YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE İNTRAVEZİKAL İNTERFERON TEDAVİSİ

INTRAVESICAL INTERFERON THERAPY FOR SUPERFICIAL BLADDER TUMORS

TALAT, Z., ERÖZENCİ, A., PEKYALÇIN, A.S., ATAUS, S., SOLOK, V., KURAL, A.R.

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Rekürran yüzeyel mesane tümörü olan 12 hastada profilaksi amacıyla 12 hafta süreyle 20 milyon ünite interferon intravezikal olarak kullanıldı ve sonuçlar rekürrens ve tümörün progresif karakter kazanması açısından irdelendi. Hastaların 3'ünde ilk üç aylık sistoskopik kontrolde yeniden nüks görüldü. Rükürrens olmayan hastalarda 9-12 aylık takip süresi içinde tümör yinelemedi. Hiçbir hastada progresyon olmadı.

SUMMARY

12 patients with recurrent superficial bladder tumors underwent intravesical interferon therapy (20 million units/week/12 weeks) for prophylactic purposes and asssed for recurrence and progression. Three recurrences were detected at the third month while the others have been free of tumor for a period of 9-12 months. None of the patients progressed to invasive disese.

GİRİŞ

Yüzeyel mesane tümörlerinin %40 ile 85'inin yapılan ilk tedaviden sonra nüks ettiği ve hastaların %7-20'sinde invaziv karakter kazandığı bilinmektedir (1, 2, 3). Gerek nüks oranını azaltmak, gerekse tümörün invaziv karakter kazanmasını engellemek veya invaziv karakter kazanana kadar geçen süreyi uzatmak için ilk tedaviye ilave olarak değişik intravezikal ajanlar denenmiştir; ancak bunların hiçbirinin bugün için kesin çözüm olmadığı bilinmektedir (4).

Morales'in 1976'da intravezikal BCG tedavisi ile ilgili yayınından bu yana, yüzeyel mesane tümörlerinde nonspesifik immünoterapi konusunda yoğun bir ilgi artışı olmuştur (5). İnterferonlar, immünostimülan ve antitümör özellikleri olan bir grup proteindirler (6). Biz de bu çalışmamızda, intravezikal interferonun yüzeyel mesane tümörlerinde rekürrensi ve ilerlemeyi önlemekteki etkinliğini saptamaya çalıştık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar: Hasta grubu 12 kişiden oluşmaktadır (11 erkek, 1 kadın). Hastaların hepsinde en az bir kez nüks olmuştu. Hastaların tümünden tümör tabanından ve dört kadrandan biopsi alınarak değişici epitel hücreli karsinom varlığı kanıtlandı. Hastaların hiçbirinde adale infiltrasyonu ve Cis yoktu. Tedavi öncesi yapılan tetkiklerle hastaların hepsinde yeterli hepatik, renal ve hematolojik işlev olduğu (biluribin <1.2 mg./dl., SGOT, SGPT normal sınırlarda, kreatinin <2.0 mg/dl., BK >4000/cc., trombositler >100.000/cc.) belirlendi. Hastaların bulguları tablo I'de gösterilmiştir.

Tedavi protokolü: İntravezikal interferon tedavisine TURT'dan 7-14 gün sonra başlandı. 20 milyon ünite interferon alfa-2b 50 cc. serum fizyolojik içinde haftada bir kez olmak kaydıyla 12 hafta süreyle mesaneye verildi ve hastalarda instillasyondan sonra 2 saat süreyle idrar yapmamaları söylendi. Her kür öncesinde hepatik, renal ve hematolojik durumu belirleyecek kan tetkikleri ve üriner enfeksiyon açısından idrar tahlili yapıldı. İdrarda 8-10 lökositten daha fazla lökosit veya hematüri olduğunda enfeksiyon kontrol altına alınana veya hematüri geçene kadar tedaviye ara verildi.

Değerlendirme: Hastalara 3 ayda bir yapılan sistoskopilerle rekürrens olup olmadığı ve aynı zamanda alınan biopsilerle adale invazyonu ve Cis varlığı araştırıldı. Yeni yüzeyel tümörlerin saptandığı durumlarda, hastalar başka bir intravezikal

Tablo I: Hastaların tedavi öncesi TNM, grade ve tümör adetleri

1. AE	pT1	NO	MO	grade II	çoğul
2.ŞD	pT1	NO	MO	grade III	tek
3.EG	pT1	NO	MO	grade III	çoğul
4.EG	pT1	NO	MO	grade III	çoğul
5.AG	pT1	NO	MO	grade III	çoğul
6.RK	pT1	NO	MO	grade II	çoğul
7.MÖ	pTa	NO	MO	grade III	çoğul
8.ZS	pT1	NO	MO	grade II	çoğul
9.MS.	pT1	NO	MO	grade II	çoğul
10.TŞ	pT1	NO	MO	grade III	çoğul
11.GŞ	pT1	NO	MO	grade II	çoğul
12.MY	pT1	NO	MO	grade III	çoğul

Tablo II: Tedavi sonrası değerlendirme

	Olgu (n)	Rekürrens (n)
pTaGrII	2	(-)
pTaGrIII	2	1
pT1GrII	4	1
pT1GrIII	4	1

tedavi protokolüne alındılar. Hastların takip süresi 9-12 (ortalama 10.5) aydır.

BULGULAR

Tedavi sonrası hastaların durumları tablo II'de gösterilmiştir.

Tabloda izlendiği gibi üç olguda rükürrens görülmüştür. Bunlardan biri Ta, diğer ikisi T1 evresinde, grade olaraks incelendiğinde ise ikisi GrIII, biri GrII'dir.

Yan etkiler açısından ele aldığımızda, hastaların hiçbirinde intravezikal interferon tedavisinin laboratuar bulgularına yansıyan yan etkisine rastlamadık. Ancak 9 hastada ilaç yapıldıktan sonra tedavi gerektirmeyen subfebril ateş (37.0-37.3 derece) ve yedi hastada üriner enfeksiyon olmamasına karşın ilacın yapıldığı gün başlayıp iki üç gün süren irritatif mesane semptomları ortaya çıktı. Tek kadın hastamızda dördüncü kürden sonra gelişen hematüri, tedaviye bir hafta ara verilmesini gerektirdi.

İRDELEME

Sadece TUR ile tedavi edilen yüzeyel mesane tömerlerinin belli oranlarda nüks etmesi ve yine belli oranlarda ilerleyici olması, TUR'a ilaveten intravezikal tedavinin gündeme gelmesine neden olmuştur. İntravezikal tedavi iki ana kategoriye ayrılabilir: 1) Terapötik, yani var olan hastalığın yok edilmesine yönelik tedavi; 2) Profilaktik, yani rekürrensi ve progresyonu önlenmeye yönelik tedavi.

Bizim çalışmamız yukarıda belirttiğimiz ikinci amaca yönelikti. Hasta grubumuzu belirlerken, yüzeyel mesane tümörlerinde nüks ve progresyonu etkileyen risk föktörlerini, yani T düzeyini, grade'i ve tümörün tekil veya çoğul olmasını gözönüne aldık (7, 8).

Yüzeyel mesane tümörlerinde nonspesifik immünoterapi olarak interferonla yapılan çalışmalar henüz yenidir.

Glashan haftada bir olmak üzere 12 hafta, daha sonra bir sene süreyle ayda 1 olmak kaydıyla

Cis'li 47 hastaya 100 milyon, 38 hastaya 10 milyon ünite intravezikal İFN-alfa 2b vermişlerdir (9). Yüksek doz grubundaki hastaların %43, düşük doz grubundakilerin ise %5'inde tam yanıt, yüksek doz grubundakilerin %23'ünde ise kısmi yanıt alınmıştır. Her iki grup arasında alınan sonuçlardaki anlamlı farklılık nedeni ile bu gibi olgularda yüksek dozun kullanılmasının daha iyi sonuç vereceği belirtilmektedir.

Niijima ise yaptığı çalışmada IFN-beta'yı değişik doz ve sürelerde marker lezyon bıraktığı mesane tümörü olgularında denemiştir (10). Üç gün süre ile ilaç uygulanıp, dört gün ara verilen olgularda 2 haftalık değerlendirme sonucunda tedaviye yanıt alınamazken, 10-20 gün süreyle her gün bir veya iki kez, en fazla 36 milyon ünite verilen grupta %25-67 oranında etkinlik görüldüğü, yani tümörde regresyon olduğu belirtilmiştir.

Grups ve arkadaşları yüksek grade'li rekürren tümörlerde IFN-alfa 2a'yı ilk hafta 1 milyon/gün, 2-6, haftalar 20 milyon ünite/gün intramusküler olarak vermişler ve ilacın TUR sonrası rekürrensi önlemekteki etkinliğini araştırmışlardır (11). 8 kişilik hasta gruplarındaki tüm hastalarda ateş, bulantı, yorgunluk gibi sistemik etkilerin görülmesine ilaveten lökopeni ve dört hastada hepatotoksisite ortaya çıkmıştır. Sonuçta kullanıldıkları dozlarda IFN'un yüzeyel mesane tömerlerinde rekürrensi önlemekte etkin olmadığı kanısına varmışlardır.

Scorticatti ve ark. benzer bir çalışmasında ise papillamatosisi olan 8 hastaya gün aşırı 1 milyon ünite İFN-alfa 2b 6 ay süreyle İM olarak verilmiş ve 3 hastada rekürrens oranının azaldığı bildirilmiştir (12).

Ackermann ve ark. T_a tümörü olan 5 hastaya 8 hafta süreyle haftada bir 54 milyon ünite İFN-alfa 2a'yı intravezikal olarak vermişler ve 2 olguda kısmi yanıt alınırken, bir hastada hiçbir değişiklik gözlenmemiş, iki hastada ise tümör progresif karakter kazanmış ve çalıştıkları diğer bir grup olan CİS'de daha iyi sonuç elde etmeleri nedeni ile T_a tümörlerde İFN'un etkisiz olduğunu bildirmişlerdir (13).

Torti ve ark. da yüzeyel mesane tümörlü 16 önlemek için uygulanmış olması nedeni ile bizim dan başlayıp 1 milyara kadar yükselen dozlarda IFN alfa-2b'yi intravezikal olarak vermişlerdir (14). Tam yanıt aldıkları dört hastanın ikisi 3 ve 6. aylarda nüks etmiş, diğer ikisi ise 30 aydan fazla bir süreyle tümörsüz olarak izlenmekte olduğu bildirilmiştir.

Görüldüğü gibi yapılan IFN çalışmalarında gerek çalışılan hasta grupları, gerekse kullanılan dozlar, gerekse kullanılan İFN tipi üstünde henüz bir standart sağlanamamıştır. Bizim grubumuzda tümörün yinelemesi olarak ele aldığımızda sadece üç hastada rekürrens görüldü (%25). Hiçbir hastada progresyon görülmedi, ancak bunda takip süremiz progresyonu irdelemek için henüz kısadır. Primer tedavi sonrasında rekürrensi önlemek için uygulanmış olması nedeni ile bizim çalışmamıza benzeyen, ancak ilacın İM uygulaması farklılığı olan Grups ve Scorticatti'nin çalışmalarında benzer sonuç alınmamasının nedeni gerek uygulama şeklindeki, gerekse kullanılan dozlardaki farklılık olabilir.

Grubumuzda gözlemlediğimiz bir başka ilginç nokta da, nüks görülmeyen 9 hastanın hepsinde ilacın verildiği gün ateş yükselmesi olmasıdır. İmmünostimülanların interlökin-1 ve 2 salınımını arttırdıkları, bunların da ateş yükselmesinde rol oynadığı bilinmektedir (15). Bunun yanı sıra İL-1 biolojik response modifier olarak tümör tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Dolayısıyla henüz bilinmemekle birlikte, İFN'un etki mekanizması bu yolla olabilir.

Sonuç olarak, rekürrens riski yüksek yüzeyel mesane tümörlü hastaların profilaktik tedavisinde intravezikal interferon uygulamasının bir yeri olduğu inancındayız. Uygulama şekli olarak İM yol elimizdeki literatüre göre olumlu sonuçlar vermektedir. Keza, Cis olgularının IFN tedavisinden faydalandıkları belirtilmiştir. Kanımızca daha önemle üzerinde durulması gereken konu, kullanılacak doz ve uygulama süresidir.

KAYNAKLAR

1. **Torti F.M., Lum B.L.:** Superficial carcinoma of the bladder: Natural History and the role of interferons. Semin. Oncol. Suppl. 2, 13:57-60, 1986.
2. **Pyrah L.N., Raper F.P., Thomas G.M.:** Report of a follow of papillary tumors of the bladder. Br. J. Urol. 36:14-25, 1964.

3. **Kurth K.H.:** Prognostic factors in superfficial bladder cncer. In Current achievements in diagnosis and treatment of bladder cancer. EAU Precongress teaching course June 1990, Amsterdam.
4. **Soloway, M.S.:** Introduction and overview of intravesical therapy for superficial bladder cancer. Urology 31:5-16, 1988.
5. **Morales A., Eidenger D., Bruce A.W.:** Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J. Urol. 116:180-183, 1976.
6. **Merigan T.C.:** Human interferon as a theurapatic agent-current status. N.Eng. J. Med. 308:1530-1531, 1983.
7. **Kurth K.H.:** Prognostic factors in superficial bladder cancer in Current achievements in diagnosis and treatment of bladder cancer. EAU IXth. congress. Pre-congres teaching course II, June 12, 1990.
8. **Donosa-Vera, C.D., Llopis B., Oliver F., Gallego J., Ruiz J., Vidal J., Cruz J.F.:** Selective chemoprophylaxis gluided by multifactorial analysisi in superficial bladder cancer.
9. **Glashan R.W.:** A randomized controlled study of intravesical interferon alfa-2b in carcinoma in situ of the bladder. J. Urol. 144:658-661, 1990.
10. **Niijima T.:** Intravesical treatment of bladder cancer with recombinant human interferon beta. Cancer Immunol. Immunother. 30:81-85, 1989.
11. **Grups J.W., Frohmüller H.G.W., Ackermann R.:** Can recombinant human alfa-2 inteferon prevent recurremce of high grade superficial bladder tumors? Cancer Detec. Preven. 10:405-409, 1987.
12. **Scorticatti C.H., De la Pena N.C., Bellora O.G., Mariotto, R.A., Casabe A.R., Comolli R.:** Systemic interferon-alfa treatment of multipl bladder papilloma grade I or II patients: Pilot study. J. Interferon Res. 2:339-343, 1982.
13. **Ackermann D., Biedermann G., Bailly G., Studer U.E.:** Treatment of superficial bladder with intravesical recombinant interferon alfa 2a. Urol. Int. 43:85-88, 1988.
14. **Torti F.M., Shortliffe L.D., Williams R.D., Pitts W.C., Kempson R.L., Ross J.C., Palmer J., Meyers F., Ferrari M., Hannigan J., Spiegel R., McWhirter K., Freiha F.:** Alpha interferon in superficial bladder cancer: A northern California oncology study group. J. Clin. Oncol. 6:476-483, 1988.
15. **Ritchie A.W., Dekerninon J.B.:** Biologic response modifiers in the treatment of genitourinary cancer. in Current perspectives in Urologic oncology. 55-70, 1990.