

TUR-M sonrası tek doz intravezikal tedavi: Kime ve hangi ilaçla?

Dr. Hayrettin Şahin

Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Muğla

ABSTRACT

Bladder cancer represents the fourth most common malignancy among men and the eighth most common in women in the Western world. Of patients with bladder cancer 70% to 80% initially present with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) (stages Ta, T1 or carcinoma in situ). Primary therapy for NMIBC is transurethral resection of the tumor (TUR-B). About 30% to 85% of patients have recurrences after TUR-B. Hence, in stage Ta-T1 bladder cancer, one immediate intravesical instillation of chemotherapy after TUR-B should be performed to reduce or prevent the recurrences in all patients. Further treatment depends on the patient's risk group. An immediate instillation can be considered sufficient for patients with low-risk tumors. For patients with intermediate- or high-risk tumors, additional adjuvant installations are needed. The timing of one immediate intravesical instillation is crucial. But, an instillation within 6 h after TUR-B seems to be most effective. There is no single drug that is superior with regards to efficacy.

ÖZET

Mesane kanseri, Batı dünyasında erkekler arasında 4., kadınlar arasında ise 8. en sık malignensidir. İlk tanıda %70-80'i kasa invaze olmayan mesane kanseridir (KİOMK) (Evre Ta, T1 ya da karsinoma insitu). KİOMK'ların primer tedavisi tümörün transüretal rezeksiyonudur (TUR-M). Hastaların %30-80'inde TUR-M sonrası nüksler görülecektir. Bu nedenle, Ta-T1 evresindeki mesane kanserlerinde, nüksleri azaltmak, önlemek ya da nüks süresini geciktirmek için tüm hastalarda mesane içine tek doz kemoterapötik ajan uygulanmalıdır. Daha sonra yapılacak tedavi şekli hastanın risk grubuna göre değişir. Düşük risk grubundaki hastalarda tek doz instilasyon yeterlidir. Orta ya da yüksek risk gruplarında ek adjuvan tedaviler gerekir. Hemen tek doz instilasyonun uygulanma zamanı net değildir. TUR-M'den sonraki 6 saat içerisindeki uygulamalar daha etkin bulunmuştur. Etkinlik bakımından, intravezikal uygulanan kemoterapötik ilaçların birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir.

Mesane kanseri Batı dünyasındaki erkeklerde; prostat, akciğer ve kolon kanserlerinden sonra en sık görülen dördüncü kanserdir. Kadınlarda ise, sıklık bakımından 8. sıradadır. Ancak; yüksek nüks oranlarına sahip olma özelliği, mesane kanserlerini en yaygın karşılaşılan ve dolayısıyla da hasta başına düşen tedavi gideri bakımından en pahalı malignensiler arasına sokar (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2007 yılında yaklaşık 67.160 hastaya yeni mesane kanseri tanısı konacağı ve mesane kanserinden de 13.750 kişinin öleceği hesaplanmıştır (2). Mesane kanserlerinin %90'ından fazlası transisyonel hücreli karsinom olup başlangıçta bunların ortalama %70-80'ini kasa invaze olmayan mesane kanserleri oluşturur. Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin yaklaşık %70'i Ta, %20'si T1 lezyon ve %10'u karsinoma insitudur (3). Bu hastalarda uygulanacak ilk tedavi, tümörün transüretal rezeksiyonu (TUR-M) olup, bundan sonraki asıl sorun bu hastaların yüksek nüks (5 yıl içinde %30-80) ve progresyon (5 yıl içinde %1-45) olasılığına sahip olmalarıdır (4,5). Oosterlinck ve ark. KİOMK'ü düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır (Tablo 1) (6).

Sylvester ve ark., nüks ve progresyonda asıl rol oynadığı düşünülen 6 parametreyi (tümör sayısı, tümör boyutu, daha önceki nüks hızı, T evresi, karsinoma insitu-CIS olup olmaması ve tümör derecesi) kullanılarak nüks ve progresyon risk tabloları oluşturmuşlardır (Tablo 2). Hastaların bu 6 parametreden aldıkları toplam skora göre de, 1 ve 5 yıllık olası nüks ve progresyon oranları belirlenir (Tablo 3) (7).

Tablo 1. KİOMK'da risk grupları (6).

Risk Grubu	Tümör Özelliği
Düşük	Tek, TaG1, tümör çapı ≤3cm
Orta	Ta-T1 G1-2, Multifokal, tümör çapı >3cm
Yüksek	T1G3, Multifokal veya sık nüks eden, CIS

TUR-M sonrası nüks neden oluşur?

Yalnızca TUR-M yapılan hastalarda nükslerin 3-6 aylar arasında ve 1.5-2,5 yıl arasında olmak üzere iki pik yaptığı bildirilmiştir (8). Tümörün rezeksiyonu sonrası gelişen bu nükslerin farklı mekanizmalar ile oluşabileceği düşünülmektedir. Bunlar:

1. Rezeksiyonların tam yapılamaması ya da var olan tümörün rezeksiyon sırasında görülememesi. Yapılan ilk TUR-M'den sonra Ta tümörlerde %6, T1 tümörlerde ise %33-78 oranında artık kanser dokusunun kaldığı gösterilmiştir (9). Grossman ve ark. flüoresan sistoskopi (FS) kullanarak yaptıkları bir çalışmada beyaz ışığa göre hastaların %29'unda ek bir Ta lezyon, %15'inde de ek bir T1 lezyon saptamışlardır (10). O nedenle özellikle sitolojisi pozitif ancak beyaz ışıkla yapılan sistoskopiye lezyon saptanmayan hastalarda FS kullanılması nüksleri azaltacaktır.

Tablo 2. Nüks ve progresyonu etkileyen faktörlerin skorları (7).

Etken	Nüks	Progresyon
Tümör Sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör Büyüklüğü		
< 3cm	0	0
≥ 3cm	3	3
Önceki Nüks Hızı		
Primer	0	0
≤ 1 Nüks/yıl	2	2
> 1 Nüks/yıl	4	2
T Evresi		
Ta	0	0
T1	1	4
CİS		
Var	0	0
Yok	1	6
Derece (WHO 1973)		
D1	0	0
D2	1	0
D3	2	5
Toplam Skor	0-17	0-23

Tablo 3. KİOMK'da nüks ve progresyon skorlarına göre 1 ve 5 yıllık nüks ve progresyon olasılıkları (7).

Nüks Skoru	Bir Yılda Nüks Olasılığı (%)	Beş Yılda Nüks Olasılığı (%)	Nüks Risk Grubu
0	15	31	Düşük
1-4	24	46	Orta
5-9	38	62	Orta
10-17	61	78	Yüksek
Progresyon Skoru	Bir Yılda Progresyon Olasılığı (%)	Beş Yılda Progresyon Olasılığı (%)	Progresyon Risk Grubu
0	0.2	0.8	Düşük
2-6	1	6	Orta
7-13	5	17	Yüksek
14-23	17	45	Yüksek

2. Tümör hücrelerinin implantasyonu: TUR sırasında mesane içerisinde serbest kalan tümör hücrelerinin hasarlı mesane mukozasına yapışarak yeni tümör oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (11). TUR-M'den hemen sonra intravezikal (İV) kemoterapi uygulanan hastalarda ilk nükse kadar geçen sürenin daha uzun olması implantasyon teorisini desteklemektedir (12).
3. Genetik olarak stabil olmayan ürotelyumdan yeni tümör oluşumu (13).

Transüretal rezeksiyon sonrası saptanan nükslerin ve progresyonun nedenini tam

olarak saptamak olanaksız olup tüm bunların bir karışımı olduğu düşünülmektedir.

Neden erken tek doz tedavi?

Transüretal rezeksiyon sonrası gelişen nükslerin oluşma nedenleri arasında sayılan tümör hücre implantasyonu ve yetersiz rezeksiyonlardan yeni tümör gelişiminin TUR-M'den hemen sonra mesane içerisine verilecek ilaçlarla önlenilebileceği düşünülmüştür. Mesane içerisine verilen bu ilaçlardan teorik olarak beklenen, TUR-M sonrası mesane içerisinde serbest kalan tümör hücrelerini

“Tek doz instilasyon uygulanmadığında oluşacak nükslerin tedavisi için yapılacak harcamalar, TUR-M sonrası tüm hastalara tek doz intravezikal kemoterapi yapıldığındaki harcamalardan daha fazladır.”

hasara uğratıp onların mesaneye yeniden implantasyonunu önlemek ve yetersiz rezeksiyonlar sonucu kalan tümör dokusunu yok etmektir (14). Oosterlink ve ark. TUR-M sonrası bir gruba 80 mg İV epirubisin uygularken, diğer gruba hiçbir şey vermediler. Hastalara 4 hafta sonra yapılan sistoskopik incelemede, saptanan 10 rezidüel tümörün yalnızca birisinin epirubisin alan gruptan olduğu saptanmıştır (15). Masters ve ark. da 0.5 cm'lik bir marker tümöre tek bir epirubisin instilasyonu ile 3 ayda %42 tam yanıt elde ettiklerini bildirmişlerdir (16). Bu çalışmalar; erken tek doz İV instilasyonun, hem implantasyonu önleyerek hem de kemorezeksiyon yoluyla nüksleri önlediğini göstermektedir.

Ayrıca, TUR-M sonrası uygulanan erken tek doz intravezikal kemoterapi ile, teorik olarak nüksleri azaltarak bazı avantajlar elde etmek amaçlanmaktadır (17). Bunlar:

1. Daha sonra yapılacak olan girişimlerin (TUR, koagülasyon gibi) sayısını azaltarak; girişimlere bağlı komplikasyonları, lokal ya da rejyonel anestezi gereksinimini ve bunlara bağlı komplikasyonları, hastanede kalış süresini ve maliyeti azaltmak.
2. Nükslerin azalması ile adjuvan tedavi gereksinimi ve bunlara bağlı gelişecek yan etkileri azaltmak.
3. Tek doz instilasyon uygulanmadığında oluşacak nükslerin tedavisi için yapılacak harcamalar, TUR-M sonrası tüm hastalara tek doz intravezikal kemoterapi yapıldığındaki harcamalardan daha fazladır. Bu şekilde 100 hastada 9000 Avro'dan fazla kar elde edileceği hesaplanmıştır. Böylece tek doz intravezikal kemoterapi daha ekonomiktir.
4. Nüks beklentisi hastalarda anksiyeteye yol açmaktadır. Nüks olasılığının azaltılması kişilerin psikolojik olarak rahattalmalarını sağlayacaktır.

TUR-M sonrası hastalar zaten kateterli olduğu için erken tek doz kemoterapinin uygulanması oldukça kolaydır.

Tablo 4. Tümör derecelerine göre erken TUR-M+ tek doz instilasyonun yalnızca TUR-M ile karşılaştırılması (24).

Derece	Hasta sayısı	Nüks (%) TUR-M+Epirubisin	Nüks (%) Yalnız TUR-M	Fark
D1	72	13/34 (38.2)	25/38 (65.8)	-27.6
D2	46	13/25 (52)	17/21 (81)	-29.0
D3	16	5/9 (55.6)	6/7 (81.7)	-30.1

Erken tek doz intravezikal tedaviler hangi mesane kanserlerine etkili?

Sylvester ve ark. 7 randomize çalışmayı içeren bir meta-analiz yapmışlardır. Buna göre, TUR-M sonrası uygulanan tek doz intravezikal tedavi ile tümör nüksünde %12 mutlak azalma bildirmişlerdir (18). AUA tarafından yapılan bir meta-analizde ise; tek başına TUR-M ile tek doz mitomisin-C uygulaması sonrası tüm risk grupları yönünden nükslerde %17 mutlak azalma saptanmıştır (19). Sylvester ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde 3.derece 142, 2.derece 644 ve T1 evresindeki 475 hastanın, TUR-M sonrası erken İV kemoterapiden belirgin olarak fayda gördüğü vurgulanmakla birlikte yüksek dereceli mesane kanserlerinin BCG ile de tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (18). Aynı çalışmada tek doz instilasyonun multipl tümörlü hastalarda da etkili olduğu vurgulanmakla birlikte; tek doz sonrası nükslerin çok yüksek (%62) olması nedeniyle bu tedavinin yetersiz olacağı ve ek kemoterapi instilasyonlarına gereksinim olduğu da vurgulanmaktadır.

Mesanenin transüretal rezeksiyonu sonrası hemen uygulanan tek doz İV tedavinin nüksleri azaltmada yalnızca düşük risk gruplarında değil; orta ve yüksek risk gruplarında da etkili olduğu bildirilmiştir (15,20). Tolley ve ark. yeni tanı konmuş yüzeysel mesane kanserli 502 hastayı TUR-M sonrası 3 gruba randomize ettiler: Ek tedavi yapılmayanlar, tek doz erken 40mg mitomisin-C uygulananlar ve tek doza ek olarak 3 ayda bir (toplam 5 kez) 40mg mitomisin-C uygulananlar. Ortalama 7 yıllık takipte tek doz uygulama her risk grubunda (düşük, orta ve yüksek) hem nüksleri azaltmada hem de nükse kadar geçen zamanı uzatmada etkili bulunmuştur. Erken tek dozdan sonra ek tedavi uygulamanın avantajı net olarak gösterilememiştir (20).

Ali-el-Dein ve ark., düşük-orta risk grubundaki 168 hastada: Birinci gruba, yalnız TUR-M; 2. gruba, TUR-M+erken tek doz 50 mg epirubisin; 3. gruba, TUR-M+1-2 hafta sonra başlayan 50 mg epirubisin/8hafta+sonrasında aylık 50 mg epirubisin (toplam 18 instilasyon) uyguladılar. Çalışma sonunda, D3 dışındaki Ta-T1 tümörlerde, tek doz epirubisin instilas-

“Mesanenin transüretal rezeksiyonu sonrası hemen uygulanan tek doz İV tedavinin nüksleri azaltmada yalnızca düşük risk gruplarında değil; orta ve yüksek risk gruplarında da etkili olduğu bildirilmiştir.”

yonunun uzamış multipl dozlar kadar etkili olduğu vurgulanmıştır (21).

Orta risk grubundaki hastalarda TUR-M sonrası uygulanan instilasyonun nüks azaltmada faydalı olduğu; ancak, bunun spesifik olarak bu amaca yönelik planlanmış çalışmalarla onaylanması gerektiği vurgulanmıştır (17). İdame kemoterapi ya da BCG alacak orta ve yüksek risk grubundaki hastalara uygulanan erken tek doz kemoterapinin faydası net olarak gösterilememiştir. Ancak; idame tedavi, 6 ay süreyle verilecekse erken tek doz kemoterapi gereklidir, eğer 12 ay uygulanacaksa erken tek doz tedavi gerekmez (22).

Erken tek doz instilasyon daha önce de vurgulandığı gibi tüm risk gruplarında (nüks için yüksek risk grubunda olanlar dahil) etkilidir (20,23). Mesane tümörlerinde TUR-M sonrası uygulanan tek doz İV kemoterapötik ilaç instilasyonun tümör derecesine göre etkinliği ile ilgili tek çalışma Rajala ve ark. tarafından yayınlanmıştır (Tablo 4)(24). Buna göre, tüm tümör derecelerinde net fayda sağlandığı ve net faydanın benzer olduğu görülmektedir (sırasıyla; -27.6, -29, -30.1). Ancak, D2 ve D3 tümörlerde ilaç uygulanmasına karşın nüks oranları D1'e göre yüksektir (sırasıyla %38.2, %52 ve %55.6). O nedenle, D2 ve D3 tümörlerde tek doz İV tedaviler yeterli olmamaktadır.

TUR-M sonrası uygulanan tek doz İV instilasyon, multipl tümörlerde nüksleri %81,5'den %65,2'ye indirmiştir. Ancak; nükste bu azalma yeterli olmayıp, bu hastalara ek instilasyonlar gerekmektedir (11).

Nüks hastalarında tek doz İV tedavinin etkinliği çok merkezli, prospektif bir çalışmada araştırılmıştır. Bir gruba yalnızca TUR-M yapılırken, diğer gruba ek olarak 24 saat içinde 80 mg epirubisin verilmiştir. Ortalama 3,9 yıllık takip sonunda nüks oranları sırasıyla, %88 ve %87 bulunmuştur. Aynı çalışmada; aynı şekilde primer tümörler incelendiğinde, nüks oranları sırasıyla %67 ve %40; tek tümörler incelendiğinde nüks oranları sırasıyla %67 ve %36 bulunmuştur. Yazarlar TUR-M sonrası erken tek doz İV tedavinin tek başına orta ve yüksek risk grubunda etkili olmadığını vurgulamışlardır (13).

Erken tek doz İV tedavinin etki süresi ne kadar?

TUR-M sonrası hemen uygulanan İV kemoterapinin etki süresi kısadır. Solsona ve ark. düşük risk grubundan 131 KİOMK'lu hastayı TUR-M sonrası 30 mg İV mitomisin-C vererek tek başına TUR-M yaparak randomize etmişlerdir. Birinci yılda mitomisin-C alan grupta nüks oranı %3,5 iken, kontrol grubunda %20,4 saptanmıştır. Ancak birinci yıldan sonra her iki grupta da nüks oranları benzerdi. Yazarlar erken tek doz İV mitomisin-C'nin etkisinin kısa olduğunu belirtmektedirler (23).

Bir başka çalışmada, KİOMK'lu hastalarda TUR-M sonrası İV bir kemoterapötik ajan uygulanması 2 yılda nüks riskini yaklaşık %50; 5 yılda ise \geq %15 azalttığı bildirilmektedir (3).

Japonya Ürolojik Kanser Araştırma Grubu tarafından yapılan bir çalışmada İV epirubisin ya da adriamisin'in primer yada nüks, tek ya da multipl KİOMK'larda TUR-M sonrası nüksleri azaltmada etkili olduğu fakat bu etkinin maksimum 500 gün sürdüğü bildirilmiştir (25).

FinnBladder 3 çalışmasında, 200 primer Ta-T1, D1-D3 hasta; tek başına TUR-M, TUR-M+tek doz İV 50 milyon ünite interferon-alpha2b ve TUR-M+ tek doz İV 100mg epirubisin gruplarına randomize edilmiştir. Epirubisinin nüksleri önlemedeki etkinliğinin ortalama 72 ay sürdüğü, buna karşın interferon-alpha2b'nin nüksleri önlemede etkisiz olduğu bildirilmiştir (26).

Erken tek doz İV tedavi TUR-M sonrası ne zaman uygulanmalı?

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde uygulanan tek doz İV tedavinin TUR-M'den ne kadar sonra uygulanması gerektiği konusunda henüz tam bir fikir birliğine varılamamıştır ve bu konuya yönelik yapılan prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Hemen tüm çalışmalarda tedaviler ilk 24 saat içerisinde, genellikle de TUR-M'den

“Eldeki verilere göre TUR-M sonrası uygulanacak erken tek doz tedavinin mutlaka ilk 24 saat içerisinde uygulanması gerektiği, ancak TUR-M’den sonraki mümkün olan en kısa sürede uygulanırsa daha faydalı olacağı söylenebilir.”

hemen sonra ya da ilk 6 saat içerisinde uygulanmıştır. Witjes ve Hendricksen, İV kemoterapilerin TUR-M sonrası ilk 6 saat içerisinde uygulanması durumunda etkinliklerinin daha fazla olacağını vurgulamaktadırlar (1). Ancak Sylvester ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ilk 24 saat içinde verilen İV tedaviler arasında fark saptanamamıştır (18). Retrospektif yapılan bir çalışmada, TUR-M sonrası uygulanan 5 haftalık mitomisin-C uygulamalarının birinci dozu ilk gün içerisinde verilmezse nükslerin 2 kat artacağı bildirilmiştir (27). Farelerle yapılan deneysel bir çalışmada instilasyonlardaki 1 saatlik gecikmenin bile tümör implantasyon hızını belirgin olarak arttırdığı tespit edilmiştir (28). Eldeki verilere göre TUR-M sonrası uygulanacak erken tek doz tedavinin mutlaka ilk 24 saat içerisinde uygulanması gerektiği, ancak TUR-M’den sonraki mümkün olan en kısa sürede uygulanırsa daha faydalı olacağı söylenebilir. Ancak, intraperitoneal ya da ekstraperitoneal mesane perforasyonu olan ya da olduğundan şüphelenilen olgularda İV kemoterapi uygulanmamalıdır. Şüpheli durumlarda sistografi sonrası kaçak olmadığı gösterilerek uygulama yapılabilir. Aksi takdirde ilacın intraperitoneal ya da ekstraperitoneal alana kaçışı ciddi morbiditeye yol açabilir hatta ölümlü sonuçlanabilir (29).

Erken tek doz İV tedavide hangi ilaç kullanılmalı?

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin İV tedavisinde sıklıkla kullanılan kemoterapötik ajanlar; Thiotepa, Doksorubisin, Valnurbisin, Epirubisin ve Mitomisin-C’dir. Sylvester ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde; çalışılan tüm kemoterapötik ilaçların etkinliği benzer bulunmuştur (18). İlaç seçimi genellikle; ilacın yan etkileri, fiyatı, hekimin deneyimi dikkate alınarak yapılmaktadır. İV uygulanan ilaçların yan etkileri lokal ya da sistemik olabilir. Lokal toksisite genellikle hafif ve geçici olup semptomatik olarak tedavi edilir. En sık görülen lokal etki-

ler, kimyasal sistit (%11) ve alerjik cilt reaksiyonlarıdır (%1-3). Sistemik etkiler ise, hayatı tehdit edecek kadar ciddi olabilir. İlaçların molekül ağırlıkları arttıkça emilimleri azalarak sistemik yan etkileri de azalmaktadır. Thiotepa, düşük molekül ağırlığına sahip olması (189 kDa) nedeniyle sistemik emilimi yüksek olan bir ilaçtır. O nedenle miyelosupresyon riski yüksek olmakla birlikte bu yan etki tek doz uygulamalarda rapor edilmemiştir (14). Thiotepa direk periton içine verilebilen bir ajan olması nedeniyle TUR-M’den hemen sonraki instilasyonlarda güvenle kullanılabilir. Tek doz İV kemoterapilerden sonra ciddi nötropeni valnurbisin uygulanan bir hastada rapor edilmiştir. Ancak; o hastada da ilaç, perfore mesaneye uygulanmıştır (30). Mitomisin-C (molekül ağırlığı 334 kDa) ve epirubisin’in (molekül ağırlığı 580 kDa) yüksek molekül ağırlıkları nedeniyle sistemik emilimleri düşüktür. Dolayısıyla, sistemik toksisite de düşüktür (31). Doksorubisin; sistit, mesane kapasitesinde azalma ve hematüri gibi yan etkilere sahiptir ve bu ilacın bazı ülkelerde kullanımı engellenmiştir. Epirubisin’in de ABD’de İV kullanımına onay verilmemiştir (14).

Erken tek doz İV tedavide denenilen yeni ajanlar

FinBladder 3 çalışmasında primer Ta/T1, D1-3 hastalarda perioperatif tek doz 50 milyon ünite interferon-alpha2b’nin etkinliği araştırılmış ve profilaktik olarak etkili olmadığı tespit edilmiştir (26).

Çok merkezli randomize bir Faz 2 çalışmasında; nüks, Ta, D1-2 multipl lezyonlarda marker lezyona gemsitabin’in etkisi araştırılmıştır. Multipl dozlar halinde verildiğinde marker lezyon üzerinde ablatif etkisi gösterilirken, tek doz uygulamanın etkisiz olduğu gösterilmiştir (32).

Almanya ve Türkiye’deki bir çok merkezin katılımıyla yapılan randomize, çift kör, plasebo-kontrollü bir Faz 3 çalışmasında Gemsitabin’in (2000mg/100 ml serum fizyolojik) primer ya da nüks (Ta/T1, D1-3) hastalarda postoperatif İV tek doz kullanımı çalışılmıştır. Gemsitabin’in plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (33).

Kılavuzlar ne diyor?

Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzları; Ta-T1 evresinde olduğu düşünülen hastaların tümüne TUR-M’den hemen sonra İV kemoterapi verilmesini önermektedir. Düşük risk grubundaki hastalara başka tedavi gerekmezken, yüksek risk grubundakilerin İV-BCG ile tedavilerinin devam etmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Orta risk grubunda ise; erken

tek doz ilaveten, İV ek tedavi gereksinimi vurgulanmakta ancak BCG ya da kemoterapiden hangisinin verilmesi gerektiği net olarak belirtilmemektedir (34). Amerikan Üroloji Birliği (AUA) de KİOMK’larda TUR-M sonrası tek doz İV kemoterapiyi tavsiye etmektedir (19). Uluslararası Mesane Kanseri Grubu tarafından KİOMK’ların tedavisinde tüm hastalara TUR-M’den sonra erken tek doz İV kemoterapi önerilmektedir (14). Erken tek doz instilasyon için önerilerin bu kadar net vurgulanmasına karşın Witjes ve Hendricksen’in yapmış oldukları bir çalışmada, Avrupa’lı ürologların yaklaşık yarısının, Amerikan ürologlarının ise küçük bir bölümünün TUR-M’den sonra erken tek doz tedaviyi uyguladıklarını vurgulanmaktadır (1).

Son bir yıl içerisinde EAU kılavuzlarında önerilen kasa invaze olmadığı düşünülen mesane kanserlerinin tümüne TUR-M sonrası erken tek doz kemoterapi uygulanması önerisine karşı çıkan yazılar yayınlanmıştır (11,13,35,36). Bu yayınlarda genel olarak TUR-M sonrası uygulanan erken tek doz İV kemoterapinin nüksleri azalttığı kabul edilmekle birlikte şu eleştiriler yapılmaktadır:

1. Tek doz İV kemoterapi yalnızca küçük tümör nükslerini önler ve bunlarında yarısı lokal anestezi altında hastayı hastaneye yatırmak gerekmeden kolaylıkla fulgurasyonla tedavi edilebilir.
2. Bir nüksü önlemek için >8,5 hastaya tek doz İV kemoterapi uygulamak gerekiyor. Dolayısıyla bir TUR-M yapmamak için o kadar hastaya ilaç uygulamak ekonomik değil.
3. Orta ve yüksek riskli hastalarda etkili değil ya da minimal etkili.
4. Kasa invaze olmayan mesane kanseri olan her hastaya TUR-M sonrası tek doz İV kemoterapi uygulanması gerektiği ile ilgili güçlü kanıt yok.

Bu eleştiriler doğrultusunda yazarlar KİOMK’lu her hastaya tek doz İV kemoterapi uygulanmasına gerek olmadığını ve EAU kılavuzlarının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar. Bu eleştirilere yanıt olarak yazılan yazılarda (22,37):

1. TUR-M sonrası KİOMK’lu tüm hastalara tek doz tedavi uygulanması gerekliliğinin temelini oluşturan meta-analizde (18) tüm hastalarda nükslerin azaldığının (%39) gösterildiği ve multipl tümörlerde de etkili olduğu güçlü bir şekilde vurgulanmıştır. Ancak, multipl tümörlerde tek başına bu tedavinin yeterli olmadığı ve bu hastalara ek tedaviler gerekeceği de vurgulanmıştır.
2. Ekonomik faydanın, birçok etmene bağlı olduğu ve ülkelere göre çok değişen bir parametre olduğu; bu nedenle bu veri-

lerle ekonomik karşılaştırma yapmanın uygun olmayacağı belirtilmiştir.

3. Gudjonsson ve ark.(13) 6 yıllık takip sonuçlarına göre tek doz İV tedavinin orta ve yüksek risk grubunda minimal etkili olduğu yorumunu yapmaktadır. Bu yorumun uygun olmadığı; çünkü, tek doz İV tedavinin etki süresinin ilk 1-2 yıl içerisinde olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca, bu çalışmanın böyle bir yorum yapmak için çok küçük bir seriden oluştuğu da belirtilmektedir.

Sonuç

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin ilk tanı ve tedavisinde altın standart, tam ve usulüne uygun bir transüretral rezeksiyon yapmaktır. Bu, doğru evreleme, nüksleri ön-

leme, geciktirme ve hatta progresyonu önlemek için şarttır. Ayrıca, iyi yapılmış bir TUR-M ile daha sonraki tedaviler daha doğru planlanabilecektir. Eğer tam TUR yapılamamışsa ya da patoloğumuz gönderilen materyalde kas dokusu olmadığını belirtmişse, 2-6 hafta içerisinde mutlaka yeniden TUR yapmak gerekecektir (14). Aksi takdirde bundan sonra uygulanacak tedavilerin tümü yetersiz ya da yanlış olacaktır. Yapılan iyi bir TUR-M sonrası lezyon tamamen temizlenebilmiş olsa bile kasa invaze olmamış mesane kanserlerinde risk grubuna göre değişmekle birlikte hala 5 yılda %80'lere varan nüks, %45'lere varan progresyon beklenmektedir. Bu nedenle, TUR-M sonrası ek tedaviler gerekmektedir. Bu ek tedavilerden ilki, KİOMK düşünülen tüm hastalara kılavuzlarca da kabul edilen

erken tek doz İV kemoterapi uygulanmasıdır. Bu amaçla kullanılan kemoterapötik ilaçların etkinlik bakımından birbirine üstünlüğü gösterilememekle birlikte; yan etkileri göz önüne alındığında en çok kullanılanlar mitomisin-C ve epirubisin'dir. İlacın TUR-M sonrası ilk gün içerisinde uygulanmasının etki yönünden fark yaratmadığı bildirilmekle birlikte TUR-M'den sonraki mümkün olan en kısa sürede (özellikle ilk 6 saat içerisinde) uygulanması önerilir. Ancak, mesane perforasyon şüphesi olan hastalarda kesinlikle uygulanmamalıdır. Tek doz instilasyondan sonra düşük risk grubundaki hastalara nüks gelişene kadar ek bir tedaviye gerek yoktur. Ancak, orta ve yüksek risk grubunda tek doz İV tedaviler faydalı olmakla birlikte ek tedavilere gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Witjes JA, Hendricksen K. Intravesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and long-term results. *Eur Urol.* 2008 Jan;53(1):45-52.
2. Cai T, Nesi G, Tinacci G, et al. Can early single dose instillation of epirubicin improve bacillus Calmette-Guerin efficacy in patients with nonmuscle invasive high risk bladder cancer? Results from a prospective, randomized, double-blind controlled study. *J Urol.* 2008 Jul;180(1):110-5.
3. Hendricksen K, Witjes JA. Treatment of intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *Eur Urol.* 2007 supp 6: 800-8.
4. van Rhijn BWG, et al. Recurrence and Progression of Disease in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy, *Eur Urol.* (2009), doi:10.1016/j.eururo.2009.06.028
5. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. In: European Association of Urology Guidelines. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. 2009 Edition. Arnhem, Drukkerij Gelderland bv, 2009;1-54.
6. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, et al. Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005, 66: 4-34.
7. 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.
8. Malmström P. Intravesical therapy of superficial bladder cancer. *Oncol Hematol.* 2003; 47: 109-26.
9. Baltacı S. Kasa invaziv olmayan mesane kanseri tedavisindeki gelişmeler. *Türk Üroloji Dergisi.* 2007; 33(3): 257-65.
10. Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, et al. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol.* 2007; 178: 62-7.
11. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, et al. A Single Instillation of Epirubicin After Transurethral Resection of Bladder Tumors Prevents Only Small Recurrences. *J Urol.* 2008; 179: 101-6.
12. Brausi M, Collette L, Kurth K, 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; 41: 523-31.
13. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol.* 2009; 55: 773-80.
14. Lamm D, Colombel M, Persad R, et al. Clinical practice recommendations for the management of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2008; supp 7: 651-66.
15. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, 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; 149: 749-52.
16. Masters JR, Popert RJ, Thompson PM, et al. Intravesical chemotherapy with epirubicin: a dose response study. *J Urol.* 199; 161: 1490-3.
17. Solsona E. Early single instillation chemotherapy is very beneficial and should be the Standard approach in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009; 8: 464-9.
18. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden A. 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; 171: 2186-90.
19. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol.* 2007;178:2314-30.
20. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, 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; 155(4): 1233-8.
21. Ali-El-Dein A, Nabeeh A, El-Baz M, et al. Single-dose versus multiple instillations of epirubicin as prophylaxis for recurrence after transurethral resection of pTa and pT1 transitional-cell bladder tumours: a prospective, randomized controlled study. *Br J Urol.* 1997; 79:731-5.
22. Sylvester RJ, Oosterlinck W. An immediate instillation after transurethral resection of bladder tumor in non-muscle-invasive bladder cancer: Has the evidence changed? *Eur Urol.* 2009; 56:43-5.
23. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and longterm followup. *J Urol.* 1999;161:1120-3.
24. Rajala P, Liukkonen T, Raitanen M, et al. Transurethral resection with perioperative instillation of interferon-alfa or epirubicin for the prophylaxis of recurrent primary superficial bladder cancer: a prospective randomized multicenter study—Finnbladder III. *J Urol.* 1999; 161: 1133.
25. Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y, Kotake T. Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection: a combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function. *Cancer.* 1999 Nov 1;86(9):1818-26.
26. Rajala P, Kaasinen E, Raitanen M, et al. Perioperative single dose instillation of epirubicin or interferon-alpha after transurethral resection for the prophylaxis of primary superficial bladder cancer recurrence: a prospective randomized multicenter study—FinnBladder III long-term results. *J Urol.* 2002 Sep;168(3):981-5.
27. Kaasinen E, Rintala E, Hellström P, et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol.* 2002; 42: 167-74.

28. Pan JS, Slocum HK, Rustum YM, et al. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol.* 1989 Dec;142(6):1589-93.
29. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol.* 2004 Sep;46(3):336-8.
30. Patterson AL, Greenberg RE, Weems L, et al. Pilot study of the tolerability and toxicity of intravesical valrubicin immediately after transurethral resection of superficial bladder cancer. *Urology* 2000 Aug 1;56(2):232-5.
31. Koya MP, Simon MA, Soloway MS. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol.* 2006 Jun;175(6):2004-10.
32. Gårdmark T, Carringer M, Beckman E, et al. Randomized phase II marker lesion study evaluating effect of scheduling on response to intravesical gemcitabine in recurrent Stage Ta urothelial cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2005 Sep;66(3):527-30.
33. Böhle A, et al. Single Postoperative Instillation of Gemcitabine in Patients with Non-muscleinvasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Multicentre Study, *Eur Urol.* (2009), doi:10.1016/j.eururo.2009.06.010.
34. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2008 Aug;54(2):303-14.
35. Holmang S. Early single-instillation chemotherapy has no real benefit and should be abandoned in EAU guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009; 8: 458-63.
36. Her HW. Perioperative intravesical therapy: Effective treatment, unfulfilled promises. *Eur Urol.* 2009; 55: 781-2.
37. Oosterlinck W, Sylvester RJ. Re: A Single Instillation of Epirubicin After Transurethral Resection of Bladder Tumors Prevents Only Small Recurrences. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnsen S, et al. *J Urol.* 2008; 179: 101-6. *J Urol.* 2008 Nov;180:2255-6.