TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ
Cilt : 11, Sayı : 4, 381-389 1985

YÜZEYEL MESANE TÜMÖRÜNÜN TEDAVİSİNDE KISA SÜRELİ İNTRAVEZİKAL ADRİAMYCIN TEDAVİSİ (ÖN RAPOR).

SHORT TERM INTRAVESICAL ADRIAMYCIN TREATMENT FOR SUPERFICIAL CANCER : PRELIMINARY REPORT

A. AKDAŞ, H. ÖZEN, U. ALTUĞ, R. TOKUÇ, T. ALKİBAY, F. ŞENGÖR, D. REMZİ

Yüzeyel mesane tümörlü (Ta/T1) hastalardan % 70'i yeterli bir cerrahi tedaviye rağmen tekrarlama şansına sahiptir[1]. Ayrıca hastaların % 20'sinde tümör daha sonra invaziv özellik kazanır[1]. Tümörü tekrarlayan hastalarda transüretral rezeksiyon (TUR) sonucu 5 yıllık yaşama oranı % 60 civarındadır[2]. Birçok araştırmacı, cerrahi tedaviyi takiben görülen rekürrens oranının intravezikal olarak verilen sitotoksik ilaçlar ile azaldığını rapor etmişlerdir[3,4]. Bu tip tedavi aynı zamanda yüzeyel mesane tümörlü hastalarda invaziv mesane kanseri gelişmesini önlemekte veya geciktirmektedir[5].

Papiller mesane kanserinin kemoprofilaksisinde birçok ilâç kullanılmaktadır, özellikle thiotepa, ethoglucid, adriamycin ve mitomycin-c bunların arasında en etkili olanlardır[6].

İlk kez Pavone-Macaluso ve Caramia[7] tarafından adriamycinin intravezikal instillasyonu kullanılmış ve daha sonra birçok araştırıcı uygulamışlardır[8].

Bu çalışmanın amacı adriamycinin, kısa süreli kullanımının primer ve rekürrent yüzeysel mesane tümörlü hastalarda rekürrensi önlemedeki etkisini araştırmakdır.

HASTALAR ve METOD

Histopatolojik olarak değişici epitel yüzeyel mesane kanseri (klinik evre Ta/T_1) saptanmış 24 (19 erkek ve 5 kadın) hasta Ekim 1983 - Mayıs

Hacettepe Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı, Ankara.

1985 tarihleri arasında protokole dahil edilerek tedavi edilmiştir. Protokole göre primer (3 cm. den büyük çaplı veya multip) ve rekürrent yüzeyel mesane tümörlü hastalarda TUR sonrası dönemde intravezikal adriamycin (ADM) uygulandı.

Primer tümörlü 7 erkek hastanın yaş ortalaması 52.6 (45-60 yaş), primer tümörlü kadın hasta 64 y. idi. Rekürrent tümörlü 4 kadın hastanın yaş ortalaması 53.5 (41-73 y.) ve 12 erkek hastanın yaş ortalaması ise 55.5 (33-74 y.) idi.

Bu 24 hastadan 3 tanesi (1 primer ve 2 rekürrent tümörlü) henüz 6 aylık tedaviyi doldurmadıkları için ve 2 primer tümörlü hasta tedavi protokoluna uymadıkları için değerlendirme dışı bırakılmışlardır.

Değerlendirmeye alınan 19 hastanın klinik evre, histopatolojik derecelendirme ve rekürrense göre dağılımı tablo I de gösterilmiştir. Hastalara intravezikal adriamycin (ADM) TUR dan 3 hafta sonra uygulanmağa başlamıştır. 50 mg. ADM 50 cc. serum fizyolojik ile sulandırılarak intravezikal olarak verilmiş ve mesanede 1 saat süre ile bırakılmış, hasta 15 dakikada bir pozisyon değiştirmiştir. Tedavi ilk 4 hafta, haftada bir daha sonra ayda bir olmak üzere toplam 9 kür verilmiştir.

TABLO : I

Yüzeyel Mesane Tümörlü Hastaların Klinik Evre, Histopatolojik Derecelendirme ve Rekürrense Göre Dağılımı

		G_1	G_2	G_3	TOPLAM
PRİMER	Ta	—	—	—	—
	T1	3	2	—	5
REKÜRRENT	Ta	4	—	—	4
	T1	5	4	1	10
TOPLAM		**12**	**6**	**1**	**19**

İdrar analizleri, idrar kültürü her tedavide tekrarlanmış ve gerektiğinde tedavi bir hafta süre ile geri bırakılmıştır. Hastalara tedavi öncesi 1 gün, tedavi günü ve tedavi sonrası 2 gün süre ile günde 150 mg. furodantin verilmiştir. Hastalara tedaviye başladıktan sonra ilk yıl 3 ayda bir ikinci yıl 6 ayda bir, daha sonra rekürrens olmadığı takdirde yılda bir sistoskopi yapılmaktadır. Tedavi sonucu elde edilen klinik cevap aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilmiştir.

Tam cevap — Görünen bütün lezyonların kaybolması,

Kısmi cevap — Tümörde, tedavi sonucu, klinik evrede iyileşme veya boyutlarında ≧ % 50 azalma.

Değişiklik yok — Tümör boyutlarında < % 50 azalma veya ≧ % 25 artış.

Kötüleme — Klinik evreden kötüleme veya tümör boyutlarında % 25 den fazla artış.

Rekürrent tümörlü hastalardan 2 tanesine pelvis renalis tümörü nedeniyle daha önceden nefrektomi yapılmış idi.

Ondokuz rekürrent tümörlü hastadan 8'i önceden bir yıl süre ile thiotepe tedavisi olmuş, 2 sine ise radyoterapi uygulanmıştır.

SONUÇLAR

Primer tümörlü hastalardan % 60'ında (3/5) 3 den fazla tümör gözlenmiş buna karşın rekürrent tümörlü hastaların % 57 sinde (8/14) sistoskopide 2-3 tümör saptanmıştır (Tablo II).

TABLO : II

Tümörün Tedavi Öncesi Dönemde Sayısı

TÜMÖRÜN SAYISI / TİPİ	1	2—3	> 3	TOPLAM
Primer	1	1	3	5
Rekürrent	2	8	4	14
Toplam	3	9	7	19

Rekürrent tümörlü hastaların % 93 ünde (13/14) tümör veya tümörlerin çapının 3 cm. veya daha küçük olduğu görülmüştür (Tablo III).

TABLO : III

Tedavi Öncesi Dönemde Tümörün Boyutları

TÜMÖRÜN ÇAPI / TİPİ	0—1 cm.	1.1—3 cm.	≧3.1 cm.	TOPLAM
Primer	1	2	2	5
Rekürrent	6	7	1	14
Toplam	7	9	3	19

Primer mesane tümörlü hastalardan sadece birinde ve bir kez rekürrens saptanmıştır (Tablo IV).

Rekürrent mesane tümörlü hastalarda ise ortalama 12.3 aylık takip süresi içinde 7 hastada rekürrens görülmüş olup hastaların tümü başlangıçta Tı evresinde idi. Bu hastalardan birinde 3 kez, bir diğerinde ise 2 kez rekürrens görülmüştür (Tablo IV). Her iki hastaya da daha önce 1 yıl süre ile intrakaviter thiotepa tedavisi uygulanmıştır. Toplam takip süresi içinde primer mesane tümörlü hastalarda rekürrens oranı % 20 iken rekürrent hastalarda bu oranın % 50 olduğu görülmektedir (Tablo IV)

Takip süresi sonunda primer mesane tümörlü 5 hastanın hepsinde tedaviye klinik cevap olarak tam cevap sağlanırken, Tı klinik evresindeki rekürrent mesane tümörlü hastalardan % 50 sinde tam cevap elde edilmiştir (Tablo V, şekil 1). Yüzeyel mesane tümörlü 19 hastanın hepsi beraber değerlendirildiğinde tam remisyon kısmi cevap oranı % 89.4 dür (Tam remisyon % 76.6, kısmi cevap % 15.8). Sadece bir hastada tümör boyutlarında % 25 den fazla artış görülmüştür (Tablo V).

İlaca bağlı toksisite olarak sadece 4 hastada üriner enfeksiyon görülmüş ve 1-2 haftalık süre ara sonunda yeniden tedavi uygulanmıştır.

TABLO : IV

Yüzeyel Mesane Tümörlerinde Tedavi Sonuçları

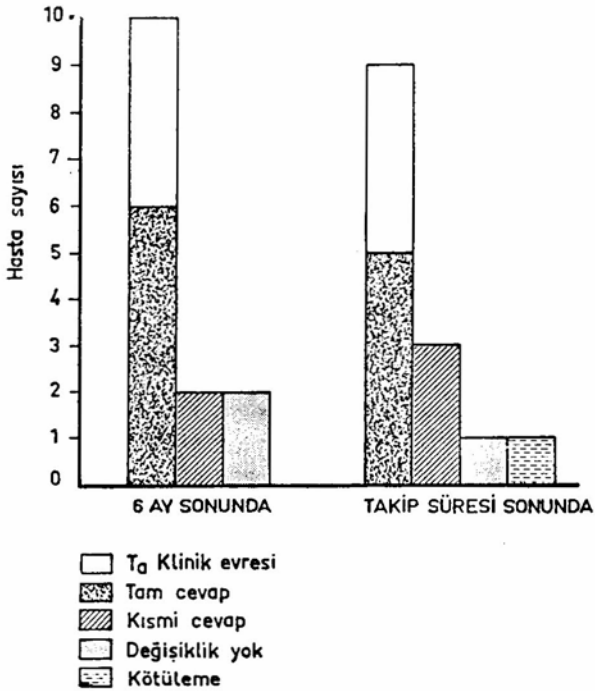
	Primer	Rekürrent	Toplam
Hasta Sayısı	8	16	24
Takip edilen hasta sayısı	5	14	19
Rekürrensi olan hasta sayısı (6 aylık süre sonunda)	1	4	5
Rekürrensi olan hasta sayısı (Toplam takip süresi içinde)	1	7	8
Toplam rekürrens sayısı	1	10	11
Toplam takip süresi	48	172	220
Ortalama takip süresi	9.6	12.3	11.6
Rekürrens oranı (%) (6 aylık süre sonunda)	20	28.5	26.3
Rekürrens oranı (%) (toplam takip süresi içinde)	20	50	42.1
Rekürrens oranı/ 100 hasta ay'ı	2.08	5.80	5.0

TABLO: V

Takip Süresi Sonunda Klinik Evreye Göre ADM Tedavisine Verilen Cevap

	Hasta Sayısı	Tam Cevap	Kısmi Cevap	Değişiklik Yok	Kötüleme
Primer	5	5	—	—	—
Rekürrent	14	9	3	1	1
Ta	4	4	—	—	—
Tı	10	5	3	1	1
Toplam	19	14	3	1	1

Şekil 1 : Rekürrent mesane tümörlü hastalarda ADM tedavisi ile cevap ilişkisi.



Hiçbir hastada ciddi boyutlara ulaşan veya tedaviyi kesecek bir komplikasyon olmamıştır.

TARTIŞMA

Yüzeyel mesane tümörlerinde intravezikal instillasyon tedavisi ile ilgili birçok çalışmalar yapılmış olup, halen bu tip çalışmalar devam etmektedir. Birçok ilacın profilaktik amaç ile kullanıldığında etkili olduğu

TABLO : VI

Yüzeyel Mesane Tümörlerinde İntravezikal ADM Tedavisi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Yazar	Yıl	H. Sayısı	Doz	Veriliş şekli	Rekürrens Oranı (%)	Referans
Caramia ve ark.	1973	10	10mg/30 ml.	Haftada	40	13
Banks ve ark.	1977	13	50mg/150 ml.	Aylık	38.5	13
Pavone-Macaluso ve ark.	1978	20	10mg/30 ml.	4 hafta, haftada bir sonra ayda bir	30	13
Schulman	1982	59*	50mg/150 ml.	İlk hafta, haftada bir ve sonra ayda bir	47.4	12
Akdaş ve ark.	1985	14*	50mg/50 ml.	Haftada bir, sonra ayda bir	50	

* **Rekürrent hasta sayısı**

gösterilmiştir[9]. Ancak tedaviye başlangıç zamanı, sulandırılacak solüsyonun kapsamı, tedavinin fasılaları, süresi henüz kesin olarak cevaplandırılamamış suallerdir.

Edsmyr ve arkadaşları[10] 80 mg. ADM, 100 ml. serum fizyolojik ile sulandırarak ayda bir uygulamışlar ve ilacın 5 kür veya daha fazla tatbik edildiği Tı klinik evresindeki hastaların % 50 sinde (9/18) tam cevap ve % 28 inde (5/18), kısmi cevap elde ettiklerini rapor etmişlerdir. Keza Horn ve arkadaşları[11] da yüzeyel mesane tümörlerin tedavisinde intravezikal ADM kullanımı sonucu yapılan sistoskopide hastaların % 70 inde tümör bulunmamıştır. Ancak bu randomize çalışmada diğer gruba uygulanan thiotepa tedavisi sonucu bu oran % 71.9 bulunmuş ve iki ilacın birbirine yakın etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir.

Schulman[12] ise 1 yıl intrakaviter ADM tedavisi sonucu 1 yıllık takip yaptıkları 59 hastalarının 31 inde (% 52.5) rekürrens görmediklerini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda rekürrent hastalarda rekürrens oranı % 50 bulunmuş, bu durum hastalarımızın % 71.4'ünün Tı evresinde oluşu ile izah edilmektedir. Rekürrent Tı tümörlerinde bu oranın ADM tedavisi sonucu % 40 civarında olduğu bildirilmektedir[8] (Tablo VI).

Nitekim ADM tedavisine verilen tam cevap ve kısmi cevap beraberce değerlendirildiğinde ise % 80 bulunmuştur. Bu oran diğer serilere uygunluk sağlamaktadır.

İntravezikal ADM tedavisi sonucu yan etkilerin minimal düzeyde oluşu, sistemik absorbsiyonunun negatif olduğunu göstermiştir[8]. Bu nedenle ADM, mesanede sistemik absorbsiyon korkusu olmaksızın rahatlıkla tedavide kullanılabilir. Banks ve arkadaşlarının[13] belirttiğine göre bu ilacın etkisi papiller lezyonlardan absorbsiyon ile olmaktadır.

Bu çalışmanın sonucuna göre kısa süreli ADM tedavisi primer tümörlerde ve rekürrent Ta tümörlerde rekürrensi önlemekte ancak rekürrent Tı tümörlerde hernekadar tedaviye cevap yeterli gibi gözükmekte isede diğer gruplara nazaran etkisi sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle daha uzun süreli tedavi veya mitomycin C tedavi protokolları düzenlenmelidir.

ÖZET

Kliniğimizde intravezikal ADM tedavisi uygulanan yüzeyel mesane tümörlü 19 hastamızdan 5 tanesi primer ve 14'ü rekürrent tümörlü hastalar idi. Hastalara ilk 4 hafta haftada bir sonra 5 ay, ayda bir olmak üzere toplam 6 ay süre ile ADM tedavisi uygulandı. ADM her kürde 50 mg., 50 ml.

serum fizyolojik ile sulandırılarak verildi. Rekürrens oranı toplam takip süresi içinde primer tümörlerde % 20 ve rekürrent hastalarda % 50 bulundu. Sadece 4 hastada üriner enfeksiyon görüldü ve tedavide 1-2 haftalık gecikme oldu. Rekürrent mesane tümörlü hastllarda Tı klinik evresinde olanlara daha intensif tedavi gerekmektedir.

SUMMARY

Nineteen patients with primary (5 patients) or recurrent (14 patients) Ta/Tı tumours of the bladder received intravesical instillations of 50 mg. ADM in 50 ml. normal saline, weekly four weeks then 4 weekly for 5 months. The recurrence rate in primary tumours was 20 % whereas it was 50 % in recurrent tumours during the followup period. Urinary tract infection was occurred only in 4 patients and the treatment was postponed for 1-2 weeks.

It can be concluded that, patients with recurrent Tı tumours may benefit from a more intensive regime.

KAYNAKLAR

1 — **Soloway, M.**, Rationale for intensive intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer, J. Urol., 123, 461, 1980.

2 — **Pyrah, L.**, Rapor, F., Thomas, G., Report of a follow-up of papillary tumours of the bladder. Brit. J. Urol. 45, 84, 1973.

3 — **Schulman, C.**, Intravesical chemotherapy of superficial bladder tumors, In: Clinical Bladder Cancer. ed. by. L. Denis, P. Smith, and M. Pavone-Macaluso, Plenum Press, 1982, p. 101.

4 — **Jacobi, G.**, Chemotherapy for urinary bladder cancer: Developments, trends and future preventives In: Clinical Bladder Cancer, ed. by. L. Denis, P. Smith, and M. Pavone-Macaluso, Plenum Press, 1982. p. 93.

5 — **Kurth, K.H.**, Smith, P.H., Melvyn, R.G., Glashan, R., Newling, D., Dalesio, O.: Does intravesical chemotherapy prevent invasive bladder cancer? Amer. Urol. Ass. Abstract 315, Las Vegas, 1983.

6 — **Smith, P.H.**, Clinical Trials in superficial and invasive bladder cancer. In: «Recent Advances in Urology», Papers and Discussions from the conference ed. by. G.D. Chisholm, and A. Akdaş, Turkish J. of Pediatrics 26, 251, 1984.

7 — **Pavone-Macaluso,. M., Caramia, G.**: Adriamycin and Daunomycin in the treatment of vesical and prostatic neoplasia-Preliminary results In International symposium on Adriamycin. ed. by S.K. Carter. A.D. Marco, M. Ghione, I.H. Krakoff, G. Mathe. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1972, p. 180.

8 — **Pavone-Macaluso, M.**: Diagnosis and treatment of superficial bladder tumors. Biomedical Topics, Scientific Publications Centre, Farmitalia, Carlo Erba, Milano, 1982pp. 55-72.

9 — **Pavone-Macaluso, M., Ingargiola, G.B.:** Local Chemotherapy in bladder cancer treatment. Oncology. 37:71-76, 1980.

10 — **Edsmyr, F.,** Berlin, T. Bomen, J., Duchek, M., Esposti, P.L., Gustafsson, H., Wijkstrom, H., Colliste, L.C.: Intravesical therapy with adriamycin in patients with superficial bladder tumors. Eur. Urol. 6: 132, 1980.

11 — **Horn, Y.,** Eidelman, A., Walach, N., Yuval, E., Markowitz, A.: Treatment of superficial bladder tumours in a controlled trial with Thio-tepa versus Adriamycin, J. Surgical Oncology 27:67-69, 1984.

12 — **Schulman, S.C.:** Intravesical chemotherapy for superficial bladder tumors. In: Clinical Bladder Cancer ed. by L. J. Denis, P.H. Smith, M. Pavone-Macaluso, Plenum Press, New York-London, 1982, p. 101.

13 — **Banks, M.D.,** Pontes J.E. Izbicki, R.M., Pierce, J.M. Jr.: Topical instillation of doxorobicin hydrochlonide in the treatment of recurring superficial transitional cell carcinoma of the bladder. J. Urol 118, 757, 1977.

14 — **Pavone-Macaluso, M.:** Intravesical treatment of superficial (T_1) urinary bladder tumours A review of a 15 year experience, In: Diagnosis and treatment of superficial Urinary Bladder Tumors ed. by WHO collaborating center for research and treatment of urinary bladder cancer. Radioumhemmet Karolinska Hospital, Stockholm, Sep. 15, 1978. Printed in Italy, Milano, 1978, pp. 21-36.