

Yüzeyel Mesane Tümörlerinde İntravezikal İmmün BCG Tedavisinin Erken Sonuçları*

Orhan GÖĞÜŞ
Yaşar BEDÜK
Talat YURDAKUL
Sümer BALTACI

EARLY RESULTS OF INTRAVESICAL BCG THERAPY
FOR SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD. ANKARA

Geliş Tarihi: 1 Temmuz 1989
Kabul Tarihi: 9 Eylül 1989

ÖZET

Çalışmamız Nisan 1987 - Mart 1989 tarihleri arasında kliniğimize müracaat eden ve yüzeyel mesane tümörü tanısı konulan 34 hastada prospektif olarak yapıldı. Hastalar primer ve sekonder olarak gruplandırıldı. Ayrıca sistoskopi bulgularına göre mullipl ve geniş hacimli yada tek odak diye de iki gruba ayrıldı. Transuretral tümör redaksiyonundan sonra hastalara 120 mg. intravezikal bacillus Calmette-Guerin (BCG) orijinal Pasteur suşu, haftada 1 kez olmak üzere 6 hafta uygulandı. Uygulamalarda yan etkiler kaydedildi. Uygulama bitiminden sonra her hasta 3 ayda bir sistoskopik kontrollere çağrıldı. 29 hasta düzenli kontrollere geldi ve 3-18 ay arasında takip edildi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde hasta başına düşen ortalama takip süresi 7.9 aydı ve 100 takip ayı başına düşen rekkürrens oranı 3.50 idi. Yine 100 takip ayı başına düşen rekkürrens oranları; primer olgularda 2.22, sekonder olgularda 4.35, mullipl ve geniş hacimli olgularda 3.44, tek odaklı olgularda ise 3.70 olarak bulundu. Uygulamalarda tedavi kesmemizi gerektiren bir komplikasyon olmadı. Bu çalışmamızda intravezikal immün BCG orijinal Pasteur suşu ile elde ettiğimiz erken sonuçlar, bu susun yüzeyel mesane kanseri proflaksisinde ve tedavisinde etkin olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Yüzeyel mesane tümörü, intravezikal BCG tedavisi, intravezikal BCG komplikasyonları.

T Kİ Tıp Bil. Araş Dergisi C.8, S.4, 1990, 294-298

* VIII. Ulusal Kanser Kongresi'nde tebliğ edilmiştir.

SUMMARY

In this prospective study, performed in between April 1987 and March 1989, 34 patients with superficial bladder cancer were studied. Patients were classified as primary or secondary according to their previous treatments for bladder cancer, before entry. Also we classified the tumors according to the cystoscopic findings as being multiple or solitary.

Before treatment all patients underwent transurethral resection of their tumors and then 120 mg. bacillus Calmette-Guerin (BCG) original Pasteur strain was given intravesically weekly, for 6 weeks. All side effects were recorded.

After completion of the therapy all patients were followed with cystoscopy for every 3 months. The follow up period for 29 patients ranged between 3 and 18 months. Mean follow up period was found to be 7.9 months and the recurrens rate per 100 patient-months was found to be 3.50. Recurrens rates per 100 patient-months for primary and secondary groups were 2.22 and 4.35, respectively. For the multiple tumour group and the solitary tumour group, these values were found as 3.44 and 3.70, respectively. The treatment was well tolerated.

In our study, early results with intravesical BCG original Pasteur strain suggest that, this strain might be efficacious in the treatment and prevention of recurrent superficial bladder tumours.

KeyWords: Superficial bladder cancer, intravesical BCG therapy, complications of immune BCG therapy.

T J Research Med Sci. V.8, N.4, 1990, 294-298

Tüm mesane tümörlerinin %80'i yüzeyledir. Bu tümörler tanı konulduklarında transuretral yada transvezikal rezeksiyon ve/veya laser uygulamaları ile tedavi edilebilmektedir. Ancak yüksek oranlarda (%50-85) nüks görülmektedir. Rekkürrens proflaksisi amacıyla uzun yıllardan beri intravezikal olarak çeşitli kemoterapötikler denenmiştir. Thio-tepa Doxorubicin, Mitomycin-C, Epodyl gibi kemoterapötik ajanların nüks proflaksisindeki değerleri sınırlı kalmıştır (1,2,3,14,17).

İlk kez 1976 yılında Morales ve arkadaşları intravezikal BCG tedavisini intradermal BCG tedavisine ek olarak uygulamışlardır (4). Daha sonra yapılan çalışmalarda, yalnız başına intrakaviter BCG uygulaması sonuçlarının, intradermal + intravezikal BCG uygulamasından kötü olmadığı gösterilmiştir (5,18,19). Ayrıca intrakaviter BCG uygulamasının diğer intravezikal kemoterapötik ajanlara üstünlüğünü bildiren çeşitli çalışmalar yapılmıştır (5,6,16,19). Bu çalışmada nüks proflaksisi ve tedavi amacıyla 34 hastaya uyguladığımız intrakaviter immün BCG tedavisinin erken sonuçlarını değerlendirdik.

MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde Nisan 1987 - Mart 1989 tarihleri arasında 34 yüzeysel mesane tümürlü hastaya intra-vezikal BCG uygulandı. Hastaların 6'sı kadın 28'i erkekti. Yaşları 34-72 arasındaydı. (Ortalama 58).

Hastalar sistoskopi, transuretral biyopsi, histopatolojik sonuç, bimanuel muayene, ürografi, kompüterize tomografi ve gerekli olgularda lenfosintigrafi ile değerlendirilerek invaziv olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan 34 yüzeysel mesane tümürlü hasta nüks sayıları, daha önce uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri, intrakaviter tedaviler açısından değerlendirildi. Bu hastaların histopatolojik grade'leri ve klinik evreleri Tablo 1'de gösterilmiştir. (Tablo 1)

Tümörler ayrıca gross morfoloji ve sayı (multipl ve tek odaklı) olarak sınıflandırıldı. Yine hastalar primer ve sekonder olmalarına göre de gruplandırıldı.

Tedavi Protokolü

Hastalara cerrahi tedavi (TUR) sonrası, irritasyon semptomları kaybolduktan ve idrar steril

Tablo 1. 34 Yüzeysel Mesane Tümürlü Hastanın Klinik Evreleri ve Histopatolojik Grade'leri

Hasta No	Yaş	Cins	Klinik Evre	Grade
1	65	E	T1	II
2	63	E	Ta	II
3	40	E	Ta	II
4	57	E	Ta	II
5	72	E	T1	II
6	53	K	Ta	I
7	61	E	T1	I
8	65	E	TIS	Ca In Situ
9	46	E	Ta	II
10	51	E	T1	I
11	36	E	T1	II
12	70	E	T1	II
13	57	E	T1	I
14	57	E	T1	I
15	59	E	T1	I
16	34	E	Ta	I
17	46	K	T1	II
18	57	E	Ta	I
19	64	E	T1	II
20	62	K	T1	I
21	68	K	T1	II
22	61	E	Ta	II
23	60	E	T1	I
24	63	E	T1	II
25	57	E	Ta	II
26	67	K	T1	III
27	60	E	T1	I
28	58	E	T1	I
29	61	E	Ta	III
30	52	K	T1	III
31	74	E	T1	II
32	54	E	T1	II
33	63	E	Ta	III
34	59	E	T1	II

hale geldikten sonra en kısa sürede tedavi başlandı. Haftada 1 kez, 6 hafta süre ile intravezikal uygulama yapıldı. Her uygulamada 120 mg immün BCG (Orijinal Pasteur suşu) 50 ml. steril serum fizyolojik ile dilüe edilerek uygulandı, intradermal BCG uygulanmadı. Hastalara uygulama günü sabahı ve sonraki iki gün Rifampisin 600 mg tek doz, oral olarak verildi. Hastalar intravezikal uygulamadan sonra immün BCG'yi 2 saat süreyle mesanelerinde tuttular. Her uygulamada bir önceki uygulamaya ait yan etkiler kaydedildi.

Tablo 2. 34 Yüzeyel Mesane Tümörlü Hastanın Evrelere Göre Dağılımı

Evre	Hasta Sayısı
Ta	11
T1	22
Ca İn Situ	1
TOPLAM	34

Tablo 3. 34 Yüzeyel Mesane Tümörlü Hastanın Grade'lere Göre Dağılımı

Grade	Hasta Sayısı
I	12
II	17
III	4
Ca in situ	1
TOPLAM	34

Uygulama bitiminden 3 ay sonra her hasta sistoskopi yapılarak nüks tümör olup olmadığı, mesane duvarında eritem veya ülserasyon olup olmadığı değerlendirildi. Gerekli olgularda şüpheli yerlerden biyopsiler alındı. Kontroller 3 aylık aralarla sürdürüldü. Sistoskopide görülebilen tümörü olanlar yada alınan biyopsilerde histopatolojik olarak tümör tesbit edenler nüks olarak kabul edildi. Çıkan sonuçlar Fisher'in kesin Ki kare testi ile değerlendirildi.

SONUÇLAR

Çalışmamızdaki 34 hastadan 16'sında ilk kez tümör tanısı konulup cerrahi tedavi sonrası intrakaviter BCG tedavisi uygulandı. 18 hasta ise daha önce 1 veya daha fazla sayıda cerrahi tedavi görmüştü. Bunlardan 8 olguya ayrıca intrakaviter Thio-tepa tedavisi uygulanmıştı. Hastaların hepsi T2 evresinden küçük evrede idi. Evrelere göre hasta dağılımı Tablo 2.'de gösterilmiştir. Grade'lere göre hasta dağılımı ise Tablo 3.'de verilmiştir.

Kontrolre çağırdığımız 34 hastadan 29'u düzenli kontrollere geldi. Bir hasta kardiopulmoner

Tablo 4. 34 Yüzeyel Mesane Tümörlü Hastanın Ay Olarak Takip Süreleri

Hasta No	Takip Süresi (Ay)
-	-
2	6
3	3
4	3
5	3
6	12
7	3
8	9
9	Kontrolre Gelmedi
10	Kontrolre Gelmedi
11	9
12	12
13	9
14	18
15	12
16	12
17	12
18	12
19	18
20	3
21	9
22	3
23	6
24	18
25	9
26	Exitus
27	3
28	3
29	Kontrolre Gelmedi
30	3
31	3
32	Kontrolre Gelmedi
33	3
34	3

sebeple exitus oldu. Bu hastalar 3 ile 18 ay arasında takip edildi. (Tablo 4.) 8 hastada nüks görüldü. Ortalama takip süresi 7.0 ay idi. Olguların tümü değerlendirildiğinde, 100 takip ayı başına düşen rekürrens oranı 3.50 idi (Tablo 5.)

29 olgunun 13'ü primer idi. Bunlardan 2'sinde nüks tesbit edildi. Primer olgulardaki 100 takip ayı başına düşen rekürrens oranı 2.22 bulundu (Tablo 5). Sekonder olgularda, immün BCG 16 hastaya uygulandı ve bu hastalardan 6'sında nüks tesbit edildi. Bunlarda 100 takip ayı başına düşen rekürrens oranı ise 4.35 idi (Tablo 6.). Bu iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur ($P > 0.05$).

Tablo 5. Tüm Olgulardaki Rekürrens Oranı

Toplam Hasta Sayısı	Kontrol Gelen Hasta Sayısı	Toplam Takip Süresi (Ay)	Hasta Başına Düşen Ortalama Takip Süresi (Ay)	Nüks Sayısı	Rekürrens Oranı (100 Ay Başına)
34	29	228	X9	8	X50

Tablo 6. Primer ve Sekonder Olgulardaki Rekürrens Oranları

	Hasta Sayısı	Toplam Takip Süresi (Ay)	Hasta Başına Düşen Ortalama Takip Süresi (Ay)	Nüks Sayısı	Rekürrens Oranı (100 Ay Başına)
Primer Olgular	13	90	69	2	2.22
Sekonder Olgular	16	138	86	6	4.35
TOPLAM	29	228	79	8	3.50

Tablo 7. Multipl ve Tek Odaklı Olgularda Rekürrens Oranları

	Hasta Sayısı	Toplam Takip Süresi (Ay)	Hasta Başına Düşen Ortalama Takip Süresi (Ay)	Nüks Sayısı	Rekürrens Oranı (100 Ay Başına)
Multipl ve Geniş Hacimli Olgular	22	174	69	6	3.44
Tek Odaklı Olgular	7	54	8.6	2	3.70
TOPLAM	29	228	79	8	3.50

Tablo 8. Yan Etkiler

	Komplikasyon Sayısı
Sistit	28
Hematüri	13
Ateş	14
Artralji	2
Cilt Reaksiyonu	1
TOPLAM	58

Multipl odaklı yada geniş hacimli 22 olgudan takip esnasında 6'sında nüks oldu ve bunlarda 100 takip ayı başına düşen rekürrens oranı 3.44 idi. Tek odaklı 7 olgudan 2'sinde nüks oldu ve bunlarda da 100 takip ayı başına düşen rekürrens oranı 3.70 idi (Tablo 7.) Bu iki grup arasında da anlamlı bir fark yoktur ($P > 0.05$).

Uygulamalar sırasında 34 olgunun 28'inde sistit, 14'ünde ateş, 13'ünde hematüri görüldü (Tablo 8).

Olguların büyük bir kısmında bu belirti ve bulgular hiçbir tedavi gerekmeksizin kendiliğinden kayboldu. 2 olguda persistan sistit semptomları görüldü, nonspesifik besli yerlerinde yapılan idrar kültürlerinde üreme olmadı. 1 ay süre ile antitüberküloz tedavi verilen bu hastaların sistit semptomları tamamen kayboldu. Hiçbir olguda septik ateş olmadı. Ateş için gerekli olgularda antipiretik verildi. Hematüri ise genellikle terminal hematüri tarzındaydı ve hiçbir olguda transfüzyon gerektirmedi. Ayrıca yan etkilerin hiçbirisi tedavinin sonlandırılmasını gerektirmedi.

TARTIŞMA

Yapılan pekçok prospektif çalışmada intravezikal BCG uygulamasının, süperfisyal mesane kanserinin tedavisinde, rekürrensin önlenmesinde

ve ca insitu'nun kontrolünde güvenli ve efektif bir yöntem olduğu gösterilmiştir (1,5,7,17). Ayrıca intravezikal BCG ile tedavi edilen hastalarda, tümör oluşumunun beklenenden daha az görüldüğü bildirilmiştir (5,7,8).

intravezikal BCG tedavisinde etki mekanizması, büyük ölçüde aktif nonspesifik immün stimülasyonla olmakta ve tedavinin etkinliği için tümörün küçük ve sınırlı olması, BCG'nin tümörle ve ürotelyal mukoza ile direkt temas etmesi gerekir (2,6,7,9). Her ne kadar önceleri intradermal uygulamanın tedavide önemli rolü olduğuna inanılıyorsa da, daha sonra antitümör etkisinin olmadığı anlaşılmıştır (7,10,13). Bizde bu sebeple çalışmamızda intradermal BCG uygulamadık.

Çalışmamızda, profilaksi amacıyla uygulanan intrakaviter immün BCG ile tüm olgulardaki 100 ay başına düşen rekürrens oranı 3.50 bulunmuştur. Ortalama takip süresi ise 7.9 aydır. Yine profilaksi amacıyla yapılan bazı çalışmalarda 100 ay başına düşen rekürrens oranları 2.1-3.20 arasında değişmektedir. Bu çalışmalardaki ortalama takip süreleri ise 11-15 aydır (3,11). Her ne kadar bizim

çalışmamızdaki 100 ay başına düşen rekürrens oranı diğerlerine oranla çok az yüksek ise de, takip süremiz sınırlı olduğu için kesin bir sonuca varmak erken olur. Bu sebeple, yani standart takip süremiz olmadığı için, diğer kemoterapötik ajanlarla örneğin Thio-tepa ile yada sadece TUR'la karşılaştırma yönüne gidilmemiştir.

Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde ise; bizim olgularımızdaki yan etkiler diğer araştırmacıların bulguları ile uyum göstermektedir (12,13,18). Diğer kemoterapötik intravezikal ajanlarda, örneğin Thio-tepa'da myelosupresyon, Mitomycin-c'de kimyasal sistit ve difüz rash çoğu zaman problem çıkarmaktadır (14,15). Oysa intravezikal immün BCG uygulamasında yan etkilerin hiçbirisi hayatı tehdit edici olmamış ve tedaviyi kesmemizi gerektirmemiştir.

Kliniğimizde yüzeysel mesane tümörlerinde profilaksi ve tedavi amacıyla uyguladığımız immün BCG Pasteur suşu ile elde ettiğimiz erken sonuçlar, bu susun yüzeysel mesane kanseri profilaksisinde ve tedavisinde etkin olabileceğini düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

1. Althausen AF, Prout GR, Jr. and Daly JJ: Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol* 116: 575,1976.
2. Brosman SA: Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma *J Urol*. 128: 27-30, 1982.
3. De Kernion JB, Huang M, Lindner A, Smith RB: the management of superficial bladder tumors and Carcinoma insitu with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*, 133: 598-601,1985.
4. Herr HW: Carcinoma insitu of the bladder. *Sem. Urol*. 1: 15-19,1983.
5. Herr HW, Pinsky CM, Whitmore JR, Sogani PC: Long-term effect of intravesical bacillus Calmette-Guerin on flat carcinoma insitu of the bladder. *J Urol*. 135:265-267,1986.
6. Herr HW: Intravesical therapy:a critical review. *Urol Clin North Am* 14: 399-404,1987.
7. Herr HW, Badalament RA, Amato DA, Laudone VP: Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: A multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* 141: 22-29,1989.
8. Herr H and Badalament R: Multivariate analysis of prognostic variables in patients with superficial bladder tumors. *J Urol part 2*,135:183 A, abstract 319,1986.
9. Kaisary AV: Intravesical BCG therapy in the management of multiple superficial bladder carcinoma. *Brit J Urol* 59: 554-558,1987.
10. Kavoussi LR Torrence RJ, Gillen DP, Hudson MA: Results of 6 weekly intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations on the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 139: 935-940,1988.
11. Kelley DR, Ratliff TL, Catalona WJ, Shapiro A: Intravesical bacillus Calmette-Guerin viability on treatment results. *J Urol* 134: 48-53,1985.
12. Lamm DL, Stogdill Vd, Stogdill BJ and Crispen RG: Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol* 135: 272-274,1986.
13. Morales A, Eiding D and Bruce AW: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 116:180-183,1976.
14. Mori K, Lamm DL, Crawford ED: A trial of bacillus Calmette-Guerin versus adriamycin in superficial bladder cancer: a South-West Oncology Group Study. *Urol Int* 41: 254-258,1986.
15. Pansadora V and Paula de F: intravesical bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 138:299-301,1987.
16. Schellhammer PF, Ladaga LE and Fillion MB: Bacillus Calmette-Guerin for superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 135: 261-264, 1986.
17. Shapiro A, Ratliff TL, Dakley DM, Catalona WJ: Comparison of the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin with Thiotepa, Mitomycin C, Poly I: C/Poly-L-Lysine and Cis platinum in murine bladder cancer. *J Urol*, 131: 139-141,1984.
18. Soloway MS: Intravesical therapy for bladder cancer. *Urol Clin North Am*: 15: 661-669,1988.
19. Soloway MS: Evaluation and management of patients with superficial bladder cancer. *Urol. Clin. North Am* 14: 771-780,1987.