



TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ

Cilt: 15, Sayı: 4, 671-676

MESANE TÜMÖRLERİNDE İNTRAKAVİTER BCG TEDAVİSİNDE İLK GÖZLEMLER

INITIAL EXPERIENCE WITH BCG THERAPY OF SUPERFICIAL BLADDER TUMORS

GÖĞÜŞ, O., BEDÜK, Y., YURDAKUL, T., ŞAHİN, H.

GİRİŞ

1976'da Morales (8) ve arkadaşlarının başlattığı intrakaviter BCG tedavisi yüzeysel mesane tümörlerinde en geçerli tedavilerden biri haline gelmiştir. Gerek rezeksiyonu takip eden tümör profilaksisinde, gerek rezidüel tümör eliminasyonunda ve gerekse veya thio-tepa, doxorubicin gibi diğer intrakaviter terapilere üstünlüğü çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (1, 2, 3, 4, 5, 6). Aynı zamanda uygulama kolaylığı olan bu tedavinin bazı erken komplikasyonlarından da söz edilmektedir (5).

MATERYAL VE METHOD

Ocak 1987'de başlattığımız bu çalışmada yüzeysel mesane tümörü (T_a , T_1 olan toplam 15 hastaya intrakaviter BCG (Bacillus Calmette Guerin) uygulandı. Hastaların en genci 46 en yaşlısı 70 yaşında olup, yaş ortalaması 56.3 idi. Çalışmada 2 kadın hastaya karşılık 13 erkek hasta vardı. Hastaların 6'sı ilk müracaat eden ve daha önce bir müdahale geçirmeyen hastalardı. 9'u ise daha önceden bir cerrahi müdahale geçirmişti. Bunların da 2'si ilave olarak intrakaviter thio-tepa tedavisi almışlardı (Tablo 1). Hastalara evre tayini için İVP, akciğer grafisi, kan biyokimyası, sistoskopi, ultrasonografi ve gerektiğinde radyonüklid incelemeler ve CT yapıldı. Neticede adele invazyonu olmayan yüzeysel ve papiller tümörler çalışma için aday kabul edildiler. 8 hastada

İNTRAKAVİTER BCG TEDAVİSİ
UYGULAMA ŞEMASI

Toplam 6 hafta
Haftada bir kez 120 mg immün BCG
(Pastör suşu)
50 cc. Serum fizyolojik içerisinde mesaneye
direkt instilasyon şeklinde.

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen yüzeysel mesane tümörlü hastalar

	<u>Hasta Sayısı</u>
—Primer	6
—Sekonder	
Cerrahi müdahale uygulanmış	7
Cerrahi müdahale + İntrakaviter kemoterapi uygulanmış	2
Toplam	15

Tablo II: Hastaların Özellikleri

	<u>Hasta Sayısı</u>	
Seks	Erkek	12
	Kadın	3
Tümör sayısı	Tek odakta	8
	Birden çok odakta	7
Uygulanma amacı	Profilaksi	13
	Rezidüel tümör	2
	Ca insitu	—

tümör bir odakta, 7 hastada ise birden çok odakta bulunmaktaydı. Hastaların tümüne önce TUR uygulandı. Tümörleri tam rezeke edilen 13 hasta ile küçük rezidiv tümörleri kalan 2 hasta BCG programına alındı (Tablo 2). Bu hastalar 1 ay sonra kontrole çağrıldılar. Üriner enfeksiyonu olmayanlar hemen, olanlar ise tedavi edildikten sonra uygulamaya tabi tutuldular. Bunun için 120 mg. Pasteur suşu immün BCG 50cc serum fizyolojikle sulandırılarak bir kateter yardımıyla iki saat mesane içinde tutuldu. Daha sonra hastaya idrar yapması söylendi.

Tablo III: Tedavi sonrası gelişen komplikasyonlar

Komplikasyon	Hasta Sayısı
Sistit	13
Ateş	4
Hematüri	8
Artrit-Artalji	1
Pnömoni	—
Hepatit	—
Sitopeni	—
Deri döküntüsü	—
Granülamötöz prostatit	—
Orşi-epididimit	—
Üreteral obstrüksiyon	—
Mesane kontraktürü	—

Bu tedavi 6 hafta aynı şekilde devam etti. Her dozdan sonra 3 gün 600 mg olmak kaydıyla rifampisin verildi ve bol sıvı almaları öğütüldü. Her uygulama sonrası olan irritatif bulgular kaydedildi. Hastalara tedavi öncesi ve sonrası PPD yapıldı ve bu değerler karşılaştırıldı. Hastalar tedavi bitiminden 1 ay sonra, daha sonra ise 3'er aylık aralarla kontrol sistoskopisi için çağırıldı.

SONUÇLAR

Tedavi öncesi PPD'si negatif olan 5 hastanın bu değerleri pozitifleşti. Pozitif olan 8 hastada da tedavi sonrası genel bir endurasyon artışı gözlemlendi.

Hastalarda uygulama sırasında hiçbir irritatif semptom gelişmedi. Ancak uygulamayı takip eden ilk günlerde bazı erken komplikasyonlar oldu. Bunlar 13 hastada sistit tablosu, 8 hastada mikroskopik ve makroskopik hematüri, 4 hastada ateş idi. Ayrıca bir hastada da 3. uygulamadan sonra ayak bileğinde artralji gelişti. Sistit gelişen hastalarda bu tablo aşağı yukarı her uygulamadan sonra oldu ve 1-2 gün sürdü. Genellikle rifampisin bu semptomları kontrol etti. Ayrıca hiç bir nonspesifik tedaviye gerek kalmadı. Hematüri olan hastalarda bu bulgu genellikle 1 veya 2 uygulama sonrası görüldü ve tamamında devam etmedi. Aynı şekilde ateş semptomu da bir veya iki defaya mahsus kaldı. En fazla 39.1 dereceye çıkan ateş herhangi bir tedavi gerektirmeden 1-2 gün içerisinde düzeldi. Artraljisi olan hastanın bu semptomu kısa süreli antiinflamatuvar tedaviyle düzeldi.

Şu ana kadar sadece 5 hasta kontrol sistoskopilerine geldi. Bunlardan 3'ü ilk iki kontrole, 2'si ise ilk bir aylık kontrollerine geldiler. Bu hastaların hiç birisinde henüz tümör rekürrensi gözlenmedi.

TARTIŞMA

Mesanede yüzeysel tümör görüldüğü zaman ürologun ilk yaklaşımı bunları trans-üretal olarak rezeké etmek şeklinde olmaktadır. Ancak rezeksiyon tam olsa bile hekim daha ilerideki rekürrensleri düşünerek beraberinde bir tedavi daha yapma eğilimini ve ihtiyacını her zaman hisseder. Nitekim bugüne kadar TUR sonrası çeşitli intrakaviter kemoterapötikler denenmiş ve son yıllarda bunların en etkilisinin BCG olduğu ve TUR sonrası BCG uygulanmasının sadece TUR uygulamasına belirgin üstünlüğü kanıtlanmıştır (1, 4, 9). İlaç sadece profilaksi için değil, aynı zamanda rezidiv tümörlerin eliminasyonu ve karsinoma insitu için de kullanılmakta ve bunlarla da ilgili başarılı sonuçlardan söz edilmektedir (2, 4, 9).

Bir kemoterapötik ajan seçilirken yararlılığın yanında kullanılma kolaylığı ve ucuzluğu da önemlidir. İlacın anestezi veya hospitalizasyon gerektirmemesi, uygulama sırasında hastaya rahatsız edici bir irritatif semptom geliştirmemesi, ciddi komplikasyonlarının az olması ve diğer kemoterapötiklere göre çok ucuz olması diğer avantajlı yönleridir. Bilindiği gibi thio-tepa'nın miyelosupresyon yapımı gibi ciddi bir komplikasyonu vardır. Diğer taraftan mitomycin-C'nin ise uygulama sırasında irritasyon yapması, ileriki dönemlerde de mesanede kontraktür ve fibrozis yapma olasılığı ve % 10 vakada cilt reaksiyonu ve pigmentasyon yapması emniyetlilik özelliklerine şüphe düşürmektedir (9, 10). BCG'nin erken komplikasyonları bunlardan daha fazla olmakla beraber ciddi tedavi gerektirmez ve kalıcı komplikasyonlar değildir.

Lamm (5) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BCG tedavisi uygulanan 1278 hasta taranmış ve % 91 oranında geçici sistit saptamışlardır. Bunun yanında % 3.9 hastada ateş ve % 1.3 vakada granülomatöz prostatit görülmüş olup, hepatit, artrit, deri döküntüsü, hematüri, epididimo-orşit, mesane kontraktürü ve sitopeni gibi diğer komplikasyonları % 1'in çok altında tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda komplikasyonlar genel rakamlarla uyumlu olmakla beraber hematüri alışılmışın dışında fazla görülmüştür. Bunu da katater irritasyonuna bağlamak mümkündür. Ancak komplikasyonlarımızın hepsi basit tedbirlerle ve kısa sürede geçmişlerdir.

İmmün tedavi için kullanılan çeşitli BCG suşları vardır. Bunlar Pasteur, Glaxo ve Tice gibi suşlardır. Ancak yapılan çalışmalar Pasteur suşlarının bu amaçla daha etkin olduğunu ortaya koymaktadır (3). Biz de bu nedenle Pasteur suşunu tercih ettik. Kullanılan suş ne olursa olsun etki mekanizması aynıdır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki BCG etkisini şu 3 yoldan biriyle veya tümüyle gösterir: 1) BGG'nin ani bir enflamatuar cevabıyla efektör hücreler ve makrofajlara, T-hücresi katkısı olmadan aktive olurlar. 2) Tüberkülin tip bir cevapla, BCG'yi sindirmiş olan makrofajlar, BCG ile sensitize olmuş T-hücrelerini stimüle edip lenfokinleri salgulamalarını sağlarlar. 3) Tümör-spesifik immünite başlatılarak, BCG ile stimüle olmuş çoğalcı T hücreleri BCG ve tümör hücresi debrislerini sindirmiş olup makrofajlarla etkilemeye girerler. (7)

Sonuç olarak; henüz hastalar yeterli süre kontrollere gelemedikleri için ilacın tedavideki katkısı konusunda bir yorum yapamıyoruz. Diğer taraftan yine aynı nedenden dolayı PPD pozitifleşmesinin prognostik önemini de belirleyemiyoruz. Ancak bu aşamada söyleyebileceğimiz şeyler, BCG'nin mesane tümörlerinde ucuz ve emniyetli bir ilaç olduğu ve ciddi olmayan komplikasyonlarının: Hidrasyon, kateterizasyonda antisepsiye dikkat edilmesi ve her uygulama sonrası 3 gün antitüberkülo bir ilacın verilmesi gibi basit tedbirlerle giderilebileceği şeklindedir.

ÖZET

İntravezikal BCG (Bacillus Calmette-Guerin) tedavisi son zamanlarda süperfisiyel mesane tümörlerinin en efektif adjuvan tedavilerinden biri olarak görülmektedir. Hatta yapılan kontrollü çalışmalar bu tedavinin intrakaviter thio-tepa ve mitomycin-C den çok daha etkin olduğunu vurgulamıştır. Ancak yine çalışmalar bu yöntemin intrakaviter tedavilere göre daha fazla komplikasyonlara eğilimli olduğu düşüncesini belirtmektedirler. Kliniğimizde yüzeysel mesane tümörlerinde son zamanlarda TUR sonrası bu tedavi uygulanmaya başlanmıştır. Uygulama 6 hafta süre ile ve her defasında 120 mg immün-BCG kullanılmak sureti ile planlanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerin değerlendirildiği bu çalışmada, uygulamanın özellikle irritatif semptomları üzerinde durulmuş ve bunlar için alınacak önlemler tartışılmıştır.

SUMMARY

Intravesical BCG (Bacillus Calmette-Guerin) therapy presently seems to be most effective adjuvant therapy for superficial bladder tumors. In fact, controlled studies comparing BCG with thiotepa and mitomycin-C have demonstrated a marked advantage for patients and mitomycin-C have demonstrated a marked advantage for patients treated with BCG. However, some studies indicate that, this method has a more tendency to some complications according to the other intracaviter treatment modalities. We recently began to treat superficial bladder tumors with BCG after TUR-biopsy of the tumor. A treatment regimen of 120 mg Pasteur strain Bacillus Calmett-Guerin weekly for 6 weeks was planned. In this study, which include some clinical and laboratory parameters prior and after the treatment, especially the irritatif symptoms of drug application was taken into account and its preventive measures was discussed.

KAYNAKLAR

- 1- Catalona, W.S., Hudson, M.A., Gillen, D.P. et al.: Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus calmette-guerin therapy for superficial bladder cancer J. Urol. 137: 220, 1987.
- 2- Herr H.W., Pinsky C.M., Whitmore, W.F. et. al.: Long term of intravesical bacill calmette-guerin on flat carcinoma in situ of the bladder J. Urol, 135: 265, 1986.
- 3- Kalsory, A.V.: Intravesical BCG therapy in the management of multipl superficial bladder carcinoam Br. J. Urol. 59: 554, 1987.

- 4- **Kelley D.R., Haaf E.O., Becich M. et al.:** Prognostic value of purified protein derivate skin test and granüloma formation in patients treated with intravesical bacillus calmette-guerin J. Urol. 135: 268.
- 5- **Lamm, D.L., Stogdill, V.D., Stogdill, B.J., and Crispen, R.G.:** Complications of bacillus calmette-guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. J. Urol. 135: 272, 1986.
- 6- **Lamm, D.L., Thor, D.E., Stogdill, V.D. and Radwin, H.M.:** Bladder cancer immunotherapy J. Urol 128: 931, 1982.
- 7- **Merquerian P.A., Donahue L. and Cockett, A.T.K.:** Intraluminal Interleukin 2 and bacillus calmette-guerin for treatment of bladder cancer: preliminary report J. Urol. 137: 216, 1987.
- 8- **Morales, A., Eldinger, D. and Bruce, A.W.:** Intracavitery bacillus calmetteguer in the treatment of superficial bladder tumors J. Urol. 116: 180, 1986.
- 9- **Schellhammer, P.F., Ladaga, L.E., and Fillion, M.B.:** Bacillus calmette-guerin for superficial transitional cell carcinoma of the bladder 135: 261, 1986.
- 10- **Soloway, M.S., Murphy, W.M., De Furia, M.D., Crooke, S. and Finebaum P.:** The effect of mitomycin C on superficial bladder cancer J. Urol. 125: 646, 1981.