

DÜŞÜK RİSKLİ YÜZEYEL MESANE KANSERLERİNDE OPERASYONDAN HEMEN SONRA UYGULANAN TEK DOZ MİTOMİSİN-C İNSTİLASYONUNUN KISA DÖNEM REKÜRRENSLER (TEKRARLAYAN TÜMÖR) ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF SINGLE DOSE IMMEDIATE MITOMYCINE-C INSTILLATION OVER RECURRENCE IN LOW RISK SUPERFICIAL BLADDER TUMORS: SHORT TERM FOLLOW UP

ÖZER G., ALTINEL M., KOÇAK B., TORUN C., GÖNENÇ F.

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada düşük riskli yüzeysel mesane kanserlerinde tek doz ve operasyondan hemen sonra intrakaviter mitomisin-C uygulamasının kısa dönem rekürrensler (tekrarlayan tümör) üzerine etkisi araştırılmıştır.

Prospektif, randomize bir çalışmayla düşük riskli yüzeysel mesane kanseri tanısı alan 40 hasta değerlendirmeye alındı. 3cm'nin altında tek tümörü olan, primer ve/veya son bir yıldır nüksü olmadan yüzeysel mesane kanseri saptanan hastalar çalışma grubuna dahil edildi. Kasa yayılmış olan, G3 tümör ve karsinoma-in-situ saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Randomizasyondan önce hastalara komplet TUR uygulandı. Hastalar iki gruba ayrılarak, bir grup sadece takip edilirken, diğer gruba TUR sonrası hemen 40 mg intrakaviter tek doz mitomisin-C uygulandı. Hastalar 24 ay süreyle takip edildi.

24 aylık takipte kontrol grubunda 6 (%30) nüks saptanırken, mitomisin-C grubunda 3 (%15) nüks saptandı (p=0.45). Kontrol grubunda tekrarlayan tümöre (nükse) kadar geçen süre 6.5±3.5 ay olarak hesaplanırken, bu süre mitomisin-C grubunda 15.0±5.2 ay olmuştur (p=0.049).

Düşük riskli yüzeysel mesane kanserlerinde operasyondan hemen sonra tek doz mitomisin-C uygulaması tekrarlayan tümör (nüks) oranlarını değiştirmemekte, tekrarlayan tümöre kadar geçen süreyi uzatmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, mitomisin-C, intrakaviter tedavi

ABSTRACT

The effectiveness of a single dose mitomycin-C instillation immediately after TUR on short-term recurrences in patients with low-risk superficial bladder tumors has been investigated in this study.

A total number of 40 patients with the diagnosis of low-risk superficial bladder cancer have been evaluated in a prospective, randomized trial. Patients with primary, single tumors 3cm or less and/or recurrent tumors which were recurrence-free in the previous year were enrolled in the study. Patients with muscular invasion, G3 tumors or carcinoma-in-situ were excluded from the study. All of the patient had a complete TUR before randomization and were divided into 2 groups: No further treatment or intracavitary single dose 40mg mitomycin-C. The follow-up period was 2 years.

After 24 months of follow-up, 6 (30%) recurrences were encountered in the control group compared to 3 (15%) recurrences in the mitomycin-C group (p=0.45). The mean time to recurrence was 6.5±3.5 months in the control group where this number was 15.0±5.2 months in mitomycin-C group (p=0.049).

Our analysis confirms the positive effect of early single dose mitomycin-C instillation in patients with low-risk superficial bladder cancer with a longer period of time to recurrence and it does not seem to change the overall recurrence rate.

Key Words: Bladder cancer, mitomycin-C, intracavitary therapy

GİRİŞ

En sık teşhis konulan tümörlerden olan mesane tümörleri, genel istatistiklere göre tüm kanserlerin %5.5'ini oluştururlar¹. Genitoüriner sistem tümörleri içinde ikinci sıklıkla görülür ve yine genitoüriner sistem tümörleri içinde ikinci sıklıkla ölüme sebep olur². Amerikan verilerine göre 1999 yılında 54200 yeni vaka teşhis edilmiş

ve 12100 hasta bu nedenle ölmüştür³. Ülkemizde sağlık bakanlığı verilerine göre mesane kanserleri sıklık sırasına göre akciğer ve mide kanserlerinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır.

Mesane kanseri tanısı koyulan hastaların % 85'inde tümör mukoza veya submukozaya sınırlıdır ve "yüzeysel mesane kanseri" olarak adlandırılır.

lır⁴. Bu tümörlerin de büyük çoğunluğu (%70) papiller yapıda ve mukoza ile sınırlı Ta tümörlerdir⁴. Yüzeyel mesane tümörlerinde tedavi kolaydır, ancak en iyi tedavi şekli olan komplet transüretal rezeksiyondan (TUR) sonra %60-90 arasında rekürrensle (tekrarlayan tümörle) karşılaşmaktadır⁵. İntravezikal kemoterapinin yüzeyel mesane kanserlerinde rekürrensin (tekrarlayan tümörün) önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir^{6,7}. Thiotepa, adriamisin ve mitomisin-C gibi kemoterapötik ajanlar bu amaçla kullanılmaktadır. Progresyon ve rekürrens (tekrarlayan tümör) açısından "düşük riskli" grupta yer alan hastalar bu tedaviden yarar görürken, yine de % 41-44 oranında rekürrens (tekrarlayan tümör) görülmesi gerek hastalar, gerekse ürologlar açısından sorun oluşturmaktadır^{8,9}. İntrakaviter kemoterapinin ne zaman, ne sıklıkla, hangi dozda ve ne kadar süreyle uygulanacağı tartışma konusudur. Erken instillasyonun rekürrens (tekrarlayan tümör) oranları ve rekürrense (tekrarlayan tümöre) kadar geçen süre üzerinde etkili olduğu randomize çalışmalarla gösterilmiştir^{10,11}. Rezeksiyon sonrası hücresel implantasyonun rekürrens (tekrarlayan tümör) mekanizmalarından biri olabileceği klinik ve hayvan çalışmalarıyla desteklenmiştir^{12,13,14}. Erken kemoterapötik ajan instillasyonu ile TUR sonrası mesane içinde serbest kalan tümör hücrelerinin kontrol altına alınabileceği öne sürülmektedir. Alkilleiyici bir ajan olan mitomisin-C intrakaviter kemoterapide değişik doz ve sürelerde uygulanabilmektedir.

Bu çalışmada düşük riskli mesane kanserlerinde tek doz ve rezeksiyonu takiben ilk 24 saat içinde uygulanan mitomisin-C'nin kısa dönem rekürrenslere (tekrarlayan tümörler) üzerine etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 1997 ile Mart 1998 arasında, yüzeyel mesane tümörü tanısıyla transüretal tümör rezeksiyonu yapılan 40 hasta bu prospektif randomize çalışmaya dahil edilmiştir. Tümör büyüklüğü 3 cm'nin altında ve papiller tek tümörü olan, primer ve/veya son bir yıldır rekürrensi (tekrarlayan tümörü) olmayan hastalar "düşük riskli mesane tümörü" olarak kabul edilmiş ve çalışma grubunu oluşturmuşlardır. Birden fazla tümörü olan, karsinoma-in-situ saptanan, patolojik evresi

T1'in üzerinde olan, grade 3 (G3) tümörü olan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır. Tüm hastalara komplet transüretal rezeksiyon uygulanmış ve normal mesane mukozasından multipl random biyopsiler alınmıştır. Hastalar 2 gruba ayrılmış; birinci grup sadece takip edilirken (kontrol grubu), ikinci gruba hematüri kesildikten sonra operasyondan sonraki ilk 24 saat içinde intrakaviter mitomisin-C uygulanmıştır (mitomisin grubu). Mitomisin dozu 40 mg olup, 50 ml izotonik solüsyonla dilüe edildikten sonra instile edilmiş ve hastaların üretal kateteri 2 saat süreyle klempe edilmiştir. Hastaların mesanesi takiben serum fizyolojik ile yıkanmıştır. Hastalar 3, 6, 9, 12, 18 ve 24. aylarda sistoskopi ile kontrol edilerek 2 yıl süreyle takip edilmişlerdir. Bu çalışmada değerlendirilen parametreler nükse (tümör tekrarı) kadar geçen süre (birinci TUR ile nüks arasındaki süre) ve nüks (tümör tekrarı) oranıdır (takip süresi boyunca nüksü olan hastaların yüzdesi).

İki grup arasında nükse kadar geçen süre Mann Whitney-U testi, nüks oranları ise Fisher Kesin Ki-kare testi ile değerlendirilmiş olup, 0.05'den düşük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizde Microsoft SPSS® for Windows (version 9.0.5) yazılımı kullanılmıştır.

Bu çalışma hastanemizdeki etik kurul tarafından incelenmiş ve onaylanmış olup, çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yazılı izin belgesi alınmıştır.

BULGULAR

Çalışma grubuna dahil edilen 40 hasta iki gruba (kontrol grubu/mitomisin-C grubu) randomize edilerek 24 ay süreyle takip edilmiştir. Kontrol grubunda yaş ortalaması 60 (46-75 arası), mitomisin-C grubunda 62 (49-73 arası) olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda 18 erkek, 2 kadın hasta takip edilirken, mitomisin-C grubundaki hastaların tamamı erkektir. Ortalama tümör boyutları mitomisin-C grubunda 1.6 cm, kontrol grubunda 1.7 cm olmuştur. Tümör yükü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Mitomisin-C grubunda 12 hasta Ta, 8 hasta T1 evresindeyken, kontrol grubunda 13 hasta Ta, 7 hasta T1 evresindedir. Mitomisin-C grubunda 11 hastada G1 tümör, 9 hastada G2 tümör saptanmıştır. Kontrol

grubunda bu sayılar sırasıyla 12 ve 8'dir (Tablo 1).

24 aylık takipte kontrol grubunda 6 (%30) nüks saptanırken, mitomisin-C grubunda 3 (%15) nüks saptanmıştır. İki grup arasında nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.45$). Kontrol grubunda nükslerin tamamı birinci yıldayken, mitomisin-C grubunda ise sadece 1 hasta birinci yılda nüks (tümör tekrarı) görülmüştür. Kontrol grubunda nükse kadar geçen süre $6,5\pm 3.5$ ay olarak hesaplanırken, bu süre mitomisin-C grubunda $15,0\pm 5.2$ aydır (Tablo 2). Mitomisin-C grubunda nükse kadar geçen süre kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzundur ($p=0.049$).

	Yaş ort.	Cins K/E	Ort. Tm. Bo- yutu	Evre		Grade	
				T a	T 1	G 1	G 2
Kontrol	60	2/18	1.7 cm	13	7	12	8
Mitomi- sin-C	62	0/20	1.6 cm	12	8	11	9

Tablo 1. Kontrol ve mitomisin-C gruplarındaki hastaların yaş, cins, tümör boyutu, evre ve grade'e göre dağılımları

	Nüks Sayısı (%)	Nükse kadar geçen süre*
Kontrol	6 (%30)	$6,5\pm 3.5$
Mitomisin-C	3 (%15)	$15,0\pm 5.2$

Tablo 2. Kontrol ve mitomisin-C gruplarında nüks oranları ve nükse kadar geçen süreler. (* $p<0.05$)

İntrakaviter ilaç uygulamasına bağlı olarak 1 hastada kimyasal sistit görülmüş, başka morbidite saptanmamıştır. Mitomisin-C tedavisi alan hastaların hiçbirinde hematolojik parametrelerde bozulma görülmemiştir.

TARTIŞMA

Yeni tanı koyulan mesane tümörlerinin yaklaşık %80'ini yüzeysel mesane tümörleri oluşturmaktadır. Yüksek rekürrens (tekrarlayan tümör) oranları nedeniyle sıkı takip gerektiren bu hasta grubunda, üç ayda bir sistoskopik değerlendirme yapılması ve tekrarlayan tümör rezeksiyonları hastalar için hem moral bozucu olmakta, yaşam kalitelerini etkilediği gibi, ekonomik olarak da büyük yük getirmektedir. Bu olumsuz etkileri ortadan kaldırmak amacıyla değişik intrakaviter ajanlar, değişik doz ve sürelerde kullanılmaktadır. Bu çalışmayla, operasyondan hemen sonra kullanılan tek doz mitomisin-C'nin rekürrens (tü-

mör tekrarı) oranları ve rekürrense (tümör tekrarı) kadar geçen süre yönünden etkinliği araştırılmıştır.

Tümör boyutu, multifokalite, morfoloji, hastalıklı geçen süre, evre ve karsinoma-in-situ varlığı birçok çalışmada güvenilir prognostik faktörler olarak vurgulanmıştır^{15,16,17,18}.

Çalışmamızda tümör boyutu 3 cm'nin altında papiller tek tümörü olan, primer ve/veya son bir yıldır rekürrensi (tümör tekrarı) bulunmayan hastalar progresyon açısından düşük riskli olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri yukarıda belirtilmiştir.

24 aylık takip sonunda, mitomisin-C uygulanan grupta %15 oranında nüks saptanmış, bu oran kontrol grubunda %30 olarak hesaplanmıştır. Nüks saptanan hastaların azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemekle birlikte, bu oranlar literatürdeki oranlarla uyumludur^{8,19}. Çalışmamızda kontrol grubunda saptanan nükslerin tamamı birinci yıldayken, mitomisin-C grubunda ise sadece 1 hasta birinci yılda nüks etmiştir. Bu bulgu tümör hücresi implantasyonunun rekürrens (tümör tekrarı) mekanizmalarından biri olabileceği düşüncesini destekler niteliktedir^{12,13,14}. Ayrıca, mitomisin-C kullanılan düşük riskli hasta grubunun 1. yıl takiplerinde daha az invaziv olan takip protokollerinin kabul edilebileceği gündeme gelmektedir.

Nüks saptanan hastalar arasında, kontrol grubundaki bir hasta hariç patolojik evrede değişiklik olmamıştır. Progresyon gösteren bu hasta ilk rezeksiyonda Ta tümöre sahipken, nüks eden tümörün incelenmesinde T1 tümör saptanmıştır.

Hasta sayısı sınırlı olmakla birlikte ciddi bir yan etkisi saptanmayan, hastanede kalış süresini etkilemeyen, operasyondan hemen sonra uygulanan tek doz mitomisin-C'nin rekürrens (tekrarlayan tümör) oranlarına ve özellikle de rekürrense (tümör tekrarı) kadar geçen süreye olumlu etkilerinin olduğunu düşünmekteyiz. Uygulamanın etkinliğinin daha iyi değerlendirilebilmesi, hastayı yormayacak ve iş yükünü artırmayacak takip protokollerinin oluşturulabilmesi için (özellikle 1. yılda), tümör evre ve gradeleri arasında istatistiksel karşılaştırma yapılmasına olanak veren sayıda hastayı kapsayacak, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- **Boring CC, Squires TS, Tang T, et al:** Cancer Statistics-1995. *Cancer J Clin*, 45: 2, 1995.
- 2- **Bladder Cancer:** Campbell's Urology, WB Saunders's Company, Seventh Edition, Vol 3, pp 2329-2330.
- 3- **Landis SH, et al :** Cancer Statistics 1999. *CA Cancer J Clin*, 49 (1): 8-31, 1999.
- 4- **Heney NM:** Natural History of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am*, 19(3): 429-33, 1992.
- 5- **Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H:** Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases. *J Urol*, 127 (2): 250-2, 1982.
- 6- **Krege S, Giani G, Meyer R, et al:** A randomized multi-center trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: Transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin-C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*, 156: 962, 1996.
- 7- **Kurth KH, Schröder FH, Tunn U, et al and Members of the European Organization for Research on Treatment of Cancer, Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group:** Adjuvant chemotherapy of superficial transitional cell bladder carcinoma: Preliminary results of a European Organization for Research on Treatment of Cancer. Randomized trial comparing doxorubicin hydrochloride, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol*, 132: 258, 1994.
- 8- **Oosterlinck W, Kurth H, Schröder F, et al and the European Organization for Research and treatment of Cancer Genitourinary Group:** 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*, 149:749,1993
- 9- **Kurth KH, Denis L, ten Kate, et al:** Prognostic factors in superficial bladder tumors. In: *Transitional Cell Malignancy*. Edited by M.S. Soloway. Philadelphia: J.B. Lippincott Co., pp 471-483, 1992.
- 10- **Bouffieux CH, Kurth KH, Bono A, et al and the and the European Organization for Research and treatment of Cancer Genitourinary Group:** 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, 1995.
- 11- **Salsona E, Iborra I, Ricos JV, et al:** Effectiveness of a single immediate mitomycin-C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: Short and long term followup. *J Urol*, 161: 1120-1123, 1999.
- 12- **Weldon TE, Soloway MS:** Susceptibility of urothelium to neoplastic cellular implantation. *Urology*, 5 (6): 824-7, 1975.
- 13- **Boyd PJ, Burnand KG:** Site of bladder tumor recurrence. *Lancet*, 2: 1290, 1974.
- 14- **Soloway MS, Masters S:** Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: Influence of cauterization. *Cancer*, 46 (5): 1158-63, 1980.
- 15- **Kymeney LALM, Witges JA, Heijbroek RP, et al:** Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol*, 150: 60, 1993.
- 16- **Dalesio O, Schulman CC, Silvester R, et al and members of the European Organization for Research and treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group:** Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer cooperative Group. *J Urol*, 129: 730, 1982.
- 17- **Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al for National Bladder cancer Collaborative Group A:** Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. *J Urol*, 130: 1083, 1983.
- 18- **Salsona E, Iborra I, Ricos JV, et al:** Carcinoma-in-situ associated with superficial bladder tumor. *Eur Urol*, 19: 93, 1991.
- 19- **Tolley DA, Hargrave TB, Smith PH et al and Urological Cancer Working Party:** Effect of intravesical mitomycin-C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: Interim from the Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder cancer. *Brit Med J*, 296:1759, 1988.