

YÜZEYEL MESANE KANSERİNDE İNTERFERON ALFA 2a İLE ADJUVAN İNTRAVEZİKAL TEDAVİ

ADJUVANT INTRAVESICAL THERAPY WITH INTERFERON ALPHA 2a FOR SUPERFICIAL BLADDER CANCER

ÖZYURT, C., AVCIERİ, V., NAZLI, O., CÜREKLİBATIR, İ., GÜNAYDIN, G., ERHAN, Ö.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada yüzeysel mesane kanseri tedavi ve profilaksisinde adjuvan intravezikal interferon alfa 2a kullanımının etkinliğinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereç: Yüzeysel mesane kanseri tanısı almış 11 hastaya transüretal tümör rezeksiyonunu takiben sekiz kez haftada bir, sonra on kez ayda bir 54×10^6 ünite interferon alfa 2a intravezikal uygulandı. İzlemde; üç ayda bir sistoskopi, idrar sitolojisi ve biyopsi yapıldı, idrar sedimenti ve kültürü ve tam kan sayımı ile beraber üre, kreatinin, elektrolitler ve transaminazların düzeyleri belirlendi.

Bulgular: Ortalama takip süresi 11.63 aydır. Bir hastada ilk izlemde rekürrens saptanmıştır. Nüks oranı %9.1'dir. Hiçbir yan etki gözlenmemiştir. İzlemde kullanılan parametrelerde tedavi öncesi ve kontrol değerleri arasında fark yoktur.

Sonuç: İnterferon alfa 2a'nın etkinliği bu amaçla kullanılan diğer ajanlarla yaklaşık aynıdır, hiçbir yan etkisinin olmaması önemli bir avantajdır. Ancak oldukça pahalı bir protokol olması nedeniyle ülkemiz şartlarında rutin kullanıma girmesinin mümkün olmadığı kanısındayız.

SUMMARY

Aim of the Study: In this study it was aimed to evaluate the effectiveness of adjuvant intravesical interferon alpha 2a for the treatment and prophylaxis of superficial bladder cancer.

Material and Methods: In 11 patients with superficial bladder cancer 54×10^6 units interferon alpha 2a was administered intravesically eight times weekly and then ten times monthly after transurethral resection of the tumor. For follow-up cystoscopy, urinary cytology, and biopsy were performed every three months. At the same intervals urine sediment and culture, complete blood count, blood urea and creatinine and serum electrolytes and transaminase levels were also assessed.

Results: Mean follow-up was 11.63 months. Recurrence was present in one patient in the first follow-up. Recurrence rate was 9.1%. No side-effect was encountered. There was no significant difference between the pretreatment and control levels of parameters used for follow-up.

Conclusion: The effectiveness of interferon alpha 2a was found approximately the same with the other agents used for this purpose. No side-effect was seen and it produced an important advantage. Contrary it seems not possible to its expense in our country's economic circumstances.

ANAHTAR KELİMELER: Yüzeysel mesane kanseri, adjuvan intravezikal tedavi, interferon alfa 2a.

KEY WORDS: Superficial bladder cancer, adjuvant intravesical therapy, interferon alpha 2a.

GİRİŞ

Mesane kanseri, her yıl yeni tanı konan kanser olgularının yaklaşık %4.4'ünü oluşturur (1). Bu olguların da %90'ı değişici epitel kanseridir. Her ne kadar mesane kanserlerinin %70'i düşük gradeli yüzeysel tümörler olsa da büyük çoğunluğu nüksetme eğilimindedir. Örneğin Althausen rekürrens oranını %85 olarak vermektedir (2). Yüzeysel mesane kanserlerinin %25'i yüksek gradeli tümör şeklinde rekürrens göstermektedir (3). %10-15'i ise invazif veya metastatik kansere ilerlemektedir (2,4).

Tüm bu faktörler gözönüne alınarak yüzeysel mesane tümörlerinin tedavi ve profilaksisi için transüretral rezeksiyon veya fulgurasyondan sonra adjuvan intravezikal tedavi uygulaması kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla birçok kemoterapötik ajan ve BCG kullanılmaktadır. Antiproliferatif ve immüno stimulan özellikleri olan interferonlar da intravezikal tedavi için kullanılmıştır.

Bu çalışmada, interferon alfa 2a'nın yüzeysel mesane kanserinin profilaksisi ve tedavisindeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Mart-Eylül 1994 tarihleri arasında yüzeysel mesane kanseri tanısı almış, yaş ortalaması 55.72 (38-70) olan ikisi kadın, dokuzu erkek 11 hasta adjuvant intravezikal interferon alfa 2a tedavi programına alındı. Hastalardan onu primerdi, birinde ise intrakaviter BCG immünoterapisi altında iken nüks saptanmıştı. Evrelendirme incelemelerinden sonra transüretral tümör rezeksiyonu uygulandı.

Üç olguda 2 cm'den küçük iki tümör, diğer olgularda ise yine 2 cm'den küçük soliter tümör mevcuttu. Tüm hastalarda evrenin T1N0M0 olduğu belirlendi. Tümör grade'i dört hastada grade 1, beş hastada grade 2, kalan iki hastada ise grade 3 idi.

Olguların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

İlk uygulama postoperatif 3-7. günler arasında yapılmıştır. 54x10⁶ ünite interferon alfa 2a, 50cc izotonik sodyum klorür ile sulandırılarak 10F neleton kateterle mesaneye instile edildi. Ajanın temas süresi iki saat olarak planlandı. Uygulama sekiz kez haftada bir, sonra 10 kez ayda bir tekrarlandı.

Üç ayda bir sistoskopi, idrar sitolojisi ve biyopsilerle izlem yapıldı. Bu incelemelerle eş zamanlı olarak idrar sedimenti ve kültürü ve tam kan sayımı ile beraber üre, kreatinin, elektrolitler ve transaminazların düzeyleri belirlendi.

BULGULAR

Ortalama takip süresi 11.63 aydır (9-14 ay). Bu süre içinde bir hastada ilk izlemde rekürrens saptanmıştır. Diğer olgularda yaklaşık 1 yıllık takipte tümör rekürrensi yoktur. Nüks oranı %9.1'dir. Rekürrens saptanan hastada ilk tümör odağından farklı bir yerde yaklaşık 0.5 cm çapında tek bir tümör mevcuttu. Tümörün grade ve evresi tedavi öncesi ile aynıydı.

Uygulamalar süresince üç hastada üriner infeksiyon belirlenmiştir. İnfeksiyon sırasında tedavi programı ertelenmeyip intrakaviter uygulamaya devam edildi. Bu hastalarda hiçbir yan etki izlenmemiştir.

Tablo 1: Olguların özellikleri

Olgu	Kadın/Erkek	Evre	Grade	Primer/Rekürren	Soliter/Multipl
1	E	T1	1	P	S
2	E	T1	2	P	S
3	K	T1	2	P	M
4	E	T1	3	P	S
5	K	T1	1	P	S
6	E	T1	2	R	S
7	E	T1	1	P	M
8	E	T1	1	P	S
9	E	T1	2	P	M
10	E	T1	3	P	S
11	E	T1	2	P	S
Toplam	2K/9E	11T1	4G1/5G2/2G3	10P/1R	8S/3M

İzlem süresi içinde hiçbir hastada tedaviye bağlanabilecek bir yan etki ortaya çıkmamıştır. İzlemede kullanılan parametrelerde tedavi öncesi ve kontrol değerleri arasında anlamlı değişiklikler saptanmamıştır (Tablo 2).

Tablo II: Tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal incelemelerin ortalama sonuçları.

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Üre (15-50 mg/dL)	32	31
Kreatinin (08-15 mg/dL)	1.41	1.42
Na ⁺ (135-145 mEq/L)	143	139
K ⁺ (3.5-5.5 mEq/L)	4.3	4.3
SGOT (10-40 u./ml)	34	32
SGPT (6-36 u./ml)	28	29

TARTIŞMA

İnferferonlar rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen, bağışıklık sistemi üzerinde güçlü denzenleyici etkileri olan maddelerdir. Carballido, interferonun mesanenin değişici epitel kanseri olan hastalarda NK (natural killer) aktivitesini arttırdığını göstermiştir (5).

Yüzeysel mesane kanserinde adjuvan intravezikal tedavi amacıyla kullanılan değişik sitotoksik kemoterapötik ajanlar ve BCG ile belirli başarılar elde edilmiş olmasına karşın bu ajanlarla ortaya çıkan ve bazı olgularda oldukça ağır seyreden toksisite nedeniyle yeni bir ajan arayışına uğraşmaktadır. BCG'nin, bu amaçla kullanılan ajanlar içinde en etkin olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Bu nedenle yeni ajanın en az BCG kadar etkin olması ancak BCG'den daha az yan etkilere sahip olması gereklidir.

BCG tedavisinin dolaşımdaki interferon düzeyini stimule ettiğinin ortaya konmasından sonra interferonların adjuvan intravezikal tedavide kullanımı ile ilgili çalışmalar hızlanmıştır (6). Birçok araştırmacı interferonların bu amaçla kullanımında elde edilen olumlu sonuçları bildirmiştir. Ancak bu yayınlarda gözlenen ortak nokta, interferon tedavisi ile ilgili uygun doz ve tedavi planının netleşmemiş olmasıdır.

Williams, haftada 100×10^6 ünite uyguladığı hastalarında %42'lik komplet yanıt elde etmiştir (7). Yazar interferonun yüzeysel mesane kanserinde daha az toksisite ile beraber en az BCG kadar aktif olduğunu ileri sürmektedir.

Rizzo, 5 gün üst üste 54×10^6 ünite, 2 gün ardından sonra tekrar 5 gün üst üste aynı dozda interferon alfa 2a uyguladığı hastalarında 29.6 haftalık ortalama izlem sonucunda rekürrens oranını %10 bulmuştur (8). Altı hafta sonra yapılan ilk kontrol sistoskopisinde rezeksiyon yerinde büllöz ödem saptanmış, uygulamanın klinik toleransının optimal olduğu belirlenmiştir. Bartoletti, Rizzo'nun ilk sonuçlarını verdiği bu hasta serisinin 98 haftalık ortalama izlemi sonucunda hastaliksızlık oranını %79 olarak vermektedir (9). Yine bu çalışmada rekürrense kadar geçen ortalama süre 39.9 hafta bulunmuştur.

Migliari, primer ve rekürren hastaları ayrı ayrı değerlendirdiği 24 hastalık çalışmasında; 19.8 ay izlenen rekürren hastalarda %83,24 ay izlenen primer hastalarda ise %25'lik nüks oranı belirlenmiş ve interferonun primer hastalarda daha etkin olduğu sonucuna varmıştır (10).

Kostakopoulos 30 hastada 8 kez haftada bir 10×10^6 interferon alfa-2b uygulamış ve 12-28 ay izlem sonucunda rekürrens oranını %36.66 olarak bulmuştur (11). Bu seride de hiçbir yan etki belirlenmemiştir.

Hoeltl düşük doz (10×10^6), yüksek doz (100×10^6) interferon ve etoglusid'i karşılaştırdığı kontrollü faz III çalışmasında rekürrens oranlarını düşük dozda 34.9 aylık izlemede %53.8, yüksek dozda 37.7 aylık izlemede %45.5 ve etoglusid için de 37.2 aylık izlemede %60 bulmuştur (12). İnterferon tedavisi alan ve rekürrens gösteren hastalardan beşinde progresyon saptanmıştır. Düşük dozda ilk rekürrense kadar geçen ortalama süre 22.23 ay iken bu süre yüksek dozda 22.36 ay olarak bulunmuştur.

Serimizde izlem süresi henüz kısadır, ilk rekürrense kadar geçen sürenin Hoeltl'in belirttiği gibi olduğu varsayılırsa rekürrens gösteren hasta sayısında artma olması beklenir. İlk 12 aylık izlemede saptadığımız %9.1'lik rekürrens oranı diğer yayınlarla yaklaşık aynıdır. Nüks gösteren hastada progresyon yoktur. Tüm serilerde de izlendiği gibi olgularımızda da hiçbir yan etki ortaya çıkmamıştır. Hastalarda ilk kontrol sistoskopisi üçüncü ayda yapılmıştır ve Rizzo'nun bahsettiği, rezeksiyon alanında büllöz ödem gözlenmemiştir.

İntravezikal tedavi amacıyla kullanılan kemoterapötik ajanların uzun dönemde komplet yanıt oranları %33-57, BCG'nin ise %50-89 arasında

değişmektedir (13). Bu oranlarla karşılaştırıldığında interferonlar ile elde edilen sonuçlar çok farklı değildir. Ayrıca diğer ajanlarla ortaya çıkabilen ciddi yan etkilerin hiçbirinin interferonla görülmemesi de önemli bir avantajdır. Ancak tedavi seçeneklerinin ekonomik boyutu gözönüne alındığında interferonların büyük bir dezavantajı mevcuttur. Birimimizde kullanılan epirubisin, BCG, mitomisin-C ve interferon protokollerinin toplam tedavi maliyetleri hesaplandığında epirubisin 70.160.000 TL, BCG 72.500.000 TL, mitomisin-C 178.056.000 TL ve interferon alfa 2a 477.090.000 TL'ye malolmaktadır. Görüldüğü gibi interferon alfa 2a epirubisin ve BCG'nin yaklaşık 7 katı, mitomisin-C'nin ise 2.5 katı daha pahalı bir tedavi seçeneğidir. Ülkemiz şartlarında bu oldukça yüksek bir maliyettir. Ek olarak birçok yayında da belirtildiği gibi interferon yüksek dozlarda daha etkindir, doz yükseltildikçe maliyet de doğru orantılı olarak artacaktır.

Sonuç olarak: interferon adjuvan intravezikal tedavide yan etkisinin olmaması ve etkinliği nedeniyle yeri olan bir ajandır. Ancak tedavi maliyeti azalmadıkça rutin kullanıma girmesinin mümkün olmadığı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1) Torti, F.M. and Lum, B.L.: The biology and treatment of superficial bladder cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2: 505, 1984.
- 2) Althausen, A.F., Prout, G.R. Jr. and Daly, J.J.: Noninvasive papillary carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading. *J. Urol.*, 119: 468, 1978.
- 2) Gilbert, H.A., Logan, J.L., Kagan, A.R., Friedman, H.A., Cove, J.K., Fox, M. et. al.: The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading. *J. Urol.*, 119: 486, 1978.
- 3) Lutzeyer, W., Rubben, H. and Dahm, H.: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases. *J. Urol.*, 127: 250, 1982.
- 5) Carballido, J.A., Molto, L.M., Manzano, L., Olivier, C. and Salmeron, O.J.: Interferon alpha-2b enhances the natural killer activity of patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*, 72: 1743, 1993.
- 6) Catalona, W.J., Shapiro, A., Ratliff, T.L., Kadmon, D.: Interferon induction during intravesical Bacillus Calmette Guerin (BCG) therapy. XIX International Congress of the Societe Internationale d'Urologie. San Fransisco, 1982.
- 7) Williams, R.D.: Intravesical interferon alfa in the treatment of superficial bladder cancer. *Sem. Oncol.*, suppl. 5, 15: 10, 1988.
- 8) Rizzo, M., Bartoletti, R., Selli, C., Carini, M., Scignano, A. and Massimini, G.: Terapia intravesicale con interferone alfa 2a nel carcinoma superficiale della vescica. Risultati preliminari di uno studio di fase II. *Acta. Urol. Ital.*, 2: 111, 1988.
- 9) Bartoletti, R., Massimini, G., Criscuolo, D. and Rizzo, M.: Interferon alfa 2a in superficial bladder cancer prophylaxis: toleration and long-term follow-up. A phase I-II study. *Anticancer Res.*, 11: 2167, 1991.
- 10) Migliari, R., El-Demiry, M.I., Muscas, G., Dore, A., Migliari, M. and Usai, E.: Intravesical chemoprophylaxis with beta interferon in superficial carcinoma of the bladder. *Arch. Ital. Urol. Nephrol. Androl.*, 63: 135, 1991.
- 11) Kostakopoulos, A., Deliveliotis, C., Mavromanolakis, E., Aravantinos, G. and Dimopoulos, M.A.: Intravesical interferon alfa-2b administration in the treatment of superficial bladder tumors. *Eur. Urol.*, 18: 2201, 1990.
- 12) Hoeltl, W., Hasun, R., Albrecht, W. and Marberger, M.: How effective is topical alpha 2b interferon in preventing recurrence of superficial bladder cancer? *Br. J. Urol.*, 68: 495, 1991.
- 13) Catalona, W.J.: Urothelial tumors of the urinary tract. In: Campbell's Urology, edited by P.C. Walsh, A.B. Retik, T.A. Stamey and E.D. Vaughan, Jr. Philadelphia, W.B. Saunders Company, Vol. 2, Chapt. 28, pp. 1094-1158, 1992.