MESANE TÜMÖRLERİNDE İNTERFERON ALFA 2-b İLE 12 OLGUNUN TEDAVİ SONUÇLARI

THE RESULT OF 12 BLADDER CARSINOMA TREATED WITH INTERFERON ALPHA 2-b

HANDAL, İ.

İstanbul Polis Hastanesi Üroloji Kliniği

ÖZET

Mesanenin değişici epitel hücreli karsinomu (DEHC) saptanan 12 olguda TUR-T operasyonundan sonra intravezikal interferon alfa 2-b tedavisi uygulanmış ve 12 ay süre ile izlenmiştir. Mikroskopik olarak grade I-II arasında değişen lezyonların üçünde lamina propria invazyonu saptanmış, geri kalan olgularda lezyonun mukozaya ait olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada, olguların yarısında (6 olgu) 3, 6 ve 12 ay sonraki kontrol sistoskopilerinde tümöre rastlanmamıştır. Dört olguda (% 33.3) nüks saptanmış, iki olgu (% 16.7) ise kontrola gelmemiştir.

SUMMARY

12 patients with transitional cell carsinoma of the bladder, have been treated with interferon alpha 2-b after TUR-T and had observed for 12 month, tumor histology was shown as grade I-II. Except 3 patients with lamina propria invasion, all tumors had restricted to the bladder mucosa, half of these patients (% 50) had no evidence of tumors for 3, 6 and 12 months respectivly which observed cystoscopicaly, four patients (% 33.3) had evidence of recurreunt tumor and 2 patients (% 16.7) didn't appear for control.

GİRİŞ

DEHC, mesane tümörleri arasında sık rastlanan bir üroepiteliyal tümördür. Özellikle son yıllarda daha sık görülmeye başlanmıştır. Olgularımızın çoğu 50 yaş üzerinde ise de, iki olgumuzdan biri 25, diğeri 27 yaşındadır. Alışılmamış bu durum, hastalığın artık genç yaş grubunu da seçebildiğini göstermek bakımından önemlidir.

MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde Şubat 1990 - Mart 1991 tarihleri arasında 12 mesane tümörü olgusu izlenmiş ve çalışmalarımıza dahil edilmiştir.

Hastaların tümüne TUR-T işlemi, tümör ve mesane duvarı da dahil, kürete edilerek uygulanmıştır.

Histopatolojik olarak DEHC olduğu doğrulanan hastalar çalışma kapsamına alınmıştır. Biri dışında, olgularda metastaz saptanmıştır. Metastaz araştırması; akciğer grafileri, idrar sitolojisi, tümör markerleri, CAT-scan ve sintigrafi ile yapılmıştır. TUR-T operasyonundan 10-15 gün sonra, altı saat aç bırakılan hastalara, intravezikal olarak interferon, sekiz hafta süre ile haftada bir kez olmak üzere uygulanmıştır. İlaç, tümörün büyüklüğü, grade ve stage durumuna göre 30-50 milyon ünite dozlarda kullanılmıştır. Uygulamadan sonra iki saat kadar yatağında tutulan hastanın pozisyonu 15 dakikada bir değiştirilerek ilacın tüm mesaneyle teması sağlanmıştır. Her seansta lökosit ve trombosit sayımı ile sedimantasyon hızı ve idrar sitolojisi araştırılmıştır.

BULGULAR

Olgularımızın ortalama yaşı 56.2 yıl olup, en genç hasta 25, en yaşlısı 78 yaşındadır ve tümü erkektir.

Olguların başvuru nedeni tümünde hematüridir. TUR-T işlemi uygulanan bu olgularımızın postoperatif ortalama hastanede kontrol yatış süresi 2.8 gündür ve hiç birine sonda takılmamıştır.

Olguların 3, 6 ve 12 ay sonra yapılan kontrol sistoskopilerinde; 6 olguda (% 50) tümöre rastlanmadı, 4 olguda (% 33.3) nüks görüldü. Nüks

görülen hastalara yeniden TUR-T yapıldı ve histopatolojik olarak tümörlerin hem yaygın bir formasyon gösterdikleri, hem de gradelerin yükselmiş olduğu saptanmıştır.

Halen olgularımızın hiçbirinde mortalite olayı olmamıştır. Ancak kontrola gelmeyen iki olgunun akibeti bilinmemektedir.

Tablo

Sayı	Hasta	Yaş	Hastanede kalma süresi	Tümörün çeşiti	Histoloji ve tutulum	Grade	Sonuç
1	İ.C.	54	4 gün	Soliter	DEHC/Mukoza	II	Şifa
2	O.İ.	57	3 gün	Multiple	DEHC/L.propria	III	Nüks
3	K.Ö.	78	2 gün	Multiple	DEHC/L.propria	II	Nüks
4	M.A.	70	5 gün	Soliter	DEHC/Mukoza	II	Şifa
5	R.T.	42	2 gün	Soliter	DEHC/Mukoza	I	Şifa
6	Ş.B.	71	2 gün	Soliter	DEHC/Mukoza	II	Şifa
7	Z.K.	27	3 gün	Soliter	DEHC/Mukoza	I	Şifa
8	A.E.	70	4 gün	Multiple	DEHC/Mukoza	II	Nüks
9	İ.K.	64	2 gün	Soliter	DEHC/Mukoza	II	Şifa
10	S.A.	60	2 gün	Soliter	DEHC/Mukoza	I	—
11	M.D.	25	3 gün	Soliter	DEHC/Mukoza	II	Şifa
12	A.K.	57	2 gün	Soliter	DEHC/L.propria	II	Nüks

TARTIŞMA

Çeşitli nedenler ve predispozan faktörlerin gösterilmesine karşın, mesane tümörlerinin etiopatogenezi, bugün hala karanlıktır. Mesane kanserleri her yıl yeni tanımlanan kanserlerin % 4.4 kadarını oluşturmaktadırlar (1).

Bu tümörlerin histolojik yapısı % 90'ında DEHC, % 8'inde yassı epitel kanseri ve % 2'sinde de adeno kanserdir (2).

Başlangıçta tümör, mukoza ve submukozayı tutar, zamanla lamina propriaya yayılır ve sonunda mesane kasına invaze olur. Olgularımızdan 9'unda lamina propriaya yayılmadığı gözönüne alınırsa, % 75'ine erken tanı konduğu söylenebilir. Olgularımızda kas tabakasına yayılma saptanmamıştır.

Loening ve arkadaşlarına göre, ilk tedaviden sonra tümörün yineleme olasılığı (nüks) % 45-85'tir (3). Bu oran ilk üç ayda % 60 ve bir yılda % 85'tir (3). Kliniğimizde nüks oranı % 33.3'tür. Ancak kontrola gelmeyen iki olgu hesaba katılırsa, bu oran % 40-50'dir. Bu da Leoning'in rakkamları ile uyuşmaktadır.

TUR-T veya rezeksiyondan sonra nüks nedeni, tümör hücrelerinin cerrahi olarak reimplantasyonu veya üroepiteliyumun tümörojenik stimulasyonuna sürekli maruz kalmasıdır. Bu arada nüksü etkileyen başka faktörler de vardır;

1- Stage: Lamina propria ve kası tutan tümörler, mukoza tümörlerine oranla, daha sık nüks ederler. Gerçi olgularımızda mesane kasını tutan tümör yoktur, ama lamina propria'yı tutan üç tümörün hepsinde de nüks görülmüştür. Mukoza tutulumu olan bir olguda da, ayrıca nüks saptanmıştır.

2- Grade: Barnes ve arkadaşlarına göre, beş yıllık sürvi grade-I için % 85, Grade-II için % 51'dir (4). Bizde 5 yıllık sürvi yapılmamıştır.

3- Tümörün tek veya birden çok yerde olması: Soliter tümörlerde nüks olasılığı Lerman ve arkadaşlarına göre % 31, multiple papillomalarda ise % 66'dır (5). Çalışmamızda soliter tümörlerin nüks oranı % 25'tir, multiple olanlarda ise % 75'dir.

4- Karsinoma insitu: Papiller tümörlerin aksine, sıklıkla mesane kasına yayılır ve metastaz dahi yapabilirler. Tek başına olabildikleri gibi

papiller tümörlerin yanında ve kaidesine çok yakın olarak da bulunabilirler.

Mesane tümörlerinde nüks oranı yüksek olduğundan postoperatif dönemde, intravezikal kemo veya immünoterapi genellikle yaygındır.

İntravezikal immünoterapinin temeli ve hipotezi, üroepiteliyumu bir immün stimulan ile karşı karşıya getirerek hücreleri bu stimülatöre karşı antijenik özelliğe sahip kılmak esasına dayınır (6). Bu tedavinin amacı:

a) Üroepiteliumu, konsantrasyonu yüksek ilaçla uzun süre karşı karşıya bırakmak,

b) TUR-T işleminden sonra serbest kalan bir kaç tümör hücresini tahrip ederek, reimplantasyonunu önlemek,

c) Sitostatik aktiviteyle rezidüel tümör veya karsinoma insitu'yu etkilemektir. Ayrıca genel olarak bu ajanların sistemik toksisiteleri az olduğundan tercih edilmektedir. BCG ile mesane tümörleri tedavisinde başarı ile kullanılmıştır. Ne varki bu nonspesifik immünostimülasyonun açıklaması tam olarak yapılmamıştır, yine de hayvan ve insan deneylerinde BCG'nin sistemik interferon düzeyini yükselttiği gösterilmiştir.

İnterferonlar, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı, memeli hayvanların çeşitli hücrelerinde üretilmektedir. Bunlar bu enfeksiyonların yayılmasını önlemelerinin yanı sıra, çeşitli hücrelerin büyümesini ve olgunlaşmasını (matürasyonunu) da inhibe ederler. Böylece interferonlar, antiproliferasyon yüzey membran aktivasyonu, antiviral mekanizma ile immün mekanizmanın aktivasyonunu sağlarlar (7).

Mesane içine interferon verilmesi çeşitli yazarlarca rapor edilmiştir. Torti ve arkadaşları (8) ile Shortlife ve arkadaşları (9) grade I ve II DEHC'lu 25 olguda yedi nüks papiloma, sekiz karsinoma insitu ve her ikisini birden içeren 10 olgu saptamıştır. Bu yazarların metodunu çalışmamızda biz de uyguladık. Ancak biz, bunların bildirdikleri 200, hatta 1000 milyon ünitelik dozlara çıkmadık.

Adı geçen çalışmalarda saptanan trombosit ve lökosit sayımı, idrar sitolojisi bulguları ve sedimantasyon hızı gibi sonuçlar, bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar vermiştir. Ancak serum interferon düzeyi tayini mümkün olamadığından araştırılamamıştır.

SONUÇ

Kliniğimizde 12 mesane tümörü olgusuna uygulanan interferon alfa 2-b tedavisinin sonuçları, literatürde bildirilen araştırmalarla karşılaştırılmalı olarak sunulmuştur. İnterferon maddesi, mesane hücreleri ile karşı karşıya bırakılmaktaki amaç, sistemik interferon mekanizmasının stimulasyonunu sağlamaktır. Bu da, tümörün reaktivasyonu ve reimplantasyonunu önler. Çalışmamızda interferon tedavisinden sonra nüks oranı yaklaşık % 40 ve iyileşme oranı % 60 olarak bulunmuştur. Bu oranlar, literatürde bildirilenlerle yaklaşık aynı düzeylerdedir.

KAYNAKLAR

1- **Torti, F.M., Lum, B.L.:** The biyology and treatment of superficial bladder canser. J.Clin. Oncol. 1984 2:505-531

2- **American cancer society-statistic canser** 1980 30:24

3- **Loen, S., Narayana, A. Yoder, L. et al.:** Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer J. Urol. 1980 123:29-31

4- **Barnes, R.W., Dick, A.L., Hadlay, H.L. et al.:** Survival following transurethral recection of bladder carsinoma. anser res. 37:2855-2897, 1977

5- **Lerman, RI., Hutter, RUP., Whitemore, WFJr.,:** Papilloma of the urinary bladder cancer, 25:333-342, 1970

6- **Eliber, FR., Morton, DL.,:** İmpaired immunoloji reactivity and recurrence following cancer surgery. Cancer 25:362-367 ,1970

7- **Gatalona, WJ., Shapiro, A., Ratliff, TL. et al.:** İnterferon induction during intravesical BCG therapy. XIX international congress of the societe Internationale d'urologie Sanfransisco, 1982

8- **Torti, FM., Shortlife, LD, Willams, RD., et al.:** Superficial bladder cancer are responsive to alpha 2 interferon administered intravesicaly.
Proc.Am.Sok.Clin. Oncology, 3:160, 1984.

9- **Shorlife, LD, Freiha, FS, Hannigan, JF, et al.:** Intravesical interferon therapy for carsinoma insitu and transitional cell carsinoma of the bladder.
J. Urol. 131:171 A, 1984