

YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNİN POSTOPERATİF PROFLAKSİSİNDE İNTRAVEZİKAL DOXORUBİCİN (ADRIAMYCİN) KULLANIMI

THE USE OF INTRAVESICAL DOXORUBICIN (ADRIAMYCIN) IN THE POSTOPERATIVE
PROPHYLAXIS OF THE SUPERFICIAL BLADDER TUMORS

GÜNEL, F., ÇETİNKAYA, M., MEMİŞ, A., ÖZEĞE, E.

Ankara Numune Hastanesi 2. Üroloji Kliniği

ÖZET

Bu çalışmada, yüzeysel mesane tümörlerinin postoperatif profilaksisinde intravezikal adriamycin'in yan etkilerinin yanısıra, özellikle rekürrens oranını azaltmadaki etkisi incelendi.

Çalışma kapsamına alınan 13 yüzeysel mesane tümürlü hastaya tümör rezeksiyonunu (TUR veya açık) takiben 7-15. günler arasında adriamycin instillasyonlarına bağlandı. İnstillasyonlar, 30 mg/50 ml SF dozda haftada 1 kez olmak üzere, 6 hafta süreyle yapıldı. Her instillasyon öncesi lökosit ve trombosit sayımları yapıldı. Hastalar tedavinin bitiminden itibaren 3'er aylık aralarla, en az 1 sene süreyle kontrole çağrıldı. 1 hastada gelişen üretra darlığı nedeniyle tedavi kesildi. 1 hasta ise hiç kontrole gelmedi. Diğer 11 hastada ortalama 11 aylık takip süresi elde edildi. Kontrollarda sistoskopi ve eksfoliyatif sitoloji bulguları değerlendirildi.

İnstillasyonlar sırasında myelosupresyon ve kimyasal sistit gibi önemli yan etkiler görülmezken, 11 hastada ortalama 11 aylık takip sonunda % 9'luk rekürrens oranı saptandı.

SUMMARY

In the present study, an investigation is carried out especially on the effect of intravesical adriamycin on postoperative prophylaxis of superficial bladder tumors when considering the reduction of recurrence ratio besides the side effects.

13 patients with superficial bladder tumor, under study, were treated with adriamycin instillations in between 7-15th days, following tumor resection (TUR or open). Instillations were performed 6 weeks while each being 30 mg/50 ml SF dose at once a week. Leucocyte and trombocyte

counts were done prior to each instillation. Dating from the end of treatment, the patients were controlled for 1 year with the periods of 3 months. Two of the patients were exempted from the scope of this study, due to the development of urethral stricture in one case in the duration of treatment, and inability to control of the other case upon treatment. As an average, 11 months controlling period was attained for the other remaining 11 patients. Cystoscopy and exfoliative cytology findings were evaluated during the controls.

At the end of the follow up period of average 11 months for 11 patients, recurrence ratio of 9% was reported while observing no significant side effects like myelosuppression and chemical cystitis.

GİRİŞ VE AMAÇ

Yüzey (TNM T₁, T₁ ve T₂, evre O, A ve B₁) mesane tümörlerinin komplet rezeksiyonunu takiben görülen yüksek rekürrens oranı, bu tümörlerin tedavisindeki en büyük sorunu oluşturmaktadır. Her rekürrensle tümör grade ve evresi ilerleyebilmekte ve bu da prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Rekürrens oranını azaltmak ve hastalısız intervali uzatmak amacıyla, çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. İntravezikal kemoterapi, bu tedavi yöntemleri içinde en etkili olarak görülmektedir.

Bu çalışma, intravezikal kemoterapötik ajanlar içinde en etkililerinden biri olarak bilinen doxorubicin (Adriamycin)'in, yüzeysel mesane tümürlü hastaların postoperatif rekürrens oranını azaltmadaki etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza, 1985-1987 yılları arasında kliniğimize başvuran yüzeysel mesane tümörlü hastalar alındı. Çalışma kapsamındaki 13 hastanın yaşları 33-67 arasında olup (ortalama 50), 12'si erkek, 1'i kadındı. 3 hastamız (1 kadın, 2 erkek), daha önce mesane tümörü tanısıyla opere edilmiş nüks mesane tümörlü hastalardı.

Kliniğe yatırılan hastaların ayrıntılı anamnezleri alınarak sistemik ve ürolojik muayeneleri, rutin laboratuvar ve röntgen tetkikleriyle birlikte, mesane tümörü ön tanısıyla yatanların İVP ve sistoskopileri yapılmıştır.

Hastaların 2'si prostat adenomu nedeniyle ameliyata alınmış ve beraberinde saptanan mesane tümörü rezeke edilmiştir. 2 hastada mesane tümörü nedeniyle açıldığında birlikte olan mesane boynu darlığı için, mesane boynu wedge rezeksiyonu yapılmıştır. Nüks mesane tümörüyle gelen 3 hastadan birine 4 sene önce prostatektomi (açık), 2 sene önce de mesane tümörü nedeniyle TUR, 2. hastaya 2 ay önce ve 3'üncüsüne de 2 sene önce mesane tümörü nedeniyle TUR yapıldığı öğrenildi.

Postoperatif ilk hafta içinde yapılan idrar sitolojilerinin negatif gelmesi üzerine profilaksi programına alınan hastalara, üretral kateterin alınmasını takiben 7-15'inci günler arasında intrakaviter adriamycin instillasyonuna bağlandı. Hastalara, bir gün önce ve tedavi sabahı az sıvı almaları söylendi. Belirlenen protokola göre, hastada 1 kez olmak üzere, 6 hafta süreyle 30 mg adriamycin (Prep: Adriblastina flakon 10 mg) 50 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak ince bir Nela-

ton sonda yoluyla, steril şartlarda mesaneye instille edildi. Hastalardan, bu solüsyonu her veriliste en az 2 saat tutmaları ve daha sonra boşaltmaları istendi. Her instillasyon öncesi trombosit ve lökosit sayımı yapıldı. İdrar yakınması olup, kültürde patojen mikroorganizma saptanan hastalar dışında profilaktik antibiyotik verilmedi.

İnstillasyon programı bitiminden sonra hastalar, en az 1 sene süreyle olmak üzere her 3 ayda bir kontrole çağrıldı. Kontrollarda, sistoskopi ve eksfoliyatif sitoloji bulguları değerlendirildi.

BULGULAR

1985-1987 yılları arasında, histopatolojik olarak yüzeysel mesane tümörü (TCC) saptanan 13 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların 1'i kadın, 12'si erkekti. Yaş ortalaması 50 olup, 9 hasta 40 yaşın üstündeydi.

Hastalardaki semptomlar ve süreleri değerlendirildiğinde; 12 hastada ortalama 4.5 ay süren hematüri (% 92), 6 hastada ise ortalama 3 ay süren irritatif semptomlar (% 46) bulunduğu belirlendi. Ayrıca 6 hastada, 20-50 yıldan beri 1-2 paket/gün sigara içme öyküsü vardı.

Prostat adenomu ön tanısıyla yatırılan 2 hastada, birlikte mesane tümörü; mesane tümörü ön tanısıyla yatırılan 11 hastanın 2'sinde ise mesane boynu darlığı mevcuttu. 8 hastaya açık mesane tümör rezeksiyonu, 5 hastaya da TUR uygulandı. Hastaların tümünde de tek tümör vardı. 10 hastada (% 77.5) 3 cm'den küçük, 2 hastada (% 15) 3-5 cm'lik, 1 hastada da (% 7.5) 5 cm'den büyük tümör mevcuttu. 7 hastanın (% 55) tümörü sol yan duvarda, 4 hastanın ise (% 30) arka duvardaydı (Tablo 1).

Tablo 1 . Tümörlerin, büyüklük ve lokalizasyona göre dağılımı

Lokalizasyon	Tümör büyüklüğü			Toplam	%
	3 cm.	3-5 cm.	5 cm.		
Ön duvar	—	—	—	—	—
Arka duvar	3	—	1	4	30
Sağ yan duvar	1	—	—	1	7.5
Sol yan duvar	6	1	—	7	55
Mesane boynu	—	1	—	1	7.5
Toplam	10 (%77.5)	2 (%15)	1 (%7.5)	13	100

Hastaların 10'unda primer, 3'ünde ilk nüks tümör mevcuttu. Tümörlerin histopatolojik diferansiyasyon (grade) ve evrelerine göre ayrımında dikkati çeken, 8 tümörün (% 62) grade II ve 11 tümörün (% 85) evre A kategorisinde olmasıdır. 3 hastadaki evre A tümörün nüks olduğu belirlendi. Yine nüks tümörlerden birinin grade I, diğerinin grade II ve önceki tümörlerin de aynı grade'de olduğu saptandı (Tablo 2). Nüks grade III tümörü olan 1 hastadaki orijinal (ilk) tümörün grade'i konusunda bilgi edinilemedi.

Tablo 2. Tümörlerin, diferansiyasyon ve evreye göre ayrımı

	Nüks	Hasta sayısı	%
Grade I	1	4	30.5
Grade II	1	8	62
Grade III	1	1	7.5
Evre 0	—	—	—
Evre A	3	11	85
Evre B ₁	—	2	15

Mesane tümörlerinin en sık metastaz yaptığı yerler olarak bilinen kemik, karaciğer ve akciğerlerle ilgili laboratuvar tetkikleri sonucunda hiçbir hastada metastaz bulgusuna rastlanamadı. İVP'lerde ise, mesanede dolma defekti ve prostatik indentasyon dışında, üst traktus ve mesanede patolojik bulgu saptanamadı. Hastalara postoperatif ilk hafta içinde yapılan sitolojilerin negatif gelmesi üzerine, adriamycin instillasyonlarına bağlandı. Hastalarda her instillasyon öncesi trombosit ve lökosit sayımı yapıldı. Hiçbir hastada trombositopeni veya lökopeni gelişmedi.

İnstillasyonlar sırasında 2 hastanın idrarında koliform bakteri, birinde de klebsicella üredi. Kültür sonucuna göre kullanılan uygun antibiyotikle enfeksiyonları düzeldi. Hiçbir hastada, enfeksiyon olmaksızın kimyasal sistite bağlı semptomlar görülmedi.

Hastalarımızın birinde, gelişen postoperatif üretra darlığı nedeniyle 4. seanstan sonra instillasyon yapılamadı. Üretrotomi intern'i kabul etmeyen hasta çalışma dışı bırakıldı. 1 hasta ise hiç takibe gelmedi. Diğer hastalar 4—26 ay süre ile takibe gelmiş olup, ortalama takip süresi 11 ay-

Tablo 3. İntravezikal adriamycin'le profilaksi sonuçları

Hasta sayısı	13
Takibe gelmeyen	1
Tedavi kesilen	1
Lokal reaksiyonlar	—
Ortalama takip	11 ay
Rekürrens sayısı*	1 (% 9)

* 11 hastaya göre

dır. Bu süre içinde, 11 hasta dikkate alındığında saptanan rekürrens oranı ise % 9 (1 hastada)'dur (Tablo 3). Bu hastada, 26 aylık takip sonucunda ön duvarda mesane boynuna yakın yerde ufak nüks papiller tümör saptandı ve transüretral olarak fulgarize edildi.

Takiplerde, nüks görülen 1 hasta dışında tüm sistoskopi ve eksfoliyatif sitoloji bulguları normal olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Ürogenital tümörler içinde prostat tümörlerinden sonra ikinci sıklıkta görülen mesane tümörlerinin büyük çoğunluğunu da yüzeysel mesane tümörleri oluşturmaktadır. Tedavi edilebilirliği yüksek olan yüzeysel mesane tümörleri ayrıca, rekürrensi önlemeye yönelik çalışmalar açısından da poplaritesini korumaktadır.

Yüzeysel kavramı içinde, evre 0 ve evre A tümörlerin yanısıra, evre A gibi davranan (1) evre B₁ tümörler de dahil edilmektedir.

Yüzeysel mesane tümörlerinin büyük bir kısmında (grade I, evre T_a), sadece TUR ile kür sağlanabildiği gibi, çoğunda da rekürrens en büyük sorunu teşkil etmektedir. Hatta her rekürrensele, invazyon riski de % 10-20 artabilmektedir (2). Bu da doğal olarak prognozu kötüleştirmektedir. Rekürrens riskini etkileyen en önemli faktörler arasında; 1) lamina propria tutulumu, 2) multiple tümör varlığı, 3) tümöre komşu epiteldeki değişiklikler, 4) grade sayılabilir.

Son yıllarda, yüzeysel mesane tümörlerinin muhtemel rekürrens ve invazyon riskini belirlemede, oldukça büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Kan

grup yüzey antijenleri (ABO), hücrese DNA ve RNA içeriği, kromozom sayı anomalileri ve marker kromozomlar ile çeşitli onkojenler, bu amaçla tayin edilen en önemli tümör marker'larıdır.

Yüzeyel mesane tümörlerinde rezeksiyonu takiben, rekürrens oranını azaltmak ve hastalısız intervali uzatmak amacıyla çeşitli tedaviler uygulanmış ve halen de uygulanmaktadır. Bu tedaviler hipertermi, mukozanın soyulması, mesane distansiyonu, immünoterapi, lokal veya uzak iradyasyon, sistemik ve intravezikal kemoterapiyi kapsamaktadır. En önemlisi ve en sık uygulananı, intravezikal kemoterapidir (3). Bizim çalışmamızda da, en etkili intravezikal kemoterapötik ajanlardan biri olan doxorubicin (adriamycin) kullanıldı. Tedavinin daha ucuza malolmasını sağlamak için de, J. Flamm ve F. Grof tarafından önerilen protokolu (4) uyguladık. Bu çalışmada, adriamycin'in 30 mg/50 ml SF dozunda haftada 1 kez ve 6 hafta süreyle verilmesiyle, 35 hastanın 1 senelik takibi sonucunda % 23 oranında rekürrens olduğu bildirilmektedir.

Postoperatif sitoloji negatif ise profilaktik, pozitif ise tedavi amaçlı intravezikal kemoterapi yapılması gerektiği belirtilmektedir (5). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların tümünde de postoperatif idrar sitolojisi negatif bulunmuştur.

Yüzeyel TCC'i olan hastaların çoğunda, genellikle ufak ve papiller lezyon bulunmaktadır (6,7). Vakalarımızın büyük çoğunluğunda (% 77.5) 3 cm'den küçük tümör saptanmıştır. Yüzeyel mesane tümörlerinin çoğu, ufak papiller lezyonlar olduğu için TUR ile alınabilmektedir. Bizde de 5 vakaya TUR uygulanmış, tümörün tamamı rezeke edilemeyen, tümörü 3 cm'den büyük olan ya da prostat adenomu ön tanısıyla yatırılan toplam 8 vakada ise açık girişime gerek duyulmuştur.

Literatürde, her rekürrense invazyon derecesinin artabileceği belirtilmesine karşın, nüks tümörlü olarak tedaviye aldığımız 3 hastanın da daha önceki evreyi koruduklarını (evre A) saptadık. Bu tümörlerin grade'lerinde de (bir tanesinde önceki grade belirlenemedi) bir değişiklik olmadığını gördük. Yüzeyel tümörlerde grade arttıkça, lamina propria ve kas invazyonu derecesi de artmaktadır (8). Vakalarımızın çoğu, grade II (% 62) ve evre A (% 85) kategorisindeydi.

İnstillasyonlara postoperatif çok kısa süre içinde başlanmasının, sistemik absorbsiyonu bir dereceye kadar arttırılabileceği düşüncesiyle, tedaviye postoperatif 7-15'inci günler arasında başladık. İlacın dilüsyonunu önlemek için, her instillasyon öncesi hastalara, az sıvı almaları önerildi. Her instillasyon öncesi yapılan lökosit ve trombosit sayımları sonucunda, literatürde de belirtildiği gibi, myelosupresyon göstergesi olabilecek lökopeni veya trombositopeniye rastlamadık. Adriamycin'in bu özelliği, diğer avantajları yanısıra, yaygın olarak kullanılan diğer kemoterapötik ajanlara ve özellikle de thiotepa'ya en büyük üstünlüğünü teşkil etmektedir. Adriamycin'in en önemli topikal yan etkisi kimyasal sistit oluşturmaya rağmen, hastalarımızın hiçbirinde bu yan etkiyi de görmedik.

Intravezikal kemoterapinin ekonomik yönü de önemli bir sorun oluşturmaktadır. Hastalarımızın çoğu, adriamycin'i resmi yoldan temin ettiler. Fakat resmi olmayan hastalarda da ilacın temininde büyük bir güçlük karşılaşmadık. Bunda, seçtiğimiz protokolun nispeten kısa süreli düşük dozda olmasının da etkisi olduğu kanısındayız.

Yüzeyel mesane tümörlerinde rekürrensler sıklıkla ilk 2 sene içinde görüldüğü için, hastalar intrakaviter tedavinin bitiminden itibaren 3'er aylık aralarla 1 seneden az olmamak üzere kontrole çağrıldı. Buna rağmen büyük kısmı bir senenin altında olmak üzere, 4-26 ay arasında kontrol süreleri elde edebildik. 1 hastamızda gelişen üretra darlığı nedeniyle instillasyonları sürdüremedik. 1 hastamız ise hiç kontrole gelmedi. Bu 2 hasta çıkarıldığında, ortalama kontrol süresi 11 aydır. Kontrollarda tüm sistoskopi ve eksfoliyatif sitoloji bulguları normal olarak değerlendirildi. 26 ay süreyle kontrole gelen bir hastada (% 9) bu süre sonunda, ön duvarda ufak nüks tümör saptandı ve transüretal olarak fulgarize edildi. Bu kadar düşük nüks oranında, hasta sayımızın nispeten az olmasının etkisi olduğu düşünülebilir. Ayrıca, diğer intravezikal ajanlar gibi adriamycin de kas tabakasında yeterli terapötik konsantrasyonlara erişmemektedir (9). Bizim rekürrens gördüğümüz vaka da, evre B, tümörlü bir hastaydı. Postoperatif tedavi verilmeyen hastalarla yapılan bir çalışmada, başlangıçta tek tümörlü olanlar % 67, multiple tümörü olanlarda ise % 90 oranında rekürrens görüldüğü bildirilmiştir (10).

Tüm bu veri ve bilgilerin ışığında yüzeysel mesane tümörlerinin profilaksisinde adriamycin'in, ilk akla gelmesi gereken intravezikal kemoterapötik ajan olduğunu söylemek mümkündür.

SONUÇ

Yüzeysel mesane tümörlerinin -genellikle TUR ile- komplet rezeksiyonunu takiben gelişen rekürrensler, en büyük sorunu oluşturmaktadır. Rekürrens oranını azaltmak için ilk akla gelen yöntem ise, intravezikal kemoterapidir.

Çalışmamız için, J. Flamm ve F. Grof tarafından önerilen ve nispeten kısa süreli ve düşük dozda olduğu için, ekonomik yönü de uygun olan intravezikal adriamycin protokolu seçilmiştir. 13 hastada 30 mg/50 ml SF'lik dozun haftada 1 kez olmak üzere 6 hafta süreyle kullanımı sonucunda;

1- Tüm hastalar ilacı iyi tolere etmişler ve hiçbir hastada kimyasal sistit gelişmemiştir,

2- 3 hastada, katetere bağlı olduğu düşünülen ve uygun antibiyotikle kolayca tedavi edilen üriner enfeksiyon (sistit) gelişmiştir.

3- Hastaların hiçbirinde myelosupresyon bulgusu olabilecek lökopeni ve trombositopeni saptanmamıştır,

4- En önemlisi olarak da, 11 hasta dikkate alındığında 11 aylık ortalama takip süresi sonunda, oldukça yüksek denebilecek (% 91) rekürrensiz periyod ve yine oldukça düşük (% 9) bir rekürrens oranı elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Jewett, H.J., and Cason, J.F.: South Med J, 41:158, 1948
- 2- Gilbert, H.A., et al: J Urol, 119:488, 1978
- 3- Michele Pavone-Macaluso: Current concepts in the use of doxorubicin chemotherapy, ed by SE Jones, p137, 1982
- 4- Flamm, J., and Grof, F.: International Urology and Nephrology, 17 (2):143, 1985
- 5- Soloway, M.S.: Urol Clin North Am, 14 (4):771, 1987
- 6- Green, L.F., Hanash, K.A., and Farro, G.M.: J Urol, 110:205, 1973
- 7- Varkarakis, M.J., Gaeta, J., Moore, R.H., et al: Urology, 4:414, 1974
- 8- Smith, D.R.: General Urology, p289, 1981
- 9- Jacobi, G.H., Kurth, J.H.: J Urol, 124:34, 1980
- 10- Cutler, S.J., Heney, N.M., and Friedel, G.H.: AUA Monographs, Vol 1: Bladder Cancer. Baltimore, The William and Wilkins Co, p35, 1982