

SINIRLI VEYA GENİŞLETİLMİŞ LENFADENEKTOMİ UYGULANAN OLGULARDA RADİKAL SİSTEKTOMİ SONUÇLARI

OUTCOMES AFTER RADICAL CYSTECTOMY WITH LIMITED OR EXTENDED PELVIC LYMPH NODE DISSECTION

Mahmoud MUSTAFA, Uğur BALCI, Sacit Nuri GÖRGEL, Oğuz ERGİN, Cengiz GİRGİN, Çetin DİNÇEL

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Üroloji Kliniği, İzmir

ÖZET: Ürotelyal mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi ile birlikte sınırlı ya da genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) yapılan radikal sistektomi olgularının sağkalımlarını karşılaştırdık. Radikal sistektomi ile tedavi edilmiş, yaş ortalaması 60.90 ± 9.5 olan 92 hasta, sınırlı PLND yapılan 54 ve genişletilmiş PLND yapılan 38 hastadan oluşan iki gruba ayrıldı ve analiz edildi. Ortalama izlem süresi sınırlı grupta 20.40 ± 17.22 ay, genişletilmiş grupta ise 14.77 ± 13.73 aydı ($p=0.58$). Çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı sınırlı grupta 5.88 ± 3.53 (1-12), genişletilmiş grupta 15.55 ± 7.3 (8-36) adetti ($p=0.001$). Lenf nodu tutulumu olan hastalarda pozitif lenf nodu sayısı ortalaması sınırlı grup için 2.36 ± 1.56 (1-7), genişletilmiş grup için 4.77 ± 4.23 (1-13) taneydi ($p=0.014$). Toplam lenf nodu pozitiflik oranı istatistiksel olarak her iki grupta benzerdi (%22, %23.68 ($p=0.52$)). Dört yıllık hastalığa özgü sağkalım oranı sınırlı PLND yapılanlarda %55.5, genişletilmiş PLND yapılanlarda ise %85.6 idi ($p=0.26$). Multivariate analizde lenfadenektominin sınırları ($p=0.19$) çıkarılan lenf nodu sayısı ($p=0.80$) ve çıkarılan pozitif lenf nodu sayısının ($p=0.44$) sağkalım üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi. Çıkarılan lenf nodu sayısı ve pozitif lenf nodu sayısı genişletilmiş PLND yapılan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak fazladır. Ancak bu artış çalışmamızda sağkalıma istatistiksel olarak yansımamıştır. PLND'nun sınırları ve çıkarılması gereken lenf nodu sayısı açısından hala bilimsel olarak kanıtlanmış net bir görüş yoktur.

[**Anahtar Kelimeler:** Ürotelyal mesane kanseri, genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu, radikal sistektomi]

ABSTRACT: We compared the survival of patients with urothelial bladder cancer undergoing radical cystectomy who either had limited or extended pelvic lymph node dissection (PLND). Two series of 92 patients with mean age of 60.90 ± 9.5 years who were treated with radical cystectomy and limited PLND (54 patients) and extended PLND (38 patients) were analyzed. The mean follow up periods were 20.40 ± 17.22 months for limited and 14.77 ± 13.73 for extended PLND cases ($p=0.58$). The mean numbers of lymph nodes retrieved were 5.88 ± 3.53 (1-12) for limited and 15.55 ± 7.30 (8-36) for extended ($p=0.001$). Mean positive lymph node numbers were 2.36 ± 1.56 (1-7) for limited and 4.77 ± 4.23 (1-13) for extended ($p=0.014$). The percentages of patients with lymphatic involvements in limited and extended dissection were %22 and %23.68 respectively ($p=0.52$). Four-year disease specific survival was %55.5 for limited and %85.6 for extended ($p=0.26$). Extent of PLND ($p=0.19$), number of retrieved lymph node ($p=0.80$) and positive number of nodes ($p=0.44$) had no statistically significant effect on survival in multivariate analysis. The number of lymph node retrieved and the number of positive lymph node were higher in patients underwent Extended PLND dissection. Although extended PLND was associated with higher survival rate than limited PLND, it was not statistically significant. Extended PLND remains to be determined in terms of the region and number of lymph nodes retrieved.

[**Key Words:** Urothelial bladder cancer, extended pelvic lymph node dissection, radical cystectomy]

Geliş tarihi: 08.11.2008

Kabul tarihi: 25.12.2008

GİRİŞ

Radikal sistektomi (RS) kas invaziv mesane kanserinde standart cerrahi tedavi olup lokal veya perivezikal hastalığın geniş eksizyonu esastır. Bilateral PLND lokal hastalık kontrolü sağlamak ve genel sağkalımda iyileşme olasılığından dolayı RC'le birlikte yapılmaktadır (1-3). Ancak genişletilmiş PLND standartize edilmemiş ve genişle-

tilmiş PLND nin evreleme ve prognoza faydası hala tartışma konusudur (4,5).

Genişletilmiş PLND'nun birçok çalışmada önemini arttığı gösterilmiştir ve genişletilmiş PLND'nun doğru evrelemeyi sağlayabileceği ve RS sonuçları iyileştirebileceği önerilmektedir (5,6). Radikal sistektomide sınırlı ve genişletilmiş PLND'nun karşılaştırması randomize prospektif

çalışmalarla daha doğru olacaktır. Bu tip çalışmaların yokluğunda ürotelyal mesane kanseri nedeniyle RS ile birlikte sınırlı bilateral PLND ve genişletilmiş bilateral PLND yapılan hastalarda rekürrens paternini ve sağkalım oranını tek merkezde yapılan retrospektif çalışma ile karşılaştırdık.

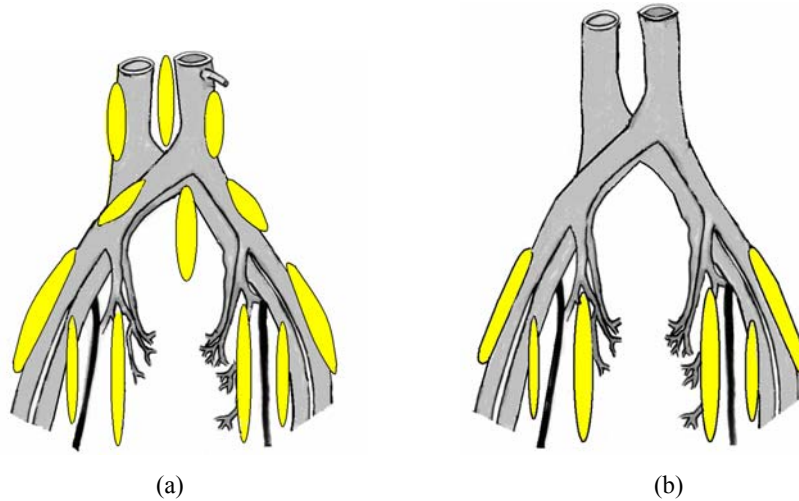
MATERYAL VE METOD

2002-2007 yılları arasında Radikal sistektomi ile tedavi edilmiş ve yaş ortalaması 60.90 ± 9.5 olan, sınırlı PLND (54 hasta, grup 1) ve genişletilmiş PLND (38 hasta, grup 2) yapılan toplam 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Radikal sistektomi öncesi tüm olgular NOM0 idi ve hiçbiri neoadjuvan kemoterapi veya radyoterapi almamıştı. Tüm hastaların histopatolojik tanısı ürotelyal karsinomdu. Palyatif endikasyonlu hastalar ve primer jinekolojik maligniteli hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Her iki grupta; cinsiyet, yaş, grade ve evre yönünden homojendi (Tablo 1). Sınırlı PLND'nin sınırları daha önceden tanımlandığı gibi pelvik yan duvarda genitofemoral ve obturator sinir arasında ve iliak damar bifurkasyonundan circumflex iliak vene kadar olan bölgeyi içermektedir. (Şekil 1) (7). Genişletilmiş PLND, inferior mezenterik arterden başlayarak common iliak ve internal iliak damarların lateral ve medial bölümünün çıkarıldığı diseksiyondur (Şekil 2). Hastalar operasyondan sonra 3. ve 6 ayda, 5 yıla kadar 6 ayda bir, sonrasında yıllık takip edildi. Ortalama takip süresi; grup 1 has-

talarda 20.40 ± 17.22 ay, grup 2 hastalarda 14.77 ± 13.73 aydı. ($p=0.58$). Mesane kanseri spesifik sağkalım Kaplan-Meier ve log-rank multivariate, Cox regression testleri ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çıkarılan lenf nodu sayısı ve ortalama pozitif lenf nodu sayısında grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.001$, $p=0.014$ sırasıyla) (Tablo1). Ancak pozitif lenf nodu yüzdesi ve pozitif lenf nodu olan hastaların yüzdesinde her iki grup için anlamlı fark saptanmadı. ($p=0.52$, $p=0.17$ sırasıyla) (Tablo1). Hastaların çoğunda yüksek grade tümör mevcuttu (grade III veya grade II) (grup 1: %98, grup 2: %99). Her iki grubun yaklaşık yarısında organ sınırlı hastalık mevcuttu (sırasıyla %51.9, %57.9). Hastalık spesifik dört yıllık sağkalım genişletilmiş PLND yapılan hastalarda (%85.65), sınırlı PLND yapılan hastalara (%55.5) göre daha iyi olmasına rağmen istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.26$). Lenf nodu tutulumu, hastalığın evresi ve mesane sınırlı hastalık her iki grup için sağkalım üzerine anlamlı bir öngörü değerine sahipti. ($p=0.0001$). Post-operatif komplikasyonlarda her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (grup1:%24.5, grup2:%35.3, $p=0.26$). Multivariate analizde PLND'nun genişliği ($p=0.19$), çıkarılan lenf nodu sayısı ($p=0.80$) ve pozitif lenf nodu sayısı ($p=0.44$) arasında sağkalım üzerine anlamlı bir etki saptanmadı.



Şekil 1. Genişletilmiş (a) ve sınırlı (b) PLND de çıkarılan lenf nodları.

Tablo 1. Genişletilmiş veya sınırlı PLND yapılan hastalarda klinik parametrelerin karşılaştırılması

	sınırlı PLND	genişletilmiş PLND	
Hasta sayısı (n)	54	38	
Yaş (yıl)	60,90	60,71	P = 0.49
Cinsiyet (erkek/kadın)	51/3	35/3	P = 0.655
Evre (sayı , %)	T1 15 (27.8) T2 13 (24.1) T3 14 (25.9) T4 12 (22.2)	T1 5 (13.2) T2 17 (44.71) T3 10 (26.31) T4 6 (15.8)	P=0.134
Grade (%)	I 2 II 17.61 III 80.41	I 0 II 8.6 III 91.4	P=0.331
Çıkarılan lenf nodu (ortalama ± SD)	5.74 ± 3.53 (0-12)	15.55 ± 7.30 (8-36)	P=0.001
Pozitif lenf nodu sayısı Ortalama ± SD (min-max)	2.36 ± 1.56 (1-7)	4.77 ± 4.23 (1-13)	P=0.014
Pozitif lenf nodu yüzdesi	47.14 (10-100)	35.66 (3-92)	P=0.173
Organ sınırlı hastalık yüzdesi	51.9	57.9	P=0.567
Lenf nodu tutulumu olan hastaların yüzdesi	22 (11/54)	23.68 (9/38)	P=0.52

TARTIŞMA

Radikal sistektomi ile birlikte bilateral lenf nodu diseksiyonu, invaziv mesane kanserli hastalarda kabul edilen yöntem haline gelmiştir. Birçok çalışma genişletilmiş PLND nun hastaliksız sağkalım oranında pozitif etkisi olduğunu savunmaktadır (2,3,5,6). Bu çalışmaların çoğu tek merkezli çalışmalardır ve bu bakımdan sadece indirekt kanıt sağlayabilir (5,8). Bu çalışmanın amacı; aynı sürede opere edilen yaş, evre ve grade bazında homojen olan hastaların radikal sistektomi ile birlikte sınırlı PLND ve genişletilmiş PLND yapılan hastaların sonuçlarını karşılaştırmaktır. Bizim analizlerimizde; sınırlı PLND, pozitif lenf nodu sayısının azlığı ile ilişkili bulunmuştur. Benzer evreli hastalarda genişletilmiş PLND de pozitif lenf nodu sayısının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ancak her iki grup arasında pozitif lenf nodu yüzdesi açısından anlamlı fark yoktur. Bu durum, PLND yapılan hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısının az olmasından veya T3 veya T4 evreli hasta sayısının çok olduğu grup 1 ile benzer tanı almış hastaların bulunduğu grup 2 ile karşılaştırılmasından kaynaklanmış olabilir (26 hasta grup 1, 16 hasta grup 2). Çalışmaların çoğunda sınırlı lenf nodu diseksiyonunun metastaz saptama oranını azalttığı ve post operatif klinik

sonuçları kötü etkilediği bildirilmiştir. Sınırlı PLND’unda düşük evreleme; pN0 olgularında kontamine pozitif lenf nodunu yakalayamamaktadır. İnternal iliak arterde lenf nodu pozitif olan hastaların % 60’ında internal iliak arter boyunca pozitif lenf nodu mevcuttur (7). Bu nedenle bu lenf nodlarının çıkarılmaması klinik sonuçları etkileyebilir ve sınırlı veya genişletilmiş PLND sonrası gözlemlerdeki farklılıkları kısmen açıklayabilir. Vazina ve ark yaptığı lenf nodu haritalama çalışmasında (9). common iliak lenf tutulumu olan olguların % 33’ünde sınırlı PLND sınırları dışındaki alanlarda da (presacral/ internal iliak lenf nodu) tutulum mevcuttur. Anatomik çalışmalarda sınırlı PLND dışındaki alanlarda mesanenin primer lenfatik drenajı olduğu gösterilmiştir ve bu alanlara genişletilmiş PLND ile ulaşılabilir (9). Leissner ve ark yaptığı 290 hastadan oluşan prospektif çok-merkezli çalışmada inferior mesenterik arter aşağısındaki tüm bölgeleri içeren genişletilmiş lokal progresyon haritalaması yapılmıştır (10). Pozitif lenf nodu olan hastaların yaklaşık dörtte birinde sınırlı diseksiyon alanları dışında metastaz saptanmıştır. Ek olarak Aboul Enein ve ark, obturator ve internal iliak lenf nodlarını sentinal bölge olarak düşünmüş, bu bölge negatif ise daha proksimal diseksiyonun gereksiz olduğu belirtilmiştir (11).

Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun sağ kalım oranı üzerine etkisinin önemli olduğu beklenmektedir, ancak lenf nodu pozitif hastalarda hastalığın progresyon oranı %63 ve bu hastaların % 87'sinde uzak metastaz saptanmıştır (12). Bu nedenle genişletilmiş PLND ile hastalık lokal kontrolünde iyileştirme sağladığı halde, sağkalım üzerinde etkisi sınırlı kalmıştır. Çünkü problem uzak metastazların azaltılmasıdır. Herr ve Leissner'in yaptığı çalışmalarda lenf nodu pozitif ve negatif hastalarda, çok sayıda lenf nodu çıkarıldığında sağkalımın iyileştiğini gösterilmiştir (2,13).

Çalışmamızda, PLND'nun genişliği (p=0.19), çıkarılan lenf nodu sayısı (p=0.80) ve pozitif lenf nodu sayısının (p=0.449) sağkalım etkisinde istatistiksel anlam saptanmamıştır. Genişletilmiş PLND yapılan hastalarda, sınırlı PLND yapılan hastalara göre dört yıllık hastalık spesifik sağkalım daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta sayısının artmasıyla her iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark olacağı ve sağkalımı anlamlı bir şekilde etkilemeyen faktörlerin anlamlı hale gelmesi beklen-

mektedir. Lenf nodu tutulumu, hastalığın evresi ve mesane sınırlı hastalık her iki grup için sağkalımı etkileyen önemli faktörlerdir (p= 0.0001).

Genişletilmiş PLND ve sınırlı PLND yapılan hastalarda morbitide açısından anlamlı fark olmaması nedeniyle genişletilmiş PLND güvenli olarak uygulanabilir. Çalışmamızı sınırlayan faktörler; hasta sayısının az olması, T1 hastaları içermesi ve takip süresinin kısa olmasıdır.

SONUÇ

Çıkarılan lenf nodu sayısı ve pozitif lenf nodu sayısı genişletilmiş PLND diseksiyonu yapılan hastalarda daha fazladır. Genişletilmiş PLND yapılanlarda sağkalım oranı sınırlı PLND yapılanlara göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlam saptanmadı. Daha fazla hasta sayısı ile yapılacak prospektif çalışmalarla objektif çalışma kriterleri belirlenecektir. Böylece genişletilmiş PLND'nun tanımı (diseksiyon bölgesi ve çıkarılan lenf nodu sayısı) ve genişletilmiş PLND'nun sağkalım etkisi netleşecektir.

KAYNAKLAR

1. Skinner DG: Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic lymph node dissection can make a difference. *J Urol*, 128: 34-36, 1982.
2. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, et al. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int*, 85: 817-823, 2000.
3. Steven K, Poulsen AL. Radical cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: survival of patients with lymph nodes metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. *J Urol*, 178: 218-1223, 2007.
4. Ghoneim MA, El-mekresh MM, El-baz MA, et al: Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the result in 1,026 cases. *J Urol*, 158:393-399, 1997.
5. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long- term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*, 19: 666-667, 2001.
6. Madersbacher S, Hochreiter, Groshen S, et al: Radical cystectomy for bladder cancer today-a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*, 21: 690-696, 2003.
7. Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, et al: Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Urol*, 166: 19-23, 2001.
8. PontesJE: lymphadenectomy technique.in:stewart's operative urology, vol. 2, Baltimore: Williams& Wilkins 1989.
9. Vazina A, Dugi D, Shariat SF, et al: Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol*, 171: 1830-1834, 2004.
10. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, et al: Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol*, 171: 139-144, 2004.
11. Abol-Enein H, El-Baz M, Abd-Hameed MA, et al: Lymph node involvement in patients with bladder cancer treat with radical cystectomy:a patho-anatomical study-a single center experience. *J Urol*, 172: 1818-1821, 2004.
12. Nivedita BD, Eric AK, Alwyn MR, et al. Outcomes after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymphnodes dissection. *J Urol*, 179: 873-878, 2008.
13. Herr HW. Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcomes after radical cystectomy. *Urology*, 61: 105-108, 2003.

Yazışma Adresi

Dr. Mahmoud MUSTAFA
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Üroloji Kliniği
Basın Sitesi/İzmir
Tel : 232 244 44 44
E-mail : dr_mahmoud68@yahoo.com

