YÜZEYEL MESANE KANSERİ TEDAVİSİNDE BCG VE THIOTEPA UYGULAMALARI

BCG AND THIOTEPA IN THE TREATMENT OF BLADDER CANCER

DOĞAN, A.*, TATLIŞEN, A.**, YILMAZ, U.**, KARACAGİL, M.**

ÖZET

Amaç: Yüzeyel mesane kanseri olan hastalarda, tam bir tümör rezeksiyonu sonrası, koruyucu amaçlı intrakaviter thiotepa ve BCG verilip, nüks yüzdesi, nüks oranı/yıl ve hastalıksız süreler üzerine etkileri araştırmak.

Materyel ve Metod: Yüzeyel (Evre Ta, T1) transizyonel hücreli kanseri olan toplam 80 hastaya randomize olarak intravezikal thiotepa veya BCG verilip, hastalarda 5 yıl içindeki nüks yüzdesi, nüks oranı/yıl ve hastalıksız süreler kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Otuzbir hastaya thiotepa (15 mg Lederle), post-op 3. gün başlayıp beş ardışık gün süren 30, 45, 60, 45, 30 mg dozlarında verildi. Otuzbeş hastaya ise 81 mg BCG-Connaught, 6 haftada bir, bir yıl ayda bir olmak üzere verildi. Tümörlerine yalnızca transüretral rezeksiyon (TUR) yapılıp ilaç tedavisi verilmeyen 14 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu.

Bulgular: Hastaların takip süresi 4-60 ay arasında değişiyordu (ort: 24 ay); thiotepa, BCG ve kontrol gruplarında ortalama takip süreleri sırasıyla 31.1, 19.8, 24.2 aydı. Thiotepa, BCG ve kontrol gruplarında nüks yüzdeleri aynı sırayla %55, %20 ve %50 olup, nüks oranları sırayla 0.24, 0.14 ve 0.25 olarak bulundu. Nükse kadar geçen ortalama hastalıksız süre aynı sırayla 22.0, 24.2 ve 25.1 aydı. Net fayda thiotepa ve BCG grubunda % 5 ve %30 olarak bulundu. Thiotepa grubunda bir (%2.8) hastada kemik iliği baskılanması gelişti. BCG grubunda otuz (%85.7) hastada mesanede lokal enflamasyona bağlı pollaküri, noktüri, hematüri ve dizüri gibi vezikal iritasyon bulguları, bir (%2.8) hastada BCG ozis ve üç (%8.4) hastada mesane kapasitesinde geçici azalma gelişti.

Sonuç: Thiotepanın hastalıksız süreye ve nüks oranına etkisi kontrol grubundan farklı bulunmadı. BCG, nüks yüzdesi ve nüks oranı üzerine thiotepa ve kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde etkili olmakla beraber BCG'nin hastalıksız süre üzerine etkisi, kontrol grubundan farklı bulunmadı.

ABSTRACT

Objectives: Intracavitary BCG and thiothepa following complete resection of the tumor in the patients with superficial bladder cancer were studied for their effects on the recurrence percentages, recurrence rates/year and disease-free periods.

Materials and Method: A total of 80 patients with superficial bladder cancer (Stage Ta and T1) were randomly treated with intracavitary BCG or thiotepa after complete transurethral resection (TUR) and the groups were compared with the control group in terms of recurrence percentages, disease-free periods and recurrence rates/year. Thirtyone patient received thiotepa (15mg Lederle ®) starting at the 3rd postoperative day and continuing for five days with the doses of 30, 45, 60, 45, and 30mg succesively. Thitryfive patients received 81mg BCG-Connaught weekly for 6 weeks and monthly for 1 year. The control group was formed with the patients who received no intravesical therapy after TUR.

ANAHTAR KELİMELER: Yüzeyel mesane kanseri, BCG, Thiotepa, İntrakaviter tedavi

KEY WORDS: Superficial bladder cancer, BCG, Thiotepa, Intracavitary treatment.

* Kayseri SSK Hastanesi Üroloji Kliniği, ** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Findings: The follow-up period ranged between 4 to 60 months (mean: 24 months). The mean follow-up period for thiotepa, BCG and control groups were 31.1, 19.8 and 24.2 months, respectively. The recurrence percentages were 55%, 20%, and 50%; the recurrence rates were 0.24, 0.14 and 0.25 for the thiotepa, BCG and the control groups, respectively. The mean disease-free periods until the recurrence were 22.0, 24.2 and 25.1 months, respectively. The absolute benefit was 5% in the thiotepa group and 30% in the BCG group. One patient in the thiotepa group (2.8%) developed bone marrow depression. In the BCG group, 30 patients (85.7%) had vesical irritation symptoms such as frequency, nocturia, hematuria and dysuria due to local inflammation in the bladder; one patient (2.8%) had BCGosis and three patients (8.4%) had reversible decrease of bladder capacity.

Result: Thiotepa created no difference from the control group in terms of disease-free periods and recurrence rates. BCG had more favorable effect on the recurrence percentages and rates than the thiotepa and the control groups; however, there was no difference from the control group in terms of disease-free periods.

GİRİŞ

Mesanenin yüzeyel tranzisyonel hücreli kanseri, klinik seyir açısından değişken özellik gösterir. Primer tümörün transüretral rezeksiyonunu takiben bir yıl içinde %40-87 (Ort:%70) oranında nüks görülür.[1,2] Nüks tümörlerin %10-20'si invazyon ve/veya metastaz yaprak klinik ilerleme gösterir.[3] Nüks tümör oranının bu kadar yüksek olması ilave tedavi yöntemlerinin araştırılmasını zorunlu kılmıştır. Yüzeyel mesane kanseri nüksünü önlemek için pek çok ajan değişik konsantrasyonlarda değişik rejimlerle uygulanmıştır. Bu çalışmada amacımız hastaların yüzeyel mesane tümörünü tamamen rezeke ettikten sonra, koruyucu amaçlı intrakaviter thiotepa ve BCG verip nüks yüzdesi, nüks oranı/yıl ve hastalıksız süreler üzerine etkilerini karşılaştırmaktı.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 1990-1995 yıllarında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda tranzisyonel hücreli yüzeyel mesane kanserli hastalara TUR yapıldıktan sonra rastgele intrakaviter thiotepa veya BCG verilen tedavi grupları ile hiç tedavi verilmeyen hastaların oluşturduğu kontrol grubunda yapıldı.

Hastaların Seçimi: Primer veya sekonder evre Ta ve T1 olan yüzeyel değişici epitel hücreli mesane kanseri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Patoloji örnekleri dörtlü derecelendirme sistemi ile derecelendirildi ve hastalar TNM sistemine göre evrelendirildi. Çalışmaya dahil edilen ve düzenli olarak takiplere gelen 80 hasataya ait özellikler Tablo 1 ve Tablo 2'de görülmektedir.

Yapılan Tedaviler: Tüm hastalara sistoskopi yapılıp görülen tümör(ler) tamamen rezeke edildi ve tümör tabanından kas dokusu içeren derin bir biyopsi yapıldı. Hastalara rezeksiyon öncesi ve sonrası bimanuel muayene yapıldı. Tümör büyüklüğü, sistoskopi sırasında görünen kısımlarından cm olarak belirlendi. İntrakaviter tedavi yapılacak hastalara idrar mikroskopisi, beyaz küre (BK) ve trombosit sayımı yapıldı. İntrakaviter uygulama travmatize etmeden üretraya takılan ince nelaton kateter ile yapıldı.

Thiotepa (15mg, Lederle®), bir kür olmak üzere, cerrahi girişimden sonraki 3. gün 30mg, 4. gün 45mg, 5. gün 60mg, 6. gün 45mg, 7. gün 30mg olarak mesaneye uygulandı. Thiotepa tedavisine başlamadan önce ve tedaviden 10-15 gün

Tablo 1: Hastaların Özellikleri

	Thiotepa	BCG	Kontrol
	n	n	n
Hasta sayısı:	31	35	14
Cinsiyet			
E	25	28	10
K	6	7	4
Yaş:			
50'den daha az	8	11	5
50-59	16	11	3
60-69	7	10	5
70-79	—	3	1
Sınırları:	43-67	35-71	23-70
Ortalama±SD:	53.8±6.53	55.1±10.10	53.9±13.47
Tümör Nüks Sayısı:			
Primer	21	23	11
Sekonder	7	6	2
3 ve daha fazla	3	6	1
Tümör Sayısı:			
Primer	16	25	11
Sekonder	7	8	—
3 ve daha fazlası	8	2	3
Tümör Çapı (cm):			
1'den az	14	11	9
1-2.9	10	16	3
3'den fazla	7	8	2

Tablo 2: Tümör Evreleri ve Dereceleri:

	Thiotepa	BCG	Kontrol
	n	n	n
Hasta Sayısı	31	35	14
Tümör Evresi			
T_a	24	29	11
T_1	7	6	3
Tümör Derecesi			
I	9	16	5
II	17	12	6
III-IV	5	7	3

sonra BK ve trombosit sayımı yapıldı. BK sayısı 3000/mm3 ve trombosit sayısı 100 000/mm3'den düşük olan ve üriner enfeksiyonu tesbit edilen hastaların intrakaviter uygulaması ertelendi.

BCG (81mg kuru ağırlık, Connaught®) tedavisine TUR'dan 2 hafta sonra başlandı. Altı hafta, haftada bir kez, bir yıl da ayda bir kez intrakaviter uygulama yapılması planlandı. Her uygulama öncesi hastaların idrar tetkiki ve gerekli olanlarda idrar kültürü yapıldı. Hastalar bir önceki uygulamadan sonra meydana gelebilecek dizüri, gros hematüri, ateş, pollaküri yakınmaları açısından sorgulandı. Enfeksiyonu ve gros hematürisi olan hastaların intrakaviter tedavileri ertelendi. BCG sepsisi ve mesane kapasitesinde azalma gelişen hastalar intrakaviter uygulamadan çıkarıldı.

Takip: Her gruptaki hastalara birinci yılda her üç ayda bir kez, daha sonra her 6 ayda bir kez idrar sitolojisi ve sistoskopi yapıldı. Üst üriner sistemi değerlendirmek için iki yılda bir İVP yapıldı. Sistoskopilerinde tümöral oluşum görülen hastalara soğuk biyopsi yapıldı ve histopatolojik olarak tümör belirlenince nüks tümörü kabul edildi.

Değerlendirme Kriterleri: Nüks yüzdesi her grupta nüks gelişen hasta sayısının takip edilen toplam hasta sayısına bölünmesiyle bulundu. Cevap yüzdesi nüks yüzdesinin 100'den çıkarılmasıyla bulundu. Hastalıksız süre tümörün rezeke edildiği günden, pozitif biyopsinin yapıldığı sistoskopi gününe kadar geçen zaman olarak kabul edildi. Takip süresi TUR'un yapıldığı tarihten en son yapılan kontrol sistoskopi tarihine kadar geçen zaman olup, hastalıksız süre ve takip süresi ay olarak belirlendi. Nüks oranı/yıl bir grupta nüks oranı toplam nüks eden tümör sayısının bu grubun takip edilen toplam yıl sayısına bölünmesiyle bulundu. Net fayda tedavi grubunda elde edilen cevap yüzdesinden kontrol grubundaki cevap yüzdesi çıkarılarak bulundu.

Tablo 3: Tedavi ve Kontrol Gruplarında Nüks Yüzdesi ve Oranları

	Thiotepa	BCG	Kontrol
	n	n	n
Hasta Sayısı	31	35	14
Toplam Nüks Sayısı	19	8	7
Nükslü Hasta Sayısı	17	7	7
Nüks Yüzdesi (%)	55	20	50
Takip Süresi (ay)			
En az	4	5	5
En çok	60	60	60
Ortalama±SD	31.6±19.64	19.8±≤14.21	24.2±19.24
Toplam (ay)	966	694	340
Toplam (yıl)	80.5	57.8	28.3
Nüks oranı/yıl	0.24	0.14	0.25

Kullanılan İstatistik Metodları: Hasta özellikleri, gruplar arası nüks oranları/yıl ve nüks yüzdeleri t testi ile değerlendirildi. Hastalıksız süre Kaplan-Meier metodu ile incelendi ve Log rank testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Thiotepa grubunda 31, BCG grubunda 35 ve kontrol grubunda 14 hasta olmak üzere toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 63'ü erkek 17'si kadın idi ve erkek/kadın oranı 3.7/1'di. Hastaların yaşı 23-80 (ort:54) arasında değişiyordu, thiotepa, BCG ve kontrol gruplarında yaş ortalamaları sırasıyla 54, 55.1 ve 53.9 olup aralarında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$). Gruplar arasında tümör nüks sayısı, tümör sayısı ve çapları ile tümör evresi ve derecesi açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$).

Thiotepa, BCG ve kontrol gruplarında ortalama takip süreleri sırasıyla 31.1, 19.8 ve 24.2 aydı (Tablo 3). BCG grubunda nüks yüzdesi (%20), thiotepa (%54.8) ve kontrol grubuna (%50) göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü ($p<0.05$). Thiotepa ile kontrol grubu nüks yüzdeleri arasındaki fark önemsiz ($p>0.05$) olarak bulundu (Tablo 3).

BCG grubu nüks oranı (0.14) thiotepa ve kontrol gruplarının nüks oranlarından (0.24, 0.25) anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.01$). Thiotepa ile kontrol grubu nüks oranları arasındaki fark önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Nükse kadar geçen hastalıksız süre, ondokuz nüks gelişen thiotepa grubunda ortalama 22.0 ay,

Tablo 4: Nüks Gelişen Hastalarda Hastalıksız Sürelere Ait Bilgiler:

	Thiotepa	BCG	Kontrol
	n:31	n:35	n:14
Nüks Sayısı	19	8	7
Hastalıksız süre (ay)			
En az	4	4	6
En çok	52	50	52
Ortalama±SD	22.0±12.95	22.5±14.36	25.1±13.73

Tablo 5: Koruyucu Amaçla Thiotepa Kullanılan Bazı Çalışmaların Sonuçları:

Çalışma	Hasta Sayısı	Kontrol Grubu Nüks %	Tedavi Grubu Nüks %	Net Fayda %
Westcott[9]	14	75	0	75
Prout[8]	61	73	53	20
Burnand[5]	51	97	58	39
Byar[10]	121	60	47	13
Koontz[11]	93	60	40	20
Schulman[12]	315	69	63	6
MRCparty[13]	243	63	68	-5
Nieh[14]	55	64	58	6
Pavone[15]	14	60	21	39
Netto[16]	30	80	43	37
Toplam	**997**	**68**	**46**	**25**

sekiz nüks gelişen BCG grubunda 24.2 ay ve yedi nüks gelişen kontrol grubunda ise bu süre 25.1 ay olup aralarında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$). Nüks gelişen hastalarda hastalıksız süreye ait bilgiler Tablo 4'dedir. Hastalıksız süreler Kaplan-Meier yöntemi ile grafik haline getirildi (Şekil I).

Yan Etkiler: Thiotepa tedavi grubunda bir (%3.2) hastada BK sayısının 2000/mm3 ve trombosit sayısının 100 000/mm3'e kadar düşmesiyle, kemik iliği baskılanması tespit edildi. BCG grubunda mesanedeki enflamasyona bağlı gelişen, tedaviden sonra başlayıp 1-2 gün süren pollaküri, dizüri ve hematüri hastaların otuzunda (%85.7) tespit edildi. Bir (%2.8) hastada kan transfüzyonu gerektirecek kadar gros hematüri gelişti. Bir (%2.8) hastada, 3 günden fazla süren yüksek ateş (38°C), karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, şiddetli öksürük ve intertisyel pnömoni ve artraji ile tanısı konulan BCG sepsisi (BCGozis) gelişti ve hastaya 300mg İNH başlandı, klinik olarak düzelme olmayınca Streptomisin+İNH+Rifampisin ile üçlü antitüberküloz tedavisine geçildi. Üç (%8.5) hastada, idame tedavisi sırasında şiddetli pollaküri ve noktürinin eşlik ettiği mesane kapasitesinde ileri derecede azalma tespit edildi. Hastaların intrakaviter tedavileri durdurulup, 300mg İNH tedavisine 3 ay süreyle devam edildi; tüm hastalar bu tedaviden yarar gördüler ve mesane kapasiteleri normale döndü.

TARTIŞMA

Yüzeyel mesane kanserinin primer tedavisi TUR'dur. TUR daha sonraki tedavi planının yapılabilmesi için gerekli olan evrelendirmeye de yardımcıdır. TUR sonrası tümörlerin çoğunun nüks etmesi, yeni tedavi seçeneklerinin araştırılmasına neden olmuştur.

Adjuvant thiotepa tedavisi için çok değişik tedavi rejimleri kullanılmış ve sonuçları yayınlanmıştır. Fulgurasyon sonrası tümör implantasyonunu önlemek için 19 hasta ile yapılan bir çalışmada thiotepa (90mg) fulgurasyondan sonra tek doz şeklinde kullanılmış ve 11 (%57.8) hastada nüks gelişmiştir.[5] Koruyucu amaçlı thiotepa kullanılıp değişik sürelerde takip edilmiş, toplam 608 hasta içeren 6 ayrı çalışmada kontrol gruplarında ortalama nüks yüzdesi %70.1 iken tedavi gruplarında ise bu oran %37.8 olmuştur.[6] Başka bir çalışmada 30mg thiotepa 50 ml SF içinde postoperatif 1., 3. ve 5. günlerde mesaneye uygulanarak toplam %7'lik cevap elde edilmiştir.[7] Prout ve ark, thiotepa ile yaptıkları bir çalışmada, 4 yıllık takip sonucunda tedavi grubunda %64 ve yalnızca TUR yapılan grupta %75 nüks saptamışlardır.[8] Koruyucu amaçla thiotepanın değişik dozlarda kullanılıp, farklı sürelerde takip yapıldığı, kontrol grupları da olan 10 ayrı çalışmada toplam 997 hasta incelenmiş ve kontrol grubunda ortalama %68, tedavi grubunda ise %46 nüks görülmüştür (Tablo 5). Bu ön çalışmada, thiotepa için ortalama net fayda ortalaması %25'dir.[8-16]

Bizim çalışmamızda, thiotepa tedavi grubunun nüks yüzdesi, nüks oranı/yıl ve hastalıksız sürelerinin kontrol grubundan farksız olması ve net faydanın %-5 olmasının nedeni, thiotepa grubunda daha uzun takip süresinin olması olabilir. Thiotepa ile yapılan birçok çalışmada farklı uygulama şemaları kullanılması sebebiyle en az toksik ve en etkin olan tedavi protokolünü uygulamak mantıklı görünmektedir. Bu çalışmada, bu düşünce gözönüne alınarak, thiotepa grubunda idame tedavisi uygulanmamış ve kısa süreli erken dönem thiotepa tedavisi ile komplikasyonlar daha az görülmüş-