

YÜZEYSEL MESANE TÜMÖRLERİNDE İNTRAVEZİKAL BACİLLUS CALMETTE-GUERİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

THE EFFICACY OF IMMUNE BACILLUS CALMETTE-GUERIN INTRAVESICAL THERAPY IN SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Baykara, M., Kılıç, S., Danışman, A., Kukule, E.,
Güntekin, E., Sevük, M.

Özet

Bu çalışmanın amacı yüzeysel mesane tümörlerinde intravezikal bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisinin etkinliğini araştırmaktır.

Görülen tümörler transüretal olarak rezeke edildikten sonra 43 hastaya intravezikal BCG verildi. Hastalar BCG uygulaması sonrası ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir sistoskopi ve sitoloji ile takip edildi. Sistoskopi, sitoloji ve şüphelenilen durumlarda yapılan mesane biopsileri normal olan olgular tedaviye tam yanıt vermiş olarak kabul edildiler.

BCG uygulanan 43 hastadan takip edilebilen 36 hasta çalışmaya dahil edildi. 36 hastadan 19'u Ta, 17'si T1 evresindeydi. Ta evresinde olan 3 hastada carcinoma insitunun olduğu saptandı. Ortalama 31.9 ay takip edilen hastaların %80.5'inde intravezikal BCG'ye tam yanıt alınırken 7 hastada nüks gelişti. Nüks saptanan hastalara TUR sonrası tekrar intravezikal BCG uygulandı. Hastaların hiçbirinde progresyon ve ciddi yan etkiler gözlenmedi.

Bu sonuçlara göre intravezikal BCG tedavisinin etkili ve güvenli bir yöntem olduğu kanısındayız.

Summary

The aim of this study was to determine the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of patients with superficial transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder.

After complete transurethral resection of all visible tumors, 43 patients with superficial bladder cancer were treated intravesical BCG. Follow-up cystoscopy was performed at 3-month intervals during the first 2 years, and then 6-month intervals. Cytology was done at each cystoscopy. Response was classified as complete if bladder biopsies, cystoscopic examination and urine cytology were negative.

36 of 43 patients received intravesical therapy were evaluated. Among 36 patients, 19 had stage Ta tumors, while 17 had stage T1 tumors. Concomitant carcinoma insitu was noted in 3 patients with stage Ta bladder tumors. Of all treated patients 80.5 percent responded to therapy. The mean period of follow-up was 31.9 months. 36 of 7 patients developed recurrent tumors. All recurrent tumors treated with BCG again. No progression and serious side effect was observed.

From these result we concluded that intravesical BCG immunotherapy is effective and safe method.

Anahtar Kelimeler: Yüzeysel mesane tümörü,
BCG, intravezikal tedavi.

Key Words: Superficial bladder carcinoma,
BCG, intravesical therapy.

Giriş

Mesane değişici epitel karsinomu genitoüriner sistemin en sık görülen ikinci malignitesidir. İlk tanı anında vakaların %85'inde tümör lokalize

Giriş

Mesane değişici epitel karsinomu genitoüriner sistemin en sık görülen ikinci malignitesidir. İlk tanı anında vakaların %85'inde tümör lokalize iken %15'inde bölgesel lenf bezi tutulumu veya uzak metastaz vardır(1). Yüzeysel mesane tümörlerinin çoğu ya mukoza ve submukozada yerleşmiş olan papiller tümörlerdir ya da karsinoma insitu'dur. İmmun BCG uygulanmasının amaçları, tümörün ortadan kaldırılması, rekürrens ya da progresyonun önlenmesidir.

Yüzeysel mesane tümöründe yapılacak ilk işlem transüretal olarak tümörün rezeke edilmesidir. Sadece transüretal rezeksiyon (TUR) yapıldığında bir yıl içinde %70 tümör rekürrensi ve %4-30 arasında progresyon gelişmektedir(2). Yapılan çalışmalarda sadece TUR ile tedavi edilen hastalarda 15 yılda %88 rekürrens geliştiği gösterilmiştir(3).

İlk olarak 1961 yılında Swinney ve Jones intravezikal kemoterapinin mesane tümörü rekürrensini azalttığını belirtmişlerdir(4). Bu tarihten sonra pekçok intrakaviter ajan terapötik ve profilaktik amaçla kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde en yaygın kullanılan intrakaviter ajanlar Thiotepe, Mitomycin-C, Doxorubicin hydrochlorid (Adrlamycin), Epirubicin ve BCG'dir (5,6,7,8). Bu intrakaviter ajanlar içinde en yaygın kullanım alanını BCG bulmuştur. Yapılan çalışmalarda yüzeysel mesane tümöründe BCG ile %63-100 arasında değişen tam yanıt alınmıştır (9).

Bu çalışmadaki amacımız yüzeysel mesane tümörlerinde profilaktik BCG kullanımının etkinliğini araştırmaktır.

Yöntem ve Gereç

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji

Anabilim Dalında 1990-1996 tarihleri arasında yüzeysel mesane tümörü saptanarak transüretal rezeksiyondan sonra intrakaviter BCG uygulanan 43 hastadan takip edilen 36'sı çalışmaya alınmıştır.

Yüzeysel mesane tümörü saptadığımız hastalara 24 F rezektoskop ile mesaneye girilerek öncelikle idrar sitolojisi alındı. Ardından görülebilen tümörlerin hepsi endoskopik olarak rezeke edildi, rezeksiyon tabanından şüpheli alanlardan ve random biopsiler alındı. Transüretal tümör rezeksiyonundan 15 gün sonra intrakaviter BCG uygulandı. İntrakaviter uygulama öncesinde her hastaya idrar mikroskopisi ve gerektiğinde idrar kültürü yapıldı. Gross hematüri ve üriner infeksiyon saptanan olgulara tedavi edildikten sonra intrakaviter BCG verildi. İlk 2 yıl Pasteur BCG daha sonra Connauht BCG 50 ml steril izotonik sodyum klorür ile çözelti haline getirilerek hazırlandı ve üretal yoldan 10 F kateterle mesaneye verildi. Ardından hastalara sırtüstü, yüzüstü, sağ ve sol yan pozisyonlarda 30 dakika ara ile yatmaları ve 2 saat idrar yapmamaları, tedavi sonrası 24 saat mümkünse tuvaleti başkalarının kullanmaması, idrar yaptıktan sonra ellerini muhakkak yıkamaları ve 48 saat boyunca cinsel ilişkide bulunmamaları önerildi. Haftada 1 kez olmak üzere toplam 6 hafta BCG uygulandı.

Olgular ilk 2 yıl 3 aylık, sonraki 3 yıl 6 aylık aralarla kontrol edildi. Her kontrolde sistoskopi ve sitoloji yapıldı. Sistoskopide şüpheli bulgular saptanan veya (+) sitolojik bulgusu olan hastalardan punch biopsi alındı. Sistoskopi, biopsi ve sitolojik incelemeleri normal olanlar tedaviye tam yanıt vermiş olarak kabul edildi. Bazı çalışmalarda bildirilen parsiyel yanıt objektif olmaması nedeniyle çalışmamızda kullanılmadı. İntrakaviter tedaviden sonra oluşan tümörde patolojik evresi aynı olanlar nüks, evresi ilerleme gösteren tümörler ise progresyon olarak değerlendirildi.

Olgular tümör morfolojisine, sayısına, grade'ine ve evresine göre sınıflandırıldı. Histopato-

lojik diferansiyasyon Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği şekilde 3 grade üzerinden yapıldı. Tümör evrelendirilmesinde TNM sistemi kullanıldı. Lamina propriaya invazyon olmayan tümörler Ta, invazyon olanlar ise T1 olarak değerlendirildi. BCG uygulanmasına bağlı gelişebilecek yan etkiler her BCG uygulamasından sonra kaydedildi.

Bulgular

30'u erkek 6'sı kadın toplam 36 olgu çalışmaya alındı. Olguların yaş ortalaması 56.8 (36-

Tablo 1: İntravezikal BCG uygulanan olguların özellikleri

| | |
|----------------------------|--------------|
| Hasta sayısı | 36 |
| Cinsiyet | |
| Erkek | 30 |
| Kadın | 6 |
| Yaş | 56.8 (36-76) |
| Sigara Alışkanlığı | 24 (%66.6) |
| Ortalama Takip Süresi (ay) | 31.9 (9-68) |
| Primer Tümör | 26 |
| Rekürren Tümör | 10 |
| Tek Tümör | 12 |
| Birden Fazla Tümör | 23 |
| Papillomatozis | 1 |

76) idi. 26 olguda tümör primerken, 10 olguda sekonder tümör saptandı. Tek tümörü olan 12, multipli tümörü olan 23 olgu ve radikal sistoprotektomiye kabul etmeyen papillomatozisli bir olgu çalışmaya alındı. 24 olguda sigara alışkanlığı

Tablo 2: İntravezikal BCG uygulanan olguların histopatolojik özellikleri

| | | % |
|-------|----|------|
| Evre | | |
| Ta | 19 | 52.7 |
| T1 | 17 | 47.3 |
| Grade | | |
| GI | 10 | 27.8 |
| GII | 25 | 69.4 |
| GIII | 1 | 2.7 |

ı görülürken 12 olguda sigara öyküsü yoktu (tablo 1). TUR sonrası yapılan histopatolojik değerlendirmede tümörün 19 olguda mukozada (Ta), 17 olguda submukozada (T1) olduğu, Ta vevresinde olan 3 olguda karsinoma insitu'unda olduğu belirlendi. Olguların 10'unda grade I, 25'inde grade II ve 1'inde GIII tümör saptandı (tablo 2). PTa evresinde olan 19 olgunun 9'u GI tümördü ve bu 9 olgunun 5'inde multipli, 1'inde sekonder ve 3'ünde 3 cm üzerinde tümör mevcuttu.

Olgularımızın ortalama 31.9 ay (9-68) takip ettik. Takipte 29 (%80.5) olguda tam yanıt alınırken, Ta evresinde 2, T1 evresinde 5 olgu olmak üzere toplam 7 (%19.5) olguda nüks gelişti. Nüksler 2 olguda 10. ayda, diğer 5 olguda 14. 16. 18. 19 ve 45. aylarda görüldü. Ortalama nüks görülme süresi 18.8 ay olarak bulundu.

Olgularımızın hiçbirinde BCG tedavisinden sonra progresyon gelişmedi. 27 hastada çok şiddetli olmayan sistizm yakınmaları, 12 hastada hematüri ve 11 hastada ise ateş yakınmaları ile karşılaşıldı. Tüm bu yan etkiler medikal tedavi ile başarılı olarak tedavi edildi.

Tartışma

Yüzeysel mesane tümörleri, kısmen iyi seyreden kanser çeşidi olmasına rağmen sık rekürrens göstermeleri ve rekürrenslerde de malignite potansiyelinde artış nedeni ile ciddi tedavi ve izlenim gerektiren bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. TUR sonrası intrakaviter tedavi verilmeyen soliter papiller tümörlerde %30, multipli tümörlerde %90'a ulaşan rekürrensler bildirilmiştir(10,11). Evre ve grade artışı ile bu oranlar artmaktadır. Bu nedenle yüzeysel mesane tümörlerinde sadece TUR yapılması yetersiz olup intrakaviter ajanların tedaviye eklenmesinin daha uygun olduğu görüşünde birleşilmektedir.

Multipli, 5 cm'den büyük, yüksek grade'li, beraberinde şiddetli displazi veya CIS bulunan veya pT1 evresinde olan yüzeysel mesane tümörlerinde rekürrens ve progresyonu önlemek için

profilaktik amaçla intravezikal BCG uygulanırken, operasyona uygun olmayan ya da komplet rezeksiyon yapılamayan olgularda ve karsinoma in situ da terapötik amaçla intravezikal BCG uygulanmaktadır(12,13,14).

İlk kez 1976 tarihinde Morales ve arkadaşları, TUR sonrası 9 hastanın 8'inde haftada 1 kez 5 mg intradermal ve 120 mg intravezikal BCG verilmesinin, 1 yıl süreyle rekürrensleri önlediğini göstermişlerdir(15). Daha sonra yapılan pek çok çalışmada, intravezikal BCG uygulaması ile tümör rekürrensünün ve progresyonunun azaldığı ve rekürrens gelişmesinin geciktiği bildirilmiştir (16,17,18).

Genel olarak 6 haftalık indüksiyon tedavisiyle antitümoral etki için gerekli inflamatuvar yanıtın sağlandığı belirtilirken, bazı araştırmacılar inflamatuvar reaksiyonları devam ettirmek ya da reaktivasyonu sağlamak için daha uzun süreli tedavi protokollerinin gerekliliğini vurgulamışlardır (9,18,19,20). Ancak yapılan pek çok çalışmada uzun süreli tedavi protokollerinin indüksiyon tedavisinde belirgin üstünlüğü saptanamamıştır. Uzun süreli ya da yoğun olarak uygulanan protokollerde veya intravezikal tedaviye ek olarak intradermal BCG verilenlerde yan etkilerin daha çok olduğu bildirilmiştir(21,22,23). Bu nedenle çalışmamızda 6 haftalık indüksiyon protokolü uygulanmış, nüks eden olgulara TUR sonrası tekrar BCG verilmiştir.

Sadece TUR yapılan PTAgi evresindeki hastaların %50'sinde nüks, %2'sinde progresyon gelişmektedir. Bu nedenle bu gruptaki hastalara intravezikal tedavi verilmesine gerek yoktur. Bununla birlikte multipli ise, displazi veya CIS eşlik ediyorsa, tümör büyükse veya daha önce rekürrens göstermişse intravezikal tedavi verilebilir(2,25). PTAgi evresinde olan 9 olgudan 5 tanesi multipli, 3 tanesi 3 cm'den büyük ve 1 olguda daha önce nüks etmesi nedeniyle BCG protokolüne alındı.

Yapılan çalışmalarda profilaktik olarak intra-

kaviter BCG uygulamasından sonra %15-42 nüks geliştiği bildirilmektedir.(3,9,24). Bizim çalışmamızda Ta evresinde olan 19 hastanın 2'sinde, T1 evresinde olan 17 hastanın 5'inde toplam 36 hastanın 7'sinde (%19.4) nüks gelişti. Tümör grade'i gözönüne alındığında GII tümörü olan 25 hastanın 5'inde, GI tümörü olan 10 hastanın 2'sinde nüks geliştiği izlendi. Rekürrens olan pTa evresindeki 2 olgudan birinde GI, diğerinde GII tümörü varken, her iki hastamızda da multipli tümör mevcuttu. Nüksler 5 hastada 5-10 mm'lik, 1 hastada 2 cm'lik papiller oluşumlar olarak izlenirken, bir hastada multipli tümör geliştiği gözlemlendi. Bu 7 hastamıza TUR sonrası ikinci kür BCG tedavisi başlandı. Yeni rekürrens saptanmadı.

Nükslerin genellikle BCG tedavisinden sonra ilk 1 yıl içinde olduğu özellikle, ilk 3 ayda ortaya çıkan nükslerin önemli prognostik bir kriter olduğu bildirilmektedir (3,25,26,27). Serimizde hiçbir olgu ilk 3 ay içerisinde rekürrens görülmedi. Yedi olgumuzda ortalama rekürrens süresi 18.8 ay olarak saptandı.

Herr ve arkadaşları intrakaviter BCG uygulamasının tümör progresyonunu geciktirdiğini ancak kas invazyonu ve uzak metastaz insidansını azaltmadığını saptamışlardır(28). Pagano ve arkadaşları kontrol grubunda %17, BCG uygulanan grupta %4 progresyon geliştiğini bildirmişlerdir(24). Çalışmamızda olgularımızın hiçbirinde progresyon saptanmadı. Literatürde olan bu farklılığın nedenleri, serimizde sadece 1 olguda GIII tümörün oluşu, olgu sayısının azlığı ve izlenim süresinin kısalığı ile açıklanabilir.

Lamm ve arkadaşları 1278 hastada BCG komplikasyonlarını araştırmışlar, hastaların %91'inde sistit, %3.9'unda otuz dokuz derecenin üzerinde ateş, %1.3'ünde granülomatöz prostatit, %0.9'unda BCG pnömonisi veya hepatiti, %0.5'inde artrit ya da artralji, %0.5'inde kateterizasyon ya da transfüzyon gerektirecek hematüri, %0.4'ünde deri döküntüsü veya deri apsisi,

%0.2'sinde epididimoorşit, %0.2'sinde mesane kontraktürü ve %0.1'inde hipotansiyon geliştiğini bulmuşlardır(23). Çalışmamızda hastalarımızın %75'inde sistizm yakınmaları, %32'sinde hematurü ve %30'unda subfebril ateş en sık rastlanan yan etkiler olarak saptanırken, intravezikal BCG uygulanmasına bağlı oluşabilecek ciddi yan etkiler gözlenmedi.

Sonuç olarak, hastalarımızın %80.5'inde tam yanıt alınması, progresyonun gözlenmemesi ve tedavi edilebilir yan etkilerinin olması nedeniyle yüzeysel mesane tümörlerinde TUR'dan sonra intrakaviter BCG uygulanmasının etkili ve güvenli bir yöntem olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. **Caroll, P.R.:** Urothelial carcinoma: Cancers of the bladder, ureter, and renal pelvis. Smith's General Urology, Edited by E.A. Tonagho and J.W. McAninch, pp 341-358, 1992.
2. **Heney, N.M., Ahmet, S., Flanagan, M.J.:** Superficial bladder cancer: progression and recurrence J. Urol, 130: 1083, 1985.
3. **Lamm, D.M.:** Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer Urol. Clin. North. Am. 19: 573, 1992.
4. **Jones, H. C., Swinney, J.:** Thiotepa: In the treatment of tumors of the bladder Lancet, 11: 615, 1961.
5. **Prout, G.R., Koontz, W.W., Coombs, L.J., Hawkins, I.R., Friedell, G.H.:** Long-term fate of 90 patients with superficial bladder cancer randomly assigned to receive or not to receive thiotepa J.Urol, 130: 677, 1983.
6. **Garnick, M.B., Schade, D., İsrail, M.:** Intravesical doxorubicin for prophylaxis in the management of recurrent superficial bladder cancer J. Urol, 131: 43, 1984.
7. **Huland, H., Otto, U.:** Mitomycin instillation to prevent recurrence of superficial bladder carcinoma. Results of a controlled prospective study in 58 patients Eur. Urol, 9: 84, 1983.
8. **Herr, H.W., Pinsky, C.M., Whitmore, W.F., Sogani, P.C., Oettgen, H.F., Melamed, M. R.:** Long-term effect of intravesical Bacillus Calmette-Guerin on flat carcinoma insitu of the bladder J. Urol, 135: 265, 1986.
9. **Brosman, S.A.:** Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy Urol. Clin. North. Am. 19(3): 557, 1992.
10. **Lerman, R.I., Huttler, R.V.P., Whitmore, W.F.:** Papilloma of the urinary bladder Cancer, 25: 333, 1970.
11. **Lutzeyer, W., Rübber, H., Dahm, H.:** Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases J. Urol, 127: 250, 1982.
12. **Herr, H.W., Laudone, V.P., Whithmore, W.F.:** Intravesical therapy for superficial bladder tumors J. Urol, 138: 1363, 1987.
13. **Newling, D.:** Intravesical therapy in the management of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. The experience of the EORTC group Br. J. Cancer, 61: 497, 1990.
14. **Brosman, S.A., Lamm, D.L.:** The preparation, handling and use of intravesical bacillus Calmette-Guerin for the management of stage Ta, T1, carcinoma in situ and transitional cell cancer J. Urol, 144: 313, 1990.
15. **Morales, A., Eldinger, D., Bruce, A.W.:** Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors J. Urol, 116: 180, 1976.
16. **Lamm, D.L., Thor, D.E., Harris, S.C., Reyna, J.A., Stogdill, V.D., Radwin, H.M.:** Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy of superficial bladder cancer J. Urol, 124: 38, 1980.
17. **Herr, H.W., Pinsky, C.M., Whithmore, W.F., Sogani, P.C., Oettgen, H.F., Melamed, M.R.:** Experience with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder tumors Urology, 25: 119, 1985.

18. **Haaff, E.O., Dresner, S.M., Ratliff, T.L., Catalona, W.J.:** Two courses of bacillus Calmette-Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder *J.Urol*, 136: 820, 1986.
19. **Badalament, R.A., Herr, H.W., Wong, G.Y.:** A prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical BCG therapy of superficial bladder cancer *J. Clin. Oncol*, 5: 441, 1987.
20. **Meyer, J.A., Coplen, D.E., Marcus, M.D.:** Long-term (4-yr) tumor-free response one and two week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy *J. Urol*, 141: 333A, 1989.
21. **Kavoussi, L.R., Torrence, R.J., Gillen, D.P.:** Results of 6 weekly bacillus Calmette-Guerin instillations on the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol*, 139: 935, 1988.
22. **Herr, H.W., Badalament, R.A., Amato, D.A.:** Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: a multivariate analysis of factors effecting tumour progression *J. Urol*, 141: 22, 1989.
23. **Lamm, D.L., Stogdill, V.D., Stogdill, B.J., Crispen, R.G.:** Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer *J. Urol*, 135: 272, 1986.
24. **Pagano, F., Bassi, P., Milani, C.:** A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in the superficial bladder cancer therapy *J. Urol*, 146: 32, 1991.
25. **Fitzpatrick, J.M., West, A.B., Butler, M.R.:** Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): The importance of recurrence pattern following initial resection *J. Urol*, 135: 920, 1986.
26. **Tekgöl, S., Şahin, A., Özen, H.A., Abdullah, M.M., Mocan, G., Remzi, D.:** Yüzeysel mesane tümörlerinde prognostik faktörlerin rekürrens ve progresyon üzerine etkilerinin retrospektif analizi *Üroloji Bülteni* 5: 77, 1994.
27. **Topsakal, M., Karadeniz, T., Aydoğmuş, A., Arıman, A., Kayılı, İ., Başak, D.:** Yüzeysel mesane tümörlerinde profilaktik intravezikal tedavi: BCG, Epirubisin ve Mitoksantron sonuçları *Türk Üroloji Dergisi*, 21 (3): 217, 1995.
28. **Herr, H.W., Laudone, V.P., Badalament, R.A.:** Bacillus Calmette-Guerin therapy alters the progression of superficial bladder cancer *J. Clin. Oncology*, 6: 1450, 1988.