

Treatment outcomes of primary radiotherapy / chemoradiotherapy for locally advanced bladder cancer

Lokal ileri mesane kanserinde primer radyoterapi / kemoradyoterapi sonuçlarımız

Gonca İnan¹, Suheyla Aytac Arslan¹, İpek Pınar Aral², Yılmaz Tezcan¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Elazığ, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.04.2019 Dergiye Kabul Tarihi:11.12.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.60783

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kliniğimizde primer radyoterapi -kemoradyoterapi uygulanan kasa invaze mesane kanserli hastaların akut toksisite ve sağkalım sonuçlarını değerlendirmek hedeflenmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde 2009-2017 yılları arasında primer küratif tedavi hedeflenerek RT-KRT verilen lokal ileri mesane kanseri 39 hastasının tedavi sonuçları ve akut toksisite bilgileri değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Medyan 23 aylık takipte genel sağkalım % 32, hastalısız sağkalım %28 olarak hesaplanmıştır. Hastalarda grad 3 toksisite 3 hastada izlenmiş, bunlardan 1 i genitoüriner toksisite 2 si ise gastrointestinal toksiste şeklinde görülmüştür. Tüm hastalar planlanan tedavi şemasını tamamlamıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çeşitli nedenlerle cerrahi tedavi uygulanmayan bu dezavantajlı grupta KRT sonuçları cerrahi ile elde edilen sonuçlara ulaşmamaktadır; bununla birlikte bu hasta grubunda optimal tedavi şeması için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mesane Kanseri, Radyoterapi, Kemoradyoterapi

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study was to evaluate the acute toxicity and survival outcomes of patients with bladder carcinoma who underwent primary radiotherapy - chemoradiotherapy.

METHODS: The treatment results and acute toxicity of 39 patients with local advanced bladder cancer treated with RT-CRT were evaluated in the Radiation Oncology Clinic of Ankara Atatürk Training and Research Hospital between 2009-2017.

RESULTS: Overall survival was 32% and disease-free survival was 28% at median 23-month follow-up. Grade 3 toxicity was observed in 3 patients, one of them was genitourinary toxicity and 2 was gastrointestinal toxicity. All patients completed the planned treatment scheme.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In this disadvantaged group, which did not undergo surgical treatment for various reasons, CRT results could not reach the results obtained by surgery; however, randomized controlled trials are needed for the optimal treatment scheme in this patient group.

Keywords: Bladder Cancer, Radiotherapy, Chemoradiotherapy

GİRİŞ

Mesane kanseri erkeklerde 4. kadınlarda ise 9. sıklıkta izlenen ve kansere bağlı ölüm nedenleri sıralamasında 13. sırayı alan kanser türüdür (1). Hasta grubunu genellikle yaşlı popülasyon oluşturmaktadır.

Kasa invaze mesane kanserinde (KİMK) çoğu merkezde kabul gören standart

tedavi sağladığı %60 civarı 5 yıllık sağ kalım oranları ile radikal sistektomidir (RC) (2). Kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle invaze mesane kanserine yaklaşımda kılavuzlar arasında birebir uyum yoktur. RC standart tedavi olmakla birlikte; hastaya bağlı faktörler, tedavi veren merkez deneyimi, hastanın tedavi tercihi ve son yıllarda yayınlanan veriler

nedeniyle primer tedavi amaçlı kemoradyoterapiye (KRT) eğilimde artış izlenmektedir (3) ve bazı kılavuzlarda uygun hasta grubunda alternatif tedavi şeması olarak yer almaktadır.

KRT sonuçları daha çok mesane koruyucu yaklaşım (MKY)'ın parçası olarak değerlendirilmiş, farklı KT ajanları ve RT şemaları uygulanmıştır (7,8). Burada önemli olan nokta, hastaların tedavi planında salvaj sistektominin yer almasıdır. Salvaj sistektominin tedavi şemasına eklenemediği hasta grubunda KRT'yi değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır (9,10).

Çalışmamızda invaziv mesane kanseri nedeniyle tedavi alan ancak tedavi şemasına çeşitli nedenlerden (inoperabl hastalık, medikal inoperabl hasta ya da hastanın sistektomi istememesi) dolayı cerrahinin eklenemediği hasta grubunda uygulanan kürtaif amaçlı RT-KRT sonuçlarımızı retrospektif olarak değerlendirdik.

MATERYAL-METOD

Bu çalışmada Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde 2009-2017 yılları arasında primer küratif tedavi hedeflenerek RT-KRT verilen 39 KİMK hastasının tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye alınan hastaların tedavi planlarında; inoperabl hastalık-medikal inoperabl hasta ya da hastanın cerrahi tedaviyi kabul etmemesine bağlı olarak cerrahi tedaviye yer verilmemiştir. Hastalık evresi, tedavi bilgileri, akut toksisite kayıtları, yanıt değerlendirme ve radyoterapi planlarına ait teknik ve dozimetrik bilgiler, kliniğe ait teknik dosyalardan ve hastalar ile yapılan görüşmelerle elde edilmiştir. Akut toksisite değerlendirmesinde Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 4 (CTCAE.4)'ten faydalanılmıştır.

İstatistiksel verileri elde etmek için SPSS v.20 programı kullanılmış, sağkalım analizleri için Kaplan-Meier testi

kullanılmıştır. Genel sağkalım hesaplamalarında süre olarak RT nin ilk günü ile ölüm zamanı ya da son kontrol zamanı arasında geçen süre hesaba katılmıştır. Lokorejyonel hastaliksız sağkalım hesaplamada ise radyoterapi alanı içinde gelişen nükse kadar geçen zaman değerlendirilmiş, hastaliksız sağkalımdan nüks yerine bakılmaksızın nükse kadar geçen zaman değerlendirmeye alınmıştır.

BULGULAR

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde 2009-2017 yılları arasında küratif amaçlı RT-KRT alan 39 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yalnızca 1 tanesi kadındır. Medyan yaş 72 (56-85)'dir. Evreleme AJCC 7th ile yapılmıştır.

Hastaların 15 (%38,5) 'inde ilk tanısında hastalığın kasa invaziv hastalık olmadığı takiplerde invaziv hastalık geliştiği ve bu nedenle kemoradyoterapi tedavisi konulduğu tespit edilmiştir. Kalan 24 hastanın yapılan ilk TUR-BT sinde KİMK saptanmıştır. Hastaların patolojik değerlendirmesinde büyük çoğunluğun invaziv ürotelial karsinom olduğu (36 hasta, % 92,3) ve bunların da tamamına yakınının grad 3 histolojide olduğu izlenmiştir. Tedavi öncesi alınan bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde 16 (%41) hastada pelvik yerleşimli metastatik lenf nodu raporlanmıştır.

Hastalar cerrahi tedaviye alınmama nedenlerine göre gruplandırıldığında, 23 hastada neden olarak hastanın medikal inoperabl hasta olması, 11 hastanın kesinlikle cerrahi tedavi düşünmemesi ve 5 hastada da hastalığın inoperabl hastalık olarak değerlendirilmesi nedeniyle cerrahi tedavi uygulanamadığı görülmüştür. Tedavi modalitesi olarak 6 hastaya yalnızca radyoterapi, 33 hastaya ise kemoradyoterapi uygulanmıştır. Kemoradyoterapi bütün hastalarda eş zamanlı haftalık gemsitabin (75 mg /m²/ hafta) olarak uygulanmış, bununla birlikte bir hastada yalnızca bir kür eş zamanlı kemoterapi uygulanabilmiştir. Eş zamanlı KT

verilmeyen 5 hastaya hasta performansı nedeniyle KT uygulanmamış bir hasta ise kendi isteğiyle KT almamıştır.

RT-KRT öncesi 14 hastaya indüksiyon kemoterapisi verilmiştir. Kemoterapi şemalarını gemsitabin-cisplatin ya da gemsitabinkarboplatin oluşturmaktadır. Medyan uygulanan indüksiyon KT kür sayısı 6 (3-6) dır.

Radyoterapi plan verileri değerlendirildiğinde 33 hastada radyoterapi alanını mesane ve pelvik lenfatik alan oluşturmaktadır. Lenf nodu tutulumu olan 1 hastada hedef hacim mesane+ pelvik lenfatik alan ve paraaortik lenfatik alan olarak belirlenirken, kalan hastalarda yalnızca mesane hedef hacim olarak seçilmiştir. Toplam uygulanan medyan doz 63 Gy (54-67 Gy)dir. Medyan fraksiyon dozu 1,8 Gy (1,8-2,12 Gy). Teknik olarak 29 hastada konformalradyoterapi, 10 hastada yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) uygulanmıştır. Hastaların akut toksisite değerlendirmeleri genitoüriner ve gastrointestinal olarak iki grupta değerlendirilmiştir. Tedavi sürecinde ve ilk 3 aylık dönemde %83,8 hastada akut toksisite bildirilmiş, yalnızca 1 hastada grad 3 genitoürinertoksiste ve 2 hastada grad 3 gastrointestinal toksiste izlenmiştir. Hasta ve tedaviye bağlı özellikler tablo 1' de özetlenmiştir.

Hastaların tedavi sonrası yanıt değerlendirmelerinde tedavi sonrası 3 ve 6. aylarda istenilen bilgisayarlı tomografi(BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik görüntülemeleri ve sistoskopileri ile yanıt değerlendirmeleri yapılmıştır.

Hasta verileri değerlendirildiğinde 39 hastanın 15'i hayattaydı. Medyan 23 (1,43-75,23) aylık takipte genel sağklaim (GSK) medyan %32,56, hastaliksız sağkalım (HSK) medyan %28,6 olarak hesaplandı. Nüks değerlendirmesinde radyoterapi alanı içinde gelişen nüksler bölgesel nüks, radyoterapi alanı dışındakiler ise uzak nüks olarak gruplandırıldı ve bu sınıflamaya göre nüks değerlendirmesi yapılabilen 35 hastadan 13' ünde nüks hastalık

gelişmiş olduğu tespit edildi. Nükslerin 5 i bölgesel, 8'i ise uzak nüksü.

Neoadjuvant KT seçimi ile hastaların lenf nodu pozitif olma durumu arasında ilişki olup olmadığına bakılmış ve istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,342). Yine neoadjuvankemoterapi uygulanana kolda sağkalım oranları daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı sonuç elde edilememiştir (p=0,245 %17 vs %33) (Şekil 1.A)

Hastalarda lenf nodu tutulumu varlığının GSK ya ve HSK ya etkisi değerlendirildi. Lenf nodu tutulumunun GSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi saptanmıştır(p=0,097) (Şekil 1B). Lenf nodu boyutu 1 cm üzerinde olan hastalarda ise GSK'ın daha kötü olduğu izlendi (p= 0,032, %49 vs %32)(Şekil 2A).

Hastaliksız sağkalımda lenf nodu tutulumunun etkisi istatistiksel olarak gösterilememekle birlikte (p=0,249) tutulu lenf nodu boyutu 1 cm'in üzerinde olan hastalarda hastaliksız sağkalımın daha düşük olduğu tespit edilmiştir (%38 vs %16 p=0,046)(Şekil 2B).

Hastaların ilk tanı TUR-BT lerinde invaze kanser tanısı almış olmalarına göre değerlendirildiğinde, ilk tanı TUR-BT lerinde invaze kanser tanısı almayan takiplerinde gelişen KİMK nedeniyle tedavi alan hastalarda sağkalımın daha iyi olduğu tespit edilmiştir.(p=0,026).

TARTIŞMA

İnvaziv meme kanserinin süregelen standart tedavisi radikal sistektomi ve pelvik lenf nodudisseksiyonu olmakla birlikte, bu tedavi modalitesinde izlenen yüksek morbidite ve yaşa bağlı artan mortalite oranları nedeniyle hastalar ve klinisyenler açısından oldukça zorlayıcı ve yaşam kalitesini etkileyen bir tedavi seçeneğidir. T2 ve T3 olarak değerlendirilen mesane kanserinde yalnızca transuretral rezeksiyon (TUR) ile tam yanıt oranlarının %10-20 lerde kalması (9) radikal sistektomi ve parsiyel sistektomiyi standart tedavi haline getirmiştir. Sistektominin uygulanmadığı vakalarda radyoterapi

uygulanmış, bu vaka serilerinde elde edilen sağkalım sonuçları radikal sistektomide elde edilen sağkalım sonuçlarına ulaşamamıştır, aynı zamanda bu çalışmaların kanıt değerleri de düşüktür. (10, 11, 12).

Çalışmalar daha sonra organ koruma üzerine yönlendirilmiş ve seçilmiş hasta grubunda radyoterapi, kemoterapi ve sonrasında cerrahinin birlikte kullanıldığı mesane koruyucu yaklaşım popülarite kazanmıştır. Coppin ve ark (13) 1996 yılında yayınladıkları çalışmalarında radyoterapiye KT eklenmesinin sağkalımda artış sağladığını göstermesi (5 y %40 vs % 59 p=0,038) ve benzer çalışmalar ışığında RT ye KT eklenmesi gündeme gelmiştir. Son yıllarda yayınlanan BC2001 çalışmasında(14)James ve ark. tarafından360 hasta eşzamanlı 5-FU / Mitomisin / RT ile sadece RT'yerandomize edilmiş, 2 yıllık lokalnüksüz hastaliksız sağkalım %67 vs % 84 bulunmuş, GSK açısından istatistiksel anlamlılık kazanmamakla birlikte KT kolunda GSK daha iyi izlenmiştir (5 y GSK %35vs %48, p=0,16). Bu çalışmada bölgesel kontrol artışla birlikte grad 3-4 yan etkilerde de artış olmuştur. KT ile sağlanan faydanın çalışmalarda gösterilmesi sonrası birçok çalışma KRT şeklinde düzenlenmiştir ancak uygulanan ajanlar ve tedavi şemaları çalışmalar arasında oldukça farklılık göstermektedir. Yine de bu çalışmalarda sistektomi kurtarıcı tedavi olarak yer almaktadır.

Sistektominin morbidite ve mortalitesi özellikle yaşlı hastalarda daha fazladır (4,15). Öte yandan mesane kanserinin de çoğunlukla komorbiditelerin de daha fazla izlendiği yaşlı popülasyonda izlenmesi sistektominin uygulanamayacağı hasta sayısını arttırmaktadır. Bu nedenlerden ötürü primer olarak başka tedavi modalitesi arayışı öncelikle yaşlı popülasyonda yapılmıştır(15,16,17). Bu çalışmalardan elde edilen veriler de sistektomi çalışmalarından elde edilen verilerle kıyaslandığında umut verici olmuştur.

Biz çalışmamızda yaşa bakmaksızın medikal inoperabilite, inoperabl hastalık ya da

hasta seçimine bağlı cerrahinin tedavi modalitesi olarak uygulanmadığı primer RT/KRT uygulanan hastaların sağkalım ve akut toksisite sonuçlarını derledik. Elde edilen sağkalım sonuçları mesane koruyucu yaklaşım (MKY) ve RC serilerinden oldukça düşüktür (18). Bununla birlikte bu çalışmada yer alan hastaların büyük oranda lenf nodumetastatik ve komorbiditeleri nedeniyle opere edilemeyen hastalar olması ve patolojik incelemede de neredeyse hepsinin yüksek gradlı hastalık olarak izlenmesinin bu sonuçta etkili olduğu düşünülmüştür. Atasoy ve ark (19) yaptığı retrospektif analizde, medikal nedenlerden dolayı opere olamayan 26 hastanın eş zamanlı kemoradyoterapi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada değerlendirilen vakaların hepsi T2-T3 ve lenf nodu metastazı olmayan hastalardır. Genel sağkalım oranları 5 yılda %58,5 bulunmuş, eş zamanlı gemitabin tedavisi yalnızca 3 hastada toksiste nedeniyle kesilmiştir. Tedavi başarısının değerlendirilmesinde hasta ve hastalık özellikleri benzer gruplar arasında karşılaştırma yapılması önemlidir. Yine verilecek radyoterapi ve kemoterapi şemalarının elde edilen veriler doğrultusunda seçilmesi, sonrasında da en iyi şema için randomize çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda yanıt değerlendirmesinin standart ve optimal şekilde yapılmamış olması da sonuçların değerlendirilmesi açısından olumsuzluk arz etmektedir. Patolojik yanıt değerlendirmesi olmadan yapılan radyolojik değerlendirmenin güvenilirliği optimal koşulları sağlamamaktadır. Tedavi ve takip şemalarının standardize edildiği randomize çalışmalar yine bu açıdan önemlidir.

SONUÇ

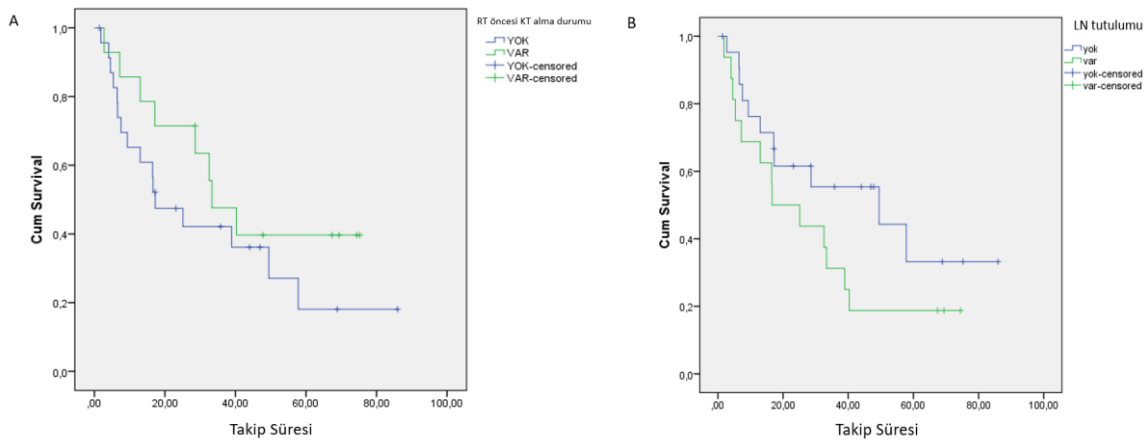
Opere edilemeyen KİMK hastalarında kemoradyoterapi ile cerrahi ve mesane koruyucu yaklaşımla elde edilen sağkalım sonuçlarına ulaşamamıştır. Dezavantajlı olan bu hasta grubunda optimal tedavi şeması için

randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

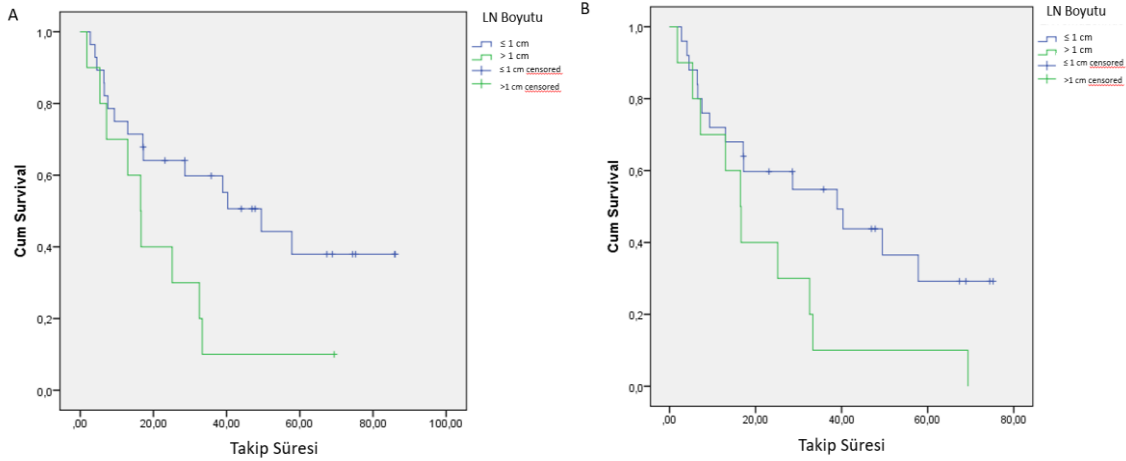
Çıkar çatışması: Yoktur.

Tablo 1: Hasta ve tedaviye bağlı özellikler

		Toplam (n)
Cinsiyet	38 erkek 1 kadın	39
Medyan yaş	72 (56-85)	
Tedavi	6 RT 33 KRT	39
Lenf nodu tutulumu	16 (+) 23 (-)	39
Pre RT/KRT KT uygulanması	14 (+) 25 (-)	39
Toplam RT dozu	63 Gy (54-67 Gy)	
RT teknik	10 IMRT 29 konformal	39
Akut toksisite (genitoüriner)	17 grad 1 12 grad 2 1 grad 3	30
Akut toksisite (gastrointestinal)	5 grad 1 16 grad 2 2 grad 3	24
Nüks gelişimi	13 (+) 22 (-)	39
Nüks bölgesi	4 bilinmiyor 8 uzak nüks 5 bölgesel nüks	13



Şekil 1: Primer RT/KRT öncesi kemoterapi uygulamasının (A) ve lenf nodu tutulumunun (B) sağkalıma etkisi



Şekil 2: Genel sağkalıma (A) ve Hastalıksız sağkalıma (B) lenf nodu boyutunun etkisi

REFERANSLAR

1. <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>
2. Witjes JA, Lebre T, Comperat EM et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2017; 71:462-75.
3. Ghate K, Brennan K, Karim S, Siemens DR, Mackillop WJ, Booth CM. Concurrent chemoradiotherapy for bladder cancer: Practice patterns and outcomes in the general population. *Radiother Oncol* 2018 Apr;127(1):136-142.
4. Donat SM, Siegrist T, Cronin A, Savage C, Milowsky MI, Herr HW. Radical cystectomy in octogenarians-does morbidity outweigh the potential survival benefits? *J Urol* 2010;183:2171-7.
5. Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, et al. Aggressive treatment for bladder cancer is associated with improved overall survival among patients 80 years old or older. *Urology*. 2004 Aug;64(2):292-7.
6. McPherson VA, Rodrigues G, Bauman G, et al. Chemoradiotherapy in octogenarians as primary treatment for muscle-invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2017 Jan-Feb;11(1-2):24-30.
7. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;32:3801-9
8. Munro NP, Sundaram SK, Weston PM, et al. A 10-year retrospective review of a nonrandomized cohort of 458 patients undergoing radical radiotherapy or cystectomy in Yorkshire, UK. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:119-24
9. Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol* 1987;138:1162-1163.
10. Quilty PM, Duncan W. Radiotherapy for squamous carcinoma of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986 Jun;12(6):861-5.
11. Jenkins BJ, England HR, Fowler CG, et al. Chemotherapy for Carcinoma in situ of the Bladder. *British J Urol* 1988;61:326-9
12. Borgaonkar S, Jain A, Bollina P, et al. Radical radiotherapy and salvage cystectomy as the primary management of transitional cell carcinoma of the bladder: results following the introduction of CT planning technique. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14:141-147.
13. 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*. 1996 Nov;14(11):2901-7.
14. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19;366(16):1477-88.
15. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petroni 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;176:486-92.



16. Erlich A, Zlotta AR. Treatment of bladder cancer in the elderly. *Investig Clin Urol.* 2016 Jun; 57(Suppl 1): S26–S35.
17. Sikic D, Wach S, Taubert H, et al. How Octogenarians with Bladder Cancer Are Treated in a Maximum-Care Hospital: The Real-Life Experience. *Urol Int.* 2017;98(3):262-267
18. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radicalcystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1.054 patients. *J ClinOncol.* 2001;19:666–75.
19. Atasoy BM, Dane F, Alsan Cetin I, et al. Concurrent chemoradiotherapy with low dose weekly gemcitabine in medical inoperable muscle-invasive bladder cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2014 Jan;16(1):91-5.