



MESANE TÜMÖRLERİNDE THIO-TEPA UYGULANMASI(*) APPLICATION OF THIO-TEPA IN VESICAL NEOPLASMS

CANBAZOĞLU, N.(**), KAZADO, M.(**), BERBEROĞLU, Y.(**), MUTLU, N.(**)

GİRİŞ

İnsan sağlığını tehdit eden malign vezikal tümörlerin tedavisi cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ile tek tek veya kombine olarak yapılmaktadır.

Kanser kemoterapisinin tarihçesi oldukça yeni olup özellikle 2. Dünya Savaşı'ndan sonra başlar. Sitostatik olarak kullanılan ilk ilaç arsenik asit olup, Almanya'da 1865 yılında Lisseuer tarafından tatbik edilmiştir (6). Daha sonraları colchium bitkisinden colchicine elde edilmiş ve bunun hücre büyümesini metafaz safhasında durdurduğu tespit edilince klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Yan tesirlerinin fazla olduğu tespit edilince 20. yüzyılın başlarında, 2. Dünya Savaşı'nda zehirli gaz olarak kullanılan mustard gazının akciğer ödemiyle birlikte şiddetli bir lökopeni ve lenfopeniye yol açtığı gözlemlendi. Bunun üzerine 1940 başlarında nitrojen mustard, lenfomaların tedavisinde başarı ile kullanıldı (6). 1946 da urethane'nin kronik lösemi ve multipl myelomda iyi neticeler verdiği görülüp bir süre kliniklerde kullanılmıştır. 1958 de Everett ve arkadaşları selektif bir sitostatik olan cyclophosphamide ve triethylene melamine (TEM)'i buldular. Buckley ve arkadaşları ethylene imine grubundan Triethylene phosphoramide'in (TEPA) kuvvetli antitümöral etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (6). 1953-1959 yılları arasında bu grubun en önemli türeviden olan Thio-tepa geliştirildi. Thio-tepa'nın süperfisial mesane tümörleri profilaksisinde iyi neticeleri bildiren birçok tebliğ mevcuttur.

Bundan sonra Methotrexate, Mercaptopurin, 5-Fluorouracil, Actinomycine D, Mitomycine C, Vinblastine, Vincristine, Cis-platinum, Adriamycine gibi çeşitli sitostatikler bulunmuştur.

(*) IX. Ulusal Üroloji Kongresi 1987 Bodrum

(**) İstanbul Haseki Hastanesi Üroloji Kliniği

Kliniğimizde post op kemoterapi için süperfisyal mesane tümörlerinde kullandığımız (Thio-tepa) Triethylene thiophosphoramide alkile edici olup, oral yoldan verildiğinde resorpsiyon tam olamaz. Kana geçtiğinde Triethylene phosphoramide'e (TEPA) çevrilir ve idrarla eser olarak katılır. Maksimal tolere edilebilen dozu 0,2 mg/kg'dır. Toksik dozlarda hematopoezi inhibe eder. Hücrenin büyümesine, mitotik aktiviteye ve hücre fonksiyonuna tesir eder. Hücre DNA'sına tesir eder. Hücre membranını delerek ATP'nin fosforilasyonunu ve protein sentezini bozar. Gerek trombosit, gerekse lökositlerde azalma olabilir. Mesane kanserlerinde küratif ve profilaktik olarak kullanılır. Dizüri, hemorajik sistit ve kemik iliği depresyonu yapabilir.

İntravezikal olarak son zamanlarda Mitomycine-C, Adriamycine + BCG tatbik-leri yapılmış ve iyi neticeler alandığı bildirilmiştir (1,7).

Süperfisyal mesane tümörlerinin ilk tedavi yöntemi T.U.R. veya operasyondur. Ancak bu tümörlerin T.U.R. veya yalnızca operasyonla tedavisinin her zaman başarılı olmadığı çeşitli araştırmacılar tarafından tebliğ edilmiştir. Rekürenslerin sıklığı, intervallerin kısaltıldığı, tümörlerin invaze olup prognozu kötüleştirdiği, surviyi kısalttığı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (5).

YÖNTEM VE GEREÇ

Son 10 sene içerisinde kliniğimize başvurarak T.U.R. operasyonu yapılan 25 süperfisyal mesane tümörlü hastayı araştırmamıza dahil ettik. Takibini yeterli olarak yapamadığımız hastaları listemize dahil edemedik.

Anamnez, I.V.P., sistoskopi, double kontrast sistografi ile süperfisyal mesane tümörü teşhisi koyduğumuz vakalara gerekli operasyon tetkiklerini yaptıktan sonra tümörün lokalizasyonuna, büyüklüğüne, hastanın genel durumuna bakarak T.U.R. veya açık operasyon yaptık. Rezeke edilen tümörlerin grade ve stage'ini tespit ederek bazen T.U.R.'u takiben intravezikal 2 amp Thio-tepa, bazen de 1 ay sonra idrarda enfeksiyon yok ise 4 flakon (60 mg) Thio-tepa'yı 60 cc serum fizyolojik ile sulandırıp ince bir nelaton sonda ile vezikaya instile ettik. İlacı 2 saat vezikada bıraktırdık. Bu işlemi haftada bir kez olmak üzere 4 hafta süre ile tatbik ettik. Lökopeni (3000'in altı) ve trombositopeni (120.000' in altına düşünce) olduğu zaman işlemi tehir ederek, gerekli tetkikler neticesi normalleşince tedaviye devam ettik. Hastaları post op 1 sene müddetle 3 ayda bir, 2. sene altı ayda bir ve daha ileri senelerde senede bir rutin olarak sistoskopik tetkike aldık.

BULGULAR

Takip edebildiğimiz 25 hastadan 20'si rutin olarak tatbik ettiğimiz intravezikal thio-tepa tedavisine gelmiş, 5'i ise bu tedaviye gelmemiş, fakat sistoskopik kontrollere gelmiş hastalar idi.

**THIO-TEPA TEDAVİ GRUBUNUN
KARAKTERİSTİKLERİ**

<u>HASTA SAYISI</u>	<u>ORTALAMA YAŞ</u>	<u>ORTALAMA TAKİP (ay)</u>		<u>İNİSAL TM (Gr)</u>	
20	53	60			
<u>PRİMER TM (%)</u>	<u>REKÜRRENT TM (%)</u>	<u>İNİSİYAL TM (%)</u>		<u>I</u>	<u>II</u>
		<u>T₁</u>	<u>T₂</u>		
89	11	20	80	40	60

Tablo 1

GRUPLAR ARASI REKÜRRENS ORANI

	<u>VAKA SAYISI</u>	<u>REKÜRRENS</u>	<u>%</u>
OPERASYON + THIO-TEPA	20	15	70
YALNIZ OPERASYON (TUR v.s.)	5	4	80
TOTAL	25	19	76

Tablo 2:

GRUPLAR ARASI REKÜRRENS İNTERVALI

<u>THIO-TEPA (Ay)</u>	<u>YALNIZ OP (ay)</u>
56	28

ORTALAMA SÜRÜ

<u>THIO-TEPA (sene)</u>	<u>YALNIZ OP (sene)</u>
9	5

Tablo 3:

Vakalarımızda ortalama inisial vezikal tümör yaşını 53 olarak saptadık. En yaşlı hasta 68, en genci ise 36 yaşındaydı. Hastalarımızdan 16 seneden beri takip edebildiğimiz birinde 4 kez rekürrens tespit ettik. Bu hasta dahil, hastalarımızı ortalama olarak 60 ay takip edebildik. Bize müracaat eden 25 hastanın % 89'u primer tümörlü, % 11'i ise rekürren tümörlü idi. Thio-tepa tatbik ettiğimiz hastaların stage olarak % 20'si T₁, % 80'i T₂ idi. Grade olarak % 40'ı grade 1, % 60'ı grade 2 idi.

Thio-tepa tatbik ettiğimiz hastalar ile edemediğimiz hastalar arasında rekkürrens yönünden fazla anlamlı bir farklılık tespit edemedik. Thio-tepa tatbik ettiklerimizde rekürrens oranı % 70, tatbik edemediklerimizde % 80 idi. Böyle olmakla beraber rekürrens intervallerinde farklılıklar vardı. Yalnızca operasyon geçirenlerde ortalama 28 ay iken thio-tepa tatbik edilenlerde rekürrens intervalleri daha uzun idi. (56 ay). Ortalama survi de yalnızca operasyon geçirenlerde 5 sene iken, thio-tepa tatbik edilenlerde 9 sene idi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Burnand ve arkadaşları T.U.R. yaptıkları hastalara rezeksiyonu takiben derhal 90 mg thio-tepa'yı 100 ml su ile sulandırarak vezika içine instile edip 30 dakika bırakmışlar, takip ettikleri 51 hastadan 32'sine yalnızca T.U.R. yapmışlar, 19'una T.U.R. + Thio-tepa intravezikal yapmışlar ve bu 51 hastayı ortalama olarak 2 ile 5 yıl arasında takip etmişlerdir. Sadece T.U.R. yapılan 32 hastadan 31'inde rekürrens olduğu halde buna ek olarak thio-tepa ile tedavi edilen 19 hastadan 8'inde rekürrens olmamıştır (2).

Veenema tarafından önerilen tedavide ise süperfisial vezika tümörlerinde 60 cc steril su içinde eritilmiş 60 mg thio-tepa haftada bir kez olmak üzere 4 hafta süreyle verilir ve iki saat vezikada bırakılır. Veenema mesane tümörlerinde rekürrensi azaltabilmek için thio-tepa tatbikini tavsiye etmektedir (9).

EORTC (European Organization for Research in Treatment of Cancer) rekürrens zamanı veya sıklığında thio-tepa ile manalı bir farklılık bulunmadığını vurgulamıştır (8).

David F. Green ve arkadaşları thio-tepa ile yaptıkları çalışmalarını sonucunda bir sene süreyle verilen intravezikal kemoterapinin tümör evresinin ilerlemesinde azaltıcı bir etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır (5).

Dr. Doğan Erdem thio-tepa uyguladığı 22 vakanın 15'inde (% 68) tamamen iyileşme olduğunu, vakaların 7'sinde (% 32) 6 ile 30 ay arasında rekürrenslerin meydana geldiğini bildirmiştir (4).

Profilaktik veya yardımcı tedavi şekli olarak thio-tepa'nın etkisi konusunda oldukça belirsiz bilgiler olmasına rağmen biz vakalarımızda rekürrens intervallerini ve surviyi uzattığını, süperfisial vezika tümörlerinin invazif karakter kazanmasına engel olduğunu

ve ciddi komplikasyona sebep olmadığını gördüğümüzden thio-tepa'nın rutin olarak kullanılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

ÖZET

Süperfisial mesane tümörlü vakalarda rutin olarak thio-tepa uygulamaktayız. 15 seneden beri takip edebildiğimiz 20 hastada patolojik anatomi ile stage (T₁ - T₂), grade 1-2 olan hastalardaki rekürrensleri, intervallerini, survileri değerlendirdik. Tümörlerin invaze olup olmadığını tetkik ettik.

SUMMARY

We have been applying thio-tepa to the patients with vesical tumors routinely. We assessed the recurrences, recurrence intervals and surveys of the 20 patients whom we have been following up for 15 years. We have also ascertained whether the tumors were invasive or not.

KAYNAKLAR

- 1- Bars, GY., Sanogy, L., Frang, D.: Prevention of Recurrence of Superficial Bladder Tumors By Local Administration of Adriamycin and BCG.-European Association of Urology 7th Congress., p. 339, 1986.
- 2- Burnand, K.G., Bayd, P.J.R., Mayo, M.E., et al.: Single Dose Intravesical Thio-tepa as an Adjuvant to Cystodiathermia in the Treatment of Transitional Cell Bladder Carcinoma; J. Urol., 48: 55-59, 1976.
- 3- Douglas, E., Johnson, M.D., Michel, A., Boileau, M.D.: Bladder Cancer overview Genitourinary Tumors. 1982, p. 399-439.
- 4- Doğan, E.: Yüzeysel Mesane Tümörlerinde İntravezikal Thio-tepa uygulamasından aldığımız sonuçlar; Gülhane Askeri Tıp Akademisi Bülteni. 29: 355-358, 1987.
- 5- Green, D.F., Robinson, M.R.G., Glashan, R., Newling, D., Dalasio, O. and Smith, P.H.: Does Intravesical Chemotherapy Prevent Invasive Bladder Cancer; J. Urol. 131: 33, 1984.
- 6- Kandemir, İ.: Kanser ve Tedavisi. Ankara, 1969.
- 7- Liberti, M., Berrardinis, E. De., Gentile, V., Perugia, G.: Role of Mitomycin-C in in Prophylaxis of Recurrences in Superficial Bladder Cancer. E.A. of Urol. 7 th Congress. p 342, 1986.
- 8- Schulman, C.C., EORTC Urology Group: Adjuvant Therapy of T₁ Bladder Carcinoma. Bladder Tumors and Other Topics in Urological Oncology (Vol. 1) Newyork, plenum press, 1980, pp. 347-354.
- 9- Veenema, R.J., Dean A.C. Jr., Usan, A.C., et al.: Thio-tepa Bladder Instillations: Therapy and Prophylaxis for Superficial Bladder Tumors. J. Urol. 101: 711-715, 1969.