

The Advanced Age Is Effective on Recurrence and Progression in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer

İleri Yaş Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Hastalarda Rekürrens ve Progresyon Gelişimine Etkilidir

Göksel Bayar¹, Muhammet Fatih Kılınc²

1 Mardin State Hospital, Department of Urology, Mardin, Turkey

2 Ankara Training and Research Hospital, Department of Urology, Ankara, Turkey



Geliş tarihi (Submitted): 2019-10-26

Kabul tarihi (Accepted): 2020-01-09

Yazışma / Correspondence

Göksel Bayar

Diyarbakır Yolu, Mardin Satate

Hospital, Nur Mah. Artuklu,

Mardin / Turkey

E mail: goxelle@yahoo.com

Phone number: +90 482 212 10 48/4474

GSM: +90 531 584 97 49

ORCID

G.B. 0000-0003-1506-9732

M.F.K. 0000-0002-2515-7106



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Özet

Amaç: Primer ve kas invaziv olmayan mesane kanserli (KİOMK) hastalarda rekürrens ve progresyona yaşın etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde 2005-2010 yılları arasında primer mesane tümörü nedeniyle transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-BT) uygulanan hastaların dosyaları geriye doğru incelendi. İlk TUR-BT sonucu KİOMK olan ve mesane dışı tutulumu olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar yaş (60 yaşın altında, 60-70 yaş arası, 70 yaşın üstündekiler), cinsiyet, tümör boyutu (3 cm'nin altında ve üstünde); tümör sayısı (1, 2-7 arası ve >7 olarak); evre (Ta ve T1) ve greydine (G1, G2 ve G3) göre gruplandırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 316 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalardan 226'sında (%71,5) rekürrens ve 71'inde (%22,5) progresyon izlendi. Univariate analizde hastanın yaşı (> 70), tümörün sayısı (>1), boyutu (>3 cm), evresi (T1) ve greydininin (G3) rekürrens ve progresyon gelişiminde etkili olduğu görülmüştür. Kaplan-Meier analizinde yaş grupları arasında rekürrense kadar geçen süre açısından anlamlı bir fark olduğunu gördük (p= 0,001), yaş arttıkça rekürrens olasılığı artmakta ve rekürrense kadar geçen süre azalmaktadır. Progresyon analizinde de aynı şekilde gruplar arasında anlamlı fark olduğunu ve yaşın arttıkça progresyon riskinin arttığını ve progresyona kadar geçen sürenin kıaldığını gördük (p= 0,004).

Sonuç: KİOMK hastalarda yaş arttıkça, özellikle 70 yaşın üstünde, rekürrens ve progresyon ihtimalinin belirgin şekilde arttığını tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, kas invaziv olmayan, ileri yaş, progresyon, rekürrens.

Abstract

Objective: To evaluate the effect of age on recurrence and progression in patients with primary and non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC).

Material and Methods: The records of patients who underwent transurethral bladder tumor resection (TUR-BT) for primary bladder tumor between 2005-2010 were retrospectively reviewed. Patients who had NMIBC after the first TUR-BT and without extra-bladder involvement were included in the study. The patients were grouped in terms of age (under 60 years, 60-70 years, over 70 years), sex, tumor size (below and above 3 cm); the number of tumors (between 1, 2-7 and > 7); stage (Ta and T1) and grade (G1, G2 and G3).

Results: A total of 316 patients were included in the study. Recurrence was seen in 226 (71.5%) and progression 71 patients (22.5%). Univariate analysis showed that age (> 70), tumor number (> 1), size (> 3 cm), stage (T1) and grade (G3) are effective in the development of recurrence and progression. Kaplan-Meier analysis showed that there was a significant difference between the age groups in terms of time to recurrence (p = 0.001), as age increased the probability of recurrence increased and time to recurrence decreased. There was a significant difference between the groups in the progression analysis and that the risk of progression increased with age and the time to progression decreased (p = 0.004).

Conclusions: We found that the probability of recurrence and progression was significantly increased with age, especially over 70 years of age, in patients with NMIBC.

Keywords: Bladder cancer, non-muscle invasive, advanced age, progression, recurrence.

GİRİŞ

Mesane kanseri dünya genelinde erkeklerde 9 (100.000 kişi/ yıl), kadınlarda 2.2 (100.000 kişi/ yıl) insidansa sahiptir, mesane kanserinden ölüm oranı ise erkeklerde 3.2 (100.000 kişi/ yıl) ve kadınlarda 0.9 (100.000 kişi/ yıl)'dır (1). Mesane kanseri vakalarının % 75'i ilk tanı anında kas invaziv değildir, sonraki takiplerde hastaların % 48-70'inde rekürrens, % 10-48'inde progresyon gelişmektedir (2-4). Bu nedenle uzun süre dikkatli bir takip gerektirmektedir.

Gelişen sağlık teknolojisiyle beraber yaşam süresi artmaktadır. Tahminlere göre Avrupa nüfusunun dörtte biri 2020 yılında 65 yaş ve üstünde olacak (5). Tüm kanser vakalarının % 50'si ve kanserden ölümlerin % 70'i 65 yaş ve üzerindeki popülasyonda görülmektedir (6). Bu nedenle bu popülasyonda kanser tanı, tedavi ve takibi daha fazla önem arz etmektedir.

Primer ve kas invaziv olmayan mesane kanserli (KİOMK) hastalarda rekürrens ve progresyona yaşın etkisini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde 2005-2010 yılları arasında primer mesane tümörü nedeniyle transüretal mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-BT) uygulanan hastaların dosyaları geriye doğru incelendi. İlk TUR-BT sonucu KİOMK olan ve mesane dışı tutulumu olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Primer veya eşlik eden carsinoma in situ (CIS), konkomitan üst sistem tümörü olan, re-staging amaçlı yapılan TUR-BT sonucu kas invaziv gelen, öncesinde mesane tümörü tanısı olan, tümör tipi transizyonel hücreli karsinom (TCC) dışında olan, takipten çıkan ve verileri eksik olan hastalar hariç tutuldu.

Patolojik spesmenler aynı üropatolog tarafından incelendi. Sınıflamada Dünya Sağlık Örgütü'nün TNM 2002, sınıflaması ve 1973 differansiyasyon sistemi kullanıldı. Hastalar ilk iki yıl üç ayda bir, sonraki üç yıl altı ayda bir sistoskopi ile kontrol edildi; üst üriner sistem tümörü riski varlığında (greyd 3 differansiye, evre T1, multipil tümör vs) yıllık ürografi incelemesi yapıldı. Hastaların ilk operasyon anında yaşı, cinsiyeti, tümör boyutu, tümör sayısı; patoloji sonucuna göre tümörün evresi, greydi; operasyon sonrası yapılan intravezikal tedaviler kaydedildi.

Post-op ilk 24 saatte belirgin hematurisi, rezidü tümörü, perforasyon şüphesi, ureter ağzında tümör ve geniş rezeksiyon olmayan tüm hastalara intravezikal 40 mg Mitomycin-C yapılmıştı. Sonrasında patoloji sonucu TaG3, T1G2 veya T1G3 olan hastalara BCG; evresi Ta greydi G1 veya G2 olup tümör boyutu 3 cm'den büyük veya tümör sayısı 1'den fazla olanlara Mitomycin-C 6 hafta haftada bir kez intravezikal uygulandı. BCG verilen hastalarda herhangi bir yan etki görülmediği takdirde idame tedavi verilmiştir.

Hastalar hem rekürrens hem de progresyon açısından izlendi. Rekürrens, takiplerde patolojiyle kanıtlanmış kas invaziv olan veya olmayan mesane tümörü saptanması; progresyon ise, patolojiyle kanıtlanmış kas invaziv mesane tümörü saptanması olarak kabul edilmiştir. Rekürrens takibinde rekürrens veya progresyon gelişimi primer sonlanım noktası, progresyon takibinde ise progresyon gelişimi primer sonlanım noktası olarak kabul edildi. Rekürrens gelişen hastaların rekürrens izlemi sonlandırılıp, progresyon izlemine devam edildi. Progresyon gelişmeyen hastalar en az beş yıl takip edildi.

Hastalar yaş (60 yaşın altında, 60-70 yaş arası, 70 yaşın üstündekiler), cinsiyet, tümör boyutu (3 cm'nin altında ve üstünde); tümör sayısı (1, 2-7 arası ve >7 olarak); evre (Ta ve T1) ve greydine (G1, G2 ve G3) göre gruplandırıldı. Bu veriler incelenerek rekürrens ve progresyon gelişiminde etkili olan faktörler ve bu faktörlerin ne kadar etkili olduğu tespit edilmeye çalışıldı.

Tüm hastalardan yazılı onam alınmıştı. Çalışma retrospektif natürde olduğu için etik kurul onayına gerek görülmedi. Tüm yazarlar Helsinki Deklarasyonuna uyduğunu kabul etmektedir.

Risk ve progresyon gelişimiyle risk faktörlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare lojistik regresyon analizi testleri kullanıldı. Rekürrens ve progresyona kadar geçen süre analizinde Kaplan- Meier grafiği ve istatistiksel anlamlılık analizinde Breslow testi kullanıldı. P değeri <0,05 anlamlı kabul edildi. İstatistiklerin yapılmasında SPSS 17 (Chicago, IL) yazılımı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 316 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 63.3 (31-91) yılı. Tüm hastaların ortalama takip süresi 58.8 (3-132) ay iken, progresyon gelişmeyenlerde 68.8 (60- 132)'di. Çalışmaya alınan hasta-

lardan 226'sında (% 71,5) rekürrens ve 71'inde (% 22,5) progresyon izlendi.

Hastalar, yaş gruplarına göre ayrılıp karşılaştırıldığına sadece tümör boyutunun 60 yaşın altındakilerde diğerlerine göre 3 cm' den az olma sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0,048$); bunun dışında tüm değişkenlerin (cinsiyet, tümör sayısı, evre ve tümör greydi) dağılımı benzerdi (Tablo 1).

Univariete analizde hastanın yaşı (> 70), tümörün sayısı (>1), boyutu (>3 cm), evresi (T1) ve greydinin (G3) rekürrens gelişiminde etkili olduğu tespit edildi. Progresyon analizinde sadece greydi 3 olan hastalarda

progresyon geliştiği görülmüştür. Bu nedenle progresyon analizinde greyd açısından analiz yapılmamıştır. Diğer faktörler olan hastanın yaşı (> 70), tümörün sayısı (>1), boyutu (>3 cm) ve evresi (T1) progresyon gelişiminde etkili olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Sadece greydi 3 olan hastalarda progresyon geliştiği için multivariete analizde de progresyon greyd analizi yapılmadı. Lojistik regresyon analizinde hastanın yaşı (> 70), tümörün boyutu (>3 cm) ve greydinin (G3) rekürrens, hastanın yaşı (> 70) ve tümörün boyutunun (>3 cm) progresyon gelişiminde etkili faktörler olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 1. Yaş gruplarına göre hastaların verilerinin karşılaştırılması

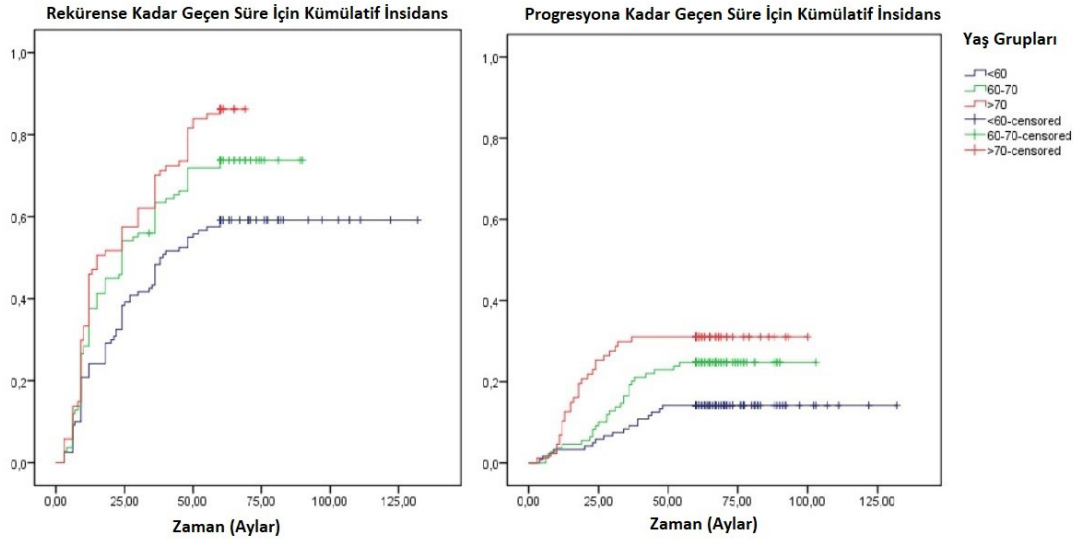
	<60	60-70	>70	p değeri
Sayı				
Cinsiyet (e/k)	98/22	88/21	74/13	0,715
Tümör sayısı (tek/ çok)	74/46	55/54	51/36	0,216
Tümör boyutu (≤ 3 , >3 cm)	67/53	44/65	38/49	0,048
Evre (Ta, T1)	61/59	45/64	34/53	0,179
Histolojik Patern (G1-2, G3)	74/46	63/46	47/40	0,542

Tablo 2. Rekürrens ve progresyon için tek değişken analizi

	Rekürrens		Progresyon	
	Atfedilen Risk (%95 Güven Aralığı)	P değeri	Atfedilen Risk (%95 Güven Aralığı)	P değeri
Cinsiyet (erkek, kadın)	0,602 (0,328- 1,105)	0,099	0,815 (0,397- 1,673)	0,577
Yaş (≤ 70 , >70)	2,018 (1,535- 2,653)	<0,001	2,069 (1,1294- 3,309)	0,002
Tümör Sayısı (Tek, çok)	2,334 (1,381- 3,947)	0,001	4,402 (2,481- 7,809)	<0,001
Tümör boyutu (≤ 3 , >3 cm)	4,395 (2,576-7,500)	<0,001	12,605 (5,549- 28,632)	<0,001
Evre (Ta, T1)	4,858 (2,851- 8,227)	<0,001	13,078 (5,461- 31,319)	<0,001
Histolojik Patern (G1-2, G3)	10,748 (5,15- 22,45)	<0,001	.	.

Tablo 3. Rekürrens ve progresyon için çok değişkenli analiz

	Rekürrens		Progresyon	
	Risk Oranı (%95 Güven Aralığı)	P değeri	Risk Oranı (%95 Güven Aralığı)	P değeri
Cinsiyet (erkek, kadın)	0,701 (0,33,- 1,464)	0,412	1,516 (0,510- 4,460)	0,425
Yaş (≤ 70 , >70)	2,072 (1,566- 2,741)	<0,001	1,876 (1,169- 3,011)	0,009
Tümör Sayısı (Tek, çok)	1,114 (0,663- 2,169)	0,681	1,920 (0,808- 4,522)	0,214
Tümör boyutu (≤ 3 , >3 cm)	2,056 (1,082-3,907)	0,028	4,361 (1,545- 12,307)	0,005
Evre (Ta, T1)	1,695 (0,855- 3,339)	0,235	1,574 (0,461- 5,326)	0,469
Histolojik Patern (G1-2, G3)	6,155 (2,663- 14,227)	<0,001	.	.

Grafik 1. Yaş gruplarına göre hastaların verilerininin karşılaştırılması

Hastalar yaşlarına göre gruplandırılıp, rekürrense ve progresyona kadar geçen süre analizi yapıldı. Rekürrens analizinde yaş grupları arasında rekürrense kadar geçen süre açısından anlamlı bir fark olduğunu gördük ($p= 0.001$). Yaş arttıkça rekürrens olasılığı artmakta ve rekürrense kadar geçen süre azalmaktadır (Grafik). Progresyon analizinde de aynı şekilde gruplar arasında anlamlı fark olduğunu ve yaşın arttıkça progresyon riskinin arttığını ve progresyona kadar geçen sürenin kısaldığını gördük ($p= 0.004$) (Figür).

TARTIŞMA

KİOMK hastalarda rekürrens ve progresyonu öngörmede kullanılan popüler iki nomogram vardır: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) (Spanish Urological Oncology Group) nomogramları (3, 7). EORTC nomogramı hazırlanırken kullanılan çalışmalarda idame BCG tedavisi verilen hastalar olmaması bir eksiklik (3). Bu nedenle yüksek riskli hastalarda progresyon riski CUETO nomogramında daha düşüktür. Buna karşın CUETO nomogramı oluşturulurken de sadece BCG tedavisi verilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu nedenle rekürrens oranı EORTC çalışmasından daha düşüktür, ancak BCG'ye bağlı gelişen yan etkiler tabii ki daha yüksektir (7). Bizim serimizdeki hastalara intrakaviter tedaviler risk faktörlerine göre her hastaya

özgü düzenlendiği için bu konuda bir eksikliği yoktur. Ancak çalışmamızda CIS olan hastalara yer vermemiz bir eksiklik olabilir. Biz CIS'in tek başına yüksek risk olması nedeniyle, istatistiksel bir dezavantaj oluşturmaması için çalışmaya dahil etmedik.

EORTC grubunun çalışmasında yaşın rekürrense ve progresyona bir etkisi olmadığı belirtilmiştir; bu yüzden nomogramda yer verilmemiştir (3). Ancak, CUETO grubunun çalışmasında yaş arttıkça rekürrens ve progresyon riskinin artması nedeniyle nomograma yaş dahil edilmiştir (7). Bu nomogramda hastalar yaşlarına göre üç gruba ayrılarak (60 yaşın altında, 60-70 yaş arası ve 70 yaşın üstünde) puanlama yapılmıştır. Biz de hastaları aynı şekilde yaşlarına göre gruplandırıp analiz yaptık. Hem rekürrensin hem de progresyonun yaşla ilişkili olduğunu tespit ettik.

Calo ve ark. İtalyan hastalarda yaptıkları çalışmada BCG alan yüksek riskli mesane kanserli hastalarda yaşın rekürrens ve progresyona etkisi olmadığını göstermişlerdir (8). Başka bir çalışmada ise BCG alan yüksek riskli hastalarda yaşın, az da olsa, rekürrens ve kansersiz sağ-kalım süresine etkisi olduğu gösterilmiştir (9). Margel ve ark. ise BCG alan hastalarda rekürrensin yaşla değişmediğini, ancak progresyon riskinin yaşla güçlü bir şekilde arttığını bildirmişlerdir (10). Oddens ve ark. düşük ve yüksek riskli tüm hastalarla yaptıkları çalışmada yaşın rekürrense etkisi olmadığını, ancak

progresyon ve kansersiz sağkalıma doğrudan etkili olduğunu belirtmişler (11). Bu çalışma literatürde bizim çalışmaya materyal-metod yönünden en yakın çalışmadır. Rekürrensi etkilediğine dair bir çalışma Çin'de yapılmıştır, bu çalışmada yaşın, tek başına, rekürrensi etkileyen faktör olduğu tespit edilmiştir (12).

Çalışmamızın retrospektif olması eksiklik olabilir. Ancak en az beş yıllık takibi olmayan hastalar hariç tutmamız ve mesane tümürlü hastalarda takip için özel dosya açmamız veri kaybını minimuma indirmemizi sağlamıştır. Çalışmamız, literatürde KİOMK hastalarda yaş dağılımına göre rekürrens ve progresyona uğrayan hasta oranı farkını en net gösteren çalışmadır. Yine de çalışmamızın prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

SONUÇ

KİOMK hastalarda yaş arttıkça, özellikle 70 yaşın üstünde, rekürrens ve progresyon ihtimalinin belirgin şekilde arttığını tespit ettik. KİOMK 70 yaşın üstündeki hastalar sıkı takip edilmeli, erken sistektomi göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 Internet. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer;2013.
2. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-41.
3. Sylvester RJ, van der Meijden AP, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-77.
4. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodriguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164:680-4.
5. Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken limits to life expectancy. *Science* 2002 10;296:1029-31.
6. Antunes YP, Bugano DD, Del Giglio A, Kaliks RA, Karnakis T, Pontes Lde B. Clinical features and overall survival among elderly cancer patients in a tertiary cancer center. *Einstein Sao Paulo* 2015;13:487-91.
7. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182:2195-203.
8. Calò B, Sanguedolce F, Fortunato F, et al. The impact of age on intravesical instillation of Bacille Calmette-Guerin treatment in patients with high-grade T1 bladder cancer. *Medicine Baltimore* 2019;98:16223.
9. Herr HW. Age and outcome of superficial bladder cancer treated with bacille Calmette-Guérin therapy. *Urology* 2007;70:65-8.
10. Margel D, Alkhateeb SS, Finelli A, et al. Diminished efficacy of Bacille Calmette-Guérin among elderly patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *Urology* 2011;78:848-54.
11. Oddens JR, Sylvester RJ, BrausiMA, et al. The effect of age on the efficacy of maintenance Bacillus Calmette-Guérin relative to maintenance epirubicin in patients with stage Ta T1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. *Eur Urol* 2014;66:694-701.
12. Lu M, Chen S, Zhou Q, Wang L, Peng T, Wang G. Predicting recurrence of nonmuscle-invasive bladder cancer (Ta-T1): A study based on 477 patients. *Medicine Baltimore* 2019;98:e16426.