

YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLÜ 33 HASTADA PROFİLAKTİK İNTRAVEZİKAL BCG UYGULAMASI SONUÇLARININ KLİNİK VE HISTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Deniz ÖZCAN (*), Dr. Gülçin HARMAN (*), Dr. Tamer AYDIN (*),
Dr. Abdullah ÖZEN (**) Dr. Galip DEDEKARGINOĞLU (**)

ÖZET: Rekürrens ve progresyon beklenen yüzeyel mesane tümörlerinde (evre Ta ve T1) tümör tedavisi ve tümör progresyonunu önlemek için son yıllarda intravezikal kemo-terapi ve biyolojik kökenli maddelerle yapılan tedaviler gündeme gelmiştir. Biyolojik kökenlilerden biri mikroorganizma kaynaklı BCG'dir. Biz de hastanemiz üroloji ser- vislerinde farklı iki grup, toplam 36 hastaya verilen iki ayrı suş intravezikal BCG uygulamasından sonraki nükslerin biyopsi sonuçlarını inceledik. Ayrıca BCG'ye yanıt ile granülom formasyonu arasındaki ilişki gözden geçirildi.

ANAHTAR KELİMELE: BCG, Yüzeyel mesane kansinomu.

SUMMARY: Intravesical administration of Bacillus Calmette Guérin (BCG) in superficial transitional cell carcinomas. In this study we examined the effects of intravesical Bacillus Calmette Guérin (BCG) therapy in the primary, multiple and recurrent transitional cell carcinomas.

KEY WORDS: BCG, superficial transitional cell carcinoma

GİRİŞ

Mesane kanserleri genellikle 50 yaş üzerinde, erkekler- de kadınlara göre 3-4 kat sık görülür. İnsidans yaş ile artar (1). İlk tanı konulduğunda mesane kanserlerinin %75-85'i yüzeyeldir. TUR (transüretral rezeksiyon) yüzeyel tümörle- rin tedavisinde ilk seçenektir. Bugün yüzeyel tümörlerin ilk tedaviden sonra 6-12 ay içinde %40-85 oranında tekrarladığı, bunun da yaklaşık %7-20 hastada invaziv karakter ka- zandığı bilinmektedir (2,3).

Mukoza (Ta) veya submukozayı (T1) tutan yüzeyel me- sane tümörlerinde ilk tedavi girişimi olan TUR'dan sonra nüks oranını azaltmak veya tümörün invaziv karakter ka- zanmasına kadar geçen süreyi uzatmak için terapötik ve profilaktik amaçla intravezikal kemoterapi ve immunoterapi çalışmaları yapılmaktadır. Evre Ta, Grade I, tek odak tümö- rü olan hastalar sadece tekrarlayan TUR ile tedavi edilirler. Rekürrens ve progresyon ihtimali yüksek olan evre Ta ve T1, Grade 2-3, multiodak ve rekürren tümörler ve Tis (karsi- noma insitu) TUR dan sonra herhangi bir intravezikal tedavi programına alınır. Böhle ve arkadaşları BCG tedavisi gören hastaların mesanelerinden alınan biyopsi örneklerinde sub- mukozada görülen granülomların hücre içeriğinin çoğunun T helper hücreleri olduğu ve BCG tedavisi öncesi 1/2 olan T helper hücrelerinin T supressör hücrelere oranının BCG te- davisi sonrası tersine olduğunu göstermişlerdir.

Granülomu oluşturan hücrelerin bir kısmını da B lenfosit- lerinin oluşturduğu ve hastada tespit edilen anti-BCG anti- korlarından bu hücrelerin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada amaç: 1. Primer, multipl ve rekürren yüze- yel tümörlerde Tis'de intravezikal BCG etkinliğini araştı- rmak, 2. İlk nükse kadar olan hastaliksız zaman süresini saptamak, 3. Nüks oranını belirlemek, 4. Evre ve grade'deki ilerlemeyi belirlemek

YÖNTEM

1. Grup: Son 2,5 yıl içinde mesane tm. tanısı ile TUR ya- pılıp yüzeyel tümör tanısı alan (Ta, T1) hastalara profilaksi

amacı ile haftada bir kez 6 hafta 120 mg (Connaught) BCG uygulandı. Ortalama 11,8 ay (6-36) izlendi.

2. Grup: Bir yıl içinde 2veya daha fazla sayıda papiller tip yüzeyel tm. nüksü gösteren evre Ta, T vakaları;

Mesanede 3 veya daha fazla sayıda yüzeyel papiller tü- mörü olan; Yüksek nüks riski taşıyan vakalara haftada bir kez 6 hafta 150 mg (Pasteur) BCG uygulandı. Ortalama 48,1 ay (3-60) izlendi.

Hastalara ilk kontrol sistoskopisi tedavinin başlangıcın- dan itibaren 3. ayın sonunda yapıldı. İlk iki yıl üç ayda bir, eğer tm. nüksü yoksa sistoskopi altı ayda bir tekrarlandı.

İNTRAVEZİKAL TEDAVİDE AMAÇLANAN

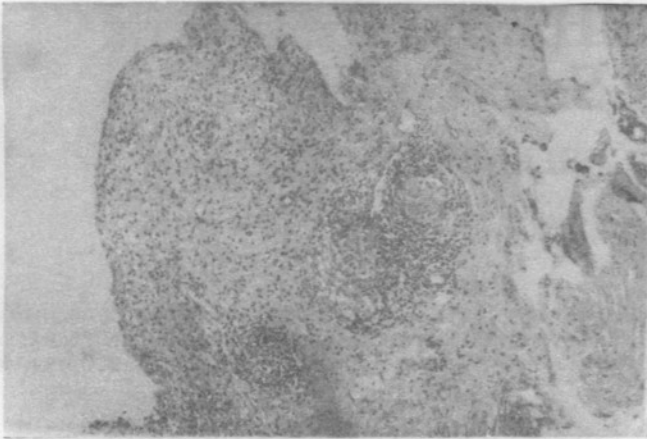
1. Üroepitelyumu konsantrasyonu yüksek olan ilaçla uzun süre karşı karşıya bırakmak,
 2. Rezeksiyon sonrası serbest kalan tümör hücrelerini öldürerek reimplantasyonu önlemek,
 3. Sitotoksik aktivite ile rezidüel tümör, prekanseröz mukozal lezyonlara ve Tis'e öldürücü etki sağlamak ve progressif hastalığı önleyerek sistemik tedavi ve sistekto- miyi önlemek veya geciktirmek,
 4. Hastaliksız yaşam süresini uzatmak,
 5. Hastalığı ortadan kaldırmak.
- İlk olarak 1976'da Morales ve arkadaşları BCG'yi (Bacil- lus Calmette Guérin) intravezikal uygulayarak başarı elde etmişlerdir (4,5).

TABLO 1:

	1. Grup	2. Grup
Toplam hasta sayısı	17	19
Ortalama yaş	58(34-77)	61(31-78)
kadın	2	5
erkek	15	14
Primer tümör	10	
rekürren tümör	7	1-12 arası nüks
Tümör Sayısı		
Tek	4	10
İki	6	5
İkiden çok	7	4

* SSK Okmeydanı Hastanesi Patoloji Bölümü

** SSK Okmeydanı Hastanesi Üroloji Bölümü



Resim 1: Mesane granülom odakları

BCG'nin düşük stage'li mesane Ca'ları ve karsinoma in-situ'da %70 üzerinde olguda etkin tedavi sağladığı, papiller tümörlerin boyutlarında küçülme, rezeksiyona edilemeyen tümörlerin yok edilmesi ve tedavisinde önemli aşama kaydedilmesinde yardımcı olduğunu göstermişlerdir. (6)

BCG'nin antitümör etkisinde iki teori ileri sürülmüştür: 1) Mesane mukozasında erozyona yol açan nonspesifik sistit yaparak normal mukoza ile birlikte tümörün de dökülmesi (7), 2. İmmün sistemin olaya girmesi (8)

BCG verilen hastalarda subütotelal dokuda mononükleer hücre (lenfositler, monositler, makrofajlar) infiltrasyonu, idrarda T lenfositlerin proliferasyonunda salgılanan bir lenfokin olan IL-2 konsantrasyonunun yükseldiği gösterilmiştir (9).

Başka bir araştırmada intravezikal BCG tedavisi gören hastaların idrarlarında bir sitokin olan tümör nekroz faktörünün varlığı tespit edilmiştir (10).

Kavoussi multifokal ve rekürren tm'lü hastalarda, profilaktik BCG uygulamış, ilk 6 haftalık kürden sonra %36 başarı bildirilmiştir. Brosman herhangi bir kriter gözetmeden profilaktik BCG uyguladığı hastalarda %100 başarı bildirilmiştir (10,11).

Bu farklılıklar nedeniyle hasta seçiminde bazı risk faktörlerinin belirlenmesi gereklidir. Böylece nüks ve progresyon riski düşük olan hastalar gereksiz tedavi görmeyecekler. Bu nedenle çalışmamızda hasta seçiminde iki grupta da nüks ve progresyonu etkileyen yüksek risk faktörleri (T düzeyi, grade, tm sayısı, primer ve rekürren olması gibi) dikkate alındı. Çalışmamızda 1. grupta seçilen olgular çoğu primer (%59), diğerleri rekürren (%41) olup, 2. grupta daha çok 1-12 arasında nüks göstermiş olgulardır. Her iki grup içinde multipl tümörler tek odaklı tümörlerden daha fazla sa-

TABLO 3:

Nüks	1 Grup (%11,7) 2 2 olgu 1	2 Grup (%58) 11 4 olgu 1 5 olgu 2 2 olgu 3 kez nüks gösterdi
Nükste ortalama süre	10,5 ay	48,1ay
Nüksten sonra evre ve grade'de progresyon	yok	5 olgu aynı 5 olgu artma 1 olgu gerileme

yıdadır. Grade açısından G1 tm'ler 9 olgu (%25), G2-3 arasında olanlar (%75)'dir, yüksek risk grubudur. Tümör evresi her iki grupta Ta, T1 dir.

1. grupta 17 olgunun 2'sinde (%11.7), 2. grupta 19 olgunun 11'in de (%58) nüks izlenmiş olup, nüksüz yanıt ilk grupta %88.3, ikinci grupta %42 bulunmuştur. Literatürlerde bu oran %36-100 arasındadır.

1. grupta nükseden her iki olgunun grade'i 2-3 olup nüksten sonra evre ve grade'de ilerleme izlenmedi. 2. grup için 5 olguda bir üst grade'e progresyon gözlemlendi. Bu arada evresi T2 olan ve grade'i artan nüksleri yaygın 2 olguda sistektomi yapıldı.

TARTIŞMA

Mesane tümörlerinde evre ve grade'in belirlenmesi prognoz açısından önemlidir. Yüzeysel tümörlerde TUR'dan sonra diğer tedaviler uygulanmazsa tümörlerin %70'inde nüks beklendiği ve bunların da %10-30'unun daha yüksek evre ve gradelere nüks gösterdiği izlendiği için başlangıç evre ve grade saptanması önemlidir (3).

TUR'dan sonra intravezikal BCG profilaksisinin nüksleri ve progresyonu belli oranlarda önlediği çalışmalarda kanıtlanmıştır. Ancak çalışmalarda BCG uygulanan hastaların seçimi, drogun uygulama süresi ve dozu, hastaların izleme süresinde kullanılan metodlar ve izleme süresine göre başarı kriterleri farklılık göstermektedir. Bugün yapılan son çalışmalarda canlı veya otoklavda öldürülmüş basil verilerek BCG için en güvenli ve daha uzun süreli etkin olacak yöntemler araştırılmaktadır (10).

Sonuç olarak 1. grupta nüks oranının düşük olması tedaviye alınanlar arasında primer ve rekürren tm'lerin bir arada ve farklı BCG suşu ile izleme süresinin daha kısa olmasına bağlandı. Oysa 2. grupta tedavi öncesi olgularda çok nüks gözlemlenmiş olup, izleme süresi daha uzundur, farklı BCG kullanılmıştır. 2.grupta nüks eden 11 olgunun 7'si 2 ve 3 kez nüks göstermiştir.

Intrakaviter BCG uygulamasında tedavinin cevabını gösteren parametreler arasında en önemlileri PPD deri testleri ve mesane biopsilerinde granülatöz cevabın gelişmesidir (12). Brosman intravezikal BCG ile 2 yıl takip edilen PPD deri testi (-)den (+)'e dönen hastalarda hiç rekürrens görülmediğini rapor etmiştir. Diğer bir çalışmada 62 hastada BCG tedavisi ile tedavi öncesi ve sonrası PPD testi ile tedavi bittikten sonra körelemesine biopsi alınarak granülatöz reaksiyona bakılmıştır. Tm'süz durumla granülom oluşumu ve PPD testi arasında toplam hasta popülasyonunda ilişki tespit edilmiş ancak PPD reaksiyonu ile granülatöz ce-

TABLO 2:

Tümörün Grade'i	1.Grup	2. Grup
G1	3	6
G1-2	-	2
G2	8	9
G2-3	5	2
G3	1	-
Tümörün Evresi		
Ta	5	12
T1	12	7

vap immünolojik spesifiteye yönelik tek bir bireyde tam bir prognostik belirleyici olmayıp prediktif indeks %77 üzerinde değildir şeklinde bildirilmiştir (11).

Granülom cevabı BCG hücre duvarı kalıntılarına karşı gecikmiş bir hipersensitivite reaksiyonu olmaksızın da ortaya çıkabilir. Bunlarda nonimmünolojik granülomların gelişmesi daha yavaş olur, fakat bunların maturasyon dönemleri histolojik olarak ayırt edilemez. Bu da immünolojik olarak gelişen granülomların (ki bu antitümör aktivitesinin indikatörü, kabul ediliyor) spesifitesini azaltır (11).

Çalışmamızda nüks eden hastalardan birinde BCG sonrası şiddetli sistit ve ilk kontrol sistoskopisinde biopsi sonucu granülomlar içeren tbc sistit olarak tespit edildi (Resim 1), hasta 3'lü antitbc tedaviye alındı. BCG tedavisine cevap olarak düşünülen granüloamatöz reaksiyon bizde 1 olguda izlendi ve tek bir olgu değerlendirmek için yeterli bulunmadı.

SONUÇ

1. Profilaktik intravezikal BCG uygulaması nüks olasılığını azaltmaktadır, 2. Tedavi sonrası nüks oranları T1 tm'lerde Ta'ya göre, G3 tm'lerde diğerlerine göre artmaktadır, 3. BCG hastaların çoğunda ağır komplikasyona yol açmadan tolere edilmektedir, etkinliği fazla ve maliyeti diğerlerine göre düşüktür.

KAYNAKLAR

1. Young JL, Asine AJ, Pollack ES: Cancer incidence and mortality in the United States 1973-1979. Bethesda MD, DHEW Publication (NIH) 78: 1837,1978.
2. Henley NM, Ahmet S, Flanagan MJ et al : Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol 130:1083, 1983.
3. Poole-Wilson TS, Barnard RJ: Total cystectomy for bladder tumours. Br J Urol 1: 43,16-24, 1987.
4. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary BCG in the treatment of superficiae biladder tumours. J Urol 116:180,1976.
5. Stanley AB: Bacillus Calmette Guerin immunotherapy. Urol Clin N Am 19: (3); 557-564, 1992.
6. Lamm DL: Intravesical therapy of superficial bladder cancer. AUA Update 2:2, 1983.
7. Droller MJ: Bacillus Calmette Guerin in the management of bladder cancer. J Urology, 135; 331, 1986.
8. Herr HW, Loudone VP, Badolmest RA, et al.: Bacillus Calmette Guerin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. J Clin Oncol 6: 1450, 1988.
9. Graham SD Jr: Immunology of the bladder, Urol Clin N Am, 19; (3); 541-546.
10. Hideyuki A., Akio I., Mikiabu O. et al.: Expression of antitumour response role of attachment and viability of bacillus Calmette Guerin to bladder cancer cells. Cancer 72; 558-63, 1993.
11. David RK, Eric OH, Micahael B et al: Prognostic value of purified protein derivate skin test and granuloma formation in patients treated with intravesical bacillus calmette-guerin. J Urology 135; 268-271, 1986.
12. Torrence RJ, Kavoussi LR et al.: Prognostic factors in patients treated with intravesical Basillus Calmette Guerin for superficial bladder cancer. J Urol 139:941,1988.