



Bacillus Calmette Guérin Yokluğunda Yüksek Riskli Mesane Kanserine Yaklaşım: Tedavi Seçenekleri ve Takip Protokolümüz Nasıl Olmalı?

The Approach to High Risk Bladder Cancers in The Absence of Bacillus Calmette Guérin: What should Be the Treatment and Follow Up?

Dr. Polat Türker¹, Dr. Levent Türkeri²

¹Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Yüksek riskli kasa invaze olmayan ürotelyal mesane kanserlerinde en etkin mesane koruyucu tedavi şekli olan Bacillus Calmette Guérin (BCG) tedavisi, son zamanlarda ülkemizde ortaya çıkan temin sıkıntısı nedeni ile düzenli uygulanamamaktadır. Bu problem ortadan kalkıncaya kadar alternatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır. Bu makalede öne çıkan tedavi alternatifleri, uygulama ve takibin nasıl olacağına dair öneriler mevcut literatür ışığında özetlenmeye çalışılmıştır. (Üroonkoloji Bülteni 2014;13:103-108)

Anahtar Kelimeler: Bacillus Calmette Guérin, yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane tümörü, EMDA, termo-kemoterapi

Summary

Bacillus Calmette Guérin (BCG), is the optimal bladder-sparing treatment option for patients with high-risk, non-muscle invasive bladder cancer. Recently, the application of BCG has been hindered due to the problem of its availability in Turkey. Alternative treatment options are needed until this problem is solved. In this article, the recommendations about the preferred treatment options and the follow-up, are summarized in the light of the current literature. (Bulletin of Urooncology 2014;13:103-108)

Key Words: BCG, high risk non-muscle invasive bladder cancer, EMDA, thermo-chemotherapy

Giriş

Mesane kanseri Türkiye'de sık izlenen kanserler arasında olup 2009 verilerine göre Türk erkeklerinde akciğer ve prostat kanserinden sonra 3. sıklıkla görülen kanser tipidir (1). İlk tanı anında olguların %75'inde kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) bulunmaktadır (2). KİOMK'nın %70'i Ta, %20'si T1 ve %10'u Karsinoma in-situ (CİS) olarak tanı almaktadır (3). Düşük dereceli (grade) Ta lezyonlar %50-%70 oranında nüks gösterirken yalnızca %5 oranında progresyon göstermektedirler. Buna karşın yüksek dereceli T1 lezyonlar 3 yıl içinde, %80'den daha fazla olguda nüks ve %50 oranında progresyon göstermektedirler (4). CİS, invaze hastalığın öncüsü bir lezyon olarak görülmekte ve tedavi edilmez ise %54 oranında kasa invaze hastalığa sebep olmaktadır (5). Yüksek ve düşük dereceli kanserler gelişimleri aşamasında birbirlerinden farklı moleküler yolları olan ve genetik değişiklikler gösteren, dolayısı ile de birbirinde tamamen farklı kanserler olarak kabul edilmektedirler (6).

Günümüzde yüksek dereceli KİOMK ve CİS için en uygun mesane koruyucu yaklaşım mesane içine uygulanan Bacillus Calmette Guérin (BCG) tedavisidir. Başlangıçta %70 olgu BCG tedavisine cevap vermektedir (7,8). Bu tedaviye cevap veren olguların yaklaşık %10-%20'si daha sonra kasa invaze hastalığa progresyon göstermekte, cevap vermeyenlerde ise bu oran %66'yı bulmaktadır (9,10). BCG sonrası genel cevapsızlık oranının %30-%40 olması ve yüksek riskli KİOMK'nin progresyon riskinin yüksek olması nedeni ile bazı klinisyenler erken radikal sistektomiye ilk tedavi seçeneği olarak desteklenmektedirler (11).

Nisan 2012 tarihinde, Amerika Birleşik Devletleri'nde Food and Drug Administration (FDA), BCG (Connaught suşu) ürününün en büyük üreticisi olan ilaç firmasının üretim merkezine bir denetleme yaparak buradaki üretimi 2013'e kadar durdurmuştur. Bu gelişmeden sonra dünya genelinde çoğu ülkede bu ilacın temin edilmesi ile ilgili problemler ortaya

çıkmiştir. Ülkemizde de aynı sorun halen yaşanmakta olup, BCG temininde çeşitli zorluklar nedeniyle ihtiyaç duyan olgulara bu tedaviyi uygulamak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu sebeple KİOMK olgularında BCG tedavisine alternatif tedavi uygulamalarına olan ilgi daha da artmıştır.

Alternatif Tedavi Seçenekleri

Intravezikal Kemoterapi

Düşük ve orta riski bulunan KİOMK olgularında mevcut kılavuzlarda ilk tedavi seçeneği intravezikal kemoterapi olarak yer almaktadır. Intravezikal kemoterapi bu tümörlerde sadece TUR uygulamasına oranla nüks oranını azaltmakta fakat progresyonu engelleyici bir etki göstermemektedir. Toplam 11 randomize çalışma ve 3703 hastanın dahil edildiği geniş bir metaanalizde; intravezikal kemoterapi uygulaması, sadece TUR ile karşılaştırıldığında bir yıldaki nüks ihtimalini %44 azaltmıştır (12). CIS olgularının ise %48'i bu tedaviye başlangıçta cevap vermekte fakat daha sonra olguların yaklaşık yarısı nüks etmektedir (13).

Araç Yardımlı Tedavi

Mitomisin C (MMC) etkinliğini arttırma amacı ile kullanılan mikrodalga ile oluşturulan hipertermi (Synergo) veya elektromotiv ilaç uygulaması (EMDA) teknikleri bazı umut verici sonuçlar vermektedir. Ancak günümüzde bu yöntemler ile ilgili veriler sınırlıdır. Prospektif serilerin hasta sayıları azdır ve progresyon üzerindeki etkileri net belirlenmemiştir.

Termo-Kemoterapi

Teoride mesane epitelinin ısı arttırılırsa, hücre duvarı geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak kemoterapötik ilaçların malign hücreler tarafından daha fazla hücre içine alınması beklenmektedir. Bu amaçla kemoterapi uygulaması esnasında mesane içerisine bir mikrodalga probu (Synergo) yerleştirilerek lokal hipertermi oluşturulmaktadır (14,15,16).

Prospektif, randomize, çok merkezli bir çalışmada Colombo ve ark. KİOMK hastalarında lokal hipertermi ile MMC uygulamasını sadece MMC uygulaması ile etkinlik ve toksisite açısından karşılaştırmışlardır (17). Yirmi dört aylık izlem sonrası lokal hipertermi ile MMC uygulanması diğerine üstün bulunmuştur. Daha sonra yayımlanan bir araştırma bu sonuçları desteklemiştir (18).

Nativ ve ark. bu kombinasyonun etkinliğini BCG'ye dirençli KİOMK hastalarında araştırmışlardır (19). Altı haftalık indüksiyon dozu sonrası 4-6 hafta ara ile haftalık idame tedavisi toplam 6 kez daha uygulanmıştır. Değerlendirilen 105 hastada bir ve iki yıllık hastalısız sağkalım sırasıyla %85 ve %56 olarak rapor edilmiştir. Yazarlar idame uygulamaların tedavi etkinliğini arttırdığı sonucuna varmışlardır. On altı aylık bir izlem sonrası progresyon oranı %3 olarak tespit edilmiştir. Termo-kemoterapinin etkinliğini araştıran yakın zamanlı bir metaanalizde, tek başına MMC uygulaması ile karşılaştırıldığında termo-kemoterapi kolunda %59 oranında daha az nüks görüldüğü ve %87,6 olguda mesanenin korunabildiği belirtilmiştir (20). Bu analiz sonucunda Lammers ve ark. BCG'nin kontrendike olduğu veya radikal sistektomi uygulamanın mümkün olmadığı olgularda (mevcut verilerin heterojen bir hasta grubuna ait olması nedeniyle kesin sonuçlara varmak zor olsa da) termo-kemoterapinin uygun bir seçenek olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Elektromotiv İlaç Uygulaması (EMDA)

Mesane epiteli, ilaç ve çözeltilerin geçişini engelleyen güçlü bir bariyer olarak görev yapmaktadır. Elektromotiv ilaç uygulamasının temelindeki fikir intravezikal kemoterapötik ajanların transportunu mesane duvarı ve ilaç arasında bir elektriksel akım farkı oluşturarak kolaylaştırmaya dayanmaktadır (21).

Di Stasi ve ark. intravezikal EMDA-MMC uygulamasının etkinliğini pasif MMC ve standart BCG tedavileri ile karşılaştırmışlardır (22). Daha önce mesane içerisine herhangi bir tedavi almamış 108 yüksek riskli KİOMK olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. MMC pik plazma konsantrasyonları EMDA ile uygulandığında, pasif transporta oranla 5,5 kat daha fazla (43 ng/ml ve 8 ng/ml) tespit edilmiştir. EMDA-MMC, pasif MMC ve BCG'nin sırasıyla, başlangıçtaki tam cevap oranları 3. ayda %53, %28 ve %56; nüks kadar geçen süre 35, 19,5 ve 26 ay olarak tespit edilmiştir. Nüks açısından karşılaştırıldığında EMDA-MMC ve BCG etkinlikleri birbirlerine benzer olarak yorumlanmıştır.

Aynı araştırmacılar, dönüşümlü BCG ve EMDA-MMC uygulamasının etkinliğini sadece BCG uygulaması ile karşılaştırmışlardır (23). Sonuç olarak EMDA-MMC'nin bulunduğu grup; daha uzun hastalısız sağkalım (69 ay ve 21 ay; p=0,0012), daha az nüks (%42 ve %58; p=0,0012), daha az progresyon (%9,3 ve %22; p=0,004), daha az hastalığa bağlı ölüm (%5,6 ve %16,2; p=0,01) ve daha az genel mortalite (%21,5 ve %32,4; p=0,045) ile ilişkili bulunmuştur.

Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi (PDT) mekanizması, bir 'foto-duyarlaştırıcı' aracılığı ile ışığa duyarlı hale getirilmiş hedef dokunun özellikli bir ışık ile etkileşime girmesine dayanmaktadır.

Foto-duyarlaştırıcı olarak oral yolla uygulanan aminolevulinik asitin (5-ALA) kullanıldığı PDT yöntemi Ta-T1 ve CIS ürotelyal kanserli hastalarda kullanılmıştır (24). Median 36 ay takip sonrası 24 hastanın 7'si tümörsüz olarak kalmış, tümör progresyonu 24 hastanın 20'sinde engellenmiştir. Fakat uygulamadaki temel problem ilacın oral yolla alınmasından kaynaklı kardiyotoksisite olarak belirtilmiştir.

Hexaminolevulinat (HAL), 5-ALA'nın lipofilik bir yan ürünü olup daha düşük konsantrasyonlarda dahi mesane epitelinde daha yüksek şiddette floresans oluşturmaktadır (25). HAL bazlı fotodinamik tedavinin TUR-MT sonrası güvenilirlik ve kullanılabilirliği, yapılan faz I çalışmada araştırılmış, nüks gösteren düşük veya yüksek dereceli KİOMK hastaları (n=17) çalışmaya dahil edilmiştir (26). Tedavi teknik açıdan güvenli ve kullanılabilir olarak tespit edilmiştir. Altıncı, 9. ve 21. aylardaki tümörsüzlük oranları sırasıyla 9 (%52,9), 4 (%23,5) ve 2 (%11,8) olarak rapor edilmiştir.

Yakın zamanda radaklorin bazlı fotodinamik tedavinin etkinliği BCG tedavisine dirençli yüksek dereceli KİOMK hastalarında araştırılmıştır (27). Toplam 34 hastanın 12., 24. ve 36. aylardaki tümörsüzlük oranları sırasıyla 31 (%90,9), 24 (%64,4), 23 (%60,1) bulunmuştur.

Mesane İçine Uygulanan Diğer Kemoterapötik İlaçlar

Gemsitabin

Nükleozit analogu olan gemsitabin nükleik asit sentezindeki bu yapıtaşının yerini alarak nükleik asit sentezini ve dolayısı ile DNA sentezini engellemektedir (28). İleri evre mesane kanserinin

sistemik tedavisinde standart ajan olarak kullanılmaktadır. KİOMK'de BCG tedavisine yanıt vermeyen olgularda da etkinliği araştırılmıştır. Dalbagni ve ark, BCG tedavisine refrakter veya tolere edemeyen 30 hastalık KİOMK deneyimlerini yayımlamışlardır (29). Hastalara, ardışık 3 hafta, haftada 2 kez 2,000 mg/100 mL intravezikal gemsitabin tedavisi uygulanmış ve bu tedavi bir hafta aradan sonra baştan tekrar edilmiştir. Başlangıçtaki tam cevap oranı %50 (%95 CI, %32-%68) iken, 12 ay sonunda %21'e (%95 CI, 0-%43) düşmüştür. Aynı grubun yakın zamanda yayımadıkları daha uzun dönem sonuçlarını da içeren 69 KİOMK olgusu içeren serilerinde, BCG tedavisini tolere edemediği için gemsitabin tedavisi alan olgularda 5 yıllık tüm sağkalım oranları %71 olarak rapor edilmiştir (30). En sık gözlenen yan etkiler, yaklaşık 1/3 olguda iritatif işeme semptomları veya yorgunluk olarak rapor edilmiştir.

Di Lorenzo ve ark. da ilk BCG tedavisine cevap vermeyen KİOMK olgularında gemsitabin ve BCG tedavilerinin etkinliklerini çok merkezli, prospektif, randomize faz II bir çalışma ile karşılaştırmışlardır (31). Hastalık nüksü gemsitabin kolunda %52,5 olarak tespit edilirken, BCG kolunda %87,5 olarak gözlemiştir (p=0,002). İki grup arasında yıllık nüks olmadan sağkalım oranları açısından anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla %19 ve %3, p<0,008). Bu sonuçlara göre BCG tedavisi başarısız olgularda gemsitabin tümör nüksünü engelleyen ve geciktiren etkin bir tedavi şekli olarak karşımıza çıkmaktadır.

SWOG S0353 faz II çalışması da aynı hasta grubunda gemsitabin etkinliğini araştırmıştır (32).

En az iki kür BCG tedavisi sonrası nüks eden 58 KİOMK olgusu (evre T1, Ta, Tis, yüksek derece veya multifokal Ta düşük derece) çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı şekilde intravezikal 2 gr gemsitabin altı haftalık başlangıç dozu sonrası aylık idame dozları ile 12 ay boyunca uygulanmıştır. Değerlendirilebilen 47 hastada tam cevap %47, bir yıllık ve iki yıllık nüks olmadan sağkalım oranları sırası ile %28 ve %21 olarak bildirilmiştir.

Dosetaksel

Dosetaksel bir mikrotübül depolimerizasyon inhibitörüdür. Sistemik dosetaksel tedavisi günümüzde metastatik mesane kanserinin de dahil olduğu birçok kanser tedavisinde kullanılmaktadır (33). McKiernan ve ark. herhangi bir intrakaviter tedavi sonrası nüks gösteren Ta, T1 ve Tis ürotelyal kanser tanıli hastalarda, intravezikal dosetaksel tedavisinin etkinliğini araştıran faz I çalışma sonuçlarını yayımlamışlardır (34). Intravezikal dosetaksel 5 mg dozla başlayarak altı hafta boyunca uygulanmış ve her uygulamada (bir doz arttırma modeli eşliğinde) doz arttırılarak maksimum tolere edilebilir doza kadar çıkılması hedeflenmiştir. İlaç minimal toksisite ile iyi tolere edilmiş ve altı haftalık indüksiyon tedavisi sonrası %56 oranında bir cevap alınmıştır. Aynı araştırmacılar yakın zamanda dosetaksel tedavisinin uzun dönem sağkalım sonuçlarını aynı endikasyon ile fakat bu sefer daha geniş hasta sayısı ve idame tedavisini de ekleyerek yayımlamışlardır (35). BCG tedavisi sonrası nüks eden 54 KİOMK olgusuna kurtarma intravezikal dosetaksel tedavisi uygulanmıştır. Altı hafta indüksiyon tedavisi sonrası tam cevap veren olgularda bir yıl süreyle aylık idame dosetaksel tedavisine devam edilmiştir. İndüksiyon tedavisi sonrası başlangıç tam cevap oranı %59 olarak tespit edilmiş, median takip süresi 39,1 ay olan olgularda bir ve üç yıllık nüksüz sağkalım oranları sırası ile %40 ve %25 olarak saptanmıştır. Toplamda 17 hasta (%24) 2 yıl içinde radikal sistektomi tedavisine ihtiyaç duymuştur.

Tüm grup için 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım ve tüm sağkalım oranları sırasıyla %85 ve %71 olarak belirtilmiştir.

Valrubisin

Intravezikal valrubisin, BCG tedavisine dirençli CIS olgularında kullanılan FDA (US Food and Drug Administration) onay almış bir tedavidir. Valrubisin, doksorubisinin yarı sentetik bir analogu olup topoizomeraz II enzimini dolayısı ile DNA sentezini engelleyen bir ajandır (36).

Steinberg ve ark. intravezikal tedavi sonrası nüks gösteren CIS olgularında valrubisin etkinliğini araştırmışlardır (37). Doksan hastanın dahil edildiği çalışmada, 19 hastada (%21) tam cevap izlenirken, bunlardan 7'si (%10) median 30 ay takip sonrası hastaliksiz olarak hayatlarına devam etmişlerdir. Tüm hastaların %56'sına sistektomi (40 cevap vermeyen olgu ve 4 cevap veren olgu olmak üzere) uygulanmış ve bunlarda yaklaşık %15 oranında ekstravezikal veya lenf nodu pozitif hastalık saptanmıştır. Hastalık sebebi ile hayatını kaybeden olgu sayısı dört olarak kaydedilmiştir.

Başka bir faz III çalışmada BCG'ye cevapsız CIS olgularına 6 hafta boyunca intravezikal valrubisin (800 mg) tedavisi uygulanmış, 3. ve 6. aydaki nüks olmama oranı %18 olarak rapor edilmiştir (38).

Radikal Sistektomi

Radikal sistektomi hayat kalitesini etkileyen göreceli olarak morbid bir tedavi seçeneğidir. Bunun yanında KİOMK'de uygulandığında sağkalım oranları oldukça yüksek olup (%5 yıllık hastalığa bağımlı sağkalım oranı > %80) BCG tedavisine dirençli olgularda önerilmelidir. Herr ve ark. yüksek riskli KİOMK'de erken sistektomi uygulanan hastalardaki sağkalım oranlarının, geç sistektomi uygulananlara oranla daha iyi olduğunu retrospektif olarak göstermiştir (39). Yüksek dereceli tümörlerin (G3/CIS) 5 yıl için de progresyon gösterme oranları yaklaşık %45'tir (%35-%55) (40). Eğer BCG bulunamıyorsa ve yüksek dereceli T1 hastalarda aşağıdaki faktörlerden birisi mevcut ise hemen sistektomi önerilmelidir: Hidronefroz, prostatik üretra tutulumu, T1b, CIS, reTUR'da geniş T1G3, multifokalite veya tümör boyutu > 3 cm (41).

Uzmanlar Tarafından Oluşturulan Komitelerin Önerileri

BCG'de meydana gelen yokluk nedeni ile birçok ürolojik bilimsel kuruluş (EAU, İspanya, Fransa) orta ve yüksek riskli KİOMK hastalarına yönelik alternatif tedavi yöntemleri açısından önerilerde bulunmuştur (41). EAU tarafından yapılan öneriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Farklı üroloji kliniklerinde BCG'ye ulaşabilme olanakları da farklı olduğu için BCG'ye kısıtlı ulaşım veya hiç ulaşamama durumlarında farklı öneriler sunulmuştur.

Başlangıçtaki öneriler;

1. reTUR kriterlerine sıkı bir biçimde bağlı kalınmalıdır,
2. Postoperatif erken dönem mesane içine kemoterapi tüm hastalara nüksü engelleme amacı ile uygulanmalıdır (eğer bir kontraendikasyon yok ise),
3. Tedaviye yanıtızsızlık gelişmesini beklemeden, erken sistektomi kararı açısından tekrar değerlendirmede geç kalınmamalıdır,
4. Daha sonra EORTC risk gruplarına ve BCG'ye ulaşabilme durumuna göre Tablo 1'deki öneriler uygulanmalıdır.

BCG'yi Kısıtlı Kullanmaya Yönelik Yaklaşımlar

Yan etkileri azaltma amacı ile BCG tedavisinde doz azaltma

Tablo 1. EAU tarafından yapılan öneriler

Tümör sınıflaması (EORTC risk gruplarına göre) / riskler (EAU)				
BCG durumu	Orta progresyon riski Progresyon riski (5 yılda): %6 (%5-%8) Progresyon skoru: 2-6		Yüksek progresyon riski Progresyon riski (5 yılda) > %17 (%14-%55) Progresyon skoru > 6	
	Orta nüks riski Nüks skoru: 1-4 Nüks skoru 5: %40 Ta-1 G1-2 + 1 faktör - Tekrar eden - ≥ 3 cm - Multifokal (< 8)	Orta-yüksek nüks Nüks skoru: 5-9 Nüks skoru: %62 Ta-1 G1-2 multifokal (> 8) Ta-1G1-2 + 2 faktör - Tekrar eden - ≥ 3 cm - Multifokal (< 8)	Progresyon skoru: 7-13 Progresyon riski 5: %17 (%14-%20) Multifokal Ta-1 G1-2 (> 8) + 1 faktör: - Tekrar eden - ≥ 3 cm - Multifokal (< 8)	Progresyon skoru >13 Progresyon riski 5: %45 (%35-%55) Ta-1 G3/Tis
BCG kısmen yok	Kemoterapi ^a Postop erken kemoterapi Var: 4-6 ay Yok: 12 ay	BCG ^b İndüksiyon (Total doz veya 1/3) + 1 yıl idame (Total doz veya 1/3)	BCG b İndüksiyon (Total doz) + 1 yıl idame (Total doz veya 1/3) veya Sadece indüksiyon b veya MMC ve BCG dönüşümlü b, c	BCG f İndüksiyon (Total doz) + 1 yıl idame (Total doz veya 1/3) ^b veya MMC ve BCG dönüşümlü ^c veya Erken sistektomi T1G3 + hidronefroz / prostatik üretra tutulumu veya 2 risk faktörü e
BCG tamamen yok	Kemoterapi a Postop erken kemoterapi Var: 4-6 ay Yok: 12 ay	Kemoterapi ^a Postop erken kemoterapi Var: 4-6 ay Yok: 12 ay	EMDA ^d veya 12 ay Kemoterapi ^a	Hemen sistektomi (T1G3 + 1 risk faktörü) veya EMDAd, ^g veya 12 ay kemoterapi ^a

a) MMC veya epirubisin adjuvan kemoterapisi: 6-8 hafta, haftalık indüksiyon tedavisi ve devamında aylık idame tedavisi önerilmektedir. Uygulamadan 8 saat öncesi sıvı alımı kısıtlanmalıdır. Bir önceki akşam, uygulama sabahı ve uygulamadan 30 dakika sonra 1 gr bikarbonat alınmalıdır. Eğer hastada daha önce başarısız kemoterapi uygulaması hikayesi mevcut ve BCG bulunmuyorsa, diğer kemoterapi ajanları (gemcitabin, valrubicin vb.) uygulanmalıdır.

b) Eğer orta ve yüksek riskli hastalar için gerekli olan BCG miktarı sınırlı ise özellikle daha yüksek riskli olan hastalar için ayrılmalıdır.

c) MMC ve BCG dönüşümlü kullanımı: MMC (40 mg / 100 cc saline) 6 kez uygulamasını takiben 10 ay boyunca, ayda bir MMC veya BCG (tam doz) dönüşümlü,

d) İdame tedavi ile EMDA uygulaması: 6 haftalık haftada bir MMC (40 mg / 100 cc çift distile su 20 mA 30 dakika) ve takibinde 10 ay boyunca aylık uygulama,

e) T1G3 hastalardaki risk faktörleri: Hidronefroz, prostatik üretra tutulumu, T1b, CIS, reTUR'da yaygın T1G3, multifokalite, tümör boyutu >3 cm,

f) Re-TUR ve 3. ay kontrolü önemli,

g) BCG yokluğunda yüksek riskli olup mesane korunması zorunlu vakalar: Genel durum bozukluğu veya hastanın sistektomi reddetmesi

alternatif bir tedavi seçeneği olduğu için BCG yokluğu durumunda da bir grup hastada doz azaltılmasına gidilebilir. İspanya Üroloji Grubu (CUETO) 500 hastada 1/3 doz BCG'yi, tam doz ile karşılaştırmışlar ve etkinlik açısından fark bulamadıklarını belirtmişlerdir (42). Fakat multifokal tümörlerde tam doz BCG daha etkin bulunmuştur (43). EORTC çalışmasında ise 1/3 ve tam doz arasında toksisite farkı bulunmazken, 1/3 dozda daha yüksek oranda nüks, özellikle sadece bir yıl idame verildiğinde, saptanmıştır (44).

Farklı BCG Suşlarının Etkinlikleri

Farklı BCG suşları klinik çalışmalarda, tedavi etkinlikleri açısından eşdeğer gibi gözükmeyle birlikte bu konu ile ilgili sınırlı sayıda araştırma mevcuttur ve çoğu sadece indüksiyon tedavisini kapsamaktadır (45). Yakın zamanlı deneysel çalışmalar, sitokin üretimini uyarmada ve hücre kültürü ortamında kanser

hücrelerinin gelişimini engellemede Connaught suşunun Tice suşuna oranla daha etkin olduğunu göstermiştir (46).

Sonuç

BCG tedavisi yüksek riskli KIOMK tedavisinde bugün için en etkili mesane koruyucu tedavi yöntemidir. Hastanın progresyon ve nüks riski belirlenmeli ve alternatif tedaviler buna göre seçilmelidir. BCG yokluğunda; EMDA ve Synergo gibi kemoterapi ilacının tümör hücreleri içine geçişini kolaylaştıran araçlar yardımı ile kemoterapi uygulaması, BCG ve kemoterapinin dönüşümlü uygulanması ve çok yüksek riskli hastalarda erken sistektomi mevcut alternatif tedavi seçeneklerinden en çok öne çıkanlardır. İlk TUR'un kalitesi, re-TUR ve 3. aydaki tümör nüksü hastalığın prognozu açısından tartışılmaz öneme sahiptir. Tablo 1 BCG'nin kısıtlı bulunabildiği durumlardaki öneriler.

Re-TUR ve postoperatif erken kemoterapi uygulama endikasyonları geniş tutulmalıdır (Kaynak 41, Tablo 1'den uyarlanmıştır).

Kaynaklar

1. <http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-2917.
3. Ro JY, Staerke GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992;19:435-453.
4. Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome: 15-year outcome. *J Urol* 2000;163:60-61.
5. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992;19:499-508.
6. Mo L, Zheng X, Huang HY, et al. Hyperactivation of Ha-ras oncogene, but not Ink4a/Arf deficiency, triggers bladder tumorigenesis. *J Clin Invest* 2007;117:314-325.
7. Nadler RB, Catalona WJ, Hudson MA, et al. Durability of the tumor-free response for intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 1994;152:367-373.
8. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991;325:1205-1209.
9. Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;164:685-689.
10. van Gils-Gielen RJ, Witjes WJ, Caris CT, et al. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South East Cooperative Urological Group. *Urology* 1995;45:581-586.
11. Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, et al. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol* 2004;172:70-75.
12. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001;21:765-769.
13. Tilki D, Reich O, Svatek RS, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical carcinoma in situ only treated with radical cystectomy: an international study of 243 patients. *J Urol* 2010;183:1757-1763.
14. Paroni R, Salonia A, Lev A, et al. Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:273-278.
15. van der Heijden AG, Jansen CF, Verhaegh G, et al. The effect of hyperthermia on mitomycin-C induced cytotoxicity in four human bladder cancer cell lines. *Eur Urol* 2004;46:670-674.
16. van der Heijden AG, Verhaegh G, Jansen CF, et al. Effect of hyperthermia on the cytotoxicity of 4 chemotherapeutic agents currently used for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder: an in vitro study. *J Urol* 2005;173:1375-1380.
17. Colombo R, Salonia A, Da Pozzo LF, et al. Combination of intravesical chemotherapy and hyperthermia for the treatment of superficial bladder cancer: preliminary clinical experience. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47:127-139.
18. van der Heijden AG, Kiemeny LA, Gofrit ON, et al. Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2004;46:65-71.
19. Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2009;182:1313-1317.
20. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60:81-93.
21. Brausi M, Campo B, Pizzocaro G, et al. Intravesical electromotive administration of drugs for treatment of superficial bladder cancer: a comparative Phase II study. *Urology* 1998;51:506-509.
22. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol* 2003;170:777-782.
23. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurlioli A, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:43-51.
24. Waidelich R, Stepp H, Baumgartner R, et al. Clinical experience with 5-aminolevulinic acid and photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer. *J Urol* 2001;165:1904-1907.
25. Lange N, Jichlinski P, Zellweger M, et al. Photodetection of early human bladder cancer based on the fluorescence of 5-aminolaevulinic acid hexylester-induced protoporphyrin IX: a pilot study. *Br J Cancer* 1999;80:185-193.
26. Bader MJ, Stepp H, Beyer W, et al. Photodynamic therapy of bladder cancer - a phase I study using hexaminolevulinic acid (HAL). *Urol Oncol* 2013;31:1178-1183.
27. Lee JY, Diaz RR, Cho KS, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for recurrent, high grade nonmuscle invasive bladder cancer refractory or intolerant to bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *J Urol* 2013;190:1192-1199.
28. Plunkett W, Huang P, Xu YZ, et al. Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potential. *Semin Oncol* 1995;22(Suppl 11):3-10.
29. Dalbagni G, Russo P, Bochner B, et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guérin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2006;24:2729-2734.
30. Sternberg IA, Dalbagni G, Chen LY, et al. Intravesical gemcitabine for high risk, nonmuscle invasive bladder cancer after bacillus Calmette-Guérin treatment failure. *J Urol* 2013;190:1686-1691.
31. Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 2010;116:1893-1900.
32. Skinner EC, Goldman B, Sakr WA, et al. SWOG S0353: Phase II trial of intravesical gemcitabine in patients with nonmuscle invasive bladder cancer and recurrence after 2 prior courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 2013;190:1200-1204.
33. Calabrò F, Sternberg CN. New drugs and new approaches for the treatment of metastatic urothelial cancer. *World J Urol* 2002;20:158-166.
34. McKiernan JM, Masson P, Murphy AM, et al. Phase I trial of intravesical docetaxel in the management of superficial bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:3075-3080.
35. Barlow L, McKiernan JM, Benson MC. Long-term survival outcomes with intravesical docetaxel for recurrent nonmuscle invasive bladder cancer after previous bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Urol* 2013;189:834-839.
36. Grossman HB, O'Donnell MA, Cookson MS, et al. Bacillus calmette-guérin failures and beyond: contemporary management of non-muscle-invasive bladder cancer. *Rev Urol* 2008;10:281-289.
37. 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. The Valrubicin Study Group. *J Urol* 2000;163:761-767.
38. Dinney CP, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guérin. *Urol Oncol* 2013;31:1635-1642.

39. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166:1296-1299.
40. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003;169:1706-1708.
41. Fernández-Gómez JM, Carballido-Rodríguez J, Cozar-Olmo JM, et al. Treatment of non muscle invasive bladder tumor related to the problem of bacillus Calmette-Guerin availability. Consensus of a Spanish expert's panel. *Actas Urol Esp* 2013;37:387-394.
42. Martínez-Piñero JA, Flores N, Isorna S, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002;89:671-680.
43. Martínez-Piñero JA, Martínez-Piñero L, Solsona E, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005;174:1242-1247.
44. Ojea A , Nogueira JL, Solsona E, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007;52:1398-1406.
45. 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 the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964-1970.
46. Secanella-Fandos S, Luquin M, Julián E. Connaught and Russian strains showed the highest direct antitumor effects of different Bacillus Calmette-Guérin substrains. *J Urol* 2013;189:711-718.