

Cavit CAN*, Aydın Mungan**, Levent TÜRKERİ***

* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

** Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK

*** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

OLGU

67 yaşında kadın hasta makroskopik hematurisi ile başvuruyor. Yapılan ultrasonografide mesane sol yan duvardan kaynaklanan 4x4 cm kitle görülüyor ve TUR (mt) ile tam olarak rezeke ediliyor. Patolojisi T1G3 olarak geliyor. Kas dokusu var, tümör yok, CIS yok.

Soru 1. Bu aşamada ne yaparsınız?

Dr. Cavit CAN: Mesanenin değişici epitel kanserlerinde T1 tümörlerin, yüzeysel tümörler olmalarına rağmen, metastatik hale dönme ve ölümcül potansiyele sahip tümörün seyri açısından yüksek risk oluşturdukları genel kabul görmektedir. Özellikle yüksek dereceli tümörlerde bu risk daha da fazladır. Bu nedenle de, T1G3 mesane tümörlerinde erken sistektomi yapılması gerektiğini savunan görüş ender değildir. Ancak, her yüksek dereceli olguya erken sistektomi yapılmasının gerekliliği de tartışmalıdır. Mesane tümörlerinde, ilk transüretral rezeksiyondan sonra rezidüel tümör kalma olasılığı bilinen bir gerçektir. İyi yapılmış TUR'dan sonra bile, önemli oranda rezidüel tümör kalabilmekte ve bu da, lokal nüks veya hastalığın seyrinin kaynağı olmaktadır. Ayrıca, TUR materyallerinde, tümörün evresi ve derecesinin doğru olarak saptanmasında güçlükler yaşanabilmektedir. T1 tümörlere yapılan re-TUR sonrasında T2 tümör saptanma oranı da azımsanmayacak (%10'un üzerinde) düzeydedir. Hem T1G3 tümörlerin olası saldırganlığı, hem de ilk TUR sonuçlarının eksik kalabilecek sonuçları göz önünde bulundurulduğunda; tedavi şeklinin ne olması gerektiğini net olarak belirleyebilmek için, bu olguda tekrar TUR (re-TUR) yapılmasının en uygun yaklaşım olacağı kanısındayım^{1,2}.

Soru 2. Re-TUR zamanlaması nasıl olmalıdır?

Dr. Cavit CAN: Bu sorunun bugün için bilinen net bir cevabı yoktur. Literatür incelendiğinde, ilk TUR'dan sonra 7 gün ile 3 ay arasında yapıldığı görülmekte ise de, bu sürecin genellikle 2-8 hafta arasında değiştiği, 2-6 hafta arasında ise yoğunlaştığı görülmektedir. Re-TUR, tedavi stratejisini

belirleyecek bir girişim olduğu için, mümkün olduğunca erken yapılmasının daha uygun olacağı bildirilmektedir. Bugün için, ilk TUR'dan ortalama 4 hafta sonra yapılması uygun gibi görünmektedir^{1,3}.

Hastaya 4 hafta sonra re-TUR yapılıyor ve eski rezeksiyon alanında enflamatuvar değişiklikler dışında bulgu saptanmıyor.

Soru 3. Bu hastada progresyon açısından risk faktörleri nelerdir?

Dr. Aydın Mungan: Yüzeysel mesane tümöründe çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Klinik olarak hastalığın nüksü, tanı sırasındaki tümör sayısı, nüks hızı (özellikle ilk 3 aydaki), tümörün büyüklüğü ve tümörün derecesi ile yakın ilişkilidir. Hastalığın invaziv hale gelmesinde ise tümörün derecesi ve evresi ön plana çıkmaktadır^{4,5}. Hastalar bu prognostik faktörler ışığında 3 risk grubuna bölünmektedir. Düşük risk grubunda; tek, Ta, G1 ve 3 cm'den küçük tümörler yer alır. Yüksek risk grubunda ise T1, G3, multifokal veya sık nüks eden tümörler ve karsinoma in-situ yer almaktadır. Orta risk grubunu ise diğer tüm tümörler, Ta-T1, G1-G2, multifokal ve 3 cm'den büyük tümörler oluşturmaktadır⁴.

Soru 4. Bu aşamada tedavi ne olmalıdır?

Dr. Aydın Mungan: Yüzeysel mesane tümörünün tedavisi hastalığın bulunduğu risk grubuna göre değişiklik göstermektedir. Bu hasta yüksek risk grubuna girmektedir ve bu grupta en etkin tedavi BCG immünoterapisidir. BCG'nin hangi sıklıkta verilmesi konusunda bazı tartışmalar vardır. Bazı ürologlar hafta bir olmak üzere 6 hafta süreyle BCG verilmesini tercih etmektedir. Ancak uzun dönem sonuçlar göstermiştir ki, immün koruyuculuk yaşam boyu sürmemekte ve haftalık 6 instillasyon genellikle sub-optimal kalmaktadır. Bu da uzun süreli BCG kullanım protokollerini gündeme getirmiştir. Southwest Onkoloji Grubu tarafından yapılan bir çalışmada standart 6 haftalık BCG tedavisi alanlar ile standart 6 haftalık indüksiyon tedavisi sonrası 3 yıla kadar uzanan ve 3, 6, 12, 18,

24, 30 ve 36. aylarda 3 hafta süreli idame BCG verilen hastalar karşılaştırılmıştır⁶. Medyan nüksüz yaşam süresi idame tedavisi alanlarda 6 haftalık protokole göre yaklaşık 2 kat daha uzun bulunmuştur (37.5 ay vs 76.8 ay, $p<0.001$). Progresyonsuz yaşam süresi yine idame tedavisi alanlarla çok daha uzun bulunmuş (111,5 ay, $p<0.04$). Beş yıllık sağ kalım oranları da benzer şekilde idame tedavisi alanlarda daha iyi görülmektedir (%78 vs %83). EORTC'nin yapmış olduğu bir meta-analizde 24 çalışma ve 4.863 hastanın sonuçları incelenmiştir⁷. Ortanca 2.5 yıllık izlem sonunda orta ve yüksek riskli hastalarda, CIS'da progresyon oranlarının sadece idame tedavisi alanlarda anlamlı olarak (%3 papiller tümörlerde, %4.4 CIS'da, $p=0.00004$) azaldığı saptanmıştır. Bohle ve ark.ları tarafından yapılan, 9 klinik çalışma ve 1277 hastayı içeren bir meta-analizde ise en azından 1 yıl BCG idame tedavisi alanlarda 6 hafta BCG veya MMC'e göre progresyonda anlamlı ölçüde azalma ($p=0.02$) olduğu bildirilmiştir⁸. Tüm bu sonuçlar incelendiğinde bu hastada olduğu gibi yüksek riskli mesane kanserlerinde progresyon oranlarını azaltan tek tedavi yöntemi olarak karşımıza 1 yıldan az olmamak kaydıyla 3 yıla kadar süren BCG idame tedavisi çıkmaktadır. Ancak akılda tutulması gereken başka bir konuda T1G3 tümörlerin bir kısmında gerçekte erken sistektominin gereksinimi olduğudur. BCG yanısızlığında, çok sayıda tümör varlığında, yüksek nüks hızında, solid tümörlerde ve beraberinde karsinoma in-situ varlığında bu seçenek ön plana çıkmaktadır.

Hastaya intravezikal BCG ve idame tedavisi başlanıyor. 3, 6, ve 9. ay sistoskopileri tümör negatif, 12. ay sistoskopisinde mesane boynunda 2 cm tümör ve patolojisi pT1 G2 olarak geliyor. Kas dokusu var, tümör yok, CIS yok.

Soru 5. Bu aşamada tedavi ne olmalıdır?

Dr. Levent TÜRKERİ: Yüksek dereceli T1 mesane kanserlerinde TUR ve intravezikal BCG tedavisi sonrası nüks oranı literatüre göre %23-74 arasında değişmektedir^{9,10}.

Amerikan Üroloji Birliği (AUA)'nin Mesane Kanseri Klinik Kılavuzlar paneli tarafından 30'dan fazla randomize kontrollü çalışmanın sonuçları üzerinde yapılan bir araştırmada TUR'dan sonra uygulanan BCG tedavisinin nüks oranlarını TUR'a göre %30 kadar azalttığı bildirilmiştir¹¹.

İlk BCG tedavisinden sonra nüks gösteren hastaların %36-50'sinin ikinci bir BCG tedavisinden fayda göreceğini belirten araştırmalar mevcuttur^{12,13}.

Soloway ve ark tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada T1G3 tümörlerde BCG tedavisi sonrası nüks oranı %85 olarak saptanmış ve bunların %58'i ilk 12 ay içinde gerçekleşmiştir¹⁴. Bu olguların %11'inde kas dokusuna invazyon gösteren tümör, %73'ünde T1G3 tümör saptanmıştır. İkinci bir defa uygulanan 6 haftalık BCG tedavisinden sonra hastaların %38'inde tümör nüksü izlenmiş ve bunların %13'ü kasa invaziv tümör olarak gelmiştir. Sonuç olarak konservatif tedavi sonrası hastaların yaklaşık %24'ünde T2 ve üstü tümörlere progresyon ortaya çıkmıştır. Sistektomi ile bu tümörlerde sağkalım bakımından bir olumsuzluk olmadığını öne süren çalışmalar olmakla beraber uzun süreli izlemde hastalığın seyrinin sanıldığı kadar iyi olmadığı anlaşılmaktadır. Yüksek riskli yüzeysel mesane kanserli hastalarda sistektomi sonuçlarını bildiren Amling ve ark. cerrahi spesimen patolojisinde tümör evresi pT1 gelen olgularda medyan yaşam süresini 12.2 yıl, kas dokusuna invazyon gösteren olgularda ise 5.7 yıl ($p=0.005$) olarak bildirmişlerdir¹⁵.

Bu çalışmada T1 tümörlü hastaların yaklaşık %6'sı lenf nodu pozitif olarak saptanmıştır.

İdame tedavisi sırasında ortaya çıkan nükslerin prognostik anlamı konusunda literatürde fazla veri olmamakla beraber, idame tedavisi sırasında 3 haftalık intravezikal BCG uygulamalarının immün yanıtı optimum düzeyde tuttuğu düşünüldüğünde, ortaya çıkan tümör nükslerinin özellikle T1 ve/veya G3 olanların prognostik açıdan yüksek risk taşıdığını düşünmek gerekir. Bu hastalarda, komorbiditelerin yokluğunda hastalara standart tedavi olarak sistektomi önerilmesi en uygun yaklaşımdır. BCG ve interferon kombinasyonu yada mitomisin-C veya Valrubicin gibi antineoplastik ilaçlar ile intravezikal tedaviler standart yaklaşım olmayıp, deneysel olarak kabul edilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- **Jakse G, Algaba F, Malmström P, Oosterlinck W:** A second-look TUR in transitional cell carcinoma: Why? Eur Urol. 45: 539-546, 2004.
- 2- **Brauers A, Buettner R, Jakse G:** Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: Is cystectomy often too early? J Urol. 165: 808-10, 2001.

- 3- **Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, et al:** Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: A long-term observational study. *J Urol.* 170: 433-437, 2003.
- 4- **Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C:** Guidelines on Bladder Cancer, European Association of Urology, 3-11, 2004.
- 5- **Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, et al:** Factors affecting recurrence and progression in superficial tumors. *Eur J Cancer.* 31: 1840-46, 1995.
- 6- **Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al:** Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 163:1124-1129, 2000.
- 7- **Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Lamm DL:** Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: A meta analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 168: 1964-1970, 2002.
- 8- **Bohle A, Bock PR:** Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: Formal meta-analysis of comparative studies on tumor progresyon. *Urology.* 63:682-686, 2004.
- 9- **Holmang S:** Follow-up of patients with noninvasive and superficially invasive bladder cancer. *Semin Urol Oncol.* 18: 273-279, 2000.
- 10- **Herr HW:** Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol.* 80: 762-765, 1997.
- 11- **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 Tis). American Urological Association. *J Urol.* 162: 1697-1701, 1999.
- 12- **Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, et al:** Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol.* 137: 220, 1987.
- 13- **Baniel J, Grauss D, Engelstein D, Sella A:** Intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology.* 52: 785-789, 1998.
- 14- **Soloway MS, Sofer M, Vaidya A:** Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 167: 1573-1583, 2002.
- 15- **Ameling CL, Thrasher JB, Frazier HA, et al:** Radical cystectomy for stage Ta Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 151: 31-35, 1994.