

# Intravezikal tedavilere yardımcı yöntemler

Dr. Hüseyin Cihan Demirel

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, Ankara

## ÖZET

Ürolojik kanserler içinde tedavisi ve takibi en zahmetli ve en pahalı olanı Kasa invazif olmayan mesane kanseridir (KİOMK). KİOMK içinde birbirine yakın gibi görünse de aslında çok farklı antiteteler (Ta-T1, CIS) halindeki alt türleri barındıran heterojen bir hastalıktır. Sık nüks eden KİOMK olgularında nihai tedavi olan sistektomi de morbiditeyi ve mortaliteyi arttıran bir tedavi yöntemidir. Bu güne kadar sistektomiyi kabul etmeyen, tolere edemeyecek veya sistektomi gerektirecek kadar yaygın hastalığı bulunmayan hastalarda bir çok intravezikal tedavi yöntemi uygulanmış ve halen yenileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu tedavilerin en eskisi olan BCG' nin tedavi dozu verildikten sonra 3 yıla kadar uzayabilen idame uygulaması da artık kılavuzlarda yerini almıştır. Fakat bu tedavide uygulayıcıyı ve hastayı zorlayan yan etki ve tedaviden yanıt alınamaması gibi bir takım sıkıntılar vardır. Bu nedenle BCG' ye alternatif olabileceği düşünülen bir çok tedavi yöntemi denenmiş fakat hiç biri tek başlarına BCG kadar başarılı olamamıştır. Bunun üzerine araştırmacılar, BCG ve İVKT ilaçlarının etkinliğini arttırmak ve yan etkilerini azaltmak için intravezikal tedavilere yardımcı olabilecek bir çok yeni yöntem geliştirmeye çalışmışlardır. Bu yöntemlerin bir kısmının etki mekanizmaları tam olarak anlaşılabilir olsa da çoğu hala deneysel aşamadır.

**Anahtar kelimeler:** İntravezikal kemoterapi, intravezikal immünoterapi, elektromotiv, termokemoterapi, fotodinamik tedavi

## ABSTRACT

Treatment and follow-up of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) is the most difficult and most expensive one in whole urologic cancers. NMIBC is in the form of a heterogeneous disease that includes sub-types such as CIS and Ta-T1 tumors. Cystectomy, the final treatment in patients with frequently recurring NMIBC is the treatment method increasing the patients' morbidity and mortality. Various intravesical therapy modalities were so far applied to, and are still being tried to develop for the patients without a muscle invasive disease that does not require cystectomy, or for the patients who refuse or can not tolerate cystectomy. BCG is the oldest of these treatment modalities and BCG maintenance therapy that can take up to 3 years are now taken its place in guidelines. However, there are problems of this treatment such as irresponsive patients to therapy and a number of side effects. For this reason, many therapy modalities have been tested alternative to BCG, but none of them was as successful as BCG alone. So the researchers have tried to develop many new techniques for improving the efficacy and reducing the side effects of BCG and other intravesical therapies. Even though mechanism of action was well understood for some of these methods, many of the others are still at an experimental stage.

**Keywords:** Intravesical chemotherapy, intravesical immunotherapy, electromotive, thermochemotherapy, photodynamic therapy

İletişim (✉): drhcdemirel@gmail.com

**M**esane tümörü 2010 Avrupa Üroloji Birliği (EAU) Kılavuzu' na göre prostat kanserinden sonra ürogenital sistemin en sık görülen tümördür (1). Ferlay ve ark. nin 2004 yılında yayınladıkları verilere göre Avrupa'daki tüm kanser vakalarının erkeklerde %6.6' sını kadınlarda ise %2,1' i, kanserden ölüm sebeplerinin de erkeklerde %4,1, kadınlarda %1,8 mesane tümörleridir ve erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 4 kat fazla görülür (2). Parkin' in 2008 yılında yayınladığı verilere göre de dünyada her yıl 357.000 hasta yeni tanı almakta ve kanserden ölümlerin de yıllık 145.000' inden mesane tümörleri sorumlu tutulmaktadır (3).

Tanı anında tüm mesane tümörlerinin yaklaşık %70' i Ta, T1 tümörler ve karsinoma in situ (CIS) gibi alt türleri olan kasa invazif olmayan mesane kanserleridir (KİOMK). Bu üç tip birbirine yakın gibi görünse de bunlara yaklaşımlar değişiklik arz etmektedir. Heterojen bir hastalık olan KİOMK' ni düşük-orta ve yüksek riskli gruplar şeklinde 3 gruba ayırdığımızda rekürrens oranları düşük risk grubunda %15 iken yüksek risk grubunda %61' çıkmakta ve progresyon oranları da %0.2 ile

%17 arasında değişmektedir (1). Bu durumda da bütün hastaların sıkı takibi ve bir çok hastanın da sık sık ameliyat olması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Böylece de hastalığın tanı, tedavi ve takip maliyetleri çok yüksek olmaktadır ve en baştan hastalığın rekürrens ve progresyonunu önleyici ya da azaltıcı tedaviler uygulamak gerekir.

Pearl' ün 1929' da tüberkülozlu hastalarda immün sistemin uyarıldığını ve bazı kanserlerin anlamlı olarak daha az görüldüğünü rapor etmesinden (4) uzun yıllar sonra 1976' da Morales ve ark. mesane tümörlü hastalarda hastalığın rekürrens ve progresyonunu azaltmak amacıyla Calmette Gue-rin Basili' (BCG) ni mesane epitelinin immünitesini arttırmak amacıyla ilk kez doğrudan intravezikal uygulamayı düşünmüş ve 6 hafta süre ile haftada bir kez uygulamışlardır (5). Etkinin üç haftadan sonra ortaya çıktığını tespit etmişler ve uyguladıkları 6 haftalık tedavi geçen 35 yıl içinde rutin olarak uygulanır hale gelmiştir.

Intravezikal uygulanan BCG' nin bir takım ciddi lokal ve sistemik yan etkileri olması nedeniyle BCG' nin yerini alabilecek veya

yan etkilerini azaltabilecek tedavi yöntemleri araştırılmıştır. Bu amaçla Mitomycin C, Epirubicine, Valrubicine, Doksarubicine ve Gemcitabine gibi bir çok kemoterapötik'in intravezikal (İVKT) uygulanması gündeme gelmiştir. Fakat bunların da ya çoğunun etkisi BCG'ye göre daha az bulunmuş, ya farklı ciddi yan etkileri ortaya çıkmış ya da trans üretral tümör rezeksiyonu (TUR-tm) sonrası erken dönemde uygulanmadıkları takdirde dokuya geçişlerinin zayıf olduğu anlaşılmıştır. 2003'te Böhle ve ark. nın toplam hasta sayısı yaklaşık 5000 olan bir çok çalışmayı inceledikleri metaanalizlerinde BCG'nin özellikle de idame BCG uygulamasının rekürrensi diğer ilaçlara göre anlamlı şekilde azalttığı bildirilmiştir (6). Bununla birlikte Amerikan Üroloji Birliği (AUA) Kılavuzu'nun 2007 güncellemeninde de bahsedilen Hall ve ark. nın 3 çalışmayı inceledikleri metaanalizlerinde tüm İVKT'lerin nüüsü önlemede belli oranda başarılı oldukları fakat hiç birinin BCG kadar başarılı olmadıkları ve eğer idame tedavisi yapılmazsa BCG'nin de diğer İVKT'lerden anlamlı bir üstünlüğü olmadığı sonucuna varmışlardır (7). Böylece zorunlu olarak idame BCG tedavisi uygulanması kavramı da kılavuzlarda yer bulmuş oldu. Fakat yine de tüm bu uygulamalara rağmen KIOMK olgularının en az %30-40'ı beş yıl içinde rekürrens göstermektedir (8, 9).

BCG'nin başarısız olduğu hastalarda ilk akla gelen ve en mantıklı yaklaşım olan şüphesiz ki ikinci (%30-50 oranında yanıt alınabilir) ve üçüncü (ancak %20 yanıt alınır) BCG uygulamalarıdır. Üstelik yanıt oranları git gide düşerken 2. uygulamadan sonra uygulanan her kür progresyon riskini %7 oranında artırır (10, 11, 12). Aslında bu hastalarda en iyi tedavi yöntemi radikal sistektomidir, fakat bazı hastalar bu tedaviyi kabul etmedikleri gibi bazılarının genel durumu müsaade etmeyebilir ve bazılarında da tümör bu kadar büyük bir tedaviyi uygulamayı gerektirmeyebilir. İşte bu hastalarda yukarıda bahsedilen BCG ve İVKT gibi ilaçların yanında bunların etkinliklerini arttıracak yöntemler araştırılmakta ve geliştirilmektedir (9, 10, 11, 12, 13).

Bu yöntemlerin en bilinenleri ve en kolay uygulananları **operasyondan önceki gece sıvı, kafein, diüretik kısıtlaması yapılmış** hatta gerekirse **operasyondan 1 saat önce desmopressin verilmiş**, ilacın degradasyonunu azaltmak amacıyla NAHCO<sub>3</sub> ile **idrarı alkalize edilmiş** (aslında Mitomisin C (MMC) asidik ortamda daha iyi etki gösterse de asit ortamda çabuk kararsız hale gelir ve yararlılığı azalır) **dehidrate** hastaya **mesanesi boşken TUR-tm sonrası MMC'nin mutlaka ilk 24 saatte mümkünse ilk 6 saatte uygulanması**

gelir. Bunların yanında 20 mg/20 ml'lik standart uygulama yerine **40 mg/20 ml'lik** daha yoğun uygulama denenmiş ve progresyon ve rekürrens oranlarında ciddi azalma olduğu gösterilmiştir (bu yöntemler evre 1b gibi ciddi bir kanıt düzeyi ile EAU kılavuzlarına girmiştir) (1, 10, 14, 15, 16).

Bu basitçe uygulanabilecek yöntemlerin yanında intravezikal tedavilerin etkisini arttırmak amacı ile yapılan ve çoğu hala deneysel olan bir çok yöntem vardır. Bu yöntemler içinde belki de en çok uygulanan hatta benign sebeplerle uygulanan intravezikal uygulamalarda da kullanılan **elektromotiv ilaç uygulaması** yöntemidir. Tedavini mantığı, elektrik enerjisi ile iyontofrez sağlanması, uygulanan İVKT ajanının mesane epitelinden transport hızının artırılması ve sonuç olarak da antitümör potansiyelinin kuvvetlendirilmesi şeklinde açıklanabilir (10, 12, 13, 17, 18, 19). Yöntem ucuna elektrot yerleştirilmiş bir üretral kateter ve suprapubik bölgeye yerleştirilen 2 adet elektrotla uygulanır. 20 mA akım verilir ve bu sayede ilaç tüm mesane duvarına daha çok nüfuz eder. Di Stasi ve ark. nın 2003 ve 2004'te peş peşe yayınladıkları çalışmalarında elektromotiv uygulama ile verdikleri MMC (eMMC) (40 mg-30 dk.), pasif MMC (40 mg, 60 dk) ve standart BCG (81 mg, 120 dk.) tedavilerini karşılaştırmışlar ve 6 aylık komplet yanıt oranlarını eMMC (%58) grubunda pasif MMC (%31) grubuna göre anlamlı olarak daha iyi bulurken, BCG (%64) grubunun yanıtlarına da yakın bulmuşlardır (18,20). Bu konuda en çok bilinen çalışma Di Stasi ve ark. nın çalışmaları olsa da ilk çalışma Colombo ve ark. tarafından 2001 yılında yayınladıkları eMMC, pasif MMC ve termokemoterapiyi (TK) karşılaştırdıkları çalışmadır. En iyi tam yanıt oranı TK uygulanan grupta (%66) saptanırken, eMMC grubundaki tam yanıt oranı (%40) pasif MMC grubuna (%27,7) göre daha iyi bulunmuştur (17).

Bir cihaz yardımı ile uygulanan diğer bir tedavi yöntemi de **termokemoterapidir (TK)**. Sistem yine elektrot yerleştirilmiş bir üreter kateteri ve bilgisayar ünitesinden oluşur. Kateter sayesinde mesaneye bir mikrodalga verici yerleştirilir ve bu sayede kontrolü bir şekilde 915 MHz enerji verilir. Bu tedavinin amacı da bir çok tümörün ablasyonunda lokal ısı artışı ile birlikte uygulanan sitotoksik ilaçların etkilerinin kanıtlanmış olması ve KIOMK tedavisinde de bu etkiden faydalanılmak istenmesi şeklinde özetlenebilir (21). Bu konudaki ilk çalışmalardan biri elektromotiv tedavi anlatılırken de bahsedilen Colombo ve ark. nın çalışmasıdır (17). Araştırmacılar bu çalışmada ayrıca yöntemi de tariflemişlerdir. Buna göre mesane içi

sıcaklık 41-44°C (ortalama 42°C) civarında tutularak 30 dk süre ile 20 mg/50 ml MMC uygulanır, sonra mesane boşaltılır ve aynı dozdaki yeni solüsyon hazırlanır ve yine 30 dk süre ile uygulanır. Böylece 1 saat içinde 40mg/100 ml ilaç uygulanmış olur. Tedavi 6 hafta boyunca haftada bir sonrasında da 6 hafta ara ile birer kez olmak kaydıya 6 kür daha idame tedavisi şeklinde uygulanır.

Bu ilk çalışmadan sonra farklı araştırmacılar ardi ardına kendi sonuçlarını açıklamışlardır. Gofrit ve ark. TK uyguladıkları G3 tümörü olan 24 hastanın 15'inde (%62,5) 35,3 aylık takipte rekürrens gelişmediğini (22), van der Heijden ve ark. da orta ve yüksek risk grubunu dahil ettikleri 90 hastalık çalışmalarında da TK uygulaması ardından 1. yılda rekürrens oranlarının %14,3 olurken 2. yılda %24,6 rekürrens ile karşılaştıklarını ve BCG tedavisinin başarısız olduğu 41 hastalık grupta da rekürrens oranları %23 ve %41 şeklinde olduğunu bildirmişlerdir (23). Witjes ve ark. 2009'da 45 hastalık bir grupta MMC'yi TK yöntemi ile uygulamışlar ve 2 yılın sonunda total rekürrens oranını %49 (22/45 hasta) olarak açıklamışlardır (24).

Aslında eski bir yöntem olan **fotodinamik tedavi** ilk kez 1970'li yıllarda uygulanmaya başlanmış bir yöntemdir. Tedavinin prensibi ortamda oksijen varlığında tümör hücrelerine selektif olarak bağlanan bir ilacın hücreleri ışığa duyarlı hale getirip kuvvetli bir ışık kaynağı tarafından yok edilmelerini sağlamasına dayanır.

Bu amaçla çeşitli fotoporfirin/hematoporfirin deriveleri kullanılmış ve Ta-T1 tümörlerde %80, CIS olgularında ise %50 oranında kısa süreli tam yanıt alınmıştır (9, 10, 12). Son yıllarda bu tedavi için oral alındıktan sonra fotoporfirin-IX'a dönüşen 5-ALA kullanımına başlanmıştır. Fotoporfirin-IX normal hücrelere göre kanser hücrelerinde daha fazla birikir. Yüksek enerjili ışık kaynağı ile ışınlandıktan sonra tümör hücrelerinde reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına ve hücrelerin hasarlanmasına neden olur. Waidelich ve ark. 2001 yılında BCG'nin başarısız olduğu 24 hastaya oral 5-ALA ile FDT uygulamışlar ve 5 CIS'li hastanın 3'ünde (%60) ve 19 papiller tümürlü hastanın 4'ünde (%21) 36 aylık takipte rekürrensizlik bildirmişlerdir (25). Benzer şekilde Berger ve ark. da 2003 yılında BCG'nin başarısız olduğu 10 hastada bu tedaviyi uygulamışlar (26) ve ortalama 11,8 aylık takipte %40 oranında tam başarı yakalamışlardır. Shackley ve ark 75 yaş üzerindeki 19 hastada bu yöntemi lokal anestezi altında fleksibl sistoskop ile uygulayarak uygulamanın kolaylaştırılabileceğini göstermişlerdir (27).

Oral alındığında hastalarda hipotansiyon ve bradikardi gibi rahatsız edici sistemik yan etkiler ortaya çıkması nedeniyle 5-ALA intravezikal olarak uygulanmaya başlanmış, ama bu kez de %10 mesane fibrozisi ve kontraktürü, %20 cilt lezyonları gibi ciddi, üriner enfeksiyon, dizüri ve hematüri gibi hafif ve geçici yan etkiler ortaya çıkmıştır. Bu yan etkiler nedeniyle bu yöntem yaygın kullanım alanı bulamamıştır (28).

Yeni İVKT ilaçları gibi BCG'ye alternatif ya da ondan daha etkili olabilecek yeni intravezikal immünoterapötikler de (İVİT) araştırılmaktadır. **Keyhole-Limpet Hemocyanin (KLH)** bunlardan biridir. KLH nonspesifik bir immün stimülatördür. KİOMK'nde intravezikal kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir (12, 29). Yapılan çalışmalarda etkisinin MMC'ye göre daha iyi olduğu gösterilse de BCG'ye göre üstünlüğü gösterilememiştir. Fakat yan etkisi BCG'ye göre belirgin olarak daha azdır. Özellikle BCG'ye dirençli KİOMK olgularında kullanımı faydalı olabilir. Fakat bu konuda henüz yeterli sayıda çalışma yoktur ve optimal doz ve süre konusunda da fikir birliğine varılamamıştır (28).

**Bropirimine** (oral kullanılan endojen interferon yapımını arttıran bir aril pirimidin türevi) bir dönem denenmiş fakat ciddi kardiyak toksisite ve etkinliğindeki sıkıntılar nedeniyle FDA onayı alamamış ve 1996'da terk edilmiştir.

Bu deneysel tedavilerin yanı sıra başta yapılması gereken İVKT' de de uygulanan sıvı kısıtlama vb. gibi basit yöntemlerdir. Ayrıca tüberkülostatik etkisi olduğu bilinen florokinolonların da BCG tolerabilitesini arttırdığı gösterilmiştir (30). Şöyle ki 115 hastayı randomize olarak BCG+kinolon ve BCG+placebo şeklinde iki gruba ayırarak yapılan bir çalışmada kinolon grubunda BCG'nin 2. ve 3. sınıf yan etkilerinin diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (30). Başka bir çalışmada da 24 aylık takipte kinolonların BCG'nin etkinliğini azaltmadıkları gibi tolerabilitesini arttırdıkları saptanmıştır (31). Tüm bu sonuçlar anlamlı görünse de bu uygulama henüz rutin olarak önerilmemekte ve bu konuda da yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmamaktadır.

Sistemik yan etki profili düşük (hafif sistit, hafif ateş, grip benzeri tablo) olan **İnterferonların (IFN)** T ve B hücrelerini aktive etme, doğal öldürücü (NK) hücrelerin aktivitelerini artırma, fagositleri stimüle etme ve sitokin salgılamalarını sağlama gibi görevleri vardır. Bu sayede vücutta immün yanıtı düzenlerler (9, 29). Ayrıca IFN'lar başarılı olan bir intravezikal BCG tedavisinin açığa çıkan son ürünlerindedir. Bu nedenle doğrudan intravezikal kullanımları araştırılmıştır.

İnterferonların intravezikal kullanımı en çok IFN- $\alpha$  ile çalışılmıştır. Sonuçta beklenen başarının 50 milyon ve üzerindeki dozlarda elde edildiği, 10 milyon ünitenin altındaki dozlarda ilacın fayda sağlamadığı görülmüştür (29, 32). Tabii bu durumda tedavi maliyeti yüksek olmaktadır. Profilaksiste tek başına kullanımı BCG ile kıyaslandığında, tam yanıt oranı %16 olarak bulunmuş olup BCG'nin başarı oranının (%60) çok altında olmuştur (33, 34). Ayrıca T1 tümörlerde de etkilerinin sınırlı olduğu bulunmuştur (35). Fakat BCG'nin başarısız olduğu olgularda intravezikal IFN- $\alpha$  ile ilk yılda %15-20 oranında rekürrensizlik sağlanırken 2-3 yıllık takiplerde bu oranın %12 civarında olduğu gösterilmiştir (9).

IFN- $\alpha$  tek başına kullanıldığı gibi İVKT ve BCG ile kombine olarak da kullanılabilir (36, 37) ve görülmektedir ki epirubisin ve mitomisin ile aditif etkileri vardır.

Oldukça iyi bilindiği üzere üçte bir doz BCG'nin etkinliği de standart BCG'ye yakındır ve yan etki oranları daha düşüktür (38,39,40,41,42,43,44). Daha düşük dozlar da denenmiş fakat etkinliklerinin zayıf yan etkilerinin de 1/3 doza benzer olduğu görülmüştür (38). İşte bu nedenle BCG'nin IFN'lar ile birlikte kullanılarak birbirlerinin sinerjistik etkilerinden faydalanılması ve BCG dozunu da azaltarak yan etkilerin azaltılması amaçlayan bir çok çalışma yapılmıştır (8,9,10,11,12,13,45). Yapılan ilk çalışmalarda BCG'den fayda görmeyen hastalara BCG+50 milyon Ü IFN kombine halde verilmiş ve ilk yılda %63, ikinci yılda %53 rekürrensizlik sağlanmıştır (9, 10). 500'e yakın sayıda hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada da IFN ile birlikte kullanılan BCG dozu 1/10'a düşürülmüş ve Kaplan-Meier eğrisine bakıldığında 2. yılın sonunda 1/3 doz BCG+IFN grubunda hastalısız yaşam %57 olarak bulunurken, 1/10 doz BCG+IFN grubunda başarı %42 olarak bulunmuş ve düşük doz grubunda yan etkilerin yarı yarıya azalmış olduğu görülmüş. Her iki grupta da progresyon oranı birbirine benzer şekilde %8 bulunmuştur (13).

Sonuç olarak daha araştırılması gerekse de IFN'ların tek başına kullanımlarında etkileri doz bağımlıdır bu da maliyeti arttırır. Bu nedenle özellikle primer BCG tedavisinin başarısız olduğu hastalarda kombinasyon tedavisi olarak kullanımları düşünülebilir.

Son yıllarda intravezikal tedavilerin etkinliğini arttırmak için kemoterapötiklerin ve immünoterapötiklerin kombine kullanımlarının mantığı TUR-tm sonrası erken uygulanan İVKT ile hem tümör implantasyonunu önlemek hem de doku destrüksiyonu yaparak ürotelyumun dökülmesine yol açıp BCG'nin fibronektin ile daha iyi etkileşime girip

konağın immün yanıtını kuvvetlendirmeyi amaçlamaya dayanır. MMC ile BCG ve epirubicine ile BCG'nin kombinasyonları ile ilgili çalışmalar yapılmış sonuç olarak tek başına MMC veya BCG kullanımı ile karşılaştırıldıklarında kombine tedavilerin rekürrens oranını azalttıkları görülsede uzun dönem takipte hastalık progresyonu, hastalıktan ölüm oranları ve toksisite açısından çok da farklı olmadıkları anlaşılmıştır (11, 46).

Elektromotiv ilaç uygulaması ile birlikte kullanımlarını araştıran bir çalışmada BCG+eMMC'nin tek başına BCG uygulamasına göre progresyon, rekürrens ve sağ kalım oranları açısından daha iyi sonuçlara sahip olduğu ayrıca yan etki potansiyeli açısından da her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (47).

Tüm bu anlatılan hatta bir kısmı rutin uygulamaya da girmek üzere olan tedavilerin yanında çalışılmakta olan tedavi yöntemleri de vardır. Bunlar içinde son zamanlarda en çok üzerinde durulanlardan biri de ilaçların **nanopartiküller üzerine yüklenerek** mesane içine uygulanmasıdır. Ülkemizden 2009 yılında Bilensoy ve ark. katyonik yapıdaki Chitosan'ı (CS), CS kaplı poly- $\epsilon$ -caprolactone'u (CS-PCL) ve poly-L-lysine kaplı PCL'u (PLL-PCL) MMC ile yükleyerek MMC'nin intravezikal etkinliğini arttırmayı amaçladılar (48). Çalışma sonucunda yapılan MB49 hücre kültürlerinde MMC'nin antitümöral aktivitesinde gerçekten artış olduğu gözlemlendi. Yine 2009'da bu kez Tayvan'dan Chang ve ark. epirubicine yükledikleri poly ethyl-2-cyanoacrylat (PECA) nanopartikülleri ile yaptıkları çalışmanın sonucunu açıkladılar. Sonuçta bu yöntemle epirubicine'in daha hızlı şekilde serbest hale geçtiğini, klasik çözelti halinde uygulanan epirubicine'e göre insan mesane kanseri hücreleri üzerinde anlamlı derecede daha fazla sitotoksik etki gösterdiğini ve daha yüksek doku konsantrasyonlarına ulaştığını belirttiler (49). Bu uygulamalardan sonra nanopartiküllerin BCG ile birlikte uygulanması da düşünülmüş ve halen Bilensoy ve ark. nın bu konu ile ilgili devam eden bir çalışmaları mevcuttur. Bunların dışında nanopartiküllerle ilgili yapılmış daha bir çok çalışma mevcuttur (50, 51, 52, 53).

Literatürde, nanopartiküllerle yapılan ilaç taşıma sistemine benzer şekilde işlemin manyetik partiküllerle, yağ asitleri ile (MeEPA), lipid partiküller ile hidrojel veya mukoadesif polimerler ile yapıp yapılamayacağı yönünde de bir çok yayın mevcuttur (54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61).

Mesane epitelinde BCG'nin tutunduğu fibronektini açığa çıkarmak amacı ile doku hasarı oluşturmaya yönelik **antifibrinolitik** ajanların kullanımı da denenmiştir. Bu amaçla Shen ve ark. 2007 yılında (62)

$\alpha$ -aminokaproik asit ve para-aminobenzoik asit kullanarak yaptıkları hayvan deneyinde, benzer şekilde Pan ve ark. nın 2008' de (63) para-aminometilbenzoik asit ve  $\epsilon$ -aminokaproik asit kullanarak yaptıkları ve Ding ve ark. nın 2005 yılında (64) 326 hasta ile yaptıkları klinik çalışmalarda benzer sonuçlar bulunmuş olup sonuç itibarı ile anti-fibrinolitik kullanıldığında daha düşük doz BCG ile aynı etkinlik sağlanmasının yanında yan etki görülme oranı azalmıştır.

Yardımcı tedavi yöntemlerinden diğer bir tanesi de koloni stimüle edici faktörlerin ve interferonların adenovirüslerle ekspresse edilerek uygulanan **intravezikal gen tedavisidir**. Bu tedavinin faydası da intravezikal uygulanan ilacın kalıcılığını uzatarak uygulama sayısını azaltılmaya çalışılması şeklinde özetlenebilir (65, 66, 67).

BCG' ye refrakter olan KİOMK olgularında son olarak gündemde olan tedavi; insan

mesane kanserinde mutasyona uğradıkları artık kesin olarak bilinen (68, 69) ve farelerde %100 invazif mesane tümörü gelişiminden sorumlu olduğu gösterilen (70) Pten ve P53 genlerine uygulanan **hedefe yönelik tedavilerdir** (71).

Bu tedavilerden başka uygulandığında BCG' ye göre tolereabilitesi daha iyi ve bozulmuş epitelde daha güvenli olarak kullanılabilmemesine rağmen faz 2 çalışmalar sonucu etkinliğinin daha düşük olduğu gösterilen **Mikobakteriyel hücre duvarı ve DNA' sı kompleks ekstrelerinin** kullanımı (72), immünstimülan etkisi bilinen **sarımsağın thiosülfinat ekstrelerinin** kullanımı (73, 74), BCG uygulaması sonrası mesanede en çok açığa çıkan ve yan etki profili çok düşük olan **IL-12' nin doğrudan kullanımı** (75) ve **ökseotu ekstrelerinin** immünstimülan etkisinden faydalanmayı amaçlayan (76) çalışmalar gibi farklı tedavi yöntemlerini araştıran çalışmalar da mevcuttur.

## Sonuç

Kasa invazif olmayan mesane kanserleri tedavisi oldukça zahmetli ve pahalı olan heterojen bir hastalıktır. Sık nüks eden hastalarda en iyi tedavi yöntemi şüphesiz sistektomidir. Fakat sistektomiye istemeyen, tolere edemeyecek veya çok yaygın tümörü olmayan hastalarda alternatif yöntemler düşünülmüştür. Intravezikal olarak uygulanan ilk ilaç olan BCG' den bu yana geliştirilen her ilaç onunla kıyaslanmış fakat hep en başarılı tedavi yöntemi hep BCG olmuştur. Ne var ki BCG' nin de ciddi yan etkileri vardır. İşte bu aşamada yan etkileri azaltmak için dozu düşürmek ve BCG' ye rağmen nüks gözlenen hastaları tedavi edebilmek için geliştirilmeye çalışılan yardımcı yöntemler gündeme gelmiştir. Çoğu hala deneysel olan bu yöntemlerin rutin uygulamaya girebilmeleri için yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

- M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou, M. Roupêt. European Association of Urology Guidelines 2010 edition. Guidelines on TaT1 (non muscle invasive) bladder cancer.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globcan 2002, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: IARCC Press, 2004.
- Parkin DM: The global burden of urinary bladder cancer. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2008; 218: 12-20.
- Pearl R. Cancer and tuberculosis. 1929; 9.
- Morales A, Eidenger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette Guerin in the treatment of superficial tumors. JUrol. 1976; 116: 127-36
- Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol. 2003 Jan;169(1): 90-5.
- Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, Wolf JS Jr, Schellhammer PF. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. J Urol. 2007 Dec;178(6): 2314-30.
- Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Debruyne FMJ, Linehan WM. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. 3rd ed., Philadelphia PA: Lippincott Williams&Wilkins, 2006;449-451.
- Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Debruyne FMJ, Linehan WM. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. 3rd ed., Philadelphia PA: Lippincott Williams&Wilkins, 2006;452-465.
- Joudi FN, O'Donnell MA. Second-line intravesical therapy versus cystectomy for bacillus Calmette-Guérin (BCG) failures. Curr Opin Urol. 2004 Sep;14(5): 271-5.
- Manoharan M, Soloway MS. Optimal management of the T1G3 bladder cancer. Urol Clin North Am. 2005 May;32(2): 133-45.
- Witjes JA. Management of BCG failures in superficial bladder cancer: a review. Eur Urol. 2006 May;49(5): 790-7.
- O'Donnell MA. Practical applications of intravesical chemotherapy and immunotherapy in high-risk patients with superficial bladder cancer. Urol Clin North Am. 2005 May;32(2): 121-31.
- Au JL, Baladament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, Pollifrone DL, Harbrecht JD, Chin JL, Lerner SP, Miles BJ; International Mitomycin C Consortium. International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. J Natl Cancer Inst 2001 Apr;93(8): 597-604.
- Seth P Lerner, Marc P Schoenberg, Cora N Sternberg. Treatment and management of bladder cancer. 1st ed. United Kingdom, Informa UK Ltd., 2008; 23-39.
- Cliff AM, Heatherwick B, Scoble J: The effect of fasting or desmopressin before treatment on the concentration of mitomycin C during intravesical administration. BJU Int 2000; 86: 644-647.
- Colombo R, Brausi M, Da Pozzo L, Salonia A, Montorsi F, Scattoni V, Roscigno M, Rigatti P. Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication. a pilot study on marker lesion. Eur Urol. 2001 Jan;39(1): 95-100.
- Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Navarra P, Massoud R, Vespasiani G. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transportmitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. J Urol. 2003 Sep;170(3): 777-82.
- Wientjes MG, Badalament RA, Au JL. Use of pharmacologic data and computer simulations to design an efficacy trial of intravesical mitomycin C therapy for superficial bladder cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 1993;32(4): 255-62.
- Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, et al. Sequential intravesical bacillus Calmette-Guerin and electromotive mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective controlled study. J Urol 2004; 171 (Suppl):74, abstract 280.
- Colombo R, Lev A, Da Pozzo LF, Freschi M, Gallus G, Rigatti P. A new approach using local combined microwave hyperthermia and chemotherapy in superficial bladder carcinoma treatment. J Urol. 1995 Mar;153(3 Pt 2): 959-63.
- Gofrit ON, Shapiro A, Pode D, Sidi A, Nativ O, Leib Z, Witjes JA, van der Heijden AG, Naspro R, Colombo R. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. Urology. 2004 Mar;63(3): 466-71.
- van der Heijden AG, Kiemeneij LA, Gofrit ON, Nativ O, Sidi A, Leib Z, Colombo R, Naspro R, Pavone M, Baniel J, Hasner F, Witjes JA. Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2004 Jul;46(1):65-71.
- Hendricksen K. Developments in intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. 1st ed. Nijmegen, the Netherlands, PrintPartners Ipskamp, 2009; 125-139.
- Waidelich R, Stepp H, Baumgartner R, Weninger E, Hofstetter A, Kriegmair M. Clinical experience with 5-aminolevulinic acid and photodynamic therapy for refractory superficial bladder cancer. J Urol. 2001 Jun;165(6 Pt 1): 1904-7.
- Berger AP, Steiner H, Stenzl A, Akkad T, Bartsch G, Holtl L. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. Urology. 2003 Feb;61(2): 338-41.
- Shackley DC, Briggs C, Gilhooley A, Whitehurst C, O'Flynn KJ, Betts CD, Moore JV, Clarke NW. Photodynamic therapy for superficial bladder cancer under local anaesthetic. BJU Int. 2002 May;89(7): 665-70.
- Özen H., Türkeri L. Üroonkoloji Kitabı. Birinci basım. Ankara, Ertem Basım Yayın, 2007; 249-257.
- Perabo FG, Müller SC. Current and new strategies in immunotherapy for superficial bladder cancer. Urology. 2004 Sep;64(3): 409-21.

30. Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Ludovic N, Rischmann P. ITB01 Study Group. The effect of ofloxacin on bacillus Calmette-Guérin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 2006;176: 935-9.
31. O'Donnell M. Does ofloxacin protect against BCG-related toxic effects in patients with bladder cancer? *Nat Clin Pract Urol* 2007;4: 304-5.
32. Torti FM, Shortliffe LD, Williams RD: Alpha-interferon in superficial bladder cancer: A Northern California Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1988; 6: 476-483.
33. Glashan RW. A randomized controlled study of intravesical alpha-2b-interferon in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol*. 1990 Sep;144(3): 658-61.
34. Kälble T, Beer M, Mendoza E, Ikinger U, Link M, Reichert HE, Frangenheim T, Klein E, Fabricius PG. [BCG vs interferon A for prevention of recurrence of superficial bladder cancer. A prospective randomized study]. *Urologe A*. 1994 Mar;33(2): 133-7.
35. Malmstrom PU: A randomized comparative dose-ranging study of interferon-alpha and mitomycin-C as an internal control in primary or recurrent superficial transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2001; 89: 681-686.
36. Bercovich E, Deriu M, Manfredi F, Irianni G: BCG vs. BCG plus recombinant alpha-interferon in superficial tumors of the bladder. *Arch Ital Urol Androl* 1995; 67: 257-262.
37. Studer UE, Jenzer S, Biedermann C, et al: Adjuvant treatment with a vitamin A analogue (etretinate) after transurethral resection of superficial bladder tumors. Final analysis of a prospective, randomized multicenter trial in Switzerland. *Eur Urol* 1995; 28: 284-290.
38. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guérin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guérin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007;52: 1398-406.
39. Pagano F, Bassi P, Piazza N, Abatangelo G, Drago Ferrante GL, Milani C. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 1995;27(Suppl 1): 19-22.
40. Losa A, Hurler R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guérin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol* 2000;163: 68-72.
41. Mack D, Holtl W, Bassi P, et al. The ablative effect of quarter dose bacillus Calmette-Guérin on a papillary marker lesion of the bladder. *J Urol* 2001;165: 401-3.
42. Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002;89: 671-80.
43. Agrawal MS, Agrawal M, Bansal S, Agarwal M, Lavania P, Goyal J. The safety and efficacy of different doses of bacillus Calmette-Guérin in superficial bladder transitional cell carcinoma. *Urology* 2007;70: 1075-8.
44. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, et al. ClubUrolo' gico Espan'ol de Tratamiento Oncoló'gico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guérin the same efficacy against the recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005;174: 1242-7.
45. O'Donnell et al., 2004. O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C, National Bacillus Calmette-Guérin/Interferon Phase 2 Investigator Group: Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. *J Urol* 2004; 172: 888-893.
46. Serretta V, Pavone C, Ingargiola GB, Daricello G, Allegro R, Pavone-Macaluso M. TUR and adjuvant intravesical chemotherapy in T1G3 bladder tumors: recurrence, progression and survival in 137 selected patients followed up to 20 years. *Eur Urol*. 2004 Jun;45(6): 730-5.
47. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, Attisani F, De Carolis A, Capelli G, Vespasiani G, Stephen RL. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006 Jan;7(1): 43-51.
48. Bilensoy E, Sarisozen C, Esendağlı G, Doğan AL, Aktaş Y, Sen M, Mungan NA. Intravesical cationic nanoparticles of chitosan and polycaprolactone for the delivery of Mitomycin C to bladder tumors. *Int J Pharm*. 2009 Apr 17;371(1-2): 170-6.
49. Chang LC, Wu SC, Tsai JW, Yu TJ, Tsai TR. Optimization of epirubicin nanoparticles using experimental design for enhanced intravesical drug delivery. *Int J Pharm*. 2009 Jun 6;376(1-2): 195-203.
50. Xi-Xiao Y, Jan-Hai C, Shi-Ting L, Dan G, Xv-Xin Z. Polybutylcyanoacrylate nanoparticles as a carrier for mitomycin C in rabbits bearing VX2-liver tumor. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006 Dec;46(3): 211-7.
51. Misirli Y, Öztürk E, Kuşaklıoğlu H, Denkbaş EB. Preparation and characterization of Mitomycin-C loaded chitosan-coated alginate microspheres for chemoembolization. *J Microencapsul*. 2005 Mar;22(2): 167-78.
52. Lu Z, Yeh TK, Tsai M, Au JL, Wientjes MG. Paclitaxel-loaded gelatin nanoparticles for intravesical bladder cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2004 Nov 15;10(22): 7677-84.
53. Kerec M, Bogataj M, Veranic P, Mrhar A. Permeability of pig urinary bladder wall: the effect of chitosan and the role of calcium. *Eur J Pharm Sci*. 2005 May;25(1): 113-21.
54. Tyagi P, Li Z, Chancellor M, De Groat WC, Yoshimura N, Huang L. Sustained intravesical drug delivery using thermosensitive hydrogel. *Pharm Res*. 2004 May;21(5): 832-7.
55. Highley MS, van Oosterom AT, Maes RA, De Bruijn EA. Intravesical drug delivery. Pharmacokinetic and clinical considerations. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Jul;37(1):59-73.
56. Leakakos T, Ji C, Lawson G, Peterson C, Goodwin S. Intravesical administration of doxorubicin to swine bladder using magnetically targeted carriers. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003 Jun;51(6): 445-50.
57. Le Visage C, Rioux-Leclercq N, Haller M, Breton P, Malavaud B, Leong K. Efficacy of paclitaxel released from bio-adhesive polymer microspheres on model superficial bladder cancer. *J Urol*. 2004 Mar;171(3): 1324-9.
58. Greenspan P, Mayer EP, Fowler SD. Nile red: a selective fluorescent stain for intracellular lipid droplets. *J Cell Biol*. 1985 Mar;100(3): 965-73.
59. De S, Robinson D. Polymer relationships during preparation of chitosan-alginate and poly-L-lysine-alginate nanospheres. *J Control Release*. 2003 Apr 14;89(1): 101-12.
60. Chang LC, Tsai TR, Wang JJ, Lin CN, Kuo KW. The rhamnose moiety of solamargine plays a crucial role in triggering cell death by apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Jan 6;242(1): 21-5.
61. Mackie SJ, Sharma DM, Cooper AJ, Harris NM, Lwaleed BA. Meglumine Eicosapentaenoic acid (MeEPA) a new soluble omega-3 fatty acid formulation: in vitro bladder cancer cytotoxicity tests in combination with epirubicin and mitomycin. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006 Dec;75(6): 367-73.
62. Shen ZJ, Wang Y, Ding GQ, Pan CW, Zheng RM. Study on enhancement of fibronectin-mediated bacillus Calmette-Guérin attachment to urinary bladder wall in rabbits. *World J Urol*. 2007 Oct;25(5): 525-9.
63. Pan CW, Shen ZJ, Ding GQ. The effect of intravesical instillation of antifibrinolytic agents on bacillus Calmette-Guérin treatment of superficial bladder cancer: a pilot study. *J Urol*. 2008 Apr;179(4): 1307-11.
64. Ding GQ, Shen ZJ, Lu J, Jin XD, Chen J, Shi SF. [Clinical investigation on the effect of intravesical instillation of antifibrinolytic agents with bacillus Calmette-Guérin on preventing bladder cancer recurrence]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2005 Nov 15;43(22): 1457-60.
65. Nagabhushan TL, Maneval DC, Benedict WF, Wen SF, Ihnat PM, Engler H, Connor RJ. Enhancement of intravesical delivery with Syn3 potentiates interferon-alpha2b gene therapy for superficial bladder cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007 Oct-Dec;18(5-6): 389-94.
66. Engler H, Anderson SC, Machemer TR, Philopena JM, Connor RJ, Wen SF, Maneval DC. Ethanol improves adenovirus-mediated gene transfer and expression to the bladder epithelium of rodents. *Urology*. 1999 May;53(5): 1049-53.
67. Yamashita M, Rosser CJ, Zhou JH, Zhang XQ, Connor RJ, Engler H, Maneval DC, Karashima T, Czerniak BA, Dinney CP, Benedict WF. Syn3 provides high levels of intravesical adenoviral-mediated gene transfer for gene therapy of genetically altered urothelium and superficial bladder cancer. *Cancer Gene Ther*. 2002 Aug;9(8): 687-91.
68. Wang DS, Rieger-Christ K, Latini JM, et al. Molecular analysis of PTEN and MX11 in primary bladder carcinoma. *Int J Cancer* 2000; 88: 620-5.
69. Mitra AP, Cote RJ. Molecular pathogenesis and diagnostics of bladder cancer. *Annu Rev Pathol* 2009;4: 251-85.
70. Puzio-Kuter A, Castillo-Martin M, Kinkade C, et al. Inactivation of p53 and Pten Promotes Invasive Bladder Cancer. *Genes and Development* 2009;23: 657-80.
71. Tsuruta H, Kishimoto H, Sasaki T, Horie Y, Natsui M, Shibata Y, Hamada K, Yajima N, Kawahara K, Sasaki M, Tsuchiya N, Enomoto K, Mak TW, Nakano T, Habuchi T, Suzuki A. Hyperplasia and carcinomas in Pten-deficient mice and reduced PTEN protein in human bladder cancer patients. *Cancer Res*. 2006 Sep 1;66(17): 8389-96.
72. Morales A, Chin JL, Ramsey EW: Mycobacterial cell wall extract for treatment of carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 2001; 166: 1633-1637.
73. Riggs DR, DeHaven JI, Lamb DL: Allium sativum (garlic) treatment for murine transitional cell carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1987-1994.
74. Lamm DL, Riggs DR: Enhanced immunocompetence by garlic: Role in bladder cancer and other malignancies. *J Nutr* 2001; 131:1067-1070.
75. Horinaga M, Harsch KM, Fukuyama R, et al: Intravesical interleukin-12 gene therapy in an orthotopic bladder cancer model. *Urology* 2005; 66: 461-466.
76. Elsasser-Biele U, Leiber C, Wolf P, et al: Adjuvant intravesical treatment of superficial bladder cancer with a standardized mistletoe extract. *J Urol* 2005; 174: 76-79.