



# Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserlerinde Profilaktik Olarak Uygulanan İntravezikal BCG ve İnterferon- $\alpha$ 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 Çalışır 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Cite this article as:** Hazar Aİ, Arat C, Ceylan O, Çalışır V. Clinical Results of Intravesical Application of BCG and Interferon- $\alpha$  2A for Superficial Bladder Tumor Prophylaxis. JAREM 2018; 8: 39-42.

## ÖZ

**Amaç:** Kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde (KİOMK) tedavi transüretral rezeksiyondur (TUR). Yeterli rezeksiyona rağmen bu tümörler rekürrens ve progresyon riski taşırlar. Çalışmamızda bu grup hastalarda rekürrens ve/veya progresyonu önlemede intravezikal Bacillus Calmette-Guérin (BCG) ve İnterferon- $\alpha$  2A etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

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

**Bulgular:** Hastaların 48'i erkek 10'u kadın olup yaşları 31-78 (ortalama 59,1) arasındaydı. Otuz sekiz hastada tümör primerken, 20 hastada sekonder tümör mevcuttu. Hastaların 22'sinde tümör soliterken, 36 hastada multipl lokalizasyonda tümör izlendi. BCG'de başarı oranımız %82,8, İnterferon  $\alpha$  2A'da ise %48,3'tü.

**Sonuç:** Bacillus Calmette-Guérin; KİOMK'nde progresyon ve rekürrensi önlemede ilk seçilecek ve en etkili ilaçtır. İnterferon- $\alpha$  2A'da rekürrensi önlemek amacıyla intravezikal tedavide kullanılabilmeyle beraber, etkinliği daha düşük ve tedavi maliyeti yüksektir. Standart tedavilerde değil, sadece özenle seçilmiş vakalarda kullanılması uygundur.

**Anahtar kelimeler:** Kas invaziv olmayan mesane kanseri, Bacillus Calmette-Guérin, interferon- $\alpha$  2A, immunoterapi

## ABSTRACT

**Objective:** Transurethral resection (TUR) has been used in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer. These tumors are recurrent and have a risk of progression despite complete resection. We evaluated the efficiency of intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) and interferon- $\alpha$  2A for the prevention of recurrence and progression in these patients.

**Methods:** We evaluated 58 patients with primary or recurrent non-muscle invasive bladder tumors followed by urology clinic between 1992 and 1996. The patients were divided into two groups: the BCG group (n=29) and the interferon- $\alpha$  2A group (n=29). The post-treatment recurrence rates were compared between the groups.

**Results:** A total of 58 patients, aged between 31 and 78 years (mean age, 59.1 years) was evaluated. Thirty eight patients had primary tumors and 20 had secondary tumors. Twenty-two patients had tumors in single locations and 36 had tumors in multiple locations. Our success rate was 82.8% in the BCG group and 48.3% in the interferon- $\alpha$  2A group.

**Conclusion:** BCG is the first and the most efficient agent for preventing the recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancers. Interferon- $\alpha$  2A can be used for the prevention of recurrence via intravesical application. However, its efficiency is low and the cost of treatment is high. Therefore, it is not recommend for routine use.

**Keywords:** Non-muscle invasive bladder cancer, Bacillus Calmette-Guérin, interferon- $\alpha$  2A, immunotherapy

**ORCID IDs of the authors:** A.İ.H. 0000-0001-5193-2340; C.A. 0000-0001-9218-8562; O.C. 0000-0003-4586-7321; V.Ç. 0000-0001-7304-7190

## 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 sık gözlenir (2). Mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ı üretelyal kaynaklıdır. Tanı anında %70-80'i kas invaziv olmayan me-

sane kanseri (KİOMK) olup sadece %20-30'u kas invaziv mesane kanseridir (KİMK). Ortalama tanı yaşı 65 olup olguların %1'i 40 yaş altındadır (3-5).

Mesane kanseri vakalarının %40-85'i ilk rezeksiyonu takiben çoğunlukla 6-12 ayda rekürrens gösterir (6). En sık rekürrens %82 oranıyla karsinoma insituda (CIS), en az ise %30 oranıyla soliter papiller tümörlerde gözlenir (7-8).



Kas invaziv olmayan mesane kanserinde gözlenen bu yüksek rekürrens oranları Transüretal Rezeksiyon- Mesane Tümörüne (TUR-MT) ek olarak mesane içine uygulanan başka tedavilere geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Kullanılan ilaç düşük maliyetli olup rahatlıkla bulunmalı, uygulaması kolay olmalı, yan etkisi minimum olmalıdır. KİOMK'de 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 yılında ilk kez kullanılan intravezikal Bacillus Calmette-Guérin (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- $\alpha$  2A'nın rekürrensi önlemedeki etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

## YÖNTEMLER

1992-1996 yılları arasında Sağlık Bilimler Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde KİOMK nedeniyle TUR-MT yapılmış ve sonrasında intrakaviter BCG ya da interferon- $\alpha$  2A ile intrakaviter tedavi almış 58 hastanın sonuçlarını karşılaştırdık. Çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiş olup etik kurul onayı alınmamıştır. Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi insanlar üzerinde yapılan tıbbi araştırmalarla ilgili etik ilkelere uygun olarak gerçekleştirildi ve hastaların sözlü onamları alındı. Ayrıca hasta dosyalarında data kullanımına ilişkin onay vardır. Çalışma grubunu oluşturan hastalara öncelikli olarak TUR-MT yapılmıştı. Histopatolojik incelemeleri sonucu KİOMK saptanan hastalardan adjuvan olarak BCG uygulanan 29 hasta ve İnterferon- $\alpha$  2A uygulanan 29 hastanın sonuçları geriye dönük olarak incelendi.

Bacillus Calmette-Guérin, 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 ertelenmiştir.

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

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

İnterferon alfa 2A (Roferon-A, Roche Laboratories, Nutley, NJ), 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.

Bacillus Calmette-Guérin uygulanan hastalardan 26 tanesinde (%89,6) dizüri oluştu, yine 26 hastada pollaküri (%89,6) gözleildi. Bu tip irritatif semptomlar genellikle uygulamayı takiben ilk 3

günde meydana geldi. Semptomlar kendiliğinden geriledi ya da antikoilerjik ve/veya antiinflamatuvar ilaçlarla düzeldi. BCG sistiti bulguları gösteren 2 hastaya izoniyazid verildi. 11 hastada (%37,9) hematüri gelişti, ancak kendiliğinden geriledi. 6 hastada 38°C'yi geçmeyen ateş gözleildi. Antipiretiklerle iyileşme sağlandı.

## İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı.

## BULGULAR

Kas invaziv olmayan mesane kanseri bulunan 58 hastada TUR-MT yapılmış ve bu hastalara BCG'ya da interferon- $\alpha$  2A ile mesane içi tedavi uygulanmıştı. Hastaların 48'i erkek ve 10'u kadın olup yaşları 31-78 (ortalama 59,1) arasındaydı. Hastaların 38'inde primer tümör, 20'sinde rekürren tümör mevcuttu (Tablo 1).

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

**Table 1. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri**

Özellikler	Hastalar (n=58)
Yaş (yıl)	59,1
K/E oranı	%20,8
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	22,6
Sigara kullanımı (%)	%68,9
Tümör sayısı	101
Tümör lokalizasyonu (%)	
• Lateral	%68,3
• Posterior	%5,9
• Kubbe ve anterior	%14,8
• Mesane boynu	%10,8
Tümör evresi	
• Ta	18
• T1	40
Ortalama tümör çapı	1,7 cm
Primer tümör oranı	38 (%65,5)
Sekonder tümör oranı	20 (%34,5)
Komplikasyonlar (%)	
• Dizüri-pollaküri	%89,6
• Hematüri	%37,9
• Subfebril ateş	%10,3
• Orşit	%3,4
İzlem süresi (ortalama)	18 ay
VKİ: vücut kitle indeksi; K: kadın; E: erkek	

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), 11'i mesane boynu (%10,8), 15 tanesi ise tavan ve ön duvar (%14,8) yerleşimliydi (Tablo 1).

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 interferon-α 2A uygulanmıştı.

Bacillus Calmette-Guérin uygulanan hastaların 26'sında (%89,6) dizüri ve yine 26'sında (%89,6) pollaküri gelişti. Bu şikayetler genellikle uygulamadan sonra ilk üç gün içerisinde gelişti ve kendiliğinden ya da antiinflamatuvar ve/veya antikolinergik tedavisi ile geriledi. İki hastada gelişen BCG sistiti semptomlarının izoniyazid 300 mg/gün 3 gün verilerek gerilemesi sağlandı.

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

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

Bacillus Calmette-Guérin 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 prog-

rese olmuştu. Rekürrens gösteren hastalardan biri 11 yıldır takipte olup 1-2 yılda bir rekürrens gösteren bir hastaydı. On hasta daha önce KİOMK nedeniyle TUR-MT geçiren hastalardı. Bu hastaların 4'ünde (%40) yeniden tümör gelişti. Ortalama başarı oranımız %82,8 idi.

İnterferon-α 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. 2 günde kendiliğinden düzeldi.

Veriler incelendiğinde interferon-α 2A uygulanan 29 hastadan 15'inde (%51,7) rekürrens geliştiği gözlemlendi. Başarı oranı %48,3'tü (Tablo 2). 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-α 2A uygulaması sonrasında rekürrens gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Kas invaziv olmayan mesane kanserinin primer tedavisi TUR'dur. Uygun biçimde ve eksiksiz rezeksiyon yaparak patolojik evrelemenin doğru yapılması sağlanmalıdır. Düşük evre ve düşük gradeli tümörlerde dahi rezidü 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 büyük 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 propria 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 önemlisi tümör hücreleriyle yakın temasıdır. Bunun için intrakaviter uygulama yapılıdır.

Bacillus Calmette-Guérin 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 rapela bağlamakla birlikte daha geniş sayıda olgunun dahil olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmanın 2. grubunu interferon-α 2A uygulanan hastalar oluşturuyordu. Bu ajanla yapılan çalışmalarda standart doz ve uygulama süresi henüz oluşturulamamıştır. Bizim çalışmamıza dahil olan grupta 8 hafta süreyle haftada bir 54 milyon ünite interferon-α 2A uygulanmıştı. Başarı ortalama 18 aylık izlemde %48,3'tü. Ülkemizde interferon-α 2A nisbeten daha zor temin edilmekte ve BCG'ye göre oldukça pahalı bir ajan olduğu görülmektedir.

**Tablo 2. Tedavi gruplarının klinik ve patolojik özellikleri açısından karşılaştırılması**

	BCG grubu	İnterferon grubu	p
Yaş (yıl)	58,1	60,2	0,752
K/E oranı	%16	%26	0,486
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	22,3	22,8	0,882
Sigara kullanımı (%)	%65,1	%72,4	0,570
Tümör sayısı	53	48	0,360
Ortalama tümör çapı	1,6	1,9	0,158
Tümör evresi			
• Ta	10	8	
• T1	19	21	0,667
İzlem süresi (ortalama)	18 ay	19 ay	0,941
Rekürrens oranı	%17,2	%51,7	0,005

VKİ: vücut kitle indeksi; K: kadın; E: erkek

## SONUÇ

Kas invaziv olmayan mesane tümörlerinin TUR-MT sonrasında rekürrenslerinin önlenmesinde intrakaviter olarak kullanılacak birincil öncelikli ilaç BCG'dir. En yüksek başarı bu ajanla sağlanmakla beraber, kullanılmayacağı durumlarda etkisi nispeten daha düşük olmakla beraber oldukça düşük yan etki profiliyle interferon- $\alpha$  2A'nın tercih edilebilecek bir alternatif ajan olduğunu düşünüyöruz.

**Etik Komite Onayı:** Yazarlar çalışmanın World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013) prensiplerine uygun olarak yapıldığını beyan etmişlerdir.

**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:** Authors declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013).

**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: 203-29. [CrossRef]
2. Young JL Jr, Asine AJ, Pollack ES. Cancer Incidence and mortality in the united states (ed) Bethesda, M.D.78: 1837. DEHM Publication: Philadelphia.
3. Droller MJ. Transitional cell cancer of the bladder. *Campbell's Urology II* 1980; 124: 19.
4. Silverberg E. Cancer statistics, 1981. *CA Cancer J Clin* 1981; 31: 13-28. [CrossRef]
5. Torti FM, Lum BL. Superficial carcinoma of the bladder: natural history and the role of interferons. *Semin Oncol* 1986; 13: 57-60.
6. Torti FM, Lum BL. Superficial bladder cancer. Risk of recurrence and potential role for interferon therapy. *Cancer* 1987; 59: 613-6. [CrossRef]
7. Utz DC, Hanash KA, Farrow GM. The plight of the patient with carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1970; 103: 160-4. [CrossRef]
8. Lerman RI, Hutter RV, Whitmore WF Jr. Papilloma of the urinary bladder. *Cancer* 1970; 25: 333-42. [CrossRef]
9. Soloway MS. Rationale for intensive intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1980; 123: 461-6. [CrossRef]
10. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116: 180-3. [CrossRef]
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, Ponder BA, O'Sullivan JP, Ibrahim SK, Easton DF, Shearer RJ. Prognostic factors in non-infiltrating carcinoma of the bladder: a preliminary report. *Br J Urol* 1982; 54: 711-5. [CrossRef]
13. Lutzeyer W, Rübber H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol* 1982; 127: 250-2. [CrossRef]