

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



Urothelial Cancer

Editorial by Marko Babjuk on pp. 112–113 of this issue

Transurethral En Bloc Resection Versus Standard Resection of Bladder Tumour: A Randomised, Multicentre, Phase 3 Trial

Jeremy Yuen-Chun Teoh^{a,b,*}, Cheung-Hing Cheng^{c,d}, Chiu-Fung Tsang^{e,f}, Joseph Kai-Man Li^{a,b}, Bryan Kwun-Chung Cheng^{g,h}, Wilson Hoi-Chak Chan^{g,h}, Wayne Kwun-Wai Chan^{i,j}, Trevor Churk-Fai Li^k, Yi Chiu^l, Man-Chung Law^m, Clarence Lok-Hei Leung^{i,j}, Brian Sze-Ho Ho^{e,f}, Chris Yue-Kit Lee^{c,d}, Ronald Cheong-Kin Chanⁿ, Eddie Shu-Yin Chan^a, Marco Tsz-Yeung Chan^{c,d}, James Hok-Leung Tsu^{e,f}, Ho-Man Tam^{a,b}, Kin-Man Lam^{g,h}, Hing-Shing So^{g,h}, Chak-Lam Cho^{i,j}, Chi-Man Ng^k, Chun-Ki Chan^l, Pak-Ling Liu^m, Ringo Wing-Hong Chu^{i,j}, Ada Tsui-Lin Ng^{e,f}, Sau-Kwan Chu^{c,d}, Chi-Hang Yee^{a,b}, Ming-Kwong Yiu^{e,f}, Ka-Lun Lo^{a,b}, Wing-Hang Au^k, Wai-Kit Ma^l, Peter Ka-Fung Chiu^{a,b}, Hilda Sze-Wan Kwok^{a,b}, Siu-Ying Yip^a, Chi-Ho Leung^a, Chi-Fai Ng^{a,b}, on behalf of the EB-StaR Study Group

^aS.H. Ho Urology Centre, Department of Surgery, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; ^bDivision of Urology, Department of Surgery, North District Hospital, Hong Kong; ^cDivision of Urology, Department of Surgery, Pok Oi Hospital, Hong Kong; ^dDivision of Urology, Department of Surgery, Tuen Mun Hospital, Hong Kong; ^eDivision of Urology, Department of Surgery, Tung Wah Hospital, Hong Kong; ^fDivision of Urology, Department of Surgery, Queen Mary Hospital, The University of Hong Kong, Hong Kong; ^gDivision of Urology, Department of Surgery, Tseung Kwan O Hospital, Hong Kong; ^hDivision of Urology, Department of Surgery, United Christian Hospital, Hong Kong; ⁱDivision of Urology, Department of Surgery, Our Lady of Maryknoll Hospital, Hong Kong; ^jDivision of Urology, Department of Surgery, Kwong Wah Hospital, Hong Kong; ^kDivision of Urology, Department of Surgery, Queen Elizabeth Hospital, Hong Kong; ^lDivision of Urology, Department of Surgery, Princess Margaret Hospital, Hong Kong; ^mDivision of Urology, Department of Surgery, Caritas Medical Centre, Hong Kong; ⁿDepartment of Anatomical and Cellular Pathology, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong

Article info

Article history:

Accepted April 10, 2024

Associate Editor:

Sarah P. Psutka

Keywords:

Non-muscle-invasive bladder cancer
Bladder cancer
En bloc resection
En bloc resection of the bladder tumour

Transüretral En Blok Rezeksiyon ile Standart Rezeksiyonun Karşılaştırılması: Randomize, Çok Merkezli, Faz 3 Çalışması

1. Giriş

Mesane kanseri, ürolojik kanserler arasında sık görülen bir türdür ve kas invaziv olmayan mesane kanserinde (NMIBC) yüksek nüks oranlarıyla karakterizedir. Standart tedavi, transüretal rezeksiyon (SR) olup, genellikle tümörün tam olarak çıkarılmaması ve yüksek nüks oranları ile sonuçlanır. Bir faz 3 çalışması, tümörü tek parça halinde çıkaran transüretal en-blok rezeksiyonun (ERBT) 3 cm tümörlü NMIBC hastalarında 1 yıllık nüks oranını SR ile karşılaştırıldığında azaltıp azaltamayacağını araştırmaktadır.

2. Hastalar ve Yöntemler

Hong Kong'da gerçekleştirilen bu çok merkezli, randomize kontrollü çalışma, yerel etik kurul tarafından onaylanmış ve ClinicalTrials.gov'da kayıtlıdır. Çalışma, NMIBC için tedavi seçeneklerini karşılaştırmayı amaçlamış ve titiz etik ve klinik yönergeler doğrultusunda yürütülmüştür.

Flexible sistoskopi ile mesane tümörü saptanan yetişkin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlanma kriterleri arasında 3 cm'den büyük tümörler, aktif BCG tedavisi akmak, non-NMIBC tanıları, önemli sağlık sorunları veya bir yıldan az yaşam beklentisi bulunmaktadır. Tümör boyutu endoskopik olarak değerlendirilmiş ve BCG tedavisi sırasında tespit edilen tümörler dışlanmıştır. Tüm katılımcılara ek maligniteleri dışlamak için üst sistem görüntüleme yapılmıştır.

Hastalar, 1:1 oranında ERBT veya SR'ye rastgele randomize edilmiştir ve randomizasyon web tabanlı bir sistem aracılığıyla yönetilmiştir. Cerrahların hastalardan haberi varken, hastalığın tekrarını değerlendiren hastalar ve araştırmacılar tedavi dağılımından habersizdi.

Müdahaleler, deneyimli ürologlar tarafından bipolar transüretal rezeksiyon ve beyaz ışık sistoskopisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. ERBT grubunda, tümörler tek parça halinde çıkarılmış, büyük tümörler için modifiye yaklaşım uygulanmıştır. SR grubunda parça parça rezeksiyon yapılmıştır. Her iki grup da rutin rezeksiyon örnekleme yapılmış ve tam rezeksiyon onaylanmışsa postoperatif tek doz mitomisin C verilmiştir.

NMIBC'si doğrulanan hastalar için, EAU yönergelerine göre gerektiğinde re-transüretal rezeksiyonu 2-6 hafta içinde planlanmıştır. Hastalar, BCG tedavisi için risk gruplarına ayrılmıştır; düşük riskli hastalara BCG uygulanmamış, ara veya yüksek riskli hastalara indüksiyon ve bakım BCG'si verilmiştir. Takip sistoskopisi, bir yıl boyunca her 3 ayda bir yapılmış ve bulgulara göre ek rezeksiyon veya tedavi uygulanmıştır.

Birincil sonuç, NMIBC'nin 1 yıllık nüks oranı olup, histolojik olarak doğrulanmıştır. İkincil sonuçlar arasında detrusor kası örnekleme oranı, obturator refleks sıklığı, operasyon süresi, postoperatif mitomisin C kullanımı, hastanede kalış süresi, 30 günlük komplikasyonlar, rezidüel hastalık, patolojinin MIBC'ye yükselmesi ve NMIBC'den MIBC'ye geçiş bulunmaktadır. ERBT grubunda ek değerlendirmeler arasında rezeksiyon sınırları ve en-blok rezeksiyon başarı oranı da yer almaktadır.

İstatistiksel analiz, ERBT'nin SR'ye kıyasla 1 yıllık nüks oranını anlamlı bir şekilde azaltıp azaltmadığını belirlemeyi amaçlamıştır. Önceki çalışmalara dayanarak, ERBT için beklenen nüks oranı %19 ve SR için %36 olarak hesaplanmıştır. 350 hasta (her grup için 175) hedef örneklem büyüklüğü ile, analizler Kaplan-Meier ve Cox regresyon yöntemleri kullanılarak

nüks ve ilerleme oranları için yapılmış, karşılaştırmalar ise ki-kare, Fisher ve Mann-Whitney U testleri ile gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık p-değeri <0,05 olarak belirlenmiştir.

3. Bulgular

Nisan 2017 ile Aralık 2020 arasında 350 hasta çalışmaya alınmış, her tedavi grubunda 175 hasta bulunmuştur. 74 hasta benign histoloji veya MIBC nedeniyle dışlandıktan sonra, ERBT grubunda 143 ve SR grubunda 133 hasta kalmıştır. EAU risk sınıflandırması her iki grupta da benzer risk dağılımları göstermiştir. ERBT grubunda %88 başarılı ERBT yapılmış, az sayıda hasta modifiye ERBT veya SR'ye geçmiştir. Cerrahi sonrası %19 ERBT ve %14 SR hastasına re-transüretal rezeksiyon yapılmış, %14 ERBT ve %17 SR hastası BCG tedavisi almıştır.

1 yıl sonunda, ERBT grubunda nüks oranı %29 ve SR grubunda %38 olup, anlamlı bir fark saptanmıştır (p = 0,007). Alt grup analizi, ERBT'nin özellikle 1-3 cm tümörler, tek tümörler, Ta hastalığı veya orta riskli NMIBC olan hastalar için faydalı olduğunu göstermiştir. Çok değişkenli analiz, ERBT'nin SR'ye kıyasla nüks riskini anlamlı bir şekilde azalttığını doğrulamış ve risk oranı 0,57 olarak bulunmuştur.

Çalışmada, ERBT grubunda, 1 yıllık takipte hiçbir hastada ilerleme yaşanmamışken, SR grubunda 1 yıllık ilerleme oranı %2,6 olarak bulunmuştur. İlerleme oranlarında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p = 0,065). ERBT grubunun ortalama operasyon süresi (28 dakika), SR grubundan (22 dakika) anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (p < 0,001). Perioperatif sonuçlar, detrusor kası örnekleme oranları ve postoperatif ölçümler dahil, gruplar arasında benzer bulunmuştur. Başarılı ERBT yapılan hastaların %82'sinde rezeksiyon sınırlarında tümör görülmemiştir. Ayrıca, hiçbir hastada evre ilerlemesi gözlemlenmemiştir. ERBT yapılan hastalarda, rezeksiyon sınırında tümöre sahip olan hastaların re-transüretal rezeksiyonda rezidüel tümör bulunma olasılığı daha yüksektir.

Güvenlik sonuçları açısından, operasyon sonrası 30 gün içinde komplikasyon oranları ERBT ve SR gruplarında benzer bulunmuştur. Önemli komplikasyonlar arasında ERBT grubunda %0,70 oranında bir akut koroner sendrom ve %0,70 oranında bir pulmoner emboli vakası yer almıştır. SR grubunda ise büyük komplikasyon yaşanmamıştır. Her iki grupta da mesane perforasyonu veya mortalite rapor edilmemiştir.

4. Tartışma

Bu çalışma, En-Blok Mesane Tümörü Rezeksiyonu'nun (ERBT), standart rezeksiyon (SR) ile karşılaştırıldığında 1 yıllık nüks oranını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. ERBT tekniği, tümörün tamamen çıkarılmasını ve seeding riskinin azaltılmasını hedefler, bu da daha iyi nüks sonuçlarına yol açar. ERBT'nin daha uzun bir operasyon süresine rağmen, diğer perioperatif ve güvenlik sonuçları gruplar arasında benzer bulunmuştur.

ERBT grubunda kasa invaziv mesane kanserine geçiş görülmezken, SR grubunda %2,6'lık bir ilerleme oranı bulunmuştur, bu ise istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Bu sonuçlar, ERBT'nin daha iyi nüks kontrolü sağlayabileceğini gösteren diğer çalışmaları desteklemektedir; ancak ilerleme üzerine bulgular karışıktır ve cerrahi kalitesi ve yönetim uygulamaları tarafından etkilenmiş olabilir.

Çalışmanın sınırlamaları arasında düşük re-transüretal rezeksiyon ve BCG tedavisi oranları, histolojik değerlendirmede olası değişkenlik ve çalışmanın ilerleme yerine nüks üzerine

odaklanması bulunmaktadır. ERBT'nin faydalarını doğrulamak ve bu sınırlamaları ele almak için daha fazla araştırma gerekmektedir. Genel olarak, ERBT nüks oranını azaltma konusunda umut vadetmekte olup, standartlaştırma ve eğitim ihtiyacını vurgulamaktadır.

5. Sonuç

ERBT, 3 cm NMIBC'li hastalarda 1 yıllık nüks oranını SR'ye kıyasla anlamlı şekilde azaltmaktadır. Bu çok merkezli çalışma, ERBT'nin hem etkili hem de güvenli olduğunu doğrulamakta olup, sonuçlar ERBT'nin bu hastalar için tercih edilen cerrahi yaklaşım olarak kullanılmasını desteklemektedir.

Dr. İbrahim Ođulcan Canitez

İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniđi