

İNTRAKAVİTER THİO-TEPA KULLANILMASININ YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNE ETKİSİ

Sadettin Küpeli*

Yaşar Bedük**

Sezai Yaman*

Y. Ziya Müftüoğlu**

Topikal intravezikal tedavinin, süperfisiyal ve infiltrate olmayan mesane tümörlerinde TUR sonrası, rekürrensi önlemede oldukça yararlı olduğu ispatlanmıştır. Bir çok kemoterapötik ajan arasında thio-tepa en sık kullanılan ve en azından diğerleri kadar yararlı olan bir kemoterapötiktir (3,8,10). 1983-1987 yılları arasında A.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı ve SSK Ulus Hastanesi Üroloji servislerinde birlikte yapılan bu çalışmada thiotepa'nın T1 ve Ta evresindeki 29 hasta da tümör üzerine olan sitotoksik etkisi, 10 kontrol olarak seçilen hasta ile mukayeseli olarak tümörden serbest devre yönünden incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya alınan 45 hasta ile kontrol grubu olarak seçilen 10 hastanın tümünde klinik ve histolojik olarak belirlenmiş T1 veya Ta tümörü vardı.

Çalışma grubuna dahil olan 45 hastanın 16'sı düzenli kontrollere gelmedi. 24 aylık kontrolleri yapılan diğer 29 hastanın 22'si erkek 17'si kadın olup; en genci 41 en yaşlısı 69 yaşındaydı. Ortalama yaş bu grupta 55.2 olarak bulundu. Kontrol grubu hastaların ise 7'si erkek, 3'ü kadındı. Yaşları 49-70 arasında değişirken ortalama yaş 61.4 idi (Tablo I). Hastaların histopatolojik değerlendirmesi sonucu birinci gruptaki 29 hastanın 20'sinde grade I, 9'unda grade II tümör olduğu, bu oranın 2. grupta sırasıyla 8 ve 2 olduğu belirlendi (Tablo II).

* A.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** A.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Uzmanı

Tablo I : Hastaların Yaş ve Cinsine Göre Dağılımı.

Tedavi Grubu	Hasta Sayısı	Ortalama Yaş	Cins	
			Erkek	Kadın
TUR+ Thio-tepa	29	55.2	22	7
TUR	10	61.4	7	3

Tablo II : Hastaların Histopatolojik Dağılımları.

Tedavi Grubu	Hasta Sayısı	Grade	
		Grade I	Grade II
TUR+ Thio-tepa	29	20	9
TUR	10	8	2
Toplam	39	28	11

Birinci gruptaki hastalara cerrahi tedaviye ilaveten, ameliyattan bir ay sonra intrakaviter thiotepa bir ay süre ile uygulandı. Bu amaçla, 45 g thiotepa 60 ml serum fizyolojik ile sulandırıldı ve haftada iki gün mesaneye instile edilip ilaç 2 saat mesane içinde tutuldu. 6 ay sonra intrakaviter thiotepa uygulaması aynı şekilde tekrarlandı. İkinci gruptaki hastalara ise sadece TUR uygulandı ve takibe alındı. Çalışmaya alınan hastalarımıza ayrıca radyoterapi ve kemoterapi uygulanmadı.

Tüm hastalara 3, 6, 9, 12, 15, 18. ve 24. aylarda, ayrıca hematüri olduğu takdirde sistoskopi yapıldı. Tüm hastaların radyolojik tetkikleri 12. ve 24. aylarda tekrarlandı.

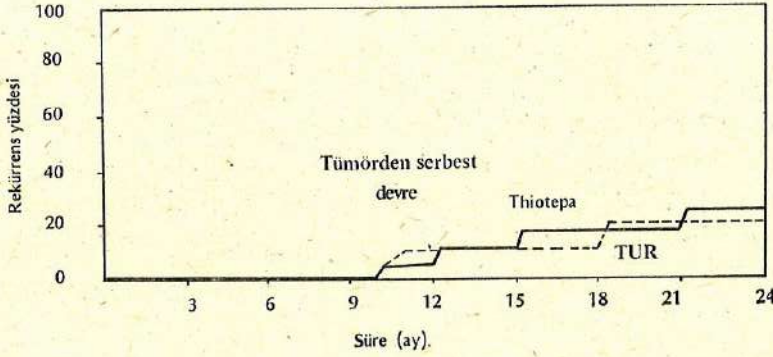
Hastaların grade'lere ve tedavi şekillerine göre nüks oranlarında ki önem kontrolü, Fisher'in kesin Ki-kare yöntemi ile yapıldı.

BUGULAR

Birinci grupta 2 yıllık kontrollere düzenli gelen 29 hastanın 7'sinde (% 24.14) nüks görülmüştür. Yani ilk iki yıl boyunca 22 hastada tümörsüz devre 24'er ay olurken, bir hastada 10, iki hastada 12, iki hastada 15, iki hastada ise 21. ayda nükse raslanmıştır. Bu hastalarda tümörden serbest devre ortalama 21.8 aydır. Kontrol grubundaki 10

hastanın birinde 11 ve birinde ise 18. aylarda nüks görülmüştür. Bu grupta tümörden serbest devre ortalama 22,1 aydır (Tablo III ve Şekil I).

Her iki grupta rekürrensi hastaların toplam 5'i grade I, 4'ü ise grade II grubunda bulunmaktaydı. Yani Grade'lere göre rekürrens



Şekil 1 :

Tablo III : 2 Yıl Sonundaki Nüks Durumları (P>0.05)

Tedavi Grubu	Nüks eden		Nüks etmeyen		Tümörden serbest devre (ay)
		%		%	
TUR+	7	24.14	22	75.86	21.8
Thio-tepa					
TUR	2	20.00	8	80.00	22.1
Toplam	9		30		

Tablo IV : Rekürrensinin Grade'e Göre Dağılımı.

Tedavi Grubu	Grade I		Grade II	
	Nüks eden	Nüks etmeyen	Nüks eden	Nüks etmeyen
TUR+	4	16	3	6
Thio-tepa				
TUR	1	7	1	1

yüzdesi, grade I de 17.85, grade II'de 36.36 idi (Tablo IV). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Birinci gruptaki 7 rekürens vakasının sadece birinde T2 evresinde nüks saptanırken, ikinci gruptaki nükslerin ikisinde de T2 evresinde nüks oluşmuştur.

TARTIŞMA

Intravezikal thiotepa'nın yüzeysel mesane transisyonel hücreli kanserlerinde kullanılması uzun yıllara dayanır (3). Bir çok aynı amaçla kullanılan ilaç gibi bununda profilaktik değeri kanıtlanmıştır (6). Her ne kadar ilacın mesane duvarından absorpsiyonu söz konusu ise de; bu miktar minimal olduğu için önemli bir sistemik etki yapmaz ve genellikle tedaviyi sonlandırmaya neden teşkil etmez (3).

Thio-tepa mesane tümörlerinde, ethylenamine açığa çıkararak proliferan hücreler üzerinde sitotoksik etki yapan polifonksiyonel alkalileştirici bir ajandır (2,4,7,10). İlacın tümörden serbest devrenin uzamasında oldukça faydalı olduğuna dair yayınlar mevcutsa da (5) bizim çalışmamız tümörden serbest devrenin uzamasına bir etkisinin olmadığı yönünde sonuçlanmıştır. Bu devre kontrol grubunda biraz daha uzun olup arada istatistiksel bir önem farkı yoktur. Benzeri yöntemlerin kullanıldığı iki ayrı çalışma da bu sonucu doğrulamaktadır (1,9). Ancak çalışmamızda her iki grupta da nüksten serbest devrenin uzun olduğu dikkati çekmiştir. Bu da yeterli düzeyde yapılan bir transüretal cerrahinin bu konuda önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Rekürens oranları hastaların histopatolojik durumlarına göre değerlendirildiğinde grade II'deki nükslerin daha fazla olduğu ortaya çıkmaktadır.

Thiotepa'nın tümörden serbest devre üzerinde bir etkisinin olmadığı gözlenmekte ise de, nükslerin düşük evrelerde olması dikkat çekicidir. Bu durum, nükslerin T2 evresinde olduğu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli bir farkı ortaya koymaktadır. Ancak gerek bu konuda, gerekse nüks sürelerinin değerlendirilmesinde daha geniş papülasyonlu araştırmaların gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

ÖZET

Bu çalışma, yüzeysel mesane tümörlerinde TUR (Transüretral reseksiyon) sonrası Thio-tepa, kullanılmasının tümörsüz devreyi uzatmadaki rolünü tartışmak üzere yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın 29'una TUR sonrası Thio-tepa uygulanmış, 10 hastaya ise sadece TUR yapılmıştır. 24 aylık takip sonucu birinci grupta 7, ikinci grupta 2 rekürens görülmüştür. Birinci grupta tümörsüz devre 21.8 ay iken ikinci grupta bu oran 22.1 ay olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre thiotepa'nın tümörden serbest devre üzerinde bir etkisinin olmadığı gözlenmekte ise de, bu gruptaki nükslerin düşük evrede olması dikkat çekicidir.

ABSTRACT

The effect of intravesical thio-tepa in the treatment of superficial bladder tumors

In this prospective, randomized study, the value of thio-tepa treatment as an adjuvant to transurethral resection (TUR) on the bladder tumours were discussed. Thirty-nine patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder were randomised into two groups. 29 patients were treated by TUR + intravesical thiotepa and the other 10 patients were given only TUR. At the end of 24-month follow-up, 7 recurrences in the first group and 2 in the second group were encountered. Recurrence free periods were 21.8 and 21.1 months respectively. Although, intracavitary thiotepa treatment as an adjuvant to TUR in superficial bladder tumours has not been found to be effective in controlling recurrences; the recurrences, being in lower stages in this group, is the marked advantage of this therapy which should be taken into account.

KAYNAKLAR

1. Akdaş, A., Kırkalı, 2. Şangör, F., İlker, Y., Taşar, Ç. : The value of thiotepa in the treatment of superficial bladder tumors. The Turkish Journal of Pediatrics, 26 : 1-4, 1984.
2. Byar, D. and Blackard, C. : Comparison of placebo, pyridoxine and topical thiotepa in preventing recurrence of stage I bladder cancer. Urology, 10 : 558, 1977.

3. Horn, Yu, Edidelman, A., Walach, N. : Treatment of Superficial bladder tumors in an controlled trial with thio-tepa versus adriamycin Journal of Surgical Oncology 27 : 67-69, 1984.
4. Mayo, M.E. : Single dose intravesical thio-tepa as an adjuant to cystodiatermy in the treatment of transintional cell bladder carcinoma. British Journal of Urol. Vol. 48, No. 1,55, 1976.
5. Netto, N.R., and Lemos, G.C. : A comparison of treatment methods for the prophylaxis of recurrent superficial bladder tumors. The Journal of Urol. 129, 33-34, 1983.
6. Pavone, M.M., Ingorogiola, G.B. : Local shemotherapyin bladder cancer treatment. Oncology 37 : 71-76, 1980.
7. Riddle, P.R. : The management of superficial bladder tumors with epodyl. British Journal of Urol. 45 : 1,9 : 48, 1973.
8. Solovay, M.S. : Intravesical and systemic chemoterapy in the management of superfical bladder cancer, Urol. Clin. N. Amer., 11 : 623, 1984.
9. Şafak M., Göğüş, O., Sevük, M. : Yüzeysel Mesane tümörlerinde lokal thiotepa uygulaması, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2 : 1. 81-83, 1984.
10. Zinoke, H., Benson, R.C., Hilton, J.F., Taylor, W.F. Intravesical thiotepa and mitomycin-C treatment immediately after transurethral resection and later for superficial (Stages Ta and Tis) bladder cancer. The Journal of urology, Vol : 134, P : 1110-1114, 1985.