

BCG başarısızlığı ve ikincil tedaviler

Dr. Hakkı Perk, Dr. Sedat Yunusoğlu

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Isparta

ABSTRACT

Objective: To review management of intravesical bacillus Calmette-Gue'rin (BCG) failures in first step therapy for non muscle invasive bladder cancer

Method: Search of published articles, reviews, textbooks and meeting abstracts.

Results: Intravesical BCG is recommended as adjuvant treatment in patients with high risk, intermediate risk in whom intravesical chemotherapy failed and also primary treatment at carcinoma in situ (CIS). Between 20-40 % of patients apparently fail after BCG with recurring tumors or can not tolerate BCG, depending on the follow up time and their initial risk profile. Although new chemotherapeutic and immunotherapeutic drugs, electromotive drug administrations, thermo-chemotherapy and photodynamic therapy are alternative treatment options, their success are controversial and there aren't any standard treatment algorithms. Therefore, treatment is recommended keeping in mind rate of profit loss. Cystectomy is the most effective treatment in patients with high risk in whom intravesical BCG failed, however it's controversial because radical surgery has high mortality and morbidity and it's over-treatment for some patients. It needs results of larger series and more long-term studies to show value of these treatment strategies in patients with BCG failures.

ÖZET

Amaç: Kasa invaze olmayan mesane kanserinde birinci basamak intravezikal Bacillus Calmette-Gue'rin (BCG) tedavisinin başarısız olduğu olgularda tedavi yaklaşımlarını gözden geçirmek.

Metot: Yayınlanmış makaleler, derlemeler, kitaplar ve yeni yayınlanacak olan makalelerin özetleri tarandı.

Sonuçlar: İntravezikal BCG tedavisi yüksek riskli hastalarda ve intravezikal kemoterapinin başarısız olduğu orta riskli hastalarda adjuvan, karsinoma in situ'lu hastalarda primer tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. BCG tedavisi sonrası, takip süresine ve başlangıç risk profiline bağlı olarak %20 ila 40 hastada erken tümör rekürrensi ile BCG başarısızlığı veya intoleransı görülmektedir. BCG başarısızlığında yeni kemoterapi ve immünoterapi yöntemleri, elektromotiv ilaç uygulamaları, termokemoterapi, fotodinamik tedavi uygulamaları diğer tedavi seçenekleri olarak sunulmasına rağmen, bu alternatif tedavilerin başarısı tartışmalı olup standart tedavi şemaları yoktur. Bu yüzden kar/zarar oranı göz önünde bulundurularak tedavi önerilmektedir. Günümüzde BCG başarısızlığında yüksek risk grubu hastalarda en etkin tedavi yöntemi sistektomidir. Ancak radikal cerrahinin mortalite ve morbiditesinin yüksek olması ve bir grup hasta için fazladan bir tedavi olması nedeniyle tartışmalıdır. Tüm bu tedavi stratejilerinin BCG başarısızlığındaki değerlerinin gösterilmesi için daha uzun süreli ve geniş çalışmaların sonuçlarına gerek vardır.

Yüksek riskli yüzeysel mesane kanserli hastalarda adjuvan intravezikal Bacillus Calmette-Gue'rin (BCG) tedavisi standart olarak kabul edilmektedir (1). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) nin rehberlerinde BCG 'nin bu hastalarda intravezikal kemoterapiden daha etkin olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden intravezikal kemoterapinin başarısız olduğu orta riskli hastalarda ve yüksek riskli hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak görülmektedir (1,2). Ayrıca karsinoma in situ (CIS) lu hastaların primer tedavisinde yine BCG önerilmektedir (1-3). BCG rekürrens oranını önemli ölçüde azaltmaktadır (4) ve aynı zamanda BCG'nin progresyonu önlediği veya geciktirdiği iddia edilmektedir (5). Başta Sylvester ve arkadaşlarının olmak üzere birkaç metaanaliz çalışması bu bulguyu göstermiştir. T1G3 tümörlerde adjuvan intravezikal BCG tek başına transüretal rezeksiyon (TUR) ile karşılaştırıldığında çok değişkenli analiz ile daha uzun sağkalmın... elde edildiği tek faktör olarak bulunmuştur

“EAU mesane kanseri kılavuzuna göre yüzeysel mesane kanserinde adjuvan BCG tedavisinden sonra kontrolde kas invaziv tümör saptanması, 3. ve 6. aylarda yüksek dereceli ve evrede yüzeysel tümör saptanması veya kontrollerde daha büyük boyutta ve sayıda rekürrens ile birlikte CIS saptanması durumunda BCG başarısızlığından bahsedilebilir.”

(6). İntrakaviter kemoterapi sonrası gelişen rekürrenste uygulanacak tedavinin seçimi kolaydır. Bunlarda intravezikal BCG uygulamasıyla, primer immünoterapi kadar başarılı sonuçlar elde etmek mümkündür, hatta BCG'nin daha önceki kemoterapi başarısızlığında özellikle daha etkin olduğu bildirilmiştir (7-9). Buna karşın primer BCG tedavisi sonrası rekürrens gösteren hastalarda durum biraz daha karmaşıktır. Yüzeysel tümörlerde seçilmiş vakalarda BCG'den diğer intravezikal veya sistemik kemoterapi tedavilerine geçiş tercih edilebilir. Fakat bu düşünce henüz deneysel aşamadır. Kas tutulumu olasılığının çok yüksek olması nedeniyle, BCG başarısızlığında en kısa sürede sistektomi tercih edilmektedir.

Bu derlemede bu başarısızlığın tanımı, nedenleri ve alternatif yöntemler irdelenecektir.

BCG başarısızlıkları

EAU mesane kanseri kılavuzuna göre yüzeysel mesane kanserinde adjuvan BCG tedavisinden sonra kontrolde kas invaziv tümör saptanması, 3. ve 6. aylarda yüksek dereceli ve evrede yüzeysel tümör saptanması veya kontrollerde daha büyük boyutta ve sayıda rekürrens ile birlikte CIS saptanması durumunda BCG başarısızlığından bahsedilebilir. BCG kürü tamamlandıktan sonra geç dönemde saptanan rekürrensler primer hastalık gibi tümörün risk derecesine göre tedavi edilirler.

BCG'nin intoleransı veya yan etkisi nedeniyle tedaviyi yarım bırakma veya verilen dozun yetersiz kalması da BCG başarısızlığı olarak değerlendirilmektedir (1). İntravezikal BCG'nin intravezikal kemoterapi ile karşılaştırıldığında yan etkilerinin daha sık ve şiddetli olmasına rağmen, BCG uygulamasının yan etkiler ve intolerans nedeniyle tedaviyi sonlandırma oranları çok yüksek değildir (9). Avrupa Kanser Araştırmaları ve Tedavisi Derneğinin (EORTC) çalışmasına göre; 36 ay BCG tedavisi verilmesi planlanan 487 hastanın 99'unda (%20.3) lokal veya sistemik yan

etkiye bağlı olarak BCG tedavisi sonlandırılmıştır (10). Sistemik toksisite, tedavinin ilk 6 ayında daha sık görülür. BCG'ye ek olarak antitüberküloz ilaçlarının uygulanması toksisiteyi azaltmaz (11). BCG toksisitesi iyileşme sonuçlarıyla korelasyon göstermez (12). Sonuç olarak; BCG intoleransı kaçınılmazdır ve idame tedavisi sırasında %20 oranında gözlenir (1). Bu hastalarda rekürrens durumunda başka bir ajanla intravezikal tedavi diğer bir seçenek oluşturur.

Papiller tümör rezeksiyonunu takiben yapılan intravezikal BCG tedavisi ve CIS'in BCG ile primer tedavisi sonrası 1/3 hastada rekürrens gelişmekte ve genel olarak ilk rekürrens indüksiyon verildikten sonra görülmektedir. Uzun süreli takiplerde ise rekürrens daha siktir. Çeşitli derlemelerde 1 yıllık takip sonucunda %0-%42 BCG başarısızlığına neden olarak intolerans, yan etki ve rekürrens görülmüştür (13). BCG tedavisi uygulanan 1421 hastanın %38.6'sında, 26 aylık takip sonucu, rekürrens görülmüştür (4). Pansadoro ve ark. tarafından 81 pT1G3 tümürlü hastaya en az 2 siklus BCG verilerek 76 ay takip edilmiş ve 20 aylık ortalama takip sonrası rekürrens oranı %33 olarak belirlenmiştir (14). 27 rekürrens olgusunun 12'sinde progresyon gelişmiş ve bunların da 5'i ölümlü sonuçlanmıştır. Ancak 56 hasta (%69) fonksiyonel bir mesane ile hayatta kalmıştır. EORTC başka bir çalışmasında, BCG tedavisi biten 80 hastanın 54'ünde rekürrens ve 26'sında progresyon saptanmıştır (10). Özet olarak BCG tedavisi sonrası, takip süresine ve başlangıç risk profiline bağlı olarak %20 ila 40 hasta tümör rekürrensi ile BCG başarısızlığı göstermektedir.

Sonuçta, başta CIS vakaları olmak üzere BCG tedavisine dirençli bir grup hasta vardır. Genel olarak CIS'li hastalar 6 haftalık ilk BCG uygulaması sonrası veya 3 ay sonraki idame (3-6 haftalık) uygulama sonrası biyopsi ya da sitolojide normalleşmiyorsa BCG direnci veya başarısızlığı düşünülür. Çünkü idame tedavi ile %10-20 tam cevap alınabilir (2). Herr ve Dalbagni yüksek riskli yüzeysel tümürlü hastalarda benzer sonuçlar elde etmişlerdir (15). İlk 6 haftalık BCG indüksiyon tedavisi sonrası 6 aylık idame tedavisi rekürrensi azaltmaktadır ve gerçek BCG direnci için en kısa tedavi süresinin ilk 6 ay olduğu belirtilmiştir. Çok sayıda seriden elde edilen bilgilerde, primer CIS'li hastalarda BCG ile ortalama 4 yıllık takip sonunda tam cevabın %50 oranında kalıcı olduğunu gösterilmiştir (16).

BCG başarısızlıklarının önceden tahmini ve gidişatı

Intravezikal BCG uygulamasından önce PPD (purified protein derivative) cilt reaksiyonu pozitif olması bazı sistemik etkileri hakkın-

da ön bilgi verebilmesine rağmen BCG uygulamalarının hastaya yapacağı etkileri, lokal ve sistemik yan etkilerini önceden tahmin etmek mümkün değildir (17). İlginç olarak bu küçük çalışmada yan etkilerin fazlaca yaşandığı hastalarda rekürrenssiz yaşam süresi daha uzun bulunmuştur. Ancak bu hastalardaki rekürrens ve BCG direnci önceden tahmin edilememektedir. Doku, tümör ve immüno-lojik parametreler alınacak cevabın tahmini için tek prognostik faktörler değildirler (18). Yüksek risk grubundaki hastaların BCG uygulamasından sonra çok yakın takip edilmesi gerektiği konusunda herkes hemfikiridir.

Klinik risk faktörleri

BCG başarısızlığındaki klinik risk faktörleri EORTC risk tablolarında temel olarak yer almaktadır (19). Tümör rekürrensini (Tümör sayısı, boyutu ve önceki rekürrens sayısı) ve progresyonunun (Tümör evresi, derecesi ve CIS) önceden tahmini Ta ve T1 evre tümörler için uygundur ve klinik olarak kullanılabilir. Yüksek risk grubundaki hastalarla ilgili çalışmalarda risk grupları tabloları hazırlanırken içerikte BCG idamesi ve standart re-TUR yapılan hastaların olmaması bir dezavantaj olarak görülmektedir. Daha da ötesi %20 hasta ek olarak intravezikal tedavi almamaktadır ve TUR sonrası tek doz instilasyon alan hasta oranı %10'un altındadır (1). Bütün bunlara rağmen bu tablolar hala pratik ve kolay bir şekilde kullanılmaktadır. Diğer bir önemli klinik prognostik faktör ise başlangıç TUR'dan sonra 3 aylık tümör durumudur (2,20). Lochy ve ark. BCG uygulaması sonrası kontrol sistoskopisi pozitif olan 35 hastadan 21'inde progresyon ve 14'ünde kanser nedeniyle ölüm tespit etmişlerdir (20). Kontrol sistoskopisi negatif olan 77 hastada bu oranlar sırasıyla 9 ve 4 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak lamina propria invazyonu (pT1 subklasifikasyon) prognostik olarak anlamlıdır. Orsola ve ark T1 derinliğinin mesane tümörü invazyonu için anlamlı derecede negatif bir prognostik faktör olduğunu belirlemişlerdir (21). Rekürrens oranı lamina propria invazyon derinliğinden bağımsız olarak görülmesine rağmen, progresyon açısından önemli olduğu bulunmuştur. Derin invazyon olanlarda %34 ve olmayanlarda ise %8 oranında bulunmuştur. 67 vakada BCG tedavi sonuçları marjinal olarak bulunmuştur. Özellikle BCG uygulanan CIS'li vakalarda progresyon hızı yüksek olarak bulunmuştur. Derin lamina propria invazyonu (risk oranı 4.47) ve CIS varlığı (risk oranı 3.19) birbirinden bağımsız iki prognostik faktör olduğu ifade edilmiştir. Orsola ve ark pT1'in alt gruplandırılmasını %87 olguda teknik olarak uygulanabilir bulmuşlardır (21).

“İlk 6 haftalık BCG indüksiyon tedavisinden sonra 6 aylık idame sürecinin rekürrensi azaltmadığı ve hatta gerçek BCG direnci için en kısa tedavi süresinin ilk 6 ay olduğu belirtilmiştir.”

Fibronektin ve sitokin profilleri

Fibronektin BCG'nin mesane duvarına yapışmasını sağlar; böylece BCG'ye immün cevabı düzenler (22). Çeşitli çalışmalara göre üriner sitokin profilleri ümit verici olarak bulunmuştur. Saint ve ark. ilk 6 haftalık BCG tedavisi sırasında üriner IL-2 saptanamaması ile rekürrens ve progresyon arasında korelasyon olduğunu bulmuşlardır (23). Buna göre ilk 6 ayda IL-2 reaksiyonu dereceli olarak IL-10 profiline değişmektedir. Watanabe ve ark çeşitli üriner sitokinlerin prognostik değerlerini rapor etmişlerdir (24). Bir analizde sekizinci BCG uygulamasından sonra üriner IL-2 oranının rekürrens ve prognozu belirlemede kullanılabileceği iddia edilmiştir (1). Thalmann ve arkadaşları BCG uygulamasının ilk 6 saatindeki üriner IL-8 değerinin BCG cevabının göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir (25). Ancak günümüzde üriner sitokinler klinik pratikte kullanılmamaktadır (26).

Hastalığın seyri

Tümör belirteçlerinin rolü belirsizdir. p53 geni varlığı tümör rekürrens ve progresyonunda iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen BCG cevabındaki değeri sınırlıdır. Saint ve ark yüksek risk grubu mesane kanseri hastası olan ve BCG tedavisi uygulanan 102 hastayı incelemişler (27), p53 nükleer overekspreyonunun rekürrensin belirlenmesinde bağımsız bir prediktör olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak, BCG başarısızlıkları önceden tahmin edilemez, ancak risk grupları belirlenerek, klinik ve histolojik parametrelerle takip edilerek bazı bilgiler elde edilebilir.

Hastaların gidişatı

Başarısız intravezikal tedavi sonrası hastaların kas invaziv hale gelmesi prognozunu kötü olduğunu gösterir. Schrier ve ark. yüzeysel tümörün kas invazyonu yaparak progresse olduğu hastalarda 3 yıllık kansere özgü sağkalımı %37, baştan beri invaziv tümörü olan hastalarda ise %67 olarak bulmuşlardır (28). Sylvester ve ark; BCG sonrası progresyon gösteren hastalarda 2,5 yıl içinde kansere özgü ölüm oranını %64 olarak bulmuşlardır (5). Başka bir çalışmada BCG başarısızlığı olan hastalara sistektomi yapılmış ve 62 hastanın 17'sinin pT2 ve üstü evrede olduğu bulunmuş ve progresyon gösteren bu hastalarda kansere özgü sağkalım oranı %38 bulunurken, progresyon göstermeyen hastalarda bu oran %90 olarak saptanmıştır (29). Sonuç olarak dikkatli takip, iyi ve tekrarlayan TUR, BCG başarısızlıklarında etkili bir tedavidir.

“Bütün bu çalışmalar, intravezikal gempitabinin iyi tolere edilen, minimal lokal ve sistemik yan etkileri olan, hepsinden de önemlisi; daha önceki tedavilere dirençli hastalarda etkin bir intravezikal ilaç olduğunu göstermektedir.”

BCG başarısızlıkları sonrası kemoterapi

BCG başarısızlıklarında çok az seride klasik intravezikal kemoterapi denenmiştir. İsveç-Norveç mesane kanseri grubu yaptığı bir çalışmada 21 BCG başarısızlığı olan hastada Mitomisin-c (MMC) ile 64 aylık takip sonrası sadece 4 hastada rekürrens önlenebilmiştir (30). Günümüzde çeşitli yeni ilaçlar çalışılmıştır.

Valrubisin

Adriamisin analogu olan bir antrasiklin türevidir (7,31). Valrubisin, nükleotidin DNA ve RNA'ya bağlanmasını engelleyerek kromozom hasarına yol açar. Kasa invaziv olmayan mesane tümörlü 32 hastalık bir faz 1 çalışmada, %41 tam yanıt sağladığı gösterilmiştir (9). Sistemik yan etkileri nadir olmakla birlikte, lokal irritatif etkileri sık gözlenmiştir. CIS nedeniyle, en az bir kür BCG de dahil, defalarca intrakaviter tedavi almış 90 hastalık bir faz II çalışmada, 6 hafta 800 mg/hafta intrakaviter valrubisin ile %21 tam yanıt alınmış ve 2 yılda sadece %8 vaka hastaliksiz kalabilmiştir (32). Valrubisin, 1997'de BCG'ye dirençli ve sistektomi kabul etmeyen CIS hastalarının tedavisi için FDA onayı almıştır. Buna karşın, çeşitli nedenlerle klinik kullanımdan kalkmıştır (9,31).

Gempitabin

Metastatik mesane tümörü tedavisinde, sisplatinle kombine olarak kullanılan bir primidin analogudur (1,7,9,31,33). Hücre içinde aktive olan metaboliti, DNA'ya bağlanarak DNA sentezini inhibe etmektedir. İntravezikal uygulamayla ilgili ilk faz I çalışmada, BCG'ye yanıt ve sistektomi kabul etmeyen 18 vakada 500-2000 mg dozda haftada 2 kez üçer haftalık iki kür gempitabin kullanılmış ve %39 tam yanıt elde edilmiştir (9,34). İlacın iyi tolere edildiği, hafif mesane irritasyonu ve

kabul edilebilir myelosupresyona yol açtığı saptanmıştır. Bunu izleyen faz II çalışmada, bu ilaç BCG'ye dirençli vakalarda kullanılmış ve tedaviyi tamamlayan 28 hastanın 16'sında tam yanıt elde edilmiştir (9,35). BCG'ye dirençli vakalarda 2000 mg gempitabin kullanılan bir başka faz II çalışmada, orta riskli 24 vakanın 18'inde (%75), yüksek riskli 16 vakanın 7'sinde (%44) rekürrens saptanmamıştır (9). Gempitabin'in ile yapılan ve bir tümörün işaret amacı ile bırakıldığı "marker" lezyon çalışmalarında da %58'e varan yanıt sağlandığı bildirilmiştir (9). Bütün bu çalışmalar, intravezikal gempitabin in iyi tolere edilen, minimal lokal ve sistemik yan etkileri olan, hepsinden de önemlisi; daha önceki tedavilere dirençli hastalarda etkin bir intravezikal ilaç olduğunu göstermektedir. Bu bulguların, daha geniş serilerde ve daha uzun vadeli sonuçlarla desteklenmesi gereklidir.

Diğer

Intravezikal ilaç araştırmaları devam etmektedir. Apaziquone (E09, EOquinin) ile yapılan faz II çalışmada, 4 mg 6 kür uygulamayla %67.4 oranında "marker" lezyon yanıtı alınmıştır (1,9). Aynı ilacın BCG'ye dirençli hastalardaki etkisini araştıran bir çalışma halen sürmektedir. Paklitaksel ile yapılan in vitro çalışmalar da, ilacın mesane tümörü hücreleri üzerine antikanser etkisini göstermektedir. İlacın yağda erime özelliği nedeniyle intravezikal uygulaması zordur, ancak kimyasal değişikliklerle daha kolay uygulama çalışmaları sürmektedir (9,36). Özetle, BCG başarısızlığından sonra intravezikal kemoterapinin ümit vadeden sonuçlar sağladığı bilinmeli, ancak bu çalışmaların henüz araştırma düzeyinde olduğu unutulmamalıdır.

BCG başarısızlığı sonrası immunoterapi

Intravezikal keyhole-limpet hemosiyinin (KLH) nonspesifik immunomodulatördür. Ta ve T1 mesane kanserinde ve CIS'da etkisi gösterilmiştir. Ancak BCG dirençli hastalarda KLH kullanımı rapor edilmemiştir.

Mycobacterium hücre duvar kompleksi ile intravezikal uygulamalar yapılmıştır, ancak BCG başarısızlığında kullanımı araştırılmalıdır.

Bropirimine oral bir immünomodulatördür. Mesane ve üst üriner sistemin CIS lezyonlarında etkin olduğu rapor edilmiştir. Bropirimine'in BCG'ye dirençli mesane CIS'da etkinliğinin özellikle vurgulandığı bir faz II çalışmada, 65 vakanın 21'inde (%32.3) tam yanıt elde edilmiştir (37). BCG'ye dirençli 47 hastanın 14'ünde (%29.8) ve BCG'yi tolere

edemeyen 18 hastanın 7'sinde (%38.9) tam yanıt ulaşılmıştır. Ortalama yanıt süresi 12 aydan uzundur ve sadece 4 vakada (%6.2) tedavi sırasında ya da tedaviden kısa süre sonra invaziv veya metastatik hastalık gelişmiştir. Bir başka çalışmada CIS'li 41 hastanın 17'sinde tam yanıt elde edilmiş, 18 hastada yanıt alınmazken, 6 hastada progresyon gözlenmiştir (9). Her ne kadar bropirimine bazı BCG tedavisi sonrası CIS hastalarında sistektomiye alternatif olarak gösterile de ileri araştırmalar yapılamamıştır.

Sitokin grubundan en çok çalışılan interferon alfa (IFN alfa) olup yan etkileri minimaldir. Etkisi doza bağımlıdır ve intravezikal BCG veya kemoterapiye göre etkinliği daha düşüktür. IFN'nin, düşük toksisite profili ve BCG ile sinerjistik immün rolü nedeniyle BCG dozunu azaltma olanağı, özellikle BCG'yi tolere edemeyen hastalarda ya da BCG başarısızlığında, bu iki ilacın birlikte kullanılması düşüncesini akla getirmiştir (1,7,9,31,33). Daha önce BCG tedavisi almayan hastalara (n=259) tam doz BCG + IFN verilirken, önceki BCG tedavisinin başarısız olduğu 231 vakada, 1/3 ve 1/10 doz oranında BCG + IFN uygulanmıştır. İki yıllık hastaliksiz sağkalım oranları sırasıyla %57 ve %42 olarak gözlenirken, düşük doz BCG grubunda, toksisitenin %50 azaldığı bildirilmiştir. Her iki grupta da, kasa invaze hastalığa progresyon ve metastatik hastalık oranları benzer bulunmuş ve başlangıçtaki BCG başarısızlığının, bu tedavide dezavantaj yaratmadığı düşünülmüştür (7). Bu cesaret verici sonuçlardan sonra, BCG + IFN'nin primer mesane tümörü tedavisinde de kullanımı düşünülmüştür, ancak IFN'nin bu tedavideki rolü henüz tam değerlendirilmemiştir. Sonuç olarak, BCG + IFN'nin kombine kullanımının, BCG başarısızlığından sonraki ikincil tedavi yöntemleri arasında ümit vaat ettiği, ancak bu sonuçların daha geniş hasta gruplarında ve uzun süreli izleme doğrulanmasının gerekli olduğu söylenebilir.

Özet olarak BCG ve IFN alfa kombinasyonu BCG başarısızlığında ikinci kuşak immunoterapi olarak görülmektedir.

BCG başarısızlığında cihaz yardımcı uygulamalar

BCG tedavisine dirençli kasa invaze olmayan mesane tümöründe, standart kemoterapötiklerin yeterli etkisi olmadığı açıktır. Bu ilaçların etkinliğini arttırmak için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Intravezikal kemoterapinin etkinliğini arttırmanın yolu, bu ilaçların bazı enerji kaynaklarıyla birlikte uygulanmasıdır. Bunun en tipik örnekleri elektromotiv ilaç uygulaması ve hipertermiyle kombine kemoterapidir ki, buna termo-kemoterapi adı verilir.

Elektromotiv tedavi

Elektromotiv ilaç uygulaması (EMDA) iyontoforezis ve elektro-ozmotik fenomenin, intravezikal ajanın ürotelyumdan transport hızını arttırması ve böylece antitümör potansiyelini yükseltmesi bulgusuna dayanır (1,7,9,33,38,39). Özel bir elektrodu olan kateter ve suprapubik bölgeye yerleştirilen 2 elektrod yardımıyla uygulanan elektrik akımı (20 mA), ilacın tüm mesane duvarında daha fazla birikimini sağlar. Bu konuda yapılan ilk çalışmada TUR öncesi elektromotiv mitomisin-C (e MMC), termo-kemoterapi ve pasif MMC uygulamasıyla karşılaştırılmış ve eMMC uygulamasının pasif MMC'den iyi, ancak termo-kemoterapiden daha kötü sonuçlara ulaştığı gösterilmiştir. Bu çalışmada tam yanıt oranları MMC için %27.7, eMMC için %40, termo-kemoterapi için %66 olarak rapor edilmiştir (38). Daha sonra yapılan bir çalışmada, yüksek riskli 108 hastada eMMC, pasif MMC ve BCG tedavileri karşılaştırılmıştır. Tüm vakalara altışar haftalık bir veya iki kür tedavi uygulandıktan sonra, 6 aylık tam yanıt oranları MMC'de %31, eMMC de %58, ve BCG'de %64 bulunmuştur. eMMC uygulamasının yan etkileri pasif MMC'den fazla olmakla birlikte BCG'den önemli oranda düşüktür. MMC'nin plazma konsantrasyonları da eMMC uygulamasında daha yüksektir (39). eMMC uygulamasının BCG başarısızlığında kullanımına ait bir çalışma henüz mevcut değildir.

Termokemoterapi

Intravezikal hipertermi ve MMC kombinasyonu son yıllarda in vivo ve in vitro çalışılmıştır. Synergo olarak da adlandırılan Termokemoterapi(TK) mikrodalga uygulayıcısı (termokopul kateter) mesaneye yerleştirilmesi ve oluşan hipertermi (42°C) ile birlikte soğutulmuş ilacın mesane içine verilmesini sağlar. Randomize çalışmalar yalnız başına pasif MMC kullanımına göre termokemoterapinin daha üstün olduğunu göstermiştir (1). Gofrit ve arkadaşları yaptığı çalışmada grade 3 hastalarda termokemoterapinin rekürrensi önleme ve ablatif tedavide kullanılabilirliğini göstermiştir (40). Başka bir çalışmada 52 hastada profilaktik veya ablatif amaçlı denenmiş ve profilaksi protokolündeki 24 hastada ortalama 35.3 aylık izlemde, vakaların %62.5'inde rekürrens olmadığı; ablatif amaçla uygulanan 28 vakada %75 tümör ablasyonu sağlandığı ve 20 aylık izlemde %80.9 oranında rekürrensin önlenildiği gösterilmiştir (33). Termokemoterapinin BCG başarısızlığında da etkin olduğu gösterilmiştir (9). Orta/yüksek riskli 90 hastada, 1 yıllık TK sonrası 1 ve 2 yıllık rekürrens oranları

“Sonuç olarak, FDT'nin çeşitli komorbiditeler nedeniyle cerrahiye aday olmayan BCG başarısız hastalarda, ikincil bir tedavi yöntemi olarak kullanılması önerilmektedir.”

sırası ile %14.3 ve %24.6 bulunmuştur. BCG tedavisinin başarısız olduğu 41 hastanın hiçbirinde progresyon gözlenmezken, 1. yılda %23 2. yılda %41 rekürrens saptanmıştır (1). Bu sonuç, en az BCG + IFN tedavisi kadar başarılıdır. Sık rekürrens gösteren hastaların, sadece BCG'nin başarısız olduğu vakalara göre, TK'ya daha az yanıt verdiği belirtilmektedir (9). Yine de TK'nın BCG başarısızlığındaki değerinin gösterilmesi için daha uzun süreli ve geniş çalışmaların sonuçlarına gerek vardır.

Fotodinamik tedavi

Son olarak fotodinamik tedavi (PDT) fotosensitizer ilacın tümörlere selektif olarak bağlanıp oksijen varlığında güçlü intravezikal ışık absorpsiyonu ile tümörlerin ölümü prensibine dayanır. Waidelich ve arkadaşları oral fotosensitizer 5 aminolevunik asit (5-ALA) kullanımını takiben BCG'nin başarısız olduğu, CIS'li da içeren yüksek riskli 24 vakada %29 oranında 36 aylık rekürrenssiz dönem sağlanmıştır; bu oran CIS için %60 (3/5), papiller tümörler için %21'dir (4/19). Hastaların çoğunda hipotansiyon ve taşikardi gibi hemodinamik yan etkiler saptanmıştır (1,9). Bu sistemik yan etkiler de, 5-ALA'nın intravezikal uygulamasıyla aşılmıştır. BCG'nin başarısız olduğu 10 vakayı da içeren 31 hastalık bir çalışmada, hastaların verilen 5-ALA'yı mümkün olduğunca uzun süre mesanede tutmaları istenmiş, takiben 21 dakika süreyle 3.9 w ışık dozunda, 633nm dalga boyunda laser ışığı uygulanmıştır (41). Ortalama 23.7 aylık izlemde 31 vakanın 16'sının rekürrenssiz kaldığı saptanmıştır. Diğer 15 hasta, ortalama 8.3 ayda rekürrens göstermiştir. Daha önce BCG tedavisi uygulanmış 10 vakanın 4'ünde tümör rekürrensi olmamıştır. Üriner enfeksiyon, dizüri ve hematüri gibi yan etkiler bildirilmiş ve bunların çoğunun geçici olduğu, tedavinin genel olarak iyi tolere edildiği belirtilmiştir (1,33). İleri yaştaki (>75) 19 hastada yapılan bir faz I çalışmada, FDT nin lokal anestezi altında, fleksibl sistoskop kullanılarak da kolayca uygulanabildiği gösterilmiştir (42). Özellikle tanısal gücü daha artmış bir grup yeni ışığa duyarlaştırıcı ilaç geliştirilirse,

başarı oranlarının artabileceği belirtilmektedir. Sonuç olarak, FDT'nin çeşitli komorbiditeler nedeniyle cerrahiye aday olmayan BCG başarısız hastalarda, ikincil bir tedavi yöntemi olarak kullanılması önerilmektedir.

Özet olarak FDT ve özellikle intravezikal hipertermi+kemoterapi kombinasyonu BCG başarısız hastalarda tedavi stratejisidir.

BCG başarısızlığı sonrası cerrahi

EAU kılavuzu BCG tedavisinin başarısız olduğu CIS hastalarında ve diğer yüksek riskli tümörlerde sistektomi bir tedavi seçeneği olarak önermektedir (2). Son çalışmalar gösteriyor ki radikal cerrahi yüksek riskli hastalarda opsiyon olarak görülmektedir (1,43). İntravezikal tedavinin başarısız olduğu hastalarda sistektomi tedavi seçeneği olarak karşımızda durmaktadır. BCG başarısız yüzeysel tümörlerde sistektominin avantajı belirgindir ve 5 yıllık tümöre özgü sağkalım %80-90 arasındadır (44,45).

Yüksek riskli yüzeysel mesane kanseri için en önemli sorun sistektomi kararının verilmesidir. İlk olarak bu yüksek riskli hastalarda iyi bir TUR ve iyi bir patolojik inceleme çok önemlidir. Zira re-TUR sonrası %10 oranında invaziv hastalık tanısı konulmaktadır (46). Bu nedenle re-rezeksiyon ihmal edilmemelidir. İkinci olarak yüzeysel mesane tümörünün invaziv hastalık haline dönmesi ile sistektomiden alınacak iyi sonuç fırsatını kaçırabiliriz. Bu bahsedilen problemler deneyimli İspanyol bir grup tarafından ortaya koyulmuştur (29). Çalışmada, yeterli BCG tedavisi alıp başarısız olunmuş yüksek derecede rekürrensi 62 hasta sistektomi ile tedavi edilmiş. Son patoloji olarak sistektomi spesmeninde, düşük evrelendirme oranının %27 olduğu saptanmıştır. İnvaziv hale geldikten sonra yapılan sistektomi hastalarında 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranı sadece %38 iken invaziv hale gelmeden yapılan sistektomi hastalarında bu oran %90 olarak bulunmuş-

tur. Üçüncü problem sistektomi ile başarıyla tedavi edilmiş yüksek riskli hastalarda üst üriner sistem ve prostatik üretrada yaklaşık %25 artmış rekürrens oranıdır (47). Zira düşük evreledirilme ve kısa yaşam süresi sistektomi öncesi prostatik üretrada tümör varlığı ile ilişkidir (26).

Yaşam beklentisi yönünden önemli avantaj elde edilmesine rağmen, sistektomi büyük cerrahidir ve her insan kolay kolay kabullenemez. En iyi ellerde bile mortalite oranı %2-3 olup kısa ve uzun dönem morbidite hastaların yaklaşık üçte birinde görülür (44). Ayrıca prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon erkeklerde ciddi bir sorundur. Bu amaçla prostat koruyucu teknikler geliştirilmiştir. Cinsel fonksiyonun korunması sinir koruyucu sistoprotektomi ile mümkündür. İyi seçilmiş 100 hastadan oluşan grupta Valencien ve arkadaşları TUR'la üretranın frozen kesitleri yapıldıktan sonra sistektomi ve ileal yeni mesane yapmışlardır (48). 1 yıllık takip sonrası 88 hastanın 86'sının tüm gün kontinans olduğu, 84'ünün gece boyunca kuru kaldığı saptanmıştır. Nokturi maksimum 2 olduğu belirtilmiştir. Ameliyat öncesi potent olan 61 hastanın 50'sinin (%82) ameliyat sonrası tam potent sadece 5'inin impotent olduğu saptanmıştır. Onkolojik sonuçların oldukça başarılı ve güvenli ve 5 yıllık kansere özgü sağkalımın beklenen sınırlarda olduğu ifade edilmiştir. Lokal rekürrens 5 hastada görülmüş. Sonuçta prostat ve prostatik ürotelyumun korunmasının %10-15'lik onkolojik başarısızlık oranına neden olduğu saptanmıştır (49).

Özet olarak yüksek riskli, BCG'nin başarısız olduğu, kasa invaze olmayan mesane tümöründe sistektomi iyi bir seçenektir. Sistektomi bu hastalarda en iyi hastalığa özgü sağkalım verse de, hastalarda erken sistektominin çeşitli tedavilerin başarısızlığından sonra yapılan sistektomiyle karşılaştırıldığı randomize çalışmalar yoktur. Hastalığın prognozunu öngörebilecek güvenilir belirleyiciler

de henüz eksiktir. En iyi senaryo diversiyondur. Prostat koruyucu sistektomi halihazırda araştırma safhasındadır, iyi seçilmiş olgular da denenebilir.

Sonuç

BCG başarısızlığı bir hasta grubu değildir. BCG intoleransı kaçınılmazdır ve %20 hastada görülür. %5'den az hasta indüksiyon tedavisini tamamlayamaz. Bu da bunların yeterli BCG tedavisi alamadığı anlamına gelir. BCG intoleransı gösteren hastalarda indüksiyon tedavisini tamamlayamayan hastalar rekürrens durumunda ve işler kötüye giderse başka bir intravezikal ajanla tedavi edilebilir. %20 ve %40 hastada takip süresine ve risk profiline bağlı olarak yetersiz BCG tedavisi sonrası rekürrens gelişir. BCG tedavi olarak kullanıldığında %70 tam cevap oranına ulaşır. Uzun takipte %50'yi bulur. Rekürrens olması veya komplet cevap elde edilememesi gerçek başarısızlıktır. BCG başarısızlığı önceden belirlenemez. Klinik ve histolojik parametrelerle risk grupları tanımlanabilir. Tümör progresyonu ile invaziv kansere dönüşmesi sağkalımı dramatik olarak bozar.

BCG başarısızlığı sonrası intravezikal kemoterapi çalışılması gereken bir konudur. İkinci kuşak immunoterapi, BCG+IFN alfa kombinasyonu efektiftir fakat sonuçlar yeni çalışmalarla doğrulanmalıdır. Cihaz yardımlı intravezikal stratejiler (FDT ve özellikle intravezikal hipertermi ve kemoterapi gibi) yakın geleceğe umut vadetmektedirler. Son olarak BCG başarısız hastalarda en iyi hastalığa özgü sağkalım sistektomi ile elde edilmektedir. Bunun dezavantajı iyi olguların diversiyonla sonuçlanmasıdır. Prostat koruyucu teknikler daha iyi fonksiyonel sonuçlar, nispeten daha kötü onkolojik sonuçlar doğurur. Bu yüzden ileri çalışmalar gerektirir. Sonuç olarak BCG başarısız hastalarda yeni mesane koruyucu yöntemler ve bunu destekleyen geniş araştırmalar gereklidir.

Kaynaklar

1. Witjes JA. Management of bcg failures in superficial bladder cancer: a review. *Eur Urol.* 2006;49:790-797.
2. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol.* 2002;41:105-12.
3. Van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol.* 2005; 48:363-71.
4. 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;169:90-5.
5. Sylvester RJ, van der Meijden APM, 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;168:1964-70.
6. Patard JJ, Rodriguez A, Leray E, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment improves patient survival in T1G3 bladder tumours. *Eur Urol.* 2002;41:635-41.
7. O'Donnell MA. Practical applications of intravesical chemotherapy and immunotherapy in high-risk patients with superficial bladder cancer. *Urol Clin N Am.* 2005;32:121-131.
8. Huncharek M, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus bcg immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: meta-analytic re-evaluation. *Am J Clin Oncol.* 2003;26:402-407.
9. Özen H, Türkeri L. Üroonkoloji kitabı. 1.baskı. Ankara, Ertem Basım Yayın, 2007; 249-257
10. 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 tumours 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;44:429-34.

11. Vegt PD, van der Meijden AP, Sylvester R, Brausi M, Holtl W, de Balincourt C. Does isoniazid reduce side effects of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial bladder cancer? *J Urol.* 1997;157:1246–9.
12. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV, EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. The side effects of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of Ta T1 bladder cancer do not predict its efficacy: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol.* 2003;44:423–8.
13. Mungan NA, Witjes JA. Bacille Calmette-Guerin in superficial transitional cell carcinoma. *Br J Urol.* 1998;82: 213–23.
14. Pansadoro V, Emiliozzi P, de Paula F, Scarpone P, Pansadoro A, Sternberg CN. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guerin: 18-year experience. *Urology* 2002;59:227–31.
15. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumours. *J Urol.* 2003;169:1706–8.
16. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA, Kurth KH. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy in the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: ameta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2005;174:86–92.
17. Bilen CY, Inci K, Erkan I, Ozen H. The predictive value of purified protein derivative results on complications and prognosis in patients with bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 2003;169:1702–5.
18. Saint F, Salomon L, Quintela R, et al. Do prognostic parameters of remission versus relapse after Bacillus Calmette- Guerin (BCG) immunotherapy exist? Analysis of a quarter century of literature. *Eur Urol.* 2003;43:351–60.
19. 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 7 EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49:466–77
20. Lockyer CR, Sedgwick JE, Gillatt DA. Beware the BCG failures: a review of one institution's results. *Eur Urol.* 2002; 42:542–6.
21. Orsola A, Trias I, Raventos CX, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol.* 2005;48:231–8.
22. Laufer M, Kaver I, Sela B, Matzkin H. Elevated urinary fibronectin levels after transurethral resection of bladder tumour: a possible role in patients failing therapy with bacillus Calmette-Guerin. *BJU Int.* 1999;84:428–32.
23. Saint F, Kurth N, Maille P, et al. Urinary IL-2 assay for monitoring intravesical bacillus Calmette-Guerin response of superficial bladder cancer during induction course and maintenance therapy. *Int J Cancer.* 2003;107:434–40.
24. Watanabe E, Matsuyama H, Matsuda K, et al. Urinary interleukin-2 may predict clinical outcome of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for carcinoma in situ of the bladder. *Cancer Immunol Immunother* 2003;52:481–6.
25. Thalmann GN, Sermier A, Rentsch C, Mohrle K, Cecchini MG, Studer UE. Urinary interleukin-8 and 18 predict the response of superficial bladder cancer to intravesical therapy with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 2000;164: 2129–33.
26. Patrick C. Walsh. *Campbell's Urology* 8.baski. Güneş kitabevi, Saunders, 2005, 2789-2797
27. Saint F, Le Frere Belda MA, Quintela R, et al. Pretreatment p53 nuclear overexpression as a prognostic marker in superficial bladder cancer treated with Bacillus Calmette-Guerin (BCG). *Eur Urol.* 2004;45:475–82.
28. Schrier BPH, Hollander MP, van Rhijn BWG, Ijzer S, Kiemeney LALM, Witjes JA. Prognosis of muscle invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours: possible implications for therapy. *Eur Urol.* 2004;45:292–6.
29. Huguet J, Crego M, Sabate S, Salvador J, Palou J, Villavicencio H. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumours who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol.* 2005;48:53–9.
30. Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlen BJ. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol.* 1999;161:1124–7.
31. Dalbagni G, O'Donnell M. Assessment and treatment of superficial bladder cancer: intravesical therapy. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Debruyne FMJ, Linehan WM, eds: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*, 3rd ed., Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:452-465.
32. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, Middleton R, Wajzman Z, Wehle M, The Valrubicin Study Group. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. *J Urol.* 2000;163:761–7.
33. Joudi FN, O'donnell MA. Second-line intravesical therapy versus cystectomy for bacille Calmette-Guérin (BCG) failures. *Curr Opin Urol.* 2004;14:271-275.
34. Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J, et al. Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guerinrefractory transitional-cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol.* 2002;20:3193–8.
35. Bartoletti R, Cai T, Gacci M, et al., TUR (Toscana Urologia) Group. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a phase II prospective multicenter study. *Urology* 2005; 66:726–31.
36. Manoharan M, Soloway MS. Optimal management of the T1G3 bladder cancer. *Urol Clin N Am.* 2005;32:133-145
37. Sarosdy MF, Manyak MJ, Sagalowsky AI, et al. Oral bropridine immunotherapy of bladder carcinoma in situ after prior intravesical bacille Calmette-Guerin. *Urology* 1998;5:226–31.
38. Colombo R, Brausi M, Da Pozzo LF, et al. Thermo-chemother and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication. *Eur Urol.* 2001;39:95-100.
39. Di Stasi SM, Giannaatoni A, Stephens RL, et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C high risk superficial bladder cancer: a prospective random] study. *J Urol.* 2003;170:777-782.
40. Gofrit ON, Shapiro DP, Pode D, et al. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for treatment of high-grade superficial bladder cancer. *Urology* 2004;63:466–71.
41. Berger AP, Steiner H, Stenzl A, Akkad T, Bartsch G, Holtl L. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5- aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology* 2003;61: 338–41.
42. Shackley DC, Briggs C, Gilhooley A, et al. Photodynamic therapy for superficial bladder cancer under local anesthetic. *BJU Int.* 2002;89:665-670.
43. Witjes JA, Melissen DOTM, Kiemeney LALM. Current practice in the management of superficial bladder cancer in the Netherlands and Belgian Flanders: a survey. *Eur Urol.* 2006;49:478–84.
44. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol.* 2001;19:666–75.
45. Kiemeney LALM, Witjes JA, Verbeek ALM, Heybroek RP, Debruyne FMJ. The clinical epidemiology of superficial bladder cancer. *Br J Cancer.* 1993;67:806–12.
46. Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second- look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol.* 2004;45:539–46.
47. Herr HW. Extravesical tumour relapse in patients with superficial bladder tumours. *J Clin Oncol.* 1998;16:1099–102.
48. Vallancien G, Abou El Fettouh H, Cathelineau X, Baumert H, Fromont G, Guillonnet B. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol.* 2002;168:2413–7.
49. Hautmann RE, Stein JP. Neobladder with prostatic capsule and seminal-sparing cystectomy for bladder cancer: a step in the wrong direction. *Urol Clin North Am.* 2005;32:177–85.