) mesane kanseri tedavisinde kabul edilen yaklaşım, mesane koruyucu cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiden oluşan kombine tedavi modalitesidir ve sistektomiye alternatiftir. Yalnız başlangıçta mesane koruyucu amaçla yapılan TUR'un mümkün olduğunca radikal olması tavsiye edilir (7). Ayrıca, bu mesane koruyucu yaklaşımın bir sonucu; yeni bir mesane kanseri gelişim riskinin devamı ve buna ilaveten rekürrens ihtimalidir (8).

Randomize çalışmalar eşzamanlı Cisplatin+RT veya neoadjuvan Cisplatin esaslı kombine KT ve bunu izleyen RT 'nin literatür tarafından en iyi destek-



Şekil 3. Genel sağkalım eğrisi

lenen iki yaklaşım olduğunu göstermiştir (9). Üri-ner diversiyonla birlikte sistektomi, yanıtız hastalarda ve kas invazyonu ile birlikte olan rekürrenslerde halen gereklidir (10). Bizim hasta grubumuzda hiçbir hastaya eşzamanlı KT uygulanmamış, %78 hastaya mesane koruyucu amaçla TUR sonrası RT yapılmıştır.

RTOG 95-06 Faz I-II çalışmasında hidronefrozu olmayan evre T2-4aNxM0 34 hastaya komplet TUR sonrası yüksek doz hipofraksiyone RT (pelvise 24 Gy, mesaneye 44 Gy) ile eşzamanlı Cisplatin+5-FU verilmiş ve komplet cevap oranı %67, 3 yıllık genel sağkalım %83, orta derecede hematolojik toksisite bulunmuştur (11).

RTOG 97-06 Faz I-II çalışmasında %66'sı T2 tümör olan evre T2-4a NOM0 52 hastaya agresif TUR sonrası konkomitan boost şeklinde günde 2 kez akselere RT (pelvise 45.6 Gy, mesaneye 64.8 Gy) ile eşzamanlı Cisplatin ardından 3 kür MCV verilmiş ve komplet cevap oranı %75 ve 3 yıllık genel sağkalım %61 bulunmuştur. Sonuçlar önceki mesane koruyucu yaklaşımlarla benzerdir, ancak adjuvan MCV KT'si birçok hasta tarafından zor tolere edilmiştir (12).

Başka bir çalışmada invaziv T2 mesane kanserinde değişik fraksiyone RT şemaları + kombine KT'nin

etkinliği araştırılmış ve hiperfraksiyone akselere rejimlerin konvansiyonel RT'ye orta derecede üstünlüğü bulunmuştur. Özellikle Gemcitabine ve Taxanlar gibi yeni kemoteröpatik ajanların uygulanabilir olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada mesane koruyucu yaklaşımlar için hastaların sahip olması gereken kriterler; erken evre hastalık, unifokal tümör, komplet TUR, üreteral obstrüksiyon yokluğu şeklinde özetlenmiştir (13).

Vakaların yarısı T2 tümör olan, medikal durumu kötü veya cerrahiye uygun olmayan 459 hastayı kapsayan bir çalışmada hastalar bizim hasta grubumuzda olduğu gibi sadece RT ile tedavi edilmişler ve 5 yıllık genel sağkalım %36 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hastalar standart fraksiyonasyon, doz ve teknikle sadece RT ile tedavi edilmişler ve 5 yıllık genel sağkalım literatürle uyumlu olarak %38 saptanmıştır. Ancak hiçbir hastada son durum radyolojik olarak ya da sistoskopi ile teyid edilmemiştir. Aynı çalışmada yaş, T evresi ve tümör dozu prognostik faktör olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuçta belli hasta grubunda yalnız başına RT ile alınan sonuçlar, kemoradyoterapiden oluşan modern mesane koruyucu programlarla kıyaslanabilir şekildedir (14).

Sonuçlarımızın radikal sistektomi ile benzer olmasının hastaların %18'inin neoadjuvan KT almış olması ve 10 tanesine açık tümör rezeksiyonu, 2 tanesine radikal ya da parsiyel sistektomi yapılmış olması ayrıca RT öncesi yapılan TUR'nun mümkün olduğunca komplet yapılmasıyla ilgili olabileceği düşüncesindeyiz.

Yine radikal RT alan bir grupta 3 ve 5 yıllık genel sağkalım %31 ve %21 oranında ve bizim değerlerimizin altındadır. Performans status, T evresi, komplet TUR, hidronefroz ve serum kreatinin düzeyi bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır (15).

Prognostik faktörlerle ilgili bir diğer çalışmada ise performans status; hastalık yaygınlığını, tedavinin uzunluğunu ve tedavi tipini en çok etkilerken, obstrüktif üropati; T evresine göre hastalığın lokal yayılımının iyi bir belirleyicisi ayrıca grade; konservatif yaklaşımla tedavi edilen hastalarda tümör biyolojisini gösteren önemli bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (16). Bizim çalışmamızda ise yaş, cinsiyet, patoloji, grade, tümör yerleşimi, tümör boyutu, cerrahi, KT alma durumunun değerlendirildiği prognostik faktör analizinde hiçbirinin sağkalımı anlamlı olarak etkilemediği görüldü.

## SONUÇ

Yalnız başına RT uyguladığımız çoğunluğu yüksek grade'li ve büyük tümörlü hastalardan oluşan evre 2 hasta grubumuzdaki sağkalım değerlerimiz literatürle uyumludur. Bu hasta grubunda mesane koruyucu yaklaşımlarla birlikte eşzamanlı Cisplatin esaslı KT+RT esas olsa da henüz mesane koruyucu kemoradyoterapi ile radikal sistektomiye direkt olarak karşılaştıran randomize çalışmalar olmadığından tedavi seçiminin hastanın medikal durumu ve tedavi yan etkileri gözönüne alınarak yapılması gerektiğini söyleyebiliriz.

### KAYNAKLAR

1. Petrovich Z, Stein JP, Jozsef G, Formenti SC. Bladder. Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004:1664-65.
2. Olsson CA: Management of invasive carcinoma of the bladder. In: deKernion JB, Paulson DF, eds. Genitourinary Cancer Management. Philadelphia, Pa:Lea and Febiger, 1987:59-94.
3. Smith JA, Crawford ED, Blumenstein B, et al. A randomized prospective trial of preoperative irradiation plus radical cystectomy versus surgery alone for transitional cell carcinoma of the bladder: a Southwest Oncology Group study. J Urol 139: 266A, 1988.
4. Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. J Urol 142:1448-53; discussion 1453-4, 1989.
5. Jahnsen S, Pederson J, Westman G. Bladder carcinoma a 20 year review of radical irradiation therapy. Radiother Oncol 22: 111-7, 1991.
6. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 14: 2901-7, 1996.
7. Dunst J, Diestelhorst A, Kuhn R, et al. Organ sparing treatment in muscle invasive bladder cancer. Strahlenther Onkol 181:632-7, 2005.
8. Petrovich Z, Jozsef G, Brady LW. Radiotherapy for carcinoma of the bladder: a review. Am J Clin Oncol 24:1-9, 2001.
9. Ennis RD. Combined chemotherapy and external beam radiotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder. Curr Oncol Rep 6:230-6, 2004.
10. Brod JL, Kuhn R, Schafhauser W, Schrott KM. Radiochemotherapy in locally invasive non-metastatic carcinoma of the bladder. Adv Exp Med Biol 539(PtA):143-53, 2003.
11. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06 :Phase I-II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent Cisplatin and 5-Fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. Oncologist 5:471-76, 2000.
12. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: Initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with Cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57: 665-72, 2003.
13. Rödel C. Current status of radiation therapy and combined modality treatment for bladder cancer. Strahlenther Onkol 180:701-9, 2004.
14. Tonoli S, Bertoni F, De Stefani A, et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. Clin Oncol (R Coll Radiol) 18: 52-9, 2006.
15. Fokdal L, Hoyer M, von der Maase H. Treatment outcome and prognostic variables for local control and survival in patients receiving radical radiotherapy for urinary bladder cancer. Acta Oncol 43:749-57, 2004.
16. Matos T, Cufer T, Cervek J, Bornstnar S, Kragel B, Zumer-Pregeli M. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma treated by combined modality protocol (organ-sparing approach). Int J Radiat Oncol Biol Phys 46: 403-9, 2000.

### Yazıma Adresi

Dr. Yeşim Elgin  
Ankara Onkoloji Hastanesi  
Radyasyon Onkolojisi Kliniği  
Demetevler  
ANKARA  
  
Tel: (0.312) 336 09 09 / 1046  
e-posta: yes.elgin@hotmail.com

