

## SUPERFİSİYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE İNTRAVEZİKAL MİTOXANTRONE UYGULAMASI \*

Dr. Ali ACAR \*, Dr. Recai GÜRBÜZ \*, Dr. İ. Ünal SERT \*, Dr. Esat ARSLAN \*, Dr. Ercüment ACARER \*  
\* S.Ü.T.F. Üroloji Anabilim Dalı

### ÖZET

Klinigimizde süperfisiyel mesane tümörü nedeniyle transüretral rezeksiyon uygulanan ve patolojik tetkikleri grade 1 ve 2 transisionel hücreli karsinom olduğu belirlenen 14 hastaya, postoperatif bir ay sonra başlamak üzere intrakaviter mitoxantrone uygulandı.

Vakaların ortalama izleme süresi 13 aydır (3 ay-19 ay arası). Uygulamalarda klinik olarak belirlenmiş sistemik bir yan etki ve şimik sistit belirtisine rastlanılmadı. Uygulamalar tümörsüz periyodu kesin olarak belirleyecek uzunlukta olmamakla beraber, şimik sistit meydana getirmemesi ve sadece bir hastada rekürrens görülmesinin ümit verici bir gelişme olarak kabul edilmesi gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Mesane, Tümör, Mitoksantron.

### GİRİŞ

Üretelyal tümörler içerisinde en sık rastlanan tümörler mesane tümörleridir. Bunların da %70'i üretelyum ile sınırlı ve lokalize halde bulunurlar (1). Özellikle düşük greydli ve mukozya sınırlı olan yüzeyel tümörler transüretral rezeksiyonla tedavi edilebilmektedir (2).

Yüzeyel mesane tümörlü hastalarda, transüretral rezeksiyondan sonra %70 oranında rekürrens görülmekte, histolojik greyd vakaların %20'sinde kötüleşmekte, %10'unda invazyon meydana gelmektedir (3,4). Yüzeyel mesane tümörlü hastaların %10'u teşhis edildikten itibaren 5 yıl içerisinde yaşamını yitirmektedir (3).

Tümörün greydine ve invazyonun derinliğine bağlı olarak, hastalarda прогноз değişmektedir (5). Multipl rekürrens gösteren bazı hastalarda hayatı tehdit eden invazyon veya metastaz gelişimini önlemek amacıyla radikal sistektomi gerekmektedir (2).

### SUMMARY

#### *The Application of Intravesical Mitoxantrone on Superficial Bladder Tumors*

The intracaviter mitoxantrone was applied to the 14 patients who was evaluated having grade 1 and 2 transitional cell carcinoma in the pathologic examinations by using transurethral resection for the bladder tumor in our clinic.

Mean follow-up period was 13 months (range 3-19 months). Any systemic complications and chemic cystitis sings weren't enough to determine the period without tumor, since they didn't cause any chemic cystitis and only one patient had recurrence, they found very hopeful.

Key Words: Bladder, Tumor, Mitoxantrone.

Bu ameliyatların mortalitesi yüksektir ve hastanın yaşama tarzını da değiştirebilmektedir (2).

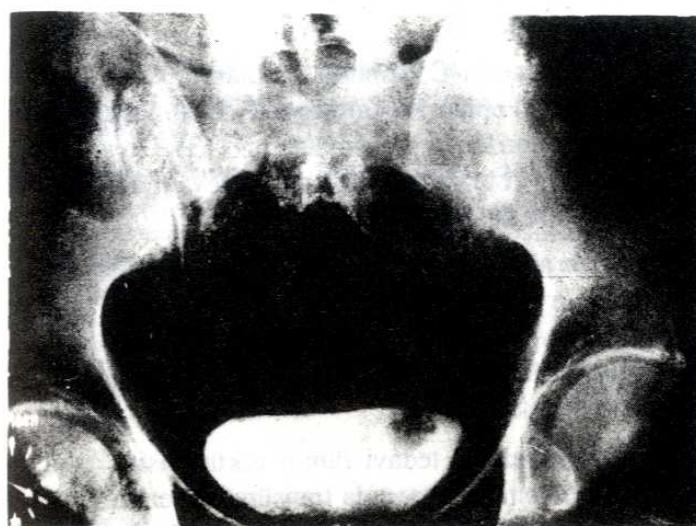
Bu nedenlerle yüzeyel mesane tümörlerinin tedavi transüretral rezeksiyonla sınırlı kalmamalıdır. Mevcut bazı intravezikal ilaçlar yüzeyel mesane kanserlerinin rekürrensini azaltmakta veya tamamen önleyebilmektedir (2). Bu ilaçlardan Thiotepa (Triethylen thiophosphotamine), Etoglucide (Triethylene glycol diglyceridy ether), Doxorubicin hydrochloride, Mitomycine-C, BCG (Bacillus Calmette-Guerin)'nin varlığına rağmen yeni ilaçların geliştirilmesine çalışılmaktadır (6).

Yeni bir antineoplastik ajan olan MITOXANTRONE'un doku kültüründeki insan mesane kanseri hücrelerine karşı, dozla ilgili bir cevap ortaya koyduğu bildirilmiştir (6). Bu bulgulardan esinlenerek yüzeyel mesane tümörlerinin tedavisinde, transüretral rezeksiyondan sonra intavezikal MITOXANTRONE uyguladık.

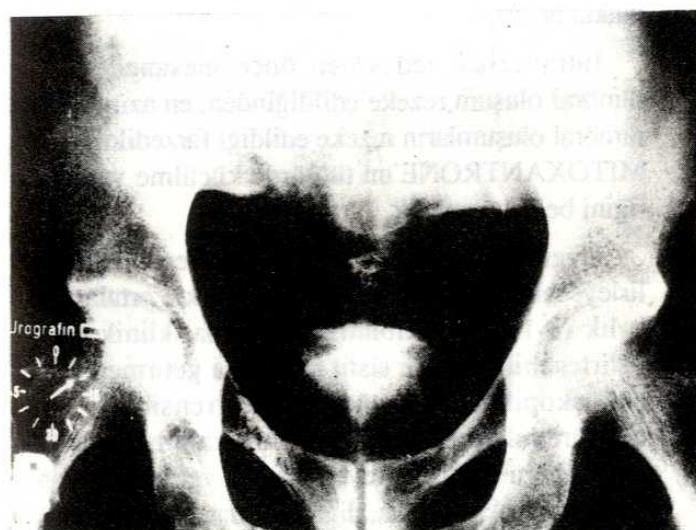
\* Bu yazı, XI. Ulusal Üroloji Kongresinde (Side) Poster olarak sunulmuştur.  
Haberleşme Adresi: Dr. Ali ACAR S.Ü.T.F. Üroloji ABD Tel: (33) 52 60 47 KONYA

## MATERİYEL VE METOD

Nisan 1991-Aralık 1992 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ürolojik Anabilim



Resim 1



Resim 2

Dalında yüzeyel mesane tümörü nedeniyle tedavi edilen 14 hasta çalışma kapsamına alındı (Resim 1.2).

Hastaların hepsi erkek olup, ortalama yaşı 59.85, yaş dağılımı ise 51-70 arasıydı. Hastaların

Hasta sayısı :	14
Cinsiyet E/K :	14/0
Ortalama yaşı :	59.85 (51-70)
Tümör grade :	
Grade 1 :	6
Grade 2 :	8

altısında grade 1, sekizinde grade 2 tümör vardı (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta ve tümörlerin özellikleri

Üreter tümörü belirtisi olan, T 2 adele ivazyonu olan, yüksek greydli (Grade 3 ve yukarısı) tümörü olan, kronik obstrüksiyona neden olan mesane boyunu yüksekliği bulunan hastalar bu çalışma kapsamına alınmadı. Çalışmaya alınan hastaların kardiyak foksiyonları, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri normaldi.

Hastalara transuretral rezeksiyon sonrası onbeşinci günde intravezikal Mitoxantrone uygulaması başlandı. 10 mg. Mitoxantrone 30 ml. serum fizyolojik içinde sulandırılıp, mesane boşaltıldıktan sonra, 8 F steril bir nelaton kateter aracılığıyla mesaneye verildi. Daha sonra kateter çıkarıldı.

İlaç mesanede iki saat bekletildi. Hastalar otuz dakikalık sürelerle pozisyon değiştirdi. İki saat sonra ilaç mesaneden miksyonla boşaltıldı. Tedavi bir hafiflik aralarla altı kez tekrarlandı.

Her tedavi uygulamasından önce tam kan sayımı, trombosit sayımı ve biyokimyasal değerlendirmeler yapıldı. Altı intravezikal mitoxantrone uygulamasından dört hafta sonra sistoskopik kontrol yapıldı. Bunu takiben on ay süreyle devam edecek olan aylık 10 mg. Mitoxantrone uygulamalarına başlandı. Bu tedavi esnasında üç ayda bir sistoskopik kontrol yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya aldığımız 14 hastanın 10'unda tedavi protokolü tamamlanmıştır. 4 hastamız ise aylık uygulamalar devam etmektedir.

Uygulamalarımızda klinik olarak belirlenmiş sistemik bir yan etki ve şimik sistit belirtisine rastlanılmadı.

Tedavi protokolüne uygun şekilde yapılan sistoskopik kontrollarda sadece bir hastada 15. ayda tümör rekürrensi belirlenmiş, diğer hastalarda rekürrens testi edilememiştir. Tüm hastaların ikisisinde endoskopik olarak subklinik düzeyde şimik sistit belirlenmiştir. Bunun doz yüksekliğinden çok uygulama intervallerinin kısalığından kaynaklandığı görüşüne varılmıştır. Diğer hastalarımızda endoskopik olarak patoloji belirlenmemiştir.

## TARTIŞMA

Yüzeyel mesane tümörlerinde rekürrensi önlemek veya azaltmak amacıyla intravezikal uygulanabile

çeşitli ilaçlar mevcuttur (2). Yaygın olarak uygulanan DOXORUBICIN (DOX) terapötik amaçlı olarak esasta insitu mesane kanserlerinde kullanılmaktadır (7,8). Radyolojik olarak işaretlenmiş DOX ile, mesane lümeni ve plazma kompartmanları arasındaki konsantrasyon gradientinin yaklaşık 40000 olduğu belirlenmiştir (9). Doxorubicin'in mesane duvarından düşük düzeyde absorpsiyonu, myelosüpresyon gibi yan etkilerinin az olmasını izah etmektedir (9,10). Bununla beraber yoğun intravezikal kemoterapide sınırlı düzeyde şimik sistit görülmektedir (10). Hafiflik instilasyon tedavisi uygulanan hastaların %4'ünde, haftada iki defa instilasyon tedavisi uygulanan hastaların %6'sında şimik sistit gelişebileceği bildirilmiştir (11,12).

DOXORUBICIN gibi ANTHRACYLINA'larla mukayesede MITOXANTRONE'un daha az irritan olmasından şimik sistit meydana getirme olasılığının düşük olabileceği ümit edilebilir. İlacın uzun doku yarı ömrü mevcuttur ve eğer mesane mukozaından absorbe edilirse uzun etki süresi beklenebilir. Ancak şimik yapı ve moleküller ağırlığına itibar edilerek mesaneden sistemik sirkülasyon içine anlamlı düzeyde absorbe olamayacağını söylemek mümkündür (13).

Yüzeyel mesane tümörlü ve patolojik olarak grade 1 ve grade 2 olarak değerlendirilen 14 hastaya aynı doz (ilk altı hafta, haftada bir 10 mg, bunu takiben 10 ay süreyle ayda bir 10 mg.) uygulandı. Sistemik toksisite ve irritatif semptomlar belirlenmedi. İki hastada altı haftalık uygulama sonucu endoskopik olarak belirlenen subklinik şimik sistitin, doz yüksekliğinden ziyade uyulama intervallerinin sikliğinden kaynaklandığı görüşüne varıldı.

Yüzeyel mesane tümörlerinin transüretral rezeksiyonundan sonra tümör rekurrensini önleme ve rekurrent tümörün regresyonunu sağlamak amacıyla BCG (Bacillus Calmette-Guerin) ve Thiotepa (Triethylen thiophosphoramide) yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı amaca yönelik diğer bir ilaç da Mitomycin-C'dir. Mitomycin-C'nin proflaksidde BCG

ve Thiotepa'ya benzer sonuçlar verdiği bildirilmektedir (13). Mytomycin-C ile Doxorubicin rekurrens proflaksişinde benzer sonuçlar vermektedir. Ancak Doxorubicin'in dezavantajı, özellikle şimik sistit olmak üzere yüksek düzeyde yan etkilere neden olmasıdır (8).

Mitomycin-C 20 hafta (Toplam 20 instilasyon) ve 3 yıl (Toplam 42 intilasyon) devam eden tedavi protokoller ile uygulanmaktadır (13). Doxorubicin de 3 yıl (Toplam 42 instilasyon) devam eden tedavi protokolü ile uygulanmaktadır (8).

İlk altı haftada bir, bunu takiben 10 ay süreyle ayda bir (Toplam 16 instilasyon) olmak üzere uygulanan MITOXANTRONE'un bu iki ilaca göre daha pratik bir uygulama avantajı olduğu anlaşılmaktadır.

Intravezikal tedavi tümör rekurrensini azaltma veya önlemenin yanında transüretral rezeksiyondan sonra aksidental olarak kalmış tümöral dokunun veya rekurrent tümörün regresyonunu da sağlamaktadır (2).

Intravezikal tedaviden önce mesanedeki tüm tümöral oluşum rezeke edildiğinden, en azından tüm tümöral oluşumların rezeke edildiği farzedildiğinden, MITOXANTRONE'un tümörde küçülme yapılığını belirleyemedik.

Uygulamalar tümörsüz periyodu kesin olarak belirleyecek uzunlukta olmamakla birlikte ortalama 13 aylık (3-19 ay) takibimiz esnasında, klinik olarak belirlenebilen şimik sistit meydana getirmemesi ve endoskopik olarak tümör rekurrensi mi, veya transüretral rezeksiyondan sonra kalmış bir rezidü mü olduğu belirlenmemeyen, ancak rekurrens kabul edilen bir vaka dışında, diğer vakalarda rekurrens belirlenmemesini ümit verici bir gelişme olarak kabul edilmesi gereği kanısına varıldı.

Özet olarak; 10 mg. dozlarla intravezikal MITOXANTRONE'un genellikle iyi tolere edildiği, sistemik klinik toksisiteye neden olmadığı ve tümör rekurrensini önleyebileceği görüşüne varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Torti, F.M., Lum, B.L.: Superficial carcinoma of the bladder. Natural history and the role of interferons. Semin Oncol. (suppl) 1986; 13:57-60.
2. Solaway, M.S.: Introduction and overview of intravesical therapy for superficial bladder cancer. Urology, suppl. 1988; 3,31:5.
3. Farraris, V., Repetto, E., Pirano, P.F. and Albano, D.: Recurrences during the chemoprophylactic treatment of superficial tumors of the bladder. J.Urol. 1986;136:576.
4. Heney, N., Nocks, B., Daly, J.J., Prout, G.R., Newall, J.B., Griffin, P.P.: Ta and T1 bladder cancer: location, recurrence and progression. Brit. J. Urol. 1982; 54:152.
5. Rubben, H., Lutzeyer, W., Fishner, N., Deutz, F., Langrabe, W., Giani, G. and Members of the Registry for Urinary Tract Tumors. Rhienisch Westfälische Technische Hochschule, Aachen: Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. J. Urol. 1988; 139:283.

6. Stewart, D.J., green, R., Futter, N., Walsh, W., McKay, D., Verma, S., Maroun, J.A. and Redmound, D.: Phase 1 and pharmacology study of intravesical mitoxantrone for recurrent superficial bladder tumors. *J. Urol.* 1990; 143:714.
7. Jakse, G., Hofstadler, F., Marberger, H.: Intravesical doxorubicin hydrochloride therapy for carcinoma insitu of the bladder. *J. Urol.* 1981;125:185.
8. Mross, K., Maessen, P., Van Der Vijgh, W.J.F., Bogdanowicz, J.F., Kurth, K.: and Pinedo, H.M.: Absorption of Epi-Doxorubicin after intravesical administration in patients with in situ transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1987;23(5):505-8.
9. Jacobi, G.H., Kruth, K.: Studies on the intravesical action of topically administered G'H-doxorubicin hydrochloride in men: plasma uptake and tumor penetration. *J. Urol.* 1980; 124:34-7.
10. Jauhiainen, K., Eksborg, S., Kangars, L., Perila, M., Alfthan, O.: The absorption of doxorubicine and mitomycin C in perioperative instillation. *Eur. Urol.* 1985; 11:269-72.
11. Schulman, C.C., Denis, L.J., Oosterlinck, W., et all. Early adjuvant superficial bladder carcinoma. *World J. urol.* 1983;1:86-8.
12. Kurth, K.H., Schröder, F.H., Tunn, U. et all. adjuvant chemotherapy uf superficial transitional cell bladder carcinoma: preliminary results of a European organization for Research on Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin hydrochloride, ethogluacid and transuretral resection alone. *J. Urol.* 1984;132:258-62.
13. huland, H., Klöppel, G., Feddersen, I., otto, U., Brachman, W. et all. Comparison of different schedules of cytostatic intravesical instillations in patients with superficial bladder carcinoma: Final evaluation of a prospective multi-center study with 419 patients. *J. Urol.* 1990;144:68-72.