

YÜKSEK RİSKLİ YÜZEYEL MESANE TÜMÖRÜNDE (GRADE 3 pT1) İNTRAVESİKAL BCG (BACİLLUS CALMETTE-GUERİNE) TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

THE EFFICACY OF INTRAVESICAL BCG (BACİLLUS CALMETTE-GUERİNE) TREATMENT IN THE HIGH RISK SUPERFICIAL BLADDER TUMOR (GRADE 3 pT1)

KÖKSAL İ.T.*, ÖZCAN F.*, ULUOCAK N.*, ORHAN İ.***, KILIÇASLAN İ.***, TUNÇ M.*

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

*** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Değişici epitel hücreli mesane tümörlerinin yaklaşık %80'i yüzeysel mesane tümörleri olup bunların %6-23'ünü grade 3 pT1 tümörler oluşturmaktadır. Bu çalışmada grade 3 pT1 tümörlerin tedavisinde uygulanan intravezikal Bacillus Calmette-Guerine (BCG) tedavisinin etkinliği incelendi.

1996-1998 yılları arasında kliniğimizde grade 3 pT1 değişici epitel hücreli mesane tümörlü 18 hastaya transuretral rezeksiyon (TUR) sonrası intravezikal BCG 6 hafta süre ile haftada bir olarak uygulandı. Hiçbir hastaya idame tedavisi verilmedi. Nüks eden hastalara ikinci kez 6 hafta süre ile intravezikal BCG uygulandı. Hastalar 3'er aylık sürelerde sistoskopi ve idrar sitolojisi ile takip edildi.

TUR sonrası intravezikal BCG uygulanan 18 hastanın 5'inde (%28) ortalama 9.5 (3-15) ay içinde nüks saptandı. Bir (%20) hasta grade 3 pT1 olarak nüks etti ve bu hastaya ikinci kez 6 hafta süre ile BCG uygulandı ve 3 aylık takibinde nüks görülmedi. Nüks saptanan diğer 4 (%80) hasta grade 2 pTa olarak nüks etti ve bu hastalara ikinci kez BCG tedavisi yapıldı. Ortalama 11 aylık (6-15) takipte nüks saptanmadı. On üç (%72) hastada ortalama 12 aylık sürede (3-30) tedaviye tam cevap sağlanmıştır. Hastaların hiçbirisinde progresyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak, intravezikal BCG grade 3 pT1 tümörlerin ilk basamak tedavisinde etkili bir yöntem olmakla birlikte, bu hastaların hayatları boyunca progresyon riskine sahip olmaları nedeniyle nüks etmeyen vakaların bile uzun süreli yakın takibi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yüksek riskli yüzeysel mesane tümörü, transuretral rezeksiyon (TUR), intravezikal BCG tedavisi, progresyon.

ABSTRACT

Superficial transitional cell carcinomas of the bladder comprise approximately 80% of all bladder cancer and about 6-23% of all superficial transitional cell carcinomas are grade 3 pT1 tumors. This study was to evaluated the efficacy of intravesical Bacillus Calmette-Guerine (BCG) therapy on grade 3 pT1 tumors.

Between 1996 and 1998, Eighteen patients with presenting grade 3 pT1 transitional cell tumors our clinic were treated by intravesical BCG after transurethral resection (TUR). Treatment protocol was weekly intravesical BCG for 6 weeks. No patients received maintenance therapy. All patients with recurrence were treated by a second course of intravesical BCG. Follow up consisted of 3 monthly cystoscopies and cytology.

Five (28%) of 18 patients whose were treated by intravesical BCG after TUR showed recurrence. Average time to recurrence was 9.5 months with a range of 3 and 15 months. One (20%) of these patients recurred as grade 3 pT1 and was free of in tumor follow up time of 3 months after second BCG treatment. Four (80%) patients recurred as grade 2 pTa and these patients were free of tumor in an average follow up of 11 months with a range of 6 and 15 months. Thirteen patients (72%) showed complete response in average follow up period of 12 months with a range of 3 and 30 months. No progression is observed after BCG treatment.

As a conclusion, intravesical BCG is an effective first-line treatment for patients with grade 3 pT1 tumors and because of these patients are at lifelong risk of tumor progression, no recurrent tumor must be followed up closely.

Key Words: High risk superficial bladder tumor, transurethral resection (TUR), intravesical BCG treatment, progression.

GİRİŞ

Değişici epitel hücreli mesane tümörlerinin yaklaşık %80'i yüzeysel mesane tümörleri olup bunların %6-23'ünü grade 3 pT1 tümörler oluşturmaktadır^{1,2}. Grade 3 pT1 tümörler, diğer yüzeysel mesane tümörlerine göre daha fazla oranda nüks ve progresyon gösterdikleri için yüksek riskli yüzeysel mesane tümörleri olarak kabul edilmektedirler^{3,4}.

Günümüzde grade 3 pT1 tümörlerine yaklaşım hâlâ tartışmalıdır. Freeman ve arkadaşları yüzeysel mesane tümörlerinin (pTa, pT1) %34'ünün daha ileri evrede olduğunu ve bunların da sadece %50'sinin organa sınırlı bulunduğunu, ayrıca pTa tümörlerin %19'unun, pT1 tümörlerin ise %40'ının daha ileri evrede bulunduğunu bildirmişlerdir⁵. Sadece transuretral rezeksiyon (TUR) yapılan tüm pT1 tümörlerde %29 oranında progresyon meydana gelirken, bu oran grade 3 pT1 tümörlerde %40'tır⁶. Bu tümörlerin gerek yüksek progresyon oranlarının olması ve bunun sürviyi önemli derecede azaltması gerekse de %40 oranında ileri evrede bulunabilmeleri nedeniyle hem primer tümörlerde hem de nükslerde radikal sistektomi tedavi seçenekleri içinde bulunmaktadır^{5,7-10}. Fakat TUR sonrası uygulanan intravezikal BCG (Bacillus Calmette-Guerine) ile nüks ve progresyon oranlarının azalması bu tedavinin yaygın olarak uygulanmasını sağlamıştır^{6,11-15}.

Bu çalışmada grade 3 pT1 değişici epitel hücreli mesane tümörlerinin konservatif tedavisinde uygulanan intravezikal BCG'nin etkinliği araştırılmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde 1996-1998 yılları arasında primer mesane tümörü nedeniyle TUR yapılan ve histopatolojik incelemede grade 3 pT1 değişici epitel hücreli mesane tümörü tespit edilerek intravezikal BCG (Connaught alt-susu) uygulanan 16'sı erkek, 2'si kadın olmak üzere 18 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşları ortalama 63.8 olup (median: 63.5 yaş) 25 ile 85 arasında değişmektedir.

Hastaların hepsinde karsinoma in situ'nun (CIS) varlığı, tümör sayısı, nüks ve progresyon gelişimi ve takip süreleri araştırılmıştır. İntravezikal BCG, TUR'dan 2 hafta sonra olmak üzere altı hafta süreyle haftada bir 120mg (81mg kuru

ağırlık) 50 ml serum fizyolojik ile sulandırıldıktan sonra mesaneye instille edildi ve en az 2 saat boyunca değişik pozisyonlarda mesane içinde kalması sağlandı. Hiçbir hastaya idame tedavi verilmedi. Nüks eden hastalara ikinci kez altı hafta süre ile intravezikal BCG uygulandı.

Tümörün evresi TNM sistemine, grade'i ise WHO klasifikasyonuna göre yapıldı^{16,17}. Hastalar ilk yıl 3'er aylık sistoskopi ve idrar sitolojisi, ikinci yıl 6'şar aylık sistoskopi ve idrar sitolojisi ve sonraki yıllarda ise yıllık sistoskopi ve idrar sitolojisi ile takip edildi ve sistoskopilerde şüpheli görülen alanlardan biyopsi alındı.

BULGULAR

Kliniğimizde 1996-1998 yılları arasında primer mesane tümörü nedeniyle TUR yapılan ve histopatolojik incelemede grade 3 pT1 değişici epitel hücreli mesane tümörü tespit edilerek intravezikal BCG (Connaught alt-susu) uygulanan 18 hasta ortalama 11.3 ay (3-30 ay) takip edilmiş olup bu hastaların 5'inde (%28) ortalama 9.5 ay (3-15ay) içinde nüks saptanmıştır. Diğer 13 (%72) hastanın ortalama 12 aylık (3-30 ay) takibinde ise tedaviye tam cevap alınmıştır.

Nüks tespit edilen 5 (%28) hastanın yapılan histopatolojik incelenmesi sonucunda 1 (%20) hastada grade 3 pT1, diğer 4 (%80) hastada ise grade 2 pTa saptandı ve hepsine ikinci kez intravezikal BCG tedavisi uygulandı. Grade 3 pT1 olarak nüks eden hastanın 3 aylık takibinde ve grade 2 pTa olarak nüks eden 4 hastanın ortalama 11 aylık (6-15 ay) takibinde nüks görülmemiştir.

İki (%11) hastada yaygın CIS eşlik etmekte olup bu hastaların ortalama 22 aylık (18 ve 26 ay) takibinde nüks tespit edilmemiştir.

İki (%11) hastada tümör multipl karakterde olup 1'inde 3 aylık takipte nüks (grade 2 pTa) gelişti. Bu hastaların ortalama 12 aylık (9 ve 15 ay) takibinde progresyon görülmemiştir.

TUR sonrası intravezikal BCG uygulanan 18 hastanın hiçbirinde progresyon görülmemiştir.

TARTIŞMA

Yüzeysel mesane tümörleri içinde kötü prognozları nedeniyle yüksek riskli yüzeysel mesane tümörleri olarak kabul edilen grade 3 pT1 tü-

mörlerinin tedavi prensipleri günümüzde hâlâ tartışma konusudur. Bu tümörlerin gerek tanısında gerekse de ilk basamak tedavisinde TUR önemli bir yer almaktadır. Fakat yalnızca TUR yapılan hastalarda 40-106 aylık takipte %23.5-64 oranında progresyon görülmesi ve sürvinin %48-73.6 arasında değişmesi diğer tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir¹⁸⁻²². Bu tümörlerin tedavisinde en iyi sonuçlar radikal sistektomi ile alınmaktadır. Radikal sistektomi yapılan hastaların 60-120 aylık takiplerinde sürvi %61.5-90 arasında değişmektedir^{5,7,9,10,23}. Stöckle ve arkadaşları sürvinin, sistektominin ilk tanı konulduğunda (erken sistektomi, 5 yıllık sürvi %90) veya nüks gelişikten sonra (geç sistektomi, 5 yıllık sürvi %61.5) yapılmasına göre değiştiğini bildirmişlerdir⁹. Erken dönemde yapılan radikal sistektomi ile kür sağlanabilmesine rağmen, radikal sistektominin %2-3 mortalitesinin bulunması, yaşam kalitesini önemli derecede değiştirmesi ve bazı hastalarda ileri tedavi şekli olması nedeniyle özellikle seçilmiş vakalarda konservatif yaklaşımlar daha ön plana çıkmıştır.

TUR sonrası uygulanan intravezikal BCG ile progresyonda azalmanın sağlanması bu tedavinin iyi seçilmiş vakalarda yaygın olarak uygulanmasına yol açmıştır. İntravezikal BCG uygulanan hastaların 42-85 aylık takiplerinde %13-35 oranında progresyon tespit edilmiştir^{12,13,15,24-27}. Bizim serimizde ortalama 11.3 aylık takipte hastaların hiçbirisinde progresyon gelişmemiştir. Bu sonuçlara rağmen intravezikal BCG uygulanan hastaların uzun dönem takiplerinde progresyon oranları %52-53 iken bu oran yalnızca TUR yapılan hastalarda %45-51 arasında değişmektedir^{3,4,28,29}. İntravezikal BCG tedavisi uygulanan hastalardaki progresyon oranı ilk 5 yıl içinde %35 iken, bu oran ikinci ve üçüncü 5 yıllarda sırasıyla %16 ve %12'dir²⁸.

Değişici epitel hücreli tümörlerin biyolojik davranışında tümörün evre ve grade'i dışında tümör sayısı ve CIS'nun varlığı da önemli rol oynamaktadır³¹. CIS vakaların %46'sında grade 3 pT1 tümör ile birlikte bulunmakta olup bu oran bizim serimizde %11'dir^{1,29,31}. CIS'nun bulunması kötü prognostik faktör olup progresyon oranı %37-65 arasında değişmektedir^{32,33}. CIS bulunan hastalarda intravezikal BCG takiben nüks oranı %46, progresyon oranı ise %15 olarak bildirilmiş-

tir^{34,35}. Bu çalışmada CIS oranı %11 olup ortalama 22 aylık takipte nüks ve progresyon görülmüştür. Bir diğer kötü prognostik faktör tümörün multipl olması olup soliter tümörlerde progresyon oranı %33 iken bu oran multipl tümörlerde %48'dir³⁶. Hurle ve arkadaşları, intravezikal BCG tedavisindeki yetersiz cevabın CIS bulunması, tümörün solid olması ve nüks tümör ile ilişkili olduğunu, buna rağmen tümör çapı ve sayısının önemli olmadığını bildirmişlerdir¹⁴. Bizim serimizde 2 (%11) hastada multipl tümör tespit edilmiş olup 1'inde 3 ay sonra nüks gelişmiştir. Bu hastaların ortalama 12 aylık takibinde ise progresyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak, intravezikal BCG grade 3 pT1 tümörlerin ilk basamak tedavisinde etkili bir yöntem olmakla birlikte, bu hastaların hayatları boyunca progresyon riskine sahip olmaları nedeniyle nüks etmeyen vakaların bile uzun süreli yakın takibi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Bane BL, Rao YJ, and Hemstreet GP:** Pathology and staging of bladder cancer. *Semin Oncol*, 23: 546, 1996.
- 2- **Birch BRP and Harland SJ:** The pT1 G3 bladder tumour. *Br J Urol*, 64: 109, 1989.
- 3- **Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, et al:** Nuclear overexpression of p53 protein in transitional cell bladder carcinoma: a marker for disease expression. *J Natl Cancer Inst*, 85: 53, 1993.
- 4- **Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al:** The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol*, 153: 1823, 1995.
- 5- **Freeman JA, Esrig D, Stein JP, et al:** Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer*, 76 (5): 833, 1995.
- 6- **Herr HW, Jakse G, Sheinfeld S:** The T1 bladder tumor. *Semin Urol*, 8: 254, 1990.
- 7- **Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, et al:** Radical cystectomy for stage Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder carcinoma. *J Urol*, 151: 31, 1994.
- 8- **Malkowicz SB, Nichols P, Lieskovsky G, et al:** The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (Pa, P1, Pis and P2). *J Urol*, 144: 641, 1990.

- 9- **Stökle M, Alken P, Engelman U, et al:** Radical cystectomy-often too late? *Eur Urol*, 13: 361, 1987.
- 10- **Bracken RB, McDonald MW, and Johnson DE:** Cystectomy for superficial bladder cancer. *Urology* 18: 459, 1981.
- 11- **Eure GR, Cundiff MR, Schellhammer PF:** Bacillus Calmette-Guerin therapy for high risk stage T1 superficial bladder cancer. *J Urol*, 147: 376, 1992.
- 12- **Cookson MS and Sarosdy MF:** Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol*, 148: 797, 1992.
- 13- **Pansodoro V, Emiliozzi P, Defidio L, et al:** Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: long term results. *J Urol*, 154: 2054, 1995.
- 14- **Hurle R, Losa A, Ranieri A, et al:** Low dose pasteur bacillus Calmette-Guerin regimen in stage T1, grade3 bladder cancer therapy. *J Urol*, 156: 1602, 1996.
- 15- **Zhang GK, Uke ET, Sharer WC, et al:** Reassessment of conservative management for stage T1N0M0 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 155: 1907, 1996.
- 16- **Mostofi FK, Sobin LH, and Torloni H:** Histologic typing of urinary bladder tumors. (International Histologic Classification of Tumors, No. 10). Geneva, World Health Organization, 1973.
- 17- **Spissl B, Behrs O, Hermanek P, et al:** TNM Atlas. Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumors. Berlin, Springer Verlag by UICC, 1992.
- 18- **Holmang S, Hedelin H, Anderström C, et al:** The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. *J Urol*, 157: 800, 1997.
- 19- **Jakse G, Loidle W, Seeber G, et al:** Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: an unfavorable tumour? *J Urol*, 116: 180, 1987.
- 20- **Torti FM, Lum BL, Aston D, et al:** Superficial bladder cancer: the primacy of grade in the development of invasive disease. *J Clin Oncol*, 5: 125, 1987.
- 21- **Klan R, Hardung R, Meier T, et al:** Progression in T1G3 urethelial bladder cancer: impact of therapy (abstract). *J Urol*, 153 (part 2): 466A, 1995.
- 22- **Zungri E, Martinez L, Da Silva EA, et al:** T1 GIII bladder cancer: Management with transurethral resection only. *Eur Urol*, 36: 380, 1999.
- 23- **Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al:** Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol*, 145: 45, 1991.
- 24- **Meng MV, and Sanda MG:** Comparison of intravesical BCG to radical cystectomy for high grade, T1 transitional cell carcinoma using Markov decision tree analysis (abstract). *J Urol*, 153 (part 2): 466A, 1995.
- 25- **Palou J, Rosales A, Chechile G, et al:** Long term follow up of 98 patients with T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder treated with BCG (abstract). *Br J Urol*, 80 (suppl 2): 36, 1997.
- 26- **Lebret T, Gaudet F, Herve JM, et al:** Low-dose BCG instillations in the treatment of stage T1 grade 3 bladder tumours: recurrence, progression and success. *Eur Urol*, 34: 64, 1998.
- 27- **Hurle R, Losa A, Manzetti A, et al:** Intravesical bacille Calmette-Guerin in stage T1 grade 3 bladder cancer therapy: a 7-year follow-up. *Urology*, 54 (2): 258, 1999.
- 28- **Herr HW:** Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol*, 80: 762, 1997.
- 29- **Cookson MS, Herr HW, Zhang Z, et al:** The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol*, 158: 62, 1997.
- 30- **Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA, et al:** Prognostic markers in bladder cancer. A contemporary review of the literature. *J Urol*, 160: 645, 1998.
- 31- **Vincenti J, Laguna MP, Duarte D, et al:** Carcinoma in situ as a prognostic factor for G3 pT1 bladder tumour. *Br J Urol*, 68: 380, 1991.
- 32- **Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al:** Carcinoma in situ associated with superficial bladder tumours. *Eur Urol*, 19: 93, 1991.
- 33- **Angulo JC, Lopez JI, Gignon DJ, et al:** Muscularis mukosa differentiates two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer. *Urology*, 45: 47, 1995.
- 34- **Vincenti J, Laguna MP, Duarte D, et al:** Carcinoma in situ as a prognostic factor for G3 pT1 bladder tumour. *Br J Urol*, 68: 380, 1991.
- 35- **Lamm DL:** BCG vs adriamycin in the treatment of transitional cell carcinoma in situ-a Southwest Oncology Group study. *J Urol*, 133: 283, 1985.
- 36- **Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H:** Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol*, 127: 250, 1982.