

Nüks yüzeyel mesane karsinomlarında intravezikal BCG uygulaması

20 olguda izlenen histopatolojik bulgular ve PPD deri testleri

Dr. Esra Erden* Dr. Ayşe Sertçelik* Dr. Zişan Özgüler* Dr. Serpil Dizbay Sak*
Dr. Maksut Demir**

ÖZET

Son yıllarda yüzeyel mesane karsinomlarında intravezikal BCG uygulanmaktadır. Bunun sonucunda bazı olgularda mesanede tüberküloz granülomlarının oluştuğu gözlenmiştir. Granülom saptanan olgularda nükslerin daha ender olduğu buna karşın granülom saptanmayan olgularda ise nükslerin fazla olduğu vurgulanmaktadır. Bununla birlikte cilt PPD reaksiyonlarının da prognostik açıdan önemli olduğu bildirilmektedir. Bu bilgiler ışığı altında biz de nüks gösteren 20 yüzeyel mesane karsinomlu olguda intravezikal BCG tedavisi uygulayıp erken histopatolojik değişiklikleri PPD deri testleri ile karşılaştırmalı olarak inceledik ve biz de bu iki faktörün tedaviye yanıt konusunda yönlendirici olabileceği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: BCG, Granülom, PPD, Yüzeyel mesane karsinomu.

Calmette-Guerin (Basilinin (BCG) kanser tedavisinde kullanılmaya başlaması 1970'li yılların başlarında cilt kanserlerinde özellikle malign melanomlarda olmuştur.^{1,2} Daha sonraları antijenik açıdan mesane ve derinin benzer özellikler gösterdiği saptanmış ve mesane tümörlerinde de intrakaviter BCG uygulaması çalışmaları başlamıştır.^{2,3,4} Nüks gösteren yüzeyel mesane kanserlerinde bu uygulamayı ilk kez 1976 yılında Morales ve arkadaşları yapmış ve intrakaviter BCG uygulaması ile mesane kanserlerinde nüks gelişmesinin azaldığını göstermişlerdir.⁵

Daha sonradan bu görüşleri destekleyen pek çok çalışma yapılmıştır.^{6,7} Intrakaviter BCG uygulamasında tedavinin cevabını gösderen parametreler arasında en önemlileri PPD (Purified Protein Derivation) deri testleri ve mesane biopsileridir.⁸ Bu çalışmada intrakaviter BCG uygulanmış, nüks gösteren yüzeyel mesane karsinomlu olgularda, mesane biopsilerindeki erken histopatolojik değişikliklerin ve bunların deri testleri ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

SUMMARY

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy has been found to be effective in the treatment of superficial bladder cancer. Granuloma formation in submucosa can be observed as a result of this treatment. The patients with granuloma formation have rare recurrences when compared with the patients without granuloma formation. Skin test reactivity to purified protein derivative is also useful in predicting response to BCG immunotherapy. We evaluated the prognostic value of granulomatous response and skin test reactivity in our 20 patients with a history of recurrent superficial bladder cancer, and we also concluded that these two parameters may be useful in predicting response to immunotherapy.

Key Words: BCG, granuloma, PPD, superficial bladder carcinoma.

MATERYAL-METOD

Çalışmamızda yüzeyel değişici epitel karsinomu nedeniyle değişik tedaviler uygulanmış ve kontrol sistoskopilerinde nüks saptanmış 20 olgu incelenmiştir. Bu olgulara intravezikal BCG uygulanmıştır.

Intravezikal BCG tedavisi, üretral kateter koyarak, 6 hafta boyunca, her hafta 1 kez olmak üzere, 50 ml serum fizyolojik içine 120 mg BCG verilerek uygulanmıştır. Bu tedavinin bitiminden 3 ay sonra hastalara biopsi ile histopatolojik inceleme yapılmıştır. Tüm hastalara tedaviye başlamadan önce ve 6 haftalık kür sonunda PPD deri testleri yapılmış ve uygulamadan 48 saat sonra en az 10 mm. çapta indurasyon gösteren olgular pozitif olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

PPD deri testlerine ilişkin sonuçlar ve tedavi sonrası biopsilerinde izlediğimiz histopatolojik bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

EPİTEL: 20 olgudan 12 tanesinde epitelde yer yer dökülme, 2 tanesinde kalınlaşma izlenmiştir. 4 olguda

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** Ankara SSK Dışkapı Hastanesi Üroloji Kliniği

Tablo 1: Olguların tedavi öncesi ve sonrası PPD deri testleri ve histopatolojik özellikleri

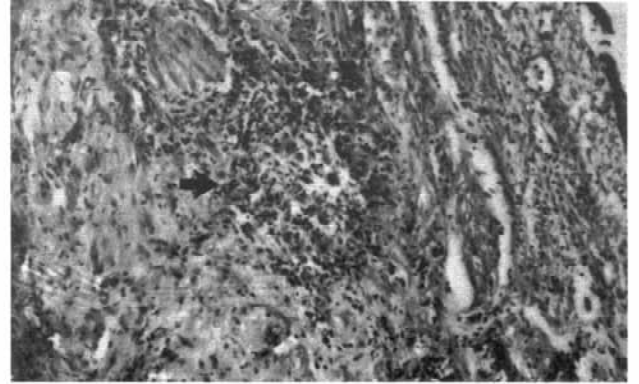
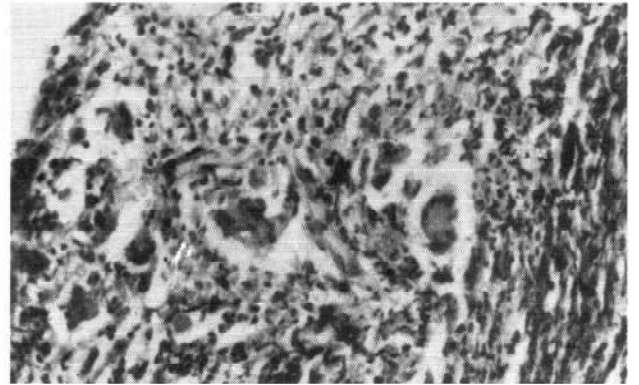
YÜZEY EPİTEL	SUBMUKOZA			Dev hücresi	PPD	
	İltihap	Granülom	Nekroz		Önce	Sonra
1 Dökülme	+	+	-	Langhans	9	26
2 İncelme	+	-	-	-	10	15
3 Dökülme	++	+	-	Langhans	7	14
4 Gr II tm.* Metaplazi	+++	-	-	-	28	20
5 Dökülme	+++	-	-	-	6	13
6 Dökülme Metaplazi	+++	+	-	-	6	14
7 Dökülme	++++	+	+/-	-	7	17
8 Kalınlaşma	+	+	-	-	9	22
9 Metaplazi	+	+	-	-	7	20
10 Dökülme	++++	-	-	-	10	15
11 Dökülme	++++	-	-	-	10	16
12 Dökülme	++++	+	+/-	-	7	18
13 Dökülme	+++	-	-	-	5	13
14 Dökülme	++	+	-	Langhans	6	13
15 Dökülme	+	+	-	Langhans	8	25
16 Gr II tm.* Metaplazi	++	-	-	-	26	18
17 İncelme	+	-	-	-	11	15
18 Dökülme Metaplazi	+++	+	-	-	5	13
19 Kalınlaşma	+	+	-	-	8	20
20 Metaplazi	+	+	-	-	8	21

*Grade II Değişici epitel karsinomu

yassı epitel metaplazisi, 2 olguda Grade II değişici epitel karsinomu ve bunun komşuluğunda yassı epitel metaplazisi izlenmiştir.

SUBMUKOZA: Vakadan vakaya yoğunluğu değişmek üzere her olguda iltihabi infiltrasyon saptanmıştır. İltihap hücreleri çoğunlukla mononükleer özellikte olmakla birlikte epitel dökülmesinin bariz olduğu olgularda buna lökositler de eşlik etmektedir. 12 olguda submukozada granülom yapısı izlenmiştir. Bu vakaların yalnızca 2 tanesinde çok küçük alanlarda nekroz saptanmış olup granülom izlenen 4 olguda Langhans tipi dev hücrelerin de varlığı saptanmıştır. (Resim 1,2)

MÜSKÜLER TABAKA: Yoğunluğu değişmek üze-

**Resim 1:** Submukozada granülom yapısı (H-E, X40).**Resim 2:** Granülatöz yapı içerisinde yer alan multinükleer dev hücreleri (H-E, X100).

re her vakada kronik iltihabi infiltrasyon gözlenmiştir.

PPD DERİ TESTLERİ: Tedavi öncesi 6 olgu reaktivitesinin pozitif olduğu, 14 olguda ise negatif bulunduğu gözlenmiştir. Reaktivite gözlenmeyen bu olgulardan hepsinin tedavisi sonrası PPD değerlerinin pozitif sınırlar içinde bulunduğu saptanmış olup hiçbirinde tümör nüksü gözlenmemiştir. Bu grupta 12 vakada granülom formasyonu mevcuttur. Granülom izlenen olguların PPD reaktivitesindeki artışın, izlenmeyen olgulara göre belirgin şekilde fazla olduğu saptanmıştır. Reaktivite izlenen 6 olgudan 2'sinde tedavi sonrası indurasyon çaplarında azalma izlenmiştir. Bu 2 olguda tedavi sonrası biopsilerinde grade II değişici epitel karsinomu gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Yüzeyel mesane karsinomlarında intravezikal BCG uygulaması son zamanlarda alternatif bir tedavi yöntemi olarak üzerinde oldukça sık durulan bir konu haline gelmiştir.^{3,5,7}

BCG tedavisi konusunda yapılan çalışmaların büyük bir kısmında PPD reaktivitesinin oluşması ile mesanede granülom meydana gelmesinin iyi prognostik göstergeler olduğu ileri sürülmektedir.^{9,8}

Çalışmamızdaki 20 olguda histopatolojik değişiklikler incelendiğinde yüzey epitelinde dökülme vakalarımızın çoğunda izlenmiştir. İntravezikal BCG uygulaması, çok katlı epitelin yüzeyel katında parçalanma ve dökülme yapmaktadır. Bunu takiben epitelde rejenerasyon olmakta ve sonuçta epitel kalınlaşması ve metaplaziler meydana gelmektedir.¹⁰ Buna göre olgularımızda yüzey epitelinde görülen dökülme, kalınlaşma ve yassı epitel metaplazisi tedavinin doğal bir sonucu olarak yorumlanmalıdır.

Daha önceki araştırmalarda da vurgulandığı gibi prognoz açısından önemli olan histopatolojik bulgular submukozada sınırlıdır. Bu bölgedeki iltihabi infiltrasyonun vakadan vakaya ve ayın olgunun farklı mikroskopik alanlarında dahi değişik yoğunlukta olduğu ve de nüks hızı ile aralarında herhangi bir anlamlı ilişkinin kurulmadığı çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir.^{6,10,11} Bizim çalışmamızdaki değerler incelenecek olursa nüks izlenen 2 olgudaki iltihabi infiltrasyonun derecesi ile granülom yapılarının bulunduğu vakalardaki iltihap yoğunluğu arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmektedir.

Yukarıda da belirtildiği gibi asıl prognostik açıdan önemli olan kriter granülom yapısının izlenmesidir. Çalışmamızda submukozada granülom bulunan 12 olgudan hiç birinde tümör nüksü gözlenmemiştir. Ancak ne gra-

nülom gelişimi ne de tümör nüksünün söz konusu olmadığı 6 vakamız mevcuttur. Bu durumdaki granülom oluşumunun tek başına prognostik bir indikatör olabileceğini öne sürmek mümkün değildir.

PP deri testleri reaktivitesi açısından hastalar değerlendirildiğinde ise tedavi sonrası pozitif reaktif cevabın, 2 tümör nüksü vakası da dahil olmak üzere, tüm hastalarda pozitif olduğu saptanmıştır. Ancak tümör gelişiminin söz konusu olduğu bu olgularda tedavi öncesi indüryasyon çapının, tedavi sonrası indüryasyon çapından daha büyük olduğu dikkati çekmektedir. Bununla birlikte granülom oluşan tüm olgularda, granülom oluşmayan ve tümör içermeyen 6 olguda, başta negatif olan testin sonradan pozitif dönmeleri ve de başlangıçta pozitif olarak değerlendirilen indüryasyon çaplarının tedavi sonrası yine pozitif olan indüryasyon çaplarına göre daha küçük olması PPD deri testinin prognostik açıdan takibe değer bir kriter olduğunu düşündürmüştür.

Özet olarak yirmi olgudan oluşan bu seri intravezikal BCG uygulamasından sonra izlenen granülom oluşumu ve PPD değerlerinin prognostik anlamı konusunda kesin bir sonuca varmak için sayıca az olmakla birlikte, bu iki kriterin birlikte değerlendirilmesinin tedavinin sonuçlarını takip açısından yararlı olacağı kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1 Hatzitheofilou, C., Obenchain, D.F., Porter, D.D., Morton, D.L.: Granulomas in melanoma patients treated with BCG immunotherapy. *Cancer* 1982;49:55.
- 2 Marons, H.Y., Bekirov, H.M.: Granulomatous hepatitis following intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder carcinoma. *J Urol* 1986; 137:111.
- 3 Lamm, D.: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. *J Urol* 1985; 134:40.
- 4 Lamm, D.L., Stogdill, V.D., B.J.I., Crispin, r.g.: Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol* 1986; 135:272.
- 5 Morales, A., Eidinger, D., Bruce, A.W.: Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116:180.
- 6 Herr, H.W., Pinsky, C.M., Withmore, W.El. et al: Experience with intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder tumor. *Urology* 1985; 24:119.
- 7 Morales, A.: Long term results and complications of intracavitary Bacillus Calmette-Guerin therapy of bladder cancer. *J Urol* 1984; 132:457.
- 8 Torrence, R.J., Kavoussi, L.R et al: Prognostic factors in patients treated with intravesical Bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer. *J Urol* 1988; 139:941.
- 9 Brosman, S.A.: Experience with bacillus Calmett-Guerin in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1982; 128:27.
- 10 Lage, J.M., Bauer W.C et al: Histological parameters and pitfalls in the interpretation of bladder biopsies in Bacillus Calmette-Guerin treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 1986; 135:916.
- 11 Oates, R.D. et al: Granulomatous prostatitis following Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of bladder cancer. *J Urol* 1988; 140:751.