

YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE İNTRAKAVİTER BACILLUS - CALMETTE - GUERIN UYGULAMASI

INTRACAVİTER BACILLUS - CALMETTE - GUERIN THERAPY IN THE SUPERFICIAL BLADDER TUMORS

ATAKAN, İ.H., KAYA, E., KAPLAN, M., ALAGÖL, B., İNCİ, O.

ÖZET

Mesane tümörleri ürogenital sistemin 2. en sık görülen malignitesidir ve bu tümörlerin % 90'ını transizyonel hücreli karsinom oluşturur. Bu tümörlerin transüretal rezeksiyon (TUR) ile tedavi edildikten sonra yüksek oranda nüks ve progresyon göstermesi profilaktik tedavi konusunu gündemde tutmaktadır. Günümüzde intrakaviter tedavide birçok ajan kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanı Bacillus Calmette Guerin (BCG)'dir.

1989-1997 yılları arasında primer yüzeysel mesane tümörü saptanarak TUR yapılan 98 hastaya operasyondan 2-6 hafta sonra haftada bir olmak üzere toplam 6 kür intrakaviter BCG uygulandı. En az bir yıl süreyle takip edilebilen 77'si erkek, 6'sı kadın yaş ortalaması 57,9 olan toplam 83 hasta değerlendirildi. Ellisekiz (% 70) hastada tek tümör mevcut iken, 25 (% 30) hastada multipl tümör mevcut idi. Otuzbir (% 37) olguda tümör Ta evresinde, 52 (% 63) hastada T1 evresinde idi. Onsekiz (% 22) hasta grade I, 56 (% 67) hasta grade II ve 9 (% 11) hasta grade III idi. Altmışiki olguda (% 75) tam yanıt alınırken 21 olguda (% 25) nüks gelişti; bunlardan 3'ünde (% 4) de T evresinde progresyon gözlemlendi.

Biz yüzeysel mesane tümörlerinin tedavisinde intrakaviter BCG uygulamasını reküransları ve progresyonları azaltması ve kalıcı bir yan etkiye sebep olmamasını dolayısıyla etkili bulduk.

ABSTRACT

Bladder tumors are the second most common malignancy of genitourinary system and transitional cell carcinomas comprise 90 % of these tumors. Prophylactic therapy is still an issue of consideration in the treatment of these tumors because of high progression and recurrence rate observed following transurethral tumor resection (TUR) performed. Recently, many intracavitary agents have been administered for the purpose of prophylaxis, intracavitary Bacillus Calmette Guerin (BCG) being the most widely used one.

Ninety-eight patients with primary bladder tumor had received totally 6 cures of intravesical BCG therapy weekly after following TUR operation between the years 1989 and 1997. Eighty-three out of 98 patients were followed up for at least 1 year, 77 of those were male, 6 were female and their mean age was 57,9 years. Fifty-eight out of 83 patients (70 %) had single and 25 (30 %) had multiple tumors. In 31 patients (37 %), tumor was in Ta and in 52 (63 %) in T1 stage. Eighteen patients were in grade I (22 %), 56 in grade II (67 %) and 9 in grade III (11 %). Full remission was achieved in 62 patients (75 %) whereas recurrence had occurred in 21 patients (25 %), 3 of which had also progression in T stage.

We found intracavitary BCG therapy effective in the treatment of the superficial bladder tumors when taken into consideration its effect on the reduction of recurrence and progression rate and absence of permanent side effects.

ANAHTAR KELİMELEER: Yüzeysel mesane tümörleri, BCG, İntrakaviter terapi.

KEY WORDS: Superficial bladder tumor, BCG, Intracavitary therapy.

Dergiye geliş tarihi: 27.10.1998

Yayına kabul tarihi: 1.3.1999

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı/Edirne

Türk Üroloji Dergisi: 25 (2): 123-126, 1999

GİRİŞ

Mesane kanserleri erkeklerde 3., kadınlarda 10. sıklıkla rastlanılan bir malignite olup¹ ürogenital sistemin en sık görülen ikinci malignitesidir.² Bu tümörlerin yaklaşık % 90'ını değişici epitel hücreli karsinomlar oluşturur, ilk tanı konulduğunda % 70-80 henüz başlangıç evresindedirler.^{2,3}

Değişici epitel hücreli kanserler transüretal rezeksiyon (TUR) ile tedavi edildikten sonra % 30-80 nüks,^{1,4} % 4-45 arasında progresyon olasılığı⁵ intrakaviter tedavi uygulamasının başlıca nedenini oluşturmaktadır.

Günümüzde intrakaviter tedavide birçok ajan kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanı Bacillus Calmette Guerin (BCG)'dir. Literatürde BCG uygulamalarından sonra % 48-100 arasında değişen oranda tam yanıtlar alınmıştır.^{1,6,7}

Bu çalışmadaki amacımız BCG'nin yüzeysel mesane tümörlerinde etkinliğini araştırmaktır.

YÖNTEM VE GEREÇ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 1989-1997 yılları arasında primer yüzeysel mesane tümörü saptanarak TUR yapılan 98 hastaya intrakaviter BCG uygulandı. En az bir yıl süre ile takip edilebilen 83 hasta çalışma grubuna alındı.

TUR-T'dan 2-6 hafta sonra haftada bir olmak üzere 6 kür intrakaviter BCG uygulandı. İlk 3 yıl 150 mg Pasteur, daha sonra 81 mg Connaugh BCG, 50 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak uygulandı. Hastalar supine, prone ve her iki lateral dekubitus pozisyonunda 30'ar dakika olmak üzere toplam 2 saat ilacı mesanelerinde tuttular.

Olgular bir yıl üçer aylık, daha sonra iki yıl altışar aylık ve sonrası yıllarda da birer yıllık aralarla kontrol edildi. Her kontrolde endoskopi yapıldı. Endoskopide şüpheli sahalardan biyopsiler alındı.

Histopatolojik diferansiasyon Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği şekilde 3 grade üzerinden, evrelendirmede ise TNM sistemi kullanıldı.

di. Lamina propria invazyonu olmayan tümörler Ta, invazyon olanlar ise T1 olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Olgularımızdan 77'si erkek 6'sı kadın olup yaş ortalaması 57.9 ± 7.9 (40-78) idi. Ellisekiz (% 70) hastada tek tümör tesbit edilirken 25 (% 30) hastada multipl tümör mevcuttu (Tablo 1). Otuzbir (% 37) olguda tümör Ta evresinde iken, 52 (% 63) olguda T1 evresinde idi. Olguların 18 (% 22)'i G1, 56 (% 67)'si GII ve 9 (% 11)'i de GIII idi (Tablo 2).

Tablo 1: BCG Uygulanan Hastaların Özellikleri

Hasta Sayısı	83 (77 E, 6K)
Yaş	57.9 ± 7.9 (40-78)
Tek Tümör	58 (%70)
Multipl Tümör	25 (% 30)
Takip Süresi (ay)	33.6 ± 20.1 (18-84)

Tablo 2: BCG Uygulanan Hastaların Histopatolojik Özellikleri

Evre	Ta	31 (% 37)
	T1	52 (% 63)
Grade	I	28 (% 22)
	II	56 (% 67)
	III	9 (% 11)

Ellisekiz tek odaklı hastadan 12'sinde (% 29) rekürrens oluşurken, 25 multipl (15 iki, 7 üç, 3 üçten fazla) odaklı hastanın 9(%36)'unda rekürrens gözlemlendi. Yirmibir (% 25) olgumuzda nüks gelişirken 33.6 ± 20.1 (12-84) ay süreyle takip ettiğimiz 62 (% 75) olguda tam yanıt alındı.

Nüks gelişen 2 Ta evreli olgumuzdan ikisi de G II (1'i multipl), 19 T1 evreli olgumuzdan 2'si G I(1'i multipl), 12'si (6'sı multipl), 5'i de G III (1'i multipl) tümör idi.

Nüksler 13 olguda (% 62) bir yıl içinde gözlenirken tüm olgularımızda nüks ortalaması 14.3 ± 9.4 (3-36) ay olarak tesbit edildi.

Üç olgumuzda T evresinde progresyon gözlemlendi. Bir hastamıza şiddetli dizüri nedeniyle INH tedavisi başlanırken, bir hastamızda pıhtılı makroskopik hematüri nedeniyle sonlandırıldı.

TARTIŞMA

Yüzeyel mesane tümörlerinin TUR dan sonra % 30-80 arasında rekürens^{1, 4} ve % 4-45 arasında progresyon göstermeleri profilaktik tedavi konusunu gündemde tutmaktadır.⁵

BCG ilk defa 1976 yılında Morales ve arkadaşları tarafından Pasteur F suşu kullanılarak, 120 mg intravezikal, 5 mg intradermal olarak, haftada bir toplam 6 kez uygulanmış ve 9 hastadan 8'inde 1 yıl süreyle rekürensleri önlediği bildirilmiştir.⁸

Günümüzde tartışmalı konulardan bir tanesi uygulama süresidir. Uzun süreli tedaviyi önerip daha başarılı olduğu bildirilen^{7, 9, 10} ve idame tedavisinin sonucu anlamlı derecede etkilemediğini bildiren¹¹ yayınlar mevcuttur. Biz herhangi bir bilimsel temle dayanmamakla birlikte en sık uygulanan 6 haftalık tedavi protokolünü uyguladık.

Altı haftalık tek kür BCG uygulamasından sonra % 20-71 arasında nüks gözlenmektedir.^{6, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18}

Biz 12-84 (33.6±20.1) ay takip ettiğimiz tek odaklı 58 hastadan 12 (% 23) hastada, multipl odaklı 25 hastadan 9 (% 36) hastada, 31 Ta evreli 2 hastada, 52 T1 evreli 19 hastada nüks gözledik. Tümör grade göz önüne alındığında 18 GI hastanın 2'sinde, 56 GII hastanın 12'sinde ve 9 GIII'lü hastanın 5'inde nüks gelişti. Nüks görülme oranımız % 25 idi.

Nüksler genellikle ilk bir yıl içinde oluşmaktadır.^{16, 17, 18, 19} Bizim olgularımızda nüksler 3-36 (14.3±9.4) arasında gözlenirken % 62'si bir yıl içinde gözlemlendi.

BCG uygulamasının % 4-45 arasında gelişen tümör progresyonunu azalttığı gösterilmiştir.^{5, 14, 20, 21} Bizim olgularımızda ilk 3 ayda rekürens gelişen multipl tümörlü T1 GII, TIGIII ve 6. ayda rekürens gelişen TIGIII toplam 3 hastamızda (% 4) T evresinde progresyon gelişti.

Değişik çalışmalarda geçici dizüri, hematüri gibi basit yan etkiler yanında osteomyelit, kontrakte mesane ve sepsise kadar varan ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir.^{4, 22, 23, 24}

Çalışmamızda en sık yan etki olarak % 73 sistizm ve % 50 hematüri gözledik. Bir hastamıza 4. uygulamadan sonra başlayan ciddi dizüri nedeni ile INH 300 mg başlanırken bir hastamıza ise pıhtılı hematüri nedeni ile mesane irrigasyonu uygulandı.

Sonuç olarak biz yüzeyel mesane tümörlerinin tedavisinde BCG uygulamasının rekürensi ve progresyonu azaltması, kalıcı bir yan etkiye sebebiyet vermemesinden dolayı etkili ve güvenli bulduk.

KAYNAKLAR

- 1- Herr, H.W.: Intravesical therapy: a critical review. Urol. Clin. North Am., 14 (2): 399-404, 1987.
- 2- Carroll, P.R.: Urothelial carcinoma of the bladder, ureter and renal pelvis. In: Smith's General Urology, Ed. by E. A. Tanago and J.W. Mc. Aninch, Connecticut: Appleton and Lange, Chapter. 20: 353-371, 1995.
- 3- Denis, L., Bouffioax, C., Kurth, K. H., Debruyne, F., Sylvester, R., Depaew, M.: Current status of intravesical chemotherapy trials in the EORTC Urological Group. An overview. Cancer Chemother. Pharmacol. 20: 67-71, 1987.
- 4- Green, D.F., Robinson, M.R.G., Glashan, R., Newling, D., Dalesio, O.S., Mith, P.H.: Does intravesical chemotherapy prevent invasive bladder cancer? J. Urol., 131: 33-35, 1983.
- 5- Heney, N.M., Ahmed, S., Flanagan, J.M., Frable, W., Corder, M.P., Hafermann, M.D. and Ileana Hawkins: Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. J. Urol., 130: 1083-1086, 1983.
- 6- Baykara, M., Kılıç, S., Danışman, A., Kukul, E., Güntekin, E., Sevik, M.: Yüzeyel mesane tümörlerinde intravesikal Bacillus Calmette-Guerin tedavisinin etkinliği. Türk Üroloji Dergisi, 23: 31-36, 1997.
- 7- Brosman, S. A.: Experience with Bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. J. Urol., 128: 27-30, 1982.
- 8- Morales, A., Eidinger, D., Bruce, A.W.: Intracavitary Bacillus Calmette - Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J. Urol., 116: 180-183, 1976.

- 9- DeKernion, J., Huan, M., Lidner, A., Smith, R.B., Kaufman, J.J.: The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *J. Urol.*, 133: 598-601, 1985.
- 10- Pansadoro, V., Paula, F.: Intravesical Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 138: 299-301, 1987.
- 11- Hudson, M.A., Ratliff, T.L., Gillen, D.P., Haafe, E.O., Dresner, S.M., Catalona, W.J.: Single course versus maintenance Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumors: A prospective randomized trial. *J. Urol.*, 138: 295-298, 1987.
- 12- Kavoussi, L.R., Torrence, R.J., Gillen D.P., Hudson, M. A., Haaff, E. O., Dresner, S. M., Ratliff, T.L. and Catalona, W. J.: Results of 6 weekly intravesical Bacillus Calmette-Guerin instillation on the treatment of superficial bladder tumors: A prospective randomized trial. *J. Urol.*, 138: 295-298, 1987.
- 13- Lamm, D.L.: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer: *J. Urol.*, 134: 40-47, 1985.
- 14- Melekos, M.D., Chionis, H., Fokaefs, E., Paranychianakis, G and Dauaher, H.: Intravesical Bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: Results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. *J. Urol.*, 149: 744-748, 1993.
- 15- Okamura, T., Tozawa, K., Yamada, Y., Sakagami, H., Ueda, K and Kohri, K.: Clinicopathological evaluation of repeated courses of intravesical Bacillus Calmette-Guerin instillation for preventing recurrence of initially resistant superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 156: 967-971, 1996.
- 16- Scellhammer, P.F., Ladaga, L.E., Fillion, M.B.: Bacillus Calmette-Guerin for superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 135: 261-264, 1986.
- 17- Sardosdy, M.F., Lamm, D.L.: Long-term of intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 142: 719-722, 1989.
- 18- Kamat, M.R., Tongaonkar, H.B. and Dalal, A.V.: Intravesical Bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer: Experience with Danish 1331 Strain. *J. Urol.*, 152: 1424-1428, 1994.
- 19- Brosman, S.A.: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: Techniques and results. *Urol. Clin. North. Am.*, 19 (3): 557-564, 1992.
- 20- Nadler, R.B., Catalona, W.J., Hudson, M.A., Ratliff, T.L.: Durability of the tumor-free response for intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy. *J. Urol.*, 152: 367-373, 1994.
- 21- Vegt, P.D.J., Witjes, J.A., Witjes, W.J.P., Doesburg, W.H., Debruyne, F.M.J., Meijden, A.P.M.: A randomized study of intravesical mitomycin C, Bacillus Calmette-Guerin Tice and Bacillus Calmette-Guerin RIVM treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *J. Urol.*, 153: 929-933, 1995.
- 22- Lamm, D.L.: Complication of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol. Clin. North Am.*, 19 (3): 565-572, 1992.
- 23- Katz, D.S., Wogalter, H., D'esposito, R.F., Cunha, B.A.: Mycobacterium bovis vertebral osteomyelitis and psoas abscess after intravesical BCG therapy for bladder carcinoma. *Urology*, 40: 63-66, 1992.
- 24- Karadeniz, T., Ander, H., Esen, T.: Yüzeyel mesane kanseri profilaksisinde intravesikal BCG ile immunoterapi. *Türk Üroloji Dergisi*, 17: 133-136, 1991.