

# YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE RİSK GRUPLARINA GÖRE TEDAVİ

Dr.Bülent Soyupak

Ç.Ü.Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

# Yüzeyel Mesane Kanseri



# Yüzeyel mesane tümörü

---

- WHO (1973)
  - TaG1
  - TaG2
  - TaG3
  - T1G1
  - T1G2
  - T1G3
  - Tis
- WHO/ISUP (1998)
  - PNLMP
  - Tis
  - Ta, düşük grade
  - Ta, yüksek grade
  - T1, düşük grade
  - T1, yüksek grade

# Yüzeyel Mesane Tümörü

---

- Mesane tümörlerinin % 70'i
  - Ta; mukozaya sınırlı (% 70)
  - T1; lamina propria invaze (% 20)
    - % 50 Tis'le birlikte
  - Tis; yassı tm, agresif (% 10)
- 15 yılda % 70 nüks
- % 22 progresyon&ölüm

# Yüzeyel Mesane Tümörü

<b>Evre</b>	<b>Grade</b>	<b>Progresyon %</b>	<b>5 yıllık yaşam %</b>	<b>10 yıllık yaşam %</b>
<b>Ta</b>		2-5		
	I	0-2	100	95
	II	10-20	95	89
	III	45-50	95	84
<b>T1</b>		20-30		
	II	10-20	90	78
	III	45-50	70	50
<b>Tis</b>		50-80	70	55

TABLE 3. Multivariate analysis of recurrence, progression and disease specific survival

Prognostic Factor	Odds Ratio	95% CI
-------------------	------------	--------

Recurrence

0022-5347/00/34(5)-0473D

The Journal of Urology®

Copyright © 2000 by American Urological Association, Inc.\*

Vol. 163, 73-78, January 2000

Printed in U.S.A.

MULTIVARIATE ANALYSIS OF THE PROGNOSTIC FACTORS OF

TABLE 4. Multivariate analysis of major prognostic factors of recurrence, progression and disease specific survival

Reference	Study Type	Tumor Status	No. Pt.	Grade	Stage	Adjuvant Therapy	Multiple Tumors	Tumor Size	Intestinal Substitutions
<b>Recurrence</b>									
Leeming et al <sup>8</sup>	Retrospective	Primary, recurrent	178	No	Y	—	No	No	—
Narayana et al <sup>9</sup>	Prospective	Primary, recurrent	488	Yes, no	Yes, no	—	No, no	Yes, no	—
Daloz et al <sup>10</sup>	Prospective	Primary, recurrent	308	No	—	—	Yes	Yes	—
Furuta et al <sup>11</sup>	Prospective	Primary	305	No	No	—	Yes	No	—
Wajsb et al <sup>12</sup>	Prospective	Primary	1,055	No	Yes	No	No	—	Yes
Kumony et al <sup>13</sup>	Prospective	Primary	1,474	No	Yes	No	Yes	—	Yes
Kumony et al <sup>14</sup>	Prospective	Primary	1,374	No	Yes	No	—	—	Yes
Wajsb et al <sup>15</sup>	Prospective	Primary, recurrent	308	No	No	—	Yes	No	—
Mullers et al <sup>16</sup>	Prospective	Primary, recurrent	211	No	No	—	Yes	No	—
Parizhki et al <sup>17</sup>	Meta-analysis	Primary, recurrent	2,555	—	—	—	—	—	Yes
Shinko et al <sup>18</sup>	Prospective	Primary	141	No	Yes	No	No	Yes	—
Present study	Retrospective	Primary	1,529	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Progression</b>									
Hart et al <sup>19</sup>	Retrospective	Primary, recurrent	221	—	Yes	—	—	—	—
Kumony et al <sup>13</sup>	Prospective	Primary	1,674	Yes	Yes	Yes	Yes	—	No
Kumony et al <sup>14</sup>	Prospective	Primary	1,674	Yes	Yes	Yes	—	—	No
Parizhki et al <sup>17</sup>	Meta-analysis	Primary, recurrent	2,555	—	—	—	—	—	No
Present study	Retrospective	Primary	1,529	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Disease specific survival</b>									
Takashi et al <sup>20</sup>	Retrospective	Primary	364	Yes	Yes	—	—	Yes	—
Phelan and Hawley <sup>21</sup>	Retrospective	Primary	345	Yes	No	Yes	No	—	No
Parizhki et al <sup>17</sup>	Meta-analysis	Primary, recurrent	2,555	—	—	—	—	—	No
Present study	Retrospective	Primary	1,529	Yes	No	Yes	No	No	No

No

Yes

1

2

14-86

TABLE 1. Risk group classification

	% Frequency
Low risk:	11.5
Grade 1 stage Ta	
Grade 1 stage T1, single tumor $\leq 3\text{cm}$	
Intermediate risk:	44.6
Grade 1 stage T1, multiple tumors	
Grade 2 stage Ta	
Grade 2 stage T1, single tumor	
High risk:	43.9
Grade 2 stage T1, multiple tumors	
Grade 3 stage Ta	
Grade 3 stage T1	
Ca in situ association + nüks < 3 ay	

	%	Progresyon %	Mortalite %
Düşük-risk	11	0	0
Orta-risk	45	1.8	0.73
Yüksek-risk	44	15	9.5



# T1 Alt siniflaması

TABLE 1. Subclassification systems proposed for stage T1 bladder cancer in the last decade

Reference	Yr.	No. Pts.	Invasion Subclassifying System/Definition	Outcomes (%)
Tanner et al <sup>10</sup>	1990	32	T1a/b/c/d, T1a/b/c/d below muscularis mucosae	5-Yr. survival (75, 11)
Khanj et al <sup>11</sup>	1994	88	T1a/b/c/d, T1a/b/c/d below muscularis mucosae	Progression (7, 54)
Angulo et al <sup>12</sup>	1995	170	T1a/b/c/d, T1a/b/c/d below muscularis mucosae	5-Yr. survival (95, 52)
Fleita et al <sup>13</sup>	1996	77	T1a/b/c/d, T1a/b/c/d below muscularis mucosae	10-Yr. survival (95, 54, 60)
Hidmang et al <sup>14</sup>	1997	121	T1a/b/c/d, T1a/b/c/d below muscularis mucosae	Death from bladder cancer (23, 45)
Herrmann et al <sup>15</sup>	1998	143	T1a/b/c/d to tumor stalk, T1a/b/c/d muscularis mucosae, T1a/b/c/d below muscularis mucosae	5-Yr. survival (78, 73, 55)
Cheng et al <sup>3</sup>	1999	55	T1a/b/c/d, T1a/b/c/d $\geq 1.5$ mm, or greater depth in bladder (transurethral resection specimen)	T1 at cystectomy (40, 95)

# Tedavi

---

- Hedefler
  - Var olan hastalığı yok etme
  - Nüksü önleme veya geciktirme
  - Progresyonu önleme

# Tedavi

---

- TUR-MT
- İntravezikal tedavi
  - Tedavi amaçlı
  - Adjuvan
- ReTUR
- Sistektomi

# TUR-MT

TABLE 3. Recurrence and progression of stage T1 bladder transitional cell carcinoma treated with transurethral resection alone

Reference	No. Pts.	% Recurrence	% Progression		Yrs. Followup
			Overall	T1G2	
Honey et al <sup>20</sup>	62	79	20	48	3
Jakob et al <sup>21</sup>	77	80	18	33	5
Furrows et al <sup>22</sup>	20	45	30	35	2
Abel et al <sup>23</sup>	27	78	33	45	3
Sarkis et al <sup>24</sup>	43*	Not assessed	—	51	30
Holmang et al <sup>25</sup>	99	Not assessed	40	45	20
Holmang et al <sup>27</sup>	65 T1a, 45 T1b	Not assessed	31, 53	36, 58	Greater than 5
Hess <sup>26</sup>	23*	Not assessed	—	65	15

\* Stage T1G2 only.

TUR-MT tek başına yetersiz

# TUR-MT

---

- Tm.'ün gözden kaçması
  - 70° lens
  - Tis görememe
- İnkomplet rezeksiyon
- İmplantasyon

# İntravezikal tedavi

---

## Hedefler

- Düşük-grade'li papiller tm
  - Nüksü önlemek
- Yüksek-grade'li papiller tm
  - Nüksü ve progresyonu önleme
- Tis
  - Var olan hastalığın tedavisi
  - Progresyonu önleme

Üroonkoloji Derneği

Düşük, orta-riskli grupta tedavi?

# İntravezikal Kemoterapi

---

- Mitomycin C
  - En etkin
  - Profilaktik etkinlik % 15
  - Doz ?
    - 6-8 hafta 20-40mg

Üroonkoloji Derneği



# İntravezikal Kemoterapi

	Çalışma #	Hasta #	Nüks oranı %		
			Kontrol	Tedavi	Fark
Thiotepa	9	1130	61	49	12
Mitomycin C	6	1157	53	44	9
Doxorubicin	5	1389	53	38	15
Toplam	20	3676	54	40	14

# İntravezikal kemoterapi

	Çalışma #	Hasta #	Progresyon oranı, %		
			Kontrol	Tedavi	Fark
Thiotepa	3	314	6	5	1
Mitomycin C	3	336	7	4	3
Doxorubicin	3	389	13	15	-2
Toplam	9	1039	9	8	1

# Tek doz İntravezikal kemoterapi

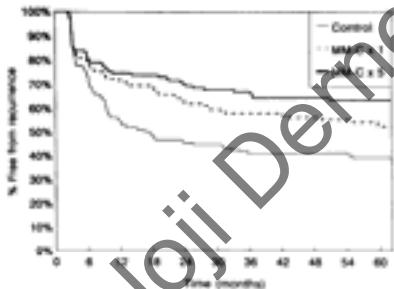
---

- Yeni değil
  - Zincke et al J Urol 129: 505, 1983  
Thiotepa ve doxorubicin
  - MRC BJU57:680, 1985  
Thiotepa
- Son çalışmalarda
  - 1-3 yılda nükste % 50 azalma

# Tek doz intravezikal kemoterapi

---

- 502 hasta
- Randomize, çok merkezli
- Mitomycin C 40mg/ml
- 3 grup
  - TUR-MT
  - TUR-MT + tek doz
  - TUR-MT + tek doz + 1yıl boyunca 3 ayda bir (toplam 5 doz)



Numbers at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Control	157	81	66	55	46	39	33	28	23	19	15
MMC - C x 1	149	88	80	68	58	49	41	34	28	23	18
MMC - C x 5	146	103	91	78	63	53	43	35	28	23	17

Toksosite ↓  
 MMC alan grupta nükste azalma  
 5>1 ama anlamlı değil  
 7 yılın sonunda DEK'dan ölüm %7

0022-5347/04/17(6)-2190-2196  
The Journal of Urology®  
Copyright © 2004 by American Urological Association

VOL 171, 2190-2196, June 2004  
Printed in U.S.A.  
DOI: 10.1097/JU.0000122496.92200.32

**A SINGLE IMMEDIATE POSTOPERATIVE INSTILLATION OF  
CHEMOTHERAPY DECREASES THE RISK OF RECURRENCE IN  
PATIENTS WITH STAGE T<sub>a</sub> TO T<sub>1</sub> BLADDER CANCER: A META-ANALYSIS  
OF PUBLISHED RESULTS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS**

**RICHARD J. SYLVESTER,\* WILLEM OOSTERLINCK AND ADRIAN P. M. VAN DER MEijden**

*From the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Data Center, Brussels, the Universitair Ziekenhuis Gent,  
Gent, Belgium, and the Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch, The Netherlands*

Üroonkoloji Derneği

- 7 randomize alıřma (1985-1992)
- Ortalama takip süresi 3.4 yıl
- Epirubicin (4), mitomycin C (2), pirarubicin (1)
- 1476/1517 hasta

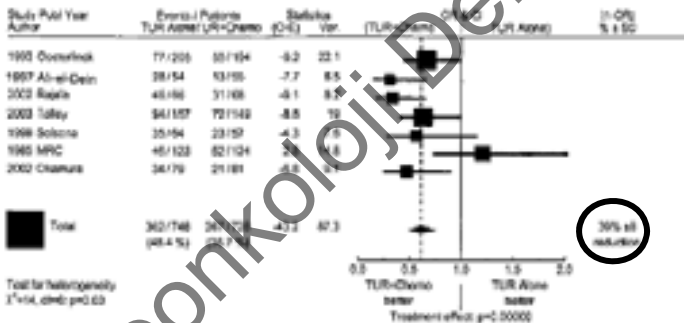


FIG. 1. Forest plot of recurrence by study. Chemo, chemotherapy



- Tek ve multifokal tm.lerde nüks oranı ↓
- Multifokallerde nüks oranı ↑
  - Ek tedavi gerekli
- Düşük-grade'li Ta/T1 tm.lerde ✓
- Yüksek riskli hastalarda başlangıç tedavisi olarak önerilmekte

Perforasyon varsa erken MMC  
vermek kontrendike

Üroonkoloji Derneği

Yüksek-risk grubunda tedavi ?

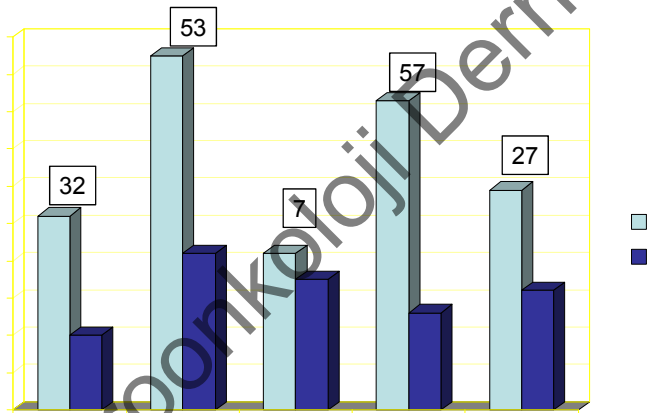
Üroonkoloji Derneği

# BCG

---

- Tis ve yüksek-grade'li hastaların nüksünü önlemede veya geciktirmede en etkili ajan
- Morales
- Etki mekanizması ?
- Tedavi şeması ve doz?
  - 1. 6 haftalık tedavi çoğunlukla yetersiz (Kavoussi)
  - 2. 6 haftalık tedavide
    - Tis + % 30
    - Profilakside + % 25
    - % 7 progresyon riski (Catalona)

# TaT1



# T1G3

---

- Sadece TUR  $\Rightarrow$  - Rekürrens %50 - %80  
- Progresyon %20 - %50
- TUR + BCG  $\Rightarrow$  - Rekürrens %23 - %74  
- Progresyon %10 - %35
- Erken Sistektomi  $\Rightarrow$  5 yıllık sürvi  $\Rightarrow$  %90
- Geç Sistektomi  $\Rightarrow$  5 yıllık sürvi  $\Rightarrow$  %50-60

# T1G3

---

- % 30 nüks görülmüyor
- % 30 sistektomi
- % 30 ölüm

Üroonkoloji Derneği

A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 153 PATIENTS TREATED WITH OR WITHOUT INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN FOR PRIMARY STAGE T1 GRADE 3 BLADDER CANCER: RECURRENCE, PROGRESSION AND SURVIVAL

OSAMA SHAHIN, GEORGE N. THALMANN, CYRILL RENTSCH, L. MAZZUCHELLI  
AND U. E. STUDER

*From the Department of Urology and Institute of Pathology, University of Bern, Inselspital, Bern, Switzerland*

- Nonrandomize
  - TUR+BCG (92)
  - TUR (61)
- Ort. takip süresi 5.3 yıl



- Nüks oranı
  - TUR+BCG % 70 (38 ay)
  - TUR % 75 (22 ay)
- Progresyon
  - TUR+BCG % 33 (38 ay)
  - TUR % 36 (28 ay)
- Sistektomi
  - TUR+BCG % 29 (42 ay)
  - TUR % 31 (22 ay)

# İdame BCG Tedavisi

---

- Badalamant (1987)
- Hudson (1987)
- Witjes (1993)
  - Hasta sayısı az
  - Yeterince etkin değil
  - Artmış toksisite

Üroonkoloji Derneği

# İdame BCG tedavisi

---

- SWOG 8507:
  - Tis veya rekürrent pTa/T1
  - Toksisite  $\emptyset$  > grade 3
  - Nükssüz yaşam
    - idame : 77 ay
    - kontrol: 36 ay
  - Progresyonsuz sürvi:
    - idame: ?
    - kontrol: 112 ay
  - 5 yıllık sürvi:
    - idame: % 83
    - kontrol: % 78

Hastaların sadece % 16'sı protokolü tamamlamış

Lamm, J Urol 163:1124, 2000

# T1G3

---

- 57 T1G3 hasta
- %42 multifokal T1G3
- BCG idame tedavisi uygulandı.
- Ort. takip 53 ay (9-110 ay)
- Minimum takip 2 yıl
- 6 haftalık BCG sonunda biyopsi
  - % 12.3 rezidüel hastalık

- Nüks: %42
- Progresyon: %22.8
- Sistektomi gereksinimi: %14
- Hastalıkla ilişkili sağkalım: %87.7

## DEFINING BACILLUS CALMETTE-GUERIN REFRACTORY SUPERFICIAL BLADDER TUMORS

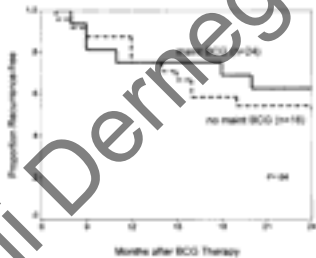
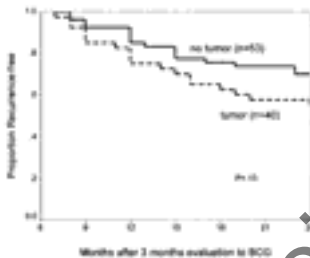
HARRY W. HERR AND GUIDO DALBAGNY

From the Department of Urology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York

TABLE 1. Persistence of tumor after BCG therapy

Tumor at 3 Mos.	No. Tumor at 6 Mos. (%)		Total No. Pts.
	Maintenance BCG	No maintenance BCG	
Fig.	4 (51)	4 (33)	8
	Maintenance BCG 3	Maintenance BCG 4	
	No maintenance BCG 1	No maintenance BCG 0	
Pts.	29 (72)	11 (28)	40
	Maintenance BCG 18	Maintenance BCG 8	
	No maintenance BCG 11	No maintenance BCG 3	
Totals	14 (80)	14 (20)	28

Üroonkoloji Derneği



Üroonkoloji Derneği

- 6 aydaki değerlendirmede tümör nüksü saptanması 'yüksek riski' tanımlamakta 3. ay sistoskopisine göre daha anlamlı.
- BCG'ye cevapsız olarak sınıflayıp başka tedavilere geçiş 6. Aydan önce olmamalı
- İdame tedavi etkili değil



# Re-TUR

---

- Tanımı
  - İlk rezeksiyonu takiben 2-6 hafta içinde yapılan rezeksiyon
- Amacı
  - Komplet rezeksiyon
  - Düşük evrelendirmeyi ekarte etmek
- Hangi hastalarda
  - Multifokal hastalık
  - Büyük tümör
  - İnkomplet rezeksiyon

# Re-TUR

---

- Herr:J Urol (1999)
  - YMT'lü 96 hastada
    - % 75 hastada artık tm
    - % 29 YMT → invaziv hastalık
    - % 33 hastada tedavi planı değişmiş

# Re-TUR

Evre	G1	G2	G3	# Artık tm/Total (%)
Ta	2/18	13/35	1/6	16/59(27)
T1		4/12	6/7	10/19(53)
#Artık tm/Total (%)	2/18(11)	17/47(35)	7/13(54)	26/78(33)

# Re-TUR

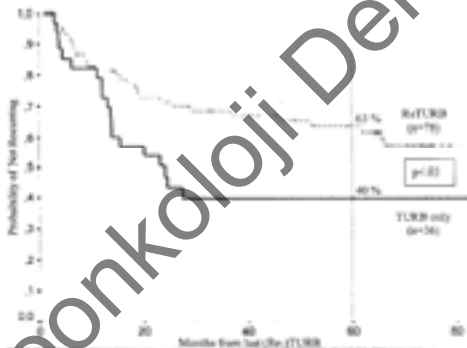


FIG. 2. Kaplan-Meier recurrence-free survival in patients undergoing ReTURB vs no ReTURB.

# Re-TUR

---

- Sonuç
  - Tam rezeksiyonu garanti eder.
  - Adjuvan tedavi için tümör hacmini minimalize eder.
  - Düşük evrelendirmeyi düzeltir

# Radikal Sistektomi

---

- Progresyon sonrası sistektomi
  - 5 yıllık yaşam %90 → %50-60
- Progresyon oranı
  - TUR-MT % 45-50
  - TUR-MT+BCG % 30
  - Morbidite&mortalite

% 50 hastada gereksiz sistektomi

# Radikal Sistektomi

---

- Yüksek riskli hastalarda

TUR-MT+BCG+gerektiğinde sistektomi

Üroonkoloji Derneği

# Sistektomi endikasyonları

---

- Yeni T1 veya T1 nüksü
- Yeni veya inatçı Tis
- Anterior mesane boynu tümörleri
- Prostatik stromada DEK
- Kas invazyonu
- Tedaviye sekonder nonfonksiyone mesane



# T1G3

---

- Risk faktörleri
  - Tis
  - Tm büyüklüğü
  - Tm sayısı
  - T1a vs T1b
  - Nüks oranı
  - P53?

Üroonkoloji Derneği

61 hasta (T1G3)

1. TUR + BCG

Rekürrenssiz olgular : 9 (%15)

Rekürrens: 52 (%89)

T1G3+Tis: 3 (%6)

Düşük evre, düşük grade  
5 (%10)

T1G3  
38 (%73)

T2+: 6 (%11)

2. TUR + BCG

Rekürrenssiz olgular: 27 (%71)

Rekürrens: 11 (%29)

T1G3: 3 (%27)

Tis: 3 (%27)

T2+: 5 (%46)

Mesane korunması: 43 (%70)

Sistemik KT: 2 (%3)

Sistektomi: 18 (%30)

46 aylık genel sonuçlar:  
Hastaliksız: 50 (%82)  
Sağkalım: 57 (%93)

- 43/61 hastada (% 70) mesane korunmuş
- 50/61 hastada (%82) NED
- 57/61 hasta (%93) sağ



American  
Urological  
Association  
Inc.

Report on  
**The Management  
of Non-Muscle-Invasive  
Bladder Cancer**  
(Stages Ia, T1 and Tis)

Bladder Cancer Guidelines Panel

Members

WILLIAM H. BARCELONA, MD  
WILLIAM H. GANLEY, MD  
WILLIAM H. GANLEY, MD  
WILLIAM H. GANLEY, MD

Chairman

WILLIAM H. GANLEY, MD

Üroonkoloji Derneği

# İntravezikal tedavi

- 181 makale

Tedavi	Nüks ↓, %	Progresyon ↓, %
TUR vs TUR+Thiotepa	19	0.5
TUR vs TUR + BCG	30	8
TUR vs TUR + Mitomycine C	15	6
TUR vs TUR + Doxorubicin	10	4

- Örnek hasta 1
  - Ürotelyumda anormal büyüme
  - Histolojik tanı yok
- Örnek hasta 2
  - Histolojik tanı almış,  
Ta veya T1,  
G1,2 veya 3  
± Tis
- Örnek hasta 3
  - + Tis veya yüksek gade'li T1  
en az bir tertip IV tedavi

# Örnek Hasta 1

---

- Standart
  - Biopsi

Üroonkoloji Derneği

## Örnek Hasta 2

---

- Standart
  - Cerrahi olarak tüm tümörün çıkarılması
- Seçenek
  - Düşük-grade Ta tm. için IV kemo veya immünoterapi
- Önerilen
  - Tis, T1 ve yüksek-grade'li Ta tm için IV BCG veya mitomycin C
- Seçenek
  - Tis ve T1'li bazı hastalarda sistektomiye düşün



## Örnek Hasta 3

---

- Seçenek
  - IV tedavi sonrası nüks veya inat eden hastada sistektomiyi düşün
- Seçenek
  - IV tedavi sonrası nüks veya inat eden hastada IV tedaviyi düşün

# EAU

---

- TUR sonrası tüm hastalara erken intravezikal kemoterapi (mitomycin C veya epirubicin)
- Ta-T1, G1 < 3cm
  - Ek tedaviye ihtiyaç yok
- Orta derecede riskli grupta
  - 4-8 haftalık intravezikal kemoterapi

# EAU

---

- TIS
  - 6-hafta BCG
  - Sitoloji ve/veya biopsi + ise
    - 2. 6-hafta BCG
    - İdame tedavisi öneriliyor (36 ay)
  - 2.kür sonrası erken nüks,
    - Sistektomi+üretrektomi

# EAU

---

- T1G3
  - İntravezikal kemoterapi veya BCG
  - Sistektomi
    - Solid/papiller
    - ↑ nüks oranı
    - Multifokal hastalık
    - + Tis

# Takip

---

- Standart şema?
- AUA
  - İlk 18-24 ay her 3 ayda sp
  - Sonraki 2 yıl her 6 ayda
  - Sonrası yıllık takip
- TaG1 tm.lerde ilk sp. –ve
  - İnterval uzatılabilir
  - Sitoloji
- Yüksek risk grubunda
  - 3.,6.,9. ve 12. ayda sp. –ve
    - 3-6 aylık intervalde sp veya sitoloji

# Takip

---

- EAU

- Tüm hastalarda

- 3. ayda sp

- Düşük-riskli hastalar

- 3.ay sp –
  - 2.sp 6 ay sonra
  - Sonra yıllık (5 yıl)

- Yüksek-riskli hastalar

- 2 yıl her 3 ayda sp
- 3.yıl her 4 ayda sp
- 2 yıl her 6 ayda sp
- Sonrası yıllık

# Üst Trakt Nüksü

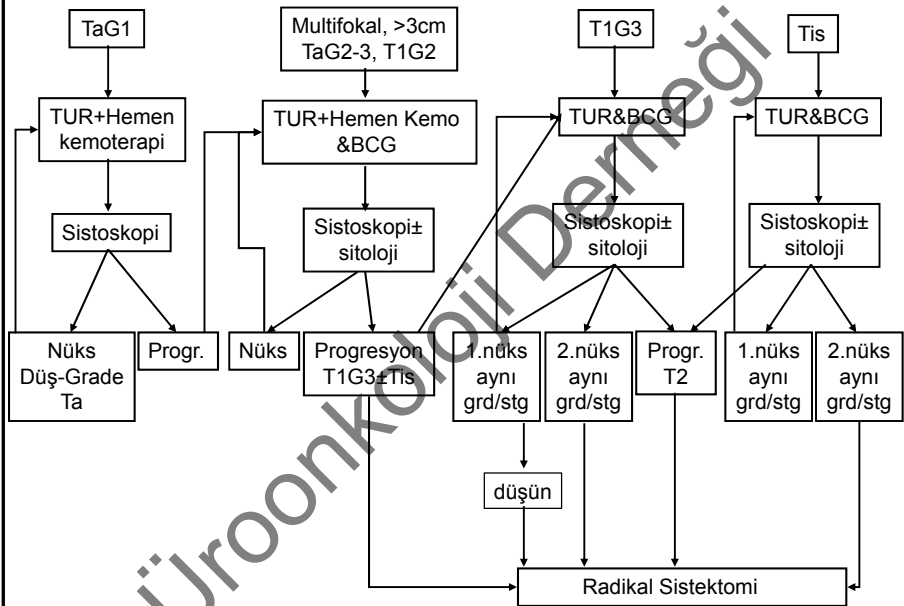
---

- Uzun dönem takipte (%15-20)
  - 5 yılda %13
  - 5-10 yılda %28
  - 10-15 yılda %38
- İleri evre & kötü prognoz

**Üst trakt takibi mutlak gerekli**

Yüksek riskli hastalarda yıllık

Düşük riskli hastalarda her 2-3 yılda bir





# Özet

---

- Yüzeysel tm tanımı???
- Heterojen malign potansiyel
- Düşük risk grubunda tek doz erken intravezikal kemoterapi yeterli
- Orta-risk grubunda ek olarak 6 haftalık BCG veya kemoterapi
- Tis, yüksek-grade'li hastalarda intravezikal BCG tedavisi (idame tedavi)
- ReTUR
- Gerektiğinde gecikmeden sistektomi
- Yüksek riskli grupta ömür boyu takip