

INOPERABIL MESANE TÜMÖRLERİNDE ANAL SUBMUKOZAL METHOTREXATE UYGULAMALARI *

Dr. Ali ACAR *, Dr.İ. Ünal SERT *, Dr. Recai GÜRBÜZ *, Dr. Esat M. ARSLAN *,
Dr. Şenol ERGÜNEY *, Dr. Ercüment Y. ACARER *

* S.Ü.T.F. Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında Temmuz 1990-Temmuz 1991 tarihleri arasında inoperabil olduğu belirlenen ve biyopsi ile transisyonal hücreli karsinom olduğu anlaşılan biri bayan 5 hastaya anal submukozal methotrexate uygulandı. Anal submukozal uygulamanın amacı; anal kanal ile mesane arasındaki venöz bağlantılardan yararlanarak sistemik olmaktan ziyade mesanede yoğun konsantrasyonlarda drog tutulumu sağlamaktır.

Uygulamalar CT, ultrasound ve endoskopik muayene sonuçlarına göre belirgin düzeyde fayda sağlamaktadır. Drog uygulamalarında, uygulama bölgesinde injeksiyona bağlı yan etki belirlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Methotexate, Mesane tümörü, anal submukoza, tedavi.

SUMMARY

Anal Submucosal Methotrexate Applications on Inoperable Bladder Tumors

Anal submucosal methotrexate was applied to totally 5 patients; one women and 4 men with transitional cell carcinoma which was evaluated that it was inoperable between the dates of July 1990 and July 1991 in the urology department of Konya Selçuk Medical Faculty. The aim of applying anal submucosal was to provide drug involments with high concentrations in the bladder rather than its being systemic by making use of the venous communications between anal canal and the bladder.

CT, ultrasound and endoscopic examinations proved that these applications had been useful markedly. Any complications hadn't been observed due to drug applications on the application area because of injections.

Key Words: Methotrexate, bladder tumor, anal submucosa, therapy.

GİRİŞ

İnvaziv mesane kanserlerinin ameliyat veya radyoterapiyle tedavi sonuçları yüz güldürücü değildir (1). Hastalığın evresi ve hasta seçimine bağlı olmak üzere 4 yıllık sürvival oranı %10-%50 arasında değişmektedir (1,2). Bu kabil hastaların tedavilerinde kemoterapinin rolü artmakta, efektif sitotoksik tedavi gelişimine ilgi artarak devam etmektedir. Cyclophosphamide'e %35, Cis-Platinum'a %35, Doxorubin'e %23, Mitomycin-C'ye %20 ve 5-Fluorouracil'e %35 oranında cevap alındığı bildirilmektedir (1).

İlerlemiş mesane kanserlerinin tedavisinde kemo-terapi kombinasyonlarına teşebbüs edilmektedir. Kombine uygulanan tedavilerde, tek ilaçla yapılan tedavilerden daha iyi oranlarda cevap alındığını belirten bazı çalışmalar mevcuttur. Cyclophosphamide ve

Cis-Platinum'u %38 başarı oranıyla Methotrexate takip etmektedir (2-4).

Methotrexate'in invaziv mesane kanserlerinin tedavisinde %26'lara varan cevap vermesi ilacın anlamlı düzeyde aktivite gösterdiğini ortaya koymaktadır. (Önceden tedavi görmemiş hastalarda bu tedavi oranı %38'leri bulmaktadır). Uygulama dozlarında değişiklik, farklı sitotoksik ilaçlarla kombinasyon ve farklı yollardan uygulama teşebbüsleriyle Methotrexate'in etkisini artırma girişimleri yapılmıştır (2).

Son çalışmalarda anal submukoza içine MISONIDAZOLE (bir radyasyon sensitizer'i) injeksiyonundan sonra mesane dokusunda ilaç konsantrasyonunun kan seviyesinden 8 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Keza aynı durum, aynı yoldan kontrast madde injeksiyonunda vesikoprostatik pleksüs

* Bu yazı, XI. Ulusal Üroloji Kongresi'nde (Side) poster olarak sunulmuştur.
Haberleşme Adresi: Dr. Ali ACAR S.Ü.T.F. Üroloji ABD KONYA

ve mesane çevresinde de belirlenmiştir (2). Bu bulgulardan esinlenerek ilerlemiş mesane kanserinin tedavisinde submukozal methotrexate uygulayarak mesane duvarında yüksek tutulum sağlayarak minimal sistemik etki ile yüksek terapötik sonuçlar sağlamak amaçlanmıştır.

MATERYEL VE METOD

Temmuz 1990-Temmuz 1991 tarihleri arası ilerlemiş invaziv, ileri evre T4 mesane kanserli biri kadın, beşi erkek olmak üzere altı hasta anal submukozal methotrexate uygulama protokolüne alınmıştır. 55-73 yaşları arasında olan hastaların yaş ortalaması 64.1 olarak belirlendi.

Hastaların tümü tedaviden önce ve sonra klinik değerlendirme, bimanuel tümör muayenesi, sistoskopi, biyopsi, intravenöz pyelografi (IVP) ve abdominal sonografi ile değerlendirildi. Göğüs filmi, komputere tomografi ve kemik skenleriyle metastaz yönünden araştırıldı. Tüm hastaların çalışmaya alınmadan önce yeterli hepatik, renal ve hematolojik fonksiyon gösteren labaratuvar değerleri belirlendi.

Her injeksiyondan önce rutin hematolojik değerlendirmeler yapıldı. İşlem 5 hafta süreyle, haftada bir defa 50 mg uygulayıp 4 hafta ara vermek suretiyle tümörde komplet regresyon sağlanıncaya veya cevap alınamama durumuna kadar tasarımılandı (2). Hastaların tümüne ilaç hastanede uygulandı.

Anal submukozal injeksiyon tekniği:

Önceden anorektumu proktoskopi ile normal olduğu anlaşılan hasta, sol lateral dekubitus, litotomi veya Picker pozisyonuna getirilerek anorektuma 3 valvli bir spekulum yerleştirilir. Anorektal bölgenin betadine solusyonuyla temizliği sağlanır. İçine ilaç çekilen 10 ml. kapasiteli enjektörün iğnesiyle PECTINATE hattının yukarısına submukozal olarak girilir (5-8). Methotrexate injekte edilirken iğne yavaşça geri çekilir. Belirgin damar görünümüleriyle birlikte ödematöz halka görünümü mayinin submukozal bölgede arzu edildiği gibi yayıldığına göstergesi olarak kabul edilebilir.

Yöntem ağrısız olduğundan anesteziye gerek yoktur. İnjesiyon tamamlandıktan sonra spekulum dışarı alınır ve uygulama tamamlanır (2).

SONUÇLAR

Anal submukozal methotrexate uyguladığımız hastalardan birine iki tedavi kürü uygulandı. Hastamız üçüncü kür intervalinde myokard enfarktüsünden kaybedildi.

Bir hastamıza iki tedavi kürü uyguladık, ancak hasta ile üçüncü tedavi kürü için bağlantı kurulamadı. Bir hastamızda ikinci tedavi kürü sonunda anoreksi, ateş, bulantı, kusma ve diare gibi toksisite belirtileri saptandı. Ancak tedaviyi kesmeye gerek kalmadan medikal tedaviye semptomlar kolaylıkla kontrol altına alınabildi. Tedavi boyunca hematolojik değerlerde değişme belirlenmedi.

Bir hastamıza iki tedavi küründen sonra üreterokutenostomi uygulaması gerektiğinden uygulama geçici bir süre durduruldu.

Diğer iki hastamıza üç tedavi kürü tamamlandı.

İkinci tedavi kürü sonunda hastalarımız, rutin olarak ultrasonografi, akciğer grafisi, CT ve sistoskopi ile değerlendirildi. Bütün hastalarımızda uygulama öncesine göre kısmi bir regresyon gözlemlendi. Bununla birlikte ağrı, hematurî, frequency gibi semptomların belirgin düzeyde azaldığı gözlemlendi.

TARTIŞMA

Methotrexate bir folat antagonisti olup dihidrofolat redüktaz enzim inhibisyonu sağlayarak etkisini göstermektedir. Primer toksik etkisi myelosüpresyon ve gastrointestinal mukozit'tir. Her iki toksik etki dozla ilgilidir. Daha az düzeyde görülen toksik etkileri nefrotoksisite, pnomonitis, aleposi, hepatotoksisite ve ensefalopatidir (9).

Yukarıda anılan toksisiteler ilacın sistemik uygulamalarına bağlı toksisiteleridir. İlacın mesanede yüksek konsantrasyonlarda toplanması amacına yönelik uygulamalarımızda, bu kabil toksisiteye belirtilerine rastlamadık.

Methotrexate'in anorektumda submukozal anal injeksiyonlarının klinikopatolojik etkilerini araştırmak amacıyla 25-29 gram ağırlığındaki farelerde (Swiss Albino Mice) experimental bir çalışma yapılmış ve anal kanalın anterior duvarındaki PECTINATE hattının yukarısına Methotrexate submukozal olarak injekte edilmiştir. Her fareye iki günde bir olmak üzere yedi injeksiyon yapılmış ve anorektum klinik reaksiyon belirlemek için günlük olarak muayene edilmişti. Ancak klinik reaksiyon ve komplikasyonlarla karşılaşılmaştır. Ayrıca injeksiyon yapılan farelerin otopsilerinde anorektumda histopatolojik anormalite belirlenmemiştir (2).

Enzim immunoassay kiti ile kan methotrexate seviyeleri belirlenmektedir. İntravenöz veya anal yoldan methotrexate injeksiyonundan 4-24 saat sonra alınan kan örnekleri santrifüje (1500 Time Gravity) edilip

derhal değerlendirilmektedir. Methotrexate konsantrasyonları mikromol olarak ifade edilmektedir. Anal uygulamadan 4 ve 24 saat sonraki ortalama kan methotrexate konsantrasyonları intravenöz uygulamalardan daha düşük olduğu ve farklılığın hayli anlamlı olduğu bildirilmektedir (2).

Bu bulgu ile, anorektal uygulamamızda toksik belirtilerin az olmasını izah etmek mümkündür.

Eksperimental yeni bir çalışmada karbon atomu işaretlenmiş MISONIDAZOLE'un anal injeksiyondan 15 dakika sonra mesane dokusunda serum seviyesinin 8 katı konsantrasyonda olduğu gösterilmiştir. Son bir çalışmada, anal submukoza içine radyoopak kontrast madde injekte edilerek lanfatiklerle ve venlerle absorbe edildiği ve vezikoprostatik pleksüse ulaştığı belirlenmiştir (2,4,6,8).

Anal injeksiyonla methotrexate'in benzer bir yol takip ederek, mesanede tümör regresyonu sağlamaya

yetecek, yüksek konsantrasyonlara ulaştığı kabul edilmektedir (1,2).

Benzeri bir çalışmamızda, anal submukozaya injekte edilen radyoopak kontrast maddenin lenfatiklerle ve venlerle absorbe edildiğini ve vesikoprostatik pleksüse kontrast maddenin ulaştığını belirledik (8).

Uygulama periyodunun kısalığı, hasta sayısının azlığına rağmen ilerlemiş inoperabil mesane kanserlerinin tedavisinde aldığımız sonuçlar ve tedavinin iyi tolere edilmesi, ihmal edilebilir düzeyde yan etkiler belirlenmesi ve ambulasyondaki hastalara uygulanabilirliği nedeniyle anal submukozal injeksiyonun etkili olabileceğini ortaya koymaktadır.

Uygulamalar tümör regresyonunu belirgin düzeyde ortaya koyacak uzunlukta olmamakla birlikte ilacın bu yeni uygulama yönteminin ilerlemiş mesane tümörlerinde ümit verici olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Shafik, A., Haddad, S., Elwan, F., El-Metnawi, W. and Olfat, E.: Anal submucosal injection; A new route for drug administration in pelvic malignancies. II. Methotrexate Anal Injection in the Treatment of Bladder Cancer. Preliminary Study. J. Urol. 1988;140:501-5.
2. Igawa, M., Öhkuchi, T., Ueki, T., Ueda, M., Okada, K. and Usul, T.: Usefulness and limitations of Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin for the treatment of advanced urethelial cancer. J. Urol. 1990; 144:662-5.
3. Gad-El-Mawla, N., Hamza, M.R., Zikri, Z.K., el-Serafi, M., El-Khodaşry, A., Khaled, H. and Abdel-Wareh. Chemotherapy in invazive carcinoma of the bladder. Acta Oncologica 1989; 28.(1):73-6.
4. Christopher, J.L., Douglas, E.J., Clayton, C., Francisco, H.D. and all.: Adjuvant chemotherapy of bladder cancer; A preliminary report. J. Urol. 1988; 139:1207-11.
5. Redman, J.F., M.D.: Anatomy of the genitourinary system. In: Gillenwater, JY, Grayhack JT, eds. Adult and Pediatric Urology. Year Book Medical publishers, USA. 1986; (1):33-42.
6. Thorex, P.: Anal canal. Anatomy in Surgery. USA.: 1986; 455-9.
7. Shafik, A., M.D.: anal cystography; new technique of cystography. Urology. 1984; (XXXIII). 3:313-6.
8. Acar, A., Sert, Ü., Gürbüz, R., Ergüney, S.: Mesane duvarını prostatı tutmuş patolojilerde anal sistografi In: Türk Üroloji Dergisi. Side: XI. Ulusal Üroloji Kongresi 1991; 117.
9. Needleman, S.W., McFadden, D.B. and Corder, M.F.: Chemotherapy of cancer. Genitourinary Oncology Culp, D.A., Loening, S.A. Philadelphia, Lea-Febiger. 1985; 74-138.