YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE PROFİLAKTİK İNTRAVEZİKAL TEDAVİ: BCG, EPİRUBİSİN VE MİTOKSANTRON SONUÇLARI

PROPHYLACTIC INTRAVESICAL THERAPY IN SUPERFICIAL BLADDER TUMORS: RESULTS OF BCG, EPIRUBICIN AND MITOXANTRON

TOPSAKAL, M., KARADENİZ, T., AYDOĞMUŞ, A., ARIMAN, A., KAYILI, İ., BAŞAK, D.

ÖZET

Bir yıl içinde iki veya daha fazla nüks gösteren ya da çok odaklı, yüzeyel mesane tümörlü (Ta-T1) hastalarda, görülen tüm tümörlerin rezeksiyonunu izleyen ilk 4 hafta içinde, haftada 1 kez intravezikal BCG, Epirubisin veya Mitoksantron uygulandı. 19 hastaya 150 mg. Pasteur F suşu BCG 6 hafta boyunca haftada 1 kez uygulandı ve ortalama 48, 1 ay izlendi. Nüks görülen 8 olgunun 6'sına ikinci kür BCG yapılarak toplam 13 olguda (%68) başarı sağlandı. İntravezikal epirubisin 50 mg olarak 8 hafta süreyle 18 hastaya uygulanıp, ortalama 19.8 aylık izlem sonunda 10 hastada (%58.7) nüks görüldü. Mitoksantron 10 mg olarak6 hafta süreyle, 9 hastaya uygulanıp ortalama 6.5 aylık izlem sonunda,7 olguda (%77.7) nüks belirlendi. Yüzeyel mesane tümörlerinin proflaksisinde intravezikal BCG uygulaması, epirubisin ve mitoksantrondan daha başarılı görülmektedir.

SUMMARY

Intravesical BCG, Epirubicin or Mitoxantron was applied once a week in patients with multifocal superficial transitional cell carcinoma of bladder (Ta-T1) or those recurring twice or more in a year, beginning in the fourth week. following complete resection of all visible tumor. 150 mg of Pasteur F was instilled in 19 patients with a mean follow-up of 48.1 months. 6 out of 8 recurring patients received a second line therapy with a total success in 13 (%68). Intravesical epiru-bicin instillations were performed in 18 patients at a dose of 50 mg for 8 weeks and 10 patient had recurrencies with a mean follow-up of 19.8 months. On the other hand Mitoxantrone was instilled at a dose of 10 mg for 6 weeks in 9 patients and 7 of them (%77.7) had recurrencies with a mean follow-up of 6.5 months. Intravesical BCG therapy seems more successful than epirubicin and mitoxantrone in the prophylaxis of superficial bladder tumors.

ANAHTAR KELİMELER: Yüzeyel mesane tümörleri, BCG, Epirubisin, Mitoksantron, intravezikal kemoterapi.

KEY WORDS: Superficial blader tumors, BCG, Epirubicine, Mitoxantrone, intravesical chemotherapy.

GİRİŞ

Yüzeyel mesane tümörleri (Ta, T1) TUR veya fulgurasyon ile tedavi edilir ve 5 yıllık sürvi yaklaşık %70'tir (1). Olguların %70'inde nüks görülürken özellikle submukozal tutulum olanlarda kas invazyonu %46'dır (1). Yüksek nüks oranları ve her nüks ile malinitenin şiddetlenmesi olasılığı, adjuvan intravezikal kemoterapi ya da immü-

SSK Okmeydanı Hastanesi 2. Üroloji Kliniği

noterapiyi gerekli kılar. Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) 1976'dan beri yüzeyel mesane tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde yüzeyel mesane tümörlerinde daha etkin, daha ucuz ve hastalarda daha az komplikasyona neden olacak ajan arayışı sürmektedir. Bu amaçla bu konuda daha yeni olarak uygulama alanına giren iki ajan Epirubisin ve Mitoksantron ile BCG ile tedavi edilmeye çalışılan olgularımızın sonuçlarını sunduk.

MATERYAL VE METOD

Mart 1989 - Mart 1993 tarihleri arasında yüzeyel değişici epitel hücreli kanser tanısı konulan mesane tümörlerinde (Ta-T1) profilaksi amacıyla intravezikal BCG veya epirubisin kullanıldı. Hastalar International Union Against Cancer'in (UICC 1987) TNM sistemine göre evrelendirildi. Nonivaziv papiller tümör Ta, submukozal invazyon görülen tümör ise T1 olarak değerlendirildi. Aralık 1993 - Aralık 1994 arasında bu tümörlere intravezikal Mitoksantron uygulandı. İntravezikal tedavi 1 yıl içinde 2 veya daha fazla nüks eden ya da çok odaklı yüzeyel mesane tümörlerinde, görülen tüm tümörlerin rezeksiyonunu izleyen ilk 4 hafta içinde, aseptik koşullarda üretral yoldan mesaneye yerleştirilen 8-10F kateter aracılığıyla yapıldı. Hastadan 15 dakika aralıklarla pozisyon değiştirmesi ve en az iki saat süreyle idrarını yapmaması istendi. BCG tedavisi Pasteur-F suşu ile 150 mg, epirubicin 50 mg ve mitoksantron 10 mg olarak 50 ml serum fizyolojik içinde verildi. BCG 6 hafta, epirubicin 8 hafta, mitoksantron 6 hafta süreyle haftada 1 kez uygulandı. Uygulama sonrası 1. ve 3. ayda sistoskopi ve random biopsi ile değerlendirme yapılıp, ilk iki yıl üçer ay, daha sonra 6'şar ay aralarla sistoskopi yapıldı. Olguların her üç gruba göre dağılımı ve özellikleri tabloda verilmiştir.

BULGULAR

Primer veya nüks mesane tümörü nedeniyle transüretral rezeksiyon uygulanan ve patolojik evrelemede değişici epitel hücreli kanser (pTa, pT1) tanısı konan 19 hastaya BCG, 18 hastaya epirubisin ve 9 hastaya mitoksantron intravezikal olarak uygulandı. Tedavi sonrası gelişen semptomların değerlendirilmesi hematolojik değerler, kan biokimyası, karaciğer fonksiyon testlerinin belirli aralıklarla kontrolü ile yapıldı. Her 3 grubun kan değerlerinde patolojik bozukluk saptanmadı. Mesane irritasyon semptomları idrar tetkiki ile kontrol edildi. İdrar kültürlerinde patojen bakteri saptanmadı. Steril sistit gelişimi BCG grubunda %89.4, epirubisin grubunda %77.8 ve mitoksantron grubunda %55.5 oranında gözlendi. Miksiyon irritasyon bulguları antispazmolitiklerle tolere edildi. BCG uygulanan bir hastamızda miksiyon şikayetleri epidural aneljezi gerektirecek şiddette oldu. Mitoksantron grubunda 1 olguda intraktabl hematüri gelişmesi nedeniyle sistektomi yapıldı. 1 olguda ise pelvis renalis tümörü saptandı. 3 grupta da kullanılan ajana bağlı sistemik yan etki gözlenmedi.

BCG uygulanan 19 hastanın 8'inde nüks gözlendi (%42.1). **Nükslerin %50'si (5 olgu) 2. sistoskopik kontrolde, yani 6. ay içinde, diğer olgular ise 9. ay içinde saptandı. Nüks saptanan olguların hiçbiri şikayet neticesi saptanamayıp bütün olgular rutin kontrol sistoskopileri sırasında bulundular. Nüks olgularının patolojileri primer hastalıkdan farksızdı (pTa ya da pT1 G1,3). Bu 8 hastanın 6'sına ikinci kür BCG tedavisi TUR sonrası uygulandı. 2 hastada (%33) ortalama 9.7 aylık izlemde nüks saptanmadı. Toplam 2 kür BCG tedavisinin başarı oranı %68'dir. Epirubi-

Tablo 1: İntravezikal kemoterapi uygulanan olguların özellikleri.

	BCG	Epirubisin	Mitoksantron
Olgu sayısı	19	18	9
Yaş ortalaması	60.5	57.5	54.7
(yıl)	(31-80)	(37-71)	(36-65)
Cinsiyet K/E	5/14	2/16	1/8
Grd.. I/II/III	7/11/1	5/9/4	2/5/2
Ortalama izlem (ay)	48.1	9.8	6.5
Evre Ta/T1	12/7	11/7	5/4

sin grubundaki 18 hastanın 8'inde (%41.3), ortalama 19.8 aylık izlem sonunda nüks belirlenmedi. Mitoksantron grubundaki ortalama izlem süresi 6.5 ay olup bu sürede 7 olguda (%77.7) nüks saptandı. Nüks saptanan iki olguda daha önceki BCG uygulaması da başarısızdı. Bu olguların patolojik bulguları da pTa, pT1 ve G1-3 arasında değişti.

TARTIŞMA

Mesane tümörlerinin %70'i düşük gradeli, yüzeyel tümörlerdir. 10 gr.'dan büyük tümörler, multifokal tümörler ve yüksek gradeli tümörleri lamina propria invazyonu gösterebileceği nüks ve progresyon olasılıklarının yüksek olduğu bildirilmiştir (1). Tüm görülen tümör alanlarının rezeksiyonundan sonra en az %50 nüks saptanır (3). Nüks oranını düşürmek ve nüks aralarının açılmasını sağlamaya yönelik tedaviler güncelliğini korumaktadır.

Profilaksi ve tedavi için kullanılan BCG, Mycobacterium bovis'in attenüe edilmiş tipidir ve 1976'dan beri yüzeyel mesane tümörlerinin tedavisinde intravezikal olarak kullanılmaktadır. Karşılaştırılmalı çalışmalarda profilaksi amacıyla intravezikal BCG uygulandığında nüks oranı %20 iken uygulanmayanlarda %40-80 arasındadır (1). Nüksler, BCG tedavisi sonrasında genellikle ilk yıl içinde olur (5). TUR sonrası intravezikal BCG uyguladığımız 19 hastanın 11'inde ortalama 48 aylık izlemde nüks saptamadık. Başarısız olgularda 2. kür BCG tedavisi başarılı olabilir (6). Nüks saptanan 6 olguya 2. kür BCG uyguladık ve 2'sinde nüks saptanmadı. Bu olgularda ortalama izlem süresi 9.7 aydır. Sonuçta BCG tedavisi uyguladığımız 19 yüzeyel mesane tümöründe toplam %68'lik başarı sağladık. Olgularımızın yeterli sayıda ve uzun süreli izlemlerine karşılık evre ve grade'e göre sınıflanarak takip edilememeleri eksikliktir.

Bu tedavideki en önemli yan etki irritasyondur, dizüri ve pollaküri sık görülür (1). Olgularımızın %89.4'ünde gözlenen bu durum antispazmolitiklerle kontrol edildi. 1 olguda bu tedavinin yetersiz kalması morfin uygulamasını gerektirdi. Hastaların hiçbirinde sistemik bulgu oluşmadı.

Epirubisin (4-epi-doksorubisin) antibiotik kemoterapötik bir ajandır. Epirubisinle yapılan intravezikal uygulamalarla sağlanan başarı oranları %33-67 arasındadır (7). Watanabe, yüzeyel mesane tümörlerinde epirubisin kemoprofilaksisini 6 aylık izlemde %96, 12 aylık izlemde %78.4 oranda başarılı buldu (8). Uygulama yaptığımız 18 hastanın %41.3'ünde (8 olgu) ortalama 19.8 ay izlem sonunda nüks saptanmadı. Sistemik komplikasyon hiçbir olguda gözlenmezken %77.8'inde iritatif miksiyon şikayetleri gelişti. Çalışmalarda epirubisine bağlı steril sistit oranları %2.9-18 arasındadır (4).

Yeni bir antineoplastik ajan olan mitoksantronun doku kültürlerinde insan mesane kanser hücrelerine etkili olduğu saptanmıştır (9). 10 mg dozunda iritatif semptomlar oluşması dışında hastalar tarafından iyi tolere edildi. Bu ajan ile intravezikal uygulamalarla tümör nüks aralığının uzadığı bildirilmiştir (9). Uygulama yaptığımız 9 hastanın, ortalama 6.5 aylık izlem sonunda ancak 2'sinde nüks olmadığını gözledik. 20 mg. mitoksantron uygulanarak yapılan benzer bir çalışmada 23 aylık izlemde olguların yarısında nüks saptanmıştır (10). Bu çalışmada yan etki oranı %25'dir (10). Mitoksantron grubundaki yan etkilerin az ve tolere edilebilir olmasına karşın, yüksek nüks oranı nedeniyle, yüzeyel mesane tümörü kemoprofilaksisinde diğer ajanlar kadar etkili olmadığını gördük.

SONUÇ

Farklı dönemlerde yüzeyel mesane tümörlü olgulara 3 ayrı ajanı intravezikal uygulayarak elde ettiğimiz sonuçlar içinde BCG uygulamasının başarı oranının diğerlerine göre daha iyi olduğu görülmektedir. Bu tedavideki iritatif mesane semptomları diğer ajanlara göre biraz daha yüksek olmakla birlikte başarı oranı, uygulama kolaylığı ve maliyetler açısından değerlendirildiğinde BCG tedavisinin tercih edilmesi gerektiği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1) **Catalona, W.J.:** Urothelial tumors of the urinary tract, in: Campbell's Urology, edited by Walsh, P., Retik, A.B., Stamey, T.A., Vaughan, E.D.Jr. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 6th ed. vol. 2, chapt. 28, pp 1094-1136, 1992.

2) **Ferraris, V., Repetto, E., Pisano, P.F. and Albano, D.:** Recurrencies during the chemoprophylactic

treatment of superficial tumors of the bladder. J.Urol., 136: 576, 1986.

3) **Herr, H.W., Laudone, V.P., Whitmore, W.F.:** An overview of intravesical therapy for superficial bladder tumors. J.Urol., 138: 1363-1367, 1987.

4) **Günaydın, G., Özyurt, C., Cüreklibatır, İ., Nazlı, O., Çal, Ç., Erhan, Ö., Çıkılı, N.:** Yüzeyel mesane tümörlerinde Epirubisin ve BCG ile İntravezikal Kemoterapi Sonuçları. Üroloji Bülteni, Cilt 5, Sayı 2, 87-90, 1994.

5) **Lamm, D.L.:** Long term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. Urol. Clin. North Am. 19 (3), 573-80, 1992.

6) **Kavoussi, L.R., Torrence, R.J., Gillen, D.P. et al.:** Results of 6 weekly intravesical BCG instillations on the tretment of superficial bladder tumor. J.Urol., 139: 935-9, 1988.

7) **Özen, A., Karadeniz, T., Engin, T., Topsakal, M., Arıman, A., Başak, D.:** Nüks mesane tümörlerinde immünokemoprofilaksi. Türk Üroloji Dergisi, Cilt: 20, Sayı: , 236-238, 1994.

8) **Watanabe, N., Miyagawa, I., Higasibori, Y., Nakahara, T., Sumi, F., Ishida, G., et al.:** Phase II study of intravesical chemoprophylaxis of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors. Tottori University Oncology Group. Cancer Chemother. Pharmacol., 35 (Suppl: S) 57-9, 1994.

9) **Stewart, D.J., Green, R., Futter, N., Walsh, W., McKay,D., Verma, S., et al.:** Phase I and pharmacology study of intravesical mitoxantrone for recurrent superficial bladder tumors. J. Urol., 143: 714-716, 1990.

10) **Serretta, V., Corselli, G., Pavone-Macaluso, M.:** Intravesical mitoxantrone in superficial bladder tumors (Ta-T1). Eur. J. Cancer. 29 A (13): 1899-900, 1993.