

YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE İNTRAVEZİKAL İMMUNBACİLLUS CALMETTE GUERİN TEDAVİSİ SONUÇLARININ SADECE TRANSÜRETRAL REZEKSİYON SONUÇLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

A COMPARATIVE ANALYSIS OF INTRAVESICAL IMMUNE BACILLUS CALMETTE GUERIN RESULTS WITH TRANSURETHRAL RESECTION-ONLY IN PATIENTS WITH SUPERFICIAL BLADDER CARCINOMA

ATAHAN, Ö., KAYIGİL, Ö., METİN, A.

ÖZET

Yüzeyel mesane tümürlü 49 hastanın 33'üne, haftada bir kez olmak üzere toplam 6 kez immün BCG intravezikal olarak verildi ve sonuçlar sadece transüretal rezeksiyon (TUR) yapılan 16 hastanın sonuçları ile karşılaştırıldı. Hasta ve tümör özellikleri birbirine benzeyen bu iki grupta ortalama takip süresi BCG grubunda 31.8 ay, diğer grupta 32.3 ay olup BCG grubundaki hastaların %36'sında, sadece TUR yapılan grupta ise %63'ünde nüks gözlemlendi. Rekürrens oranı sırasıyla 1.24 ve 3.08 olarak bulundu. BCG immunoprolaksisi yapılan hastaların %85'inde sistizm semptomları, %30'unda mikroskobik hematüri, %27'sinde ateş, halsizlik semptomları gözlemlendi.

Sonuç olarak yüzeyel mesane tümörlerinde immün BCG profilaksisinin sadece transüretal rezeksiyona göre daha etkin olduğu gösterildi.

SUMMARY

49 patients with superficial bladder carcinoma of whom 33 were treated with intravesical BCG administration after complete resection of tumor. The results were compared to the results transurethral resection only treatment with the same patient and tumor characteristics. The average follow-up was 31.8 months in BCG group and 32.3 months in TUR-only group. 36 percent of the patients in BCG group and 63 percent in the other developed recurrent tumor. Recurrence rates were 1.24 and 3.08 respectively. Side effects in BCG treatment group were drug-induced cystitis in 85 percent, hematuria in 30% and fever and malaise in 27 percent of the patients.

From these results we concluded that intravesical BCG immunoprophylaxis is more effective than that TUR-only treatment in superficial bladder carcinoma.

ANAHTAR KELİMELEER: Yüzeyel mesane karsinomu, BCG immunoprolaksisi, transüretal rezeksiyon.

KEY WORDS: Superficial bladder carcinoma, BCG immunoprophylaxis, transurethral resection.

GİRİŞ

Mesane kanserli hastaların yaklaşık %75-80'i tanı konulduğunda yüzeyleydir. Tümörün heterojenitesinden dolayı yüzeysel mesane kanserlerinin nasıl bir seyir izleyeceğini önceden belirlemek güçtür. Tümörün endoskopik rezeksiyonu sonrası hastaların çoğunda nüks gözlenir. Tümörlerin büyük bir kısmı 6 ila 12 ay içinde aynı evre ve grade de nükseder ama hastaların %10-15'inde sonuçta invaziv ve metastatik tümör gelişmektedir (1). İntravesikal tedavi nüks sıklığını azaltmakta ve tümör progresyonunu geciktirmede önemli bir yere sahiptir (2,3,4). İntravezikal BCG'nin diğer kemoterapötik ajanlara üstünlüğü gösterilmiştir (5).

Bu çalışmada yüzeysel mesane karsinomunda intravesikal Connaught BCG (Im mucyst, Pasteur-Merieux) profilaksisi sonuçları sadece TUR yapılan hastaların sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde Eylül 1988 ile Aralık 1994 tarihleri arasında yüzeysel mesane karsinomlu 33 hasta TUR+ intravesikal BCG, 16 hasta sadece TUR ile tedavi edildi.

Tedaviden önce hastalardan anamnez, fizik muayene, serum BUN, kreatinin, SGOT, SGPT değerleri, Hb, Htc, lökosit, trombosit sayımı, tam idrar, idrar kültürü, PA Akciğer filmi, intravenöz pyelografi tetkikleri yapıldı.

Sistoskopi mesaneye girildiğinde ilk idrar örneği alındı. Daha sonra 50 cc serum fizyolojikle doldurulmuş steril enjektör ile mesane irrigasyonu yapılarak örnekler sitolojik inceleme için patolojiye gönderildi. Gözlenebilen bütün tümörler endoskopik olarak rezeke edildi, alttaki kas tabakasından derin biyopsi ve muhtemel displazi veya karsinoma in situ'yu belirlemek amacıyla mesane mukozası dört kadrandan ve prostatik üreteradan random usulü punch biyopsi alındı.

İdrar kültüründe üreme olan hastalara uygun antibiyotik verildi. Üriner enfeksiyon, gros hematüri ve mesane irritasyon semptomları olmayan ve BCG grubunu oluşturan 33 hastaya yaklaşık 2-4 hafta sonra 81 mg Connaught BCG (Im mucyst) 50 ml serum fizyolojik ile karıştırılarak üretral kateter aracılığıyla mesaneye verildi. Kateter çekildikten sonra hastanın idrarını yaklaşık iki saat tutması söylenerek değişik pozisyonlarda

yatması önerildi. Bu işlem haftada bir kez olmak üzere toplam 6 hafta boyunca tekrarlandı. Hastalar ilk yıl 3 ayda bir, 2. yıl 6 ayda bir, sonraları yılda bir periyodik kontrollere çağrılarak rutin izlemden geçirildi.

Her iki gruptaki hastalar ortalama yaş, sigara içme alışkanlığı, tümör evre ve grade'i, tümörün tek veya birden çok olmasına göre birbirleriyle karşılaştırıldı. Rekürrens oranı bir hasta grubu için toplam rekürrens sayısının 100 ile çarpılıp ay olarak toplam izlem süresine bölünmesiyle elde edildi.

İstatistiksel analiz için ki-kare, student's t testleri kullanıldı.

BULGULAR

BCG ve sadece TUR grubunu oluşturan hastaların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Her iki gruptaki hastalar yaş ortalaması, sigara içme alışkanlığı, tümör evre ve grade'i, tümörün tek veya birden çok olmasına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Tüm olgularda nüks şansını artıran faktörlerden en az bir tanesi mevcuttu.

BCG ve sadece TUR grubunun karşılaştırılmalı sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. BCG grubunda ortalama yaş 56.9±10.7, sigara içme alışkanlığı %48, total takip süresi 1048 ay, ortalama takip süresi 31.8 ay (en az 12, en çok 67 ay), nüks eden hasta sayısı 12 (%36), tümör rekürrensi için

Tablo 1: BCG ve TUR grubunda bulunan hasta ve tümörlerin özellikleri*.

	BCG grubu	TUR grubu
Hasta sayısı	33	16
Cinsiyet (Erkek/kadın)	33/0	16/0
Ortalama yaş±2 SD	56.9±10.7	58.8±10.9
Sigara içme alışkanlığı (%)	48	50
Primer tümör	22	12
Rekürrent tümör	11	4
Tek tümör	21	10
Birden çok tümör	12	6
Evre Ta	23	11
Evre T1	10	5
Grade 1	17	8
Grade 2	14	7
Grade 3	2	1

* p>0.05

Tablo 2: Yüzeysel mesane karsinomlu hasta gruplarının karşılaştırılması.

	BCG grubu	TUR grubu	p değeri
Hasta sayısı	33	16	
Toplam takip süresi (ay)	1048	516	
Ortalama takip süresi (ay)	31.8	32.3	
Rekürrensli hasta sayısı (%)	36	63	<0.05
Tümör rekürrensi için ortalama geçen süre (ay)	16.05	9.15	<0.05
Rekürrens oranı	1.24	3.08	<0.005
Kas invazyonu ve progresyon gösteren hasta sayısı (%)	3	6	>0.05

geçen ortalama süre 16.05 ay, 100 hasta sayısına düşen rükrrens oranı 1.24, kasa invazyon gösteren hasta sayısı 1 (%3) olarak bulunmuştur.

Sadece TUR yapılan kontrol grubunda ise ortalama yaş 58.8±10.9, sigara içme alışkanlığı %50, total takip süresi 516 ay, ortalama takip süresi 32.3 ay (en az 14, en çok 68 ay), nüks eden hasta sayısı 10 (%63), tümör rekürrensi için geçen ortalama süre 9.15 ay, 100 hasta sayısına düşen rekürrens hızı 3.08, kasa invazyon gösteren hasta sayısı 2 (%6) olarak bulunmuştur.

BCG uygulanan grupta hastaların 28 (%85)'inde sistizm semptomları, 10 (%30)'unda mikroskopik hematüri, 9 (%27)'unda ateş, halsizlik semptomları gözlenmiştir (Tablo 3). Semptomatik tedaviye rağmen 24 saatte ateşi düşmeyen 2 (%6) olgunun birine INH 300 mg/gün, diğerine INH + Rifampisin 600 mg/gün başlandı. Artralji, prostatit, orşit, hepatit ve lökopeni gibi komplikasyonlar gözlenmedi.

BCG grubu ile sadece TUR grubunun sonuçları karşılaştırıldığında BCG grubunda nükslü hasta sayısının daha az (%36'ya %63), tümör rekürrensi için geçen sürenin daha fazla (16.05'e 9.15 ay) ve rükrrens oranının daha düşük olduğu (1.24'e 3.08) ve aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

BCG grubunda nüks eden ve progresyon gösteren hastaların 8'ine maintenance BCG tedavisi, 3'üne TUR, 1'ine radikal sistektomi + ileal loop üriner diversiyon yapılmıştır. Sadece TUR grubunda ise 6'sına intravesikal BCG, 2'sine TUR,

Tablo 3: BCG uygulanan grupta gözlenen komplikasyonlar.

Komplikasyon	Hasta sayısı	Oran (%)
Sistizm semptomları	28	85
Hematüri	10	30
Ateş, halsizlik	9	27

1'ine radikal sistektomi + ileal loop ürinerdiversiyon, 1'ine radyoterapi + kemoterapi uygulanmıştır.

TARTIŞMA

Yüzeysel mesane tümörlerinin tedavisinde ilk adım gözlenebilen bütün tümörlerin endoskopik rezeksiyonudur. Daha sonra çevre üreteriyumda premalign veya malign anormallikler araştırılmalı, invazyonun büyüklüğü ve derinliği belirlenmeli ve son olarak da ek bir tedavi gerekip gerekmediğine karar verilmelidir (6). Yüzeysel mesane tümörlerinin rekürrens ve progresyonlarını önlemek için profilaktik veya terapötik amaçla intrakaviter tedaviler verilmektedir (2,5,7). İlk kez 1976'da Morales ve ark. (8)'nin haftada bir kez intradermal ve intravesikal BCG uygulamasıyla 9 hastanın 8'inde bir yıl süreyle rekürrenslerin önlenildiğini bildirmesinden sonra, BCG günümüzde en sık kullanılan ajan haline gelmiştir. Bugün bir çok çalışmada BCG'nin intrakaviter kemoterapötiklerden daha üstün olduğu ortaya konulmuştur (3,9,10). Bununla birlikte BCG'nin diğer kemoterapötiklere göre çok daha şiddetli yan etkiye sahip olması dezavantaj olarak gözükmektedir. Bu yüzden yüzeysel tümöre ve düşük riske sahip olgulara adjuvant tedavi verilmemesi, orta riskli olgulara aşırı toksisitesi olmayan bir kemoterapötik ajan verilmesi, yüksek riskli hastalara ise BCG verilmesi önerilmektedir (5). Kısa süreli intravesikal BCG uygulaması uzun süreli tedaviyle kıyaslandığında, nüksün önlenmesinde fark göstermediği ve komplikasyonların az olduğu bildirilmiştir (11).

Yapılan birçok çalışmada (12, 13) intravesikal tedavinin sadece TUR tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda nüks eden hasta sayısı sadece TUR'la tedavi edilen grupta BCG grubuna göre iki kat daha fazla olduğu gözlen-

miştir. Kamat ve ark. (13) Danish 1331 suşu ile yaptığı bir çalışmada nüks eden hasta oranını BCG grubunda %48 TUR grubunda %84.4 olarak bildirmiştir.

Lamm (14) rekürrens oranının %48'den %19'a, Herr ve ark. (15) ise yüksek risk grubunda 2.4'den 0.7'ye düştüğünü bildirmişlerdir. Nüks için ortalama geçen sürenin kontrol grubuna göre BCG grubunda daha fazla olduğu gösterilmiştir (16). Çalışmamızda da nüks için geçen ortalama süre BCG grubunda 16.05 ay iken TUR grubunda daha kısa olup 9.15 ay olarak bulunmuştur.

Yüzeysel mesane kanserlerinin tedavi amaçlarından birisi de tümörün kas invazyon oranını azaltabilmektir. BCG'nin tümör progresyonunu ve sistektomi insidansını azalttığı ayrıca sistektomi zamanını uzattığı bilinmektedir (15,17). Bizim çalışmamızda sayımız yeterli olmasa da kas invazyonu TUR grubunda daha fazla gözlenmiştir.

BCG'nin geniş kullanımına bağlı olarak birçok komplikasyon bildirilmiştir. Hastaların çoğu tedaviyi iyi tolere edebilmekte, semptomlar tıbbi tedavi ile çözülebilmektedir. En sık gözlenen yan etkileri sık idrara çıkma, dizüri, hematüri ile karakterize mesane irritasyonu ve sistitis, ateş, halsizlik gibi semptomlardır ve %5-90 arasında bildirilmiştir (11-18). Olgularımızın %85'inde sistizem semptomları %30'unda hematüri, %27'sinde ateş ve halsizlik gözlenmiştir. Mesane irritasyon bulguları Fenazopiridin ile iki üç gün içerisinde kaybolmuştur. Semptomatik tedaviye rağmen 24 saatte ateşi düşmeyen 2 (%6) olgunun birine INH 300 mg/gün, diğerine INH + Rifampisin 600 mg/gün başlanmıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak bulgularımız yüzeysel mesane kansinomlarında intravesikal Connaught BCG immunoprofilaksisinin sadece TUR yapılan hastalara göre daha etkili olduğunu, BCG'nin yan etkilerinin tolere edilebilir ve tıbbi tedaviyle çözülebileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) **Heney, N.M.:** Natural history of superficial bladder cancer prognostic features and long term disease course. *Urol. Clin. N. Amer.* 19: 429, 1992.
- 2) **Richie, J.P.:** Intravesical chemotherapy treatment: Selection, techniques and results. *Urol. Clin. N. Amer.* 19: 521, 1992.
- 3) **Özen, H.:** Advances in bladder cancer *Curr. Opin. Oncol.* 5: 574, 1993.
- 4) **Bedük, Y., Yaman, L.S., Baltacı, S., Müftüoğlu, Y.Z., Yurdakul, T., Göğüş, O.:** Selection of patients for intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Int. Urol. Nephrol.* 26: 523, 1994.
- 5) **Witjes, J.A., Mulders, P.f., Debruyne, F.M.:** Intravesical therapy in superficial bladder cancer *Urology* 43: 2, 1994.
- 6) **Soloway, M.S.:** Managing superficial bladder cancer: an overview. *Urology* 40: 5, 1992.
- 7) **Brosman, S.A.:** Bacillus Calmette - Guerin immunotherapy. Techniques and results. *Urol. Clin. N.Amer.* 19: 557, 1992.
- 8) **Morales, A., Eidinger, D. and Bruce, A.W.:** Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumor. *J.Urol.* 116: 180, 1976.
- 9) **Lamm, D.L., Blumenstein, B.A., Crawford, E.D., Montie, J.E., Scardino, P., Grossmann, H.B. et al.:** A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder. *New Eng. J. Med.* 325: 1205, 1991.
- 10) **Lamm, D.L., Griffith, J.G.:** Does it effect the natural history of superficial bladder cancer? *Semin Urol.* 10: 39, 1992.
- 11) **Özcan, F., Tellaloğlu, S., Ander, H., Tunç, M., Kadioğlu, A., Esen, T.:** Yüzeysel mesane tümörlerinde uzun ve kısa doz intravezikal BCG uygulamalarının karşılaştırılması. *Türk Üroloji Dergisi* 19: 86, 1993.
- 12) **Melekos, M.D., Chionis, H., Paantazakos, A., Fokaefs, E., Paranychianakis and Dauaher H.:** Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: Results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. *J. Urol.* 149, 744, 1993.
- 13) **Kamat, M.R., Kulkarni, J.W., Tongaonkar, H.B. and Dalal, A.V.:** Intravesical Bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer: experience with Danis 1331 strain. *J. Urol.* 152: 1424, 1994.

- 14) **Lamm, D.L.:** Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer *J.Urol.* 134: 40, 1985.
- 15) **Herr, H.W., Laudone, V.P., Badalament, R.A., Oettgen, R.A., Sogani, H.F. et al.:** Bacillus Calmette-Guerin therapy alters the progression of superficial bladder cancer *J. Clin. oncol.* 6: 1450, 1988.
- 16) **Lamm, D.L.:** Prophylaxis for recurrent transitional cell carcinoma. *Urology*, suppl, 37: 21, 1991.
- 17) **Lamm, D.L., Griffith, G., Pettit, L.L. and Nseyo, U.O.:** Current perspectives on diagnosis and treatment of superficial bladder cancer. *Urology.* 39: 301, 1992.
- 18) **Lamm, D.L.:** Complications of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy *Urol. Clin. N. Amer.* 19: 565, 1992.