

# Kas invaziv olmayan her mesane tümörlü hasta postoperatif erken tek doz intravezikal kemoterapi almalı mı?

## Should all patients with non-muscle invasive bladder tumor receive postoperative early single dose intravesical chemotherapy?

Dr. Sümer Baltacı, Dr. Ömer Gülpınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

Kasa invaziv olmayan mesane tümörleriyle (KIOMT) ilgili yapılan randomize çalışmaların çoğu, transuretral tümör rezeksiyonu (TUR-Tm) sonrası intravezikal erken tek doz kemoterapi (ETDK) uygulamasının tümör nüksünü anlamlı oranda azalttığını göstermişti. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) Kılavuzları da, tümör ister mukozaya (Ta, Tis) ister submukozaya sınırlı olsun, TUR-Tm sonrası ETDK uygulamasını kuvvetle önermektedir. Ancak, ETDK ile bir nüksü önlemek için 8,5 hastanın bu tedaviyi alması gerekmektedir. KIOMT için yapılan TUR-Tm sonrası ETDK uygulaması küçük (< 5mm) nüksleri önlemektedir ki, aslında bunlar zaten kontrol sistoskopilerinde kolayca koterize edilebilen tümörlerdir. ETDK, ilk 2 yıl içindeki nüksleri azaltmakta, geç nükslere etkisi olmamaktadır.

Yakın zamanda yapılmış çalışmalar, yüksek riskli KIOMT olan hastalarda ETDK sonrası BCG uygulanması ile, ETDK uygulanmadan BCG verilmesi arasında nüks ve progresyon oranları açısından fark olmadığını göstermiştir. Multipl tümörü olan hastalar da ETDK uygulamasından fayda görmemiştir. Maliyeti ve olası yan etkiler de ETDK'nin dezavantajları arasında yer almaktadır. Uluslararası Mesane Kanseri Grubu ile benzer olarak, bize göre de, küçük, tek ve düşük dereceli tümörü olanlarda (düşük risk grubu) TUR-Tm sonrası ETDK faydalı bir uygulama olup, bu olgularda önerilmelidir. Orta veya yüksek riskli KIOMK olanlarda ise ETDK uygulamasının anlamlı bir avantajı bulunmamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** mesane kanseri, intravezikal tedavi, kemoterapi, tümör nüksü

İletişim (✉): sbaltaci@hotmail.com

**M**esane kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde 7. kadınlarda ise 17. sıradadır (1,2). Tanı anında %75-85'i mukoza ve lamina propriyada sınırlı olup bu grup tümörler kasa invaziv olmayan mesane tümörleri (KIOMT) olarak tanımlanırlar (3). KIOMT'lerinin nüks ve progresyon

### ABSTRACT

Several randomized trials in non muscle invasive bladder cancer (NMIBC) have addressed the role of a single intravesical instillation of various chemotherapeutic agents just after transurethral resection of the bladder tumor (TURBT), showing significant reductions in subsequent tumor recurrences. Additionally, according to European Association of Urology (EAU) Guidelines, immediate instillation of a cytotoxic drug after TURBT is strongly recommended, independent of whether tumor was confined to mucosa (Ta, Tis) or submucosa (T1). However, it was found that 8,5 patients would have to have a perioperative instillation to prevent one recurrence. It was also shown that, single instillation of a chemotherapeutic agent in patients treated with TURBT for NMIBC prevents only small (< 5 mm) recurrences, which can easily be fulgurated at follow-up cystoscopy. The reduction in tumor recurrences after a single instillation of a chemotherapeutic agent is seen during the first 2 years of follow-up.

Recent studies revealed that in patients with high risk tumors, a single instillation that would precede BCG therapy would not influence the progression or recurrence rate compared with patients treated with BCG therapy only. Patients with multiple tumors also did not benefit from a single instillation. Additionally, cost and possible adverse events of a single instillation are the disadvantages of the treatment. Like the international bladder cancer group, in our opinion, for small, solitary and low grade tumors (low risk group) immediate chemotherapeutic instillation after TURBT is beneficial and should be recommended in those cases. For intermediate or high risk disease there is no significant benefit from an immediate, postoperative chemotherapeutic instillation.

**Key words:** bladder cancer, intravesical instillation, drug therapy, tumor recurrence

oranları sırasıyla %50-70 ve %10-15'tir (4). Multifokalite, tümör boyutu, önceki nüks oranı, evre, grade ve karsinoma in situ (CIS) varlığı nüks ve progresyon için kabul edilmiş risk faktörleridir (4). Nüks oranlarını düşürmek ve progresyonu önlemek veya geciktirmek için rezeksiyon sonrasında adjuvan intravezikal kemoterapi veya

*“Bir nüksü önlemek için 8,5 hastanın erken tek doz kemoterapi alması gerektiği ortaya konmuştur.”*

immünoterapi verilmesi gerektiği güncel kılavuzlarda önerilmektedir. Bununla birlikte kılavuzlar arasında tedavi şekli, uygulanacak ajan ve dozu açısından bazı görüş farklılıkları bulunmaktadır. Erken tek doz kemoterapi (ETDK), transuretral tümör rezeksiyonu (TUR-Tm) sırasında, mesane içi sıvıda yüzen tümör hücrelerinin mesane mukozasına implante olarak, tümör nüksünü artırmasına engel olmak amacıyla TUR-Tm sonrası, genelde ilk 6 saat içerisinde, kullanılmaktadır (5). Kılavuzlarda operasyon sonrası ETDK'nin önerilmesi konusunda da farklılıklar göze çarpmaktadır. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzu herhangi bir risk sınıflaması olmaksızın, tüm mesane tümörlü hastalarda ETDK'yi öneri derecesi A seviyesinde önermektedir (6). Amerikan Üroloji Birliği (AUA) kılavuzunda ise, ETDK düşük riskli hastalıkta (tek, küçük boyutlu olup düşük dereceli Ta tümörler) önerilirken, orta ve yüksek riskli hastalıkta önerilmemektedir (7). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarında ise, yine sadece düşük riskli hastalıkta ETDK kategori 2A düzeyinde önerilmekte, orta ve yüksek riskte ise önerilmemektedir (8). Bu yazımızda bu görüş farklılıklarının nedenlerini ve kasa invaziv olmayan her hastaya ETDK gerekli mi sorusunun cevabını bulmaya çalışacağız.

### **Erken tek doz intravezikal kemoterapi ile ilgili çalışmalar**

Literatüre baktığımızda postoperatif ETDK'nin etkinliğini ortaya koyan birçok çalışma bulunmaktadır (9-14). EAU kılavuzundaki her hastaya postoperatif ETDK önerisi bu çalışmalara ve Sylvester ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analize dayanmaktadır (15). Toplamda 1476 hasta içeren ve 7 randomize çalışmanın değerlendirildiği bu meta-analiz sonucunda, ortalama 3,4 yıllık takipte, ETDK'nin nüksü %12 oranında azalttığı, 1 nüksü önlemek için 8,5 hastanın erken tek doz kemoterapi alması gerektiği ortaya konmuştur (15). Bu takip süresinde multipl tümörlü hastaların %65'inde, soliter tümörlü olguların ise %36'sında nüksle karşılaşılmıştır (15) Kullanılan kemoterapötik

ajanların etkinliği açısından, ajanlar arasında fark bulunmamıştır. Bu meta-analize (15) dahil edilen 7 çalışmaya tek tek bakıldığında; 2 çalışmada sadece primer vakaların (12, 14), 3 çalışmada sadece soliter tümörlerin (10, 11, 13) çalışmalara dahil edildiği ve iki çalışmada da 3 cm'den büyük tümörlerin çalışma dışı bırakıldığı (10, 13) görülmektedir. Meta-analizdeki tüm hastalar değerlendirildiğinde, hastaların sadece 126'sının (%16,5) multiple tümörlü olduğu ve sadece 82'sinin (%11) rekürren vakalar olduğu ortaya çıkmaktadır. Meta-analizin bu özellikleri göz önünde tutulduğunda, orta ve yüksek riskli hastalarda tek doz kemoterapinin avantajının, düşük riskli hastalığı kadar yüksek derecede olmayacağı söylenebilir.

Tek doz intravezikal kemoterapi ile ilgili en geniş çalışma Oosterlinck ve ark. tarafından yapılmış ve 416 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir (11). Sonuçları 1993 yılında yayınlanan bu çalışmada, Ta veya T1, tek tümörü olan hastalar TUR-Tm sonrası tek doz epirubisin ya da su kollarına randomize edilmiştir. Epirubisin alan grupta, nükse kadar geçen sürenin anlamlı olarak daha uzun olduğu, ortalama 2 yıllık takipte nüks oranının yaklaşık %50 oranında daha az olduğu bildirilmiştir. Sadece soliter tümörlü hastaların çalışmaya dahil edilmesi bu çalışmanın önemli bir kriteridir (11). Yakın zamanda Gudjonsson ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada, düşük ve orta riskli toplam 219 hasta iki gruba ayrılmış ve bir gruba ETDK (80 mg epirubisin) verilirken diğer gruba verilmemiştir (16). Ortalama 3,9 yıllık takipte epirubisin alan grupta %62, kontrol grubunda ise %77 oranında nüks bulunmuştur (p=0.016). Dolayısıyla epirubisin alan grupta nüks oranının net %15 azaldığı ortaya konmuştur (16). Ancak alt grup analizi yapıldığında, epirubisin alan gruptaki bu avantajın primer ve soliter tümörlerde ortaya çıktığı, rekürren veya multipl tümörlerde epirubisin verilmesinin bir avantaj sağlamadığı görülmüştür. Aynı çalışmada hastalar EORTC mesane kanseri risk sınıflamasına göre (4) sınıflandırıldığında, düşük riskli grupta (EORTC risk skoru 0-2) nüks riskinin epirubisin alanlarda net %28 azaldığı (p=0.003), yüksek riskli grupta (EORTC risk skoru ≥3) ise değişmediği (%81'e karşılık %85) bildirilmiştir (16). Bu çalışmalar aslında soliter tümörü olan, düşük riskli hastalarda ETDK'nin nüksü önlemede faydalı olacağını bildirmektedir.

Bir diğer soru ise, ETDK'nin önlediği nükslerin hangi boyutlarda olduğu sorusudur. Berrum-Svennung ve ark. tarafından yapılan ve 2008 yılında yayınlanan çalışmada, hastalar TUR-Tm sonrası ilk 6 saatte 50 mg

*“Solsona ve ark. ETDK'nin geç nüksleri (TUR-Tm sonrası > 2 yıl) önlemediğini, erken nüksleri (TUR-Tm sonrası ≤ 2 yıl) önlediğini ortaya koymuşlardır.”*

epirubisin ve plasebo kollarına randomize edilmişlerdir (17). Bu çalışmada da daha önceki çalışmalarda olduğu gibi 1 nüksü önlemek için 8,5 hastanın ETDK alması gerektiği gösterilmiştir. Nüksü önlemek adına ETDK plaseboya göre avantajlı bulursa da, nükslerin %63'ünün 1-5 mm boyutta olduğu ve bunların lokal anestezi ile sistoskopi yapılırken koterize edilebilecek kadar küçük nüksler olduğu vurgulanmıştır. ETDK'nin, muhtemelen, sadece böyle küçük nüksleri önlediğinin düşünüldüğü belirtilmiştir (17). Tespit edildiğinde bu nüksler ufak da olsa elbette ortadan kaldırılacaktır. Ancak, bu kadar ufak nükslerde kontrollü izlemin (Watchful waiting policy) dahi kabul edilebilir bir yaklaşım olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (18). Dolayısıyla bu ufak nüksler aslında, rölatif olarak klinik öneme sahip olmayan nüksler olarak da yorumlanabilir.

Önemli bir konu ise ETDK'nin nüksü önlediği olgularda, bu etkisinin ne kadar sürdüğüdür. Solsona ve ark. ETDK'nin geç nüksleri (TUR-Tm sonrası > 2 yıl) önlemediğini, erken nüksleri (TUR-Tm sonrası ≤ 2 yıl) önlediğini ortaya koymuşlardır (13).

ETDK etkinliği ile ilgili Sylvester ve ark. nın (15) meta-analizindeki 6 randomize çalışmaya ilave olarak, yukarıda bahsettiğimiz Gudjonsson ve ark. nın çalışmasının (16) ve Berrum-Svennung ve ark. nın çalışmasının (17) verilerinin de dahil edildiği, 8 randomize çalışmadaki toplam 1776 hasta Dobruch ve Herr (5), tarafından analiz edilmiştir. Otörler, bu analiz sonucunda, nüks açısından TUR-Tm + ETDK'nin sadece TUR-Tm'den istatistiksel olarak daha iyi olduğunu bildirmişler, ancak bu istatistiksel farkın sadece tek, düşük dereceli (grade I) tümörler için geçerli olduğunu, nüks açısından multipl tümörlerde ETDK'nin fark yaratmadığını bildirmişlerdir. Bu meta-analiz sonucunda, EAU kılavuzlarından farklı olarak, TUR-Tm sonrası ETDK uygulamasının multipl tümörlerde yararsız olduğunu da belirtmişlerdir (5).

ETDK etkinliğinin düşük risk grubu hastalarla sınırlı olduğu görüşü giderek kabul

*“ETDK etkinliğinin düşük risk grubu hastalarla sınırlı olduğu görüşü giderek kabul görmektedir.”*

görmektedir (19, 20). Orta ve yüksek riskli hastalarda gösterilmiş net bir etkinliği ve avantajı yokken, EAU kılavuzları K10MK'li tüm hastalarda neden ETDK önermektedir? Bu önerinin rasyoneli, ETDK'nin yüksek riskli hastalarda sonradan uygulanacak ardışık kemoterapinin veya immünoterapinin etkinliğini arttırabileceği ihtimali olabilir. Bu konuyu araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Cai ve ark. yüksek riskli mesane kanseri olan 80 hastaya TUR-Tm + ETDK + BCG (indüksiyon+idame), diğer 81 hastaya ise TUR-Tm + BCG (indüksiyon+idame) tedavisi uygulamışlar ve ETDK'nin BCG tedavisine her hangi bir katkısının olup olmadığını araştırmışlardır (21). Ortalama 15,3 aylık takip sonrasında her iki grup arasında nüks oranı ve nükse kadar geçen süre açısından anlamlı bir fark bulunmadığını ve ETDK'nin BCG'nin etkinliğini arttırmadığını belirtmişlerdir (21). Progresyon oranları açısından da iki grup arasında fark bulunmamıştır. Bu çalışma hasta sayısının azlığı açısından Sylvester ve Oosterlinck tarafından eleştirilmiştir. Kliniğimizde yaptığımız benzer bir çalışmada orta ve yüksek riskli mesane

kanseri olan 25 hastaya TUR-Tm sonrası ETDK (Mitomicin-C) ve sonrasında 6 haftalık BCG indüksiyon tedavisi, 26 hastaya ise TUR-Tm ve sonrasında sadece 6 haftalık BCG indüksiyon tedavisi uyguladık (22). Bizim çalışmamızda da ortalama 41,3 aylık takip sonrasında her iki grup arasında nüks oranı ve nükse kadar geçen süre açısından anlamlı bir fark saptanmadı (22). Başka bir çalışmada ise Hendricksen ve ark. ETDK'nin TUR-Tm sonrasındaki ardışık intravezikal kemoterapilerin etkinliğine katkısını araştırmışlardır (23). Orta ve yüksek riskli toplam 731 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Grup 1'e 4 haftalık indüksiyon ve 5 ay süreyle aylık idame epirubisin verilirken, grup 2'ye aynı tedavi yanı sıra ETDK ve grup 3'e de grup 1'e uygulanan tedavi yanı sıra 9. ve 12. ayda ek 2 doz idame tedavisi eklenmiştir. ETDK'nin de, geç instilasyonların da nüksleri azaltma konusunda standart tedaviye ek bir katkı sağlamadığı ortaya konmuştur (23). Özellikle yüksek riskli hastalıkta ETDK'nin BCG uygulamasına ek katkı sağlamamasının muhtemel nedeni, kemoterapötik ajanlara rezistansın bu özellikteki kanserlerde daha sık olmasındandır.

ETDK uygulamalarının dezavantajları olarak gösterilen noktalar arasında, kemoterapötik ajanın maliyeti ve yan etkiler de yer almaktadır. Uygulamalar sonrası %30'a varan lokal toksisite ve %12'ye varan sistemik yan etki olabilmektedir (24)

*“ETDK ile ilgili çalışmaların meta-analizi, orta ve yüksek riskli hastalıkta, ETDK'nin nüks ve progresyon açısından anlamlı bir avantaj sağlamadığını düşündürmektedir.”*

## Sonuç

TUR-Tm sonrası ETDK uygulaması, düşük riskli mesane kanseri tedavisinde tüm güncel kılavuzlarda önerilmektedir. Bize göre de, küçük, tek ve düşük dereceli tümörü olanlarda (düşük risk grubu) TUR-Tm sonrası ETDK faydalı bir uygulama olup, bu olgularda önerilmelidir. Öte yandan, ETDK uygulamasının orta ve yüksek riskli mesane kanserindeki yeri konusunda kılavuzlarda fikir birliği yoktur. ETDK ile ilgili çalışmaların meta-analizi, orta ve yüksek riskli hastalıkta, ETDK'nin nüks ve progresyon açısından anlamlı bir avantaj sağlamadığını düşündürmektedir. Yüksek riskli mesane kanserinde ETDK'nin yararlı olduğunu ortaya koyan, randomize, prospektif bir çalışma da bulunmamaktadır. Bu nedenle belirli bir maliyeti ve gösterilmiş olası yan etkileri de olan bu tedaviyi uygularken, hasta seçimi konusunda daha dikkatli davranmak gerekmektedir.

## Kaynaklar

- Colombel M, Soloway M, Akaza H et al. Epidemiology, staging, grading, and risk stratification of bladder cancer. Eur Urol Suppl 2008; 7(10):618–626.
- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology 2005; 66(6 Suppl1):4–34.
- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 2008; 54(2):303–314.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006; 49: 466.
- Dobrush J, Herr H. Should all patients receive single chemotherapeutic agent instillation after bladder tumor resection? BJU Int 2009; 104:170-174.
- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. Eur Urol 2011;59(6):997-1008.
- American Urological Association: Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta,T1, and Tis): 2007 update. Linthicum, Maryland: American Urological Association 2007. Accessed February 18, 2010.
- National Comprehensive Cancer Network: Clinical practice guidelines in oncology: bladder cancer including upper tract tumors and urothelial carcinoma of the prostate. Version 2. Jenkin-town, Pennsylvania: NCCN 2010. Available at www.nccn.org. Accessed March 27, 2010.
- Abrams PH, Choa RG, Gaches CG et al. A controlled trial of single dose intravesical adriamycin in superficial bladder tumours. Br J Urol 1981;53:585–587.
- Okamura K, Ono Y, Kinukawa T et al. Randomized study of single early instillation of (200R)-40-O-tetrahydropyranlydoxorubicin for a single superficial bladder carcinoma. Cancer 2002; 94:2363–2368.
- Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F et al. 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 1993;149:749–752.
- Rajala P, Kaasinen E, Raitanen M et al. Perioperative single dose instillation of epirubicin or interferon-alpha after transurethral resection for the prophylaxis of primary superficial bladder cancer recurrence: a prospective randomized multicenter study—Finn Bladder III long-term results. J Urol 2002;168:981–985.
- Solsona 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 follow up. J Urol 1999;161:1120–1123.
- Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. J Urol 1996;155:1233–1238.
- 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 meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol 2004;171:2186–2190.

16. Gudjónsson S, Adell L, Merdasa F et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol*. 2009; 55 (4):773-780.
17. Berrum-Svennung I, Granfors T et al. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008;179(1):101-105.
18. Soloway MS, Bruck DS, Kim SS. Expectant management of small, recurrent, noninvasive papillary bladder tumors. *J Urol* 2003; 170: 438-442.
19. Brausi MA: Challenging the EAU guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection of NMIBC and chemotherapy versus bacillus Calmette-Guérin in treatment of intermediate-risk tumours. *Eur Urol suppl.*,2010; 9: 406-408.
20. Brausi M, Witjes A, Lamm D et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the international bladder cancer group. *J Urol* 2011; 186: 2158-2167.
21. Cai T, Nesi G, Tinacci G et al. Can early single dose instillation of epirubicin improve bacillus Calmette-Guerin efficacy in patients with nonmuscle invasive high risk bladder cancer? Results from a prospective, randomized, double-blind controlled study. *J Urol* 2008; 180: 110-115
22. Gülpınar Ö, Halilioğlu AH, Gökçe MI, Göğüş Ç, Baltacı S. The value of perioperative mitomycin c instillation in improving subsequent bacillus calmette-guerin instillation efficacy in intermediate- and high-risk patients with non-muscle invasive bladder cancer: a prospective randomized study.10. Üroonkoloji Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı 2011. Sayfa. 48.
23. Hendricksen K,Witjes WPJ, Idema JG et al. Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2008; 53:984-991.24- Huncharek M, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: metaanalytic reevaluation. *Am J Clin Oncol*. 2003; 26(4):402-407