

pT1 Yüksek Dereceli Mesane Tümörlerinin Tedavisi ile İlgili Klinik Deneyimimiz

Our Clinical Experiences Related to Treatment of pT1 High Grade Bladder Tumors

Dr. Ferhat ATEŞ,^a
Dr. Hasan SOYDAN,^a
Dr. Cüneyt ADAYENER,^a
Dr. Temuçin ŞENKUL,^a
Dr. Ahmet Kenan KARADEMİR,^a
Dr. Kadir Vehbi BAYKAL^a

^aÜroloji Kliniği,
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 10.10.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 29.12.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ferhat ATEŞ
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
Üroloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
dferhatates@gmail.com

ÖZET Amaç: pT1 yüksek dereceli değişici epitel hücreli mesane kanserli hastalarımızda uyguladığımız tedavi yöntemlerini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimizde yüksek dereceli mesane tümörü tanılarıyla tedavi alan ve takip edilebilen hastaların kayıtları incelendi. Hastalar yalnızca transüretral rezeksiyon yapılanlar (GI), 6 hafta BCG alanlar (BCGx6) (GII) , 8 hafta mitomisin-C alanlar (MMCx8) (GIII) ve idame BCG tedavisi alanlar (GIV) olmak üzere 4 tedavi grubuna ayrıldı ve tümör odağı sayısı, tümör çapı, hasta yaşı, komorbiditeleri, nüks zamanı, progresyon zamanı, takip süreleri ve son durumları kaydedildi. Tedavi grupları bu parametreler açısından kıyaslandı. **Bulgular:** Yetmiş sekiz erkek ve 13 kadın, toplam 91 hastanın kayıtları incelendi. Yaş ortalaması 70 (24-80) yıl, tümör çapı 2.5 (0.5-6) cm, tümör odağı sayısı 3 (1-9), takip süresi 43 (6-108) ay idi. Olguların 38'inde pT1 Grade 2; 51'inde pT1 grade 3 ve 5'inde pT1 grade 3 tümör ve CIS vardı. Hastaların %38'inde düşük evre veya dereceli, %50'sinde aynı evre ve dereceli nüks ve %12'sinde progresyon görüldü. Grup I'den IV'e sırayla; tedavi gruplarındaki hasta sayıları 15, 38, 24, 13; nüks sayıları 10 (%67), 15 (%39.5), 8 (%32), 5 (%38.5); progresyon sayıları 3 (%20), 5 (%13.2), 1 (%4) ve 1 (%7.7); nüks zamanları 9, 15, 12 ve 9 ay; progresyon zamanları 106, 24, 48 ve 6 ay oldu. Definitif tedavi alanların sayısı sırayla 5, 4, 1 ve 1 oldu. **Sonuç:** İntravezikal tedaviler nüksü ve progresyonu azaltmaktadır. Nüks oranları açısından MMCx8 ile BCGx6 arasında önemli bir fark saptanmamıştır. Nüksü ve progresyonu geciktirme açısından BCG tedavileri MMC'den daha başarılıdır. BCG idame tedavisi nüksü ve progresyonu azaltma ve geciktirme konusunda en etkili yöntem olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: BCG; mesane içine ilaç verme; mitomisin; mesane tümörü

ABSTRACT Objective: We aimed to evaluate the treatment methods in our patients with pT1 high grade transitional cell cancer (TCCa) of bladder. **Material and Methods:** Charts of the patients in whom high grade bladder TCCa was diagnosed and treated at our department were reviewed. Four treatment groups were formed such that only transurethral resection (GI), BCG for 6 weeks (BCGx6,GII), Mitomycin-C for 8 weeks (MMCx8, GIII) and maintenance BCG (GIV). Number of tumor foci, tumor size, patient age, comorbidities, recurrence time, time to progression, follow-up period and final status were recorded. **Results:** Charts of 78 men and 13 women, totaling 91 patients, were reviewed. Mean age, tumor size, number of tumor foci, and followup were 70 (24-80) years, 2.5 (0.5-6.0) cm, 3 (1-9), and 43 (6-108) months, respectively. Number of patients with pT1 grade 2, pT1 grade 3 and pT1 grade 3 plus carcinoma in-situ was 38, 51 and 5 respectively. Low grade or stage recurrence was seen in 38%, same grade or stage in 50% and progression was detected in 12% of patients. From group I to IV respectively; number of patients were 15, 38, 24, 13; number of recurrences was 10 (67%), 15 (39.5%), 8 (32%), 5 (38.5%); time to progression was 3 (20%), 5 (13.2%), 1 (4%), 1 (7.7%) month; time to recurrence was 9, 15, 12, 9 months; time to progression was 106, 24, 48, 6 months. Number of patients who underwent definitive treatments was 5, 4, 1 and 1 in groups I to IV respectively. **Conclusion:** Intravesical treatments reduce the recurrence and progression rates. MMCx8 and BCGx6 groups were similar in terms of recurrence rates, while time to recurrence and progression was longer in BCG groups than in MMC groups. BCG maintenance treatment was the most effective method in both reducing recurrence and progression rates and prolonging the time to recurrence and progression.

Key Words: BCG; administration, intravesical; mitomycin; urinary bladder neoplasms

Mesane transizyonel hücreli kanseri (TCCa) tanısı konulan hastaların ortalama %75-85'inde hastalık mukoza [Ta, karsinoma in situ (CIS)] veya submukoza (T1) ile sınırlıdır.¹ Kasa invazive olmayan bu tümörlerin tanı anında %70'i Ta, %20'si T1 ve %10'u CIS şeklinde görülmektedir.²

Düşük dereceli Ta tümörlerde 3 yıllık takiplerde nüks %50-70 ve progresyon %5 oranında gözlenirken, yüksek dereceli T1 tümörlerde ise aynı takip süresinde bu oranlar sırasıyla %80 ve %50 civarındadır. Tümörün davranış biçimini daha çok evresi değil derecesi belirlemektedir. Çünkü yüksek dereceli Ta veya T1 tümörler benzer sıklıkta progresyon göstermektedir.³ Tümörün prognozunu belirleyen en önemli kriterler ise tümör sayısı, tümör boyutu, nüks hızı, T kategorisi, CIS varlığı ve tümör derecesi şeklinde sıralanmaktadır.¹

Yüzeysel mesane tümörlerinin %20'sini yüksek dereceli T1 tümörler oluşturmaktadır. T1 tümörlerin de büyük bir çoğunluğunu oluşturan (%80) yüksek dereceli tedavi ve takiplerinde tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Yüksek derece T1 mesane tümörlerinde hastalığa bağlı ölüm oranlarının düşük derecelilerden yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu nedenle yüksek dereceli T1 mesane tümörlerinin tedavi sonrası nasıl takip edilmesi gerektiği çok iyi bilinmelidir. Bunun ortaya konması için kliniğimizde T1 yüksek dereceli mesane tümörü tanısıyla takip ettiğimiz hastaların sonuçlarını inceledik. Tedavi protokollerinin nüks ve progresyona olan etkilerini kıyasladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde 1999-2009 yılları arasında mesane tümörü tanısıyla transüretal rezeksiyon (TUR-MT) uygulanan hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Bunlardan 1998 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)/Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) sınıflamasına göre⁴ patolojik Evre T1 (pT1) derece 2, pT1 derece 3 ve CIS; DSÖ 2004 sınıflamasına göre⁵ pT1 yüksek dereceli mesane tümörü tanılarıyla tedavi alan ve 6 aydan daha fazla takip edilebilen hastalar çalışmaya dâhil edildi. Patolojik

Ta evresindeki tümörler yüksek dereceli de olsalar değerlendirilmeye alınmadı.

TUR-MT esnasında mesane perforasyonu veya şüphesi olmadıkça tüm hastalara ameliyat sonrası erken dönemde (ilk 6 saatte) intravezikal kemoterapi (KT) uygulaması yapıldı. İntravezikal KT 50 mg epirubisin veya 40 mg mitomisin-C şeklinde gerçekleştirildi. pT1-yüksek dereceli tüm tümörlere standart olarak 4-6 hafta sonra tekrar TUR uygulandı.

Tümör çapı, sayısı, tümörün derecesi ve evresine göre TUR-MT'ye ilave intravezikal tedaviler uygulandı. Patolojik değerlendirme 2005 yılı öncesinde 1998 DSÖ/ISUP sınıflamasına göre, 2005 yılı ve sonrasında ise 2004 DSÖ sınıflamasına göre yapıldı. İlk grupta pT1 ve derece 3 ile CIS olanlara intravezikal BCG uygulaması yapıldı. BCG uygulaması hastanın yaşına, eşlik eden başka hastalıklarının varlığına, hastalığın nüks veya progresyon göstermesine, tedaviyi tolere edebilmesine göre 6 hafta-3 yıl arasında uygulandı. BCG tedavisini tolere edemeyen hastalara BCG tedavisi kesilerek 8 hafta süreyle haftada bir kez 40 mg intravezikal mitomisin-C uygulaması yapıldı. Bu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tek, 3 cm'den küçük, papiller, pT1 derece 2 tümörü olan, birlikte CIS olmayan, 1-1.5 ay sonra yapılan re-TUR ile artık tümör saptanmayan orta risk grubundaki hastalara yalnız TUR-MT ile takip veya intravezikal mitomisin-C tedavisi uygulandı. Bunlardan bir kısmında allerjik reaksiyon veya birlikte olan başka hastalıkları nedeni ile tedaviye devam edilemeyip, hiçbir intravezikal tedavi uygulanmaksızın sadece sistoskopi ile düzenli takip uygulandı.

Mevcut tedavisi sırasında kısa sürede aynı dereceli veya ilk halinden daha yüksek evre veya dereceli nüks görülen veya kasa invaze hale gelen hastalarda definitif tedaviye geçildi.

Hastalar primer tümörün sayısı, çapı, evresi, derecesi, hasta yaşı ve komorbiditelerinin durumuna göre; yalnızca TUR yapılanlar, 6 hafta boyunca haftalık BCG tedavisi (BCGx6) alanlar, 8 hafta boyunca haftalık mitomisin-C alanlar

(MMCx8) ve idame BCG tedavisi alanlar olarak gruplandırıldı. Tedavisi değiştirilmek zorunda kalanlar çalışma dışı bırakıldı ve tüm hastalar primer tümörleri nedeni ile ilgili tedavi grubunda yer aldılar. Tedavi grupları nüks zamanı, progresyon zamanı, takip süreleri ve son tedavi aşamaları açısından kıyaslandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Genel olarak grupları birbiriyle kıyaslamakta ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasındaki farkı hangi grubun veya grupların oluşturduğuna bakmak için ayrı ayrı ki-kare testi yapıldı. Uygulanan tedavinin nükse veya progresyona etkisi olup olmadığı lineer regresyon analizi ile incelendi.

BULGULAR

Toplam 91 hastanın kayıtları incelendi. Bu hastaların 78'i erkek ve 13'ü kadındı. Hastaların yaş ortalaması 70 yıl (24-80 yıl), ortalama tümör çapı 2.5 cm (0.5-6 cm), ortalama tümör sayısı 3 (1-9) idi. Ortalama takip süresi 43 ay (4-108 ay) olarak hesaplandı. Olguların 38'inde pT1 derece 2; 51'inde pT1 derece 3 mesane tümörü tespit edilirken, 5'inde pT1 derece 3 mesane tümörü ile CIS birlikteliği gözlemlendi. Tedavi gruplarındaki hasta sayıları, nüks ve progresyon görülen hasta sayıları ve oranları, ortalama nüks ve progresyon zamanları ile definitif tedaviye geçilenlerin sayıları Tablo 1'de görülmektedir. Takipleri boyunca hastaların %38'inde düşük evre/dereceli, %50'sinde aynı evre/dereceli nüks ve

%12'sinde progresyon görüldü. İkisi başka nedenlerden olmak üzere toplam 3 hasta takip süresi içinde kaybedildi.

Nüks oranları açısından MMCx8 ile BCGx6 arasında (%46.2'ye %52.6) önemli bir fark görülmedi. Yalnız TUR-MT grubunda en fazla nüks oranı (%86.7) görülürken, en az nüks BCG idame grubunda (%36) görüldü. En fazla progresyon yalnız TUR-MT grubunda (%20) görülürken, en az progresyon oranı BCG idame grubunda (%4) görüldü. Progresyondan koruma açısından MMCx8 grubu ile BCGx6 grubu birbirine yakın (%7.7'ye %13.2) sonuçlar verirken, MMCx8 grubunun hafifçe daha başarılı olduğu görüldü.

Yapılan istatistiksel değerlendirmede ise; Lineer regresyon analizinde uygulanan tedavinin sonucu etkilediği bulundu ($p= 0.012$). Tedavi grupları arasında ikili kıyaslamalar yapıldığında, ki-kare testinde nüks açısından yalnız TUR yapılan grup diğer tüm gruplara göre daha başarısız bulundu ($p< 0.05$). İntravezikal tedavilerin nüksü azalttığı bulundu. Buna karşın BCGx6 ile MMCx8, BCGx6 ile BCG idame ve MMCx8 ile BCG idame grupları arasında nüks açısından fark saptanmadı ($p> 0.05$).

Progresyona olan etkileri bakımından gruplar arasında ikili kıyaslamalar yapıldığında, ki-kare testinde hiçbir grup için anlamlı fark ortaya çıkmadı. Ancak progresyon görülen hasta sayılarının her bir grupta 5 ve daha az olduğu dikkate alınmalıdır. Te-

TABLO 1: Tedavi gruplarındaki hasta sayıları, nüks ve progresyon sayıları ile bunların zamanları ve definitif tedaviye geçen hasta sayıları.

Tedavi*	Hasta sayısı	Nüks sayısı n (%)	Progresyon		Definitif tedavi (RSP/RT)
			sayısı n (%)	Nüks zamanı (ay)	
TUR-MT	15	13 (86.7)	3 (20)	9 (3-106)	5 (3/2)
BCGX6	38	20 (52.6)	5 (13.2)	15 (3-45)	4 (4/0)
BCG idame	25	9 (36)	1 (4)	12 (3-43)	1 (1/0)
MMCX8	13	6 (46.2)	1 (7.7)	9 (3-108)	1 (1/0)
Toplam	91	48 (52.7)	10 (11)	12 (3-108)	11 (9/2)

*TUR-MT: Transüretral rezeksiyon-mesane tümörü; BCGx6: 6 haftalık Bacillus Calmette-Guerine tedavisi; MMCx8: 8 haftalık mitomisin-C tedavisi; RSP: Radikal Sisto Prostatektomi; RT: Radyoterapi.

TABLO 2: Tedavi grupları arasında nüks ve progresyona olan etkileri bakımından karşılaştırma sonuçları.

Nüks progresyon	BCGx6	MMCx8	BCG idame
TUR-MT	0.023*	0.022*	0.002*
	0.531	0.353	0.102
BCGx6	-	0.687	0.195
		0.598	0.226
MMCx8			0.544
			0.629

*ki-kare testinde gruplar arasındaki fark anlamlı.

davi gruplarının, nüks ve progresyon açısından karşılaştırma sonuçları Tablo 2'de görülmektedir.

Nüks zamanlarına bakıldığında, TUR-MT ile MMCx8 grubu birbirine benzer sonuç verirken (ortalama 9 ay), BCGx6 ve BCG idame gruplarında nüks kadar geçen süre daha uzun (15 ve 12 ay) olarak saptandı. Progresyona kadar geçen süreye bakıldığında BCG idame tedavisi ile BCGx6 tedavisine göre 2 kat daha uzun süre progresyondan korunulduğu (24 aya karşın 48 ay) belirlendi. Yalnız TUR-MT grubunda 107. ayda progresyon gösteren hasta hariç tutulursa TUR-MT ile MMCx8 gruplarında progresyona kadar geçen sürelerin çok daha kısa olduğu (8 ve 6 ay) görüldü.

Ortalamalara bakıldığında MMCx8 tedavisinin, nüks ve progresyona kadar geçen süreyi BCG tedavileri kadar uzatmadığı, progresyona kadar geçen süreyi en fazla uzatan tedavinin idame BCG tedavisi olduğu görüldü. Tümör progresyonundan korunmada etkili tedavi BCG idame tedavisi olurken, BCGx6 tedavisinin progresyondan korunmada MMCx8 ile benzer etkinlikte olduğu görüldü. BCG idame tedavisinin nüksü azaltmada ve progresyonu önlemede etkili yöntem olduğu bulundu.

TARTIŞMA

Mesane kanseri (TCCa) üriner sistemin en sık görülen tümörüdür. Mesane kanserli hastaların yaklaşık %75-80'inde hastalık mukozaya (evre Ta, CIS)

veya submukozaya sınırlıdır (evre T1).⁶ Bu lezyonların ilk TUR'undan sonra nüks tümör görülme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir.^{7,8} T1 tümörler için rezeksiyon sonrası %33-53 arasında nüks gözlenmektedir.⁸⁻¹⁴ Bizim serimizde ise 38 (%41.8) olguda nüks ve 10 (%11) olguda progresyon görülmüştür.

Bu yüzeysel tümörler yüksek oranda nüks ederler ve düşük oranda da olsa kasa invaze hale gelebilirler.⁷ Bu yüzden tüm hastalarda ilave tedavilere ihtiyaç duyulabilir.

Yedi randomize çalışmanın meta-analizinde (1.476 hasta, ortalama 3.4 yıl takip) TUR sonrası tek doz intravezikal KT ile nüks oranının %12 azaldığı gösterilmiştir. Bu fayda hem tekil hem de çoklu tümörlerde gösterilmiştir.¹⁵ İntravezikal kemoterapi amacıyla kullanılan mitomisin C, epirubisin ve doksorubisinin hepsi için de faydalı etki gösterilmiştir ve bunların birbirine üstünlüğü yoktur.¹⁵ Bizim serimizde tüm hastalara TUR sonrası ilk 6 saatte tek doz intravezikal KT olarak epirubisin veya mitomisin-C uygulanmıştır.

Kasa invaze olmayan mesane kanserli tüm hastalarda TUR sonrası tek doz erken dönem intravezikal KT verilmesi önerilmektedir. Ekstravazasyon olduğunda ise ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir.¹⁶ Bu yüzden şüpheli de olsa gerek intraperitoneal gerekse de ekstraperitoneal alana mesane perforasyonu olanlara, yaygın rezeksiyon yapılanlara bu uygulama yapılmamalıdır. Biz de bu durumdaki hastalara bu uygulamayı yapmadık.

İntravezikal tedavinin tipi hastanın risk grubuna göre belirlenmelidir. Avrupa Üroloji Kılavuzlarında birden çok odakta, çapı 3 cm'den büyük, T1 evresinde, 2 veya 3. dereceli, birlikte CIS olan, nüks etmiş tümörler orta-yüksek risk grubunda yer almaktadır. Bu grup hastalar için erken tek doz KT sonrası KT ile devam etmek veya en az 1 yıl olmak üzere idame BCG tedavisi yapmak, A derecesinde önerilmektedir. KT'nin ideal şeması ve süresi belli değildir, fakat 6-12 ay verilmesi önerilmektedir.⁶ Bizim serimizde de çoğunlukla orta risk grubunda olan veya yüksek risk grubunda olup intravezikal BCG tedavisini yan etki veya kardiyak ve metabo-

lik komorbiditeler nedeni ile riskli bulduğumuz hastalarımıza intravezikal 8 hafta mitomisin-C uyguladık.

Hasta tümör progresyonu açısından yüksek riskli ise erken KT instilasyonundan sonra en az 1 yıllık intravezikal BCG endikedir.⁶ Biz de serimizde yüksek riskli ve tedaviye uyumlu hastalara uzun süreli intravezikal BCG uygulaması yaptık.

Intravezikal BCG idame tedavisinin yüksek dereceli yüzeysel mesane tümörlerinde nüksü azaltmada ve progresyonu önlemede en etkili yöntem olduğunu Gontero ve ark. yaptıkları geniş kapsamlı derlemede belirtmişlerdir. Ancak yüksek toksisitesinden dolayı BCG dozunda idame tedavi alan vakalarda azaltma yapılmasının uygun bir seçenek olacağını ifade etmişlerdir.¹⁷ Bizim serimizde doz azaltılarak tedavi verilmiş hastamız yoktur. Bunun yerine 8 haftalık tedaviyi takiben 1 yıl boyunca aylık idameli mitomisin-C tedavisi yapılmıştır, ancak bu hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Yüzeysel mesane tümürlü 337 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, transüretal rezeksiyon (TUR) sonrası mitomisin-C veya BCG tedavisi alan hastalar, yalnızca TUR uygulanan hastalar ile karşılaştırılmıştır.¹⁸ Mitomisin-C tedavisi ilk yıl 2 haftada bir, ikinci yıl ise ayda bir şeklinde uygulanmıştır. BCG ise 6 kez haftada bir verildikten sonra, 4 ay boyunca da ayda bir şeklinde uygulanmıştır. Ortalama 20 ay izlenen, ilave kemoterapi veya immünoterapi alan hastalarda, göreceli nüks oranlarının sadece TUR yapılan hastalara göre belirgin olarak azaldığı tespit edilmiştir. Ancak BCG ve mitomisin tedavileri kıyaslandığında görece nüks riskini azaltmada belirgin bir farkları olmadığı gözlenmiştir. Bunun yanında seçilen 3 farklı tedavi metodunda progresyonu azaltmada istatistiksel anlamlı farklılık ($p=0.207$) olmadığı bildirilmiştir.¹⁸ Çalışmamızda bu çalışmaya göre daha uzun süre (2 kat) hastaları takip etmemize rağmen paralel sonuçlar elde ettik. Ancak 8 haftalık intravezikal mitomisin-C tedavisinin 6 haftalık intravezikal BCG uygulamasına oranla progresyonu önleme açısından daha başarılı olduğunu düşündüren sonuçlara ulaştık. Bu durum tedavi uygulanan hastaların nüks veya progresyon açısından farklı

risk gruplarında bulunması ve toplam hasta sayısının azlığı nedeniyle yapılan kıyaslanmanın yanıltıcı olabileceği şeklinde izah edilebilir.

Bilindiği gibi patolojik Evre 1 mesane tümörlerinde nüks ve progresyona mikro evreleme ve CIS varlığının da etkisinin mevcut olduğunu gösteren son zamanlarda yayımlanmış birçok çalışma vardır.¹⁹⁻²⁴ Çalışmaya alınan tüm hastalara mikro evreleme yapılmamış olduğundan hastaları buna göre sınıflandıramadık. Ancak bundan sonraki çalışmaların lamina propria'yı içine alan mikro evrelemeye göre yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Beraberinde CIS bulunan hastaların da ayrı olarak değerlendirilmesi gerekirken bizim çalışmamızda sadece 5 hastada CIS varlığı mevcut olduğu için ayrıca istatistiksel değerlendirmeye almadık.

Nüks eden mesane kanserlerinde verilen tedavilerin kıyaslandığı bir çalışmada CIS varlığı olmayan 89 nüks TaT1 tümürlü hasta incelenmiştir.²⁵ Tedavi protokolleri; hem BCG hem de mitomisin-C için 5 haftalık instilasyonu takiben, ayda bir, 2 yıl boyunca uygulanmıştır. Mitomisin-C verilen grupta %80, BCG grubunda ise %59.1 oranında nüks görüldüğü bildirilmiştir ($p=0.005$). Progresyon ve kanser spesifik ölümler açısından iki grup kıyaslanmış, BCG grubunda yer alan 4 hastaya karşın mitomisin grubunda 10 hasta görüldüğü saptanmıştır. Ancak toplam ölüm oranlarına göre tedavi grupları kıyaslandığında farklılık olmadığı görülmüştür.²⁵ Biz çalışmamızda gerek nüks gerekse progresyon oranlarını tüm gruplarda bu çalışmadan daha düşük oranlarda saptadık. Bunun nedeni çalışma grubundaki hastaları nüks mesane tümürlü hastalardan seçmiş olmalarına bağlayabiliriz. Bununla beraber, biz de benzer olarak 8 haftalık intravezikal mitomisin-C uygulaması yaptığımız hastalarda (%38.5) nüksü, idame intravezikal BCG uyguladığımız hastalara (%32) göre biraz daha yüksek, ancak 6 haftalık intravezikal BCG uyguladığımız hastalara (%39.5) göre benzer oranlarda saptadık.

Başka bir çalışmada ise orta-yüksek riskli (nüks ve/veya çok odaklı pTaG1, pTaG2-3, pT1G1-3) mesane kanserli 495 hasta, 6 haftalık BCG, 6

haftalık 20 mg mitomisin-C ve 6 haftalık 20 mg tedaviyi takiben 3 yıl boyunca ayda bir idame 20 mg mitomisin-C verilen 3 farklı grup karşılaştırılmıştır.²⁶ Çalışmanın diğer kolunda ise düşük riskli (yani tanı almış pTaG1) 132 hasta, 6 hafta mitomisin-C tedavisi alanlar ve hiç tedavi verilmeyenler şeklinde iki grup halinde incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, orta-yüksek riskli grupta 3 yıllık nüks görülme oranları BCG alanlarda ortalama %65.5, kısa süreli mitomisin-C grubunda %68.6 ve 3 yıl boyunca idame alan grupta ise %86.1 olarak bulunmuştur. Düşük riskli grupta tedavi alanlarda bu oran %74, hiç tedavi verilmeyenlerde ise %63 şeklinde hesaplanmıştır. Tedavi grupları arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.²⁶ Bizim çalışmamızda intravezikal 6 haftalık BCG (%60.5), 8 haftalık 40 mg mitomisin-C (%61.5) tedavisi alanlar arasında nüks görülme oranları Isbarn ve ark.nın yaptığı çalışma ile paralellik göstermekle beraber, idame BCG tedavisi uygulananlarda (%68), ilgili çalışmada idame BCG tedavisi alanlardan (%86.1) daha düşük nüks-süzlük oranı saptadık. Bu durum bizim hasta grubumuzun risk oranlarının diğer çalışmaya göre daha yüksek olması ile açıklanabilir.

Dokuz farklı çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği 2009 yılında yapılan bir meta-analizde, 2.820 hastanın (%71 primer, %54 Ta, %43 T1, %25 G1, %58 G2, %16 G3 ve %7 daha önce intravezikal KT) sonuçları incelenmiştir. Ortalama takip süresi 4.4 yıl olan hastaların %43'ünde nüks gözlenmiştir. Ortalama nüks sürelerinin BCG ve mitomisin-C alanlarda farklılık göstermediği bulunmuştur. BCG alan hastalarda %32 nüks riskinde azalma tespit edilmiştir ($p < 0.0001$). Nüks profilaksisinde BCG'nin mitomisin-C'ye üstün olduğu gösterilirken, progresyon, ortalama yaşam süresi ve kansere özgü yaşam süreleri açısından fark olmadığı bildirilmiştir.²⁷ Yaptığımız çalışmanın sonuçları bu meta-analizde elde edilen sonuçlar ile benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda ortalama takip süresi 3.5 yıl olup, toplamda hastaların %41.8'inde nüks gözlenmiştir. Nüks profilaksisinde 8 haftalık mitomisin-C te-

davisinin 6 haftalık BCG tedavisi ile benzer, ancak idame BCG tedavisinden kötü olduğu belirlenmiştir.

pT1 derece 3 mesane tümörlerine 6 haftalık BCG tedavisinin 18 hasta üzerindeki sonuçlarını inceleyen çalışmada, ortalama 11.3 (3-30) ay takip süresi içinde 5 (%28) hastada ortalama 9.5 (3-15) ay içinde nüks saptandığı, nüks olanlara yeniden 6 hafta BCG uygulandığı, hiçbirinde progresyon görülmediği bildirilmiştir.²⁸ Bizim takip süremiz bu çalışmanın yaklaşık dört katı olduğundan nüks oranımız daha fazladır ve progresyon gösteren hastalarımız da olmuştur. Benzer şekilde pT1 derece 3 mesane tümörlü 13 hasta üzerinde, 6 haftalık BCG sonrası aylık BCG uygulaması sonrası takip sonuçlarının yayınlandığı başka bir çalışmada ise 5 (%31.2) hastada nüks görülürken, bunların 3 (%18.7)'ünde progresyon saptanmıştır.²⁹ Bizim serimizde ise 91 olgudan 48 (%52.7)'inde nüks görülürken, bunların 10 (%11)'u progresyon şeklinde olmuştur. Nüks oranlarımızın daha fazla, ancak progresyon oranlarımızın daha az olmasını progresyona etkisi bilinen uzun süreli idame BCG tedavisinin daha yaygın olarak kullanılmış olmasına bağlayabiliriz.

Her ne kadar T1 tümörlerin pT1a ve pT1b olarak ayrılmasının prognostik önemi olabileceği düşünülse de,³⁰ gerek patolojik olarak ayırım yapılmasının zorluğu gerekse de serimizde olgu sayılarının kıyaslama yapabilmek için yetersiz olmasından dolayı bu konuda yorum yapamıyoruz, çalışmamızın eksik taraflarından biridir.

SONUÇ

Patolojik Evre 1 yüksek dereceli mesane tümörleri için intravezikal tedavi uygulaması yapılmasının, ilave tedavi yapılmayanlara göre nüks ve progresyon oranlarını azalttıkları uzun süreli takibi olan bir hasta grubunda bir kez daha gösterilmiştir. Nüks oranları açısından idamesiz mitomisin C uygulaması ile BCG uygulaması arasında önemli bir fark görülmemiş olmakla birlikte, nükse ve progresyona kadar geçen süreye etki açısından BCG tedavileri daha başarılı bulunmuştur. Ancak risk

gruplarının farklı olması nedeni ile bu konuda kesin yorum yapabilmek mümkün olmamıştır. Progrediyondan korunma açısından en etkili intravezikal tedavi BCG idame tedavisi olarak belirlenmiştir.

Serimizde patolojik Evre 1 yüksek dereceli mesane tümörleri için BCG idame tedavisi nüksü azaltmada ve progresyonu önlemede en etkili yöntem olarak ortaya çıkmıştır.

KAYNAKLAR

- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008;54(2):303-314.
- Ro JY, Staerckel GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992;19(3):435-53.
- Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol* 2000; 163(1): 60-1.
- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasm of the urinary bladder. *Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol* 1998; 22(12): 1435-48.
- Sauter G, Algaba F, Amin MB, et al. Non-invasive urothelial tumors. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon: IARC Press; 2004. p.110-23.
- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J. Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive) Bladder Cancer. *European Association of Urology Guidelines* 2009. p. 3.
- Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden A, Oosterlinck W, Witjes JA, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002;41(5):523-31.
- Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saighi D, Debré B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003;43(3):241-5.
- Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004;45(5):539-46.
- Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001;165(3): 808-10.
- Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, Gallé G, Habermann H, Trummer H, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002;59(2):220-3.
- Grimm M-O, Steinhoff Ch, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vögeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003;170(2 Pt 1):433-7.
- Divrik RT, Yıldırım Ü, Zorlu F, Özgen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006;175(5):1641-4.
- Jahson S, Wiklund F, Duchek M, Mestad O, Rintala E, Hellsten S, et al. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(3):206-10.
- Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2186-90.
- Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol* 2004;46(3):336-8.
- Gontero P, Böhle A, Malmstrom PU, O'Donnell MA, Oderda M, Sylvester R, et al. The role of Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57(3):410-29.
- Krege S, Giani G, Meyer R, Otto T, Rübber H. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus Mitomycin C versus transurethral resection plus Bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 1996;156(3): 962-6.
- Irani J. [Management of Ta, T1, and in situ bladder carcinoma: what is new?] *Prog Urol* 2008;18(Suppl 5):94-8.
- Queipo-Zaragoza JA, Ruiz-Cerda JL, Vera-Donoso CD, Vera-Sempere F, Budia-Alba A, Jimenez-Cruz JF. Prognostic value of p53, Ki-67, microstaging and microvessel density in pT1G3 bladder tumors: creation of risk groups for progression. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41(4):283-9.
- Cottrell L, Nairn ER, Hair M. Consistency of microstaging pT1 bladder transitional cell carcinoma. *J Clin Pathol* 2007;60(6):735-6.
- Orsola A, Trias I, Raventós CX, Español I, Cecchini L, Búcar S, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol* 2005;48(2):231-8.
- Droller MJ. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. Does it really differentiate two populations with different prognoses? (pT1 subcategory). *J Urol* 2003;170(2 Pt 1):674.
- Sözen S, Akbal C, Sökmensüer C, Ekici S, Ozen H. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. Does it really differentiate two populations with different prognoses? (pT1 subcategory). *Urol Int* 2002;69(3):200-6.
- Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E; Finnbladder Group. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009;56(2):260-5.
- Isbarn H, Budäus L, Pichlmeier U, Conrad S, Huland H, Friedrich MG. Comparison of the effectiveness between long-term instillation of mitomycin C and short-term prophylaxis with MMC or bacille Calmette-Guérin. Study of patients with non-muscle-invasive urothelial cancer of the urinary bladder. *Urologe A* 2008;47(5):608-15.

27. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009;56(2):247-56.
28. Köksal İT, Özcan F, Uluocak N, Orhan İ, Kılıçaslan I, Tunç M. [The efficacy of intravezikal BCG (Bacillus Calmette –Guerine) treatment in the high risk superficial bladder tumor (Grade 3 pT1)]. *Türk Üroloji Dergisi* 2000;26(2):162-5.
29. Şenkuş T, Karademir K, Adayener C, Akyol İ, Baykal K, Erden D. [What should be the management of pT1 grade 3 transitional cell carcinoma? (Our experience in 16 patients)]. *Türk Üroloji Dergisi* 2000;26(2):159-61.
30. Erdemir F, Parlaktaş BS, Tunç M, Çeltik M, Kandıralı E, Özcan F. [The evaluation of recurrence and progression in high-grade stage pT1a-pT1b urothelial bladder tumors] *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25(1):29-35.