



TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ

Cilt: 15, Sayı: 4, 657-660

MESANE TÜMÖRLERİNİN İMMÜN-BCG İLE NONSPEŞİFİK TEDAVİSİNİN 5 YILLIK TAKİBİ

5 YEAR FOLLOW-UP OF BLADDER TUMOURS TREATED WITH IMMUN-BCG

ŞAFAK, M., GÖĞÜŞ, O., BEDÜK, Y., MÜFTÜOĞLU, Y.Z.

GİRİŞ

Kanser, immün-eksikliğine bağlı bir bozukluk olarak kabul edildiğinde başlangıçta tümörün meydana gelmesine imkan veren immün defektin tamiri metoduna immünoterapi denilebilir. İmmün surveillance (gözetme) teorisine dayandırılan son bulguların geçerliliği henüz kesinlik kazanmış değildir. Buna mukabil hayvanlar ve kliniklerde hastalar üzerinde değişik metodlarla yapılan immünoterapi uygulamalarının ümit verici bir yaklaşım olduğu anlaşılmıştır.

İmmünoterapi tümör hücrelerini tespit ve spesifik ve nonspesifik olarak yok etmeyi amaçlar. Esas değeri tümör hücresi tesbitindeki yüksek duyarlılığıdır. Fakat immü-1 ml. hacmindeki bir lezyonda takriben 10^9 miktarında tümör hücresi bulunur. Vücutta sadece 15×10^9 miktarında lenfosit olduğu düşünülduğünde ve bunların sadece olarak fazla % 1'nin spesifik olarak bir antijene karşı bağlanabilmesiyle tümörün sayısal olarak sahip olduğu avantaj ortadadır.

Tümör immünolojisinde özetlendiği takdirde 6 ana öge vardır.

1- Tümör hücreleri doku ve organa spesifik antijenler içerirler.

2- Tümöral antijenler tümörlü dokuda; a- T-sitotoksik lenfositlerin hazırlandığı immünosellüler, b- Lenfositlerine bağlı immüno globulinlerin yol açtığı humoral olmak üzere iki spesifik immünolojik yanıt başlatırlar.

3- İmmünolojik yanıt ayrıca B-lenfosit subpopulasyonuna bağlı humoral faktörlerini de içerir. T-lenfositlerin aksiyonunu bloke ederek veya inhibe ederek tümöral büyüymeyi kolaylaştırırlar.

4- Olgunun tümöre karşı direnci karşılıklı immünolojik yanıtlara yani sellüler aksiyon ile gelişme arasındaki dengeye bağlıdır.

5- Malign durumlarda sıklıkla immünodpresyon vardır.

6- İmmünolojik reaksiyonun yoğunluğu genellikle tümörün evresi ile korrelasyon göstermiştir.

Şimdilerde aktif immünoterapi 4 değişik yöntemle uygulanmaktadır.

1- Nonspesifik İmmün Tedavi: BCG, Corynebacterium parvum, bordotella pertussis, mycobacterium cheiloni, tüberkülin (PPD) ve DNCB gibi ajanlarla yapılan tedavi

2- Spesifik İmmün Tedavi: Radyasyon işlerinden geçirilmiş tümör hücrelerinin antijenleri ile sağlanan tedavi, prostat kanserinde cryoterapi, mesane tümörlerinde intravezikal hidrostatik basınç yöntemi ile tümör hücrelerindeki antijenitenin saptırılması esasına dayanan tedavi.

3- Lokal İmmün Tedavi: Tümör dokusu içerisine direkt olarak BCG aşısının enjeksiyonu ile yapılan tedavi.

4- Adoptive veya Transfer İmönizasyon: İmmün RNA ile veya hassaslaştırılmış lenfosit transferi yapılarak uygulanan tedavi şekilleridir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında 1976 yılında başlamıştır. Yüzeysel mesane tümörlü 50 olguya ameliyattan 2 ay sonra immün BCG skrafikasyon yöntemi ile sırt derisine (1 cm²'lik 25 kare şeklinde) haftada bir defa, toplam 6 hafta süreli immün tedavi yapıldı. Aynı şekilde ikinci grup 50 yüzeysel mesane tümörlü olguya ise ameliyattan 15 gün sonra, önce bir hafta süre ile gün aşırı olmak üzere 30 mg thio-tepa 60 ml. serum fizyolojikle sulandırılarak mesane instillasyonu yapılmıştır. İkinci hafta 45 mg thio-tepa 3 günde 60 ml. serum fizyolojikle sulandırılarak 4 günde bir instile edilmiştir. Bilahare aynı tedavi 3 ayda, 6 ayda ve 12 ayda tekrarlanmıştır. Her iki gruba dahil hastalardan radyoterapi uygulanmasına karar verilenler araştırma dışında bırakılmıştır. Ayrıca her iki grup hastaya da tedavi öncesi immünopotenlerinde değişiklik tayini amacıyla gecikmiş tipte aşırı duyarlılık testi olarak PPD ve DNCB uygulanmış fakat bu hastaların sonuçlarının normal popülasyondan farklılık göstermemesi üzerine tedavi sonrası tekrarlanılmasına gerek duyulmamıştır.

İlk iki yıl sonunda immun-BCG tedavisi uygulanan hastaların ancak 33 tanesi thio-tepa grubunda ise 27 tanesi tüm kontrollara gelmişlerdir.

Tüm hastalara nüks mevcudiyeti kararı endoskopik bulgu kriterlerine göre verilmiştir. İdrarın sitolojik tetkikinde yanlış negatif sonuç çokluğu nedeniyle araştırmamızda bu sonuçlar kesin kriterler arasında değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Olguların hepsi de Marshall ve Jevet'in sınıflandırmasına göre O ve A; Uluslararası Kanser Derneğinin sınıflandırmasına göre ise T_{Is} ve T_I stage ine dahildiler.

Hastalar iki gruba ayrıldılar. Birinci gruptaki hastaların hepsine transvezikal veya transuretral mesane tümörü rezeksiyonunu takiben immün-BCG 75 mg. Skarifikasyon yöntemi ile immünoterapi yapılırken ikinci gruptaki hastalara ise transuretral veya transvezikal tümör rezeksiyonunu takiben intrakaviter thio-tepa yukarda bahsedildiği şekilde uygulanmıştır.

İlk grubda, yani immünoterapi grubundaki hastaların 9'u kadın 24'i erkek yaşları 47-65 arasında (ortalama yaş 59) değişirken, ikinci gruptaki hastaların ise en genci 44 ve en yaşlısı 71 di. Müracaat tarihindeki ortalama yaşları ise 61 bulunmuştur.

Olgulardan hiçbirinde daha önce geçirilmiş bir kanser tedavisi veya metastaz bulgusu bulunmuyordu.

İlk iki yılda birinci gruba dahil 33 olgudan hiçbirinde nükse rastlanılmazken ikinci gruba dahil 27 olgudan yani thio-tepa uygulaması yapılan hastalardan 3'ünde 9. aydaki kontrolde, 1'inde 12. aydaki kontrolde, 4'ünde ise 2. aydaki kontrolde nükse rastlanılmıştır.

Birinci gruptaki olguların sadece ikisinde immünoterapinin bitiminden sonraki 52. ayda ve bir hastada da 54. ayda nükse rastlanılmıştır.

	Grup I	Grup II
Nüks Sayısı	% 0	8 (% 29.6)
Tümörden Serbest Devre	24	21.4 ay

Her iki gruptaki nüks sayısı ve tümörden serbest devre.

Son zamanlarda BCG tedavisinin 2 yıl süreyle aylık instillasyonlarla yapılması önerilmekte ve Brosman bunun çok çarpıcı sonuçlarını 49 hastada 2 yıl zarfında hiç nüks olmamasıyla yayınlamaktadır. En etkili BCG straininin Lyofilize Tice strain BCG olduğunu, Bartlett hepatomalı sıçanlarda göstermiştir. Ayrıca Kreider ve yardımcıları radyasyon, ısı ve isoniazid tedavisi ile inaktive edildiğinde BCG'nin faydalarının etkilenmediği sonucuna varmışlardır. Tedavinin etkinlik süresi henüz bilinmemektedir.

ÖZET

Bu randomize, prospektif çalışmada tümör nüksünü azaltmak amacıyla 50 mesane tümürlü hastada cerrahi tedavi yanında skarifikasyon yöntemi ile immün-BCG te-

davisi uygulanmıştır. Bunun yanında yüzeysel mesane tümürlü 20 hastaya yine cerrahi tedavi yanında intrakaviter thio-tepa uygulanmış ve sonuçları karşılaştırılmıştır.

Sonuç olarak yüzeysel mesane tümörlerinde immünoterapinin nüksten serbest devrenin uzamasında bariz önemi olduğu kanısına varılırken, ileri evredeki mesane tümörlerinde bu etkinin klinik öneme sahip olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca immün-potensi değerlendirmek amacıyla tedavi öncesi ve sonrası yapılan PPD ve DNCB cilt testlerinin sonuçlarının ise yüzeysel mesane tümörlerinde verdiği sonucun normal popülasyondan farklı olmadığı kanısına varılmıştır.

SUMMARY

In this randomized, prospective study, 50 cases of bladder tumors are treated with immune BCG by scarification method after the surgical treatment, in an attempt to reduce the tendency of tumor recurrence. On the other hand, 20 cases of superficial bladder tumors were given intracavitary thio-tepa again after the surgical therapy, and the results were compared.

As a result, it is observed that immunotherapy had a certain benefit in superficial tumors in prolonging recurrence-free periods, whereas no clinical improvement was obtained on higher stages. Moreover, it's observed that the outcomes of PPD and DNCB skin tests which have been performed prior and after the treatment of the superficial bladder tumors in order to assess the immunopotence. Had no difference from that of normal population.

REFERENCES

- 1- Jones, H.C. and Swinney, J. Thiotepa in the treatment of tumors of the bladder. *Lancet*, 2: 615, 1961.
- 2- Veenema, R.J. Dean, A.L., Jr., Uson, A.C., Roberts, M. and Longo, F: Thiotepa bladder tumors. *J. Urol.*, 101: 711, 1969.
- 3- Bracken, R.B., Johnson, D.E., Von Eschbach, A.C., Swanson, D.A., De Fruhi D. and Crooke, S: Role of intravesical mitomycin Clin management of superficial bladder tumors. *Urology*, 16: 11, 1980.
- 4- Uyama, T., Moriwaki, S, Nakamura, S, and Kanawa, S: Intravesical instillation of adriamycin combined with low-dose irradiation for superficial bladder cancer. *Urology*. 15: 584, 1980.,
- 5- Morales, A., Eiding, D. and Bruce, A.W.: Intracavitary bacillus Calmette Guerin in the treatment of superficial bladder tumor. *J. Urol.*, 116: 180, 1976.
- 6- Mayo, M.E.: Single dose intravesical thiotepa as an adjuvant to cystodiatermy in the treatment of transitional cell bladder carcinom. *British Journal of Urology* Vol. 48 No. 1 p. 55, 1976.
- 7- Byar, D., Blackard, C.: Comparison of placebo, pyridoxine and topical thio-tepa in preventing recurrence of stage I bladder cancer. *Urology* 10: 556, 1977.