

Mesane Kanserlerinde Bacillus Calmette-Guerin Tedavisi

Bülent Oktay*

ÖZET. Mesane kanserli 30 olguda nüksleri önlemek amacıyla intrakaviter Bacillus Calmette-Guerin tedavisi uygulandı. Sonuçlar kontrol grubunu oluşturan 30 olgu ile kıyaslandı. Tedavi grubundaki nüks oranı % 27, kontrol grubundaki ise % 47 olarak bulundu. Mesane tümörlerinin BCG ile immunoterapisinin başarı oranının yüksek olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler .Mesane tümörü .immunoterapi.

Bacillus Calmette-Guerin Therapy in Bladder Cancer

SUMMARY. Intracavitary administration of Bacillus Calmette-Guerin were used to prevent the recurrences in 30 patients with transitional cell carcinoma of the bladder. The results were compared in 30 patients with same diagnosis as control group. The recurrences ratio were 27 % and 47 % in treated group and control group respectively. BCG immunotherapy for superficial bladder cancer has been highly succesful.

Key Words .Bladder tumour .immunotherapy.

Mesane tümörü, iyi differansiye, yavaş büyüyen papiller lezyondan, hızlı infiltrasyon ve metastaz yapan solid tümöre kadar geniş bir yelpazede çeşitlilik gösterir ve yüksek oranlı nüks potansiyeline sahiptir¹. Bu nedenle nüksleri önlemede en uygun yöntemin kullanılması yaşamsal önem kazanır.

Geçen yüzyılın sonunda Albert Calmette ve Camille Guerin tarafından tüberküloz aşısının bulunmasından sonra 1912'de tüberküloz enfeksiyonunun anti neoplastik etkisi anlaşıldı. 1929'da ise Bacillus Calmette-Guerin'in antineoplastik etkisi gösterildi². 1976'da da Mycobacterium Bovis, ilk kez yüzeysel mesane tümörünün tedavisinde intrakaviter olarak kullanıldı³. Bu çalışmada, intrakaviter BCG'nin mesane tümöründe nüks önleme etkinliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Haziran 1991-Eylül 1995 yılları arasında Uludağ

Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı'nda radyolojik, endoskopik ve histopatolojik yöntemlerle yüzeysel mesane tümörü (Ta-T1, N0, M0) tanısı almış, nüks veya birden fazla odaklı 30 olguya intravezikal BCG uygulandı. Aynı tanıyı alan primer ve tek papiller tümürlü 30 olgu ise kontrol grubuna alındı. İmmun BCG olarak Pasteur ve Connaught suşları kullanıldı. Operasyondan en az iki hafta sonra, 120 mg immün BCG (10 cfu/ml), 50 ml serum fizyolojikle sulandırılarak bir uretral kateter yardımıyla mesaneye instille edildi. 2 saat süreyle miksiyon yasaklandı. Tedavi süresi ilk 6 hafta, haftada bir, daha sonra ayda bir olmak üzere toplam 6 ay sürdü.

BCG programına başlamadan önce ve sonraki 1, 3, 6, 9 ve 12'inci aylarda eritrosit sedimentasyon hızı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile akciğer grafisi alındı.

Olgular ilk yıl 3 ayda bir, nüks olmaması halinde ikinci yıl 6 ayda bir, daha sonra yılda bir endoskopi ile izlendi. Şüpheli lezyonlardan histopatolojik inceleme için biopsiler alındı. Üst üriner sistem kontrolü için yılda bir intravenöz pyelografi yapıldı. Gruplar nüks ve ilerleme açısından karşılaştırıldı.

* Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Üroloji ABD.

Geliş Tarihi: 31.10.1995

Kabul Tarihi: 05.12.1995

Bulgular

Olguların takip süreleri 12 ila 48 ay arasındaydı (ortalama 20 ay). Tablo 1'de olguların özellikleri verilmiştir. Tablo II'de kontrol ve çalışma gruplarındaki 60 olgunun sonuçları derlenmiştir. Çalışma grubundaki 22 olguda BCG uygulaması sonrası yapılan izlemlerde, endoskopik ve histolojik muayenelerde tümör bulunmamıştır (% 73). 8 olgu ise tedaviye cevap vermemiştir (% 27). 8 olgunun beşinde BCG'den sonraki ilk 6 ay içinde sistoskopilerinde tümör saptanmıştır. 2 olguda ise 6 aydan sonra tümör nüks etmiştir. Bir olguda da BCG'den 7 ay sonra mesanede tümör olmadığı halde karaciğerde ve akciğerde multibl metastatik tümör ortaya çıktığında üriner sistemde tümör olmadığı görüldüğünden primer tümörün intravezikal tedaviden önce metastaz yaptığı düşünüldü.

Tablo: I- Olguların özellikleri

	Kontrol	Çalışma
Olgu Sayısı	30	30
Yaş ortalaması	58	61
Cinsiyet K/E	3/27	3/27
Grade I/II/III	17/12/1	18/10/2

Tablo: II- İmmun BCG uygulama sonuçları

	Kontrol	Çalışma
Olgu sayısı	30	30
Nükseden olgu sayısı (%)	14 (47)	8 (27)
Ortalama nüks zamanı (ay)	5.4	5.8

p < 0.05

Kontrol grubunda ise 14 olguda tümör nüksü görülmüştür (% 47). 16 olguda ise takiplerde tümöre rastlanılmamıştır (% 53).

Tümörlerin grade'lerine bakıldığında nüks görülen olguların daha kötü differansiye olduğu gözlemlendi (Tablo: III).

Tablo: III- Kontrol ve çalışma gruplarının nüks ve grade ilişkisi

Grade	Kontrol		Çalışma	
	Nüks	Kür	Nüks	Kür
I	5	12	3	15
II	8	4	3	7
III	1	—	2	—
Toplam	14	16	8	22

İntravezikal BCG uygulanan 30 olgunun sistoskopide elde edilen mukoza örneğinin histolojik incelemesinde 25 olguda (% 83) non spesifik sistit,

5 olguda granüloamatöz iltihap saptandı (% 17). BCG'e bağlı kontrakte mesane görülmedi.

BCG'e reaksiyon, 15 olguda (% 50) hafif ateş, halsizlik ve disüri şeklinde ortaya çıkmıştır. Üretral stenozu da olan ve bu nedenle travmatik kate-terizasyon yapılmak zorunda kalınan bir olguda septik tablo oluşmuştur.

BCG'den sonra yapılan sistoskopilerde sıklıkla inflame mukoza ile karşılaşmıştır. Bu durumda persistan tümörden ayırabilmek için biyopsi alınmıştır.

Tartışma

Nükseden yüzeysel mesane kanserlerinin BCG ile immunoterapisi oldukça yüzgüldürücüdür ve belki de insandaki malignensiler arasında en başarılıdır⁴. Soliter, grade I, stage Ta tümörler nadiren progresyon gösterir ve trans uretral rezeksiyondan başka tedavilere gerek olmaz^{4,5}. Çok odaklı ve yüksek grade'li tümörler ise sıklıkla nüks ederler. İntravezikal immun BCG'e uygun adaylar, yüzeysel nüks tümör, karsinoma in situ, yüksek grade'li tümör veya lamina propria tutulumu olan olgulardır⁶.

BCG'nin antitümör etkisi, bakterinin mesanedeki fibronektine bağlanmasıyla başlar. Bu bağlanma, mesanede pyojenik veya enfeksiyöz bakterilerle olduğu gibi bir enfeksiyon oluşmasını sağlar. İmmunolojik cevap enfeksiyon tarafından uyarılır. BCG, T lenfosit cevabı sağlar ve bu da direkt veya indirek olarak anti tümör aktivitesinden sorumludur^{7,8}. BCG'nin mesane duvarına girişinin, tümör hücrelerinin BCG'ni fagosite etmesi yoluyla da gerçekleştiği gösterilmiştir⁹.

İmmun BCG'nin nüks oranlarına olan pozitif etkisi çeşitli çalışmalarla ortaya konulmaya çalışılmıştır^{10,11}. Bizim çalışmamızda intravezikal BCG ile % 73 oranında tam şifa sağlanırken kontrol grubunda bu oran % 47'de kalmıştır.

Tedavi süresi genellikle 6 aydır. Ancak 6 aylık tedaviyi takiben 4'er aylık idame tedavisinin nüks oranını azalttığı belirtilmiştir¹².

Tümör differansiyasyon derecesi ile BCG'ne cevap arasında tam bir korelasyon ispatlanamamıştır. Ancak yapılan çalışmalarda yüksek grade'li tümörlere BCG immunoterapisinin daha etkin olduğu belirtilmektedir¹². Bizim olgularımızda ise düşük grade'li olgularda daha iyi yanıt alınmıştır.

Bugün, immün BCG olarak, Armand-Frappier, Connaught, Tice, Pasteur ve Glaxo, Japanese ve RIVM suşları kullanılmaktadır. Suş farkının sonuçları etkilemediği görülmüştür^{12,13}. İdrarda yüksek konsantrasyonlara ulaşan amoksisilin klavulanik asit kombinasyonu,

streptomisin, kanamisin, amikasin, tetrasiklinler, sulfametaksazol, trimetoprim, pipedimik asit, norfloksasin ve nitrofurantoin ile BCG'nin inhibe edildiği gösterilmiştir¹⁴. Bu nedenle idrar kültüründe üremesi olan olgularda antibiyotik tedavisi bittikten sonra BCG uygulandı ve profilaktik antibiyotik kullanılmadı.

Intravezikal BCG komplikasyonları olarak sistit (%91), hematüri (%43), subfebril ateş, halsizlik (%24), granülatöz prostatik (%1.3), BCG pnömöni veya hepatiti (%0.9), artrit veya artralji (%0.5), masif hematüri (%0.5) Epididimo-orşit (%0.2), hipotansiyon (%0.1) ve sitopeni (%0.1) olarak rapor edilmiştir¹⁶. Bizim olgularımızda ise en sık olarak nonspesifik sistit (%83) gelişti. Subfebril ateş ve halsizlik olguların % 50'sinde ortaya çıktı. 5 olguda granülatöz sistit oluştu (%17). Bu olgulara antitüberküloz tedavisi verilmesine gerek yoktur¹⁵. Bu nedenle sadece takip edildiler.

Uretral stenozu nedeniyle travmatik kateterizasyon sonunda BCG uygulanan bir olguda septik tablo gelişti. Antitüberküloz ve nonspesifik tedaviyle sekelsiz iyileşti. BCG sepsisinin sıklığı %1 ila %0.3 arasında değişmektedir¹⁵. Bu sebeple BCG uygulaması sırasında travmatik kateterizasyondan kaçınılmalıdır.

Sonuç olarak, yüzeysel mesane tümörlerinde intravezikal immun BCG uygulamaları profilakside çok etkindir ve nüks potansiyeli olan tümörlerde kullanılmalıdır.

Doç. Dr. Bülent OKTAY
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji ABD
Tel: 4428400
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Morales A, Ottenhof P, Emerson L: Treatment of residual, non infiltrating bladder cancer with bacillus Calmette-Guerin, J. Urol. 125: 649, 1981.
2. Zbar B, Bernstein ID, Barlet GN et al: Immunotherapy of cancer: regression of intradermal tumors and regression of growth of lymph node metastases after intravesical injection of live Mycobacterium bovis. Journal of National cancer institute. 49: 119, 1972.
3. Morales A, Eidinger D, Bruce, A.: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J. Urol. 116: 180, 1976.
4. Lamm DL: BCG immunotherapy in bladder cancer. J. Urol. 134: 40, 1985.
5. Böhle A: Prospect for improving the efficacy of BCG. Eur. Urol. 21(Suppl.): 22, 1992.
6. Lamm DL: Long term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. Urol. Clin. North Amer. 19: 573, 1992.
7. Kavoussi L, Brown E, Ritchey, J, Ratlif T: Fibronectin mediated Calmette-Guerin bacillus attachment to murine bladder mucosa. Requirement for the expression of an antitumor response. J. Clin. Invest. 85: 62, 1990.
8. Hudson M, Brown E, Ritchey J, Ratlif T: Modulating of fibronectin mediated bacillus Calmette-Guerin attachment to murine bladder mucosa by drugs influencing the coagulation pathways. Cancer Research 51: 3726, 1991.
9. Becich M, Carrol S, Ratlif T: Internalization of bacillus Calmette-Guerin by bladder tumor cells. J. Urol. 145: 1316, 1991.
10. Lamm DL: Comparison of BCG with other intravesical agents. Urology. 37: 30, 1991.
11. Oktay B, Bağcıoğlu A, Yavaşçaoğlu I, Şimşek Ü, Özyurt M: Mesane tümörlerinde düşük doz BCG. Üroloji Bülteni. 4: 215, 1993.
12. Morales A, Nickel JC, Wilson JW: Dose response of bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer. J. Urol. 147: 1256, 1992.
13. Guinian P: BCG in management of superficial bladder cancer. Urology, 37: 516, 1987.
14. Lamm DL, Van der Meiden APM, Morales A. et al.: Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J. Urol. 147: 596, 1992.
15. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispen RG: Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. J. Urol. 135: 272, 1986.