

Bölüm 10

KAS İNVAZE OLMAYAN MESANE TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ PLANLAMASI

Hasan TURGUT¹

GİRİŞ

Mesane kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde 7. kadınlarda ise 17. sıradadır. Mesane kanserlerinde genetik yatkınlık, sigara, mesleki karsinojen maruziyeti, kronik enfeksiyonlar, bazı analjezik ve gıdalar, mesanede taş ya da yabancı cisim varlığı, pelvik bölgede radyasyon, sitotoksik etkili kemoterapötik ajanlar etiyo-lojik faktörler arasında sayılabilir. Risk gruplarını oluşturan işçiler şu endüstri-lerde çalışmaktadır: boyama, demir ve alüminyum işçiliği, endüstriyel boyama, gaz ve katran üretimi. Sigara içimi mesane kanserleri için en büyük risk faktörü olup mesane kanseri gelişme riskini üç kat artırır ve mortalite oranlarını yüksel-tir, vakaların yaklaşık %50'sinde sigara öyküsü mevcuttur. (Burger&ark, 2013), (Chavan &ark, 2014), (Freddman&ark, 2011), (Van osch&ark, 2016). Mesane kanserlerinin %90'mın histolojik tipi değişici (transizyonel) hücreli kanserdir.

TANI VE EVRELEME

Mesane tümörü erken tanısı ile tedavi sonrası nüks ve ilerleme takibinde kula-nılan altın standart sistoskopidir. Mikroskopik veya makroskopik hematürisi olan hastada idrar analizi ve ultrasonografide belli başlı bir patoloji gözlenmiyorsa mutlaka sistoskopi önerilmektedir. Sistoskopi ile birlikte alınan idrar sitolojisi de sistoskopinin duyarlılığını artırmaktadır. Ancak sitolojinin düşük dereceli tümör-lerde duyarlılığının düşük olması ve sitopatoloğa bağımlı olması gibi nedenler efektif kullanımı sınırlamaktadır.

Mesane tümörü evreleme sisteminde diğer birçok kanserde olduğu gibi Tümör, Nod ve Metastaz (T, N, M) sisteminden faydalanılır. Uluslararası Kanser Birliği(UICC) tarafından 2009 yılında onay alan TNM sınıflandırması 2016 yı-lında update edildi; ancak mesane kanserleri sınıflandırmasında herhangi bir de-ğişiklik yapılmadı (Tablo 1).

¹ Uzman Dr.Hasan TURGUT, Medikalpark Karadeniz Hastanesi, Üroloji Böl.
drhasanturgut@hotmail.com

logy Group (SWOG) tarafından yapılan SWOG 8507 çalışmasıdır. Bu çalışmada 192 indüksiyon ve 192 idame olmak üzere 384 hasta randomize edilmiş, idame şeması olarak indüksiyon başlangıcından itibaren 3.ve 6. Aylarda ve sonrasında 3 yıl boyunca her 6 ayda üç hafta, haftada bir instilasyon uygulanmıştır.İlk kez karşılaşılan bir antijene (indüksiyon) karşı immün cevap 6 haftada tepe noktasına ulaşırken, aynı antijen ile sonraki karşılaşmalarda (idame) maksimal cevabın 3 haftada izlendiğini ve 4,5-6 haftalarda uyarı sürerse baskılandığını, bu nedenle idame dozların 3 hafta verilmesi gerektiğini ve oluşan immün reaksiyonun 6 ay sonunda minimize olduğunu ve yine bu nedenle dozların arasının 6 ay olması gerektiğini savunmuşlardır. Sonuç olarak da idame BCG tedavisi ile rekürrensiz ve progresyonsuz sağkalım oranlarında artma olduğu bildirilmiştir.(Lamm DL&ark 2000).

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında düşük risk grubu hastalarda BCG tedavisine gerek olmadığı, yüksek risk grubu hastalarda 3 yıl tam doz idame BCG tedavisinin gerekli olduğu, orta risk grubu hastalarda ise 1 yıl tam doz idame BCG tedavisinin rekürrensi önlemede kemoterapiden daha etkin olduğu ancak tedavi şeklinin hasta bazlı, etkinlik yan etki oranı gözönünde bulundurularak seçilmesi gerektiği tavsiye edilmektedir. İntravezikal BCG kadın ve erkeklerde eşit etkinliğe sahip iken yaşlı hastalarda da güvenle kullanılabilir.

Kas İnvaze Olmayan Mesane Tümörü için Sistektomi Seçeneği

Yüksek risk grubunda olan hastalar için erken sistektomi düşünülebilir. EO-RTC skorlama sistemlerine göre bu hastaların multiple rekürren yüksek dereceli tümörleri, yüksek dereceli T1 tümörleri, eşlik eden CIS ile birlikte yüksek dereceli tümörleri mevcuttur. BCG başarısızlığında sistektomi düşünülmelidir. Bu hastaları da sistektomiye ertelemek, kanser spesifik sağkalımı azaltabilir.

KAYNAKLAR

- Ali-el-Dein B, el-Baz M, Aly AN, Shamaa S, Ashamallah A.(1997).Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors(stages pTa and pT1:a randomized prospective study.*J Urol*,158(1),68-73.
- Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, et al.(2001). Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C, results of a randomized phase III trial. *Journal of the National Cancer Institute*. Apr 18,93(8),597-604.
- Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijin BW, Comperat E, et al.(2013). EAU guidelines on nonmuscle invaziv urothelial carcinoma of the bladder:update 2013.*Eur Urol*,64(4),639-53.
- Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijin BW, Comperat E, et al.EAU guidelines on nonmuscle invasive urothelial carcinoma of the bladder:update 2013. *Eur Urol* ,64(4),639-53.

- Barlow L, McKleman J, Sawczuk I, Benson M.(2009).A single instution experience with induction and maintenace intravesical docetaxel in the management of nonmuscle invasive bladder cancer refractory to bacille Calmette-Guerin therapy.*BJU Int* ,104(8),1098-102.
- Böhle A, Bock PR.(2004).Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer:formal meta-analysis of comperative studies on tumour progression.*Urology* ,63(4),682-6.
- Burger, M, Catto JM, Dalbagni G, et al.(2013). Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 63, 234
- Chade DC, Sharlat SF, Godoy G, Savage CJ, Cronin AM, Bochner BH, et al.(2010). Clinical outcomes of primary bladder carcinoma in sutu in a contemporary series. *J Urol* , 184(1),74-80.
- Chavan, S, Bray F, Lortet-Tieulent J, et al.(2014). International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*, 66, 59.
- Colombel M, Soloway M, Akaza H, Böhle A, Palou J, Buckley R, et al.(2008).Epidemiology, staging, grading, and risk stratification of bladder cancer.*Eur Urol Suppl*,7(10),618-26.
- Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, et al.(2003).Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carsinoma.*J Clin Oncol*,21(23),4270-6.
- Comperat, E, Larre S, Roupret M, et al.(2015). Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*,466, 589.
- Çiçekbilek İ, Mungan NA.(2014).Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanserlerinde İntravezikal Tedaviler.*Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* ,7(2),49-7.
- Dalbagni G, Russo P, Bochner B, Ben-Porat L, Sheinfeld J, Sogani P, et al.(2006).Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guerin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder.*J Clin Oncol* ,24(18),2729-34.
- Dalbagni G.(2009).Is intravesical bacillus Calmette Guerin better tahn mytomycin for intermediate risk bladder cancer?*Eur Urol*,56(2),257-8.
- Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, et al.(2006). Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer:a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. Jan,7(1),43-51.
- Di Stasi SM, Valenti M, Verri C, Liberati E, Giurioli A, Leprini G, et al.(2011). Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer:a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. Sep,12(9),871-9.
- Dinney CP, Greenberg RE, Steinberg GD.(2013).Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and cantraindication to or failure after bacillus Calmette-Guerin.*Urol Oncol* ,31(8),1635-42.
- Doubruch J, Herr H.(2009).Should all patients receive single chemotherapeutic agent instillation after bladder tumor resection?*BJU Int* ,104(2),170-4.
- Faydacı G, Tarhan F, Eryıldırım B, Korur M, et al.(2008).Immunohistochemical analysis of p53, BCL-2 and CD34 levels and predictive vakues on recurrence in superficial bladder tumors. *Türk Üroloji Dergisi*, 34(2), 168-76.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.(2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008,GLOBOCAN 2008.*Int J Cancer*, 127(12),2893-917.

- Freedman, N.D, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al.(2011). Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*, 306, 737
- Guey LT, Garcia-Closas M, Murta-Nascimento C, Lloreta J, Palencia L, Kogevinas M, et al.(2010).EPICURO/Spanish Bladder Cancer Study investigators.Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes.*Eur Urol* ,57(2),283-92.
- Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, et al.(2007).Guidelines management of nonmuscle invasive bladder cancer(stage Ta, T1, and Tis): update.*J Urol*,178(6),2314-30.
- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al.(2005).Bladder cancer:epidemiology, staging and grading, and diagnosis.*Urology*,66(6 suppl 1),4-34.
- Kızılay F, Nazlı O.(2012).Yüzeysel Mesane Tümörlerinde Güncel Tedaviler. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* ,5(2),63-7.
- Kiemenev LA, Sulem P, Besenbacher S, Vermeulen SH, Sigurdsson A, Thorleifsson G, et al.(2010).A sequence variant at 4p 16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer.*Nat Genet* ,42(5),415-9.
- Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al.(2000).Maintenance bacillus Calmette-Gerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder,a randomized Southwest Oncology Group Study.*J Urol* ,163(4),1124-9.
- Lamm DL.(1992). Carcinoma in situ.*Urol Clin North Am*, 19(3),499-508.
- Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, Leibovitch I, Laufer M, Nativ O, et al.(2011). The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer, a systematic review. *European urology*. Jul,60(1),81-93
- Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, Leibovitch I, Laufer M, Nativ O, et al.(2011). The role of combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of nonmuscle invasive bladder cancer,a systematic review.*Eur Urol*,60(1),81-93.
- LoganC, Brown M, Hayne D.(2012).Intravesical therapies for bladder cancer indications and limitations.*BJU Int* ,110 Suppl 4,12-21.
- Malmström PU(2002).A randomized comparative doseranging study of interferon alpha and mitomycin-C as an internal control in primary or recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder.*BJU Int* ,89(7)681-6.
- Martinez-Pinerio JA, Jimenez Leon J, Martinez-Pinerio L Jr, Fiter L, Mosteiro JA, Navarro J, et al.(1990).bacillus Calmette Guerin versus doxorubicin versus thiotepa:a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer.*J Urol* ,143(3),502-6.
- Menendez V, Filella X, Alcover JA, Molina R, Mallafre JM, Ballesta AM, et al.(2000). Usefulness of urinary nuclear matrix protein 22(NMP22) as a marker for transitional cell carcinoma of the bladder.*Anticancer Res* ,20(2B),1169-72.
- Morales A, Nickel JC, Wilson JW.(1992).Doserresponse of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder cancer.*J Urol* ,147(5),1256-8.
- Mungan NA, Witjes JA.(1998).Bacille Calmette-Guerin in superficial transitional cell carcinoma.*Br J Urol* ,82(2),213-23.
- Network NCC,Clinical practise guidelines , in oncology:Bladder Cancer (Version 1.2014).*Jenkintown, Pennsylvania,NCCN*,2013.
- Nieder AM, Brausi M, Lamm D, O'Donnell M, Tomita K, Woo H, et al.(2005).Management of stage T1 tumors of the bladder:*International Consensus Panel.Urology*,66(6 Suppl 1),108-25.

- O'Donnell MA.(2005).Practical applications of intravesical chemotherapy and immunotherapy in high risk patients with superficial bladder cancer.*Urol Clin N Am*,32(2),121-31.
- Onrust SV, Lamb HM.(1999).Valrubicin.*Drugs Aging* ,15(1),69-75.
- Prout GR, Koontz WW, Coombs LJ, Hawkins IR, Friedell GH.(1983).Long term fate of 90 patients with superficial bladder cancer randomly assigned to receive or not to receive thiotepa.*J Urol* 130(4),677-80.
- Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH.(2014).The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer a current perspective.*Nat Rev Urol*,11(3),153-62.
- Shelley MD, Lones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason MD, Kynaston HG.(2012).Intravesical gemcitabine therapy for nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC):a systematic review.*BJU Int* ,109(4),496-505
- Sobin LH, G.M., Wittekind C.(2009).TNM classification of malignant tumors. *UICC International Union Against Cancer. 7th edn.* Wiley-Blackwell.
- Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, et al.(2012). Follow-up after surgical treatment of bladder cancer:a critical analysis of the literature.*Eur Urol*,62(2),290-302.
- Soyupak P.(2007).Kasa invaziv olmayan 'Yüzeysel' Mesane Kanserlerinde Bacillus Calmette Guerin (BCG) Tedavisi ve Prognoz.(2007).*Üroonkoloji. 1.Baskı.*Ankara:Ertem Basım Yayın,p.241-7.
- Spencer BA, McBride RB, Hershman DL, Buono D, Herr HW, Benson MC, et al.(2013). Adjuvant intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy and survival among elderly patients with nonmuscle invasive bladder cancer.*J Oncol Pract* ,9(2),92-8.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL.(2002).Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer:a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials.*J Urol*,168(5),1964-70.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al.(2006). Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables:a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*, 49(3),466-5.
- Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al.(2006).Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables,a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials.*Eur Urol* ,49(3),466-5.
- Thrasher JB, Crawford ED.(1992).Complications of intravesical chemotherapy.*Urol Clin North Am*,19(3),529-39
- Van Osch, F.H, Jochems SH, Van Schooten FJ, et al.(2016). Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol*, 45, 857.
- Witjes JA, Caris CT, Mungan NA, Debruyne FM, Witjes WP.(1998).Results of a randomized phase III trial of sequential intravesical therapy with mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C alone in patients with superficial bladder cancer.*J Urol*,160(5),1668-71.
- Witjes JA, Mungan NA, Debruyne FM.(2000).Management of superficial bladder cancer with intravesical chemotherapy:an update.*Urology*,56(1),19-21.
- Woldu SL, Sanli O, Lotan Y.(2017). Tackling non-muscle invasive bladder cancer in the clinic. *Expert review of anticancer therapy*. May,17(5),467-80.

- Yılmaz H, Çevik İ.(2014).Sistoskopi ve Transüretal Mesane Tümörü Rezeksiyonu. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* ,7(2),38-11.
- Yılmaz Y.(2013).Yüzeysel Mesane Tümörlerinde İntravezikal Kemoterapi ve İmmünoterapi.In:Diçel Ç, ed. *Üroonkoloji.2.Baskı*.İzmir,Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri,p.349-63.
- Zeegers mp, Swaen GM, Kant I, Goldbohm RA, van den Brant PA.(2001).Occupational risk factors for male bladder cancer:results from a population-based case cohort study in the Netherlands. *Occup Environ Med*,58(9),590-6.
- Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van den Brant PA.(2000). The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk:a meta-analysis of epidemiologic studies.*Cancer*, 89(3),630-9.