

BCG başarısız yüzeysel mesane tümörlü olgularda kombine intravesikal BCG+İnterferon-alfa 2b tedavisinin etkinliği ve tümör p53 protein ve serum p53 antikolar ile ilişkisi

The effectiveness of combined intravesical BCG+Interferon-alfa 2b in patients with superficial bladder cancer in whom BCG alone previously failed and the relationship with tumor p53 and serum anti-p53 antibodies

Eyüp GÜMÜŞ, Kaya HORASANLI, Orhan TANRIVERDİ, Uğur BOYLU,
Volkan YOLLU, Cengiz MİROĞLU

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği

ÖZET

Amaç: BCG başarısız yüzeysel mesane tümörlü olgularda, ikinci basamak tedavisi olarak kullanılacak olan düşük doz BCG ve interferon-alfa 2b (IFN-2b) kombine tedavisinin rekürrens ve progresyon üzerine etkinliğini saptamanın yanı sıra takipte tümör p53 ekspresyonu ve serum p53 antikolarının önemi incelendi.

Hastalar ve yöntem: BCG başarısız 10 transizyonel hücreli karsinomlu (TCC) yüzeysel mesane tümörlü hasta, prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastalara transüretral tümör rezeksiyonu sonrası 6 hafta intravesikal 27 mg Connaught BCG (1/3 doz) ve 50 milyon ünite IFN-alfa 2b uygulandı. Hastalarda serum anti-p53 antikör ELISA yöntemi ile ve tümör p53 ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemle saptandı. Ortalama takip 41 (32-50) ay idi.

Bulgular: Takip süresince 10 hastanın 7 (%70)'sinde nüks izlenmezken, 3 hastada nüks saptandı. Hiçbir hastada evre ve grade progresyonu izlenmedi. Tüm hastalar tedaviyi iyi tolere ettiler ve hiçbir hastada yan etki gözlenmedi. 3 hastada doku p53 pozitif (%30) ve bu 3 hastanın birinde de (%10) serum anti-p53 antikör pozitif bulundu. Rekürrens görülen bir hastada hem tümör p53 protein, hem de serum anti-p53 antikör pozitifliği saptandı.

Sonuçlar: BCG başarısız yüzeysel mesane tümörlü hastalarda kombine intravesikal immünoterapi cesaret verici olarak görülmektedir. Bu sınırlı olgu grubunda uzun dönem takip sonuçlarına göre tümör p53 protein ve serum p53 antikör pozitifliği bir progresyon göstergesi olarak görülmedi.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörü, BCG, İnterferon-alfa 2b, p53

SUMMARY

Objective: Our aim is to determine the effectiveness of combined low dose BCG and interferon-alfa 2b (IFN-alfa 2b) in patients, in whom BCG previously failed, and also the importance of tumor p53 expression and serum p53 antibodies on follow-up.

Materials and Methods: Between September 1999 and November 2003, 10 patients ages between 51-74 years (median 63) who previously failed intravesical BCG treatment are included in this study. These patients were undertaken to transurethral tumor resection and they were given 27 mg's of Connaught BCG (1/3 dose) and 50 million units of IFN-2b once a week for 6 weeks. Serum anti-p53 abs were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). During subsequent evaluation, each specimen in its entirety was examined with accepted positive cut-off criteria of 20% nuclear staining. Median follow-up was 41 (32-50) months.

Results: 7 of 10 patients (70%) had no tumor recurrence and 3 had recurrence during follow-up. Patients with recurrences in cystoscopic controls were treated with transurethral resection (TUR-BT) and no additional intracavitary chemotherapy given these patients. No stage and grade progression was observed. This combination therapy is tolerated well by all patients and no side effects were observed. Three patients (30%) had positive tissue p53 and one of these patients (10%) had positive serum anti-p53 antibody. Both tumor p53 protein and serum anti-p53 protein were positive in one of the patients with recurrence.

Conclusions: The results of combined intravesical BCG and IFN-alfa 2b immunotherapy for superficial bladder cancer, in whom BCG previously failed, were encouraging. Tumor p53 and serum anti p-53 antibody positivity were not seen as a indicator of progression in these limited number of patient with long term follow-up.

Key words; Bladder cancer, BCG, Interferon-alfa 2b, p53

Yazışma Adresi:

Dr. Uğur Boylu
Şişli Etfal Hastanesi 2. Üroloji Kliniği
Tel. 0212 231 22 09-1294
Fax. 0212 233 57 42
E-mail: ugur@ugurboylu.com

GİRİŞ

Mesane tümörü, ürolojik maligniteler içinde prostat kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülür. %90'ını transizyonel hücreli kanser olup çoğunlukla yüzeyeldir (1). Tedavide altın standart, tümörün transuretral yolla rezeksiyonudur. Transuretral rezeksiyon, tümörün tedavi edilmesi dışında grade ve evre hakkında da bilgi verir.

Yüzeyel mesane tümörü için en etkili adjuvan tedavi intravezikal BCG'dir. Bu tedavi yüzeyel mesane tümörünün rekürrensini engelleyen en etkili yöntemdir (2, 3) Ancak bu tedavi olguların %30 – 40'ında başarısız olur ve başlangıçta yanıt alınan olguların %30 – 40'ında 5 yıl içinde relaps görülür (4). Tedavi başarısızlığında, olguların tedavisi için kalan seçenekler sistektomi, kemoterapi veya radyoterapidir .

BCG'nin anti-tümör etki mekanizması tam olarak ortaya konulamamıştır ve immün hücrelerin çeşitli aktivitelerine yol açan lokal nonspesifik immünojenik reaksiyonla etki gösterdiği öne sürülmüştür (5). BCG tedavisi sonrası, üriner IFN-gamma ve diğer T-helper tip 1 (Th1) sitokinlerde (IL-12 ve IL-2) artış olurken, BCG başarısız olgularda yüksek üriner Th2 sitokinlere (IL-10 ve/veya IL-6) rastlanır (6).

İnterferon-alfa 2b (IFN-alfa 2b)'nin tek başına intravezikal instilasyonu BCG'den daha az etkin olmasına rağmen %40 olguda tam yanıt alınır, ancak çoğu olguda 1 yılda relaps olur. (7) BCG başarısızlığında tek ajan olarak kullanıldığında da benzer etkinlik gösterir (8).

BCG başarısızlığının yeterli immün yanıt oluşturulamamasına bağlı olduğu düşünülmektedir. BCG bağışık olgularda standart doz BCG bile toksik olabilir (9, 10). Preklinik çalışmalarda IFN-alfa 2b ile BCG'nin azaltılmış dozlarında bile etkili olabileceği gösterilmiştir (11). Bunu destekleyen klinik çalışmalar da mevcuttur.

Mesane tümörlerinde, immunohistokimyasal p53 protein ve serum anti-p53 antikolların tümör grade'i ve evresi ile korele olduğu gösterilmiştir (12, 13). Ayrıca p53 mutasyonlarının yüzeyel mesane tümörlerinde kas invazif hasta-

lık progresyonunda önemli bir belirteç olduğu vurgulanmıştır (14).

Bu çalışmada; yüzeyel mesane tümörü nedeniyle intravezikal BCG tedavisi gören ve takiplerinde nüks saptanan hastalarda, ikinci basamak tedavi olarak kullanılacak olan intravezikal düşük doz BCG ve IFN-alfa 2b kombine tedavisinin rekürrens ve progresyon üzerine etkinliğini saptamanın yanı sıra takipte tümör p53 ekspresyonu ve serum p53 antikollarının önemi incelendi.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Eylül 1999 ile Kasım 2003 tarihleri arasında yaşları 51 ile 74 arasında değişen (ortalama 63) ve patolojileri transizyonel hücreli karsinom (TCC) olup intravesikal BCG tedavisinin başarısızlıkla sonuçlandığı 10 yüzeyel mesane tümürlü erkek hasta alındı. 80 yaş üzeri hastalar ve TCC haricinde diğer mesane tümürlü hastalar çalışma dışı tutuldu. Üç olgu Ta, 7 olgu T1 ve 1 olgu G1, 9 olgu G2 idi. Tümör evrelemesi TNM klasifikasyonuna göre, tümör grading ise Mostofi ve ark'nın kriterlerine göre kategorize edildi (15, 16). Bir olguda (T1G2) karsinoma insitu pozitif idi. Hastalardaki risk faktörleri Tablo 1'de verildi.

Daha önce yüzeyel mesane tümörü nedeniyle 6 hafta intravezikal BCG immünoterapisi uygulanmış olan ve kontrollerinde rekürrens tesbit edilen hastalara kliniğimizde tümörün transuretral rezeksiyonu (TUR-BT) sonrasında intravezikal düşük doz BCG ve INF- alfa 2b kombine olarak uygulandı. Bu uygulamada postoperatuar 14. gün 10F kateterle üretral yoldan 15cc serum fizyolojik ile sulandırılmış 27mg Connaught BCG (1/3 doz Immucyst™) ve 50 milyon Ünite IFN-alfa 2b (Intron A™) mesane içine verildi. Her iki ilaç farmakolojik biyokompatibiliteleri nedeniyle aynı enjektör içinde karışık halde mesane içine verildi. Kateter çıkarılmadan önce 10cc serum fizyolojik verilerek, kateter içindeki rezidüel ilacın mesane içine geçmesi sağlandı. Hastalar her 15 dakikada bir pozisyonlarını değiştirerek 2 saat boyunca idrar yapmadan bekletildiler. Tüm hastaların miksiyon-

Tablo 1: Hastalarda risk faktörleri

RİSK FAKTÖRLERİ	
Multifokalite	8 hasta (%80)
Karsinoma insitu	1 hasta (%10)
>2 rekürrens	4 hasta (%40)
<6 ayda BCG başarısız	3 hasta (%30)
>4 yıl süren hastalık	3 hasta (%30)

Tablo 2: Hastaların özellikleri

(Cis; karsinoma insitu, T-p53; tümör p53 ekspresyonu, S-p53; serum anti-p53 antikor).

Hasta	Stage	Grade	Cis	T-p53	S-p53	1. nüks / Patoloji	2. nüks / Patoloji
MKÜ	Ta	G2	-	+	-	-	-
HAİ	T1	G1	-	-	-	-	-
AAV	T1	G2	+	+	-	-	-
NEG	Ta	G2	-	-	-	-	-
BAÖ	T1	G2	-	+	+	+/T1G2	-
HKA	T1	G2	-	-	-	+/T1G2	-
MKA	T1	G2	-	-	-	-	-
MEC	Ta	G2	-	-	-	-	-
AME	T1	G2	-	-	-	-	-
ASA	T1	G2	-	-	-	+/T1G1	+/T1G1

ları gözlenerek idrar renkleri, idrar miktarları ve postmiksyonel rezidüleri takip edildi. Tedavi haftada bir kez olmak üzere 6 hafta boyunca sürdürüldü. Tedavi sonrası hastaların ateşleri takip edildi.

Tedavi sonrası ilk 2 yıl boyunca 3 ayda bir, sonraki 2 yıl boyunca 6 ayda bir ve daha sonra yılda bir kez olmak üzere hastalar klinik muayene, sistoskopi, sitoloji, üriner sonografi ile değerlendirildi. Hastalar ortalama 41 ay takip edildi

Serolojik p53 antikor analizi; Hastalarda anti p53 antikorları, rekombinant wild tip insan p53 ve kontrol proteini kaplı microtitre plakları

kullanılarak ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle saptandı (Pharmacia, Immunotech, Fransa). Tüm hastalardan, BCG sonrası nüksün rezeksiyonundan bir gün önce 10 ml kan alındı ve kan örneklerinden serum en geç iki saat içinde ayrıldı. Ayrılan serumlar etiketlenerek -20°C'de saklandı. Testin çalışma gününden bir gün önce sulandırıcı olarak kullanılan solüsyonlar buzdolabından oda ısısına alındı. Testlerin çalışılacağı gün yıkama solüsyonları hazırlandı; serumlar derin dondurucudan çıkarılarak çözündürüldü. Mikroplaktaki uygun kutucuklara kontrol ve 1/1000'lik serum eklendi. 20-25°C sıcaklıkta karıştırıcı üzerinde

60 dakika inkube edildi. 10 dakika sonra tüm kuyucuklara renk reaksiyonu durdurma solüsyonu eklendi. Çalkalayıcıda 30 saniye karıştırıldı. Oluşan renk değişimi 450 nm’de ELISA okuyucuda okutuldu. Elde edilen değerlerden net absorbans ve spesifik sinyal değerleri hesaplandı, bu değerlerden indeks değerleri saptanarak sonuçlar oluşturuldu. Anti p53 antikor pozitifliği için sınır olarak, standart 7b kitte (IU/ml) 1,1 IU/ml’nin üzerindeki değerler kabul edildi.

Immunohistokimyasal tümör p53 protein analizi; Rezeksiyon sonrası tüm olgularda, spesimenin histopatolojik incelemesi ve immünohistokimyasal p53 ekspresyon analizi aynı patoloğ tarafından yapıldı. Formalinle tespit edilmiş parafine gömülmüş materyalden, pozitif şarjlı lamlara (Superfrost Plus, Menzel, Almanya) pozitif kontrolle birlikte 3 mikronlu kesitler alındı. Kesitler suya indirildikten sonra mikrodalga fırında sitrat solüsyonu (Citate Buffer Solution, pH 6.0, Zymed Lab. Inc., USA) içinde “antigen retrieval” yapıldı. Preparatlar semiotomatik immünohistokimya boyama cihazında (Sequenza, Shandon, UK), Stretavidin-Biotin Amplifikasyonu (Histostain-Plus, Zymed, ABD) kullanılarak hem wild hem de mutant p53 reaksiyona giren anti-p53 antikor (clone: BP53.12; isotype: IgG2a-kappa; Zymed Lab. Inc., ABD) ile oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Renk reaksiyonu aminoethylcarbazoyle (AEC) kromojeni (AEC Substrate System, Lab Vision Corp., ABD) ile sağlandı. Preparatların değerlendirilmesinde, tümör hücrelerinde sadece çekirdekler ile sınırlı boyanma pozitif kabul edilerek, kesitin tamamı incelendi. Boyanma şiddeti, pozitif kontroldeki maksimum boyanan hücreler kuvvetli sayılarak, kuvvetli, orta derecede, zayıf ve yok olarak sınıflandırıldı; boyanan hücrelerin oranı tüm tümör hücrelerine oranlanarak yüzde halinde bildirildi. Pozitivite kriteri olarak %20 boyanma cut-off değeri olarak kabul edildi.

BULGULAR

Takipte 10 hastanın 7’sinde (%70) nüks saptanmadı (Tablo 2). Karsinoma insitu pozitif hastada (T1G2) kombine tedavi sonrasında 32 aylık takip süresince nüks görülmedi ve sitoloji negatif bulundu. Nüks saptanmayan 7 olgunun 5’inde multipl tümörler mevcuttu ve ortalama tümör büyüklüğü 1,3 cm (0,5-3 cm) idi.

3 hastada nüks saptandı. Nüks eden olguların ortalama tümör büyüklüğü (2,1cm) idi ve diğer olgulardan (0,9cm) fazlaydı. Kombine tedavi sonrası nükslerden 2 tanesi takipte 6. ayda, 1 tanesi 3. ayda nüks etti. Nüks görülen hiçbir hastada evre ve grade progresyonu izlenmedi. Kontrol sistoskopisinde rekürrens görülen tüm olgular sadece transüretal rezeksiyonla (TUR-BT) tedavi edildiler, ilave intrakaviter tedavi uygulanmadı. Nüks olguların tamamında multipl tümörler mevcuttu. Nüks görülen 3 hastanın kombine tedavi öncesi patolojileri TCC T1G2 iken, ikisinin nüks patolojileri TCC T1G2 bir tanesinin patolojisi TCC TaG1 olarak belirlendi. Nüks sonrası TUR-BT ile tedavi edilen sadece bir hastada tekrar nüks oluştu (TaG1) ve yeniden TUR-BT ile tedavi edildi.

3 hastada tümör p53 protein pozitif bulundu (%30). Bu hastaların birinde de (%10) serum anti-p53 antikor pozitif bulundu. Rekürrens görülen 3 hastanın 2 sinde tümör p53 protein negatif bulunurken, sadece birinde hem tümör p53 protein, hem de serum p53 antikor pozitifliği saptandı. Serum anti-p53 antikor pozitif olgu tedavi sonrası 3. ay serolojik değerlendirmede negatifleşti.

Ateşi 38,5 C olan bir hastaya antipiretik tedavi başlandı, ateşin 24 saatten kısa sürmesi nedeniyle anti-tüberküloz tedavi başlanmadı. Tüm hastalar tedaviyi iyi tolere ettiler.

TARTIŞMA

Mesane kanserinde interferon-alfa 2b ilk defa Glashan tarafından 1990’da kullanılmıştır (7). Daha sonraları BCG’nin yan yüksek yan etkileri nedeniyle düşük doz BCG ve interferonun kombine kullanılması düşünülmüştür.

Stricker ve arkadaşları, 1996'da primer ve BCG başarısız hastalardan karışık bir gruba kombine BCG ve interferon-alfa 2b tedavisi uygulamışlardır (17). 12 ay boyunca 12 hastanın takip edildiği bu çalışmada 60 mg BCG ile birlikte 10, 30, 60 ve 100 milyon ünite interferon-alfa 2b hastalara uygulanmıştır. Takip sonunda hastalardan hiçbirinde progresyon izlenmezken düşük doz interferon ile 2 hastada kür sağlandığı görülmüştür.

BCG tedavisi sonrası üriner IFN-gamma ve diğer T-helper tip 1 (Th1) sitokinlerde (IL-12 ve IL-2) artış olurken, BCG başarısız olgularda yüksek üriner Th2 sitokinlere (IL-10 ve/veya IL-6) rastlanır (6). Bu nedenle interferon-alfa 2b vererek Th1 sitokinlerde artışa yol açarak BCG yanıtı arttırılmaya çalışılmıştır. Düşük doz BCG ve interferon-alfa 2b'nin intravezikal uygulaması, hastalık nüksü ve/veya progresyonu için risk taşıyan BCG başarısız olgularda etkili gözükmemektedir. Bunun nedeni BCG ve IFN-alfa 2b'nin additif sitolitik ve antiproliferatif etkisi olabilir (18). BCG ve IFN-alfa 2b'nin farklı yollarla etkili olduğu düşünülmekte ve birlikte kullanımları muhtemelen sinerjistik etki göstermektedir (18). IFN-alfa 2b, IFN-gamma üretimini indükleyerek BCG'nin etkisini arttırdığı düşünülmektedir (11).

O'Donnell ve arkadaşları 2001'de yaptıkları bir çalışmada BCG başarısız mesane kanseri olan 40 hastaya intravezikal 27 mg BCG ve 50 milyon ünite interferon-alfa 2b uygulamışlardır (19). "Kurtarıcı" intravezikal tedavi ile 12 ayın sonunda olguların %63'ünde; 24 ayın sonunda olguların %53'ünde hastalık izlenmemiştir. O'Donnell bu çalışmada 6 haftalık bir kombine indüksiyon tedavisi sonrasında 6 ay aralarla idame dozları uygulamış, indüksiyonun başarısız olduğu hastalarda yeniden indüksiyon tedavisi olarak 1/10 BCG ve 100 milyon ünite interferon-alfa 2b uygulamıştır. Ülkemizde yapılan Üstün ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek riskli veya rekürren yüzeysel mesane tümörlü 15 hastaya 6 hafta boyunca haftada bir 60 mg BCG Danimarka 1331 suşu ve 54 milyon Ü IFN-alfa 2a verilerek ortalama 9,5 aylık takipte

% 86,66 başarı oranları olduğu görülmüştür (20).

Bizim çalışmamızda, ortalama 41 aylık izlemede %70 başarı elde edilmiş ve bu başarı yapılan tedaviye ek olarak idame dozları yapılmadan elde edilmiştir. Literatürde O'Donnell'in önerdiği idame tedavisine ilişkin kanıtlar henüz oluşmamıştır. Hiçbir olguda yeniden indüksiyon ihtiyacı doğmamıştır. Nüks eden olguların (%30) diğer olgulara göre tümör grade'leri ve tümör büyüklükleri daha fazlaydı ve bir tanesi daha önce açık tümör rezeksiyonu geçirmişti. Nüks eden olguların patolojilerinin hiçbirinde evre ve grade progresyonu görülmedi.

Peyramoure ve arkadaşlarının BCG ile tedavi edilen T1G3 hastalıkta, p53'ün artmış ekspresyonunun, nüks ve progresyonu tahmin etmede faydası olmadığını göstermişlerdir (21). Fakat, Lacombe ve arkadaşlarının çalışmasında; 98 hastada BCG tedavisi öncesi ve sonrası bakılan doku p53 incelemeleri sonucunda, BCG tedavisine refrakter hastalarda, tedavi sonrası p53 pozitifliğinin devam etmesinin hastalığın progresyonu açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca BCG tedavisi öncesi, p53 pozitifliğinin BCG tedavisine yanıtı değerlendirmede önemi olmadığı görülmüştür (22). Benzer şekilde, diğer bir çalışmada BCG tedavisi öncesi p53 pozitifliğinin BCG tedavisine yanıtı değerlendirmede kullanılamayacağı ve nüks açısından T1G3 tümörlerde önemi olmadığı gösterilmiştir (23). Bizim çalışmamızda 10 hastanın üçünde (%30) doku p53 pozitif olarak saptandı ve bu hastaların hiç birinde takipte nüks ve progresyon görülmedi. Çalışmamızda olgu sayısı sınırlı olmakla birlikte doku p53 BCG başarısız olgularda kombine tedavi sonrası nüksün ve progresyonun öngörülmesinde prognostik indikatör olarak görünmemektedir. Ancak kesin sonuçlar için olgu sayısının artırılması gerekmektedir. Çalışmanın bu koluna hasta alımı sürmektedir. Literatürde tümör p53 protein ile ilgili aynı tümör ve hasta grubunda farklı sonuçların elde edilmesinde p53 boyama metodolojisinin uniform olmaması, farklı antikörlerin kullanımı, farklı cut-off seviyelerinin alınması gibi faktörlerin etkili olduğu vurgulan-

maktadır. Bugün immunohistokimyasal tümör p53 protein değerlendirmesinde bir standardizasyon gerekliliği tartışılmaktadır.

İnsan ürolojik tümörlerinde, serum p53 antikorlarını değerlendiren ilk çalışmada Lang ve arkadaşları, 72 mesane tümürlü hastada serum anti-p53 antikor prevalansını %10 olarak saptamışlar ve serum p53 antikorlarının mesane tümöründe bağımsız prognostik faktör olabileceği vurgulamışlardır (24). Morita ve arkadaşları, mesane tümörlerinde serum anti-p53 antikor pozitifliğini %12 olarak bildirdiler (25). Wunderlich ve arkadaşlarının çalışmasında ise 32 hastada 26 aylık takipte serum anti-p53 antikorlarının olumsuz tümör spesifik gidişin göstergesi olduğu bildirilmiştir (26). Bizim çalışmamızda yüzeyel mesane tümürlü 10 hastanın birinde (%10) serum anti-p53 antikor pozitif olarak saptandı. Serum anti-p53 antikor pozitif olan hastada aynı zamanda tümör p53 protein'de pozitif. Kombine tedavi uygulandıktan sonra bu hastada serum p53 antikorlar negatifleşti. Bu sonuç takipte kombine immünoterapinin etkinliğinin saptanmasında serum anti-p53 antikor monitorizasyonunun yararlı bir indikatör olabileceğinin sorgulanmasını akla getirmektedir.

BCG başarısızlığı olan hastalara uygulanacak tedavi hastaya göre seçilmelidir. Progresyon için yüksek risk taşıyan; BCG tedavisinden

sonra hemen başarısızlık oluşan, karsinoma in situ ile birlikte T1G3 tümörü olan hastalarda radikal tedaviler öncelikli olarak düşünülmelidir. Fakat, tekrarlayan TaG1-2 tümörü olan hastalarda konservatif girişimler ön planda düşünülmelidir. BCG başarısızlığının analizi de önemlidir. 6 aydan uzun süreli tedavide hastaliksızlık oluşmuyorsa veya aktif tedavi altında başarısızlık oluşuyorsa, BCG tedavisinin tekrarlandığında başarı oranı düşük olmaktadır (27). Kombine tedavi böyle refrakter vakalarda başarılı olabilmektedir. BCG ile IFN-alfa 2b kombine tedavisi için uygun adayların seçilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu tedavi kesin uygulama alanı oluşana kadar, organ korunması düşünülen hastalarda kullanılabilir.

Sonuç olarak, BCG başarısız, yüzeyel mesane tümürlü hastalarda uzun dönem takipte kombine immünoterapiyle elde edilen sonuçlar cesaret vericidir. Bu hastalarda, erken dönem başarısızlığında daha radikal girişimler düşünülebilir. Bu sınırlı olgu grubunda uzun dönem takip sonuçlarına göre tümör p53 protein ve serum p53 antikor pozitifliği bir progresyon göstergesi olarak görülmedi. Serum p53 antikor pozitif hastalarda tedavi sonrası serum p53 antikor titrasyon değişikliği tedaviye cevabın değerlendirilmesinde prospektif, randomize çalışmalarla sorgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bane, BL, Rao, JY and Hemstreet, GP: Pathology and staging of bladder cancer. *Sem Oncol*, 23: 546-570, 1996
2. Lamm DL, Reichert DF, Haris SC, et al: Immunotherapy of transitional cell carcinoma. *J Urol*, 128: 1104-8, 1982
3. Köksal İT, Özcan F, Uluocak N, Orhan İ, Kılıçaslan I, Tunç M: Yüksek riskli yüzeyel mesane tümöründe intravezikal BCG tedavisinin etkinliği. *Türk Üroloji Dergisi*: 26(2): 162-165, 2000.
4. Lamm D, Blumenstein BA, Crawford ED, et al: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med*, 325: 1205-1209, 1991
5. Alexandroff AB, Jackson Am, O'Donnell MA, et al: BCG immunotherapy of bladder cancer: 20 years on. *Lancet*, 353: 1689-94, 1999
6. O'Donnell MA, Chen X, Dewolf WC, et al: Maturation of the cytokine immune response to BCG in the bladder: implications for treatment schedules. *J Urol*, 155: 1030A, 1996
7. Glashan RW: A randomized controlled study of intravesical alpha-2b-interferon in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol*, 144: 658-661, 1990
8. Belldegrin AS, Franklin JR, O'Donnell MA, et al: Superficial bladder cancer: The role of interferon-alpha. *J Urol*, 159: 1793-1801, 1998
9. Ratliff TL, Catalona WJ: Depressed proliferative responses in patince treated with 12 weeks of intravesical BCG. *J Urol*, suppl. 141: 230a, Abstract 244, 1989
10. Pagano F, Bassi P, Piazza N, et al: Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol*, suppl. 27: 19-22, 1995
11. Luo Y, Chen X, Downs TM, et al: IFN-alpha 2B enhances Th1 cytokine responses in bladder cancer patients receiving mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *J Immunol*, 162: 2399-2405, 1999
12. Raitanen MP, Tammela Teuvo LJ, Kallioinen M, et al: p53 accumulation, Deoxyribonucleic acid ploidy and progression of bladder cancer. *J Urol*, 157: 1250-1253, 1997

13. Süelözgen T, Vardar E, Yeniyoı CÖ, Sural S, Ayder AR, Postacı H: Mesanenin değişici epitel hücreli kanserlerinde mutant p53 birikiminin patolojik evre, derece, nüks ve sağkalımla ilişkisi: Türk Üroloji Dergisi: 27(2): 145-151, 2001.
14. Smith ND, Rubenstein JN, Eggenner SE, Kozłowski JM: The p53 tumor suppressor gene and nuclear protein: basic science review and relevance in the management of bladder cancer. J Urol, 169(4): 1219-1228, 2003
15. TNM Classification of malignant Tumours, fifteen ed. Union Internationale Contre le Cancer and The American Joint Committee on Cancer. Cancer, 80: 1803-1804, 1997
16. Mostofi FK, Sobin LH and Torloni H: Histological typing of urinary bladder tumours. Geneva: World Health Organization, 1973
17. Stricker P, Kimberley P, Nicholson T, et al: Bacillus Calmette-Guérin plus intravesical interferon alpha-2b in patients with superficial bladder cancer. Urology, 48: 957-62, 1996
18. Zhang Y, Khoo HE, Esuvaranthan E: Effects of Bacillus Calmette-Guérin and interferon ?-2B on cytokine production in human bladder cancer cell lines. J Urol, 161: 977-83, 1999
19. O'Donnell MA, Krohn J, DeWolf WC: Salvage intravesical therapy with interferon-?2b plus low dose bacillus Calmette-Guérin is effective in patients superficial bladder cancer in whom Bacillus Calmette-Guérin alone previously failed. J Urol, 166: 1300-5, 2001
20. Üstün G, Çal Ç, Özyurt C, Günaydın G, Nazlı O, Cüreklibatır İ: Yüksek riskli veya rekürren mesane tümörlerinin tedavisinde düşük doz BCG ve İnterferon-?2a'nın kombine kullanımı. 17. Ulusal Üroloji Kongresi oral sunu-21, Türk Üroloji Dergisi Kongre Özel Sayısı, 2002.
21. Peyramaure M, Weibing S, Sebe P, et al: Prognostic value of p53 overexpression in T1G3 bladder tumors treated with bacillus Calmette-Guerin therapy. Urology, 59(3): 409-413, 2002
22. Lacombe L, Dalbagni G, Zhang ZF, et al: Overexpression of p53 protein in a high-risk population of patients with superficial bladder cancer before and after bacillus Calmette-Guerin therapy correlation to clinical outcome. J Clin Oncol, 14(10): 2646-2652, 1996
23. Lebret T, Becette V, Barbagelatta M, et al: Correlation between p53 overexpression and response to bacillus Calmette-Guerin therapy in a high risk select population of patients with T1G3 bladder cancer. J Urol, 159(3): 788-791, 1998
24. Lang C, Unteregger S, Kartarius S, Günther J: p53 autoantibodies in patients with urological tumors. Br J Urol, 82: 721-26, 1998
25. Morita T, Tachikawa N, Kumomaru T, Nukui A: Serum anti-p53 antibodies and p53 protein status in the sera and tumors from bladder cancer patients. Eur Urol, 37: 79-84, 2000
26. Wunderlich H, Hindermann W, Huller M, Reichelt O: The correlation of p53 protein overexpression and p53 antibodies in serum of patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Urol Int, 64: 13-17, 2000
27. Bui, TT and Schellhammer PF: Additional bacillus Calmette-Guerin therapy for recurrent transitional cell carcinoma after an initial complete response. Urology, 49: 687-690, 1997