

YÜZEYEL MESANE KANSERLERİNDE İNTRAVEZİKAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN TEDAVİSİ

INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN TREATMENT IN SUPERFICIAL BLADDER TUMORS

İsa ÖZBEY, Yılmaz AKSOY, Aytekin ORAL, Özkan POLAT, Azam DEMİREL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum

Özet

Bu çalışmanın amacı yüzeysel mesane tümörlerinin tedavi ve profilaksisinde intravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmaktır. Çalışmaya yaşları 25-73 yıl (ortalama: 54.3 yıl) arasında olan 59' u erkek, 1'i kadın toplam 60 hasta alındı. Hastaların 41'ine profilaktik amaçlı, 19'una ise terapötik amaçlı BCG'nin connaught suşu (81 mg) intravezikal olarak 6 hafta, haftada bir kez uygulandı. Hastalar 12-79 ay (ortalama: 41.9 ay) süre ile takip edildi. Terapötik grupta % 10.5 oranında progresyon, % 68.4 komplet yanıt ve % 21 yanıtızlık gözlenirken, profilaktik grupta % 14.6 nüks ve % 4.8 progresyon gözlemlendi. Yüzde 13.3 hastada hemorajik sistit, yüksek ateş ve BCG sepsisi gibi ciddi komplikasyonlar gözlenirken, % 53.3 hastada pollakiüri, dizüri gibi minör komplikasyonlar gözlemlendi. Sonuç olarak yüzeysel mesane tümörlerinin tedavi ve profilaksisinde intravezikal BCG tedavisinin, etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: *Yüzeysel Mesane Kanseri, Bacillus Calmette-Guerin, Tedavi, Profilaksi*

Summary

The aim of this study is to research therapeutic and prophylactic efficacy and safety of intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in superficial bladder cancer. The study were included 60 patients, 59 male and 1 female, aged range between 25 and 73 years old (mean:54.3 years old). 81 mg connaught BCG were given to 41 patients with prophylactic and 19 patients with therapeutic aim. All patients were applied intravesical BCG per week for six weeks. In therapeutic group, there were progression, complete response and responsiveness at rates of 10.5 %, 68.4 % and 21 %, respectively whereas in prophylactic group, there were recurrence and progression at rates of 14.6 % and 4.8 % respectively. Major complications such as hemorrhagic cystitis, high fever and BCG sepsis rate was 13.3 % while minor complications such as frequency, dysuria rate was 53.3 %. In conclusion, we suggest that intravesical BCG treatment in superficial bladder cancer is effective and safe treatment modality.

Key words: *Superficial Bladder Cancer, Bacillus Calmette-Guerin, Treatment, Prophylaxy*

Tablo 1. Tümör Derece ve Evreleri

	terapötik grup (n:19)	profilaktik grup (n:41)
tümör evresi		
Ta	4	10
T1	15	31
tümör derecesi		
I	11	13
II	8	22
III	0	6

Giriş

Mesane tümörleri ürogenital sistemin ikinci sıklıkta görülen tümörüdür. Tüm mesane tümörlerinin %98'i epitelyal kanserlerdir. Bunların çok büyük bir kısmını transizyonel hücreli tümörler oluşturmaktadır (1). Transizyonel hücreli mesane tümörlerinin %80'i yüzeysel tümörlerdir (2-5). Mesanenin yüzeysel transizyonel hücreli kanseri, klinik seyir açısından değişken özellik gösterir. Tümörün transüretal rezeksiyonu (TUR) primer tedavidir. Fakat tedaviden sonraki ilk 2 yıl içinde % 42-100 (ortalama % 71.8) oranında nüks görülür (3-8). Bunların optimal tedavisi intravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) uygulaması ve uzun süreli idame tedavisi ile sağlanır (3). BCG, mycobacterium bovisin zayıflatılmış suşudur. İçindeki organizmanın immünojenitesi, viabilitesi ve sayısı farklı olan birçok ticari preparasyon mevcuttur. BCG'nin antitümör etkisi tam olarak bilinmemektedir. Fakat immünojenik olarak etkili olduğu düşünülmektedir (1). BCG'nin kemoterapi ve diğer immünoterapötiklerden daha üstün olduğunu ortaya koyan karşılaştırmalı klinik çalışmalar, suboptimal BCG protokollerini de ortaya koymuştur (3-4). BCG'nin hemorajik sistit, BCG sepsisi ve mesane dışı organ enfeksiyonları gibi ciddi komplikasyonları nadirdir (3). Bu çalışmada, kliniğimizde yüzeysel mesane tümörü tanısı alan hastalarda profilaktik ve terapötik amaçla uygulanan intravezikal BCG immünoterapisinin sonuçları literatür ışığında gözden geçirilmiştir.

Hastalar ve Yöntem

Bu çalışma, Mart 1991- Ocak 1998 yılları arasında kliniğimizde transizyonel hücreli yüzeysel mesane kanserli (Ta-T1) 60 hastayı içermektedir. Hastaların 59'u erkek, 1'i kadın olup yaşları 23-76 yıl (ortalama:56.6yıl) arasında değişmekteydi. Patolojik örnekler Grade I-III olarak değerlendirildi ve The Union International Cancer Commite (UICC) sistemine göre evrelendirildi. BCG Connaught suyu, profilaktik grupta

cerrahiden 2 hafta sonra, terapötik grupta patolojik tanılamadan hemen sonra uygulandı. Altı hafta, haftada bir kez intravezikal uygulama yapılması planlandı. Her uygulama öncesi hastaların idrar tetkiki ve gerekli olanlarda idrar kültürü alındı. Üriner enfeksiyon saptanan hastalara antibiyoterapi uygulandı, saptanmayan hastalara ise transüretal 4G feeding kateteri ile intravezikal olarak 81 mg BCG, 60 ml izotonik solüsyon ile karıştırıldıktan sonra uygulandı (3). Mesanenin tüm duvar ve yüzeylerine teması sağlamak için toplam 2 saat içerisinde kalacak şekilde hastalar değişik pozisyonlarda yatırıldı. Hastalar bir önceki uygulamadan sonra meydana gelebilecek dizüri, gros hematüri, pollakiüri ve ateş yakınmaları yönünden izlendi. Enfeksiyonu ve gros hematürisi olan hastaların tedavileri ertelendi. Her iki gruptaki hastalara ilk yıl üç ayda, daha sonra 6 ayda bir idrar sitolojisi ve sistoskopi yapıldı. Üst üriner sistemi değerlendirmek için ilk yıl ultrasonografi (USG) veya intra venöz ürografi (IVU), daha sonraki takipler için her yıl bilgisayarlı tomografi (BT) yapıldı. Kontrol sistoskopilerde tümöral oluşum veya şüpheli lezyon görülen hastalara biyopsi yapıldı ve histopatolojik olarak tümör belirlenince, nüks tümör veya progresyon olarak kabul edildi. Hastalısız süre, tedavi sonrası pozitif biyopsinin yapıldığı sistoskopi gününe kadar geçen zaman olarak kabul edildi. Takip süresi, primer tanının konulduğu günden itibaren en son yapılan kontrol sistoskopi gününe kadar geçen zaman olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 60 hasta, 11-79 ay (ortalama: 41.9 ay) takip edildi. Hastaların tümör derece ve evreleri Tablo 1' de, profilaktik ve terapötik BCG uygulanan her iki gruptaki alınan sonuçlar Tablo 2' de gösterildi. Progresyon gösteren veya tedaviye yanıt vermeyen vakalarda invazif cerrahi girişimler (parsiyel sistektomi veya radikal sistektomi) uygulandı. Ortalama nüks süresi 7 ay (4-10 ay), ortalama progresyon süresi ise 9 ay (7-11 ay) olarak tesbit edildi. Hastalısız geçen süre profilaktik grupta 34.9 ay, terapötik grupta ise 32.9 ay olarak bulundu. Mesanedeki enflamasyona bağlı gelişen, tedaviden sonra başlayıp 1-2 gün süren pollakiüri, dizüri ve hematüri hastaların 32'sinde (% 53.3) tesbit edildi. İki hastada (% 3.3) hemorajik sistit, 5 hastada (% 8.3) 3 günden fazla süren yüksek ateş (38 C) ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme gözlemlendi.

Tablo 2. İntravezikal BCG Uygulanan Hastalarda Yanıt Oranları

	terapötik grup (n:19)	profilaktik grup (n:41)	toplam (n:60)
nüks	0	6 (%14.6)	6
progresyon	2 (%10.5)	2 (%4.8)	4
komplet Yanıt	13 (%68.4)	31 (%75.8)	44
yanıtsız	4 (%21)	2 (%4.8)	6

Tedavinin son dozunda, 1 hastada (% 1.6) BCG sepsisi tesbit edildi. BCG sepsisi gelişen hastada antitüberkülo tedavi ile şifa sağlandı.

Tartışma

Mesane tümörlerinin büyük çoğunluğunu yüzeysel mesane tümörleri oluşturmakta ve hemen hepsi TUR ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Ancak bu tümörlerin büyük çoğunluğu iki yıl içerisinde nüks etmekte veya progresyon göstermektedir (1). Sistemik kemoterapi ve radyoterapide yan etki oranlarının fazla olması ve bu tür tümörlerde etkinliklerinin az olmasından dolayı son zamanlarda intravezikal kemoterapötik ve immünoterapötik ajanların kullanılmasına yönelim olmuştur. Bu amaçla çok sayıda kemoterapötik ajanlar (Thiotepa, mitomycin-C, doxorubicin) ve BCG, interferon gibi immünoterapötik ajan kullanılmış, değişik etkinlik ve güvenilirlik oranları bildirilmiştir (1,3,4,8-12). Yapılan çalışmalarda bu ajanlar içerisinde BCG' nin en etkin tedavi yöntemi olduğu, ancak çok nadir de olsa ciddi yan etkilere yol açabileceği rapor edilmiştir (1,12). BCG, yüzeysel mesane tümörlerinde profilaktik ve terapötik olmak üzere iki amaçlı kullanılmaktadır (2). Küçük tümörlerde TUR' dan sonra uygulanmasına rağmen, bazen tümör yüzeysel olduğu halde çok yaygındır ve TUR yapılması mümkün olmamaktadır. Bu yaygın tümörlerde TUR yapılmadan primer tedavi olarak intravezikal BCG uygulanabilmektedir (7). Pagano ve ark. (5), 133 hastalık serilerinde kontrol grubunda % 83, intravezikal BCG uygulanan grupta ise % 26 nüks rapor etmişlerdir. Lamm ve ark. (8) kontrol grubunda % 52, BCG grubunda ise % 20 nüks olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda profilaktik grupta % 4.8 ve terapötik grupta ise % 10.5 progresyon gözlenirken, sadece profilaktik grupta % 14.6 nüks gözlenmiştir. Primer tedavi olarak intravezikal BCG uygulanan terapötik grupta % 68.4 komplet yanıt alınmıştır. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur. İntravezikal BCG' nin etkinliği çok sayıda çalışmada

ispatlanmış olduğundan çalışmamızda kontrol grubu alınmamıştır. İntravezikal BCG' nin kullanım dozu ve süresi hakkında değişik tedavi şemaları uygulanmış ve aralarında çok belirgin bir fark görülmemiştir (1-8). Bu nedenle, çalışmamızda yan etki oranını azaltmak için 6 hafta, haftada bir kez uygulanan intravezikal BCG tedavi protokolünü uyguladık. İntravezikal BCG tedavisine bağlı en sık görülen minör komplikasyonlar, sistit ve hematüri olup genellikle bu semptomlar kendiliğinden düzelmektedir. Yüksek ateş, granülomatöz prostatit, mortal olabilecek sistemik infeksiyonlar ve BCG sepsisi gibi ciddi komplikasyonlar % 5 oranında görülebilmektedir (1,12). Bütün komplikasyonlara rağmen tedavinin iyi tolere edildiği ve % 95 hastada major komplikasyon gelişmeden tedavinin tamamlanabildiği rapor edilmiştir (11,13). Bizim çalışmamızda major komplikasyon olarak 1 hastada (% 1.6) gros hematüri ve 1 hastada da (% 1.6) BCG sepsisi gelişti. İlk hastaya kan transfüzyonu yapılarak, ikinci hastaya ise antitüberkülo tedavi uygulanarak başarı ile tedavi edildi. Dizüri, pollakiüri gibi irritatif semptomlar 32 hastada (% 53.3) gelişmesine rağmen hiçbir hastada tedaviyi kesmek gerekmedi.

Sonuç olarak, intravezikal BCG immünoterapisinin günümüzde hala etkin, güvenli ve kolay uygulanabilir bir tedavi yöntemi olarak geçerliliğini sürdürmekte olduğu kanısına varıldı.

Kaynaklar

- Carroll PR. Urothelial carcinoma cancers of the bladder ureter and renal pelvis. In: Tanagho EA, McAninch JW(eds). Smith's General Urology. 14th ed., New Jersey: Simon & Schuster Company, 1995: 353-71
- Fradet Y. Treatment of superficial bladder cancer. Cur Op Urol 1995; 5: 267-271
- Lamm DL. BCG in perspective: advances in the treatment of superficial bladder cancer. Eur Urol 1995; 27: 2-8
- Herr HW. Transurethral resection and intravezikal therapy of superficial bladder tumours. Urol Clin North Am 1991; 18: 525-528
- Pagano F, Bassi P, Milani C, Meneghini A, Maruzzi D, Garboglio A. A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? J Urol 1991; 146: 32-35

6. Morales A, Nickel JC. Dose response of BCG in superficial bladder cancer. J Urol 1990; 143: 340-343
7. Hudson MA, Ratliff TL, Gillen DP et al. Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumours: A prospective, randomized trial. J Urol 1987; 138: 295-298
8. Lamm DL. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. J Urol 1985; 134: 40-47
9. Prout GR. Long-term fate of 90 patients with superficial bladder cancer randomly assigned to receive or not to receive thiotepa. J Urol 1983; 130: 677-681
10. Cooksan MS, Sorasdy M. Management of stage T1 bladder cancer with intravezikal Bacillus Calmette-Guerin therapy. J Urol 1992; 148: 797-802
11. Doğan A, Tatlışen A, Yılmaz U, Karacagil M. Yüzeyel mesane kanser tedavisinde BCG ve Thiotepa uygulamaları. Türk Üroloji Dergisi 1998; 24: 28-33
12. Catalano w, Meissing EM. Urothelial tumors of urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (ed). Campbell's Urology Philadelphia: WB Saunders, 1998: 2327-2411.
13. Lamm DL. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. Urol Clin North Am 1992; 19: 565-572

Yazışma Adresi:

Dr. İsa ÖZBEY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum