

MESANENİN TRANSİZYONEL HÜCRELİ TÜMÖRLERİNDE İNTRAVEZİKAL BCG VE MITOMYCİN C TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF INTRAVESICAL BCG AND MITOMYCIN-C INSTILLATION THERAPY IN TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER

TANSUĞ, Z., ARIDOĞAN, İ.A., BAYAZIT, Y., ŞAHİN, A., SOYUPAK, B., ERKEN, U.

ÖZET

Yüzeyel transizyonel hücreli mesane kanserlerinde intravezikal BCG ve Mitomycin C uygulamasının, transüretal rezeksiyon sonrası rekürrensi önlemedeki etkileri randomize prospektif bir çalışmada değerlendirildi.

Haziran 1993, Aralık 1997 tarihleri arasında kliniğimizde evre Ta, T1, Grade II yüzeyel transizyonel hücreli mesane kanseri tanısı konulan 133 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalar randomize iki gruba ayrıldı. Birinci grupta 52, ikinci grupta ise 81 hasta vardı ve yaş, cinsiyet ve tümör özellikleri yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Transüretal rezeksiyonu izleyen ikinci haftadan başlamak üzere 6 hafta süre ile haftada bir kez, her defasında birinci gruptaki hastalara 81 mg BCG, ikinci gruptaki hastalara ise 40 mg Mitomycin C intravezikal olarak uygulandı. Hastalara her üç ayda bir sistoskopi ve random mukozal biopsi yapılmak suretiyle birinci gruptaki hastalar ortalama 29.2, ikinci gruptaki hastalar ise ortalama 30.5 ay izlendiler. Sistoskopik ve/veya patolojik olarak tümör gözlenen vakalar rekürrens olarak kabul edildiler.

Ortalama takip süresi içinde rekürrens oranı 1. grupta %36.53, 2. grupta ise %45.67 idi ($p=0.326$). Birinci yılın sonunda birinci grupta %28.84, ikinci grupta ise %44.44 ($p=0.118$) oranında rekürrens tespit edildi. Birinci gruptaki hastaların %55.76'sında irritatif semptomlar mevcut iken 2. grup hastada tedaviye bağlı yan etki görülmedi.

Intravezikal BCG tedavisi oransal olarak daha etkili görülmekle beraber BCG ve Mitomycin C arasında rekürrenslere önlemedeki etkinlik yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Mitomycin C nin tolerabilitesinin yüksek olması nedeni ile BCG'ye iyi bir alternatif olduğu kanısındayız.

ABSTRACT

The efficacy of the intravesical BCG and the intravesical Mitomycin C instillation to prevent recurrences after transurethral resection, in the superficial transitional cell carcinoma of the bladder was compared in this prospective randomized study.

A total of 133 patients who were admitted to our department between June 1993-December 1997, with stage Ta, T1, Grade II superficial transitional cell carcinoma of the bladder were included in this study. The patients were randomized into two groups. There were 52 patients in the first group and 81 patients in the latter. There were no significant differences in age, sex and type of the tumor between the groups. Following transurethral resection, beginning from the second week, 81 mg of BCG in the first group and 40 mg of Mitomycin C in the second group were instilled intravesically once a week for 6 weeks. Cystoscopic examination and randomized biopsy of mucosa of bladder were performed every 3 months for a median follow up of 29.2 months in the first group, and 30.5 months in the second group. A recurrent tumor was defined when cystoscopy and/or pathological examination showed a bladder tumor.

ANAHTAR KELİMELEER: BCG,
Mitomycin C, intravezikal kemoterapi,
intravezikal immunoterapi, mesane kanseri

KEY WORDS: BCG, Mitomycin C,
intravesical chemotherapy, intravesical
immunotherapy, tumor of bladder.

Dergiye geliş tarihi: 29.10.1998

Yayına kabul tarihi: 07.10.1999

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı/ADANA

In the median follow-up time, recurrence rate of 36.53% was found in the first group and 45.67% in the second group. In the first year of follow-up, recurrence rate of 28.84% was observed in the first group and 44.44% in the second group. In 55.76% of the first group of patients, irritative voiding symptoms were observed, but no serious side effects of the therapy were observed in the second group.

Although BCG treatment seems to be more effective, there was no statistically significant difference in the efficacy to prevent recurrence, between BCG and Mitomycin C group. We can conclude that Mitomycin C is a good alternative to BCG because it is highly tolerable.

GİRİŞ

Ürolojik kanserlerin tedavisinde yeni gelişmelerin ortaya çıkmasının yanında yüzeyel transizyonel hücreli mesane kanserlerinin tedavisinde de daha etkili tedavi arayışları güncelliğini korumaktadır.

Yüzeyel mesane kanserlerinde primer tedavi transüretal rezeksiyondur. Rezeksiyonu izleyerek intravesikal ilaç tedavisi başlanılan hasta bir seri kontrol sistoskop programına alınır. (Laser, radyoterapi, hidrostatik basınç tedavisi, hipertermi, vitamin ve diyet tedavisi, sistemik kemoterapi ve radikal sistektomi tedavi yöntemleri arasında sayılabilir.)

Yüzeyel transizyonel hücreli (T.C.C.) mesane kanserli hastalarda primer cerrahi tedavi şekli olan transüretal rezeksiyonu (TUR) izleyen 2 yıl içinde hastaların %60-70 inde rekürrens ortaya çıkmakta ve bunların %10-20'sinde daha sonra kas invazyonu gösteren kanserler gelişmektedir^{1,2,3,4}.

Tümörün rekürrens göstermesinde etkili çeşitli faktörler olmasına karşın TUR sonrası uygulanan intravezikal tedavi, rekürrenslerin azaltılmasında ve rezidiv tümörlerin eradike edilmesinde etkilidir⁵. Rezeksiyon sonrası yapılan ilk kontrol sistoskopisinde tümör negatif ise daha sonra hastada nüks tümör görülme olasılığı %10-15 dir. Çünkü rekürrenslerin büyük bir bölümü ilk sistoskopide ortaya çıkar. Böyle bir durumda intravezikal tedavinin gereksiz olduğu kabul edilmektedir⁶.

İntravezikal tedavinin etkinliği ilk kez Thiotepa ile gösterilmiştir⁷. Günümüzde halen intravezikal tedavi amacıyla, BCG (Bacillus Calmette Guerin), Mitomycin C, İnterferon, Doxorubicin,

Epirubicin, Etoglucid gibi çeşitli ajanlar kullanılmaktadır^{1,5}.

Biz, bu çalışmada yüzeyel transizyonel hücreli mesane kanserlerinde intravezikal BCG immunoterapisi ile intravezikal Mitomycin C kemoterapisinin transüretal rezeksiyon sonrası profilaktik olarak uygulanmasının etkinliğini karşılaştırmalı olarak incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 1993-Aralık 1997 tarihleri arasında polikliniğimizde evre Ta, T₁, Grade II yüzeyel T.C.C tanısı konulan toplam 133 hasta bu çalışmanın kapsamına alındı. Hastalara primer tedavi olarak transüretal rezeksiyon uygulandı. Cerrahi tedavi sonrası hastalar randomize edilerek iki gruba ayrıldı. Birinci gruba intravezikal BCG, ikinci gruba ise intravezikal Mitomycin C tedavisi verildi. Birinci grupta 8'i kadın, 44'ü erkek olmak üzere 52 hasta vardı (ortalama yaş 62.46). İkinci grupta ise 9'u kadın, 72'si erkek olmak üzere 81 hasta vardı (ortalama yaş 56.88). Hasta sayılarındaki farklılıklar çalışma esnasında ortaya çıkan BCG teminindeki güçlüklerden dolayı meydana geldi.

Tüm hastalar primer tümörlü hastalar olup, preoperatif olarak anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı, idrar ve serum analizi, İVP, Akciğer grafisi, batin-pelvik tomografi ve sistoskopi ile değerlendirildiler. Operasyon sonrası rezeke edilen tümör materyalinin patolojik incelemesi sonucunda da hastalar evrelendirildi ve tümörün patolojik olarak derecesi saptandı. Tüm hastalar evre Ta ya da T₁ özellik gösteriyorlardı. Daha ileri evredeki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Birinci gruptaki hastaların 42'si tek, 10'u multipl, 7'si solid ve 45'i papiller tümöre sahipti. İkinci gruptaki hastaların ise 70'inde tek, 11'inde multipl, 10'unda solid ve 71'inde papilloma-

töz tümör mevcuttu. Vakaların hiçbirinde eşlik eden carcino-ma-in-situ saptanmadı. Hastaların yaş dağılımı, izlem süreleri, tümörün evresi ve makroskopik görünümü ile ilgili özellikler tablo 1'de özetlenmiştir.

	Grup I	Grup II
Hasta sayısı	52	81
Ortalama yaş	62.46	56.88
Erkek/Kadın oranı	44/8	72/9
Ortalama izlem süresi (ay)	29.2	30.5
Tek tümör	42	70
Multipl tümör	10	11
Solid tm.	7	10
Papillomatöz tm.	45	71
Evre Ta	32	52
T ₁	20	29

Tablo 1. Hastaların yaş dağılımı, izlem süreleri, tümörün makroskopik görünümü ve evresi ile ilgili özellikler.

İntravezikal BCG ve Mitomycin C aynı süre ile ve aynı aralıklarla uygulandı. Her iki ilaç da postoperatif ikinci haftadan başlamak üzere 6 hafta süre ile haftada bir kez olmak üzere toplam 6 kez uygulandı.

BCG, her defasında 81 mgr olacak şekilde BCG'nin Connaught suşunun 27 mgr'lık kuru toz şeklindeki flakonlarından toplam 3 flakon her defasında 50 cc fizyolojik serum ile sulandırılarak kullanıldı. Mitomycin C ise bir defada toplam 40 mgr olacak şekilde Mitomycin C'nin 10 mgr'lık kuru toz şeklindeki flakonlarından toplam 4 flakon 50 cc fizyolojik serum ile sulandırılarak uygulandı.

Hastaya miksiyon yapıldıktan sonra hazırlanmış olan ilaç ince bir nelaton (8-10 F) kateter yardımı ile mesaneye instile edildi ve kateter çekildi. İlacın etkinliğini arttırmak amacı ile tedaviden sonra hastaya en az iki saat süre ile idrar yapmaması önerildi.

Hastalara tedavi programı içerisinde ve daha sonra olmak üzere 3 ayda bir sistoskopi yapıldı ve random mukozal biopsi uygulandı. Bir yıl içinde tümör rekürrens göstermeyen hastalar ikinci ve üçüncü yıllar için 6 ayda bir sistoskopi yapılmak üzere çağırıldılar. Birinci gruptaki hastalar ortalama 29.2 ay, İkinci gruptaki hastalar

ise ortalama 30.5 ay süre ile izlendiler. Sistoskopik olarak ve/veya patolojik olarak tümör görülen vakalar rekürrens olarak kabul edildiler.

BULGULAR

Her iki tedavi grubu arasında rekürrens riskini etkileyebilecek yaş, cinsiyet, tümörün şekli, evre ve grade gibi parametreler bakımından anlamlı bir fark yoktu. Ortalama izlem süresi içinde birinci gruptaki 52 hastanın 19'ünde nüks görüldü (%36.53). İkinci gruptaki 81 hastanın ise 37'sinde (%45.67) nüks görüldü. Rekürrense kadar geçen ortalama sürenin birinci grupta 9.85 ay ikinci grupta ise 8.12 ay olduğu saptandı. İlk bir yıllık izlemler gözününe alındığında birinci grupta 15 hastada (%28.84) ikinci grupta ise 36 hastada (%44.44) rekürrens gözlemlendi. Rekürrens oranları açısından arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Üç, 6, 9 ve 12'inci aylardaki nüks oranları incelendiğinde aralarında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 2). Farklı aylarda hesaplanan rakamlar sadece o ay içinde rekürrens tespit edilen hastaların o gruptaki total hasta sayısına oranını ifade etmektedir.

	Grup I (%)	Grup II (%)
Ortalama izlem süresi içindeki rekürrens	19 (36.53)	37 (45.67)
İlk bir yıllık izlem süresi içindeki rekürrens	15 (28.84)	36 (44.44)
Rekürrense kadar geçen ortalama süre (ay)	9.85	8.12
3. aydaki rekürrens	4 (7.69)	11 (13.58)
6. aydaki rekürrens	3 (5.77)	9 (11.11)
9. aydaki rekürrens	5 (9.61)	9 (11.11)
12. aydaki rekürrens	3 (5.77)	7 (8.64)

Tablo 2. Tedavi Sonuçları

Her iki tedavinin nüksü önlemedeki etkinliği tümör özelliklerine ve evreye göre de kıyaslandı (Tablo 3). Birinci grupta; papillomatöz tümörlü 45 hastanın 16'sında (%35.55), solid tümörlü 7 hastanın 3'ünde (%42.85), tek tümörlü 42 hastanın 15'inde (%35.71), multipl tümörlü 10 hastanın 4'ünde (%40.00), ikinci grupta ise

papillomatöz tümörlü 71 hastanın 33'ünde (%46.47), solid tümörlü 10 hastanın 4'ünde (%40.00), tek tümörlü 70 hastanın 30'unda (%42.86) ve multipl tümörlü 11 hastanın 7'sinde (%63.63) rekürrens gözlemlendi. Tümörün evresinin arınması ile orantılı olarak nüks oranları da yükselmektedir.

	Hasta sayısı : Nüks(%)	
	Grup I	Grup II
Tek	42:15 (35.71)	70:30 (42.86)
Multipl	10:4 (40.00)	11:7 (63.63)
Solid	7:3 (42.85)	10:4 (40.00)
Papillomatöz	45:16 (35.55)	71:33 (46.47)
Evre Ta	32:10 (31.25)	52:20 (38.46)
T ₁	20:9 (45.00)	29:17 (58.62)

Tablo 3. Tümör özellikleri ile nüks ilişkisi (T= tümör, G= grade)

Her iki grupta da 7 hastada evre ve grade progresyonu meydana gelmiş ve invazif hastalık gelişmiştir (%13.46-%8.64). İlk bir yıl içindeki progresyon oranları aynı bulunmuştur. Birinci grupta evre progresyonu gösteren hastaların tamamı T₁ evresindeyken ikinci grupta progresyon gösteren 7 hastanın 6'sı T₁ evresinde 1'i Ta evresinde idi.

Birinci gruptaki hastaların 29'unda (%55.76) tedavi süresince zaman zaman alevlenmeler gösteren irritable mesane semptomları ortaya çıktı. Bu semptomlar kompleksinde dizüri, pollakiüri, noktüri ve urgency mevcuttu ve bu hastaların 26'sında semptomlar tedavi gerektirecek derecede şiddetli olmadı. 3 hastada ise semptomların alevlendiği dönemlerde bir hafta süre ile günde 3 kez 100 mgr fenazopiridin (300 mgr/gün) oral yolla uygulandı ve semptomlarda rahatlama sağlandı.

Bir hastada tedavinin 3. ayında çok şiddetli sistit semptomları ve 24 saatten daha fazla süren 38.5°C'nin üzerinde ateş gözlemlendi. Ayrıca yapılan mukozal biopside granülatöz sistit tespit edildi. Bu hasta 6 ay süreyle ikili antitüberküloz tedaviye (günde 600 mgr isoniazid, 300 mgr rifampin) alındı. Antitüberküloz tedavinin 2'ci ayında semptomlar düzeldi ve bu hastanın toplam 24 aylık takip süresi içerisinde tümör rekürrensi gözlemlenmedi.

İkinci gruptaki hastaların hiç birinde ciddi bir yan etki gözlemlenmedi. Çok az sayıda hastada dizüri ve pollakiüri ile seyreden hafif derecede irritable mesane semptomları gözlemlendi. Kimyasal sistit, deri döküntüleri ya da kemik iliği supresyonuna ait belirtilere rastlanmadı.

TARTIŞMA

Morales ve arkadaşları 1976'da, ilk kez yüzeysel mesane kanserlerinde intradermal ve serum fizyolojik ile dilüe edilmiş şekilde intravezikal uygulanan BCG'nin etkisini araştırmışlardır⁸. Bu tedavi çok başarılı olmuştur ve giderek dünya çapında uygulanmaya başlanmıştır. Ancak hala optimal doz, tedavi programı, ve optimal BCG suşu konusunda net bir bilgi yoktur. Morales' in başlattığı tedavide ilaç ardarda 6 hafta süre ile verilmiştir. Daha sonraları 6 haftalık indüksiyon tedavisini izleyerek 3 yıla kadar varan aylık instillasyonlar şeklinde uygulama tercih edilir olmuştur. Halen ABD'de idame ya da destek tedavisi olarak adlandırılmakta olup, yaygın ve geniş prospektif çalışmalarla da desteklenen bir uygulamada 6 haftalık instillasyondan sonraki 3. ayda 3 kez ardışık haftalık instillasyon ve daha sonraki her 6. ayda 3 kez ardışık haftalık instillasyon yapılır. Bu tedavi 36 aya kadar devam ettirilir⁹.

Pagano ve arkadaşları BCG ile 133 hastada yaptıkları kontrollü intravezikal çalışmada %43 rekürrens saptamıştır¹⁰. Kısa süreli uygulamalardan Lamm, 120 mg'lık haftalık dozu 6 hafta uygulamış ve minimum 12 aylık izlemde tümör-süzlük oranını %80 olarak rapor etmiştir¹¹. Aynı uygulama ile Herr ve arkadaşları, 24 aylık izlemede %51 (kontrol grubunda %5); 36 ay izlemeli bir başka çalışmada ise %65 (kontrol grubunda %0) cevap oranı bildirmişlerdir^{12,13}. Literatürde kısa ve uzun süreli uygulamaları karşılaştıran çalışmalarda anlamlı bir fark bulunmamaktadır^{14,15}. Öte yandan uzun süreli kullanımda ilaca bağlı toksisitede artış kaydedilmektedir.

Bizim bu çalışmamızda kısa süreli BCG uygulaması ile ortalama 29.2 aylık takip süresi içerisindeki nüks oranı %36.53 olarak bulunmuştur. Bu oranın literatürdeki rakamlara uygun olduğunu söylemek mümkündür.

Mitomycin C (MMC), DNA sentezinin inhibisyonu yoluyla etki gösteren bir antibiyotik aynı zamanda bir antitümör ajandır¹⁶. Mitomycin C yüzeysel mesane tümörlerinin tedavisinde ve profilaksisinde yıllardan beri yaygın olarak kullanılan kemoterapötik bir ajandır.

Tedaviye alınan cevaplar %44-85 arasında, geç rekürrens oranları %5-85 arasında değişiklik göstermektedir¹⁶. İlacın dozu her defasında 20-60 mgr arasında (ortalama 40 mgr) uygulanmaktadır¹⁶. Uygulanma aralıkları ise çok değişiklik göstermekte olup genellikle haftada bir kez 8 hafta süre ile uygulandıktan sonra ayda bir idame tedavisi ile bir yıla tamamlanır^{16,17}. Kısa ve uzun süreli uygulamalarla alınan farklı sonuçlara karşın Mitomycin C uygulaması için hala bir standart oluşturulabilmiş değildir. Ancak hayvan modelleri üzerinde elektron mikroskopisi ile yapılan çalışmalar, Mitomycin C ve Thiotepa gibi alkileştirici ajanların neoplastik diatezi değiştirmeksizin ürotelyumu soyarak etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Mitomycin C nin insanlar üzerindeki etkisi bilinmemekle beraber böyle bir bulgu uzun süreli protokollerin gerekliliğine işaret etmektedir^{18,19}.

Mitomycinin profilaktif ve uzun süreli çeşitli protokollerdeki kullanımında %7 ile %10 arasındaki oranlarda rekürrens oranları bildirilmiş^{20,21,22} ancak kısa süreli postoperatif uygulamalarla alınan sonuçlar aynı ölçüde olamamıştır^{23,24,25,26}.

Biz, çalışmamızda kısa süreli Mitomycin C uygulamasını tercih ettik. Bu uygulama ile ortalama 30.5 aylık bir izlem süresi içindeki nüks oranı %45.67 olarak bulunmuş olup bunun Mitomycin C'nin etkinliğinin gösterilmesinde oldukça tatmin edici bir sonuç olduğu söylenebilir.

Debruyne ve arkadaşları, 1988'de prospektif randomize bir çalışmada BCG RİVM ile Mitomycin C'nin etkisini karşılaştırmışlardır²⁷. Bu iki drog arasında etki yönünden fark olmadığını bildirmişlerdir. Dutch Southeast Cooperative Urological Group randomize bir çalışma ile BCG RİVM, BCG Tice ve Mitomycin C'nin etkisini karşılaştırmışlardır²⁸. Bu çalışma, carsinoma insitu dahil primer ve rekurren tümörlerde BCG

suşlarının etkinliğini karşılaştıran ilk prospektif randomize çalışma olmuştur. Bu çalışmada papiller tümörlerde MMC ve BCG RİVM tedavisi aynı derecede etkili bulunmuştur ($p=0.53$). BCG Tice, MMC ve BCG RİVM den daha az etkili bulunmuştur²⁸ ($p=0.01$). Lamm, BCG'nin Mitomycin C'ye belirgin avantajı olduğunu göstermiştir²⁹. Bu çalışmada BCG'de %20, Mitomycin C'de %36 rekürrens tespit edilmiştir.

Tüm hastalarımız primer tümörlü hastalar olup rezidüel tümörlü hastamız olmadığından bizim uygulamamız profilaktik amaçlı olmuştur ve ayrıca kontrol grubu oluşturulmamıştır. Bir yıllık takipte BCG grubunda tümör serbest oranlar %71.16 bulunurken Mitomycin C grubunda bu oran %55.56 bulunmuştur.

BCG tedavisinin istenmeyen etkileri oldukça fazladır. Hastaların %98'inde görülen yan etki mesane irritabilitesidir (dizüri, pollaküri). BCG'nin lokal yan etkileri arasında bakteriel sistit (BCG ye bağlı olmayan, ilaca bağlı sistit, hematüri, mesane kontraktürü, granülatöz prostatit, epididimoorsit, üreteral obstrüksiyon ve renal apse sayılabilir^{9,30}). Sistemik yan etkileri arasında ise ateş, grip benzeri semptomlar, halsizlik, pnömoni, hepatit, artralji, myalji, deri döküntüleri, sitopeni ve sepsis sayılabilir³⁰.

BCG tedavisinin istenmeyen etkileri bizim çalışmamızda da fazla oranda görülmüştür. Bu etkiler genellikle lokal olup, özellikle sistit şeklinde ve değişen şiddette semptomlarla seyreder özellik göstermekte idi. Sadece bir hastamızda semptomlar sistemik antitüberküloz tedavi gerektirmiştir.

Mitomycin C'nin molekül ağırlığı oldukça yüksek (334 dalton) ve dolayısı ile transürotelial emilimi oldukça düşük (%1'den az) olduğundan anlamlı derecede bir myelosüpresyon yapmaz^{1,17}. Yan etkiler arasında kimyasal sistit ve deri lezyonları sayılabilir^{1,16,17}. Bizim çalışmamızda çok az hastada görülen hafif derecede irritatif semptomların dışında Mitomycin C'ye ait kayda değer bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Rasgele seçilen 133 hasta üzerinde yapmış olduğumuz bu çalışmada profilaktik tedavi prog-

ramları her iki grup için de aynı olup, tedavi dozları literatürde tavsiye edildiği şekilde düzenlenmiştir. Tedavi programı 6 hafta sürdürülmüş ve toplam 6 dozluk bir şema tatbik edilmiştir. Her iki grubun ortalama izlem süreleri açısından da önemli bir fark bulunmamaktadır.

Rekürrens oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmasa da BCG nin etkinliğinin bir miktar daha fazla olduğunu gözlemledik. Hastalık progresyonu açısından da iki grup arasında fark göremedik. Ancak literatürde de belirtildiği gibi BCG tedavisinin istenmeyen etkileri bizim çalışmamızda da oldukça fazla oranda ortaya çıkmıştır hatta bir hastada tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli yan etkiler meydana gelmiştir. Mitomycin grubunda ise ciddi bir yan etki gözlenmemiştir.

Yüzeysel transizyonel hücreli mesane kanserlerinin profilaksisinde bugün için BCG ve MMC nin her ikisi de kullanılmaktadır. Ancak günümüzde eğilim daha ziyade BCG lehinedir. BCG hem daha etkin görünmekte hem de kısa süreli tedavi programları dahi uzun süre profilaktik etkinlik sağlayabilmektedir ve dolayısı ile maliyeti de düşürmektedir. Yukarda belirtildiği üzere MMC nin profilaktik etkinliğinin oluşması için daha uzun süreli tedavi programlarının uygulanması gerektiği vurgulanmaktadır. Bununla beraber MMC nin TUR sonrası erken dönemde uygulanmasının optimal etkinlik sağladığı ve idame tedavisinin etkinliğinin az olduğunu bildiren araştırmacılar da vardır²⁶. Ancak MMC'nin dozu halen tartışılmaktadır. Genellikle 20 ile 60 mg arasında kullanılmaktadır. Doz arttıkça alınan cevabın daha iyi olacağı ileri sürülmektedir.

Bu çalışmada primer cerrahi tedaviyi izleyerek, yüzeysel transizyonel hücreli mesane kanserlerinde tümör rekürrensini önlemek için profilaksi amacıyla kullanılan ve farklı mekanizmalarla etki gösteren Mitomycin C ve BCG arasında belirgin bir etkinlik ve maliyet farkı bulunmamıştır. Mitomycin C, tolerabilitesinin yüksek olması nedeni ile BCG ye iyi bir alternatif olabilecek özellikte görünmektedir. Ancak elbette daha geniş serileri içeren prospektif randomize çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇ

BCG ve Mitomycin C, yüzeysel transizyonel hücreli mesane kanserlerinin intravezikal tedavisinde halen kullanılmakta olan iki terapötik ajan olup, transüretal rezeksiyon sonrası profilaktik amaçlı uygulanmaları durumunda tümör rekürrensi üzerinde gösterdikleri etkinlik yönüyle aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. BCG'nin, oransal olarak Mitomycin C'den daha etkili görülmesinin yanında Mitomycin C'nin çok daha iyi tolere edildiğini ve BCG'ye iyi bir alternatif olabilecek özellikte olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

- 1- Catalona, W.J.: Urothelial Tumors of the Urinary Tract. Campbell's Urology. 28; 1094-1156, 1992.
- 2- Umbas R, Debruyne FMJ and Schalken JA. Prognostic Factors in Bladder Cancer. Urology Int (July); 11-14, 1995.
- 3- Fradet Y. Treatment of superficial bladder cancer. Current Opinion in Urology. 5: 267-271, 1995.
- 4- Sanchez PM, Rosell D, Agüera L et al. Superficial Bladder Cancer: Survival and Prognostic Factors. Eur Urol., 20: 184-191, 1991.
- 5- Herr HW. Transurethral Resection and Intravesical Therapy of Superficial Bladder Tumors. Urologic Clinics of North America-Vol. 18, No. 3, August 1991.
- 6- Sarosdy MF and White RV. Contemporary Management of Bladder Cancer. American Urological Association. 91st Annual Meeting. May 1996.
- 7- Vernema RJ, Dean AL, Usan AC et al. Thiotepa Bladder Instillations. Therapy and Prophylaxis for Superficial Bladder Tumors. J. Urol., 101: 711, 1969.
- 8- Morales A, Eidinger D, Bruce AW: Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol., 116:180-183, 1976.
- 9- Vegt PDJ, Debruyne FMJ, van der Meijden APM. Bacillus Calmette-Guerin in Superficial Bladder Cancer: Consensus and Controversies. Eur Urol., 27: 89-95, 1995.
- 10- Pagano F, Bassi P, Piazza N et al. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. Eur Urol. 2: 9-22, 1995.
- 11- Lamm DL. Bacillus Calmette Guerin immunotherapy for bladder cancer. J Urol. 134:40, 1985.

- 12- Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF Jr, Soagani PC, Oettgen HF, McLamed MR: Long-term Effect of intravesical Bacillus Calmette-Guerin on flat carcinoma in situ of the bladder. *J Urol.*, 135: 265-267, 1986.
- 13- Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF, Jr, et al. Long-term effect of intravesical Bacillus Calmette Guerin therapy of superficial bladder tumors. *Urology*, 25: 119, 1985.
- 14- Oktay B, Bağcıoğlu A, Yavaşcağlu I. Mesane tümörlerinde düşük doz BCG. *Üroloji Bülteni*, 4: 215, 1993.
- 15- Lage JM. Histological parameters and pitfalls in the interpretation of bladder biopsies in Bacillus Calmette Guerin treatment of superficial bladder cancer. *J Urol*, 135: 916, 1987.
- 16- Hamdy FC, Hastie KJ, Kerry R and Williams J.L. Mitomycin-C in Superficial Bladder Cancer. Is Long-term Maintenance Therapy Worthwhile After Initial Treatment ? *Br.J.Urol.*, 71:183-186, 1993.
- 17- Soloway MS. Mitomycin C in treatment superficial bladder cancer. *Excerpta medica* 1991.
- 18- Soloway MS, Murphy WM, De Furia D et al. The effect of mitomycin C superficial bladder cancer. *J Urol.*, 125: 646, 1981.
- 19- Daskal Y, Soloway MS, De Furia M et al. Morphological effects of mitomycin C administered intravesically to normal mice with induced bladder neoplasms. *Cancer Res.*, 40: 261, 1980.
- 20- Huland H, Otto U. Mitomycin-C instillation to prevent recurrence of superficial bladder carcinoma. Results of a controlled, prospective study in 58 patients. *Eur Urol.*, 9: 84, 1993.
- 21- Hulland H, Otto U. Long-term mitomycin-C instillation after transurethral resection of superficial bladder carcinoma. Influence on recurrence, progression and survival. *J Urol.*, 132: 27, 1984.
- 22- Mishina T, Watanabe H, Fujiwara T et al. Prophylactic use of mitomycin-C bladder instillation for preventing the recurrence of bladder tumors. 19th International Congress of the Societe Internationale d'Urologie. Abstract 269, San Francisco, September 5-10, 1982.
- 23- Devonec H, Bouvier R, Sarkisson J et al. Intravesical instillation of mitomycin-C the prophylactic treatment of recurring superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol.*, 55: 382, 1993.
- 24- Flüchter SH, Harzmann R, Hlobil H et al. Lokale chemotherapie des harnblasen karzinoms mit mitomycin. *Urologe A.*, 21: 25, 1982.
- 25- Nijimi T, Koiso K, Akaza H. Randomized clinical trial on chemoprophylaxis of recurrence in cases of superficial bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 11 (Suppl): 579, 1983.
- 26- Bouffoux C, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Boeken Kruger C, De Pauw M, Sylvester R: Intravesical 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.
- 27- Debruyne FMJ, Van der Meijden APM, Geboers ADH: BCG-RIVM versus Mitomycin C intravesical therapy in patients with superficial bladder cancer. *Urology*, 1988; 31: (suppl): 20-25.
- 28- Vegt PJJ et al. A randomized study of intravesical mitomycin C, bacillus Calmette-Guerin Tice and Bacillus Calmette-Guerin RIVM treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *J Urol.*, 153: 929-933, 1995.
- 29- Lamm D: Optimal treatment of superficial bladder cancer in 1994. *Can J Urol.*, 2: 1-6, 1995.
- 30- Van der Meijden A.P.M. Practical Approaches to The Prevention and Treatment of Adverse Reactions to BCG. *Eur Urol.*, 27(suppl 1):23-28, 1995.