

YÜZEYSEL MESANE KANSERLERİNİN TEDAVİSİNDE POSTOPERATİF ERKEN DÖNEMDE TEK DOZ İNTRAVEZİKAL KEMOTERAPİNİN YERİ

Dr. Levent Türkeri

İlk tanı konulduğunda mesane kanserlerinin çoğu yüzeyledir ve bu tümörlerin ilk basamak tedavisi rezidüel tümör bırakmadan yapılan transüretal rezeksiyondur. Başlangıçta uygulanan bu tedavi ile tümörler makroskopik olarak tümüyle yok edilmiş olmalarına karşın, tümör tekrarı çok sık rastlanılan bir durumdur ve olguların % 40-80'inde ilk 5 sene içerisinde mesane içerisinde yeni tümöral oluşumlar gözlenir (1).

Bu durumu engellemek amacıyla uzunca bir süreden beri antineoplastik ilaçlar mesane içerisine instile edilmekte ve belli aralıklarla bu tedavi tekrarlanmaktadır. İntravezikal tedavi düşük gradeli Ta lezyonlar için gerekli olmayabilir. Ancak bu grup lezyonların invaziv hastalık gelişimi açısından hiç bir risk taşımadığını düşünmek doğru değildir. İzlemleri sırasında kas invazyonu gelişen tüm lezyonların yaklaşık olarak % 25'inin başlangıçta Grade 1, Ta ya da T1 tümörler oldukları saptanmıştır (2).

ABD'de Ulusal Mesane Kanseri Ortak Çalışma Grubu (NBCCGA) verilerine göre yeni tanı konulan mesane tümörlerinin %36'sını Ta tümörler oluşturmaktadır. Ayrıca başlangıçta Grade 1 tümörü olan olguların yalnızca %6 kadarında lamina propria invazyonu olduğu da bildirilmiştir. Buna karşın Grade 2 tümörlerin yaklaşık olarak %40'ında lamina propria invazyonu görülmekte ve progresif hastalık (kas invazyonu) riski Grade 1 tümörlere göre %20 daha fazla bulunmaktadır (3,4).

Evre T1 Grade 3 tümörü olan hastaların uzun dönem izlemleri, intravezikal tedaviye rağmen hastalığın %52 oranında progresyon gösterdiğini ve bu hastalarda ortanca progresyonsuz yaşama süresinin 12.7 yıl olduğunu ortaya koymuştur. Buna bağlı olarak bu grup hastalar içerisinde %25'i ilk 5 yıl, %10 kadarı da 5-15 yıl arası bir sürede mesane kanserine bağlı olarak ölmektedirler (5).

Evreden bağımsız olarak Grade 3 tümör-

lerin %70'inde tümör tekrarı gözlenmekte ve bu hastalarda 3 yıl içerisinde progresyon görülme riski %45 civarında bulunmaktadır. Bu nedenle grade 3 tümörü olan hastalar, tümör evresi ne olursa olsun intravezikal tedavi almalıdırlar. T1 tümörler de Grade progresyon açısından önemli bir faktördür. Ancak, grade bağımsız olarak ta evre T1 tümörlerin %29'unda progresyon görüldüğü için bu grup hastalara da intravezikal tedavi uygulanmalıdır (6).

Tümör tekrardan sorumlu mekanizmalar konusunda çeşitli teoriler vardır. İnkomplet rezeksiyon rezidüel tümör dokusu ve buna bağlı yeni tümör gelişimi ile sonuçlanabilir. Nitekim EORTC'nin 30790 no'lu çalışmasında erken dönem tümör tekrarlarının %75'inin orijinal tümörün bulunduğu yerde olduğu gözlenmiştir (8).

Ortama dökülen tümör hücrelerinin özellikle mukozanın hasar görmüş bölgelerine implante olarak yeni tümörlerin gelişimine yol açtığı da öne sürülmektedir. Aslında bu teori ilk defa olarak yüzyılın başında ortaya atılmış ve daha sonra hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar ile geçerliliği gösterilmiştir (9-14).

TUR'dan sonra uygulanan intravezikal kemoterapinin rezidüel tümör hücrelerini eradike ederek tümör tekrarı riskini azalttığı Avrupa'da Jones ve Swinney (15) ve ABD'de Veenema ve ark (16) tarafından gösterildikten sonra bu yöntem tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Mesancenin kendisine özgü anatomik özellikleri ilaçları kolayca mukozal yüzeye ulaşmasını sağlamaktadır. Genel olarak son derece iyi tolere edilen bu uygulamada ciddi yan etkiler oldukça nadirdir ve cevap oranı ilaç dozu ve ilacın mesane içinde kalış süresi ile orantılıdır (17). Çok yoğun araştırmalara rağmen intravezikal kemoterapi halen ampirik protokollere göre uygulanmakta olup, ideal yöntem, ilaç dozu, uygulama zamanı ve süresi konusunda cevaplanmamış pek çok soru vardır (8).

Kontrollü klinik araştırmalar en sık kullanılan ilaçların etkinliği bakımından aralarında belirgin fark olmadığını göstermektedir (8, 14, 18).

Evre Ta ve T1 tümörü olan 2535 hastanın katıldığı 6 adet faz II randomize çalışma sonuçlarını değerlendiren bir meta-analizde, sadece TUR yapılan 906 hastaya oranla, Thiotepa, Teniposide, Adriamycin, Epirubicin, Mitomycin-C veya oral pyridoxine tedavisi alan 1629 olguda tümör tekrarı %20 oranında ve anlamlı derecede bir azalma olduğu saptanmıştır. Progresyona kadar olan süre ve genel yaşam oranları gruplar arasında farklı bulunmamış ve ikincil kanser görülme sıklığı da kontrol popülasyonu ile aynı bulunmuştur. Yani intravezikal tedavinin lokal ya da sistemik olarak karsinojenik bir etkisi bulunmamaktadır (19).

Yapılan araştırmalara göre, erken dönemde intravezikal kemoterapi tümör tekrarını %29-48 oranında azaltmakta ve ilk tümör tekrarı kadar olan süreyi önemli ölçüde uzatmaktadır. Bu durum özellikle yüksek dozlarda gözlenmektedir (20). Ancak, uzun süreli izlemde intravezikal tedavinin net faydası giderek kaybolmakta ve 8. Yılda hastaliksız yaşam oranı sadece %8.2 civarında bulunmaktadır (19).

Eğer gerçekten de tümör hücrelerinin implantasyonu ya da inkomplet rezeksiyonu rekürrenslerden sorumlu ise erken dönemde uygulanacak intravezikal tedavi yüzen tümör hücrelerini ya da geride kalmış tümör dokusunu yok ederek rekürrensleri önlemede son derece etkili olacaktır.

Literatürde erken veya uzun süreli instilasyonlara ilişkin çalışmalar bulunmakla beraber, ilk instilasyonun zamanı ve tedavi süresine ilişkin çok az prospektif randomize çalışma bulunmaktadır. Ancak bazı çalışmalar transüretal rezeksiyonun hemen arkasından tedavinin yapılmasının daha faydalı olacağını göstermiş ve esas gelişme de TUR sonrası erken dönemde

tek bir intravezikal kemoterapötik ilaç instilasyonunun daha sonraki rekürrensleri yarı yarıya azaltabileceğinin gösterilmesi olmuştur (8, 13, 14, 21-26).

Tek doz instilasyon amacıyla kullanılan ilk ilaç Thiotepa'dır. Thiotepa'nın kullanıldığı ilk çalışmalara bakıldığında 9 adet kontrollü çalışmaya toplam 1130 hastanın dahil edildiği ve bunlardan 5 tanesinde anlamlı derecede faydalı bulunduğu saptanmıştır. Tümör rekürrenslerinde en belirgin azalma post-operatif erken dönemde tek doz Thiotepa instilasyonu uygulayan 2 çalışmada gözlenmiştir (13, 14).

Başka kemoterapi ilaçlarının kullanıldığı diğer çalışmalarda olduğu gibi erken Thiotepa instilasyonları en iyi sonucu vermiş ve izleyen haftalarda tekrarlayan uygulamalar belirgin ek bir fayda sağlamamıştır (6).

EORTC tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, post-operatif erken dönemde verilen tek doz 80 mg Epirubicin intravezikal tedavisinin etkinliği distile su ile karşılaştırılmıştır (21). Değerlendirilebilen 399 hastaya ait verilerin analizi Epirubicin tedavisi ile hastaliksız yaşam süresinde (ilk tümör rekürrensine kadar olan süre) anlamlı derecede uzama olduğunu ortaya koymuştur ($p = 0.02$). Gözlenen rekürrens oranları (%17'ye karşılık %32; $p < 0.0001$) ve tümör görülme oranlarında da (%31'e karşılık %56; $p < 0.01$) Epirubicin ile anlamlı derecede düşüş saptanmıştır. Primer tümörü olan hastalarda tek bir Epirubicin instilasyonu, rekürrens oranlarını %50 oranında azaltmıştır. Benzeri faydalı etkiler değişik alt gruplarda da gözlenmiştir. Rekürrens oranındaki azalma orta ve yüksek riskli tümörler olarak kabul edilen pT1 Grade 1-3 ve pTa Grade 2-3 tümörlerde %55'e kadar ulaşmaktadır (27).

Bu sonuçlar, daha sonra gerçekleştirilen 2 kontrollü randomize çalışma ile de desteklenmiştir (20, 28). Her iki çalışmada da erken dönemde uygulanan tek doz Epirubicin instilasyonu ile rekürrens oranlarında anlamlı derecede azalma tesbit edilmiştir. İlginç olan nokta bu çalışmaların hemen hepsinde rekürrens oranlarında yaklaşık %50 oranında azalma gözlenmiş olmasıdır.

Tek doz instilasyonun uygulandığı bir diğer çalışmada 30 mg Mitomycin-C kullanılmış ve kontrol grubuna oranla rekürrens olmadan geçen sürenin anlamlı derecede uzun olduğu saptanmıştır. Ancak izlem süresi uzadığında (ortanca 94 ay) tedavi grubu ile kontrol grubu arasındaki fark ortadan kalkmaktadır. Kontrol grubunda rekürrensler ilk bir yıl içinde yoğunlaşmakta, ancak bu durum Mitomycin-C grubunda görülmemektedir. Geç dönemde ortaya çıkan rekürrensler her iki grupta da benzer oranlarda saptanmaktadır. Mitomycin-C grubunda ilk 12 ay içerisinde rekürrens oranı %3.5 iken kontrol grubunda bu oran %20.5 olarak izlenmiştir (29).

Bu sonuçlar, Medical Research Council tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmanın uzun dönem sonuçları ile de desteklenmiştir (22). Çalışmaya alınan ve değerlendirilebilen 452 hastadan elde edilen veriler, tek doz Mitomycin-C instilasyonunun daha sonraki rekürrensleri %34 oranında azalttığını, bu oranın 5 doz instilasyon ile %50 olduğunu göstermiştir. Bu veriler, çalışma gruplarında rekürrens oranlarında yıl başına sırasıyla %48 ve %62 azalma olduğunu ortaya koymaktadır ($p < 0.001$). Literatürdeki diğer çalışmalara benzer biçimde bu çalışmada da progresyona kadar olan süre ve genel yaşam oranı bakımından tedavi ve kontrol grupları arasında herhangi bir fark bulunamamıştır. Ancak bu çalışmada rekürrens oranları üzerindeki olumlu etkinin uzun süreli izlemde de devam ettiği ortaya çıkmıştır. Beş yıllık izlemde kontrol grubuna göre rekürrens riskindeki azalma tek doz instilasyon ile %15, toplam 5 doz instilasyon ile de %23 olmuştur. Ayrıca yan etkilerde herhangi bir artış gözlenmemiştir. Hastalar risk gruplarına göre ayrıldıktan sonra yapılan değerlendirmede tüm risk gruplarında (düşük, orta, yüksek) benzer biçimde etkili tedavi sağlanmış olup, rekürrens riskinde genel olarak %57 oranında azalma saptanmıştır.

Erken dönemde intravezikal tedavi, daha geç dönemde verilen çok sayıda instilasyondan daha başarılı sonuçlar sağlamaktadır. Yapılan 2 EORTC çalışmasında (30831 ve 30832) toplam 834 olguya ait verilerin incelenmesi sonucunda hasta-

lıksız yaşam süresi ve rekürrens oranlarının ilk instilasyonun zamanından fazla etkilenmemekle beraber, erken dönemde uygulanan tedavinin biraz daha etkili olduğu saptanmıştır. Ancak her iki protokol için ayrı ayrı ilk intravezikal tedavi zamanı incelendiğinde, daha iyi prognostik faktörlere sahip olgulardan oluşan ve Adriamycin kullanılan protokol 30832 de erken dönem instilasyon ile çok daha olumlu sonuçlar alınırken, kötü prognostik özellikler taşıyan 30831 (Mitomycin-C) protokolünde tedaviye başlama zamanının bir etkisi olmadığı görülmüştür (8). Lokal toksisite ciddi bir sorun yaratmamıştır. Ancak kimyasal sistit nedeniyle tedavinin kesilmesi erken instilasyon grubunda (%2.6) kontrol grubuna oranla (%0.3) daha fazla gerekmiştir. Hayatı tehdit edici herhangi bir toksisite izlenmemiştir.

Sonuç

Literatürde bu güne kadar yayımlanan çalışmalardan elde edilen bilimsel veriler intravezikal BCG tedavisinin intravezikal kemoterapiye oranla daha üstün olabileceğini göstermektedir. Ancak bu durumun tek bir istisnası bulunmaktadır. Bu ise erken dönemde tek doz tedavidir. Erken dönemde uygulanan tek doz intravezikal kemoterapi tümör rekürrenslerini önemli ölçüde azaltırken ciddi bir yan etki göstermemektedir. Tedavinin başarısı büyük olasılıkla rezidüel tümör hücrelerinin sitotoksik etki ile yok edilmesi ve/veya eksfoliyeye olmuş tümör hücrelerinin implantasyonunun engellenmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Yüzeysel tümörlerin hespi erken dönem instilasyon tedavisine olumlu cevap vermekte ve tümörlerin çoğunda idame tedavisine gerek kalmamaktadır. İntravezikal kemoterapiden ve erken postoperatif tek doz kemoterapiden alınan sonuçlar tablo 1 ve 2'de görülmektedir.

Tablo 1:

Kontrollü klinik çalışmalarda intravezikal kemoterapinin rekürrens üzerine etkisi (30).

İlaç	Hasta sayısı	Rekürrens Oranı(%)		Fayda(%)
		Kontrol	Tedavi	
Thiotepa	1007	56	44	12%
Doxorubicin	1241	47	34	13%
Mitomycin C	1157	50	35	15%
Epirubicin	4013	50	36	14%

Tablo 2:

Kontrollü klinik çalışmalarda erken post-operatif tek doz intravezikal kemoterapinin etkinliği

İlaç	Hasta sayısı	Rekürrens Oranı (%)		Fayda(%)
		Kontrol	Tedavi	
Thiotepa (13,14)	109	84	44	40%
Doxorubicin (14)	59	71	32	39%
Mitomycin C (22,29)	437	47	31	16%
Epirubicin (20,21,28)	533	51	32	19%

KAYNAKLAR

1. Torti, F.M. and B.L. Lum, The biology and treatment of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol*, 1984. 2: p. 505-31.
2. Bostwick DG. natural history of bladder cancer. *J Cell Biochem.*, 161: 31-38, 1991.
3. Fair WR., Fuks ZY., Scher HI. Cancer of the Bladder in: De Vita VT Jr., Hellman S., Rosenberg SA (eds): cancer: principles and Practice of Oncology (ed 4). Philadelphia PA, Lippincott, 1993, pp: 1052-1072.
4. Messing EM., Young TB., Hunt VB., et al. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. *Urology* 45: 387-396, 1995.
5. Herr HW. Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15 year outcome. *Br J Urol.*, 80: 762-765, 1997.
6. Kamat, A.M. and D.L. Lamm, Intravesical therapy for bladder cancer. *Urology*, 55: 161-168, 2000.
7. Crawford DE. Intravesical therapy for superficial cancer: need for more options. *J Clin Oncol.*, 20: 3185-3186, 2002.
8. Bouffieux Ch. Kurth KH., Bono A., Oosterlinck W., Kruger CB., De Pauw

- M., Sylvester R., and the members of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. Intarvesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: Results of 2 European Organization for Research and Treatment of cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short term versus long-term treatment. *J Urol.*, 153: 934-941, 1995.
9. Soloway MS and Masters S: Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer*. 46: 1158-63, 1980.
10. Soloway MS., Jordan AM., and Murphy WM. Rationale for intravesical chemotherapy in the treatment and prophylaxis of superficial transitional cell carcinoma. In: BCG in superficial bladder cancer. New York: Alan R. Liss Inc., pp:215-236, 1989.
11. Weldon T. And Soloway MS. Susceptibility of urothelium to neoplastic cellular implantation. *Urology*, 5: 824-827, 1975.
12. Abrams PH., Choa RG., Gaches CG., Ashken MH and Green NA. A controlled trial of single dose intravesical adriamycin in superficial bladder tumors. *Brit J Urol.*, 53: 585-587, 1981.

13. Burnand KG., Boyd PJR., Mayo ME., Shuttleworth KED and Lloyd-Davies RW. Single dose intravesical thiotepa as an adjunct to cystodiathermy in the treatment of transitional cell bladder carcinoma. *Brit J Urol.*, 48: 55-59, 1976.
14. Zincke H., Utz DC., Taylor WF, Myers RP. And Leary FJ. Influence of thiotepa and doxorubicin instillation at the time of transurethral surgical treatment of bladder cancer on tumor recurrence: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J Urol.*, 129: 505-509, 1963.
15. Jones HC. and Swinney J. Thiotepa in the treatment of tumours of the bladder. *Lancet* 2: 615, 1961.
16. Veenema RJ. Dean AL Jr., Uson AC., Roberts M. And Longo F. Thiotepa bladder instillations: therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors. *J Urol.*, 101: 711-715, 1969.
17. Walker MC, Masters JR, Parris CN, Hepburn PJ and English PJ: Intravesical chemotherapy: in vitro studies on the relationship between dose and cytotoxicity. *Urol Res.* 14: 137-140, 1986.
18. Huland H., Klöppel G., Feddersen I., Otto U., Brachmann W., Hubmann H., Kaufmann J., Knipper W., Lantzius-Beninga F., Huland E. Comparison of different schedules of cytostatic intravesical

instillations in patients with superficial bladder carcinoma: Final evaluation of a prospective multicenter study with 419 patients. *J Urol.*, 144: 68-72, 1990.

19. Pawinski A., Sylvester R., Kurth KH., Bouffieux C., Van Der Meijden A., Parmar MKB. and Bijmens L for the members of The European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and The Medical Research Council Working party on Superficial Bladder Cancer. A Combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder Cancer. *J Urol.*, 156:1934-1941, 1996.

20. Ali-El-Dein B., El-Baz M., Aly ANM., Shamaa S. and Ashamallah A. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): A randomized prospective study. *J Urol.*, 158: 68-74, 1997.

21. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B and Sylvester R: 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. 149: 749-752, 1993.

22. Tolley DA., Parmar MK., Grigor KM., Lallemand G and the MRC superficial bladder cancer Working Party. 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.*, 155: 1233-1238, 1996

23. Lamm DL., and Griffith JG. The place of intravesical chemotherapy as defined by the results of prospective randomized studies (substances and treatment schemes). In: *Recent Progress in Bladder and Kidney Cancer*. New York: Wiley-Liss Inc., pp: 43-53, 1992.

24. Abrams PH., Droller MR., Herold W. and Pittner P. Recurrence prophylaxis in superficial bladder tumors with adriamycin. In: *Controlled Clinical Trials in Urologic Oncology*. eds.L. Denis, M. Murphy, G. Prout and F. Schroeder. New York: Raven Press p. 291, 1984.

25. Kurth KH., Maksimovic PA., Hop WCJ., Schröder FJ. and Bakker MJ. Single dose intravesical Epydyl after TUR of Ta TCC bladder carcinoma. *World J Urol.*, 1: 89-91, 1983.

26. Schulman CC., Van Cangh PH., Bouffieux C., Chantrie M., and Osterlinck W. early intensive adjuvant ADM in superficial transitional cell carcinoma of the bladder: further report. *World J Urol.* 2: 31-33, 1983.

27. Millan-Rodriguez F., Chechile-Toniolo G., Salvador-Bayarri J., Palou J., Algaba F. and Vicente-Rodriguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol.*, 164: 680-684, 2000.

28. Rajala P, Liukkonen T, Raitanen M, Rintala E, Kaasinen E, Helle M and Lukkarinen O: Transurethral resection with perioperative instillation on interferon-alpha or epirubicin for the prophylaxis of recurrent primary superficial bladder cancer: a prospective randomized multicenter study--Finnbladder III. *J Urol.* 161: 1133-5; discussion 1135-1136, 1999.

29. Solsona E., Iborra I., Ricos JV., Monros JL., Casanova J. and Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term follow-up. *J Urol.*, 161: 1120-1123, 1999.

30. Lamm DL., Van Der Meijden APM., Akaza H., Brendler CB., Hedlund PO., Mizutani Y., Ratliff TL., Robinson MRG., Shinka T. Intravesical chemotherapy and immunotherapy: how do we assess their effectiveness and what are their limitations. *Int J Urol.*, 2: 23-25, 1995.