

REKÜRREN VE / VEYA ÇOK SAYIDAKİ YÜZEYEL MESANE TÜMÖRÜNDE INTRAVEZİKAL BCG PROFİLAKSİSİ

INTRAVESICAL BCG PROPHYLAXIS IN RECURRENT AND / OR MULTIPLE SUPERFICIAL BLADDER TUMOR

AKBAY, E., EROL, A., TAHTALI, N., DALVA, İ., SARGIN, S., ÇETİN, S.

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji Kliniği

ÖZET

Şubat 1990 ile Temmuz 1991 tarihleri arasında rekürren ve / veya çok sayıdaki yüzeysel mesane tümörlü (T_1 , T_2) 24 hastaya rezeksiyonu takiben intravezikal BCG profilaksisi uyguladık. 1 hastada ilk uygulamadan sonra CMV (+) 'liği gelişmesi üzerine uygulamaya son verdik. Hastaları ortalama 10 ay izledik. 17 hastada (% 83) rekürrens görülmedi. 4 hastada (% 17) rekürrens gelişti. İlk rekürrens gelişme ayı 6.7 ay idi. % 95 uygulamada hafif sistizm, % 50 uygulamada hafif ateş, % 25 uygulamada ciddi olmayan hematüri, 3 hastada şiddetli sistizm, yüksek ateş ve ciddi hematüri ve 4 hastada (% 17) artralji saptadık. 1 hastada (% 4.3) ise uygulamadan 3 ay sonra tedaviye yanıt veren kontrakte mesane gelişti.

Bu bulgulara dayanarak rekürren ve / veya çok sayıdaki yüzeysel mesane tümörlü hastalarda intravezikal BCG profilaksisinin rekürrensleri azaltmada ve rekürrenssiz sürenin uzamasında etkili olduğu kanısına vardık.

SUMMARY

Between February 1990 - July 1991 intravesical BCG prophylaxis was applied to 24 patients after TUR who have recurrent and / or multiple superficial bladder tumor (T_1 , T_2). We stopped the prophylaxis after first application in one patient because of CMV positivity. Patients were in our control for about 10 months. There were no recurrence in 17 patients (83 %). We obtained recurrence rate (RR) as 1.73/100 patient month, recurrence index (RI) as 0.4 and rec/pt/year as 0.20.

Recurrence was seen in 4 patients (% 17). First recurrence developing month was 6.7 month. In 95 % of applications minor systitism, 50 % subfebrile fever, 25 % minor hematuria and in 3 patients heavy systitism high fever and heavy hematuria and in 4 patients (17 %) arthralgia are seen. In one patient (4.3 %) 3 months after application curable contracted bladder was developed.

According to our results we came to a conclusion that in patients with recurrent and/or multiple superficial bladder tumor intravesical BCG prophylaxis is efficient for decreasing the recurrences and increasing the time interval without recurrence.

GİRİŞ

Yüzeysel mesane tümörünün profilaksi ve tedavisinde intravezikal ajanların kullanımı 1960'da Jones ve Swinney⁽¹⁾, Veenema ark.⁽²⁾ tarafından Thiotepa ile başlamıştır. O tarihten itibaren başarı yüzdesi değişik birçok ajan kullanılmıştır. 1976'da Morales ve ark.⁽³⁾ yüzeysel mesane kanserinde intravesikal BCG kullanımı ile ilgili ilk sonuçları bildirmişlerdir. Birçok yazar^(4, 5, 6) yüzeysel mesane tümörünün profilaksi ve tedavisinde intravezikal BCG'nin faydasını doğrulamışlardır.

BCG'nin etki mekanizması kesin değildir. Mesane duvarında submukozal rxn, cilt testlerine cevap, idrarda interlökin ve anti-interlökinlerin incelenmesi immunolojik bir mekanizmayı işaret etmektedir. Bu prospektif çalışmada Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji Kliniği'nde rekürren ve / veya çok sayıdaki yüzeysel mesane tümörlü 24 hastaya intravezikal BCG uygulanmış ve sonuçları değerlendirilmiştir.

MATERYALVE METOD

Şubat 1990 ile Temmuz 1991 tarihleri arasında rekürren ve / veya çok sayıdaki yüzeyel mesane tümürlü (T_a , T_1) 24 hasta intravezikal BCG ile profilaksiye alındı. Hastaların 23'ü erkek 1'i kadın idi.

1 erkek hasta CMV (+) olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Bu hastaların 9'una 10 kez thiotepa uygulanmıştı. Ortalama yaşları 57.5 idi. 16'sı rekürren, 7'si primerdi. 18 tümör GrI, 5 tümör GrII idi. 18 tümör T_a , 5 tümör T_1 idi. Tümör büyüklüğü genellikle 2-3 cm idi (Tablo 1).

Tümörler genellikle papiller sesil ve papiller narrow-stalk şeklinde idi. Az sayıda solid tümöre de saptandı (Tablo 2).

Tümörlerin çoğunluğu posterior ve yan duvarlarda idi (Tablo 3).

Rutin biokimyasal ve hematolojik tetkikleri normal ve idrarları steril olan hastalara TUR (21 hasta) ve açık tümör rezeksiyonu (3 hasta) yapıldıktan 1-2 hafta sonra 120 mg Immune BCG Pasteur + 50 ml serum fizyolojik karıştırılarak üretral kateter ile mesaneye verildi. Kateter çekildikten sonra 2 saat mesane içinde bekletildi ve miksiyon yaptırıldı. Bu işlem 6 kez tekrarlandı. Hastalar her işlemden sonra 48 saat izlendi. 6 haftalık uygulama bittikten sonra 3 ayda bir kontrole çağrıldı. Sonografi, IVP, sistoskopi, tam idrar, idrar kültürü ve diğer biokimyasal ve hematolojik tetkikler tekrarlandı. Hastalar ortalama 10 ay izlendi. Sonuçlar Recurrence/n (%) - Tumour free (%), Recurrence Rate (RR), Recurrence Index (RI/m) ve Rec/pt/year parametreleri ile değerlendirildi.

Tablo1. Tümör büyüklükleri

	1-2 cm	2-3 cm	4 cm ve +
Tümörün büyüklüğü:	17	31	10

Tablo2. Tümör şekli

	Papil NS	Papil S	Solid
Tümör şekli:	21	32	5

Tablo3. Tümör yeri

	Tavan	Post-Yan duvar	Trigon-MB
Tümör yeri:	14	34	10

SONUÇLAR

23 hastadan 4'ünde rekürrens görüldü. Bunlar uygulamadan 3, 6, 6, 12 ay sonra saptandı. İlk rekürrens görülmesi ortalama 6.7 ayda idi. Rekürrens/n: % 17, Tümörsüz: % 83 olarak saptandı. Rekürrens hızı (RR): 1.73/100 hasta ayı idi. Rekürrens İndex: 0.4, Rek/has/yıl: 0.20 olarak saptandı (Tablo 4). Kümülatif tümörsüz hasta yüzdeleri belirlendi (Tablo 5).

Rekürrens gösteren 4 hastanın 2'sine daha önce 3 kez thiotepa uygulanmıştı. Rekürrens gösteren 4 olgunun 1'inde tümör progresyon gösterdi.

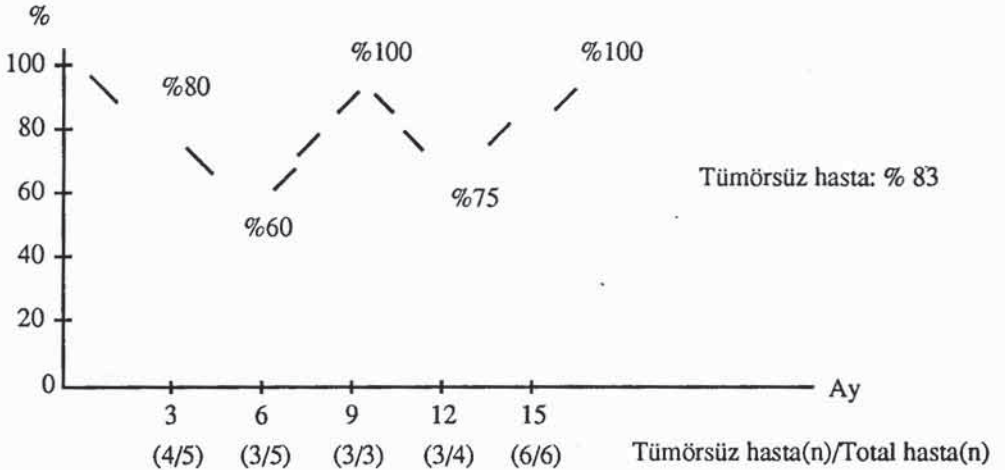
Uygulamaların % 95'inde 48 saati geçmeyen sistizm yakınmaları görüldü.

Uygulamaların % 50'sinde 38.5°C'yi geçmeyen ve en fazla 24 saat süren ateş oldu.

Tablo4. Hastaların rekürrens parametreleri

	n (= 3)	rekürens (= 4)	ortalama izlem (10 ay)
Tümörsüz (%)	83		
Rekürrens/n (%)	1.7		
Rekürrens hızı (RR)	1.73/100 hasta ayı		
Rekürrens İndex (RI/m)	0.4		
Rek/has/yıl	0.20		

Tablo5. Kümülatif tümörsüz hasta yüzdesi



Uygulamaların % 25'inde 48 saati geçmeyen hafif hematüri görüldü.

4 olguda (% 17) artralji saptandı.

1 olguda uygulamadan 3 ay sonra kontrakte mesane gelişti. 3 ay INAH + Rif. tedavisi verilerek tedavi edildi.

Prostatit, orşit, hepatit ve lökopeni gelişmedi.

Ciddi hematüri, yüksek ateş ve şiddetli sistizm yakınmaları olan 3 hasta 3 gün INAH (3x100 mg/gün) ile tedavi edildi. Komplikasyon ve yan etkiler tablo 6'da toplu halde gösterilmiştir.

Tablo 6. Komplikasyon ve yan etkileri

	%		%
Sistizm	95	Prostatit	—
Ateş	50	Orşit	—
Hematüri	25	Hepatit	—
Artralji	17	Lökopeni	—
Kontrakte mesane	4.3		

TARTIŞMA

İlk rekürrens görülme ayını Winkler ve ark.⁽⁹⁾ ortalama 9.3 ay, Schmidt ve ark.⁽¹⁰⁾ 2-24 ay, Vidosola ve ark.⁽¹¹⁾ 6-28 ay olarak bildirmişlerdir. Rübben ve ark.⁽¹²⁾ rekürrenslerin % 70'inin ilk 1 yılda oluştuğunu bildirmiştir. Biz ilk rekürrens görülme ayını 6.7 ay olarak saptadık (Tablo 7).

Tablo 7. İlk rekürrens görülme ayı

İlk rekürrens görülme ayı	
TYİH	6.7 (ortalama)
Winkler	9.3 (ortalama)
Schmidt	2-24
Vidosola	6-28

Rekürrens /n (%)'i Carlos ve ark.⁽¹³⁾ % 18, Steg ve ark.⁽¹⁴⁾ % 18, Pagano ve ark.⁽¹⁵⁾ % 24, Netto ve ark.⁽¹⁶⁾ %18, Rübben ve ark.⁽¹²⁾ %22, Martinez-Pineiro ve ark.⁽¹⁷⁾ %13.4, Lamm ve ark.⁽⁸⁾ %33 olarak bildirmişlerdir. Biz % 17 saptadık (Tablo 8).

Tablo 8. Rekürrens / n (%)

Rekürrens/n(%)	
TYİH	17
Carlos	18
Steg	18
Pagano	24
Netto	18
Rübben	22
Martinez	13.4
Lamm	33

Rekürrens yüzdesini (RR) Finnbladder grup I⁽¹⁹⁾ 2.5, Winkler ve ark.⁽⁹⁾ 0.8, Vidosola ve ark.⁽¹¹⁾ 1.4, Martinez-Pineiro ve ark.⁽¹⁷⁾ 1, Pagano ve ark.⁽¹⁴⁾ 3.3, Steg ve ark.⁽¹⁴⁾ 1 olarak bildirmiştir. Biz 1.73/100 hasta ayı saptadık (Tablo 9).

Tablo 9. Rekürrens hızı (RR) / 100 hasta ayı

Rekürrens/n hızı (RR)/100 hasta ayı	
TYİH	1.73
Finnbladder	2.5
Winkler	0.8
Vidosola	1.4
Martinez	1
Pagano	3.3
Steg	1

Rekürrens İndex / ay'ı (RI/m) Finnbladder grup I⁽¹⁹⁾ 0.03. Martinez-Pineiro ve ark.⁽¹⁷⁾ 0.04 olarak bildirmiştir. Biz 0.4 olarak saptadık (Tablo 10).

Tablo 10. Rekürrens index (RI/m).

Rekürrens index (RI/m)	
TYİH	0.4
Finnbladder	0.03
Martinez	0.04

Rek/has/yılı (rec/pt/year) Netto ve ark.⁽¹⁶⁾ 0.28, Carlos ve ark.⁽¹³⁾ 0.17 olarak bildirmiştir. Biz 0.20 olarak saptadık (Tablo 11).

Tablo 11. Rek/has/yıl (rec/pt/year).

rek/has/yıl (rec/pt/year)	
TYİH	0.20
Netto	0.28
Carlos	0.17

Rekürrenslerde progresyonu Steg ve ark.⁽¹⁴⁾ % 6-10 olarak bildirmiştir. Biz rekürrens gösteren 4 olgunun 1'inde progresyon saptadık.

Martinez ve ark.⁽¹⁷⁾ % 60, Brosman ve ark.⁽²⁰⁾ % 90 olguda hafif sistizm bildirmiştir. Biz % 95 uygulamada sistizm saptadık.

Martinez ve ark.⁽¹⁷⁾ % 7, Pagano ve ark.⁽¹⁵⁾ % 16 olguda 38.5 °C'yi geçen ateş bildirmiştir. Biz % 50 uygulamada 24 saati geçmeyen, 38.5 °C'nin altında ateş saptadık.

Pagano ve ark.⁽¹⁵⁾ % 3, Steg ve ark.⁽¹⁹⁾ % 5, Carlos ve ark.⁽¹³⁾ % 14.7 olguda ciddi hematüri saptamıştır. Biz % 25 uygulamada hafif hematüri ile karşılaştık. Brosman ve ark.⁽²⁰⁾ % 43 olguda hafif hematüri bildirmiştir.

Carlos ve ark.⁽¹³⁾ ve Martinez ve ark.⁽¹⁷⁾ 1 olguda kontrakte mesane geliştiğini bildirdiler. Bizimde 1 olgumuzda uygulamadan 3 ay sonra kontrakte mesane gelişti.

Rubben ve ark.⁽¹²⁾ % 5 olguda artralji bildirdi. Biz 4 olgumuzda % 17 artralji saptadık.

Rubben ve ark.⁽¹²⁾ % 10, Pagano ve ark.⁽¹⁵⁾ % 4 olguda orşit bildirdi. Bizim hiçbir olgumuzda orşit saptanmadı.

Finnbladder grup I % 19.2 olguda uygulamayı kesmeyi gerektirecek ölçüde ciddi yan etki

bildirdi. Biz olgularımızdan 1'inde ilk uygulamanın ardından CMV (+)'liği geliştiği için uygulamayı kestik.

Sonuç olarak elde ettiğimiz bulguların literatürle uyumlu olduğunu saptadığımızdan bizde; rekürren ve / veya çok sayıdaki yüzeysel mesane tümörlerinde cerrahi tedaviyi takiben intravezikal BCG profilaksisinin rekürrensleri azaltmada ve rekürrenssiz sürenin uzamasında etkili olduğu kanısına vardık.

KAYNAKLAR

- 1- Jones, H.C., Swinney, J.: Thiotepa in the treatment of tumours of the bladder. *Lancet*, 2: 615, 1961.
- 2- Veenema, R.J., Dean Jr, A.L., Uson, A.C. et al.: Thiotepa bladder instillations: Therapy and prophylaxis for superficial bladder tumours. *J. Urol.*, 101: 711, 1969.
- 3- Morales, A., Eidinger, D., Bruce, A.W.: Intracavity Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumor. *J. Urol.*, 116: 180, 1976.
- 4- Brosman, S.: Experience with Bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J. Urol.*, 128: 27, 1982.
- 5- Fleischman, J., Wallis, R., Toossi, Z. et al.: Urinary interleukins in response to intravesical BCG therapy. *Proceedings of the American Association for Cancer Research*. 27: 314, 1986.
- 6- Pinsky, C.M., Whitmor. et al.: Long-term effect of intravesical Bacillus Calmette-Guerin on flat carcinoma in situ of the bladder. *J. Urol.*, 135: 265, 1986.
- 7- de Kernion, J.B., Huang, M.Y., Lindner, A. et al.: The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *J. Urol.*, 133: 598, 1985.
- 8- Lamm, D.L., Thor, D.E., Winters, W.D. et al.: BCG immunotherapy of bladder cancer: Inhibition of tumour recurrence and associated immune responses. *Cancer*, 48: 82, 1981.
- 9- Winkler, H., Nissenkorn, I., Baniel, J., Gillon, G., Vilcovsky, E.: The significance of tumour histology in the results of treatment with intravesical BCG for superficial bladder cancer. In: de Kernion, J.B. (ed) immunotherapy of urological tumour. The Bath Press, Avon, p.45, 1990.

- 10- Schmidt, J.D.: Intravesical BCG for superficial bladder cancer comparison of results on primary tumour to development of progressive disease elsewhere. In: de Kernion, J.B (ed) immunotherapy of urological tumour. The Bath Press, Avon, p.53, 1990.
- 11- Vildosola, S., Vargas, R., Van Canwelaert, R., Sepulveda, C. et al.: Prevention of recurrence of superficial bladder cancer with BCG. In: de Kernion, J.B. (ed) immunotherapy of urological tumour. The Bath Press, Avon, p.41, 1990.
- 12- Rübber, H., Graf-Dobberstein, C., Oswald, R., Stanfenberg, A. et al.: Prospective randomized study of adjuvant therapy after complete resection of superficial bladder cancer; Mitomycine vs BCG connaught vs TUR alone. In: de Kernion, J.B. (ed) immunotherapy of urological tumour. The Bath Press, Avon, p.27, 1990.
- 13- D'Ancona, C.A.L., Netto Jr, N.R., Claro, C.A. and Ikarijo.: J. Urol., 145: 498, 1991.
- 14- Steg, A., Belas, M. and Keley, C.: Intravesical BCG therapy in patients with superficial bladder cancer. In: de Kernion, J.B. (ed) immunotherapy of urological tumour. The Bath Press, Avon, p.107, 1990.
- 15- Pagano, F., Bassi, B., Milani, C., Meneghini, A. et al.: Low-dose BCG therapy in superficial bladder cancer: a clinicopathological prospective study. In: de Kernion, J.B. (ed) immunotherapy of urological tumour. The Bath Press, Avon, p. 69, 1990.
- 16- Netto Jr., N.R. and D'Ancona, C.A.L.D.: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in bladder cancer. In: de Kernion, J.B. (ed) immunotherapy of urological tumour. The Bath Press, Avon, p.3, 1990.
- 17- Martinez-Pineiro, J.A., Leon, J.J., Martinez-Pineiro Jr, L., Navarro, J., Garcia Metres, M.J. and Carcamo, P.: BCG vs Doxorubicin vs Thiotepa instillation primary superficial bladder cancer. Interim report of randomized prospective study. In: de Kernion, J.B. (ed) immunotherapy of urological tumour. The Bath Press, Avon, p.59, 1990.
- 18- Lamm, D.L., De Haven, J.I., Shriver, J., Crisben, R., Gran, D. and Sarasdy, M.F.: A randomized prospective comparison of oral versus intravesical and percutaneous bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer. J. Urol., 144: 65, 1990.
- 19- Jauhainen, K., Rintala, E., Alfthan, O. and Finnbladder group.: Immunotherapy (BCG) versus chemotherapy (MMC) in intravesical treatment of superficial urinary bladder cancer. In: de Kernion, J.B. (ed) immunotherapy of urological tumour. The Bath Press, Avon, p.13, 1990.
- 20- Brosman, S.A. and Lamm, D.L.: The preparation handling and use of intravesical Bacillus Calmette-Guerin for the management of stage Ta, T1, Ca in situ and transitional cell cancer. J. Urol., 144: 313, 1990.