



## YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE İNTRAKAVİTER BCG VE MİTOMYCİN-C ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

A. Alper SAYHARMAN<sup>1</sup>, Fatih TARHAN<sup>1</sup>, Bilal ERYILDIRIM<sup>1</sup>, Aydın ÖZGÜL<sup>1</sup>, Uğur KUYUMCUOĞLU<sup>1</sup>

Bu prospektif randomize çalışmada, yüzeysel değişici epitel hücreli mesane kanserlerinde, transüretal rezeksiyon sonrası profilaktik intravezikal BCG ve Mitomycin-C tedavi etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı. Haziran 1996-Aralık 1999 tarihleri arasında kliniğimizde stage Ta, T1 yüzeysel değişici epitel hücreli mesane kanseri tanısı konulan 47 olgu çalışmaya alındı. BCG grubunda 22, Mitomycin-C grubunda ise 25 olgu vardı. Yaş, cinsiyet ve tümör özellikleri yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Transüretal rezeksiyonu izleyen ikinci haftadan itibaren 6 hafta boyunca haftada bir, BCG grubuna 81mg BCG, Mitomycin-C grubuna ise 40mg Mitomycin-C intravezikal uygulandı. Olgular üç ayda bir sistoskopi ve random mukozal biopsi yapılarak ortalama 21.3 ay izlendiler. Sistoskopik ve/veya patolojik olarak tümör gözlenen olgular rekürrens kabul edildiler. Takipte BCG grubunda %27.3, Mitomycin-C grubunda ise %32 tümör rekürrensi gözlendi ( $p>0.05$ ). Rekürrense kadar geçen ortalama süre sırasıyla  $8.0\pm 1.5$  ay ile  $7.3\pm 1.2$  ay idi ( $p>0.05$ ). BCG grubundaki olguların bir kısmında iritabl mesane semptomları görülürken, Mitomycin-C grubundaki olgularda ciddi bir yan etki gözlenmedi. Sonuç olarak, yaptığımız çalışmada BCG ve Mitomycin-C grupları arasında etkinlik açısından fark saptanmamış olup BCG uygulamasında daha fazla yan etki görülürken, maliyet açısından Mitomycin-C'nin dezavantajlı olduğu saptanmıştır. Yüzeysel değişici epitel kanseri tedavisinde her iki ilaç da benzer etkiye sahip olduğundan tercih edilebilir.

*Anahtar kelimeler: Mesane tümörleri, BCG, Mitomisin-C*

### THE COMPARISON OF INTRACAVITARY INSTILLATIONS OF BCG AND MITOMYCIN-C IN SUPERFICIAL BLADDER CARCINOMAS

In this prospective randomized study, efficacy of the intravesical BCG and Mitomycin-C treatment after transurethral resection of superficial bladder cell cancers were analyzed. In our clinic between June 1996 and December 1999, 47 patients with the diagnosis of superficial bladder cell cancer stage Ta, T1 were included in this study. There were 22 patients in BCG group and 25 in Mitomycin-C group. There was no statistical difference according to the age, sex and tumour characteristics between the two groups. After two weeks of transurethral resection, 81 mg. BCG or 40 mg. Mitomycin-C were given transurethrally once a week for 6 weeks according to the their groups included. Mean follow up was 21.3 months. During follow up period, systoscopy and random mucosal biopsy were performed in every 3 months. In cases detected tumour cystoscopically and/or pathologically were accepted as recurrence. Tumour recurrence rate was 27,3% for BCG group and 32% for Mitomycin-C group ( $p>0.05$ ). Mean time from resection to recurrence was  $8.0\pm 1.5$  months for BCG group and  $7.3\pm 1.2$  months for Mitomycin-C group ( $p>0.05$ ). Irritable bladder symptoms were observed in some of the BCG group patients, while the other group has no side effects. As a result, efficacy of the BCG and Mitomycin-C treatments were not different statistically in our study. BCG group have more side effects than Mitomycin-C group. Higher cost of Mitomycin-C may be a disadvantage. Both drugs have same efficacy and may be preferred for the treatment of superficial bladder cell cancers.

*Keywords: Bladder neoplasms, BCG, Mitomycin-C*

Mesane tümörlerinin %98'i epitelyal kökenli olup, bunların da %90'ı değişici epitel hücreli karsinom, %5-7'si skuamöz hücreli karsinom ve %1-2'si de adenokanserdir. Değişici epitel hücreli karsinomun %80'i yüzeysel tümörlerdir. Bunların büyük çoğunluğu bazı rekürrensler göstermekle birlikte yüzeysel kalır, ancak %20-30'u invazif hale gelir<sup>1</sup>.

Yüzeysel değişici epitel hücreli karsinomların standart tedavi yöntemi; transüretal rezeksiyon (TUR) ve/veya fulgurasyondur. Ancak başarılı tedavi yöntemlerine rağmen rekürrenslerin oranı %60-70 düzeyindedir. Hatta %15'i stage ve grade açısından progresyon da gösterebilir. Bu durum tümörün multifokal odaklı oluşundan veya primer tedavi sırasında tümör hücrelerinin diğer yüzeylere inoküle oluşundan kaynaklanır<sup>2,3</sup>. TUR sonrası uygulanan intravezikal tedavi, rekürrenslerin azaltılmasında ve rezidiv tümörlerin eradike edilmesinde etkilidir. İntravezikal tedavi özellikle "karsinoma in situ"da en yaygın kullanılan tedavi şekillerinden biridir. Bu amaçla kullanılan BCG'nin

%70 oranında tam kür sağladığı gösterilmiştir<sup>3</sup>. Yüzeysel değişici epitel hücreli karsinomların tedavisinde özellikle profilaktik amaçlı 35 kadar farklı ajan kullanılmıştır. Bunlar sitostatik ilaçlar, immunomodülatörler ve vitaminlerdir. İntravezikal tedavi amacıyla BCG, Mitomycin-C, interferon, doxorubicin, epirubicin gibi çeşitli ajanlar kullanılmaktadır<sup>3</sup>.

Yapmış olduğumuz bu prospektif randomize çalışmada; yüzeysel değişici epitel hücreli karsinomlarda, intravezikal BCG ve Mitomycin-C tedavisinin transüretal rezeksiyon sonrası profilaktik olarak uygulanmasının etkinliğini karşılaştırmalı olarak incelemek amaçlandı.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 1996 ile Aralık 1999 tarihleri arasında kliniğimizde transüretal rezeksiyon yapılarak yüzeysel değişici epitel kanseri (TCC) tanısı konulan 47 olgu, bu prospektif randomize çalışmaya alındı. Olgular randomize edilerek iki gruba ayrıldı. Birinci gruba intravezikal BCG, ikinci

<sup>1</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Üroloji Kliniği



gruba ise intravezikal Mitomycin-C tedavisi uygulandı. Tüm olgular daha önce girişimde bulunulmamış primer tümörlü olgular olup, preoperatif olarak anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı, idrar ve serum analizi, akciğer grafisi, ultrasonografi ve sistoskopi ile değerlendirildiler. Operasyon sonrasında rezeke edilen tümör materyali histopatolojik olarak incelenerek tümörün patolojik “grade”i saptandı.

Intravezikal BCG ve Mitomycin-C uygulamasına postoperatif ikinci haftada başlandı. Her iki ilaç 6 hafta süre ile haftada bir kez olmak üzere toplam 6 kez uygulandı. BCG'nin Connaught süşunun 27mg'lık kuru toz şeklindeki flakonlarından toplam 3 flakon, her defasında 50cc serum fizyolojik ile sulandırılarak 81mg olacak şekilde uygulandı. Mitomycin-C'nin ise 10mg'lık kuru toz şeklindeki flakonlarından toplam 4 flakon 50cc serum fizyolojik ile sulandırılarak uygulandı. Olguya miksiyon yaptırıldıktan sonra hazırlanmış olan ilaç 8-10F feeding katater yardımıyla mesaneye instile edildi ve kateter çekildi. İlacın etkinliğini arttırmak amacı ile tedaviden sonra olguya en az iki saat süre ile idrar yapmaması önerildi. Olguya 20'ser dakika sırt üstü, sol yan, sağ yan ve yüz üstü durması gerektiği söylendi. Olgulara ilk yıl 3 ayda bir, ikinci yıl 6 ayda bir sistoskopi yapılarak izlendi. Sistoskopik olarak makroskopik olarak tümör gözlenen veya şüpheli alanlardan alınan biyopsilerden patolojik olarak tümör saptanan olgular rekürrens, evre atlayan olgular ise progresyon olarak kabul edildiler.

Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Olguların yaş dağılımı ve izlem süreleri ile ilgili özellikler Tablo I'de, olgularda saptanan tümörlerin özellikleri Tablo II'de olgulardaki rekürrens ve progresyon oranları Tablo III'de verilmiştir.

**Tablo I.** Olguların demografik verileri

	BCG	Mitomycin
Olgu sayısı	22	25
Ortalama yaş	63.3 $\pm$ 1.7	61.2 $\pm$ 2.1
Erkek/Kadın	18/4	20/5
Ortalama izlem süresi (ay)	22.1 $\pm$ 1.4	20.4 $\pm$ 1.0

Rekürrens oranları ve rekürrens zamanları açısından BCG ile Mitomycin-C grubları arasında fark saptanmadı. Rekürrens gösteren olguların tümör özellikleri farklıydı. BCG tedavisi uygulanan 22 olgunun 17'sinde (%77) mesane irritabilitesi (dizüri, pollaküri) ayrıca 2 olguda ateş (%9), 2 olguda bulantı (%9) ve 1 olguda da (%4.5) BCG

**Tablo II.** Olgularda saptanan tümörlerin özellikleri

		BCG (n:22) n (%)	Mitomycin (n:25) n (%)
Multiplisitesi	Tek tümör	17 (77)	17 (68)
	Multipl tümör	5 (23)	8 (32)
Makroskopi	Solid tümör	3 (14)	4 (16)
	Papillomatöz tümör	19 (86)	21 (84)
Stage	Ta	5 (23)	10 (40)
	T <sub>1</sub>	17 (77)	15 (60)
Grade	I	6 (28)	8 (32)
	II	15 (68)	16 (64)
	III	1 (4)	1 (4)

**Tablo III.** Olgulardaki rekürrens ve progresyon oranları

	BCG (n:22) n (%)	Mitomycin (n:25) n (%)
Rekürrens	6 (27.3)	8 (32)
Progresyon	2 (9.1)	2 (8)
Rekürrens süresi (ay)	8.0 $\pm$ 1.5	7.3 $\pm$ 1.2

sepsisi meydana gelmiş ve olguya INH ile antitüberküloz tedavi başlanmıştır. Mitomycin-C tedavisi uygulanan 25 olgunun 7'sinde (%28) mesane irritabilitesi meydana gelmiştir.

## TARTIŞMA

Değişici epitel hücreli mesane kanserlerinin büyük bir bölümü (%80-85) tanı konulduğunda yüzeysel kanserlerdir. Transüretral rezeksiyon bu lezyonların primer tedavi şeklidir. Ancak transüretral rezeksiyon yeni tümörlerin gelişmesini ve hastalığın rekürrens etmesini önlemek<sup>2,3</sup>.

Transüretral rezeksiyon sonrası intravezikal tedavi, profilaktik ve definitif olmak üzere iki amaca yönelik olarak yapılır. Profilaktik tedavi rekürrenslere önlemek ve progresyona kadar geçen süreyi uzatmak için, definitif tedavi ise var olan ya da transüretral rezeksiyon sonrası kalan tümörü yok etmek amacı ile uygulanır<sup>2</sup>. Belirlenen prognostik etmenlerin ışığı altında, tek ya da multipl T<sub>1</sub> tümörlerde, multifokal Ta-grade II-III papiller tümörlerde, multifokal Tis'da, transüretral rezeksiyon sonrası persistant pozitif üriner sitolojiye sahip olgularda, transüretral rezeksiyon sonrası rezidüel tümör kaldığı bilinen olgularda, prostatik üretra epitelini tutmuş fakat prostat duktus ve stromasına invazyon yapmamış tümörlerde ve rekürren tümörlerde intravezikal tedavi verilmesi önerilmektedir<sup>3</sup>.

BCG'nin intravezikal uygulaması başlangıçta intrakutan uygulama ile kombine edilmiştir. Bu şekilde yapılan bir çalışmada, transüretral rezeksiyondan sonra profilaktik olarak BCG kullanımında %50 komplet cevap rapor edilmiştir<sup>4</sup>. Rezidüel tümörlü olguların %58'inde ve karsinoma in situ olan olguların %77'sinde tam cevap alınmıştır. Brosman, intradermal uygulama yapmaksızın



intravezikal BCG instilasyonundan çok başarılı sonuçlar almış ve intradermal inokulasyon gereksizdir sadece intraavezikal instilasyonla etkin bir tedavinin yapılabileceğini ispatlamıştır<sup>5,6</sup>.

Karsinoma in situ mesane kanserinde, 6 hafta boyunca düşük doz (haftada 75mg) BCG tedavisinin uygulandığı bir çalışmada birinci tedavi sonucu %80, ikinci tedavi sonucu %92.8 başarı elde edilmiştir<sup>7</sup>. Stage TaG3 yüzeysel değişici epitel hücreli mesane kanserlerinde 6 hafta düşük doz BCG uygulanarak 32 olguda yapılan bir çalışmada %28 başarı elde edilmiştir<sup>8</sup>. Stage T<sub>1</sub>G<sub>III</sub> TCC'li 51 olguda yapılan bir çalışmada, 6 haftalık tedavi sonrası %72.5 oranında yanıt alınmış, relaps olanlarda ilave kür uygulanarak total %86.3 oranında başarı elde edilmiştir<sup>9</sup>. Stage T<sub>1</sub> ve grade I-III yüzeysel mesane kanserli 126 olguda transüretal rezeksiyonu takiben intravezikal BCG uygulanıp olguların ortalama 53 ay boyunca izlendiği bir çalışmada, 108 olguda (%86) 1 veya 2 sıklus 6 haftalık BCG tedavisi sonrası tümör görülmemiş, 24 olguda (%19) tümör rekürrensi, 13 olguda (%3) ise 2 sıklus BCG sonrası progresyon izlenmiştir. 6 olguya radikal sistektomi uygulanmış, 9 olgu ise (%7) tümör progresyonu nedeniyle kaybedilmiştir. Genel olarak hastaliksız yaşam oranı ise %89 bulunmuştur (126 olgudan 112'sinde). Bu çalışmanın sonucu olarak; yüzeysel mesane tümürlü olgularda transüretal rezeksiyon sonrası adjuvan BCG ile immunoterapi, primer stage T<sub>1</sub> mesane tümörlerinde yüksek oranda etkili bulunmuştur. Bugüne kadar BCG'nin intravezikal olarak mesanenin yüzeysel değişici epitel hücreli karsinomlarında oldukça etkili olduğunu gösteren bir çok çalışma yapılmıştır. BCG'nin ağırsız değişici epitel hücreli mesane kanserlerinde en iyi tedavi olduğu, rekürrensi azalttığı, tümör progresyonunu yavaşlattığı ve yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir<sup>2,8</sup>. Bir yıl süre ile haftada bir 20mg Mitomycin-C uygulanan bir çalışmada, 28 olgunun minimum 12 aylık izleminde %7'lik bir rekürrens oranı saptanırken, haftada iki kez olmak üzere toplam 4 haftalık uygulama yapılan başka bir çalışmada ise 132 olgunun minimum 12 aylık izleminde %33'lük rekürrens saptanmıştır<sup>10</sup>.

Prospektif randomize bir çalışmada, BCG RIVM ile Mitomycin-C'nin etkisi karşılaştırılmış ve bu iki ilaç arasında etki yönünden fark olmadığı bildirilmiştir<sup>11</sup>. Ardışık kemoterapi ve immunoterapi uygulamalarının rekürrent stage Ta/T<sub>1</sub> yüzeysel mesane tümörlerinde etkinliğini ve toksisitesini araştırmak için yapılan bir çalışmada; yan etkilerin azaltılması amacıyla ardışık olarak uygulanan Mitomycin-C ve BCG tedavisi, tek başına Mitomycin-C ile etkinlik açısından aynı bulunmuş ve her iki metodun da rekürren papiller mesane tümörü profilaksisinde etkili olduğu tespit edilmiştir<sup>12</sup>. Yüzeysel mesane kanserli olguların 5 yıl boyunca takip edilerek Mitomycin-C ve BCG uygulamalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, çalışma kapsamına alınan toplam 261 olgu histopatolojik olarak primer Tis, displazi G<sub>2</sub>, T<sub>1</sub>G<sub>3</sub>, multipl

rekürrent Ta/T<sub>1</sub>, G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub> özelliklere sahip olgulardı. Çalışmanın sonucuna göre, BCG uygulamasında hastaliksız yaşam oranının daha yüksek olduğu ve bu durumun da özellikle Tis olgularda görüldüğü saptanmıştır. Tümör progresyonu açısından iki grup arasında bir fark izlenmemiştir. Progresyonda bağımsız faktörler başlangıç p53 durumu ve "stage"i olmuştur. Sonuç olarak BCG tedavisi Mitomycin-C'ye oranla rekürrens profilaksisinde üstün bulunmakla birlikte progresyon ve survey açısından fark bulunmamıştır<sup>13</sup>.

Yüzeysel değişici epitel hücreli mesane kanserli olgularda uzun dönem Mitomycin-C ve BCG uygulamasının etkinliği ve toksisitesinin karşılaştırıldığı bir çalışma sonucunda, ortalama 39 aylık takip sonrasında BCG uygulanan olguların %49'u, Mitomycin-C uygulananların ise %34'ünün hastaliksız (p<0.03) olarak yaşamlarını sürdürdükleri, yan etkiler karşılaştırıldığında ise BCG uygulamasının daha fazla yan etkiye sahip olduğunu saptamışlardır<sup>1</sup>. Yine başka bir çalışmada, orta veya yüksek riskli yüzeysel değişici epitel hücreli mesane kanserli olgularda ardışık intravezikal Mitomycin-C ve BCG tedavisi ile, tek başına Mitomycin-C tedavisi, toksisite ve etkinlik açısından karşılaştırılmış, sonuç olarak ne toksisitede ne de tedavi etkinliğinde belirgin bir fark bulunmamıştır. Allerjik reaksiyonlar Mitomycin-C'de daha fazla görülmüştür. BCG'ye bağlı toksisite ise ardışık tedavi alan grupta görülmüştür<sup>14</sup>. Yüksek gradeli (G<sub>III</sub>) Ta tümörleri (özellikle intravezikal tedaviye yanıt vermeyenler) ya da yineleyen T<sub>1</sub> tümörleri olan olgular sistektomi için adaydır. Rezeksiyon ve optimal intravezikal tedaviden sonraki 3-6 ay içinde yineleyen yüksek grade'li Ta ve herhangi bir T<sub>1</sub> lezyonu olan olgularda sistektomi ciddi bir şekilde düşünülmelidir<sup>15</sup>.

Sonuç olarak, yapmış olduğumuz çalışmada BCG ve Mitomycin-C grupları arasında etkinlik açısından fark saptanmamış olup; BCG uygulamasında daha fazla yan etki görülürken, maliyet açısından da Mitomycin-C'nin dezavantajlı olduğu saptanmıştır. Yüzeysel değişici epitel kanseri tedavisinde her iki ilaç da benzer etki oranına sahip olduğundan tercih edilebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Lundholm C, Norlen BJ, Ekman P, Jahnsen S, Lagerkvist M, Lindeborg JL, Tveter K, Wijkstrom H, Westberg R, Malmstrom PU. A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillations of mitomycin-C and bacillus calmette guerin in patients with superficial bladder carcinoma. J Urol 1996; 156: 372-376.
2. Yves Fradet. Treatment of superficial bladder cancer. Current Opinion in Urology 1995; 5: 267-271.
3. Harry WH. Transurethral resection and Intravesical Therapy of Superficial Bladder Tumors. Urol Clin of N Ame 1991; 18:3.



4. Morales A, Nickel JG. Immunotherapy of superficial bladder cancer with BCG. *J Urol* 1986; 3: 209-214.
5. Brosman SA. Experience with Bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1982; 128: 27-30.
6. Brosman SA. The use of Bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma. *J Urol* 1985; 134: 36-39.
7. Losa A, Hurler R, Lembo A. Low dose bacillus calmette guerin for carcinoma in situ of the bladder: Long-term results. *J Urol* 2000; 163: 68-71.
8. Leuret T, Bohin D, Kassardjian Z, Herve JM, Molinie V, Barre P, Botto H. Recurrence progression and success in stage Ta grade-III bladder tumors treated with low dose bacillus calmette guerin instillations. *J Urol* 2000; 163: 63-67.
9. Hurler R, Losa A, Ranieri A, Graziotti P, Lembo A. Low dose Pasteur bacillus calmette guerin regimen in stage T1 grade-III bladder cancer therapy. *J Urol* 1996; 156: 1602-1605.
10. Nijimi T, Koiso K, Akaza H. Randomized clinical trial on chemoprophylaxis of recurrence in cases of superficial bladder cancer. *Can Chem Pharm* 1983; 11: 578.
11. Debruyne FMJ, Van der Meijden APM, Geboers ADH. BCG-RIVM versus Mitomycin-C intravesical therapy in patients with superficial bladder cancer. *Urology* 1988; 31: 20-25.
12. Rintala E, Jauhiainen K, Kaasinen E, Nurmi M, Alfthan O. Alternating mitomycin-C and bacillus calmette guerin instillation prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta to T1) superficial bladder cancer. *J Urol* 1996; 156: 56-59.
13. Malmstrom PU, Wijkström H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlen BJ. 5-year follow up of a randomized prospective study comparing mitomycin-C and bacillus calmette guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1999; 161: 1124-1127.
14. Witjes JA, Caris CTM, Mungan FMJ. Results of a randomized phase-III trial of sequential intravesical therapy with mitomycin-C and bacillus calmette guerin versus mitomycin-C alone in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1998; 160: 1168-1172.
15. Cookson MS, Her HW, Zhang ZF. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* 1997; 158: 62-67.