

# Kasa invaze olmayan mesane kanserinde ne değişti?

Dr. Yaşar Bedük

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

## ABSTRACT

Non-muscle invasive bladder cancer is one of the mostly diagnosed urologic cancer, and is highly prone to new developments. These recent discoveries will, with no doubt, improve the diagnosis and predict the prognosis of urothelial cancer and response to various treatments. One of the most widely accepted improvements has been occurred in the histopathological assessment of these tumors. In 1998, a new classification of non-invasive urothelial tumors was proposed by World Health Organization (WHO) and International Society of Urological Pathology (ISUP) ; and this new classification system was published by WHO in 2004. The classic way to categorize the patients with non-invasive tumors into risk categories is to use prognostic factors derived from multivariate analyses. In order to separately predict the short and long-term risks of both recurrence and progression in individual patients, the EORTC developed scoring system and risk tables. So, keeping the probability of recurrence and progression in mind, the urologist can make a more prompt prediction for the prognosis and can decide a more appropriate adjuvant treatment for their patients. With regard to treatment options, apart from the evidence based treatment alternatives in non-invasive bladder tumors, some new developments has taken place, such as; re-TUR in selected high risk patients, single-instillation chemotherapy and new intracavitary agents in BCG refractory patients. Furthermore, new technological advances such as fluorescence cystoscopy, thermochemotherapy and electromotive drug delivery offer further hope for better outcomes even for high risk non-muscle invasive bladder tumors.

## ÖZET

Kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) özellikle ülkemizde sık rastlanan bir tümör olup, gerek tanısında, gerekse tedavisinde birçok yeniliği de aşırtır. Son yıllarda hız kazanan bu değişikliklerin KİOMK'li hastalara yaklaşımda ve tedavi alternatiflerinde önemli kazanımlar yaptığı söylenebilir. Bu alandaki en önemli değişikliklerden bir tanesi histopatolojik değerlendirme konusunda olmuştur. 1973'te Mostofi'nin öne çıkardığı derecelendirme sistemi yerini 2004'te üzerinde konsensüse varılan ISUP/WHO klasifikasyonuna bırakmıştır. Bunun yanında kanser hastalarında günümüzde yaygın kullanılan ve progresyon ve sağkalımı öngören nomogramlar artık mesane tümörlerinde de yerini almıştır. 2006 yılında EORTC tarafından ortaya atılan nüks ve progresyon öngörü tabloları uygun adjuvan tedaviyi belirlemede yol gösterici olmuştur. Tedavi konusunda da kanıta dayalı verilerle desteklenen yerleşmiş tedavilerin yanında, TURMT sonrası tek doz instillasyon, yüksek riskli hastalarda TUR tekrarı ve başarısız intrakaviter tedavi sonrası ikincil tedaviler gibi yenilikler bu alana girmiştir. Özellikle intrakaviter tedavinin etkinliğini arttırmayı hedefleyen termokemoterapi, fotodinamik tedavi ve elektromotiv ilaç uygulamaları bu konudaki en dikkat çekici gelişmeler olup ümit verici sonuçları sergilemeye başlamıştır.

**D**ünya'da erkeklerde en sık görülen kanserlerden birisi olan mesane tümörleri özellikle Ülkemizde Dünya ortalamasının üstünde bir insidans göstermesi bakımından ayrı bir önem sergilemektedir. Tanı anında bu hastalığın %70-80 kadarının kasa invaze olmamış mesane kanseri (KİOMK) olması uzun yıllardan beri ürologların dikkatini özellikle bu konuya çekmiş ve çok sayıda çalışma ve tartışmanın yapıldığı bir alan oluşturmuştur. Konu başlığının içerdiği sorunun en anlamlı cevabı başlığın kendisinde yer almaktadır. Zira son yıllara kadar "yüzeyel mesane kanserleri" diye tanımlanan bu tümörlere artık "kasa invaze olmayan mesane kanseri" demektediriz. Bu haklı değişikliğin nedeni bu hastalık grubunun çok geniş bir spektruma yayılması, bu kapsamdaki hastaların prognozunun çok değişken olmasıdır. Örneğin burada kanser bile sayı-

lamayacak derecede düşük malign potansiyelli lezyonlar ile birlikte karsinoma insitu gibi ciddi invazivite gösterebilen tümörler de vardır. Dolayısıyla "yüzeyel mesane kanserleri" bu grup hasta için yeterli bir tanım değildir. Bunun yanında KİOMK'nde gerek histopatolojik tanımlamada, gerekse tanı ve tedavide son 10 yıla damgasını vuran çok önemli değişiklikler olmuştur. Bunlar, aslında büyük ölçüde yerleşmiş hasta değerlendirme ve tedavi prensiplerini kökten değiştirecek değişiklikler değildir. Ancak bunların KİOMK hastalarına daha doğru yaklaşımda ve daha güvenilir tedavi konularında önemli katkılar yaptığı da kesindir.

Bu çalışmada KİOMK'nde tanı ve tedavide kanıta dayalı yerleşmiş tanı ve tedavi ilkelerinden çok söz konusu yeni gelişmeler üzerinde

**Tablo 1.** Mesane tümörlerinin histolojik sınıflaması (WHO-2004)

invaziv Ürotelyal Tümörler
Non-invaziv Ürotelyal Tümörler
Squamoz Neoplaziler
Glandüler Neoplaziler
Nöroendokrin Tümörler
Mezenkimal Tümörler
Hematopoetik-Lenfoid Neoplaziler
Sekonder Tümörler

**Tablo 2.** Mesane kanserlerinin histopatolojik evrelendirilmesi (WHO-2004)

Normal
Hiperplazi
• Düz (flat) hiperplazi
• Papiller hiperplazi
Atipi ile seyreden düz lezyonlar
• *Reaktif (enflamatuvar) atipi
• *Önemi kestirilemeyen atipi
• *Displazi (düşük-dereceli intraütrotelyal neoplazi)
• *Karsinoma in situ (yüksek-dereceli intraütrotelyal neoplazi)
Papiller neoplazmalar
• *Papilloma
• *Düşük malign potansiyelli papiller neoplazm (DMPPN)
• *Düşük "grade"li papiller karsinoma
• *Yüksek "grade"li papiller karsinoma

durulacak ve bunlarla ilgili son çalışmalar ve kılavuzlar gözden geçirilecektir.

## Histopatolojik değerlendirmedeki gelişmeler

Bilindiği gibi malign mesane tümörlerinin büyük çoğunluğu epitel kaynaklıdır. Mezenkimal kaynaklı ve komşuluk yolu veya uzak metastaz ile gelen sekonder tümörlerin oranı %10'un altındadır (1). Epitel tabakası tranzisyonel, çok katlı değişken ya da daha güncel olarak *ürotelyum* olarak adlandırılır. Ürotelyum kalınlığı mesanenin dolu veya boş olmasına ve mesanedeki lokalizasyona göre değişir. Lüminal yüzde şemsiye hücreleri olarak adlandırılan geniş sitoplazmalı yüzeyel hücreler, onun altında epitel kalınlığının büyük kısmını oluşturan lümene dik

yerleşimli ara hücreler ve en alta kolumnar çekirdekli bazal hücreler bulunur. Mesanede normal reaktif yelpaze içinde kabul edilen ve sık rastlanan bazı epitelyal değişiklikler ise; von Brunn yuvaları, sistitis sistika ve sistitis glandülaris'tir (2,3). Bugün mesane tümörlerinin histolojik tiplendirmesinde Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2004 yılında yaptığı sınıflama kullanılmaktadır. Bu sınıflama Tablo 1'de verilmiştir.

1973'te Mostofi ve arkadaşları Dünya Sağlık Örgütü (WHO) adına bir "grade"leme yapmışlar ve buna göre ürotelyal kanserleri difrasyonuna göre evre I, II, III'e ayırırken, benign bir lezyon olarak düşündükleri papillomları da ayrı bir sınıfa oturtmuşlardır. Bunlara göre papillomlar tüm tümörlerin %1'inden azını oluşturur. Genellikle soliter olup, fibrovasküler bir kor üzerine oturmuş normal görünüm-

*"Konu başlığının içerdiği sorunun en anlamlı cevabı başlığın kendisinde yer almaktadır. Zira son yıllara kadar "yüzeyel mesane kanserleri" diye tanımlanan bu tümörlere artık "kasa invaze olmayan mesane kanseri" demekteyiz. Bu baklı değişikliğin nedeni bu hastalık grubunun çok geniş bir spekturuma yayılması, bu kapsamdaki hastaların prognozunun çok değişken olmasıdır."*

lü ve 8 sırayı geçmeyen değişici epitelden oluşmuştur. Klinikopatolojik çalışmalar evre I karsinomların zaman zaman papillomlar ile karıştırıldığını belirlemiştir. Karsinom tanısının ancak sitolojik olarak hiperkromazi, nükleer kontur ve kromatin yapısında düzensizlik ve artmış mitoz varlığında konulması gerektiği düşünülmektedir (4,5).

1998'de "International Society of Urologic Pathologists" (ISUP) grubu toplanıp, mesane kanserinin terminolojisi, neoplastik ve preneoplastik lezyonların ayırımını tartışıp bir sonuca vardılar. Bu yeni sınıflama 2004 yılında formal WHO klasifikasyonu olarak Literatüre geçti (6). Bu sisteme göre ürotelyal neoplazmalar, normalden papiller neoplazmalara kadar giden bir spektrum içerisinde belirlendi. Buna göre papiller neoplazmalar; papilloma, düşük malign potansiyelli papiller neoplazm (DMPPN), düşük grade'li papiller karsinoma ve yüksek grade'li papiller karsinoma olarak ayrılmıştır. Yeni klasifikasyona göre belirlenen terminoloji Tablo 2'de gösterilmiştir.

ISUP/WHO sınıflandırması sitoloji ve histopatoloji arasında ortak bir terminoloji birlikteliği sağlaması ve ürologlar, patologlar ve medikal onkologlar arasında dil ve kavram konsensüsü yaratması açısından geniş kabul görmüştür. Ancak bu sistemin 1973 sınıflaması ile bire bir karşılaştırılmasında bazı sorunlar olduğu açıktır. "Papilloma" kavramı her iki sistemde de aynıdır. Eski sistemdeki grade III, yeni sistemdeki yüksek grade'li karsinomları karşılamaktadır. Diğer taraftan WHO'daki grade I ve II'nin direkt bir karşı-

**Tablo 3.** Kasa İnvaze olmayan mesane tümörlerinde farklı risk grupları sınıflandırması

Risk grupları	Parmar 1989	Milan-Rodriguez 2000	EAU Kılavuzu 2002
Düşük	3.ay (-), tek tümör	TaG1,T1G1,tek tümör	TaG1 ,tek tümör, <3cm
Orta	3.ay (+) veya çoğul tümör	T1G1 çoğul,TaG2,T1G1 tek	Diğerleri
Yüksek	3.ay (+) ve çoğul tümör	T1G1 çoğul,TaG3,T1G3,T1S	T1G3,Çoğul,Rekürren,CIS

**Tablo 4.** KİOMK'de nüks ve progresyonda kullanılan faktörler ve toplam skora etkileri

Etken		Nüks	Progresyon
Tümör sayısı	Tek	0	0
	2-7	3	3
	> 8	6	3
Tümör büyüklüğü	<3 cm	0	0
	>3 cm	3	3
Önceki nüks oranı	Primer	0	0
	< 1 nüks/yıl	2	2
	> 1 nüks/yıl	4	2
T evresi	Ta	0	0
	T1	1	4
CIS	Var	1	6
	Yok	0	0
Grade	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5
Toplam Skor		0-17	0-23

*“ISUP/WHO sınıflandırması sitoloji ve histopatoloji arasında ortak bir terminoloji birlikteliği sağlaması ve ürologlar, patoloğlar ve medikal onkologlar arasında dil ve kavram konsensüsü yaratması açısından geniş kabul görmüştür. Ancak bu sistemin 1973 sınıflaması ile bire bir karşılaştırılmasında bazı sorunlar olduğu açıktır.”*

lığı yoktur. Örneğin grade I lezyonlar yeni sistemde bazen DMPPN'a, bazen de düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom'a karşılık gelmektedir. Eski sistemdeki grade II lezyonlar da geniş bir spektruma yayılır. Bunlar yeni sistemde bazen düşük dereceli papiller karsinom'a, bazen de yüksek dereceli papiller karsinom'a denk düşerler (6,7)

#### **Risk grupları ve prognostik etkenler**

KİOMK'lerle ilgili en önemli sorun, bu tümörlerin %50-70'inin nüks gösterebilmesi ve bir kısmının da progresse olmasıdır (8). Bu nedenle benzer biyolojik davranış gösterecek hastaları aynı grupta toplayarak izlem ve tedavinin olabildiğince kişiselleştirilmesi ve standardize edilmesi çabaları uzun süredir devam etmektedir. Uygun bir sınıflandırmanın hastayı gereksiz tedavi ve girişimlerden korurken aynı zamanda olası rekürrensleri

önlemeyi veya azaltmayı hedeflemesi, özellikle progresyon ve mortaliteden koruması ya da en aza indirecek özellikte olması gerekmektedir (9,10).

Bu konuda en büyük çalışmalardan birisini Parmar ve arkadaşları yapmıştır. MRC'nin 2 randomize çalışmasının çok değişkenli analizi sonrası 3. ay kontrol sistoskopisi bulgusu ve çoğul tümör varlığını rekürrens açısından en önemli prognostik parametreler olarak tanımlamışlardır (11). Ancak bu ilk sınıflandırma progresyon ve sağkalımı hedef olarak almamış, ayrıca intravezikal tedavilerin bu kadar yaygın kullanılmadığı yıllarda tedavi açısından da öneriler sunmakta yetersiz

*“KİOMK'lerle ilgili en önemli sorun, bu tümörlerin %50-70'inin nüks gösterebilmesi ve bir kısmının da progresse olmasıdır (8). Bu nedenle benzer biyolojik davranış gösterecek hastaları aynı grupta toplayarak izlem ve tedavinin olabildiğince kişiselleştirilmesi ve standardize edilmesi çabaları uzun süredir devam etmektedir. Uygun bir sınıflandırmanın hastayı gereksiz tedavi ve girişimlerden korurken aynı zamanda olası rekürrensleri önlemeyi veya azaltmayı hedeflemesi, özellikle progresyon ve mortaliteden koruması ya da en aza indirecek özellikte olması gerekmektedir (9,10).”*

Tablo 5. EAU Skorum sisteminde toplam puana göre nüks ve progresyon olasılığı

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

Tablo 6. EAU risk gruplarındaki risk ve progresyon oranları

Risk Grubu (2002)	Nüks Olasılığı (%)		Progresyon Olasılığı (%)	
	1 yıllık	5 yıllık	1 yıllık	5 yıllık
Düşük	15-24	31-46	< 1	1-6
Orta	24-38	46-62	1-5	1-17
Yüksek	24-61	46-78	1-17	6-45

kalmıştır. Daha sonra Milan-Rodriguez ve arkadaşları 1529 hastada, kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde rekürrens, progresyon ve sağkalım için prognostik faktörleri tanımlamıştır (12). Progresyon ve mortalite açısından en önemli parametrenin G3 hasta-

*“TUR-MT tekrarı ile hastaliksız sağkalımın olumlu yönde etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır. Grimm ve arkadaşları 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranlarını re-TUR yapılanlarda %63, yapılmayanlarda %40 olarak bildirmişlerdir (15). Yine re-TUR’un BCG’ye cevap oranını arttırıcı ve tümörün erken progresyonunu önleyici etkiye de sahip olduğu bildirilmiştir (17).”*

lık olduğu bu çalışmada evre prognostik bir parametre olarak gösterilememiştir. Tümör boyutunun 3 cm.den büyük ve çoğul olması, ayrıca intravezikal BCG tedavisi hem rekürrens, hem de progresyon için; CIS ise rekürrens, progresyon ve sağkalım açısından birer prognostik parametre olarak saptanmıştır. Nihayet 2002 yılında Oosterlinck ve arkadaşları nüks ve progresyon için prognostik etkenleri belirleyerek KİOMK’ni düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç gruba ayırmışlardır. Bu sınıflama 2002 yılındaki Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarında da yerini almıştır (13).

Bundan sonra da bu risk gruplarına göre adjuvan tedavinin şekline karar verilmeye çalışılmıştır. Bu risk grupları sınıflandırmaları Tablo 3’te toplu olarak verilmiştir.

KİOMK’de yeni bir kavram 2006 yılında EORTC (The European Organization for Research and Treatment) tarafından ortaya atılmıştır. Bu kuruluş KİOMK’de nüks ve progresyon için risk tabloları oluşturmuştur (Tablo 4) (14). Tabloda da görüldüğü gibi 6 etken; tümör sayısı büyüklüğü, daha önceki nüks oranı, T evresi, karsinoma in situ (CIS) olup olmaması ve tümör derecesi nüks ve progresyon için kullanılan risk etkenleri olmuştur. Her hasta için o hastanın tümörünün özelliklerine göre nüks ve progresyon açısından

ayrı ayrı toplam skor belirlenir. Sonrasında da her hasta için olası nüks ve progresyon ihtimali söylenebilir (Tablo 5). EORTC’nin bu yeni risk tablosuna göre 2002 EAU kılavuzlarındaki düşük, orta ve yüksek risk grubundaki hastaların nüks ve progresyon gösterme olasılıkları da Tablo 6’da görülmektedir.

Pratikte oldukça kullanışlı olan bu tablolar ve skorlama sistemi çeşitli eleştiriler de almıştır. Bunların başlıcaları; tablo hazırlanırken kullanılan 7 çalışmada hastaların önemli bir kısmının ameliyat sırasında intravezikal tedavi almaması, yüksek riskli hastalarda Re-TUR yapılmamış olması ve o çalışmaların yapıldığı dönemde idame BCG uygulamasının güncel olmamasıdır. Yine de EORTC’nin hazırladığı bu tablolar hastalara gelecekleri ile ilgili gerçekçi bir öngöründe bulunmamızı sağlaması bakımından değerlidir. Diğer taraftan, yapılacak tedavinin şekline karar vermek konusunda da önemlidir.

## Adjuvan tedavideki yenilikler

### TUR-MT Tekrarı (Re-TUR)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yapılan ilk rezeksiyondan sonra önemli ölçüde artık kanser dokusunun kaldığı (T1 tümörlerde %33-78) gösterilmiştir (15,16). Yapılan çalışmalarda ilk TUR-MT’de değişen oranlarda evreleme hataları olduğu gösterilmiştir. Genel olarak tümör evresinde %9-49 oranında düşük evreleme yapılmaktadır (16,17). Yapılan ilk TUR’un evrelendirme yetersizliği konusuna ilk dikkati çeken Herr’dir (18). Bu çalışmadaki en önemli bulgulardan biri, evrelendirme hatasının rezeksiyon materyalinde kas dokusu bulunmadığı zaman en yüksek olduğudur. Bu çalışmada hatalı evrelendirme kas dokusu bulunan olgularda %14, bulunmayan olgularda %49’dur.

Bugün artık ilk TUR’da kas tabakası bulunmayan, T1 ve yüksek dereceli tümörlerde ilk girişimden 2-6 hafta sonra ikinci bir TUR yapılarak hem artık tümörlerin rezeke edilmesi, hem de doğru evrelendirme yapılması hedeflenmektedir. İlk TUR sonucu oluşabilen evreleme hataları, ilk TUR’da kas tabakası olup olmaması, tümörün evresi, tümör sayısı, cerrahın deneyimi gibi nedenlere bağlıdır. T1 tümörlerde artık tümör kalma olasılığı Ta tümörlere göre oldukça fazladır (10,17).

TUR-MT tekrarı ile hastaliksız sağkalımın olumlu yönde etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır. Grimm ve arkadaşları 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranlarını re-TUR yapılanlarda %63, yapılmayanlarda %40 olarak bildirmişlerdir (15). Yine re-TUR’un BCG’ye cevap oranını arttırıcı ve tümörün erken progresyonunu önleyici etkiye de sahip olduğu bildirilmiştir (17). Re-TUR’un T1 mesa-

ne kanserli hastalar içersinde erken sistektomi gerekebilecek olanları ayırt etmede kullanılabileceği Herr ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (16).

Bu yararlarına karşın re-TUR'un da bazı dezavantajları vardır. Örneğin ince detrusör kası veya trabeküle mesanesi olan hastalarda daha çok olmak üzere, yeniden rezeksiyon yaparken perforasyon veya ciddi kanamaların oluşması mümkündür. Bunun ötesinde re-TUR bazı hastalar için fazladan bir girişim olmaktadır. Ayrıca ikinci girişimin tedaviyi geciktirdiğini ileri süren yazarlar da bulunmaktadır.

### Tek doz erken instillasyon

Tümör nükslerini açıklayan teorilerden birisi, yetersiz rezeksiyon sonrası kalan artık tümörden yeni tümör gelişimi, bir diğeri de ortamda bulunan tümör hücrelerinin özellikle mukozanın hasarlı bölgelerine implante olarak gelişmesi ile tümör oluşumdur. Eğer gerçekten de bu iki teori doğru ise, erken dönemde uygulanacak intravezikal tedavi ortamdaki tümör hücrelerini, ya da artık tümör dokusunu yok ederek rekürrensleri önlemede etkili olacaktır (19,20). Günümüzde TUR-MT sonrası tek doz adjuvan intravezikal kemoterapi uygulaması artık üroloji kılavuzlarına ve klasik kitaplara girmiş bir kavramdır.

Bu konuda yapılmış ilk çalışmalardan birinde Oosterlinck ve arkadaşları TUR-MT sonrası hastalara ilk 6 saatte 80 mg epirubisin vermişler ve plasebo koluna göre anlamlı olarak daha düşük nüks oranı bulmuşlardır (21). Bu fark iki yıllık takipte %17'e karşı %32 epirubisin lehinedir. Yakın zamanda, KİOMK'de sadece TUR yapılanlar ile TUR sonrası tek doz erken instillasyon yapılan 7 çalışmanın meta-analizinde, tek doz instillasyon nüks riskini %39 azalttığını göstermiştir (22). Bu tedavinin olumlu etkisi hem tek tümörü olanlarda, hem de çoklu tümörü olanlarda görülmüştür. Bu ve benzeri çalışmalar sonunda, günümüzde KİOMK'li tüm hastalarda TUR-MT sonrası erken intrakaviter kemoterapi uygulaması bir rutin haline gelmiştir. Zira bu uygulama ile nüks riski 2. yılda %40-50, 5. yılda da %15 veya daha fazla azalır (21-23).

Erken doz kemoterapi uygulaması günümüzde MMC veya epirubisin ile yapılmaktadır. MMC'nin dozu genellikle 40-50 mg, epirubisin'ininki 50 mg'dır. Tek doz uygulama düşük riskli hastalarda yeterli tedavi olarak kabul edilmekte; ancak orta ve yüksek riskli grupta ek adjuvan instillasyon gerekmektedir.

*“Agresif KİOMK'li hastalar üzerinde yapılmış çok sayıda BCG çalışması sonucunda, ortalama progresyon zamanının 24 ay olduğu ve bunun ender olarak 6 aydan önce olabileceği bildirilmiştir (34). Bu veri 2 kez 6 haftalık BCG'nin verilebileceği düşüncesini doğurmuştur. Özellikle CIS'da ikinci bir BCG kürünün hastaların %30-40'ında tedavi edici olduğu, ancak daha fazla uygulamanın etkisiz olup, progresyonu engellemediği görülmüştür (35).”*

### Yeni intravezikal ajanlar

**Gemsitabin:** Metastatik mesane tümörü tedavisinde sisplatin ile kombine olarak kullanılan bir primidin analogudur (24,25). Özellikle sistemik etkinliği ortaya konduktan sonra intravezikal etkinliği üzerinde çalışmalar yapılmıştır. İntravezikal uygulamada bu ajanın 2 saat için 2000mg/50 ml dozda iyi tolere edildiği ve minimal yan etki oluşturduğu ortaya konmuştur (26). Ablasyon etkisi değişmekle beraber, bildirilen en yüksek tam cevap oranı %56'dır (27). Profilaktik amaçla intravezikal gemsitabin uygulamasının etkinliği ise bir faz II çalışmada değerlendirilmiş ve 81 orta riskli KİOMK'li hastanın 21'inde (%25.9) 1 yılın sonunda nüks görülmüştür (28). Yüksek riskli tümörü olanlarda ise nüks 35 hastanın 27'sinde (%77.1) saptanmıştır. Bu bulgular gemsitabinin özellikle orta riskli KİOMK'li hastalarda ümit veren bir intravezikal ajan olabileceğini düşündürmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise etkinliği belli oranda varsa da, sonuçlar oldukça tartışmalıdır.

**Valrubicin:** Mesane tümörlerinde intrakaviter olarak kullanılmaya başlayan Valrubicin Adriamisin analogu olan bir antrasiklin türevidir (24,29). Nükleotidin DNA ve RNA'ya bağlanmasını engelleyerek kromozom hatasına yol açar. Kasa invaze olmayan mesane tümürlü 32 hastalık bir çalışmada %41 tam yanıt sağlandığı gösterilmiştir. Sistemik yan etkileri fazla olmamakla beraber lokal irrita-

tif bulgular görülmüştür. CIS nedeniyle defalarca intrakaviter tedavi alan 90 hastalık bir faz II çalışmada, 6 hafta 800mg/hafta intrakaviter valrubicin ile %21 tam yanıt alınmış ve 2 yılda sadece %7 vaka hastalısız kalabilmiştir. Valrubicin, 1997'de BCG'ye dirençli ve sistektomiyi kabul etmeyen CIS hastalarının tedavisi için FDA onayı almıştır. Buna karşın çeşitli nedenlerle bugün çok ta kullanılmamaktadır (30).

**Apaziquone:** Mesane tümörlerinde intrakaviter olarak kullanılan yeni bir ajan olan Apaziquone MMC'nin bir derivativesidir. İnaktif olan ilacın aktif hale gelmesinde deoksitimidin-diaforaz adlı enzim önemli rol oynar. Bu enzim, normal mesane dokusunda bulunmazken, mesane tümörlerinin %40'ında yüksek oranda vardır. Bu da apaziquone'nin tümör hücrelerine karşı selektif toksisite yaratabileceğini düşündürmektedir (31). Van der Heijden ve arkadaşları işaretli lezyon bıraktıkları düşük ve orta riskli KİOMK'li hastalarda, 4mg/40ml apaziquone'yi 6 kez mesaneye vermişlerdir (32). Yan etkiler diğer intravezikal kemoterapötiklere benzer bulunurken, 45 hastanın 30'unda (%67) son uygulamadan 2-4 hafta sonra histolojik tam cevap elde etmişlerdir. Bu veriler bu yeni ajan için ümit vericidir.

Yukarıda sayılan yeni ajanlara ek olarak henüz araştırma aşamasında olan bir çok yeni intrakaviter kemoterapötik vardır. Bunların en bilineni olan *paklitaksel* günlük kullanıma girmiştir. Bunun yanında (*C60070*, *vicinium* ve *MCC* (*Mycobacterial cellular complex*) gibi ajanlarla ilgili araştırmalar da yürütülmektedir. Ancak henüz bunlar klinik kullanıma girmemiştir (33).

### Standart intrakaviter tedavilere yanıt vermeyen hastalarda yeni tedavi seçenekleri

Yüksek riskli kasa invazyon yapmamış mesane tümörlerinde TUR sonrası intrakaviter BCG tedavisi bugün bilinen en etkin tedavi yöntemidir. BCG'ye cevapsız hastalarda ne yapılması gerektiği her zaman için tartışmalıdır. Bazen sistektomideki gecikme kasa invaziv hastalığa yol açabilir. Ancak seçilmiş hastalarda ikincil intravezikal tedavilerin yeri vardır. Özellikle son yıllarda intrakaviter tedavinin etkinliğini arttıran adjuvan tedaviler devreye girmiştir. O nedenle sistektomi şansını saklı tutmak ve geciktirmemek kaydıyla ikincil tedaviler bu yüksek risk grubundaki KİOMK hastalarında düşünülebilir.

Agresif KİOMK'li hastalar üzerinde yapılmış çok sayıda BCG çalışması sonucunda, ortalama progresyon zamanının 24 ay olduğu ve bunun ender olarak 6 aydan önce olabileceği bildirilmiştir (34). Bu veri 2 kez 6

haftalık BCG'nin verilebileceği düşüncesini doğurmuştur. Özellikle CIS'da ikinci bir BCG kürünün hastaların %30-40'ında tedavi edici olduğu, ancak daha fazla uygulamanın etkisiz olup, progresyonu engellemediği görülmüştür (35). Öte yandan ilk BCG uygulamasına tam cevap alınmış bir hastada, 2 yıldan sonra nüks olması halinde, yeniden BCG tedavisine yanıt alınma olasılığı yüksektir.

**İkincil İntrakaviter tedaviler:** Bugün BCG'ye cevap alınamayan hastalarda önerilen tedaviler sistektomi veya diğer immünoterapiler (BCG+interferon) dir. IFN eski bir immünomodülatör olmakla beraber, yüksek maliyeti ve BCG'ye göre daha az etkin olması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulmamıştır. 50-100 milyon ünite dozda IFN ile, BCG'ye cevap vermeyen olgularda %40'a yakın cevap alındığı bildirilmişse de, bu cevap olguların ancak 1/3'ünde 2 yıldan daha uzun süre devam etmiştir. Lokal toksisitesi oldukça az olan bu ajan, kurtarma tedavisi amacıyla düşük doz BCG ile birlikte kullanılabilir. Yakın dönemde yayınlanan çok merkezli faz II çalışmada, daha önce BCG almamış hastalara tam doz BCG + 50 MU IFN-beta verilmiş, BCG almış ve tedaviye cevap vermeyen hastalara ise aynı doz IFN ve düşük doz BCG verilmiştir (36). Bu tedaviler sonunda 3.ayda nüks yoksa düşük doz BCG+ aynı dozda IFN üç hafta süre ile, 3, 9 ve 15. aylarda tekrarlanmıştır.1007 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada 24 ay sonra hastaliksiz sağkalım oranları; daha önce BCG almamışlarda %59, BCG'ye cevap vermeyen grupta ise %45 olarak bulunmuştur. Tümör evresinin T1 olması, tümör boyutunun 5 cm'den büyük olması, hastaların daha önce birden çok kere BCG'ye cevap vermemiş olması ve multifokalite nüks için risk etkeni olarak belirlenmiştir. Bu çalışma IFN+BCG uygulanacak hastaların seçimi sırasında hastaya ve tümöre ait belirli etkenlere uyulması gerektiğini göstermesi bakımından önemlidir.

Bu tedavinin yanında bugün *Keyhole-Limpet Hemocyanin*, *Bropirimine* gibi farklı immünoterapötikler de kullanılabilir gibi; *BCG + MMC*, *Adriamisin + Gemsitabin*, *Gemsitabin + Docotaxel* ve *Docotaxel + Mitomisin*

gibi ardışık tedaviler de gündemdedir. Ancak bunların diğer bilinen tedavilere bir üstünlüğü henüz gösterilememiştir (33,37).

**Elektromotiv Tedavi:** İontoferezis ve elektro-ozmotik fenomenin, intravezikal ajanın üretelyumdan transport hızını arttırması ve böylece antitümör potansiyelini yükseltmesi prensibine dayanır. Özel bir elektrodu olan kateter ve suprapubik bölgeye yerleştirilen 2 elektrod yardımıyla uygulanan elektrik akımı, ilacın tüm mesane duvarında daha fazla birikimini sağlar (24,25,29,38). Bu konuda yapılan ilk çalışmada TUR öncesi elektromotiv Mitomisin-C (e MMC), termokemoterapi ve pasif MMC uygulamasının sonuçları karşılaştırılmış ve eMMC uygulamasının pasif MMC'den iyi, ancak termokemoterapiden daha kötü sonuç verdiği gösterilmiştir (38). Tam yanıt oranları MMC için %27.7, eMMC için %40 ve termo-kemoterapi için %66 olarak rapor edilmiştir. DiStasi ve arkadaşları da 108 yüksek riskli hastada sadece MMC'yi, eMMC ve BCG ile kıyaslamışlardır (39). 6 ay sonra tam yanıt oranları MMC ile %31, eMMC ile %58 ve BCG ile %64 olarak bulunmuştur. Yan etkiler, eMMC grubunda pasif MMC grubundan daha fazla bulunurken, BCG'den daha az bulunmuştur. eMMC uygulamasının BCG başarısızlığındaki kullanımına yeterli bir veri henüz elde edilmemiştir.

**Termokemoterapi:** Lokal ısı artışının bir grup sitostatik ilaçla birlikte uygulanmasının çeşitli tümörlerin ablasyonunda sinerjistik etki gösterdiği, in vivo ve in vitro çalışmalarda kanıtlanmıştır. Mesanede de kullanılan bu teknikte Synergo denilen sistem, özel bir sondanın ucunda bulunan ve enerji salan ünitesi ile mesane duvarında hipertermi oluşturmakta ve ısıyı 42-43°C'de tutmaktadır. Günümüzde bu yöntem MMC'nin intravezikal uygulamalarıyla kombine kullanılmakta olup, tek başına MMC uygulamasından daha iyi sonuçlar vermektedir (24,29,38). Ancak tek başına MMC'ye göre hastalar tarafından daha zor tolere edilmekte ve daha fazla yan etkiye neden olmaktadır.

Termokemoterapi ile ilgili olarak Van der Heijden ve arkadaşlarının yaptığı ve 90 orta veya yüksek riskli KİOMK'li hastayı içe-

ren çalışmada, 1 yıl sonra %14.3, 2 yıl sonra ise %24.6 hastada nüks görülmüştür (40). BCG'ye cevap vermeyen 41 hastada nüksler 1 yıl sonra %23 iken, 2 yıl sonra %41 olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada, mikrodalga termokemoterapi ile %65 hasta sağlıklı kalırken, sadece MMC verilenlerde bu oran %35 olarak kalmıştır (41). Bu tedavi şeklinin diğer kemoterapötikler ile de etkili olup olmayacağı bilinmemektedir. Ancak MMC ile birlikte uygulandığında oldukça yüz güldürücüdür.

**Fotodinamik Tedavi:** KİOMK'li hastalarda yüksek nüks oranlarının önemli bir nedeni de yetersiz sistoskopik gözlemdir. Konvansiyonel beyaz ışıklı sistoskopi ile %20'den fazla olguda özellikle CIS ve ufak papiller tümörlerin gözden kaçtığı bildirilmiştir (42). Bunu önlemek için geliştirilen fotodinamik tedavide, selektif olarak tümöre bağlanan fotosensitizatör ajanlar verilmekte, sonrasında da mesane içindeki güçlü ışık kaynağı ile tümör hücrelerinin harabiyeti hedeflenmektedir. Fotodinamik tedavi ile ilgili çalışmalarda oral olarak 5-aminolevulinik asit (5-ALA) kullanılmış, ancak hastaların çoğunda hipotansiyon ve taşikardi gibi hemodinamik yan etkiler oluşmuştur. Bu yan etkiler 5-ALA'nın intravezikal verilmesi ile önlenbilir. Günümüzde levulinik asit türevleri (floresan boya) sistoskopiden 30-60 dakika önce mesaneye verilmekte ve sonrasında mavi ışık veya ultraviole ile gözden kaçan ufak lezyonlar görülüp, ablasyonunun yapılabildiği bildirilmiştir. BCG'nin başarısız olduğu 10 vakayı da içeren 31 hastalık bir çalışmada ortalama 23.7 aylık izlemde 31 hastanın 16'sının nüksüz kaldığı saptanmıştır (43). Daha önce BCG tedavisi uygulanmış 10 vakanın 4'ünde tümör nüksü olmamıştır. 75 yaş üzerindeki 19 hastada yapılan bir çalışmada FDT'nin lokal anestezi altında, fleksibl sistoskop kullanılarak da kolayca uygulanabildiği gösterilmiştir (44). ABD'de bu yöntem onay almamışsa da Avrupa'da çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalar bu yeni teknoloji ile yıllar sonra bile nüks oranlarının azalmış olduğunu göstermiştir (45).

## Kaynaklar

1. Eble J, Sauter G, Epstein J, et al (eds). Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France, IARC Pres,2004;90-157
2. Reuter VE. The ureterial tract: renal pelvis, ureter, urinary bladder and urethra, in Mills MD (ed). Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Philadelphia, Lippincott williams and Wilkins, Vol 2, 2004;2034-38
3. Aydın H. Mesane kanserlerinin patolojisi ve idrar sitolojisinin ürotelyal karsinom tanısındaki yeri. Üroloji Kitabı, Özen H, Türkeri L (eds), Üroonkoloji Derneği yayını, Ankara 2007; 173-83
4. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H (eds). Histological typing of urinary bladder tumors. Geneva, World Health Organization. 1973
5. Robbins and Cotran. Robbins Pathologic Basis of Disease.7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005; 1028-33
6. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urethelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. Eur.Urol, 2004; 46: 170-176
7. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhonn IA. Histological typing of urinary bladder tumors. 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag,1999
8. Whelan P. The treatment of non muscle invasive bladder cancer with intravesical chemotherapy and immunotherapy. Eur Urol. (Supp 6) : 2007;568-71

9. Ataus S, Erözenci A. Kasa İnvaze olmayan mesane kanserlerinde klinik prognostik faktörler, risk grupları ve intrakaviter kemoterapi. Üroloji Kitabı, Özen H, Türkeri L (eds), Üroonkoloji Derneği yayını, Ankara 2007; 225-37
10. Baltacı S. Kasa invazif olmayan mesane kanseri tedavisindeki gelişmeler. Türk Üroloji Dergisi. 2007; 33 (3) : 257-65
11. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB, et al. Prognostic factors for recurrence and follow-up policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer. J Urol. 1989; 142: 284-288
12. Millan-Rodriguez F, Ghechile-Toniolo, et al. Multivariate analysis of prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol. 2000; 163: 73-78
13. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, et al. Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology. 2005; 66: 4-34
14. 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; 49:466-67
15. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: A long-term observational study. J Urol. 2005; 174: 2134-37
16. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? J Urol. 2005; 174: 433-37
17. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to Bacillus-Calmette-Guerin therapy. J Urol. 2005; 174: 2134-37
18. Herr HW. The value of second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol. 1999; 162: 74-76
19. Soloway MS and Masters S. Urethelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of catheterization. Cancer. 1980; 46: 1158-63
20. Türkeri L. Yüzeysel mesane kanserlerinin tedavisinde postoperatif erken dönemde tek doz intravezikal kemoterapinin yeri. Türk Üroloji Bülteni. Ekim 2003; 14-17
21. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F et al. A prospective EORTC 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
22. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: A meta-analysis of published results of randomised clinical trials. J Urol. 2003; 170: 433-37
23. Tolley DA, Parmar K, 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: 1233-38
24. O'Donnell MA. Practical applications of intravesical chemotherapy and immunotherapy in high-risk patients with superficial bladder cancer. Urol Clin N Amer. 2005; 32: 121-131
25. Jaudi FN, O'Donnell MA. Second-line intravesical therapy versus cystectomy for BCG failures. Curr Opin Urol. 2004; 14: 271-75
26. Witjes JA, van der Heijden AG, Vriesema JL. et al. Intravesical gemcitabine: A phase 1 and pharmacokinetic study. Eur Urol. 2004;45: 182-86
27. Campodonico F, Canepa G, Capponi G, et al. Intravesical gemcitabine in recurrent superficial bladder carcinoma : Preliminary results on ablative efficacy and tolerability. Anticancer Res. 2005; 25: 2381-84
28. Bartoletti R, Cai T, Gacci M, et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial bladder transitional cell carcinoma: Results of a Phase II prospective multicenter study. Urology. 2005;66: 726-731
29. Witjes JA. Management of BCG failures in superficial bladder cancer: the case for early intervention. Urol Clin N Amer. 2005; 32: 147-155
30. 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, 3th ed, Philadelphia PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2006: 452-65
31. Li D, Gan Y, Wientjes MG, et al. Distribution of DT-diaphorase and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate: Cytochrome p450 oxidoreductase in bladder tissues and tumours. J Urol. 2006; 176: 1349-53
32. Van der Heijden AG, Moonen PM, Cornel EB, et al. Phase II marker lesion with intravesical instillation of apaziquone for superficial bladder cancer: Toxicity and marker response. J Urol. 2006; 176: 1349-53
33. Lee CT, O'Donnell MA, Witches JA. Practical management of early stage (Ta-T1S-T1) bladder cancer: Practice Guidelines, AUA Course handouts, 2008, Orlando; Course 67 PG
34. Nieder AM, Brausi M, Lamm D, et al. Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. Urology. 2005; 66: 108-25
35. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, et al. Risks and benefits of repeated courses of intravesical BCG therapy. J Urol. 2003; 174: 812-19
36. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA. Final results from a national multicenter phase II trial of combination BCG plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. J Urol. 1996; 155: 1227-32
37. Altuğ U. Birinci basamak intravezikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda tedavi yaklaşımları. Üroloji Kitabı, Özen H, Türkeri L (eds), Üroonkoloji Derneği yayını, Ankara 2007; 249-57
38. Colombo R, Brausi M, Da Pozzo LF, et al. Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin-C in superficial bladder cancer eradication. Eur Urol. 2001;39: 95-100
39. DiStasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: A prospective randomized study. J Urol. 2003; 170: 777-82
40. Van der Heijden AG, Kiemeny LA, Gofrit ON, et al. Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2004; 46: 65-71
41. Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. J Clin Oncol. 2003; 21: 4270-76
42. Jocham D, Witjes F, Wagner S, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinic acid imaging: A prospective, phase III multicenter study. J Urol. 2005; 174: 862-66
43. Berger AP, Steiner H, Stenzl A. Et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer: a single-center study. Urology. 2003; 61:338-41
44. Shackley DC, Briggs C, Gilhooley A, et al. Photodynamic therapy for superficial bladder cancer under local anesthetic. BJU Int. 2002; 89: 665-70
45. Babjuk M, Soukup V, Petrik R, et al. 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. BJU Int. 2005; 96: 798-802