

Yüzeysel Mesane Tümörlerinde Profilaktik Olarak İntravezikal Uygulanan BCG ve İnterferon Alfa 2A Sağaltımının Klinik Sonuçları

Clinical Results of Intravesical Application of BCG and Interferon Alpha 2A for Superficial Bladder Tumor Prophylaxis

Aydın İsmet Hazar, Can Arat, Osman Ceylan, Vedat Çalır

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Yüzeysel kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde tedavi transüretral rezeksiyon (TUR) dur. Yeterli rezeksiyona rağmen bu tümörler rekürrens ve progresyon riski taşırlar. Çalışmamızda bu grup hastalarda rekürrens ve/veya progresyonu önlemede BCG ve İnterferon 2A etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Bu çalışmada, 1992-1996 yılları arasında yüzeysel mesane tümörü tanısı ile üroloji kliniğinde takip edilen primer veya rekürren 58 hastanın sonuçları değerlendirildi. Hastalar BCG (n=29) ve İnterferon Alfa 2A (n=29) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar tedavi sonrası rekürrens açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaşı 48'i erkek 10'u kadın olup yaşları 31-78 (ortalama 59,1) idi.38 hastada primer tümör 20 hastada sekonder tümör mevcuttu.22 hastanın tümörü soliterken 36 hastada multipl lokalizasyonda tümör izlendi.

Sonuç: BCG yüzeysel mesane tümörlerinde progresyon ve rekürrensi önlemede ilk seçilecek ve en etkili ilaçtır. İnterferon alfa 2A da rekürrensi önlemek amacıyla intravezikal tedavide kullanılabilmeyle beraber, etkinliği daha düşük ve tedavi maliyeti yüksektir. Standart tedavilerde değil de sadece özenle seçilmiş vakalarda kullanılması uygundur. (JAREM 2017; 7)

Anahtar Kelimeler: Yüzeysel mesane tm, BCG, interferon Alfa 2A, immunoterapi

ABSTRACT

Objective: Treatment for the superficial non muscle invasive bladder cancer is trans urethral resection.This tumors have recurrens and progresion risk despite full resection.We searched the efficiency of BCG and Interferon alpha 2A for prevention of recurrens and progresion on this patients.

Methods: In this study we evaluated 58 patients that have primary or recurrent superficial bladder tumor followed by urology clinic between 1992-1996.There were 2 different group, one of them BCG group (n=29) and another one Interferon Alfa 2A group (n=29).Groups compared about post treatment recurrens rate.

Results: Total number of patients was 58.Ages were between 31-78 years (mean 59.1).38 patients have primary tumor, 20 patients have seconder tumor.Tumor of the 22 patients were single and tumor of the 36 patients were multiple locations.

Conclusion: BCG is the first and most efficiant agent for the prevent of recurrence and progresion of the superficial bladder cancer.Interferon alpha 2A can use for the prevention of recurrence via intravesical application.But its efficiency is low and cost of the treatment is more expensive.It is recommend for the selected patients not for routine use. (JAREM 2017; 7)

Keywords: Superficial bladder tumor, BCG, interferon Alpha 2A, immunotherapy

GİRİŞ

Mesane kanseri, ürogenital sistemin en sık görülen 2. kanseridir (1). Dünyada her yıl 350.000 yeni olgu ve 150.000 ölüm ile önemli bir mortalite ve morbidite sorunudur. Erkeklerde kadınlardan yaklaşık 3 kat daha fazla gözlenir (2).Yaklaşık %90 mesane kanseri üretelial mesane kanseri olup tanı anında bunların %70-80'i yüzeysel, %20-30'u kasa invaziv kanserlerdir. Hastalığa yakalanmada ortalama yaş 65 olup olguların %1'i 40 yaş altındadır (3-5).

Yüzeysel mesane tümörü vakalarının %40-85'i ilk rezeksiyonu takiben çoğunlukla 6-12 ayda rekürrens gösterir (6). En sık rekürrens

%82 oranıyla karsinoma insitu (CIS) da, en az ise %30 oranıyla soliter papiller tümörlerde gözlenir (7, 8).

Yüzeysel mesane tümörlerinde gözlenen bu yüksek rekürrens oranları TUR-MT ye ek olarak mesane içine uygulanan başka tedaviler geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Kullanılan ilaç düşük maliyetli olup rahatlıkla bulunmalı, uygulaması kolay olmalı, yan etkisi minimum olmalıdır. Yüzeysel mesane tümörlerinde bunun temelini adjuvan olarak uygulanan intrakaviter kemoteröpatik ya da immunoteröpatik ajanlar oluşturur.

Bunun için ilk olarak 1961 yılında Thiotepa kullanılmış, zaman içinde Mitomisin C ve Doksorubisin de kullanıma girmiştir(9).1976 yı-

İlinda ilk kez kullanılan BCG ile birlikte başarı oranları artmıştır (10). Doksanlı yıllarda ise interferonların intrakaviter kullanımı gündeme gelmiştir.

Amaç rekürrensi önlemek ve aynı zamanda organı korumaktır.

Bu çalışmada kliniğimizde son 48 aylık dönemdeki yüzeysel mesane tümörlerinde TUR-MT sonrası uygulanan BCG ve İnterferon alfa 2A'nın rekürrensi önlemedeki etkinliğini karşılaştırmak istedik.

YÖNTEMLER

1992-1996 yılları arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde yüzeysel mesane tümörü nedeniyle TUR-MT yapılmış ve sonrasında intrakaviter BCG ya da interferon alfa 2A ile intrakaviter tedavi almış 58 hastanın sonuçlarını karşılaştırdık.

Çalışma grubunu oluşturan hastalara öncelikli olarak TUR-MT yapılmıştı. Histopatolojik incelemeleri sonucu yüzeysel tümör saptanan hastalardan adjuvan olarak BCG uygulanan 29 hasta ve İnterferon alfa 2A uygulanan 29 hastanın sonuçları geriye dönük olarak incelendi.

BCG, rezeksiyonu takip eden 15-20. günde uygulanmaya başlanmıştır. Uygulamadan önce hastaların tamamı üriner infeksiyon açısından incelenmiş infeksiyonu olanlar kültür antibiogram neticesine göre tedavi edilip idrar steril hale gelene kadar uygulama ertelenmiş.

Uygulama mesaneye steril şartlarda yerleştirilen 8 numara beslenme sondasından 50 ml izotonikte sulandırılan 150 mg Pasteur Suşu BCG verilmek suretiyle yapılmıştır. Sıvı 2 saat mesane içinde kaldıktan sonra (hasta 30 dakikalık periyotlarla supin, pron, sağ ve sol lateral dekübit pozisyonda yatmıştır.) hasta işletilmiştir. BCG 6 hafta arayla uygulanmış sonrasında 3.ay ve 6.ayda 1 er doz rapel olmak üzere toplam 8 doz verilmiştir.

Sistoskopik kontrol, ilk yıl 3 ayda 1, 2.yıl 6 ayda 1, sonra yılda bir olarak uygulanmıştır. Sistoskopide tümör saptanan olgular rekürrens kabul edilmiş ve gerekli tedavileri yapılmıştır.

İnterferon alfa 2A, 54 milyon ünite 50 mL izotonikte sulandırılıp 8 numara beslenme sondasından mesaneye haftada 1 kez olmak üzere 8 hafta süreyle uygulandı. Hastaların uygulama esnasındaki pozisyonları ve daha sonraki takip şemaları BCG uygulaması ile aynıydı.

BCG uygulanan hastalardan 26 tanesinde (%89,6) dizüri oluştu, yine 26 hastada pollaküri (%89,6) gözlemlendi. Bu tip irritatif semptomlar genellikle uygulamayı takiben ilk 3 günde meydana geldi. Semptomlar kendiliğinden geriledi ya da antikolinergik antiinflamatuar ilaçlarla düzeldi. BCG sistiti bulguları gösteren 2 hastaya INH verildi.

On bir hastada (%37,9) hematüri gelişti, kendiliğinden geriledi.6 hastada 38°C'ı geçmeyen ateş gözlemlendi. Antipiretiklerle geriledi.

Çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiş olup etik kurul onayı alınmamıştır. Hasta dosyalarında data kullanımına ilişkin onay vardır.

BULGULAR

Yüzeysel mesane tümörü bulunan 58 hastada TUR-MT yapılmış ve bu hastalara BCG ya da İnterferon alfa 2A ile mesane içi tedavi

uygulanmıştı. Hastaların 48'i erkek ve 10 tanesi kadındı. Yaşları 31-78 (ortalama 59,1) idi. Hastaların 38'inde primer tümör 20'sinde rekürren tümör mevcuttu.

On sekiz hasta Ta, 40 hasta T1 evresindeydi. Tümör derecelendirmesi Mostofiyeye uygundu.

Hastalar gerek immunoterapi sonrası gerek toplam izlenme süreleri olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Hastaların toplam izlenme süreleri 10-132 ay (ortalama 30 ay) ve immunoterapi sonrası izlenme süresi ise 8-53 ay (ortalama 18 ay) idi.

Hematüri, hastaların ortak başvuru nedeni idi. Ayrıca 11 erkek hastada prostatizm yakınmaları ve 5 hastada şiddetli dizüri mevcuttu.

Elli sekiz hastadaki toplam tümör sayısı 101 idi. Bu 101 tümörün 69 u (%68,3) yan duvarlarda, 6'sı arka duvarda (%5,9), 11i mesane boyunu (%10,8), 15 tanesinde tavan ve ön duvar (%14,8) yerleşmişti.

Kırk sekiz tümör 0,5 cm, 30 tanesi 1 cm, 7 tanesi 1,5 cm, 11 tanesi 2 cm, 3 tanesi 3 cm, 2 tanesi 4 cm ebadındaydı.

Verileri değerlendirilen hastalardan 29'una BCG, 29'una İnterferon alfa 2A uygulanmıştı.

BCG uygulanan hastaların 26'sında (%89,6) dizüri yine 26'sında (%89,6) pollaküri gelişti. Bu şikayetler genellikle uygulamadan sonra ilk üç gün içerisinde gelişti ve kendiliğinden ya da antiinflamatuar antikolinergik tedavisi ile geriledi.2 hastada gelişen BCG sistiti semptomları INH 300 mg/gün 3 gün verilerek gerilemesi sağlanmış.

On bir hastada (%37,9) gelişen hematüri de herhangi bir ek girişime gerek kalmaksızın kendiliğinden gerilemişti.

Altı hastada (%10,3) 38°C'yi geçmeyen ateş oldu. Bir hastada (%3,4) orşit gelişti. Orşit tedavisine başlanarak düzeleneye kadar BCG uygulamasına ara verildi.

BCG uygulanan hastaların 5 tanesinde (%17,2) rekürrens görüldü. Bunlardan 1 hasta daha önce bir kür BCG tedavisi almıştı. Bu hastada tümör çapı 1 cm iken rekürrens gösteren diğer 4 hastada tümör çapları 0,5 cm idi. Rekürrens olan bir hastada progresyon görüldü. Tümör T1G2 den T1G3 e çıktı. Rekürrens gösteren hastalardan biri 11 yıldır takipte olup 1-2 yılda bir rekürrens gösteren bir hastaydı.10 hasta daha önce yüzeysel mesane tümörü nedeniyle TUR-MT geçiren hastalardı. Bunların 4 adedinde (%40) yeniden tümör gelişti.

İnterferon alfa 2A uygulanan hastalardaki yan etkiler değerlendirildiğinde 5 (%17,2) dizüri, 5 (%17,2) pollaküri mevcuttu. Semptomlar uygulama sonrası ilk 24 saatte spontan olarak gerilemişti.4 hastada (%13,7) grip benzeri semptom gözlemlendi. İki günde kendiliğinden düzeldi.

Veriler incelendiğinde İnterferon alfa 2A uygulanan 29 hastadan 15 inde (%51,7) rekürrens geliştiği gözlemlendi. Başarı oranı %48,3'tü. Hiçbir hastada progresyon gözlenmedi. Bu grupta yer alan hastaların 10 tanesi daha önce de TUR-MT olmuş hastalardı. Bunların 5'inde (%50) rekürren tümör oluştu. Rekürrens gelişmemiş olan ve tam yanıt veren hastaların 2 tanesi önceden TUR-MT olmuş ve bir kür BCG uygulanmış hastalardı. Bu hastalarda interferon alfa 2A uygulaması sonrasında rekürrens görülmedi.

TARTIŞMA

Yüzeysel mesane tümörlerinin primer tedavisi TUR'dur. Uygun biçimde ve eksiksiz rezeksiyon yaparak patolojik evrelemenin doğru yapılması sağlanmalıdır. Düşük grade ve düşük gradeli tümörlerde dahi rezidiv hastalık ve rekürrens riski mevcut olup bunu minimuma indirebilmek için geçerli uygulamalar günümüzde intrakaviter kemoterapi ya da immunoterapidir.

Genel olarak tümör çapı, sayısı, grade, nüks sayısı prognozun belirlenmesinde önemlidir(11-12).

Soliter Ta tümörlerde nüks %18, T1 tümörlerde %33 iken, multipl olanlarda sırasıyla %43 ve %46 bulunmuştur (13). Bizim serimizde bu oran %66'dır.

Çapı 3 cm'den fazla olan tümörlerde 1 yıl içinde nüks görülme oranı daha küçük olanlara göre çok daha fazladır. Bizim çalışmamızda 3 cm'den büyük 7 olgudan 3 tanesinde (%42), 3 cm'den küçük 52 hastanın 17'sinde (%32) rekürrens görülmüştür.

Mukoza ve Lamina propriada sınırlı tümörlerin endoskopik tedavisinden sonra intrakaviter olarak kullanılacak kemoteröpatik ya da immunoteröpatik ajanlar vardır. BCG bunların arasında maksimum etkiyi gösteren ajandır (10). BCG'nin etkili olabilmesi için en önemli tümör hücreleriyle yakın temasıdır. Bunun için intrakaviter uygulama yapılır.

BCG ile başarı yelpazesi %47 ile %100 arasında değişir. Bizim BCG serimiz incelendiğinde, 8-53 aylık izlemde (ortalama 27 ay) %82,8 bulunmuştur. Biz oranımızın yüksek oluşunu uyguladığımız 2 rapele bağlamakla birlikte daha geniş sayıda olgunun dahil olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın 2.grubunda interferon alfa 2A uygulanan hastalar oluşturuyordu. Bu ajanla yapılan çalışmalarda standart doz ve uygulama süresi henüz oluşturulmamıştır.

Bizim çalışmamıza dahil olan grupta 8 hafta süreyle haftada bir 54 milyon ünite interferon alfa 2A uygulanmıştı. Başarı ortalama 18 aylık izlemde %48,3'dü. İlaç nispeten daha zor temin edilir ve BCG ye göre oldukça pahalı bir ajandır.

SONUÇ

Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin TUR-MT sonrasında rekürrenslerinin önlenmesinde intrakaviter olarak kullanılacak birincil öncelikli ilaç BCG'dir. En yüksek başarı bu ajanla sağlanmakla beraber, kullanılamayacağı durumlarda etkisi nispeten daha düşük olmakla beraber oldukça az yan etki profiliyle İnterferon alfa 2A'nın tercih edilebilecek bir alternatif ajan olduğu kanaatindeyiz.

Etik Komite Onayı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı etik kurul onayı alınamamıştır.

Hasta Onamı: Sözlü hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - C.A., A.İ.H.; Tasarım - C.A.; Denetleme - C.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - O.C.; Analiz ve/veya Yorum - V.Ç.; Literatür Taraması - V.Ç.; Yazıyı Yazan - A.İ.H.; Eleştirel İnceleme - O.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Study done by retrospective data analyses so ethics committee approval was not taken.

Informed Consent: Verbal informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - C.A., A.İ.H.; Design - C.A.; Supervision - C.A.; Data Collection and/or Processing - O.C.; Analysis and/or Interpretation - V.Ç.; Literature Search - V.Ç.; Writing Manuscript - A.İ.H.; Critical Review - O.C.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Matanoski GM, Elliot EA. Bladder cancer epidemiology. *Epid Rev* 1981; 3: 203.
2. Young JL Jr, Asine AJ, Pollack ES. Cancer Incidence and mortality in the united states (ed) Bethesda MD. 78: 1837. DEHM Publication: Philadelphia.
3. Michael J. Droller: Transitional cell cancer of the bladder, *Campbell's Urology* II:1343.1986.
4. Silverberg E. *Cancer statics* CA. 1981; 31: 13.
5. Torti FM, Lum BL. Superficial bladder carcinoma:Natural history and the role of interferons. *Semin Oncol* 1986; 13: 57-60.
6. Torti FM, Lum BL. Superficial bladder cancer, risk of the recurrens and potential role for interferon therapy. *Cancer* 1987; 59: 613-6.
7. Utz DC, Hanash KA, Farrow GM. The plight of the patient with carcinoma insutu of the bladder. *J Urol* 1970; 103: 160-6.
8. Lerman RJ, Hutter RVP, Withmore WF. Papilloma of the urinary bladder. *Cancer* 1970; 25: 333-3.
9. Soloway M J. Rationale for intensive intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1983; 130: 61-4.
10. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary BCG in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116: 180-3.
11. Friedell GH, Nagy GK, Cohen SM. Pathology of human bladder cancer and related lesion (eds.) Bryan GT, Cohen SM. (ir) pathology of bladder cancer, pp.11- 42, CRC Press: Florida, 1984.
12. Pocock RD, Perder BA Jr, O'Sullivan JP. Prognostic factors in noninfiltrating carcinoma of the bladder: a preliminary report. *Br J Urol* 1982; 54: 711-5.
13. Lutzeyer W, Rübben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol* 1982; 127: 250-2.