

# İntrakaviter tedavide ümit veren yeni ajanlar ve kullanım prensipleri

Dr. Hakan Gemalmaz

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Aydın

## ABSTRACT

Urothelial-cell carcinoma of the bladder (UCCB) is the second common urologic neoplasm after prostate adenocarcinoma with 300.000 new cases per year in the world. Approximately 70% of UCCBs are non muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) and the remaining 30% is muscle invasive, with poor clinical outcome. Almost 70% of NMIBCs recur even after optimal therapy (transurethral resection with intravesical chemotherapy or immunotherapy), and 10%-20% will progress to higher stage and/or grade. Current intravesical therapies are associated with significant risks and morbidity. Due to toxicity, up to 20% of the patients discontinue the treatment especially in the arm of immunotherapy with BCG. As the results of intravesical therapies are not satisfying, novel therapeutic agents are needed to enhance the efficacy and to reduce the toxicity of intravesical treatments in NMIBC. In this review, we discussed promising novel agents and modalities in the treatment of NMIBC.

## ÖZET

Dünyada yılda 300.000 yeni vaka ile prostat adenokarsinomundan sonra ikinci en sık ürolojik neoplazm mesanenin ürotelyal kanseridir. Bunların yaklaşık %70'i kasa invaze olmayan (KİOMK) ve %30'u ise kötü prognozlu kasa invaze olan şekildedir. KİOMK'ların %70'i uygun tedaviye (TURM'yi takiben intrakaviter kemo veya immünoterapi) rağmen tekrar ederler ve gene buların %10-20'si ileri derece veya evreye ilerlerler. Hali hazırdaki intrakaviter tedaviler belirgin risk ve morbiditeler taşır. BCG ile yapılan immünoterapi kollarındaki hastaların yaklaşık %20'si toksisiteden dolayı tedavilerini yarım bırakırlar. KİOMK'larda intravezikal yeni tedavilerin yetersiz olması nedeni ile etkinliği artırılmış ve toksik yan etkileri azaltılmış yeni ajanlara ihtiyaç vardır. Bu derlemede, KİOMK'larda kullanılabilecek yeni tedavi ajanları ve yöntemlerini gözden geçirdik.

## Giriş

Dünya genelinde her yıl yaklaşık 300.000 yeni ürotelyal mesane kanseri (UEMK) oluşmaktadır (1). Bu sıklık her ne kadar toplum duyarlılığı bu yönde olmasa da UEMK'nin genel bir halk sağlık problemi olduğunu ortaya koymaktadır. UEMK'nin yaklaşık olarak %70-80'ni kas tutulumu olmayan eski terminolojide yüzeysel mesane kanseri olarak adlandırılan kanserler iken geriye kalan kısmı kas tutulumu gösteren ve uygun tedaviye rağmen metastatik hastalığa bağlı ölüm oranların halen yüksek olduğu kanserlerdir (2). Kas tutulumu negatif (KTN) UEMK'li olgularda standart tedavi yaklaşımı komplet transüretal rezeksiyon ± intrakaviter tedavi ve sistoskopik izlemdir. Ancak KTN takibinde en önemli konu tümörün tam çıkarılmasından ziyade izlemede ortaya çıkan nüks ve progresyonun önlenmesidir. İntrakaviter adjuvan tedavi ajanlarının kullanılmasına rağmen tedavi yönteminden bağımsız olarak özellikle yüksek dereceli pT1 olmak üzere KTN'li olguların üçte ikisi nüks edecek ve yaklaşık %10-20 oranında bu olgularda progresyon izlenecektir (3). Genellikle intrakaviter tedavi amacıyla kullanılan kemoterapötik ajanlar iyi tolere edilmesine rağmen %10-40 oranında kimyasal sistite bağlı istenmeyen durumlar gelişecektir. İmmünoterapi amacıyla kullanılan BCG tedavisinde ise çoğu olguda sistit gelişimi, %5 olguda sistemik enfeksiyon ve BCG sepsisi gibi ciddi yan etkiler izlenecektir (4). Üstelik olguların %20'si toksisiteye bağlı yan etkiler nedeniyle tedaviyi tamamlayamayacaklardır (5). Özellikle BCG'ye dirençli nüks gösteren KTN'li olgular başta olmak üzere tedavi başarısızlıklarının yaşandığı olgularda erken sistektomi 10. yılda yaklaşık %90 hastalısız sağkalım

*“İntrakaviter olarak 40mg/ml konsantrasyonunda (2000mg/50ml) mesane içinde 2 saat kadar tutulduğunda minimal geçici sistemik emilime uğrayan güvenilir bir ajandır (8).”*

sağlaması nedeniyle etkin bir tedavi alternatifi olarak karşımızda durmasına rağmen çoğu olgu majör ve sakat bırakıcı bu cerrahi işlemi geçirmeye isteksizdir (6). Özetle halen kullanılmakta olan intrakaviter tedavi ajanları onkolojik sonuçlar ve nükslere bağlı morbidite açısından istenilen düzeyde etkin değildir. Bu makalede umut veren intrakaviter tedavi ajanları ve güncel gelişmeler hakkında bilgi verilmiş ve çalışılmıştır.

## Güncel yeni ajanlar ve uygulamalar

Güncel tedavi yöntemleri hali hazırda kemoterapötikler, immünoterapötikler, etkinliği artırmaya yönelik uygulamalar, hedefe yönelik ajanlar ve kombine tedaviler olarak belli ana gruplar altında toplanabilir:

## 1- Kemoterapötik ajanlar

**a. Gemsitabin:** Gemsitabin programlı hücre ölümünü tetikleyerek ve hücre büyümesini önleyerek antitümör aktivitesini ortaya çıkaran 299,66 kDa ağırlığında bir primidin analogudur. Halen lokal ileri ve metastatik üroepitelial kanser tedavisinde sisp-atinle birlikte sistemik kemoterapi amacıyla kullanılmaktadır (7). Tek ajan olarak sistemik kullanımında cevap aralığı %27–38 arasında değişmektedir. İntrakaviter olarak 40mg/ml konsantrasyonunda (2000mg/50ml) mesane içinde 2 saat kadar tutulduğunda minimal geçici sistemik emilime uğrayan güvenilir bir ajandır (8). Faz II çalışmalarda intrakaviter olarak kullanıldığında belirteç lezyon üzerinde antitümör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (9). Orta ve yüksek riskli (Ta, T1 ve CIS) 116 olguda 6 hafta boyunca haftalık bazda verilen intrakaviter gemsitabin ile orta risk grubunda %26 nüks oranı (21/81 nüks, 2 progresyon), yüksek risk grubunda %77 nüks (27/35 nüks, 5 progresyon) saptanmıştır. Ve bu rejimin düşük risk grubunda daha iyi sonuçlara sahip olduğu, yan etkilerin ise nispeten düşük olduğu vurgulanmıştır (10). BCG'ye dirençli veya tolere edemeyen 30 olgulu bir seride haftada 2 kez toplam 3 hafta gemsitabin uygulanmış ve tam cevap oranı %50, nüks %40 oranında saptanmış ve yine olguların %37'si sistektomiye gitmiştir (11). BCG'ye dirençli veya tolere edemeyen olgularda ardışık intravezikal gemsitabin ve mitomisin C kullanılan ve 1 yıla kadar aylık bazda idame tedavisi yapılan 10 olgulu bir seride ardışık tedavinin etkin olabileceği gösterilmiş ve 6 olgu ortalama 14 aylık takipte nüks olmaksızın izlenmiştir. Bu seride ardışık tedavi ile ilgili herhangi bir majör yan etkiye rastlanmamış, sadece 2 olguda irritatif aşağı üriner sistem semptomları, 1 olguda antihistaminik tedaviye cevap veren makülopapüler kızarıklık saptanmıştır (12). KTN'li olgularda halen faz II çalışmaları devam etmektedir ve erken sonuçları ümit verici olmasına rağmen güncel ajanlar ile kıyaslamalı geniş serilerde etkinliğinin kanıtlanması gereklidir.

**b. Dositaksel, paklitaksel:** intraselüler mikrotübüllerin oluşumunu inhibe ederek etki eden ve böylece M-fazda hücre ölümüne sebep olan ajanlardandır. Sistemik olarak verildiğinde metastatik UEMK'de antitümör aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (5,13). İnsan idrarında standart tedavi periyodu boyunca en azından aktif molekülün %85'i yıkılmadan kalabildiği gösterilmiş ve taksanların intrakaviter tedavide kullanılabileceği vurgulanmıştır (14). Faz I niteliğinde bir çalışmada daha önce en az bir intravezikal tedavi ile başarısızlık yaşanan nükse sahip 18 KTN'li

*Valrubisin ile ilgili 22 olgulu bir Faz I çalışmada perioperatif erken dönem tek doz intravezikal uygulamanın iyi tolere edildiği bildirilmiş ve ilacın sistemik dolaşıma geçişinin sadece transüretal rezeksiyon yaygınlığı veya perforasyon olup olmadığına bağlı olduğu gösterilmiştir (20).*

olguya 6 haftalık dositaksel tedavisi uygulanmış ve komplet yanıt oranının minimal toksite ile %56 olduğu bildirilmiştir (15). Oldukça güncel bir çalışmada BCG'ye dirençli en az bir intravezikal tedavide başarısızlık yaşanmış yüksek dereceli KTN'li 18 olguda 6 haftalık dositaksel tedavisi yapılmış ve bu faz I çalışmada ortalama 48.3 haftalık takipte %22 tam yanıt, %17 parsiyel yanıt (başka tedavi gerektirmeyen tek nüks), %61 başarısızlık (başka tedavi yöntemi gerektiren), 1 olguda progresyon saptanmış ve toplam 4 yıllık tedavide idame tedavisi olmaksızın elde edilen bu sonuçların ümit verici olduğu vurgulanmıştır (16). Ancak taksanlar ile ilgili temel sorunlardan birisi sudaki çözünürlüğünün az olmasıdır. Bu sorunu çözmeye yönelik paklitakselin mukoadesiv nanoformülasyonu ile yapılan in vitro UEMK hücre kültürlerinde yapılan çalışmaların sonuçları hem dayanıklılık hem de kanser hücresine tutunma açısından ümit vericidir (17). Nano parçacıklı albümin bağlı (nab-) paklitaksel ile hem çözünürlük artırılmış hem de ilaç transportuna aracılık eden albümin reseptörleri vasıtasıyla tümör hücresine paklitakselin geçişi kolaylaştırılarak etkinliğin arttığı meme kanseri sistemik tedavisinde gösterilmiş ve bu endikasyonda FDA onayı almıştır (18). BCG'ye dirençli KTN'li hastalarda nab-paklitaksel ile ilgili faz I çalışmalar başlamıştır.

**c. Valrubisin:** topomeraz II'yi inhibe ederek ve DNA baz çiftlerine bağlanarak protein sentezini önleyen doksorubisinin semisentetik derivativesi antrasiklin grubu bir antibiyotiktir, 1997'de FDA tarafından kullanımı onaylanmıştır (19). İntravezikal uygulamada 900mg maksimum tolere edilebilecek doz olarak bulunmasına rağmen genellikle 800mg ve 6 haftalık uygulama tercih edilmektedir (8,20). Valrubisin ile ilgili 22 olgulu bir Faz I çalışmada perioperatif erken dönem tek doz intravezikal uygulamanın iyi tolere edildiği bildirilmiş ve ilacın sistemik dolaşı-

ma geçişinin sadece transüretal rezeksiyon yaygınlığı veya perforasyon olup olmadığına bağlı olduğu gösterilmiştir (20). Yakın zamanlı bir çalışmada BCG yanıtı olmayan in situ (KIS) ya sahip 90 olguda valrubisin ile %21 komplet yanıt alındığı ve 10. yılda %10 hastaliksız yaşam varken progresyon nedeniyle %56 sistektomi uygulandığı bildirilmiştir (21).

**d. Apazikuon:** DNA'yı alkilleyerek ve oksidoredüksiyon siklusu vasıtasıyla hücre ölümüne yol açan bir indolokuinon biyoreduktif alkilleyici ajandır. Preklinik çalışmalarında elde edilen etkin sonuçlar sistemik kullanımında hızlı farmakokinetik eliminasyona uğraması nedeniyle gösterilememiş olmasına rağmen son yıllarda asidik pH'da etkinliğinin artmasının gösterilmesi intravezikal tedavi amacıyla kullanımına ilgiyi arttırmıştır (22). Multipl KTN'li (pTa-1 ve G1-II) tümörlü olgularda 0.5-1cm çapında tek bir belirteç lezyon bırakacak şekilde transüretal ablasyon yapılmış ve postoperatif dönemde 6 hafta apazikuon intravezikal (4mg/40ml) tedavi ajanı olarak kullanılmış, ilk 3 ay kontrol sistoskopide %67.4 (31/46) tam yanıt elde edilmiştir. 2. yılda tam yanıt alınan olguların %49.5'i tümörsüz olarak saptanmıştır. Genel nüks saptanmaksızın sağkalım oranı 2. yılda %39 (18/46) bulunmuştur. Yan etki spektrumu kabul edilebilir ve kıyaslanabilir düzeydedir (23).

**e. Suramin:** potent VEGF antagonisti olan polisülfonlu naftilüre olup, sistemik tedavide ciddi metabolik, hematolojik, renal ve nörolojik toksik etki göstermesine rağmen negatif şarj yükü ve molekül büyüklüğü (1429kD) nedeniyle sistemik dolaşıma geçmediğinden intravezikal tedaviye uygundur (24,25). UEMK hücreleri tarafından üretilen birkaç anjiojenik faktörü in vitro ortamda inhibe ettiği gösterilmiştir (25,26). KTN'de artmış VEGF düzeylerinin erken nüks ve progresyonla alakalı olduğu önceki çalışmalar ile gösterilmiştir (27). Nükse sahip 12 UEMK olguda suramin (10-150mg/ml/60ml serum fizyolojik) intravezikal verilmiş ve minimal yan etki profili nedeniyle faz II çalışmalar başlatılmıştır (28).

**f. Cis-Urokanik Asit (Cis-UCA):** memelilerin derisinde doğal bir bileşik olarak bulunur, ultraviyole ışınlarına maruz kalma sonrası hücre sitozolüne orta derecede asidik ekstraselüler sıvıdan protonların transportunu yapabilen protodinamik bir ilaç olarak davranır. Antikanser tedavide yeni bir kavram olan protodinamik tedavi intraselüler asidifikasyon ile kanser hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonuna ve böylece apoptozisi uyarak hücre ölümüne neden olmasına dayanır (29). İn vitro UEMK orta ve kötü dif-

*“Mesane lokal uygulamalar açısından yegane anatomik özelliğe sahip bir organdır. İntrakaviter tedavilerde temel amaç verilen ilacı yeterli konsantrasyon ve sürede mesane içinde yan etkileri artırmaksızın etkinliği artırmaktır.”*

feransiye hücre kültürlerinde %2 Cis-UCA ile yaşayan kanser hücrelerinin sayısı %85'e kadar ( $p<0.001$ ) azaldığı ve %4-6'lık konsantrasyonda 2 saatlik maruz kalma sonrası yaşayan hiçbir hücre kalmadığı gösterilmiştir (29). Dokuda tümör hücrelerinin çevresi hipoksik, anaerobik metabolizma ve asidik metabolitlerin salınımı nedeniyle protodinamik tedavi kavramı için ideal olup tümöre özgü terapötik tedavilerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (30). Cis-UCA lokal uygulamalarda düşük toksisite profiline sahip olduğu pek çok preklinik çalışmada gösterilmiştir ve bu nedenle ümit vadeden bir ajan olabilir gibi gözükmektedir.

## 2- İmmünoterapötik ajanlar

**a. Keyhole-limpet hemosiyenin (KLH):** KLH, Megathura cranulata yumuşakçasının oldukça antijenik, fizyolojik temel görevi hemoglobine benzer solunum pigmenti olup nonspesifik immün uyarıcı olarak UEMK intravezikal yolla kullanılmıştır (31,32). İntrakaviter tedavide etkinliği kanıtlanmış bir ajandır. Ayrıca KLH'nin in vitro ortamda diğer kanser türlerinde (pankreas, meme, prostat) direkt olarak büyüme inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir (32). KİS'lu 13 olguda 6 haftalık KLH indüksiyon + 2 yıllık idame tedavisi ile 66 ve 82. ayda 2 tam yanıt bildirilmiştir (33). Lamm ve ark. (2000) UEMK'li olgularda KLH'nin artan dozlarında (2-10-50mg intravezikal) KİS'lu olgularda tam yanıt oranı %50, rezidüel Ta ve T1 tümörlü olgularda %20, KİS + rezidüel Ta ve T1 tümörlü olgularda %33 olarak saptamışlardır (34). Bu olumlu sonuçlara rağmen BCG, mitomisin ve etoglusid gibi ajanlar ile yapılan kıyaslamalı çalışmalarda dirençli UEMK'li olgularda KLH ile bir etki gösterilemediğini bildiren yayınlar da vardır (35, 36). KLH'nin BCG'ye kıyasla en önemli avantajı toksisitesinin olmamasıdır. Özellikle düşük risk grubu Ta-T1 tümörler de dahil olmak üzere BCG'yi tolere edemeyen olgularda tercih edilebilecek bir ajan olarak

düşünülebilir. Ancak etkinlik, optimal doz ve şema çalışmalarının yapılması halen gerekli olarak gözükmektedir.

**b. Mikobakteriyel duvar kompleksleri (MDK):** BCG'nin iyi bilinen yan etkileri olmaksızın etkinliğini devam ettirmek amacı ile yapılan deneysel çalışmalarda M. Phlei'nin duvar kompleksleri hem immün uyarıcı hemde apoptotik özelliklere sahip olabileceği, BCG'ye benzer mesane duvarı yangısı oluşturduğu gösterilmiştir (37). Standart tedavinin başarısız olduğu KİS'lu 55 olgulu bir seride 6 haftalık standart tedavi protokolünde 4 veya 8mg intravezikal MDK verilmiş ve düşük doz grubunda tam yanıt oranı %27.3 iken yüksek dozda %46.4 olarak kısa dönem takipte (12-26 hafta) bulunmuş, 18. ayda ise bu oranlar sırasıyla %23 ve 32 olarak saptanmıştır (38). Bu seride yan etkilerin %90'nı hafif veya orta dereceli olarak belirtilmiştir.

**c. Mistletoe lektin (ML):** ML'nin rekombinant formu halen potansiyel immünoterapötik ajan olarak geliştirilme fazındadır. Başlangıçta galaktozid spesifik ML formunun deneysel UEMK'inde herhangi bir anti-tümöral aktiviteye sahip olmadığı bildirilse de in vitro ortamda rekombinant ML formunun sitokin salımı, lenfosit uyarımı ve kanser hücrelerinde apoptozisi indükleyerek anti-tümör aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (39,40). KTN'ye sahip (Ta, T1) 30 olgulu faz I/II çalışma niteliğindeki bir seride 1 yıllık takipte 9 olguda nüks saptanırken 21 olgu tümörsüz olarak herhangi bir yan etki (sistemik ve lokal) olmaksızın izlenmiştir (41).

**3- Etkinliği artırmaya yönelik uygulamalar:** Topikal tedavilerde hücre ölümü dozdan ziyade ilaç konsantrasyonu ve maruz kalma süresi ile orantılıdır (42). Mesane lokal uygulamalar açısından yegane anatomik özelliğe sahip bir organdır. İntrakaviter tedavilerde temel amaç verilen ilacı yeterli konsantrasyon ve sürede mesane içinde yan etkileri artırmaksızın etkinliği artırmaktır. Bu amaçları sağlamaya yönelik olarak bir gece öncesinden su alımının kısıtlanması, uygulama öncesi mesanenin tam boşaltılması, ilacın mesanede mümkün olduğunca (ideal olarak 2 saat) tutulması önerilen pratik yöntemler arasındadır. Günümüzde yukarıdaki amaçları sağlamaya yönelik gelişmeler ise aşağıdaki başlıklar altında sıralanmıştır:

**a. İdrar üretimini azaltma ve üriner alkalizasyon:** Mitomisin-C (MMC) intravezikal tedavisi öncesi 6 saatlik perhiz idrar üretimine bağlı ilacın dilüsyonunu %20 oranında önleyerek etkinliğin artmasına neden olur ve EAU kılavuzunda bu uygulama öneri olarak yer almaktadır (43). Oral bikarbonat alımı ile idrardaki MMC'nin stabil hale gel-

diği, hücresel alımının ve mesane duvarına penetrasyonunun arttığı da gösterilmiştir (44). Uluslararası MMC Konsorsiyumunun başlattığı çalışmada optimize edilmiş MMC (ultrasonografik kontrol eşliğinde tam mesane boşalması, sodyum bikarbonat ile üriner alkalizasyon, su perhizi) ve standart MMC intravezikal tedavi uygulaması yapılmak üzere 2 grup UEMK'li olguda optimize grupta rekürrense kadar geçen süre 29.1 ay iken standart kolda 11.8 ay ve 5. yılda rekürrens görülme oranında %19.1 artış optimize grupta saptanmıştır (44).

**b. Mesane duvar geçirgenliğini artıran yöntemler:** Fiziksel veya kimyasal yöntemlerle yapılabilir: Elektromotif ilaç gönderimi, mikrodalga ile indüklenen hipertermi, fotodinamik tedavi, dimetil sülfoksit (DMSO), hiyaluridaz, saponin gibi. Elektromotif ilaç gönderimi (EG) intravezikal olarak ilacın verilmesi sonrasında bir elektrik kaynağı kullanılarak mesane epitelinin içinden ilacın geçirgenliğini artırmak olarak tariflenebilir. Düşük evre ve dereceli UEMK'li 36 olgu standart MMC tedavisi alırken 15 olguya MMC+EG tedavisi, 29 olguya ise MMC+Mikrodalga ile indüklenen hipertermi uygulaması yapılmıştır. Tam yanıt oranı sırasıyla %27,7 %40 ve %66 olarak saptanmıştır (45). Yüksek risk grubu UEMK'li 108 olguda MMC+EG ile MMC intravezikal uygulaması BCG ile karşılaştırılmış ve 6 aylık takip sonrası tam yanıt oranları sırasıyla %56, %31 ve %64 olarak bulunmuştur. BCG kolunda lokal ve sistemik yan etkiler daha sık olarak rastlanmış ve MMC+EG'in BCG'yi tolere edemeyen olgular başta olmak üzere alternatif bir yöntem olabileceği vurgulanmıştır (46). Hipertermi+MMC çoğu BCG'ye dirençli KİS'li 51 olguda kullanılmış kontrolde kalan 49 olgunun 45'de (%92) başlangıçta tam yanıt elde edilmiş. İki yıllık takipte %50'den fazla olgu tam cevap olarak bildirilmiştir (47). Fotodinamik tedavi (FDT) tümör hücrelerinde ışığa duyarlı ajan birikimi sağlandıktan sonra ışık ile tümör hücrelerinin benign dokuya kıyasla daha fazla öldürülmesi esasına dayanır. Foto duyarlılık sağlayan protoporfirin IX'un öncüsü 5-Aminolevülinik asit (5-ALA)'in intravezikal verilmesi sistemik herhangi bir yan etki olmaksızın güvenli bir şekilde kullanılabilir (48). Rekürren UEMK'li 31 olguda (%32'si BCG tedavisine dirençli) 5-ALA (%3 konsantrasyonda 50ml) intravezikal uygulaması ortalama 2. yılda nüks oranı %48 olarak saptanmıştır. Yan etki profilinin düşüklüğü nedeniyle özellikle komorbiditeli veya BCG tedavisinin başarısız olduğu olgularda kullanılabilecek bir yöntem olarak vurgulanmıştır (49). Yeni gelişen foto duyarlılık sağlayan ajanlar ile daha iyi sonuçlar alınabileceği bu alana olan ilgiyi devam ettirmekte-

*“Son yıllarda geliştirilen biyoadeziv mikroküreler ve hidrojel sistemler ile paklitaksel, adriyamisin gibi ilaçlar ile uzamış intravezikal ilaç retansiyonu gösterilmiştir. Ancak halen insan deneyleri yoktur (52, 53).“*

dir. DMSO dokulara belirgin şekilde penetre olabilen kimyasal bir bileşiktir. İntravezikal tedavi ajanları ile birlikte (sisplatin, dokso-rubisin, epirubisin vb) verildiğinde mesane duvarına emilimi artırdığı bilinmesine rağmen diüretik etkisi ve sistemik absorpsiyona (örneğin: paklitaksel) yol açması kullanımında istek azalmasına yol açmıştır (50, 51). Hiyaluronidazın MMC ile kombine kullanımı sistemik yan etki insidansını artırmaksızın KTN’li olgularda nüks oluşumunu önlediği yakın geçmişteki retrospektif bir çalışmada ileri sürülmüştür (50).

**c. Etki zamanının uzatılması ve ilaç taşıyıcı sistemler:** İntravezikal olarak verilmiş ajanın mukoza ile olan temas zamanının uzatılması etkinliğin artırılması adına iste-

nen bir durum olmasına rağmen ulaşılması zor bir hedefdir. Mesane içindeki ilacın işeme ile tamamen dışarı atılması temel sorundur. Son yıllarda geliştirilen biyoadeziv mikroküreler ve hidrojel sistemler ile paklitaksel, adriyamisin gibi ilaçlar ile uzamış intravezikal ilaç retansiyonu gösterilmiştir. Ancak halen insan deneyleri yoktur (52, 53). Lipozomlar bir veya daha fazla amfifilik fosfolipid tabaka tarafından çevrelenmiş aküöz kor içeren küre şekilli suni veziküllerdir. Bu özellikleri sayesinde hidrofilik veya lipofilik bileşikler taşıyıcı kullanılabılır ve taşıdığı maddenin farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerini değiştirebilirler. Ancak halen insan deneyleri yoktur (54). Mikro ve nano parçacıklar etkin ilaç gönderim sistemleri olarak günümüzde yaygın bir şekilde uygulanır olmuşlardır. Paklitaksel ile yüklü taneciklerin farelerde mesaneye verilmesinden hemen sonra mikropartiküllerin mukozaya tutunduğu, mesanede yaklaşık olarak 48 saat kadar kalabildiği ve oluşturulan mesane kanser modelinde kontrol grubuna göre fazladan 9 haftalık bir sağ kalım sağlanabildiği gösterilmiştir (55).

**4- Hedefe yönelik tedaviler:** Çok sayıda değişikliğe uğramış moleküler yolak KTN’nün gelişiminden sorumludur, bu ise yeni terapötik stratejilerin gelişimi için potansiyel hedeflerin çokluğunu göstermektedir. Tirozin kinaz reseptör ailesi (RTK) epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), fibroblast bü-

yüme faktörü reseptörü (FGFR), vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR), platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) içerir ve hücre büyümesi, farklılaşma, adezyon, mobilite ve apoptozisde kritik rol oynarlar (56). Bu aile üyelerini ilgilendiren mutasyon ve genlerin aşırı ekspresyonu tümör oluşumuna yol açabilir. Her bir üye ve bunlarla ilgili moleküler yolaklar potansiyel tedavi hedefleridir. Günümüzde KTN için klinik kullanıma girmiş hedefe yönelik tedavi ajanları olmamakla birlikte birkaç klinik deney halen devam etmektedir.

**5- Kombine tedaviler:** Kemoterapötik ajanların tek başına UEMK sistemik tedavisinde kombine tedavilere göre daha başarısız oldukları gösterilmiş olduğundan kombine kullanıma yönelmek daha mantıklı olarak gözükmektedir (57). Üstelik kombine tedaviler ile başarılı sonuçlar alındığını gösteren yayınlarda mevcuttur. Örneğin gemsitabin ve MMC ardışık kullanımı buna güzel bir örnektir (12). Yine intravezikal BCG ile kombine FDT’nin oluşacak immün cevabı ortaya çıkartarak büyülebileceği ve in situ otovaksinasyona yol açabil ecek bir tedavi yöntemi olabileceği teorik olarak öne sürülmüştür (58). Bu gün için intrakaviter tedavide başarılı olduğu bilinen ajanlar ve yöntemler ile ilgili kombine veya ardışık tedavi rejimleri ile klinik araştırmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

## Kaynaklar

1. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodriguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. J Urol 2000;164(3 Pt 1):680-684.
2. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology 2005;66(6 Suppl 1):4-34.
3. Shah JB, McKiernan JM. Novel therapeutics in the treatment of bladder cancer. Curr Opin Urol 2004;14(5):287-293.
4. van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. Eur Urol 2005;48(3):363-371.
5. Witjes JA, Hendricksen K. Intravesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and long-term results. Eur Urol 2008;53(1):45-52.
6. Bianco FJ, Jr., Justa D, Grignon DJ, Sakr WA, Pontes JE, Wood DP, Jr. Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. Urol Oncol 2004;22(4):290-294.
7. Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 1997;15(11):3394-3398.
8. Grossman HB, O'Donnell MA, Cookson MS, Greenberg RE, Keane TE. Bacillus calmette-guerin failures and beyond: contemporary management of non-muscle-invasive bladder cancer. Rev Urol 2008;10(4):281-289.
9. Gontero P, Casetta G, Maso G et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). Eur Urol 2004;46(3):339-343.
10. Bartoletti R, Cai T, Gacci M et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a Phase II prospective multicenter study. Urology 2005;66(4):726-731.
11. Dalbagni G, Russo P, Bochner B et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guerin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. J Clin Oncol 2006;24(18):2729-2734.
12. Breyer BN, Whitson JM, Carroll PR, Konety BR. Sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy regimen in patients with non-muscle invasive bladder cancer. Urol Oncol 2009.
13. Dimopoulos MA, Bakoyannis C, Georgoulas V et al. Docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in advanced carcinoma of the urothelium: a multicenter phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Ann Oncol 1999;10(11):1385-1388.
14. Rangel C, Niell H, Miller A, Cox C. Taxol and taxotere in bladder cancer: in vitro activity and urine stability. Cancer Chemother Pharmacol 1994;33(6):460-464.
15. McKiernan JM, Masson P, Murphy AM et al. Phase I trial of intravesical docetaxel in the management of superficial bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. J Clin Oncol 2006;24(19):3075-3080.
16. Laudano MA, Barlow LJ, Murphy AM et al. Long-term clinical outcomes of a phase I trial of intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. Urology 2010;75(1):134-137.
17. Mugabe C, Hadaschik BA, Kainthan RK et al. Paclitaxel incorporated in hydrophobically derivatized hyperbranched polyglycerols for intravesical bladder cancer therapy. BJU Int 2009;103(7):978-986.
18. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005;23(31):7794-7803.

19. Kuznetsov DD, Alsikafi NF, O'Connor RC, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in the treatment of carcinoma in situ of the bladder. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2(6):1009-1013.
20. Patterson AL, Greenberg RE, Weems L et al. Pilot study of the tolerability and toxicity of intravesical valrubicin immediately after transurethral resection of superficial bladder cancer. *Urology* 2000;56(2):232-235.
21. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, Middleton R, Wajzman Z, Wehle M. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol* 2000;163(3):761-767.
22. Choudry GA, Stewart PA, Double JA et al. A novel strategy for NQO1 (NAD(P)H:quinone oxidoreductase, EC 1.6.99.2) mediated therapy of bladder cancer based on the pharmacological properties of EO9. *Br J Cancer* 2001;85(8):1137-1146.
23. Hendricksen K, van der Heijden AG, Cornel EB et al. Two-year follow-up of the phase II marker lesion study of intravesical apaziquone for patients with non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2009;27(3):337-342.
24. Martin FM, Kamat AM. Definition and management of patients with bladder cancer who fail BCG therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(6):815-820.
25. Walther MM, Trahan EE, Cooper M, Venzon D, Linehan WM. Suramin inhibits proliferation and DNA synthesis in transitional carcinoma cell lines. *J Urol* 1994;152(5 Pt 1):1599-1602.
26. Gansler T, Vaghmar N, Olson JJ, Graham SD. Suramin inhibits growth factor binding and proliferation by urothelial carcinoma cell cultures. *J Urol* 1992;148(3):910-914.
27. Crew JP, O'Brien T, Bradburn M et al. Vascular endothelial growth factor is a predictor of relapse and stage progression in superficial bladder cancer. *Cancer Res* 1997;57(23):5281-5285.
28. Ord JJ, Streeter E, Jones A et al. Phase I trial of intravesical Suramin in recurrent superficial transitional cell bladder carcinoma. *Br J Cancer* 2005;92(12):2140-2147.
29. Laihia JK, Pylkkanen L, Laato M, Bostrom PJ, Leino L. Photodynamic therapy for bladder cancer: in vitro results of a novel treatment concept. *BJU Int* 2009;104(9):1233-1238.
30. Gillies RJ, Raghunand N, Karczmar GS, Bhujwala ZM. MRI of the tumor microenvironment. *J Magn Reson Imaging* 2002;16(4):430-450.
31. Perabo FG, Muller SC. Current and new strategies in immunotherapy for superficial bladder cancer. *Urology* 2004;64(3):409-421.
32. Riggs DR, Jackson B, Vona-Davis L, McFadden D. In vitro anticancer effects of a novel immunostimulant: keyhole limpet hemocyanin. *J Surg Res* 2002;108(2):279-284.
33. Jurincic-Winkler CD, Metz KA, Beuth J, Klippel KF. Keyhole limpet hemocyanin for carcinoma in situ of the bladder: a long-term follow-up study. *Eur Urol* 2000;37 Suppl 3:45-49.
34. Lamm DL, Dehaven JI, Riggs DR. Keyhole limpet hemocyanin immunotherapy of bladder cancer: laboratory and clinical studies. *Eur Urol* 2000;37 Suppl 3:41-44.
35. Flamm J, Donner G, Bucher A, Holtl W, Albrecht W, Havelec L. (Topical immunotherapy (KLH) vs. chemotherapy (Ethoglucid) in prevention of recurrence of superficial bladder cancer. A prospective randomized study). *Urologe A* 1994;33(2):138-143.
36. Kalble T, Mohring K, Ikinge U, Riedasch G, Staehler G. (Intravesical prevention of recurrence of superficial urinary bladder cancer with BCG and KLH. A prospective randomized study). *Urologe A* 1991;30(2):118-121.
37. Chin JL, Kadhim SA, Batislam E et al. Mycobacterium cell wall: an alternative to intravesical bacillus Calmette Guerin (BCG) therapy in orthotopic murine bladder cancer. *J Urol* 1996;156(3):1189-1193.
38. Morales A, Phadke K, Steinhoff G. Intravesical mycobacterial cell wall-DNA complex in the treatment of carcinoma in situ of the bladder after standard intravesical therapy has failed. *J Urol* 2009;181(3):1040-1045.
39. Mengs U, Schwarz T, Bulitta M, Weber K. Antitumoral effects of an intravesically applied aqueous mistletoe extract on urinary bladder carcinoma MB49 in mice. *Anticancer Res* 2000;20(5B):3565-3568.
40. Kunze E, Schulz H, Ahrens H, Gabius HJ. Lack of an antitumoral effect of immunomodulatory galactoside-specific mistletoe lectin on N-methyl-N-nitrosourea-induced urinary bladder carcinogenesis in rats. *Exp Toxicol Pathol* 1997;49(3-4):167-180.
41. Elsasser-Beile U, Leiber C, Wetterauer U et al. Adjuvant intravesical treatment with a standardized mistletoe extract to prevent recurrence of superficial urinary bladder cancer. *Anticancer Res* 2005;25(6C):4733-4736.
42. Lamm DL. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: slow but steady progress. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4259-4260.
43. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008;54(2):303-314.
44. Shen Z, Shen T, Wientjes MG, O'Donnell MA, Au JL. Intravesical treatments of bladder cancer: review. *Pharm Res* 2008;25(7):1500-1510.
45. Colombo R, Brausi M, Da PL et al. Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication. a pilot study on marker lesion. *Eur Urol* 2001;39(1):95-100.
46. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol* 2003;170(3):777-782.
47. Alfred WJ, Hendricksen K, Gofrit O, Risi O, Nativ O. Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: experience of the European Synergo working party. *World J Urol* 2009;27(3):319-324.
48. Skyrme RJ, French AJ, Datta SN, Allman R, Mason MD, Matthews PN. A phase-1 study of sequential mitomycin C and 5-aminolaevulinic acid-mediated photodynamic therapy in recurrent superficial bladder carcinoma. *BJU Int* 2005;95(9):1206-1210.
49. 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;61(2):338-341.
50. Hobarth K, Maier U, Marberger M. Topical chemoprophylaxis of superficial bladder cancer with mitomycin C and adjuvant hyaluronidase. *Eur Urol* 1992;21(3):206-210.
51. Chen D, Song D, Wientjes MG, Au JL. Effect of dimethyl sulfoxide on bladder tissue penetration of intravesical paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2003;9(1):363-369.
52. Tyagi P, Li Z, Chancellor M, De Groot WC, Yoshimura N, Huang L. Sustained intravesical drug delivery using thermosensitive hydrogel. *Pharm Res* 2004;21(5):832-837.
53. Ozturk E, Eroglu M, Ozdemir N, Denkbas EB. Bioadhesive drug carriers for postoperative chemotherapy in bladder cancer. *Adv Exp Med Biol* 2004;553:231-242.
54. Wirth M, Plattner VE, Gabor F. Strategies to improve drug delivery in bladder cancer therapy. *Expert Opin Drug Deliv* 2009;6(7):727-744.
55. Le VC, 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;171(3):1324-1329.
56. Wu XR. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. *Nat Rev Cancer* 2005;5(9):713-725.
57. Brinkley WM, Torti FM. Systemic chemotherapy of transitional cell carcinoma of the urothelium. *Semin Surg Oncol* 1997;13(5):365-375.
58. Pan H, Ma X, Chen J, Jiang H. PDT combined with Intravesical BCG instillation would form an autovaccine for bladder cancer? *Med Hypotheses* 2009;73(4):559-560.