

Yüksek riskli kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde yaklaşım ve tedavi

Dr. Süleyman Ataus

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ABSTRACT

Management decisions for patients with high risk non muscle invasive bladder cancer (NMIBC) are critical. These tumors should not be classified as "superficial" since they are not confined to the urothelium. According to clinical and pathological factors the prognosis of a patient with NMIBC can be predict. Transurethral resection(TUR) of these tumors remains the initial therapy but adjuvant intravesical instillations are necessary. A routine second TUR should be advised in patients with high grade T1 tumors of the bladder. Apply one dose of cytotoxic chemotherapy perioperatively within 6 hours of TUR. Chemotherapy reduces recurrences but not progression. Intravesical immunotherapy(Bacillus Calmette-Guérin) prevents or delays progression. BCG remains first-choice therapy in high risk NMIBC. At least 1 year of maintenance therapy should be planned for all high risk BCG-treated patients.

In high risk NMIBC, or patients in whom chemotherapy fails, BCG is the best choice with lower rates of recurrence and progression. For BCG failures cystectomy is therapy of choice, although the combination of BCG and interferon- α can be considered, just as device-assisted therapies such as thermochemotherapy and electromotive drug administration.

ÖZET

Yüksek riskli kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde(KİOMK) yaklaşım ve tedavi seçimi kritiktir. Ürotelyum ile sınırlı olmayan bu tümörler yüzeysel olarak tanımlanmamalıdır. KİOMK li hastalarda prognoz, klinik ve patolojik faktörlerin yardımıyla öngörülebilir. Bu tümörlerin başlangıç tedavisi transüretral rezeksiyondur,(TUR) ancak ilave intravezikal ilaç uygulamaları gereklidir. Yüksek dereceli T1 tümürlü hastalarda rutin ikinci bir rezeksiyon önerilmektedir. Rezeksiyon sonrası 6 saat içinde tek doz sitotoksik kemoterapi uygulanmalıdır. Kemoterapi rekürrensleri azaltır ancak progresyonu önlemez. İntravezikal immunoterapi (Bacillus Calmette-Guérin) ise progresyon oranlarını azaltır veya geciktirir. Bu nedenle yüksek riskli KİOMK de ilk seçenek ilaç BCG dir. BCG ile tedavi edilen tüm yüksek riskli hastalarda en az 1 yıl süreyle idame tedavisine devam edilmesi planlanmalıdır.

Yüksek riskli KİOMK de veya kemoterapi sonrası nüks eden hastalarda rekürrens ve progresyon oranlarını azaltan BCG en iyi seçenektir. BCG sonrası nükslerde sistektomi önerilmekle birlikte BCG ve interferon- α ile termokemoterapi ve elektromotiv tedavi gibi gelişmekte olan tedaviler de düşünülebilir.

Onkolojide düşük ve yüksek riskli hastaların tanımlanması, en önemli sorunlardan biridir. Hastalığın zamanında, gerektiğinde agresif yöntemlerle, progresyon ve mortaliteden korunmak amacıyla tedavisi ne kadar önemliyse; sık endoskopi, aşırı rezeksiyon ve ilaç uygulamaları, bunların olası yan etkileri ve komplikasyonları ile hayat kalitesini bozmamak ve ekonomik yükü arttırmamak da bir o kadar önemlidir.

Kas invaziv olmayan mesane kanserleri (KİOMK), farklı biyolojik davranışa sahip tümörlerin birlikte bulunduğu çok heterojen bir gruptur. Transüretral rezeksiyon (TUR) tüm tümörlerde standart başlangıç tedavisidir. Ancak TUR sonrası rekürrens oranı %50-80, progresyon oranı %5-50 arasında değişmektedir. Bu grup hastalardaki en önemli sorun, yüksek riskli hastaların öngörülebilmesidir. Klinik ve patolojik faktörlerin kullanılmasıyla düşük, orta ve yüksek risk grupları veya skorlama sistemleri oluşturulabilir. Böyle bir sınıflandırma ya da skorlama ile benzer özellikteki hastalarda izlem ve tedavinin standardize edilmesi, tedavinin olabildiğince kişiselleştirilmesi amaçlanmaktadır.

Yüksek riskin öngörülmesi

İdeal bir risk grupları sınıflandırması, hastayı gereksiz tedavi ve girişimden korurken, aynı zamanda olası rekürrensleri azaltmayı ve/veya önlemeyi hedeflemeli, belki de en önemlisi progresyon ve mortaliteden korumalı ya da en aza indirecek özellikte olmalıdır. Doğal olarak bu amaçlarla yapılacak bir sınıflandırmanın rekürrens, progresyon ve mortaliteyi öngöreceği parametrelerin birlikte kullanılmasıyla oluşturulması gerekmektedir. Örneğin Parmar ve arkadaşları tarafından geliştirilen ilk sınıflandırmada prognostik parametreler olarak 3. ay kontrol sistoskopi bulgusu ve tümör sayısı kullanılmış, progresyon ve sağkalım hedef olarak alınmadığı gibi, intravezikal tedavinin bu kadar yaygın kullanılmadığı yıllarda tedavi açısından da öneriler sunmakta yetersiz kalmıştır (1). İkibinli yıllarda amacına uygun olarak çoklu parametrelerle hazırlanan Milan-Rodriguez ve arkadaşlarının; ayrıca EAU kılavuzlarının risk grupları sınıflandırmaları oldukça yaygın kabul görmüştür (2,3). Burada adı geçen sınıflandırmalar Tablo 1'de karşılaştırılabilir.

Tablo 1. Kas invaziv olmayan mesane tümörlerinde farklı risk grupları sınıflandırmaları

Risk Grupları	Parmar 1989	Millan-Rodriguez 2000	EAU Kılavuzu 2002
Düşük	(-) 3.ay, tek tm	TaG1,T1G1 tek tm	Tek,TaG1, <3 cm
Orta	(+)3.ay veya çoğul tm	T1G1 çoğul TaG2, T1G2 tek	Diğerleri
Yüksek	(+)3.ay ve çoğul tm	T1G2 çoğul, TaG3 T1G3, TiS	T1G3, çoğul Rekürren, TiS

Tablo 2. EAU skorlama sisteminde toplam puana göre rekürrens ve progresyon olasılığı

Rekürrens Puanı	Olası Rekürrens Oranı (%) 1. Yılda (%95 GA)	Olası Rekürrens Oranı (%) 5. Yılda (%95 GA)
0	15 (10-19)	31 (24-37)
1-4	24 (21-26)	46 (42-49)
5-9	38 (35-41)	62 (58-65)
10-17	61 (55-67)	78 (73-84)
Progresyon Puanı	Olası progresyon Oranı (%) 1. Yılda (%95 GA)	Olası progresyon Oranı (%) 5. Yılda (%95 GA)
0	0.2 (0-0.7)	0.8 (0-1.7)
2-6	1.0 (0.4-1.6)	6 (5-8)
7-13	5 (4-7)	17 (14-20)
14-23	17 (10-24)	45 (35-55)

GA:Güvenlik aralığı

KİOMK de risk gruplarının yanı sıra aynı amaçlarla bir prognostik indeks geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu konuda yapılandırılmış ve daha kullanışlı gibi görünen bir skorlama sistemi, çok yeni olarak EORTC'nin 7 farklı çalışmasından elde edilen 2596 KİOMK'li hastanın verileri kullanılarak ve kapsamlı bir analiz ile geliştirilmiştir (4). Kullanılan klinik ve patolojik parametreler tümör sayısı, tümör boyutu, daha önceki nüks oranı, T evresi, karsinoma in situ ve derecedir. Bu faktörlerin sayısal ağırlıkları her bir hasta için ayrı ayrı toplanarak rekürrens ve progresyon için farklı iki nümerik değer bulunmaktadır. Analiz sonucunda rekürrens açısından 0 (en iyi prognoz)'dan 17 (en kötü prognoz)'ye kadar puan verilmiştir. Progresyon için de 0 (en iyi prognoz) ile 23 (en kötü prognoz) arasında puanlama yapılmıştır. Örneğin 0 puanlı hastalarda progresyon olasılığı bir yılda %0.2 ve beş yılda %0.8'dir. Puanı 14 veya fazla olanlarda ise bir yılda %17 ve beş yılda %45'dir. Tablo 2'de farklı puan aralıklarında olan hastaların 1 ve 5 yıllık olası rekürrens ve progresyon oranları görülmektedir.

Yüksek riskli hastalarda doğru evlendirme ve Re-TUR

Ta, T1 yüksek dereceli, çoğul ve/veya büyük boyutlu, zor yerleşimli tümörlerde evlendirme hatalarının ve mesanede artık tümör kalma olasılığının arttığı pek çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Bu nedenle yüksek riskli KİOMK de ikinci bir rezeksiyonun (re-TUR) artık kanser oranlarının azaltılmasında ve doğru evlendirme, doğru tedavi için anahtar rolü oynadığını söylemek yanlış olmaz. Ayrıca yine pek çok araştırmacı tarafından kötü bir prognostik faktör olduğu kanıtlanan ilk kontrol sistoskopisinde tümör nüksünün daha sağlıklı olarak değerlendirilebilmesi ancak re-TUR ile mümkündür.

Ta, T1 mesane tümörlerinde TUR sonrası ilk kontrol sistoskopisinde klinikler arası rekürrens oranlarındaki farklılığın değişik kaliteleredeki TUR, başka bir deyişle deneyim ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştü (5). Ancak daha sonraları yapılan bir başka çalışmada ise deneyimli ürologlar ile eğitim sürecinde olanlar arasında rezidü tümör oranları açısından istatistiksel bir fark olmadığı saptanarak

re-TUR un herkes için bir gereklilik olduğu savunuldu (6).

Yüksek riskli tümörlerde re-TUR un belki de daha önemli nedeni, doğru evlendirme ve kas invazyonu olup olmadığının ortaya konmasıdır. Tablo 3'de yüksek riskli KİOMK de understaging (düşük evlendirme) oranları görülmektedir. Örneklenen materyal içinde mutlaka m.üskülaris propria bulunmalı, daha iyisi ayrı olarak gönderilmeli ve patolojik da m.üskülaris proprianın durumunu, bu kata ait dokuya rastlanmamışsa bunu mutlaka belirtmelidir. Kas dokusu alınmayan lamina propria invazyonu yapan tümörlerin tekrar değerlendirildiğinde yarıya yakınının aslında kas invaziv hastalık olduğu unutulmamalıdır (7) Dokusal örnekleme doğru yapıldığı zamanlarda bile intra (aynı patolojik) ve interobserver (farklı patolojik) farklılıkların olabileceği de akılda tutulmalıdır. Örneğin Van der Meijden ve ark. tarafından 5 EORTC çalışmasındaki 1175 Ta, T1 hasta yeniden değerlendirilmiştir. İlk tanıda G3 olan 160 tümörün %61'i aynı tanıyı alırken bu oran ve T1G3 olan 88 tümörde %47'de kalmıştır (8). Literatürde benzeri sonuçlar bulunan başka çalışmalara karşın, patolojik örnekleme yeniden değerlendirilmesi yaygın olarak önerilmemekle birlikte agresif tedavilerin planlandığı yüksek riskli kanserlerde akılcı olabilir.

“Onkolojide düşük ve yüksek riskli hastaların tanımlanması, en önemli sorunlardan biridir. Hastalığın zamanında, gerektiğinde agresif yöntemlerle, progresyon ve mortaliteden korunmak amacıyla tedavisi ne kadar önemliyse; sık endoskopi, aşırı rezeksiyon ve ilaç uygulamaları, bunların olası yan etkileri ve komplikasyonları ile hayat kalitesini bozmamak ve ekonomik yükü arttırmamak da bir o kadar önemlidir.”

Tablo 3. Yüksek riskli KİOMK de understaging(düşük evrelendirme) oranları

Çalışma	Understaging(%)
Pagano (1991)	35
Amling (1994)	37
Soloway (1994)	36
Freeman (1995)	34
Ghoneim (1997)	62
Herr (1992)	49
Dutta (2001)	64

Tek doz kemoterapi

Farklı kemoterapi ajanlarının kullanıldığı, çok merkezli, yüksek hasta sayılı, kontrollü, randomize, prospektif pek çok çalışma TUR sonrası erken uygulanan intravezikal tedavinin rekürrens oranlarını azalttığını göstermiştir (9,10). Sylvester ve ark. tarafından yapılan metaanalizde, bu çalışmalardan 1400'ün üzerinde hasta kapsayan 7 tanesi değerlendirilmiştir. Ya-

zarlar tek doz erken kemoterapinin bütün mesane tümörlerinde rekürrens oranlarını önemli oranda düşürdüğünün; tek, düşük dereceli tümörlerde yeterli bir tedavi olarak kabul edilirken, yüksek riskli hastalarda başlangıç tedavisi olarak gerekli olduğunun altını çizmişlerdir (11). Thiotepa dışında kullanılan tüm ajanlar benzer etkinlikte görünmektedir. Thiotepa'nın görece daha az olan bu etkisi, ilacın fazla dilüe edilmesine ve 24 saati aşan uygulama süresine bağlanmıştır (12).

TUR sonrası erken uygulanan intravezikal kemoterapi, rekürrens riskini 2 yıl için %50, 5 yıl için %12-15 azaltmaktadır. Bundan dolayı TUR sonrası 24 saati aşmamak üzere, ideal olarak ilk 6 saat içinde tüm KİOMK de uygulanmalıdır. İnterferon etkisiz olduğundan, BCG ise hayatı tehdit edebilecek sepsis gibi komplikasyonlara yol açabileceğinden erken intravezikal tedavide kesinlikle kullanılmamalıdır.

Genel olarak hastalar tarafından iyi tolere edilen bu uygulama perforasyon veya perforasyon şüphesi, geniş ve derin rezeksiyon, devam eden kanama gibi durumlarda yapılmamalıdır.

Intravezikal tedavi

Tek doz kemoterapi rekürrensleri önlemek için önemli bir ilk adım olmakla birlikte özellikle çoğul tümörlerin üçte ikisinin nüks etmesi beklenmektedir. Ayrıca çoğunlukla yüksek dereceli tümörlerin bulunduğu bu grupta, diğer KİOMK den farklı olarak progresyon oranları da yüksektir. Bu nedenle bu hastalarda yalnızca TUR ve/veya tek doz kemoterapi kabul edilebilir bir seçenek değildir (13). Bazı hastalarda erken sistektominin de bir seçenek olabileceği akılda tutularak; yalnızca kişisel tercihlerle değil her bir yüksek riskli hasta için bireysel kar zarar hesabı yapılarak, en uygun tedaviye karar verilmelidir.

Intravezikal kemoterapi

Bütün yüksek riskli KİOMK hastalarda kemoterapötik ajanlar bir seçenek olmakla birlikte, BCG daha sonra sözü edilecek üstünlüklerinden dolayı genellikle ilk önerilen ilaçtır. Özellikle CİS varlığında 6 haftalık intravezikal BCG tedavide ilk seçenek olmalıdır. Diğer kemoterapötik ajanlarla yapılan randomize kontrollü çalışmalar CİS tedavisinde, BCG nin örneğin mitomycin C ve doxorubicinden üstün olduğunu göstermiştir (14,15). CİS uygulanan vakalarda tam yanıt oranları %40 ile %100 arasında değişmekte olup, ortalama %72 olarak bildirilmiştir (16).

Intravezikal kemoterapi, immunoterapi ile karşılaştırıldığında görece daha iyi yan etki profiline sahiptir. Kılavuzlara bakıldığında da kemoterapi daha çok orta risk grubu hastalara önerilmektedir (17,18). Bu grup hastalarda intravezikal BCG'nin, kemoterapi karşısındaki en önemli avantajı ise progresyon üzerine olan etkisidir (19). Buna karşın bugüne kadar kemoterapinin progresyon ve mortalite oranlarını değiştirdiğine ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır. Pawinski ve ark

“Ta, T1 yüksek dereceli, çoğul velveya büyük boyutlu, zor yerleşimli tümörlerde evrelendirme hatalarının ve mesanede artık tümör kalma olasılığının arttığı pek çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Bu nedenle yüksek riskli kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde ikinci bir rezeksiyonun (Re-TUR) artık kanser oranlarının azaltılmasında ve doğru evrelendirme, doğru tedavi için anahtar rolü oynadığını söylemek yanlış olmaz. Ayrıca yine pek çok araştırmacı tarafından kötü bir prognostik faktör olduğu kanıtlanan ilk kontrol sistoskopisinde tümör nüksünün daha sağlıklı olarak değerlendirilebilmesi ancak Re-TUR ile mümkündür.”

“Tek doz kemoterapi rekürrensleri önlemek için önemli bir ilk adım olmakla birlikte özellikle çoğul tümörlerin üçte ikisinin nüks etmesi beklenmektedir. Ayrıca çoğunlukla yüksek dereceli tümörlerin bulunduğu bu grupta, diğer kas invaziv olmayan mesane tümörlerinden farklı olarak progresyon oranları da yüksektir. Bu nedenle bu hastalarda yalnızca TUR ve/veya tek doz kemoterapi kabul edilebilir bir seçenek değildir. Bazı hastalarda erken sistektominin de bir seçenek olabileceği akılda tutularak; yalnızca kişisel tercihlerle değil her bir yüksek riskli hasta için bireysel kar zarar hesabı yapılarak, en uygun tedaviye karar verilmelidir.”

Tablo 4. Yüksek riskli KİOMK de intravezikal BCG tedavisi sonrası ilk kontrol sistoskopisinde nöks olan ve olmayan olgular arasındaki progresyon farkı

Araştırmacı	n	progresyon(%)	
		ilk kontrol (+)	ilk kontrol(-)
Lockyer 2000	112	60	12
Herr 2001	307	29	8
Griffiths 2002	135	36	9
Studer 2003	153	33	10
Holmang 2004	236	27	8
Solsona 2004	191	47	10
Wood 2004	318	40	13
Herr 2005	347	35	6
Toplam	1799	39	9 P=001

tarafından yapılan bir metaanalizde; EORTC nin, 6 çalışmasındaki, 25-35 hasta, medyan 7.8 yıl izlenmiştir. Bu metaanalizden çıkan sonuç; TUR sonrası adjuvan uygulanan intravezikal kemoterapinin progresyon ve mortalite oranlarını değiştirmemiştir (20). Yine bu grup hastalarda rekürrensleri önlemedeki etkisinin de kemoterapiden daha üstün olduğuna ilişkin veriler bulunmaktadır (21).

Intravezikal idame kemoterapisi

Ardışık ilaç uygulamasını takiben kemoterapötik ilaçlarla yapılan uzun süreli idame

uygulamalarından alınan sonuçlar çelişkili-dir. Örneğin Huland ve ark. çalışmasında mitomycin C(MMC) ve doxorubicin kullanılan hastalarda idame olan ve olmayanlar arasında fark yoktur (22). EORTC'nin 2 prospektif, randomize çalışmasında da aynı ilaçlar kullanılmıştır (23). Çalışmada bir gruba erken ilk 24 saat içinde instillasyon ve 6 ay idame; diğer kola da rezeksiyonun 7-15 günlerinde instillasyon ve 12 ay süreyle idame uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre erken tedavi yararlı, buna karşın idamenin yararı yoktur. Benzer sonuçlar epirubicin'in (EPR) kullanıldığı daha sonraki çalışmada da alındı (24).

Ancak daha yeni yapılan çalışmalara bakıldığında intravezikal idame kemoterapisinin yeni rekürrensleri önlemede etkin olduğu bildirilmiştir. Koga ve arkadaşlarının çalışmasında (EPR) ilk instillasyon; ilk 24 saat içinde, sonra ya 3 ay ya da 12 ay idame tedavisi yapılmıştır (25). İlk grupta RO %36, 12 ay idamede ise %15'dir. Conrad ve arkadaşlarının çalışmasında ise MMC 3 yıl boyunca ayda bir kez uygulanmıştır. Ta G2-3 ve T1 G3 tümörlerin olduğu grupta idame kolunda rekürrens oranı %14 idamesiz kolda %31'dir. Onbir çalışmayı kapsayan bir metaanalizin sonunda intravezikal idame kemoterapisinin rekürrenslere etkili olabilmesi için en az 2 yıl idame yapılması gerektiği belirtilmiştir (26).

Sözü edilen çalışmalarda dikkat edilmesi gereken konulardan biri tedavi edilen hastaların heterojen olması bazı çalışmalar hariç düşük ve orta risk grubundaki hastaların da bulunması, diğeri de hiç bir çalışmada idame kemoterapisinin progresyonları önlemede etkinliğinin gösterilememiş olmasıdır. Günümüzde yüksek riskli KİOMK de idame kemoterapisinin uygulanabilmesi için yeterli veri bulunmamaktadır.

Intravezikal BCG tedavisi

Günümüzde CIS nun tedavisinde intravezikal BCG ilk seçenek ilaç olarak önerilmektedir. CIS lu hastaların %80'inde tam yanıt almak ve bu yanıtı medyan 4 yıl boyunca %50 sinde sürdürmek mümkündür. İzlem süresi uzadıkça örneğin 10 yılda bu oran %30 a kadar düştüğünden bu grup hastalarda yakın izlem zorunludur (27).

CIS varlığı dışında, lamina propria invazyonu yapan ve/veya yüksek dereceli tümörlerde de BCG, bazı otörler ve komitelerce ilk seçenek ilaç olarak önerilmektedir (28). 13 T1 yüksek dereceli hastalıkta BCG öncesi progresyon oranları 36 ile 84 ay izlem süresinde %27 ile %65 arasında değişmekteydi. Progresyon oranları bu grup hastalarda BCG'nin kullanılmasıyla dramatik olarak düzelmiştir. 22 ile 78 ay izlem sonrası progresyon oranlarının %0 ile %35 arasında değiştiği ve ortalama %12 olduğu bildirilmektedir. (13) Ancak uzun dönem takiplerde başlangıçta sağlanan bu tam yanıt oranlarının azaldığına ilişkin verileri de göz ardı etmemek gerekir. Örneğin Cookson ve ark 15 yıl süreyle izlenen başlangıçta yüksek riskli olan mesane tümörlerinin %53'ünde kas invaziv hastalıklı geliştiğini ve %34'ünün mesane kanserinden öldüğünü bildirmiştir (29). BCG'nin uzun dönem sonuçlarına ilişkin yapılan bir başka çalışmada da medyan 5.3 yıl izlenen 153 hasta ya yalnızca TUR ya da ek olarak BCG ile tedavi edilmişlerdir. Hastalığa özgü sağkalım oranları sırasıyla %48 ve %79 olarak bildirilmiştir (30).

Günümüzde intravezikal BCG'nin indüksiyon şeması genellikle 6 haftadır. TUR sonrası erken ilaç verilmesi BCG sepsisine yol açabileceğinden en az 7 veya 14 gün beklenmesi önerilmektedir. Bazı otörler ise TUR sonrası kanama bitinceye kadar 3 ile 4 hafta beklenmesini önermektedirler. İlacın mesane- de bekleme süresi kemoterapötik ajanlarda olduğu gibi 2 saattir. Ancak bu uygulamalar bilimsel bir dayanaktan ziyade ampirik gözlemlere dayanmaktadır.

BCG suşları arasında etkinlik açısından bir fark gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda toksisitenin azaltılması amacıyla standart dozun üçte veya dörtte birinin uygulanması önerilmektedir. Bazı durumlarda doz azaltmasına gidilebilir, ancak standart BCG dozlarının çok odaklı ve yüksek dereceli hastalarda daha iyi sonuçlar verdiği hatırlanmalıdır (31). Morales ve arkadaşlarının çalışmalarında 60 mg Pasteur BCG (azaltılmış doz) ile 120 mg Pasteur BCG (tam doz) doz etkinlikleri açısından karşılaştırılmıştır (32). Azaltılmış doz ile tümör nöksü yaklaşık 2 kat daha çok %67 ye karşın %37 olarak bildirilmiştir.

“Intravezikal BCG yüksek dereceli Ta, T1 hastalık ve CIS da ilk seçenek ilaç olarak önerilmektedir. Günümüzde progresyonu geciktirdiği veya önlediği gösterilen tek ajandır. En az bir yıl süreyle idame alan hastalarda bu etki daha bariz olarak gözlenmektedir. BCG idame tedavisi bütün yüksek riskli hastalara önerilmektedir. Ancak bu tedavi sırasında BCG ye ilişkin yan etkiler ve tedavi altında oluşabilecek progresyonların erken tanısı konusunda dikkatli olunmalıdır.”

BCG'nin progresyon riskini azalttığı farklı metaanalizlerle ortaya konmuştur (19,33). Bu çalışmalarda hastalar medyan 2 yılı aşkın bir süre izlenmişlerdir. Metaanalizlerden çıkan ortak sonuç progresyon oranlarını düşürebilmek için idame tedavisinin gerekli olduğudur.

İdame BCG tedavisi

Intravezikal BCG'nin etkisinin uzun dönemde de kalıcı olmasını sağlamak amacıyla idame tedavi protokolleri araştırılmıştır. Bu araştırmalardan çıkan sonuç, idame tedavisinin başarılı olabilmesi için en azından 1 yıl süreyle uygulanması gerektiğidir. Bazı araştırmacılar da ilk 6 haftalık uygulama sonrası progresyonsuz nüks eden hastalarda 2. bir indüksiyon tedavisini takiben idame önermektedirler. Günümüzde pek çok idame protokolleri önerilmiş olmasına rağmen yaygın olarak kullanılan 2 protokolden söz edilebilir. Bunlar ayda bir tek doz veya toplam 3 yıl olacak şekilde 3. ve 6. ayda daha sonra ise her 6 ayda bir 3 er haftalık uygulamalardır. Ayda ya da 3 ayda bir tek doz idame yapılan randomize, kontrollü çalışmaların sonuçları bir tutarlılık göstermemektedir. (13) Buna karşın tekrarlayan 3 er haftalık idame protokollerinde randomizasyon sonrası idame yapılmayan grupla karşılaştırıldığında tedavinin yararlılığı barizdir. Örneğin Southwest Onkoloji Grubu'nun (SWOG) çalışmasında idame BCG tedavisi ile rekürrensiz ve progresyonsuz sağkalım oranlarında artma olduğu bildirilmiştir (34). CİS ve papiller tümörlerin bir arada bulunduğu bu çalışmada idame yapılan ve yapılmayan CİS'lu hastalarda 2 yılın sonundaki tümörsüzlük oranı sırasıyla %84 ve %68 dir. Papiller tümörlerde ise bu oranlar %87 ve %57 olarak bildirilmiştir. Yine progresyon açısından idame yapılan ve yapılmayan gruplar arasındaki %6'lık fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışma ile ilgili hatırlanması gereken bir

başka bilgi de yan etkiler nedeniyle hastaların ancak %16'sının 7 siklus ve 3 yıllık programı tamamlayabildiğidir. Avrupa'da yapılan iki çalışmadan birinde benzer şekilde tüm protokolü tamamlayabilme oranı %19 (35) daha geniş katımlı diğerinde ise bu iki çalışmadan farklı, %80 olarak bildirilmiştir (36). Görülen toksisitelerin büyük çoğunluğu ilk 6 ay içinde ortaya çıktığından; bu dönemde tedavi yan etkilerinin iyi gözlenmesinin yanı sıra, idameyi sürdürebilmek için doz azaltması ya da her hafta yerine 2 haftada bir ilaç uygulanması önerilmektedir.

Intravezikal BCG yüksek dereceli Ta, T1 hastalık ve CİS'da ilk seçenek ilaç olarak önerilmektedir. Günümüzde progresyonu geciktirdiği veya önlediği gösterilen tek ajandır. En az bir yıl süreyle idame alan hastalarda bu etki daha bariz olarak gözlenmektedir. BCG idame tedavisi bütün yüksek riskli hastalara önerilmektedir. Ancak bu tedavi sırasında BCG'ye ilişkin yan etkiler ve tedavi altında oluşabilecek progresyonların erken tanısı konusunda dikkatli olunmalıdır.

Yüksek riskli kas invaziv olmayan tümörlerde sistektomi

Bazı otörler hayat boyu süren yüksek progresyon riskinden dolayı bu tümörlere tanı sırasında sistektomi yapılması gerektiğini savunmaktadırlar. Gerçekten de çalışmalara baktığımızda tanı sırasında sistektomi yapılanlarda 5 yıllık sağkalım oranı %90'lara ulaşırken başlangıçta TUR ile tedavi edilenlerde ve geç sistektomi yapılanlarda bu oranın %60-70 civarında olduğunu görmekteyiz (37). Ancak tanı sırasında sistektomi yapıldığında belki de bu hastaların yarısına gereksiz bir aşırı tedavi yapılmış olacaktır. Buna karşın geç sistektomi benimsendiğinde %60 mesanesi ile kalacak ancak yaklaşık %20'si bu hastalıktan kaybedilecektir.

T1 hastalık endikasyonu ile yapılan sistektomi serilerine bakıldığında radikal sistektomi

mi en doğru evrelendirmeyi sağlamaktadır. KİOMK li hastalardan yüksek dereceli ve lamina propriayı derinlemesine invaze edenlerde, lenfovasküler invazyon saptananlarda, yaygın CİS'da, divertikül içi tümörlerde, distal üreter ve prostatik üretra tutulumunda, TUR ile temizlenmesi zor büyüklükte veya anatomik yerleşimli tümörlerde ve nihayet ilaç tedavisine refrakter hastalıkta sistektomi önemli bir tedavi yöntemidir.

Yüksek riskli hastalarda konservatif tedavi ne zaman durdurulmalı

Yüksek riskli hastalıkta erken rekürrens çok önemli bir prognostik göstergedir. İntravezikal BCG tedavisi sonrası ilk kontrol sistoskopisinde nüks olan olgularda progresyon oranı %27-60 olmayanlarda ise %6-13 arasında değişmektedir (Tablo 4).

Nüks eden hastalarda daha önce kemoterapötik bir ilaçla tedavi edilenlerde BCG yapılmalıdır. Ancak intravezikal BCG sonrası nüks oluşumunda ne yapılması gerektiği bu kadar net değildir. Yalnız CİS nükslerinde ikinci bir indüksiyon kürü önerilmektedir. İkinci kez BCG uygulaması ile %30 ile 50 arasında bir yanıt almak mümkün olduğundan; bu durumda BCG yerine 3 yıl boyunca nadiren %20'ye varan tümörsüzlük sağlayan salvaj kemoterapi rejimlerinin uygulanması kabul edilir bir seçenek değildir. Mesane koruyucu bir yaklaşımla devam edilecek ise BCG ile birlikte İnterferon veya gelişmekte olan yöntemlerden bir olan bir araç eşliğinde (termoterapi, elektromotiv tedavi vs) intravezikal ilaç uygulamaları denenebilir. BCG ye rağmen kötüleşen ve CİS nun eşlik ettiği T1 yüksek dereceli hastalık gibi, 3 ile 5 yıllık progresyon oranlarının %30-50 arasında değiştiği riskin çok yüksek olduğu durumlarda en güvenli yolun hemen sistektomi olduğu unutulmamalıdır. İki kürden daha çok BCG ise uygulanmamalıdır.

Kaynaklar

1. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB, et al. Prognostic factors for recurrence and follow up policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). J Urol. 1989;142(2 Pt 1):284-288
2. Millan-Rodriguez F, Ghechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J. et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. J Urol. 2000; 164: 680-686
3. Chopin DK, Gattegno B. Superficial bladder tumors. Eur Urol, 2002; 42: 533-540

4. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, 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;49:466-477
5. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol. 2002 May;41(5):523-31.
6. Zurkirchen MA, Sulser T, Gaspert A, Hauri D. Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a musteven for experienced urologist. Urol Int. 2004;72(2):99-102.

7. Herr HW. The value of second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol 1999. 162, 74-76
8. Van Der Meijden A, Sylvester A, Collette L, Bono A, et al: The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer Trials. J Urol. 2000 Nov;164(5):1533-7.
9. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, et al: The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. J Urol. 1996 Apr;155(4):1233-8.

10. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, et al: A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1993 Apr;149(4):749-52.
11. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP: A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2186-90
12. Medical research council working party on urologic cancer: The effect of intravesical thiotepa on tumour recurrence after endoscopic treatment of newly diagnosed superficial bladder cancer. A further report with long-term follow-up of a Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Working Party on Urological Cancer, Subgroup on Superficial Bladder Cancer. *Br J Urol.* 1994 Jun;73(6):632-8.
13. Nieder AM, Brausi M, Lamm D, O'Donnell M, et al: Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. *Urology.* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):108-25
14. Lundholm C, Norlen BJ, Ekman P, Jahanson S, et al: A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillations of mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol.* 1996 Aug;156(2 Pt 1):372-6.
15. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, et al: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med.* 1991 Oct 24;325(17):1205-9.
16. Bassi P. BCG (Bacillus of Calmette Guerin) therapy of high-risk superficial bladder cancer. *Surg Oncol.* 2002 Jun;11(1-2):77-83.
17. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C; European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology: Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol.* 2002 Feb;41(2):105-12.
18. Smith JA Jr, Labasky RF, Cockett AT, Fracchia JA, Montie JE, Rowland RG: Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and T1S). The American Urological Association. *J Urol.* 1999 Nov;162(5):1697-701.
19. Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL: Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002 Nov;168(5):1964-70
20. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffouix C, van der Meijden A, Parmar MK, Bijmens L: A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage Ta/T1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. *J Urol.* 1996 Dec;156(6):1934-40, discussion 1940-1
21. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD: Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int.* 2004 Mar;93(4):485-90.
22. Huland H, Klöppel G, Feddersen I, et al: Comparison of different schedules of cytostatic intravesical instillations in patients with superficial bladder carcinoma: final evaluation of a prospective multicenter study with 419 patients. *J Urol.* 1990 Jul;144(1):68-71;
23. Bouffouix C, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw M, Sylvester R.: Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol.* 1995 Mar;153(3 Pt 2):934-41.
24. Okamura K, Kinukawa T, Tsumura Yi Otani Ti et al: A randomized study of short-versus long-term intravesical epirubicin instillation for superficial bladder cancer. Nagoya University Urological Oncology Group. *Eur Urol.* 1998;33(3):285-8;
25. Koga H, Kuroiwa K, Yamaguchi A, Osada Y, Tsuneyoshi M, Naito S.: A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2004 Jan;171(1):153-7
26. Huncharek M, Kupelnick B.: The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol.* 2004 Oct;27(5):522-8
27. Herr HW, Wartinger DD, Fair WR, Oettgen HF: Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol.* 1992 Apr;147(4):1020-3
28. Sengupta S, Blute ML: The management of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology.* 2006 Mar;67(3 Suppl 1):48-54;
29. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol.* 1997 Jul;158(1):62-7
30. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE: A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):96-100
31. O'Donnell MA.: Practical applications of intravesical chemotherapy and immunotherapy in high-risk patients with superficial bladder cancer. *Urol Clin N Am* 32 (2005) 121-131
32. Morales A, Nickel JC, Wilson JW: Dose-response of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder cancer. *J Urol.* 1992 May;147(5):1256-8.
33. Böhle A, Bock PR: Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology.* 2004 Apr;63(4):682-6;
34. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al: Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000 Apr;163(4):1124-9
35. Saint F, Irani J, Patard JJ, Salomon L, Hoznek A, Zammattio S, Debois H, Abbou CC, Chopin DK: Tolerability of bacille Calmette-Guérin maintenance therapy for superficial bladder cancer. *Urology.* 2001 May;57(5):883-8
36. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group: Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol.* 2003 Oct;44(4):429-34
37. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF: Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1994 Jan;151(1):31-5