

# Yüzeyel mesane tümörü tedavisinde yeni yaklaşımlar

Dr. N. Aydın Mungan

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı

**Y**üzeyel mesane tümörü heterojen bir hastalıktır, bu özelliği onun tedavisini de ayrıcalıklı yapmaktadır. Esasında yüzeyel mesane tümörlerinin evre olarak Ta, T1 ve cارسinoma in-situ'yu (CIS) içermesine karşın prognostik özellikleri açısından bakınca aynı çatı altına toplanmış üç benemez oldukları daima akılda tutulmalıdır. Dolayısıyla tedavi de bunların farklı özelliklerinin baz alındığı ve prognostik faktörlerle zenginleştirilen risk gruplarına göre yapılmaktadır. Guideline' lara giren standart uygulamada yüksek riskli mesane tümörlerinde en iyi tedavi alternatifi olarak BCG gözükmemektedir. İdame tedavisi progresyonu önleyen tek tedavi yöntemi olduğu için BCG'nin en azından bir yıl olmak kaydıyla üç yıla kadar verilmesi önerilmektedir. Uzun süreli kullanımda karşımıza çıkan toksisite hastaların önemli bir kısmında tedaviyi sonlandırmalarına neden olmaktadır. Ancak 6 ayı tamamlayan hastalarda toksisite çok daha nadir görülmektedir. BCG toksisitesi ile başa çıkmak için düşük doz BCG rejimleri gündeme gelmiştir. BCG dozu güvenle %25'e kadar azaltılabilir. İntravezikal kemoterapide idame tedavisinin yeri yoktur. Düşük risk grubu hastalarda TUR'dan sonra 6-24 saat içinde tek doz epirubisin veya mitomycin C (MMC) gibi bir kemoteropatik ajanın verilmesiyle nüks oranları azalmaktadır ve bu grup hastalarda ilk tercih olarak düşünülmelidir. Orta risk grubunda intravezikal kemoterapi veya BCG sonuçları birbirine yakın olmakla beraber BCG daha ön plandadır. Yine idame BCG tedavisi bu orta risk grubunda da önerilmektedir. İntravezikal kemoterapide yan etki profili BCG'ye oranla daha azdır. Ama BCG toksisitesinin önemli bir kısmı hafif, kolay tedavi edilebilir ve geçici yan etkilerden oluşmaktadır. Hayatı tehdit eden yan etki oranı %3'lerden daha düşüktür. CIS tedavisinde altın standart BCG'dir. T1G3 tümörlerde ve CIS'da BCG cevapsızlığında erken sistektomi endikasyonu gündeme gelmektedir. Kombinasyon tedavileri henüz istenen düzeyde olmamakla beraber sonuçlar ümit vericidir (1).

Buraya kadar özetlediğim standart yüzeyel mesane tümörü tedavisini oluşturmaktadır. Ancak yüzeyel mesane tümöründeki standart tedavi yöntemleriyle, halen karşımızda duran progresyon ve nüks problemleri istenilen düzeyde aşılmamış ve standart tedaviye cevapsızlıkta alternatif tedavi arayışı halen sürmektedir. Bu alandaki çalışmaların büyük kısmı immünoterapi ve güçlendirilmiş kemoterapi üzerine odaklanmaktadır.

## İmmünoterapi

İmmünoteropatik stratejiler antitümör etkiyi ya pasif ya da aktif immünite yoluyla sağlamayı hedeflemektedir. Pasif immünitede etkili moleküller veya hücreler direk olarak alıcıya verilir. Burada alıcının immün sisteminin aktive edilmesi gerekli değildir. Pasif immünite renal

kanserde başarıyla kullanılmaktadır. Aktif immünoterapi ise alıcının immün sistemi aktive edilerek tümör hücrelerinin tahrip edilmesi esasına dayanmaktadır (2). Günümüzdeki mesane kanseri çalışmalarının çoğu aktif immünite ile ilgilidir. Bu güne kadar pasif immünoterapi ile mesane kanseri tedavisinde istenilen başarı elde edilememiştir. Ancak pasif immünite ile ilgili son çalışmalarda oldukça cesaretlendirici sonuçlar alınmıştır (3,4). O'Donnell ve arkadaşları intravezikal yolla interleokün-12 (IL-12) verildiğinde %75'lere varan cevap oranları gözlendiğini bildirmektedirler (3). Lee ve arkadaşları ise rekombinant BCG DNA aşısı ve IL-12 DNA aşılarının tek tek verildiğinde tümör büyümesini yavaşlattığını ama durdurmadığını göstermişlerdir(4). Ancak bu 2 aşının birlikte kullanılması ile tümör volümünün azaldığı ve belirgin olarak yaşam süresinin uzadığını ileri sürmektedirler. Bu 2 aşının birlikte kullanımı ile interferon gamma salınımı güçlü bir şekilde artmakta buna karşın IL-2,IL-4,IL-5 ve TNF-alfa düzeyleri değişmemektedir. Bu ise aşı kombinasyonunun Th-1 immün cevabını arttırdığını göstermektedir.

İnterferonlar (IFN) doğal glikoproteinler olup fagositleri uyarak, natürel killer hücreleri güçlendirerek, sitokin salınımını artırarak, T ve B lenfositlerini aktive ederek alıcının immün cevabını düzenlerler. Tüm interferonlar içinde IFN-alfa en iyi çalışılan intravezikal tedavi ajanıdır. Tek başına veya BCG ile kombine edilerek kullanılır(5). Tek başına kullanıldığında etki açık bir şekilde doz bağımlıdır. En iyi aktivite 50 milyon Ü veya üzerinde dozlarda elde edilmektedir. Bu dozlarda tek başına IFN-alfa kullanımında Ta tümörlerde %40 cevap elde edilmiş ise de T1 tümörlerde cevaplar oldukça kötüdür. İlaç aynı zamanda oldukça yüksek bir tedavi maliyeti getirmektedir. Karşılaştırmalı çalışmalarda primer tedavide tek başına IFN-alfa uygulamalarının, BCG ve kemoteropotiklere göre etkisizliği gösterildiği için kullanımı salvage tedavi ile kısıtlandırılmıştır (6). Bununla beraber BCG'ye dirençli vakalarda IFN- alfa ile BCG'nin kombinasyonu uygulanabilir bir seçenek gibi durmaktadır. Kombinasyon çalışmalarında genellikle düşük doz BCG , 50 veya 100 milyon Ü IFN- alfa ile birlikte kullanılmaktadır. Çok merkezli büyük bir faz 2 çalışmasında IFN- alfa ile BCG kombinasyonu BCG almamışlarla ve BCG dirençli vakalarda çalışılmıştır (7). BCG dirençli grup ile BCG almamış grup arasında tedavi sonrası progresyon oranları açısından bir farklılık izlenmemiştir. Her iki grupta da progresyon oranları %8 civarındadır. Genellikle güvenli bir şekilde hastalar tarafından tolere edilmiştir. Toksikite nedeniyle ilacı bırakma oranı %10'dan daha düşüktür. Kaplan-Meier eğrilerinde iki yıllık hastalısızlık oranları BCG almamışlarda %57 iken BCG dirençlilerde %42 olarak bulunmuştur.

Standart tedavi olarak BCG'nin spektrumdaki yeri belli olmasına karşın, BCG'nin hangi sıklıkta verilmesi konusunda tartışmalar halen sürmektedir. Değişik BCG tedavi rejimleri bulunmaktadır. Çoğu ürolog haftada bir olmak üzere 6 hafta süreyle BCG verilmesini tercih etmekte-

lere edilen etkili bir ajandır. Çok sayıda faz 1 ve faz 2 çalışmalar yapılmıştır (18-20). Genellikle 1 veya 2 g gemcitabin, 50 veya 100 ml distile su veya salinde çözündürülür. Elde edilen konsantrasyon 20-40 mg/ml'dir. Haftalık veya 2 haftalık aralıklarda 6-8 hafta süreyle uygulanır. Minimal sistemik absorpsiyon oluşmaktadır ve hematolojik toksisite çok nadirdir. Kimyasal sistit genellikle hafiftir. En sık görülen yan etki kusmadır (18). Gantero ve arkadaşları tarafından Ta, T1, grade 1 ve 2 TCC hastalarında bir marker lezyon çalışması yapılmıştır (19). Altı haftalık uygulama sonrası vakaların %56'sında marker lezyonun tümüyle ablasyonu sağlanmıştır. Faz 1 çalışmada çoğunda CIS bulunan BCG dirençli TCC vakalarında gemcitabin ile elde edilen tam cevap oranı %39'dur (5). Bu çalışmayı takip eden ve yine BCG dirençli vakalarda yapılan daha büyük bir seriyi içeren faz 2 çalışmasında ise %57'lik tam cevap oranları izlenmiştir (20).

Valrubisin, üretici firmanın ilacın üretimini artık yapmaması, fotodinamik tedaviler ise lokal ve kutanöz komplikasyonlarının fazlalığı nedeniyle güncelliğini yitirmiştir. Hiç şüphesiz ki yukarıda anlatılan yöntemler de henüz klinik kullanımda sağlam bir yere kavuşmamışlardır. Pek çoğu güncelliğini yitirecek veya zaman içerisinde daha iyi tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile kullanılmaz olacaklardır. Ancak ceraretlendirici erken dönem sonuçları ile gelecek için umut vaat etmektedirler.

#### Kaynaklar

1. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstöm PU, Stöckle M, Sternberg C. EAU guidelines 2004; 3-30
2. Beldegrun AS, Franklin JR, O'Donnell MA. Superficial bladder cancer: the role of interferon. J urol 1998;159:1793-801
3. O'Donnell MA, Lou Y, Hunter J. Interleukin-12 immunotherapy of murine transitional cell carcinoma of bladder: dose dependent tumor eradication and generation of protective immunity. J Urol 2004;171:1330-35
4. Lee C, Chang S, Hsieh D, Yu D. Immunotherapy for bladder cancer using recombinant BCG DNA vaccines and interleukin-12 DNA vaccine. J Urol 2004;171:1343-47
5. O'Donnell MA. Practical applications of intravesical chemotherapy and immunotherapy in high risk patients with superficial bladder cancer. Urol Clin North Am 2005;32:121-31
6. Malmstrom PU. A randomized comparative doseranging study of interferon-alfa and mitomycin-C as an internal control in primary or recurrent superficial transitional cell carcinoma. BJU Int 2001;89:681-6
7. O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C. National Bacillus Calmette-Guerin /Interferon Phase 2 Investigator Group: Interim results from a national multicenter phase II trial of combination Bacillus Calmette-Guerin plus interferon-alfa -2b for superficial bladder cancer. J Urol 2004;172:888-93
8. Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six instillations necessary? Eur Urol 2000;37:470-7
9. De Boer EC, Rooijackers SJ, Schamhart DH, Kurth KH. Cytokine gene expression in a mouse model: the first instillations with viable Bacillus Calmette-Guerin determine the succeeding Th 1 response. J Urol 2003;170:2004-8
10. Bassi P, Spinadin R, Carando R. Modified induction course: a solution to side effects. Eur Urol 2000;37(Suppl 1 ):31-2
11. Herr HW, Dalbagni G. Defining Bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder cancer. J urol 2003;169(5):1706-8
12. Leakakos T, Cheng J, Lawson G, et al. Phase II trial of intravesical administration of doxorubicin to swine bladder using magnetically targeted carriers. Cancer Chemother Pharmacol 2003;51:445-50
13. Le Visage C, Rioux-Leclercq N, Haller M, et al. Efficacy of paclitaxel released from bioadhesive polymer microspheres on model superficial bladder cancer. J Urol 2004;171:1324-9
14. Miyake H, Eto H, Hara I, et al. Synergistic antitumor activity by combined treatment with gemcitabine and antisense oligodeoxynucleotide targeting clustering gene in an intravesical administration model against human bladder cancer koTCC-1 cells. J Urol 2004;171:2477-81
15. Gofrit ON, Shapiro A, Podes D, et al. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. Urology 2004;63:466-71
16. 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
17. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, et al. Intravesical electramotive mitomycin C versus passive transport mitomycin c for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. J urol 2003;170:777-82
18. De Berardinis E, Antonini G, Peters GJ, et al. Intravesical administration of gemcitabine superficial bladder cancer. BJU Int 2004;93:491-4
19. Gontero P, Cassetta G, Maso G, et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration intermediate-risk superficial bladder cancer. Eur Urol 2004;46:339-43
20. Dalbagni G, Mazumdar M, Russo P, et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in BCG transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 2004;171:274A