

Mesane kanseri takibinde sistoskopi aralıkları nasıl veya kimlerde uzatılabilir?

Dr. Sinan Ekici

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ABSTRACT

Non-muscle invasive bladder cancer includes a group of urothelial cancers having heterogeneous characteristics. As a rule, they show recurrence and progression. The principle of surveillance and management of these tumors is decreasing recurrence rate and preventing progression. Based on this principle, surveillance policy is created according to clinical and pathological characteristics of tumors. While appropriate management is going on, over-followup in low risk group and less frequent followup in high risk group should not be done. Cystoscopy and urinary cytology are worldwide accepted diagnostic tools. Recently, since psychological effect and high economic burden on patients, the approach of reducing frequency and duration of followup cystoscopies in patients with low risk has been popularized in developing followup schedules. In this text, the fundamentals of this approach is reviewed.

ÖZET

Kasa invaze olmayan mesane tümörü heterojen özellikler içeren bir ürotelyal kanserdir. En önemli özellikleri nüks ve progresyon göstermeleridir. Bu tümörlerin takip ve tedavisindeki temel amaçlar nüksü azaltmak ve progresyonu önlemektir. Bu amaca yönelik takip programları, tümörün klinik ve patolojik özellikleri dikkate alınarak oluşturulan risk gruplarına göre yapılır. Yeterli tedavi verirken, düşük risk grubuna aşırı takip, yüksek risk grubuna yetersiz takip uygulamamak gerekir. Sistoskopi ve idrar sitolojisi takipte kabul görmüş yöntemlerdir. Son zamanlarda, yüksek maliyet ve hasta üzerindeki psikolojik etkisi nedeniyle, sistoskopi aralıklarını düşük risk grubu hastalarda uzatma yönünde görüşler hasta takip programlarına hakim olmaya başlamıştır. Bu derlemede bu görüşlerin temel noktaları incelenmektedir.

Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen kanseridir. Mesane kanserlerinin %90-95'ini ürotelyal karsinomlar oluşturur (1). Ürotelyal karsinomların %75-85'i tanısında kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) şeklinde olup, %70'i Ta, %20'si T1 ve %10'u karsinoma in situ (CIS) evresindedir (2,3). KİOMK'un doğal gidişi tam olarak bilinmemektedir. KİOMK'nin en önemli özelliği nüks ve progresyon açısından heterojen biyolojik davranış göstermesidir. Spektrumun bir ucunda düşük nüks ve progresyon gösteren düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential-PUNLMP) ve Ta düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom (low grade papillary urothelial carcinoma-TaLG) varken diğer ucunda T1 yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (high grade papillary urothelial carcinoma-TaHG) ve CIS yer alır (3-6,7-45). Yüksek riskli tümörleri belirlemek ne kadar önemli ise düşük riskli tümörleri de belirlemek o kadar önemlidir, çünkü bu hastaları gereksiz takip ve tedavi işlemlerinden korumak gereklidir. 1998'de oluşturulan WHO/ISUP (Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği) sınıflaması bu amaca hizmet etmektedir. WHO 1973 tümör derecesi sınıflaması ile prognozu daha iyi gösterdiği ileri sürülen WHO/ISUP sınıflaması karşılaştırıldığında derece 1 tümörlerin PUNLMP ve düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, derece 2 tümörlerin düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom ve yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom, ve derece 3'ün de yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinoma karşılık geldiği görülmektedir (4). WHO/ISUP sınıflamasının

prognozu tahmin etmekte daha etkili olduğunu gösteren çalışmalardan en büyüğü Holmang ve ark. tarafından yapılmıştır (6). HG tümörlü hastalarda hastalıktan ölüm riski %16 olarak tespit edilirken LG tümörlerde %4, PUNLMP'de %0 olarak bildirilmiştir. Progresyon PUNLMP'de hiç görülmemiştir. Tümörlerin sadece %3.6'sı derece 3 olarak sınıflandırılırken, %28'i HG olarak sınıflandırılmıştır. Yani, bu yeni sınıflamayla daha fazla hasta progresyon açısından riskli görülerek daha yakın izleme alınırken, progresyon riski yok sayılabilecek bir grup için daha rahat bir takip planı oluşturmak mümkün olmuştur. Ayrıca yeni sınıflama ile hastanın takibini etkileyen önemli bir faktör olan patolojiler arasındaki bir tümörü değerlendirirken fikir birliği oluşturma yüzdesi de artmıştır (7).

Takep sistoskopilerinin sayısını güvenli bir şekilde azaltmaya yönelik randomize prospektif çalışmalar yoktur. Mevcut öneriler retrospektif çalışma sonuçları temel alınarak yapılmaktadır. Ürotelyal karsinomların tanısında altın standart yöntem sistoskopi ve takiben yapılan transüretral tümör rezeksiyonu (TUR) ile elde edilen dokuların patolojik incelemesidir. KİOMK'un kabul görmüş tedavi protokolü TUR ve takiben intravezikal kemoterapi veya immunoterapiden oluşur (8). KİOMK tedavisinde amaç, tümör progresyonunu ve hastalığa bağlı ölümü önlemek, tümör nüksünü azaltarak mesane fonksiyonlarını korumaktır. KİOMK takibinde sistoskopi altın standart yöntem olmaya devam etmektedir. Mesane tümörünün sistoskopik özellikleri (tümörün görünümü, yeri, sayısı, boyutu) prognostik bilgi sağlar. Sayıca fazla olan tümörlerde nüks ve progresyon riski daha fazladır

“Takipte sistoskopi sıklığı ve ne kadar süre devam edileceği hastaların risk tablolarına göre elde edilen risk derecelerine göre belirlenmektedir.”

Geniş tabanlı tümörlerin ileri dereceli tümörler olması daha muhtemeldir (9). Sistoskopinin invaziv ve komplikasyona açık bir işlem olması nedeniyle sistoskopiye alternatif yöntemler önerilmiştir, fakat bugüne kadar sistoskopinin yerini alabilecek bir yöntem ortaya konulamamıştır. İdrar sitolojisi CIS ve yüksek dereceli tümörleri belirlemede yüksek duyarlılığa sahipken, düşük dereceli tümörleri belirlemede başarısızdır. Üriner moleküler belirleyiciler ise düşük dereceli tümörleri belirlemede sitolojiye göre daha duyarlıdır ama özgüllükleri düşüktür.

Klasik olarak, primer tümöre TUR uygulandıktan sonra takibi 2 yıl süreyle 3 ayda bir, sonraki 2 yıl süreyle 6 ayda bir, takiben yılda

bir defa sistoskopi ile kontrol edilerek yapıldı. Eğer takipte tümör çıkarsa tekrar 3 aylık kontrollere dönülürdü. KİOMK’da risk gruplarının oluşturulmasıyla özellikle düşük riskli tümör gruplarında gereksiz sistoskopi yapıldığı fark edildi. Bu nedenle KİOMK’un takip ve tedavisinde nüks ve progresyon riskine dayalı bir sistem kabul görmeye başlamıştır. Takipte sistoskopi sıklığı ve ne kadar süre devam edileceği hastaların risk tablolarına göre elde edilen risk derecelerine göre belirlenmektedir (10). 2006 yılına kadar nüks ve progresyon açısından KİOMK düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç gruba ayrılmıştı. 2006 yılında Sylvester ve ark. Avrupa Tanı ve Tedavi Organizasyonu (The European Organization for Research and Treatment-EORTC) olarak KİOMK’da nüks ve progresyon için kısa dönem ve uzun dönem risk tabloları oluşturmuştur (Tablo 1). Bu skorlama sistemi ve risk tabloları 7 EORTC çalışmasında yer almış 2596 hastanın verileri kullanılarak oluşturulmuştur. Patoloji değerlendirmesinde sadece CIS’i olanlar değerlendirmeye alınmamıştır. Hiçbirine yinelenen TUR yapılmamıştır. Hastaların %78’i intravezikal tedavi almıştır. Fakat hiçbirine idame tedavi verilmemiştir. Skorlama sistemi tümör sayısı, büyüklüğü,

“3. ay sistoskapisinde tümör çıkmayan hastalarda çıkanlara göre daha az nüks ve TUR veya fulgurasyon gereksinimi ortaya çıkmıştır (18). Bu nedenle KİOMK hastalarının hepsinde risk grubuna bakmaksızın ilk TUR’dan sonra 3. ayda mutlaka sistoskopi yapılmalıdır.”

daha önceki nüks hızı, T evresi, beraberinde CIS olup olmaması ve tümör derecesi olmak üzere nüks ve progresyon için risk faktörü olan klinik ve patolojik etkenlere dayandırılmıştır. Bireysel olarak her hasta için Tablo 1’de görüldüğü gibi nüks ve progresyon için toplam risk skorları hesaplanır. Sonra da her hasta için olası nüks ve progresyon ihtimali Tablo 2’deki gibi belirlenir ve hastanın nüks ve progresyon açısından bulunduğu risk grupları tespit edilir. Bu risk gruplarına göre de tedavi planları oluşturulur. Bu çalışmaya dahil edilmeyen fakat yapılan çalışmalar sonucu prognostik önemi olduğu bildirilen lenfovasküler invazyon ve mikropapiller transizyonel hücreli karsinom varyantının varlığı önemli patolojik faktörlerdir. Bu faktörlerin varlığında yakın takip yönünde karar almanın doğru bir yaklaşım olacağı düşünülmektedir (11).

Düşük risk grubundaki tümör nükslerinin hemen hemen tamamı düşük evre ve derecededir. Küçük, invaze olmamış (Ta), düşük dereceli papiller nüksler hasta için acil bir tehlike oluşturmadıkları için, başarılı bir tedavi programında erken tanı almaları çok gerekli değildir (6,12-15). KİOMK’a yapılan ilk TUR’u takiben sonra 3. ayda yapılan sistoskopik değerlendirmenin nüks ve progresyon için çok önemli prognostik bilgiler verdiği gösterilmiştir (6,8,10,16-18). 3. ay sistoskapisinde tümör çıkmayan hastalarda çıkanlara göre daha az nüks ve TUR veya fulgurasyon gereksinimi ortaya çıkmıştır (18). Bu nedenle KİOMK hastalarının hepsinde risk grubuna bakmaksızın ilk TUR’dan sonra 3. ayda mutlaka sistoskopi yapılmalıdır. Sistoskopi sıklığı hastanın nüks ve progresyon riskine göre belirlenebilir. Avrupa Üroloji Kılavuzu-2009’a göre belirlenmiş risk gruplarına göre sistoskopi aralıkları ve süreleri şu şekilde önerilmektedir:

Tablo 1.

Faktör	Nüks	Progresyon
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Tümör çapı		
< 3 cm	0	0
> 3 cm	3	3
Daha önceki nüks hızı		
Primer	0	0
≤ 1 nüks/yıl	2	2
> 1 nüks/yıl	4	2
T evresi		
Ta	0	0
T1	1	4
Beraberinde CIS		
Hayır	0	0
Evet	1	6
Tümör derecesi (1973 WHO)		
Derece 1	0	0
Derece 2	1	0
Derece 3	2	5
Toplam Skor	0-17	0-23

Tablo 2.

Nüks skoru	1 yılda nüks gelişme riski		5 yılda nüks gelişme riski		Nüks risk grubu
	%	(%95 GA)	%	(%95 GA)	
0	15	10-19	31	24-37	Düşük risk
1-4	24	21-26	46	42-49	Orta risk
5-9	38	35-41	62	58-65	
10-17	61	55-67	78	73-84	Yüksek risk

- Düşük nüks ve progresyon riskine sahip tümörü olan hastalara 3. ayda sistoskopi yapılmalıdır. Eğer negatif ise, takip eden sistoskopi 9. ayda yapılır ve sonra yılda bir defa 5 yıl süreyle sistoskopik değerlendirme yapılır (19-21).

- Yüksek progresyon riskine sahip tümörü olan hastalara 3. ayda sistoskopi yapılmalı, idrar sitolojisi bakılmalıdır. Eğer negatif ise, 2 yıl süresince her 3 ayda bir, 3. yılda 4 ayda bir, 4. ve 5. yıllarda her 6 ayda bir ve sonraki yıllarda yılda bir sistoskopi ve idrar sitolojisi tekrarlanmalıdır. Bu hastalardaki üst sistemde tümör gelişme riskleri yüksek olduğu için yılda bir defa üst sistemleri de değerlendirilmelidir.

- Orta derecede progresyon riskine sahip tümürlü hastalar da mutlaka sistoskopi ve idrar sitolojisiyle takip edilmelidir. Bu gruptaki hastalar bireysel ve klinik faktörleri dikkate alınarak düşük ve yüksek riskli hastalar için önerilen programların arasında oluşturulacak bir takip programına alınmalıdır.

Nüksü azaltıp prognozu iyileştirdiği ileri sürülen uygulamalar

1) Sitoloji: Ta ve T1 tümörlere CIS eşlik edebilir. CIS varlığı tespit edilir ve tedavi ona göre şekillendirilirse nüks oranı azaltılabilir. CIS düz neoplazmlar olup sistit alanlarından ayırt edilemeyen kadifemsi kırmızı alanlar olarak görülebileceği gibi, beyaz ışık sistoskopiye hiç görülemeyebilir. Fakat CIS varlığı hastanın prognozunda belirleyici faktördür. Sitoloji, CIS tanısında önemli bir tanı aracıdır. Sistoskopi de özellikle CIS lezyonlarını tespit etmek açısından idrar sitolojisinin yerini alamaz. Ayrıca floresan sistoskopinin de özellikle CIS başta olmak üzere, beyaz ışık sistoskopiye görünmeyen tümörleri yakalamakta daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (22,23). Normal görünen alanlardan rastgele biyopsilerin alınması önerilmemektedir. Fakat, mesanede tümör yok iken, sitolojinin pozitif olması durumunda mesaneden rastgele biyopsiler ve prostatik üretradan biyopsi alınması önerilmektedir (24).

“FDS yardımcı TUR’un bu nedenle klasik beyaz ışıkla yapılan sistoskopi eşliğindeki TUR’dan daha etkili olduğu ve nüks hızını %20 azalttığı, nüksüz yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir.”

2) Fotodinamik sistoskopi: KİOMK’da nüks hızının düşmesini sağlayan her girişim sistoskopi sıklığında da azalmaya neden olacaktır. Sistoskopi aralıklarını azaltmaya yönelik yapılmış çalışmalar tümör evre ve derecesini dikkate almaktadır. Bununla birlikte tanı ve tedavideki bazı uygulamaların da nüks hızını azalttığı gösterilmiştir. İdrarda bakılan tümör belirleyicilerinin, örneğin NMP-22, yüksek riskli hastalarda uygun maliyetli olduğu düşünülse de sistoskopi gereksinimini azaltmadığı görülmüştür (25). KİOMK’un tanı ve tedavisinde kullanılan yöntemler arasında TUR maliyeti en fazla olan girişimdir (25). İlk yapılan TUR’un kalitesi ve tanı koymadaki etkinliği hastanın prognozunu etkiler. Yüksek riskli hastalarda ilk TUR’dan 2-6 hafta sonra yapılan yinelenen TUR maliyeti daha da artırmaktadır. Bu noktada yeni bir teknolojik uygulama olan fotodinamik sistoskopi (FDS) eşliğinde yapılan TUR’un etkinliği ortaya çıkmaktadır. Standart yöntemde sistoskopi ve TUR beyaz ışık altında yapılmaktadır. Fakat beyaz ışık altında var olan her tümör görülemeyebilir ve gözden kaçabilir. FDS mesaneye intravezikal fotosensitizer 5-aminolevulinic acid (5-ALA) veya hexaminolevulinat (HAL veya HEXVIX) verildikten sonra mavi ışık (375-440 nm) altında yapılan bir sistoskopi yöntemidir. Fotosensitizerler mesanede protoporphyrin IX üretimini indükler ve artan protoporphyrin IX da prekanseröz ve kanseröz lezyonları daha iyi gösterir. Mavi ışık sistoskopi ile mesane içine bakıldığında, mavi ışık mevcut lezyonlar üzerinde proto-

porphyrin IX’un kırmızı-mor floresans oluşturmasına neden olur. FDS ile %53 daha fazla CIS’i olan hastaya tanı konulabilmektedir (26). Bu şekilde daha iyi belirlenen lezyonlara, özellikle CIS ve düz neoplastik lezyonlara, komplet TUR yapılabilen ve yinelenen TUR gereksinimi de ortadan kalkmaktadır (27-29). FDS yardımcı TUR’un bu nedenle klasik beyaz ışıkla yapılan sistoskopi eşliğindeki TUR’dan daha etkili olduğu ve nüks hızını %20 azalttığı, nüksüz yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (30,31). Bununla birlikte FDS’nin progresyon hızı ve progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkisi henüz çalışılmamıştır. Ayrıca dikkat edilmesi gereken bir nokta da inflamasyon, yakın zamanda yapılmış TUR veya intravezikal instilasyon, FDS ile değerlendirmede yanlış pozitif sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Adjuvan tedavi almamış 115 hastayı içeren prospektif bir çalışmada 60 aylık takip sonrasında nüks oranı FDS uygulananlarda %59, beyaz ışık sistoskopi uygulananlarda %75 olarak tespit edilmiştir. FDS’nin katkısıyla 5 yıllık takip süresinde 20 ek TUR gereksinimi ortadan kalkmıştır (32). Bu bulgu da FDS’nin tek başına klasik sistoskopiye bir miktar pahalı olmasına rağmen, uzun vadede sistoskopi ve TUR sıklığını azaltması nedeniyle daha ekonomik olduğunu göstermektedir (33). FDS hakkındaki tüm bu ümit verici verilerin geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi beklenilmektedir.

BCG ve MMC’nin nüks hızını belirgin derecede azalttığı ve böylece sistoskopi ve TUR gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (34). Kombine FDS-TUR ile postoperatif erken MMC uygulamasının nüks hızının azaltılmasına büyük katkıda bulunacağı ve sistoskopi ve TUR gereksinimini azaltacağı tahmin edilmektedir.

3) Kaliteli TUR işlemi: Primer tümöre uygulanan TUR işleminin kalitesi tümör nüksüne etkisi olan bir faktördür (35). Kaliteli bir TUR işlemi iyi bir lokal kontrol sağlar. Kaliteli bir TUR işlemi iki şekilde yapılabilir: aşamalı TUR, en blok TUR. Aşamalı TUR’da ilk aşamada lümen sarkan tümör dokusu alınır. İkinci aşamada tümör tabanı ve altındaki mesane dokusu alınır. Amaç mesane kas dokusuyla tümörün ilişkisini ortaya koymaktır. Üçüncü aşamada tümör tabanını çevreleyen dokular tümörün lateral sınırlarını değerlendirmek amacıyla rezeke edilir. Bu aşama, özellikle kas dokusuna geçmiş fakat tümör infiltrasyonu nedeniyle kas dokusu net olarak ayırt edilemeyen durumlarda, tümör dokusunun çevresinde kas dokusunun daha iyi görülmesini ve tümör-kas dokusu ilişkisini ortaya koymakta daha etkili olmaktadır. Her bir aşamada elde edilen dokular ayrı olarak

Tablo 3.

Progresyon skoru	1 yılda progresyon riski		5 yılda progresyon riski		Progresyon risk grubu
	%	(%95 GA)	%	(%95 GA)	
0	0.2	0-0.7	0.8	0-1.7	Düşük risk
2-6	1	0.4-1.6	6	5-8	Orta risk
7-13	5	4-7	17	14-20	Yüksek risk
14-23	17	10-24	45	35-55	

GA: güven aralığı

www.eortc.be/tools/bladdercalculator/ websitesindeki elektronik kalkülatörler kullanılarak hesaplamalar yapılabilir.

patolojiye gönderilir. En blok rezeksiyon ise tümör çapı <1 cm (bazı tekniklerle <3 cm) olan tümörlerin bir bütün halinde alınmasını ve daha doğru evrelendirme yapılmasını sağlar. Fakat, titizlikle yapılan TUR işlemine rağmen, inkomplet rezeksiyon görülebilmektedir (35).

4) Rezidü tümör kavramı ve yinelenen TUR: Ta ve T1 tümörlere uygulanan TUR sonrası rezidü tümör kaldığı açıkça ispatlanmıştır. T1 tümörlerin rezeksiyonundan sonra %33-53 hastada rezidü tümör kaldığı yayınlarda bildirilmiştir (35,36). Rezidüel tümör kalmasıyla düşük evreleme de söz konusu olmaktadır. Kasa invaziv tümörü olduğu halde KİOMK olarak evrelendirilen hastaların oranı %10'dur (37). Bu nedenle, yüksek dereceli Ta veya T1 tümörlerde yinelenen TUR yapılması önerilmektedir. Yinelenen TUR doğru patolojik evreleme için de bir fırsat sunar. Muskülaris mukoza ve muskülaris propria invazyonlarını ayırt etmek elbette çok önemlidir. Muskülaris mukoza TUR materyallerinin %15-83'ünde görülebilmektedir (38). Kan damarlarıyla karışık düz kas demetlerinin varlığı muskülaris mukozayı işaret ederken,

daha yoğun düz kas demetlerinin varlığı muskülaris propriayı gösterir. Fakat alınan TUR materyalinde bu her zaman mümkün olmayabilir. Bazen yinelenen TUR materyali de bu soruna çözüm getirmeyebilir. Bu hastaların daha yakından takibi gereklidir. Yinelenen TUR'un rekürensiz sağkalımı da uzattığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (36,39). Yinelenen TUR tüm T1 tümörler, multiple TaHG ve CIS varlığı için ve inkomplet TUR öyküsü olanlarda önerilmektedir. Özellikle yüksek riskli tümörlerde uygulanması, intravezikal tedaviye cevabı da arttırarak tümör nüks ve progresyonunu azaltmaktadır (39).

5) Erken tek doz tedavi: Tüm hastalara TUR sonrası ilk 24 saatte (tercihan ilk 6 saatte) erken tek doz kemoterapi verilmesiyle nüks oranında %12 azalma (%48.4'ten %36.7'ye) sağlanabileceği bir meta-analizde gösterilmiştir (10). Tek doz kemoterapi uygulamasıyla TUR sonrası idrar ortamında kalan tümör hücreleri yok edilmekte veya rezeke edilen bölgedeki rezidü tümör hücrelerine ablatif etki yapılmaktadır. Postoperatif erken dönemde (ilk 24 saatte) intravezikal Mitomycin C (MMC) uygulamasının tek başına TUR'a göre nüksü %50 azalttığı gösterilmiştir (40).

6) Adjuvan intravezikal tedavi: Adjuvan intravezikal kemoterapi uygulamasından amaç nüks riskini azaltmaktır. EORTC ve Medical Research Council verilerinin meta-analizi sonucunda kemoterapinin nüks riskini azalttığı fakat progresyon riskini azaltmadığı görülmüştür (41). Hangi hastalarda nasıl bir uygulama yapılacağı konusunda Avrupa Üroloji Kılavuzu-2009'un önerileri ise şu şekildedir:

- Tablo 2'ye göre düşük risk grubundaki hastalara TUR sonrası verilen ek doz intravezikal kemoterapi yeterlidir ve ek bir tedaviye gerek yoktur. Tek doz kemoterapinin etkinliğinin yaklaşık 500 gün boyunca devam ettiği hesap edilmiştir.

- Yüksek risk grubundaki hastalara TUR sonrası tek doz kemoterapi uygulamasından

sonra intravezikal kemoterapi mi intravezikal BCG immünoterapisi mi verileceği konusunda yapılmış pek çok çalışma mevcuttur. Dört meta-analiz KİOMK'da nüksü önlemede BCG immünoterapisinin kemoterapiye göre belirgin olarak üstün olduğunu göstermiştir (42-45). İki meta-analiz de BCG tedavisinin tümör progresyonunu en azından geciktirdiğini ortaya koymuştur (46,47). Fakat yan etkilerinin çok olması nedeniyle uygulamada kısıtlılıklar söz konusudur. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda nüks yanında progresyonda da azalma amaçlanıyorsa intravezikal BCG ve idame tedavisi tercih edilmelidir.

- Nüks ve progresyon açısından orta risk grubundaki hastalara TUR sonrası tek doz kemoterapi uygulamasından sonra intravezikal kemoterapi tercih edilmelidir. Kemoterapiye rağmen nüks gelişirse BCG tedavisi verilmelidir.

7) Konservatif izlem veya ofiste fulgurasyon: Güncel kılavuzlar görünen tüm Ta ve T1 tümörlerin komplet rezeke edilmesini altın standart yöntem olarak önermektedir. Rezeksiyonu takiben de tümörün evresine, derecesine ve sayısına ve diğer klinik faktörlere bağlı olarak yüksek oranda nüks görülmektedir. Düşük dereceli tümörler %50-70, yüksek dereceli tümörler %80'den fazla oranda nüks gösterirler (6). Tümör rezeksiyonu özellikle yaşlılarda ve ciddi komorbiditeleri olan hastalarda riskli hale gelebilmektedir. Bu hastalar ciddi genel anestezi risklerine de maruz kalmakta, hastanede yatış süreleri de uzamaktadır. Nüks hızı düşük olan, metastaz yapma potansiyeli olmayan KİOMK'da konservatif aktif izlem önerilmiştir. KİOMK primer TUR'u takiben düşük ve yüksek riskli gruplara ayrılabilir. Bu gruplar tedavi etkinliğinden ödün vermeden farklı ve riskine uygun şekilde tedavi edilebilir. Düşük riskli Ta tümörler papiller, 0.5 cm'den küçük, sayısı 5 tümörden az, düşük dereceli görünümünde, negatif idrar sitolojisinin olduğu tümörlerdir. Düşük riskli tümörlerin (PUNLMP ve TaLG) doğal gidişi açıkça ortaya konulmuştur ve ölüme neden olmadığı gösterilmiştir (6). Bu nedenle bu tümörlere aşırı tedavi vermemek gereklidir. TUR uygulanıp evre ve derece belirlendikten sonra takibe alınmalarının nedeni az da olsa HG veya invaziv kanser gelişme riskidir. Takipte TUR veya fulgurasyon uygulanmasının bir nedeni de büyüyen kanamaya neden olmalarıdır. İlk defa Soloway ve ark. düşük riskli KİOMK için yavaş büyümesi ve minimal progresyon riskine sahip olması nedeniyle konservatif olarak izlem önermişlerdir (48). Bu yöntemde hastaya her 3 ayda bir sistoskopi yapılır, düşük riskli tümör varsa TUR veya fulgurasyon uygulanmaz, izlenir. Daha sonraki kon-

“İlk defa Soloway ve ark. düşük riskli KİOMK için yavaş büyümesi ve minimal progresyon riskine sahip olması nedeniyle konservatif olarak izlem önermişlerdir (48). Bu yöntemde hastaya her 3 ayda bir sistoskopi yapılır, düşük riskli tümör varsa TUR veya fulgurasyon uygulanmaz, izlenir.”

trollerde TUR uygulanmasını gerektirecek duruma gelirse TUR uygulanır. Konservatif izlemede TUR endikasyonları tümör boyutunda önemli artış, derece veya evresinde artışa işaret edebilecek derecede görünüşünde değişiklik ve gross hematuridir. Soloway ve ark. Ta ve T1 tümörlü 32 hastanın sadece 3 'ünde (%9) evre veya derecede progresyon görmüşler, hiçbirinde evre T2'ye progresyon görmemişlerdir. Gofrit ve ark. da benzer sonuca ulaşmışlar ve ek olarak primer tümör boyutunun da konservatif izlem sırasında tümörün büyümesi için önemli bir öngörü faktörü olduğunu bildirmişlerdir (15). Pruthi ve ark. ise 1 yıl süreyle izledikleri 22 hastanın 2'sinde (%9) derecede, 1'inde (%4.5) evrede progresyon gözlemişlerdir. Hiçbir hastada evre T2'ye progresyon görülmemiş (49).

Progresyon riski, hastanın sağlık durumu ve komorbiditeleri arasında bir denge

dikkate alınarak bir izlem protokolü oluşturulmalıdır. Özellikle yaşlı, ciddi komorbiditeleri olan, Ta düşük dereceli tümörlerde konservatif yaklaşım kabul edilebilir görünmektedir. Böyle bir yaklaşım, her ne kadar karşılaştırmalı randomize çalışma olmamasına rağmen, sıkça yapılan TUR risklerinden kaçınılırken, toplam sağlık harcamalarının da azaltılmasına katkıda bulunabilir. Konservatif izlem sırasında sistoskopik değerlendirme standart olmasına rağmen, sistoskopi sıklığının azaltılmasında ve sistoskopiye ek katkı sağlaması bağlamında sitolojinin katkısı vazgeçilemezdir. Sistoskopik görünümün değerlendirilmesinde üroloğun tecrübesi ön plana çıkmaktadır. Herr ve ark yaptığı çalışmada ürologların düşük riskli tümörleri %93 doğrulukla tanıdıkları, ek olarak sitoloji de negatif ise bu oranın %98 olduğu rapor edilmiştir (50). Hangi hastalara konservatif

aktif izlem uygulanabileceği ve bu izlemede ne kadar sıklıkla sistoskopik inceleme yapılacağı henüz netleştirilmemiştir.

Bir başka görüş ise, düşük riskli KIOMK tedavisinde ofis şartlarında fulgurasyon uygulamasıdır. Bu uygulamada primer TUR ile primer tümörün evre ve derecesi belirlendikten sonra, 3. ay sistoskopiden itibaren üretral lokal anestezi eşliğinde fleksibl sistoskopi yapılarak tespit edilen tüm düşük riskli tümörlere fulgurasyon yapılır, daha büyük olanlara ameliyathane şartlarında anestezi altında TUR uygulanır. Hastalar 5 yıla kadar 6 ayda bir, sonra yılda bir fleksibl sistoskopi ile kontrol edilir. Bu yöntemde konservatif izlem sonucunda TUR işlemi gerektirecek kadar büyümüş tümörlerle de karşılaşılma ihtimali azaltılmış olmaktadır. Böylece, hastaya daha az sayıda sistoskopi ve TUR yapılarak harcamalar azaltılır, hasta uyumu korunmuş olur.

Kaynaklar

- Fleshner NE, Herr HW, Stewart AK, et al. The National Cancer Data Base report on bladder carcinoma. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1996;78:1505-13.
- World Health Organization. World cancer report, 2003. Lyon, France: IARC Press; 2003, p. 229.
- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66:4-34.
- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998;22(12):1435-48.
- Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29-34.
- Holmang S, Andius P, Hedelin H, et al. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol*. 165: 1124-1130, 2001.
- Bol MG, Baak JP, Buhr-Wildhagen S, et al. Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol*. 169: 1291-1294, 2003.
- Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3 month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000;164: 685-9.
- Utz DC, Schmitz SE, Fugelso PD, et al. A clinicopathologic evaluation of partial cystectomy for carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 32: 1075-1077, 1973.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006;49(3):466-77.
- Algaba F. Lymphovascular invasion as a prognostic tool for advanced bladder cancer. *Curr Opin Urol*. 2006; 16: 367.
- Fujii Y, Kawakami S, Koga F, et al. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int*. 2003;92(6):559-62.
- Leblanc B, Duclos AJ, Bénard F, et al. Long-term follow-up of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1999;162(6):1946-50.
- Borhan A, Reeder JE, O'Connell MJ, et al. Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer. *J Urol*. 2003;169(6):2106-9.
- Gofrit ON, Pode D, Lazar A, et al. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur Urol*. 2006;49(2):303-7.
- Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol*. 2002;167(4):1634-7.
- Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol*. 2005;173(4):1008-11.
- Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol*. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1201-5.
- Holmang S. Follow-up of patients with noninvasive and superficially invasive bladder cancer. *Semin Urol Oncol*. 2000 Nov;18(4):273-9.
- Oge O, Erdem E, Atsu N, et al. Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with low-grade pTa bladder tumor. *Eur Urol*. 2000;37(3):271-4.
- Guney S, Guney N, Canogullari Z, Ergenekon E. Ta T1 low and intermediate transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence rates and the timing of check cystoscopies within the first year. *Urol Int*. 2008;80(2):124-8.
- Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, et al. Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol*. 2004;171(1):135-8.
- Jichlinski P, Guillou L, Karlens SJ, et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer—a multicenter study. *J Urol*. 2003;170(1):226-9.
- Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2005;48(5):760-3.
- Sievert KD, Amend B, Nagele U, et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol*. 2009 Jun;27(3):295-300.
- Zaak D, Hungerhuber E, Schneede P, et al. Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. *Cancer* 95: 1234-1238, 2002.
- Stenzl A, Roessler W, Fradet Y et al. Hexvix® Xuoescence cystoscopy improves detection and resection of papillary bladder cancer and reduces early recurrence: a multicentre, prospective, randomized study. Abstract EAU Congress 2009 Stockholm.
- Kriegmair M, Zaak D, Rothenberger KH, et al. Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. *J Urol* 168: 475-478, 2002.
- Riedl CR, Daniltchenko D, Koenig F, et al. Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. *J Urol*. 165: 1121-1123, 2001.
- Denzinger S, Burger M, Walter B et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced Xuoescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology* 2007; 69:675-679.
- Babjuk M, Soukup V, Petrik R, et al. J. 5-aminolevulinic acid -induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int*. 2005;96(6):798-802.

32. Zaak D, Wieland WF, Stief CG et al Routine use of photodynamic diagnosis of bladder cancer. *Pract Econ Issues Eur Urol. Suppl* 2008; 7:536–541.
33. Malmstrom PU, Hedelin H. Potential cost savings through the use of Xuoescence cystoscopy in superWcial bladder cancer: development of an economic model. *Urology* 2006;68(Suppl 1):40–41.
34. Bohle A, Jocham D, Bock PR Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superWcial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003;169:90–95.
35. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage TaT1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol.* 2002; 41: 523-531.
36. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, Özen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol.* 2006;175(5):1641-4.
37. Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004;45(5):539-46.
38. Cheng L, Weaver AL, Neumann RM, et al. Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion measured by micrometer: a new proposal. *Cancer.* 86: 1035–1043, 1999.
39. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol.* 2005 Dec;174(6):2134-7.
40. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage TaT1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004; 171:2186–2190.
41. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Part on Superficial Bladder Cancer. *J Urol.* 1996;156(6):1934-41.
42. Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2001;88(3):209-16.
43. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67(6):1216-23.
44. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a metaanalysis of randomized trials. *BJU Int.* 2004;93(4):485-90.
45. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003;169(1):90-5.
46. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63(4):682-7.
47. 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;168(5):1964-70.
48. Soloway M, Bruck D and Kim S. Expectant management of small, recurrent, noninvasive, papillary bladder tumors. *J Urol.* 2003; 170: 438.
49. Conservative management of low risk superficial bladder tumors. Pruthi RS, Baldwin N, Bhalani V, Wallen EM. *J Urol.* 2008;179(1):87-90.
50. Herr HW. Does cystoscopy correlate with histology of recurrent papillary tumors of the bladder? *BJU Int.* 2001;88:683–5.