

BCG-REFRAKTER YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARDA TEDAVİ YAKLAŞIMI**MANAGEMENT OF BCG-REFRACTORY SUPERFICIAL BLADDER CANCER**

Bülent SOYUPAK

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ADANA

ABSTRACT

Introduction: Seventy percent of bladder tumors are confined to the mucosa and lamina propria when diagnosed and are called superficial bladder tumors. Whereas 70-80% of these do not extend beyond the mucosa, 20-30% involves lamina propria. Even though defined superficial, these tumors have heterogeneous biologic behavior and can be highly malignant. In those who do not receive further treatment after transurethral resection, recurrence rates are %50-70 and progression rates range between 25-50%. Intravesical Bacille-Calmette Guérin treatment is the main treatment after TUR. However, 30-40% of patients do not respond to BCG treatment and %30-40 of those who respond, recur within five years. In medium to high risk patients with recurrence after intravesical chemotherapy, BCG treatment can be tried. However, when BCG as a first line of treatment fails, the situation is more complicated. In these patients, cystectomy should be considered primarily. New treatment modalities have shown some promising results. The addition of interferon to BCG has proven effective, with response rates near 50%. Intravesical gemcitabine and photodynamic therapy are new therapies that need to be evaluated further with randomized studies.

Key words: Superficial bladder cancer, BCG, secondary treatments

ÖZET

Mesane tümörlerinin %70'i tanı konulduğunda mukoza ve lamina propria'ya sınırlıdır ve yüzeysel mesane tümörü olarak adlandırılırlar. Bu tümörlerin %70-80'i mukozayı aşmazken, %20-30'u lamina propria'ya ulaşmıştır. Yüzeysel olarak tanımlanmış olmalarına rağmen, bu grup tümörler heterojen biyolojik davranışa ve oldukça malign potansiyele sahiptirler. Transüretral rezeksiyon (TUR-MT) sonrası ek tedavi uygulanmayan olgularda, nüks oranı %50-70, progresyon oranı ise %25-50'dir. İntravezikal bacille Calmette-Guérin tedavisi, TUR-MT sonrası uygulanan en etkili tedavi yöntemidir. Ancak, bu tedavi sonrası hastaların %30-40'ı BCG tedavisine yanıt vermemekte yine ilk tedaviye yanıt veren hastaların %30-40'ında 5 yıl içerisinde nüks görülmektedir. İntravezikal kemoterapi sonrası nükseden orta ve yüksek riskli hastalarda yaklaşım BCG tedavisinin denenmesidir. Ancak ilk tedavide uygulanan BCG'nin başarısız olduğu olgularda durum daha karmaşıktır. Bu hastalarda sistektomi birinci tedavi seçeneği olmalıdır. Bazı yeni konservatif tedavi yaklaşım sonuçları umut vericidir. Bunlardan birincisi BCG/interferon kombinasyonudur. İntravezikal gemcitabine ve fotodinamik tedavinin etkili olduklarını gösteren çalışmalar vardır fakat tedavide önerilemek için daha fazla benzer randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Yüzeysel mesane kanseri, BCG, sekonder tedaviler

GİRİŞ

Mesane tümörlerinin %70'i tanı konulduğunda mukoza ve lamina propria'ya sınırlıdır ve yüzeysel mesane tümörü olarak adlandırılırlar. Bu tümörlerin %70-80'i mukozayı aşmazken (Ta, karsinoma in situ), %20-30'u lamina propria'ya ulaşmıştır (T1)^{1,2}. Tümörün lamina propria'ya ulaşmış olması hastalığın ilerlediğini öngörmeye önemli bir risk faktörüdür^{3,4}. Yüzeysel olarak tanımlanmış olmalarına karşın, bu grup tümörler heterojen biyolojik davranışa ve oldukça malin potansiyele sahiptirler. Transüretral rezeksiyon (TUR-MT) sonrası ek tedavi uygulanmayan olgularda, nüks oranı %50-70, progresyon oranı ise %25-50'dir^{5,6}. İntravezikal bacille Calmette-Guérin (BCG) tedavisi, TUR-MT sonrası uygulanan en etkili tedavi yöntemi-

midir. Ancak, bu tedavi sonrası hastaların %30-40'ı BCG tedavisine yanıt vermemekte yine ilk tedaviye yanıt veren hastaların %30-40'ında 5 yıl içerisinde nüks görülmektedir⁷. İntravezikal kemoterapi sonrası nükseden orta ve yüksek riskli hastalarda yaklaşım BCG tedavisinin denenmesidir. Ancak ilk tedavide uygulanan BCG'nin başarısız olduğu olgularda durum daha karmaşıktır. Herr ve Dalbagni BCG refrakter hastalığı ilk tedaviden sonraki 6. ayda hastalıksız duruma ulaşılamama olarak tanımlamışlardır⁸.

Radikal sistektomi, yüksek dereceli veya yüksek evreli nükslerde en uygun tedavi seçeneğidir. Ancak, hastanın kişisel tercihi ve komorbiditesi radikal sistektomi dışında tedavi seçeneklerini gerektirmektedir. Bu tür hastalarda sistektomi dışındaki

tedavi seçenekleri, TUR-MT sonrası intravezikal BCG tedavisinin tekrarı, intravezikal kemoterapi, interferon tedavisi, radyoterapi ve fotodinami tedavidir.

SİSTEKTOMİ

The Bladder Cancer Clinical Guidelines Panel kılavuzunda, ilk intravezikal tedaviye yanıtı olmayan veya nükseden karsinoma in situ (CIS) veya yüksek dereceli kanserlerde sistektomi veya farklı intravezikal tedavi önerilmektedir⁹. BCG tedavisine yanıt alamamış ve nükseden hastalığı için konservatif tedavi arzulayan hastaların tedavi planlanmasında progresyon riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. T1 yüksek dereceli ve CIS'li hastalar yüksek progresyon riskine sahiptir ve bu hastalarda tedavi seçiminde özellikle dikkatli olunmalıdır. Düşük dereceli Ta hastalarda bu risk düşüktür ve seçilecek tedavi genelde hastanın sağkalımını etkilemez. Ayrıca yüksek dereceli Ta tümörlerinin progresyon riski ise T1'e benzerdir¹⁰.

BCG-refrakter yüzeyel mesane kanserlerinde sistektominin zamanlaması dikkate alınması gereken önemli bir konudur. Herr ve Sogani, BCG tedavisine yanıt alamamış hastalarda erken yapılan sistektominin sağkalımı artırdığını göstermişlerdir¹¹.

İNTRA VEZİKAL BCG TEDAVİSİNİN TEKRARI

Intravezikal BCG tedavisinin tekrarının etkinliğini gösteren yeterli sayıda çalışma literatürde yoktur. Bir çalışmada, TUR-MT+BCG tekrarı sonrasında T1 nüksü olan hastalarda %64 yanıt oranı rapor edilmiştir¹². Bir başka çalışmada bu oran %51'ken, aynı gruptaki hastalarda %30 progresyon (kasa invazyon) görülmüştür¹³. Bir başka çalışmadaki tedavi yanıt oranı %27'dir ve aynı çalışmada üçüncü kez denenen BCG tedavi sonrasında bu oran %6'ya düşmüştür¹⁴. Catalona ve arkadaşları üç kez uygulanan BCG tedavisinin hastaların %20'sinde etkili olduğunu göstermişlerdir¹⁵. BCG refrakter yüzeyel mesane tümörlerinin tedavisinde BCG tedavisinin tekrarı sadece düşük-derece veya evreli nükse sahip seçilmiş hasta grubunda önerilmeli ve bu hastalar çok dikkatli takip edilmelidir.¹⁶

İNTRA VEZİKAL KEMOTERAPİ

Tedavide bir alternatif olmasına rağmen BCG-refrakter yüzeyel mesane kanserli hastalarda

etkinliği kanıtlanamamıştır. Malmström mitomisin-C kullandığı 21 hastasının sadece dördünde üçüncü yılın sonunda başarılı olabildiğini bildirmiştir¹⁷. Valrubicin kullanılarak yapılan bir başka çalışmada, altıncı ayda %21, ikinci yılın sonunda ise sadece %8 hastada hastalıksızlık oranına ulaşılabilmektedir¹⁸. Sonuç olarak intravezikal mitomisin-C bu grup hastada başarısı kanıtlanamamıştır ve tedavide önerilmemelidir.

Gemcitabine metastatik mesane kanserlerinin tedavisinde cisplatin'le kombine olarak sistemik olarak kullanılmaktadır¹⁹. BCG-refrakter hastalarda intravezikal gemcitabine kullanımı yeni bir tedavi seçeneği olarak ilk kez Dalbagni tarafından denenmiştir. Sistektomiyi istemeyen 18 BCG-refrakter hasta farklı dozlarda intravezikal gemcitabine'le tedavi edilmişlerdir. Hastaların %38.8'inde tam yanıt, %22.2'sinde sistoskopide tümör görülmemiş ancak sitoloji pozitifliği devam etmiştir. Tedavi hastalar tarafından genelde iyi tolere edilmiştir²⁰. Aynı grup tarafından yapılan faz II çalışmasında, BCG refrakter 28 hastanın %57'sinde, son takiplerinde tam yanıt alınmıştır²¹. Yapılan benzer faz I ve II çalışmalarda benzer ümit verici sonuçlar elde edilmiştir²²⁻²⁵. Yapılan bu çalışmalar intravezikal gemcitabine'in etkinliği dışında lokal ve sistemik toksisitesinin yüksek olmadığını göstermiştir.

İNTERFERON

İnterferon- α monoterapisinin uzun dönemdeki etkinliği %15'den azdır, bu yüzden özellikle T1G3 BCG-refrakter hastalarda başarı şansı düşüktür²⁶. Ancak literatürde BCG-refrakter hastalarda BCG ile kombine edildiğinde interferonun ciddi faydalar sağladığı gösterilmiştir^{27,28}. Punnen 12 BCG-refrakter hastada BCG/interferon kombinasyon tedavisini kullanmış ve 12. ayın sonunda %50 tümörsüzlük oranına ulaşmıştır²⁷. Lam kombinasyon tedavisini 20'si BCG-refrakter 32 hastada denemiştir. Tüm hastalarda %66, BCG-refrakter hastalarda ise %60 hastalıksızlık oranı bildirilmiştir²⁸. O'Donnell, bir veya daha fazla BCG tedavisi denenmiş ve başarısız olunmuş 40 hastada düşük doz BCG/interferon- α kombinasyon tedavisini denemiş ve 12. ayda %63, 24. ayda %53 hastalıksız sağkalım oranı bildirmiştir²⁹. Aynı yazara ait 490 hastayı içeren çok merkezli çalışmadaki BCG-refrakter grupta basit tümör nüks oranı %52, 24 ayın sonunda hastalıksızlık oranı %42 olarak bulunmuş-

tur. Hastaların %3.9'una sistektomi uygulanmıştır³⁰. Tüm bu çalışmalarda ortak gözlem hastaların tedaviyi iyi tolere etmeleridir. Bunun nedeni interferon'un sağladığı sinerjistik etkiyle BCG dozunun azaltılabilmesidir.

BCG-refrakter yüzeyel mesane tümörlerinde BCG/interferon kombinasyon tedavisi sistektomi uygulanamayan hastalarda etkinliğini kanıtlamış bir tedavi seçeneğidir.

RADYOTERAPİ

BCG-refrakter hastalarda radyoterapinin rolü bilinmemektedir. Ancak, yüksek-dereceli T1 hastalarda dışarıdan uygulanmış radyoterapiyle 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %50'dir³¹. Yine T1 hastalıkta lokal nüks ve progresyon oranı yaklaşık %50'dir³². Bu sonuçlar radikal sistektomiyle karşılaştırıldığında daha az yüz güldürücü olup bu grup hastaların tedavisinde radyoterapi önerilmemelidir.

FOTODİNAMİ

İntravezikal 5-aminolevulinic asit instilasyonu ile yapılan fotodinamik tedavi mesane kanserlerinin tedavisinde yeni bir tedavi şekli olarak sunulmuştur³³. Berger'in bu çalışmasında 10'u BCG-refrakter 31 hasta bu yöntemle tedavi edilmiştir. BCG-refrakter grupta %60 nüks saptanmıştır. Her ne kadar bu çalışmada etkinliği gösterilmiş olsa da BCG-refrakter yüzeyel mesane kanserlerinin tedavisinde önerebilmek için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

SONUÇ

BCG tedavisinde başarısız olunmuş yüksek-riskli yüzeyel mesane kanserli hastalar yüksek progresyon riskine sahiptirler. Bu hastalarda sistektomi birinci tedavi seçeneği olmalıdır. Bazı yeni konservatif tedavi yaklaşımları umut vericidir. Bunlarsan birincisi BCG/interferon kombinasyonudur. İntravezikal gemcitabine ve fotodinamik tedavinin etkili olduklarını gösteren çalışmalar vardır fakat tedavide önerebilmek için daha fazla benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- **Malkowicz SB:** Management of superficial bladder cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell's urology, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2785-2802, 2002.

- 2- **El Ouakdi M, Njeh M, Smaoui S, et al:** T1 bladder tumors: Can they be considered superficial? J Urol, 97: 33, 1991.
- 3- **Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al:** Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol, 130: 1083, 1983.
- 4- **Zieger K, Wolf H, Olsen PR, et al:** Long-term survival of patients with bladder tumors: The significance of risk factors. Br J Urol, 82: 667, 1998.
- 5- **Jakse G, Loidl W, Seeber G, et al:** Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: An unfavorable tumor? J Urol, 137: 39-43, 1987.
- 6- **Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, et al:** Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol, 151: 31-35, 1994.
- 7- **Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, et al:** A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. N Engl J Med. 325: 1205-9, 1991.
- 8- **Herr HW, Dalbagni G:** Defining BCG refractory superficial bladder tumors. J Urol, 169: 1706-8, 2003.
- 9- **Smith JA Jr, Labasky RF, Cockett AT, et al:** Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and T1S). The American Urological Association. J Urol, 162: 1697-1701, 1999.
- 10- **Herr H:** Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. J Urol, 163: 60-62, 2000.
- 11- **Herr WH, Sogani PC:** Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J Urol, 166: 1296-1299, 2001.
- 12- **Cookson MS, Sarosdy MF:** Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical BCG therapy. J Urol, 148: 797, 1992.
- 13- **Brake M, Loertzer H, Horsch R, et al:** Recurrence and progression of stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder following intravesical immunotherapy with BCG. J Urol, 163: 1697-701, 2000.
- 14- **Pansadoro V, Emiliozzi P, De Paula F, et al:** Long-term follow-up of G3T1 transitional carcinoma of the bladder treated with intravesical BCG: 18-year experience. Urology, 59: 227-231, 2002.
- 15- **Catalona W, Hudson M, Gillen D, et al:** Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin for superficial bladder cancer. J Urol, 137: 220-224, 1987.
- 16- **Manoharan M, Soloway M:** Optimal management of the T1G3 bladder cancer. Urol Clin North Am. 32: 133-45, 2005.
- 17- **Malmström PU, Wijkström H, Lundholm C, et al:** 5-year follow-up of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. J Urol, 161: 1124-1127, 1999.
- 18- **Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, et al:** Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. Valrubicin Study Group. J Urol, 163: 761-767, 2000.
- 19- **Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al:** Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic

- bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 18: 3068-3077, 2000.
- 20- **Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J, et al:** Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guerin-refractory transitional-cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol.* 20: 3193-3198, 2002.
- 21- **Dalbagni G, Mazumdar M, Russo P, et al:** Phase II trial of intravesical gemcitabine in BCG-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 171 (Sup 1): 72, abstract 274, 2004.
- 22- **De Berardinis E, Antonini G, Peters GJ, et al:** Intravesical administration of gemcitabine in superficial bladder cancer: A phase I study with pharmacodynamic evaluation. *BJU Int.* 93: 491-494, 2004.
- 23- **Witjes JA, van der Heijden AG, Vriesema JLJ, et al:** Intravesical gemcitabine: a phase I and pharmacokinetic study. *Eur Urol.* 45: 182-186, 2004.
- 24- **Serretta V, Pavone C, Galuffo A, et al:** A phase I-II study on intravesical gemcitabine in superficial bladder papillary tumors. *J Urol.* 171 (Sup 1): 72, abstract 272, 2004.
- 25- **De Berardinis E, Antonini G, Autran Gomex AM, et al:** Intravesical administration of gemcitabine in superficial bladder cancer: A phase I study with pharmacodynamic evaluation. A phase II study with chemoresection of the marker lesion. *J Urol.* 171 (Sup 1): 72, abstract 275, 2004.
- 26- **Beldegrun AS, Franklin JR, O'Donnell MA, et al:** Superficial bladder cancer: the role of interferon alpha. *J Urol* 159: 1793-801, 1998.
- 27- **Punnen SP, Chin JL, Jewett MAS:** Management of bacillus Calmette-Guerin (BCG) refractory superficial bladder cancer: results with intravesical BCG and interferon combination therapy. *Can J Urol.* 10: 1790-1795, 2003.
- 28- **Lam JS, Benson MC, O'Donnell MA, et al:** Bacillus Calmete-Guerin plus interferon-alpha-2B intravesical therapy maintains an extended treatment plan for superficial bladder cancer with minimal toxicity. *Urol Oncol.* 21: 354-360, 2003.
- 29- **O'Donnell MA, Krohn J, DeWolf WC:** Salvage intravesical therapy with interferon-a-2B plus low dose bacillus Calmette-Guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guerin alone previously failed. *J Urol.* 166: 1300-1305, 2001.
- 30- **O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C:** Interim results from a national multicenter phase II trial of combination BCG plus interferon-alfa-2B for superficial bladder cancer. *J Urol.* 176: 888-92, 2004.
- 31- **Dunst J, Sauer R, Schrott KM, et al:** Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: A ten year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30: 261-66, 1994.
- 32- **Rodel C, Dunst J, Grabenbauer GG, et al:** Radiotherapy is an effective treatment for high-risk T1-bladder cancer. *Strahlenter Onkol.* 177: 82-8, 2001.
- 33- **Berger AP, Steiner H, Stenzl A, et al:** Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: A single-center study. *Urology*, 61: 338-341, 2003.