

Defining bacillus calmette-guerin refractory superficial bladder tumors

Harry W. Herr, Guido Dalbagni

From the Department of Urology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York
J. Urol, 169: 1706 – 1708, 2003

Yorum: Dr. Sümer Baltacı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Bacillus Calmette-Guerin'e (BCG) refrakter, yüksek riskli yüzeysel mesane tümörünü tanımlamak.

Materyal ve Metod: Toplam 93 hasta 6 haftalık BCG tedavisi aldı. Bu hastalar 3 ve 6 ay sonra cevap açısından tekrar değerlendirildi. Hastaların yarısı 2 yıl boyunca aylık idame BCG alırken, diğer yarısı bu idame tedaviyi almadı. Her iki grupta, BCG'yle 3. ve 6. aylarda elde edilen ilk cevaplar, daha sonraki tümör nüksü ve progresyonu ile korele edildi.

Bulgular: Üçüncü ayda 93 hastanın % 57'si tümör negatif iken, % 43'ünde rezidü tümör vardı ve bunlar rezeke edildi. Altıncı ayda hastaların % 80'i tümörsüz iken, % 20'sinde devam eden veya nüks tümör vardı. İdame BCG tümör nüksünü 6 haftalık indüksiyon BCG tedavisinden daha fazla azaltmadı. Daha sonraki, 24 aylık takip süresinde, tümörsüz süreci öngörmeye en iyi parametrenin 6 ay sonra BCG'ye alınan yanıt olduğu tespit edildi.

Sonuçlar: Yüksek riskli, yüzeysel mesane tümörlerini doğru olarak BCG refrakter diye tanımlamak için tedavi sonrası en az 6 aylık takip süresi gereklidir.

YORUM

Yüksek riskli yüzeysel mesane tümörlerinde transuretral tümör rezeksiyonu sonrası intravezikal bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisi standart tedavi olarak günümüzde geçerliğini korumaktadır. BCG'ye cevap vermeyen tümörler, BCG refrakter olarak kabul edilmesine karşın, yüksek riskli yüzeysel mesane tümörlü bir hastanın BCG tedavisi sonrası ne zaman BCG refrakter olarak kabul edileceği BCG ile ilgili yüzlerce çalışma olmasına karşın net değildir. BCG refrakter hastalık nedeniyle salvaj (kurtarma) tedavi verilen rejimleri irdeleyen çalışmaların kiminde 3 ay, kiminde 6 ay, kiminde de 6 aydan daha sonraki zamanlardaki nüksler BCG refrakter hastayı tanımlamada kullanılmıştır. Hastaya BCG refrakter diyebileceğimiz zamanlamanın doğru yapılması ile, gereksiz ve toksik etkisi olabilecek bir tedavinin önüne geçilebileceği gibi, aynı zamanda kurtarma tedavileri geciktirilmemiş olacak ve yine kurtarma tedavisi rejimlerinin sonuçları daha iyi yorumlanabilecektir. Bu çalışmada Herr ve Dalbagni, BCG tedavisi alan hastanın BCG refrakter ya da değil olduğuna karar verece-

ğimiz zamanın ne olması gerektiğinin cevabını bulmayı amaçlamışlardır.

Otörler bu çalışma için yüksek riskli yüzeysel mesane tümörlü 93 hastayı içeren, eski bir çalışmayı yeniden analiz etmişlerdir. Bu 93 hastanın tümörleri; multipl, rekürren, yüksek riskli papiller özellikte olup, bunların 69'u TaG3, 24'ü ise T1G3 tümördür. Olguların % 78'inde karsinoma in situ da birlikte olup, hiçbir hasta daha önce BCG almamıştır. Bu 93 hasta, 6 haftalık BCG tedavisi sonrası 3. ayda sistoskopi ve gerekli olgularda transuretral rezeksiyon yapılarak daha sonrasında ya ek tedavi almamışlar ya da 2 yıl boyunca aylık idame BCG tedavisini almaya randomize edilmişlerdir. Transuretral rezeksiyon 3. ve 6. aylarda yapılmış, daha sonra 2 yıl boyunca her 3 ayda bir sistoskopi, sitoloji ve gerekirse transuretral rezeksiyon yapılarak hastalar takip edilmişlerdir. Her iki grupta da 3. ve 6. aylardaki BCG'ye cevap, tümör nüksü ve progresyonu ile korele edilmiştir. Bu 93 olgunun 3. ayda % 43'ünde rezidü hastalık olup rezeke edilmiş, 6. ayda ise % 20 olguda devam eden veya nükseden tümör bulunmuştur. İki yıl sonunda 13 (% 14) hastada adale invaziv tümör olmuştur. Bu çalışmada idame BCG tedavisi tümör nüksü veya progresyonuna etki etmemiştir. Tümör nüksünü öngörmeye

Bu çalışma, eski bir serinin yeniden değerlendirmesini içermesi, bir başka ifadeyle prospektif olmaması dışında, kanımca, sonuçları itibariyle klinisyenin tedavi yaklaşımını etkileyebilecek özellik taşımaktadır. Ayrıca, BCG sonrası kurtarma tedavisi ile ilgili çalışma protokolleri oluştururken de dikkate alınması gereken bir çalışmadır.

çok değişkenli analiz sonuçları, sadece BCG sonrası 6. ayda tümörün var olup olmamasının tümör nüksünü öngörmek için anlamlı olduğunu ($p=0.0019$), öte yandan idame BCG ($p=0.55$), 3. ayda sistoskopide tümör olması ($p=0.24$) ve tümör evresinin (Ta, T1 $p=0.64$) tümör nüksünü öngörmede kullanılabilir bağımsız parametreler olmadığını göstermiştir.

Bu çalışma sonrası, otörler BCG refrakter hastalığa karar vermede 3. aydaki değerlendirmenin çok erken olduğuna karar vermişlerdir. Zira 3. aydaki değerlendirmede tümörü olan hastaların çoğunluğu 6. ay sonunda aylık BCG verilse de verilmese de tamamen tümörsüz olabiliyor. Bu sonuçlara göre 6. ay sonunda nüks eden veya devam eden tümörleri olan hastalar ikinci bir 6 haftalık BCG tedavisine veya başkaca intravezikal te-

daviye alınmak üzere düşünölmeli ya da olgunun durumuna göre radikal cerrahi alternatifi sunulmalıdır.

Sonuçta otörler, 1) BCG refrakter hastaları tanıyabilmek için 6 aylık takibin gerekli olduğunu, 2) 6 aydan önce alternatif bir rejime geçmenin erken olduğunu, bunun BCG'nin ve tekrarlanan transuretral rezeksiyonun gecikmiş tedavi edici etkisini göz ardı etmek anlamına geleceğini ve bu nedenle 3) kurtarma tedavilerinin (ör; düşük doz BCG + intravezikal interferon gibi) cevap oranlarının suni olarak yüksek çıkmasına yol açabileceğini belirtmişlerdir.

Bu çalışma sonucuna benzer şekilde karsinoma in situun BCG ile tedavisi için de, BCG sonrası 3. aydaki rezidüel karsinoma in situ varlığının sistektomi veya tedavi değişimi için yeterli bir bulgu olmadığını bildiren çalışmalar vardır. Güneybatı Onkoloji Grubu'nun (SWOG) çalışmasında 3. ve 6. aylar arasında ek BCG vermeden tam cevap oranının % 58'den % 69'a çıktığı bildirilmiştir (1). Yine Herr ve ark. 6 hafta BCG sonrası 3. ayda tümörü olan hastaların % 32'sinin 6. ayda hastaliksiz olduğunu bildirmişlerdir (2).

Bu çalışma, eski bir serinin yeniden değerlendirmesini içermesi, bir başka ifadeyle prospektif olmaması dışında, kanımca, sonuçları itibariyle klinisyenin tedavi yaklaşımını etkileyebilecek özellik taşımaktadır. Ayrıca, BCG sonrası kurtarma tedavisi ile ilgili çalışma protokolleri oluştururken de dikkate alınması gereken bir çalışmadır.

Kaynaklar

1. Lamm DL: BCG immunotherapy for transitional cell carcinoma in situ of the bladder. *Oncology*, 9: 947-952, 1995.
2. Herr HW, Laudone VP, Badalament RA et al: Bacillus Calmette-Guerin therapy alters the progression of superficial bladder carcinoma. *J.Clin.Oncol.*, 6: 1450-1455, 1988.