

مقایسه تأثیر دوز کامل BCG با نصف دوز آن توأم با نصف دوز میتوماپسین C داخل

مثانه‌ای در مبتلایان به تومور سطحی مثانه

دکتر سیدیهوسف مسینی^{۱*}، دکتر مجید علی‌عسگری^۲، دکتر فرید دادفوا^۳، دکتر مسن یاری^۳، اذن‌الله آذگش^۴

چکیده

سابقه و هدف: نظر به عود تومور سطحی مثانه پس از درمان استاندارد و عوارض شناخته شده آن و به منظور مقایسه تأثیر طولانی مدت دوز کامل BCG داخل مثانه‌ای با ترکیب نصف دوز از BCG و نصف دوز از میتوماپسین C این تحقیق بر روی بیماران با تومور سطحی مثانه مراجعه کننده به بیمارستان شهید مدرس تهران طی سالهای ۱۳۷۷-۱۳۸۰ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: تحقیق با طراحی کارآزمایی بالینی روی ۶۰ بیمار با تشخیص قطعی تومور سطحی مثانه انجام گرفت. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه شاهد که به مدت ۶ هفته هر هفته ۱۲۰ میلیگرم BCG داخل مثانه‌ای دریافت نمودند و گروه تجربی که ۲۰ میلیگرم میتوماپسین C و ۶۰ میلیگرم BCG برای مدت ۶ هفته به صورت هفتگی دریافت کردند تقسیم شدند. تأثیر درمانی به صورت میزان عود تومور در پیگیری حداقل ۲۱ ماهه و میزان بروز عوارض شامل تب، سوزش و تکرر ادرار و علائم عمومی مانند ضعف و بی‌حالی در کوتاه مدت و با آماره مجذور کای مورد قضاوت آماری قرار گرفتند.

یافته‌ها: تعداد ۸ بیمار در طی مراحل تحقیق به دلایل مختلفی از مطالعه حذف شدند. بروز تب در گروه شاهد به میزان ۲۸/۶ درصد، سوزش ادرار ۶۰/۷ درصد، تکرر ادرار ۷۱/۴ درصد و علائم عمومی ۳۲/۱ درصد بود که این مقادیر در گروه تجربی به ترتیب ۱۱/۱ درصد، ۴۰/۷ درصد، ۴۴/۴ درصد و ۱۱/۱ درصد بود. عود بیماری در گروه BCG به میزان ۳۲/۱ درصد و در گروه نصف دوز ترکیبی ۱۱/۱ درصد بود ($p < ۰/۰۷$).

نتیجه گیری: به نظر می‌رسد که ترکیب توأم نصف دوز از میتوماپسین C و نصف دوز از BCG داخل مثانه‌ای بهتر از دوز کامل BCG به تنهایی در مبتلایان به تومور سطحی مثانه باشد. تحقیقات بیشتر در این زمینه را توصیه می‌کنیم.

واژگان کلیدی: تومور سطحی مثانه، BCG، میتوماپسین C

مقدمه

یکی از نگرانی‌ها در مبتلایان به تومور سطحی مثانه پس از درمان عود بیماری است (۱) زیرا میزان عود پس از درمان این بیماران بسیار بالا است (۱). در حال حاضر پس از درمان جراحی تومور با استفاده از تزریق داخل مثانه‌ای BCG، میتوماپسین C و سایر ترکیبات دارویی سعی در جلوگیری از عود تومور می‌شود (۴-۱) اما اگر این تمهیدات کارساز نباشد و بیماری عود کند شکست درمانی تلقی می‌شود و همچنین احتمال پیشرفت بیماری هرچند کم نیز وجود دارد (۵ و ۱).

سؤالی که این تحقیق به دنبال پاسخ دهی به آن بوده این است که آیا واقعاً امکان دارد ترکیب این دو دارو با نصف دوز استاندارد از هر یک در پیشگیری از عود و پیشرفت تومور مثانه مؤثر باشد. این سؤال بر این ایده مبتنی بود که احتمالاً خواص ترکیبی این دو دارو بهتر از تک‌تک آنها می‌تواند مفید واقع شود زیرا در پیشینه نشان داده‌اند که هر یک از این داروها در پیشگیری از عود مؤثر هستند

یکی از نگرانی‌ها در مبتلایان به تومور سطحی مثانه پس از درمان عود بیماری است (۱) زیرا میزان عود پس از درمان این بیماران بسیار بالا است (۱). در حال حاضر پس از درمان جراحی تومور با استفاده از تزریق داخل مثانه‌ای BCG، میتوماپسین C و سایر ترکیبات دارویی سعی در جلوگیری از عود تومور می‌شود (۴-۱) اما اگر این تمهیدات کارساز نباشد و بیماری عود کند شکست درمانی تلقی می‌شود و همچنین احتمال پیشرفت بیماری هرچند کم نیز وجود دارد (۵ و ۱).

*۱. نویسنده مسؤول: دانشیار گروه اورولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، آدرس برای مکاتبه: تهران، سعادت آباد، مرکز آموزشی درمانی شهید مدرس، بخش اورولوژی، نمابر

۰۲۱-۲۲۰۷۴۱۰۱

۲. استادیار، گروه اورولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. اورولوژیست

۴. مربی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

داده‌های فرم‌های اطلاعاتی طبقه‌بندی و استخراج می‌شد. ابتدا مشابه بودن بیماران دو گروه به لحاظ جنس، تعداد تومور و درجه‌بندی و مرحله بندی تومور با استفاده از آماره مجذور کای مورد قضاوت آماری قرار گرفت. سپس بروز تب، سوزش و تکرر ادرار و علائم عمومی نیز با استفاده از همین آماره مورد قضاوت آماری قرار گرفت و نهایتاً این کار در مورد میزان عود بیماری در دو گروه صورت پذیرفت.

یافته‌ها

از ۶۰ بیماری که کاندید این مطالعه شدند تعداد ۲ نفر جهت تزریق داخل مثانه‌ای مراجعه نکردند. سه بیمار نیز متعاقب تزریق BCG دچار عوارض سیستمیک دند و قادر به تحمل ادامه پروتکل درمانی نبودند لذا درمان با میتومايسين C ادامه یافت. از گروه BCG ۲ بیمار و از گروه تجربی ۱ بیمار دچار این وضعیت شدند. خصوصیات این بیماران شامل جنس، تعداد تومور و مرحله‌بندی و درجه‌بندی تومور بر حسب گروه درمانی در جدول ۱ ارایه و نشان داده شده است که بیماران دو گروه به لحاظ جنس، تعداد تومور و مرحله‌بندی و درجه‌بندی تومور مشابه بوده و اختلاف آنها از نظر آماری معنی دار نبوده است. از گروه BCG ۲۸ نفر دوز کامل را به مدت ۶ هفته دریافت کردند. مدت پیگیری آنها حداقل ۲۱ و حداکثر ۴۰ ماه و به طور متوسط ۳۰/۵ ماه بود. تعداد ۱ نفر از این گروه جهت پیگیری مراجعه نکرد. از گروه تجربی ۲۷ نفر نصف دوز BCG همراه با نصف دوز میتومايسين C را به مدت ۶ هفته دریافت کردند. تعداد ۲ نفر از این گروه جهت پیگیری مراجعه نکردند. عود بیماری و عوارض درمان در نمودارهای ۱ و ۲ ارایه شده است. همان طور که می‌بینید عود در گروه BCG به میزان ۳۳/۲ درصد و در گروه BCG توأم با میتومايسين C در ۱۲ درصد بیماران وجود داشته ($p < 0.07$) و بروز تب در گروه BCG به میزان ۲۸/۶ درصد و در گروه تجربی به میزان ۱۱/۱ درصد بوده است ($p < 0.11$).

(۳-۶). به منظور مقایسه تأثیر طولانی مدت دوز کامل BCG به تنهایی با نصف دوز BCG همراه با نصف دوز از میتومايسين C به صورت داخل مثانه‌ای این تحقیق روی مبتلایان به تومور سطحی مثانه مراجعه کننده به بیمارستان شهید مدرس تهران طی سالهای ۱۳۷۷ تا ۱۳۸۰ صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

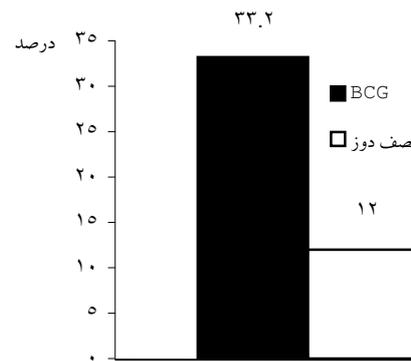
تحقیق با طراحی کارآزمایی بالینی بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به تومور سطحی مثانه انجام گرفت. تشخیص بیماری براساس معاینات بالینی، آزمایش‌های معمول، سیتولوژی ادراری، IVP و سیستوسکوپی بود (۱). بیماران کاندید عمل TUR T گردیدند و پس از انجام TUR T در صورت تهاجمی نبودن تومور به عضله مثانه و فقدان شواهد مبنی بر وجود بیماری در سایر نواحی بدن بیماران به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. جنس بیمار، تعداد تومور، درجه‌بندی و مرحله‌بندی تومور براساس سیستم TNM در دو گروه تعیین و در یک فرم اطلاعاتی ثبت می‌شد. در گروه شاهد BCG تولید انستیتو پاستور ایران با دوز کامل و مطابق استاندارد شامل ۱۲۰ میلیگرم پس از رقیق شدن در ۵۰cc نرمال سالین به مدت ۶ هفته به صورت هفتگی در داخل مثانه تزریق می‌گردید. در گروه تجربی هفته‌ای یکبار درمان داخل مثانه‌ای ابتدا با ۲۰ میلیگرم میتومايسين C به صورت محلول در ۲۰ میلی لیتر نرمال سالین انجام می‌گرفت و فردای آن روز ۶۰ میلیگرم BCG داخل مثانه تزریق می‌شد و این عمل به صورت هفتگی تا ۶ هفته تکرار می‌گردید. پس از تزریق بیماران به مدت ۲ ساعت ادرار نمی‌کردند و در وضعیت‌های مختلف قرار می‌گرفتند. بروز تب، سوزش و تکرر ادرار و علائم عمومی مانند ضعف و بی‌حالی در طی درمان بررسی و ثبت می‌شد. بیماران حداقل ۲۱ ماه پیگیری شدند و این پیگیری هر ۳ ماه یکبار انجام می‌گرفت و تأثیر درمان با عود تومور بررسی می‌شد. عود تومور براساس سیتولوژی ادراری و سیستوسکوپی تعیین می‌گردید (۱) و در فرم‌های اطلاعاتی بیماران ثبت می‌شد.

جدول ۱- توزیع بیماران مبتلا به تومور سطحی مثانه بر حسب جنس و خصوصیات بیماری آنها به تفکیک گروه درمانی

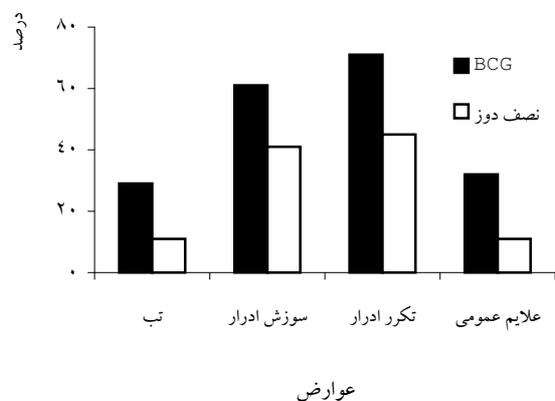
گروه درمانی	جنس	تعداد تومور					درجه و مرحله بندی تومور		
		زن	مرد	۱	۲	۳و۴	Ta GII	Ta GIII	T1 GI
گروه BCG (تعداد = ۲۸)	۳	۲۵	۱۱	۱۰	۷	۲۱	۲	۵	
	(۱۰/۷)	(۸۹/۳)	(۳۹/۳)	(۳۵/۷)	(۲۵)	(۷۵)	(۷/۱)	(۱۷/۹)	
نصف دوز BCG + نصف دوز میتومايسين C (تعداد = ۲۷)	۴	۲۳	۱۰	۷	۱۰	۲۰	۴	۲	۱
	(۱۴/۸)	(۸۵/۲)	(۳۷)	(۲۶)	(۳۷)	(۷۴/۱)	(۱۴/۸)	(۷/۴)	(۳/۷)

سال دوره‌های پیگیری را با عود ۳۱ درصد ذکر کرده است (۸). کرگ اثرات طولانی مدت ۲۰ میلی‌گرم میتومايسين را با دوز کامل BCG مقایسه کرده‌است. در پیگیری ۲۰/۲ ماهه میزان احتمال خطر عود تومور در دو گروه تقریباً برابر بود ولی میزان عوارض گروه BCG بیشتر بود (۹). در مطالعات مختلف نظریه‌های متفاوتی در مورد ترکیب BCG و میتومايسين ذکر شده است. در یک مورد نقش بروز التهاب و نمایان شدن فیبرونکتین نسجی توسط میتومايسين C و چسبندگی بیشتر BCG را متعاقب آن ذکر کرده‌اند (۱۰). در مطالعه‌ای که میتومايسين C و BCG ماهانه تجویز می‌شد، در گروه ترکیبی پاسخدهی کامل در پیگیری ۶ ماهه ۸۹ درصد و در گروه BCG ۶۰ درصد ذکر شده است (۴).

در مطالعه‌ای اثر ترکیب میتومايسين C و BCG بر روی تومور، به صورت دریافت ۴ هفته میتومايسين در ابتدا و سپس ۶ هفته BCG در ۶۰ درصد موارد تومورهای باقی مانده را کاملاً از بین برده بود (۱۱). کسین نیز میزان عدم عود را در پیگیری‌های ۲ و ۵ ساله در ترکیب میتومايسين و BCG را به ترتیب ۷۳ درصد و ۶۷ درصد به دست آورده‌است (۱۲). طی یک بررسی تصادفی آینده‌نگر تزریق میتومايسين C و BCG در بیماران با TCC سطحی بررسی شد و در یک دوره پیگیری متوسط ۳۶ ماهه ۴۹ درصد از بیماران BCG و ۴۵ درصد از بیماران با درمان میتومايسين فاقد تومور بودند اما میزان عوارض در گروه BCG بیشتر بود. در یک مطالعه تجویز ۸۱ میلی‌گرم BCG را با ترکیب ۸۱ میلی‌گرم BCG به علاوه ۱۰ میلی‌گرم میتومايسين C مقایسه کرده‌اند که بروز علائم تحریکی در گروه ترکیبی بیشتر بود (۱۳). میزان بروز تکرر ادرار و هماچوری با BCG در مقالات مختلف حدود ۹۰-۸۰ درصد ذکر شده است. در عین حال، بروز عوارض سیستمیک را حدوداً ۵ درصد عنوان می‌کنند (۱۴). مک و همکارانش اثر ablative را از یک چهارم دوز BCG بر روی تومور مثانه بررسی کردند. پاسخ کامل در ۲۷ نفر از ۴۴ نفر (۶۱٪) عدم پاسخ در ۱۲ نفر (۲۷٪) و پیشرفت به طرف Cis در یک نفر (۲٪) دیده شد. اثرات درمانی داخل مثانه‌ای میتومايسين و BCG با درمان داخل مثانه‌ای میتومايسين C به تنهایی در طی یک مطالعه آینده‌نگر مقایسه شد. گروه اول ۹۰ بیمار تحت درمان با ۴۰ میلی‌گرم میتومايسين برای ۴ هفته و به دنبال آن ۶ هفته BCG قرار گرفتند. شیوع سیستمیت باکتریایی و شیمیایی در هر دو گروه مشابه هم بود. واکنش‌های آلرژیک مانند راش جلدی در گروه میتومايسين C به تنهایی بیشتر از گروه اول بود. طی پیگیری ۳۲ ماهه عود (در گروه اول ۳۵ نفر و در گروه دوم ۴۲ نفر) و پیشرفت بیماری (در گروه



نمودار ۱- توزیع ۵۵ بیمار مبتلا به تومور سطحی مثانه بر حسب عود به تفکیک گروه درمانی



نمودار ۲- توزیع ۵۵ بیمار مبتلا به تومور سطحی مثانه بر حسب عوارض درمان به تفکیک گروه درمانی

سوزش ادرار به ترتیب در ۶۰/۷ درصد و ۴۰/۷ درصد بیماران وجود داشته ($p < 0/15$) تکرر ادرار در گروه شاهد به میزان ۷۱/۴ درصد و در گروه تجربی ۴۴/۴ درصد بوده است که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار است. علائم عمومی در گروه BCG به میزان ۳۲/۱ درصد و در گروه تجربی به میزان ۱۱/۱ درصد وجود داشت ($p < 0/06$).

بحث

در مورد درمان ترکیبی تومورهای سطحی مثانه تجربیات فراوانی به دست آمده است. داروها به اشکال و مقادیر مختلف به کار رفته‌اند. میتومايسين یکی از این داروها به شمار می‌رود. این داروها عمدتاً با BCG مصرف می‌شود. در یک مطالعه میزان عود به دنبال تجویز ۳۰ و ۴۰ میلی‌گرم میتومايسين به ترتیب ۴۰ درصد و ۲۷/۶ درصد عنوان شده‌است (۷). تولی اثرات درمان طولانی مدت میتومايسين در طی دو

سوزش ادرار در ۶۰/۷ درصد گروه شاهد و ۴۰/۷ درصد گروه ترکیبی وجود داشت که این اختلاف معنی‌دار نبود اما از نظر تکرر ادرار که در گروه شاهد ۷۱/۴ درصد و در گروه تجربی ۴۴/۴ درصد بود، این عارضه به طور معنی‌دار در گروه نصف دوز کمتر از گروه دوز کامل BCG وجود داشت. بررسی انجام شده در طی ۴۰ ماه پیگیری نشان دهنده این مطلب است که ترکیب نصف دوز میتومايسين C و نصف دوز BCG در جلوگیری از عود تومورهای سطحی مثانه همانند BCG و حتی بیشتر از آن مؤثر بوده است. می‌توان این روش درمانی را با توجه به میزان عوارض کمتر آن و عود پایین در بیمارانی که احتمال بالایی از عود تومور مثانه دارند به کار برد.

اول ۵ نفر و در گروه دوم ۴ نفر) با هم برابر بودند. در این مطالعه با توجه به اثر بخشی مناسب BCG در خصوص فیبرونکتین نسجی و بروز این التهاب در خصوص میتومايسين C تجویز BCG را به یک روز پس از تجویز میتومايسين C موکول کردیم. با توجه به التهاب احتمال بروز علائم سیستمیک را بالا پیش‌بینی می‌کردیم. به همین علت تصمیم گرفته شد که از دوز پایین‌تر (نصف دوز) BCG استفاده شود. با توجه به اثر سینرژیک این دو، دوز مصرفی میتومايسين را نیز کمتر (نصف دوز) انتخاب کردیم. در مطالعه ما بین این دو گروه عود در گروه تجربی ۱۲/۱ درصد و در گروه شاهد ۳۳/۱ درصد بود. میزان بروز تب در دو گروه اختلاف آماری نشان می‌داد (۲۸/۶٪ در گروه شاهد و ۱۱/۱٪ در گروه تجربی). از نظر علائم عمومی نیز میزان آن در گروه تجربی از نظر آماری کمتر از گروه شاهد بود.

REFERENCES

- Walsh- Patricetal. Campbells Urology. Saunders co. 1998; pp: 1721-57.
- Krege S, Giang A. Randomized multi centric trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer. TURT alone versus TURT + BCG versus TURT + Mitomycin J. Urol 1996; 962-7.
- Luis Moetinez JA . BCG up date intravesical therapy. Eur-Urol-1997; 31(supp): 31-41.
- Karvossil R. Results of 6 weekly intravesical BCG instillation on the treatment of superficial bladder tumor. J- Urol 1988; 139: 935.
- Herr HW. intrvesical BCG therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer. J. Urol 1995; 13: 1404-8.
- Brosaman S A. the use of BCG in therapy of bladder carcinoma. J-Urol 1985; 134: 36-3.
- Vecchioli S. mitomycin C 30mg for 12 months versus mitomycin 40 mg for 6 months in prevention of superficial bladder cancer G₁-G₂: Urol-neph Des 1996; 48(4): 203-6.
- Tolley DA, parmar MK. the effect of intravesical mitomycin on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer. J-Urol 1996; 155(4): 1233-8.
- Krege S, Giani A. A randomized multicentric trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer. J-Urol Sep 1996; 962-966.
- Singh V, Calamogna D. Biochemical characterization of a mitomycin C resistant human bladder cancer ceuline. Int- J- cancer 1996; Mar 15: 62(6): 852-7.
- Vander AP, Hall RR. marker tumor response to sequential combination of intravesical therapy with mitomycin and BCG in multiple superficial bladder cancer Eut- Urol 1996; 199-203.
- Kassinen. Weekly mitomycin C Followed by monthly BCG of monthly INF α -2b and BCG for prophylaxy of recurrence marker tumor. J-Urol July 2000; 47-52.
- Lundholm C, Norlen B. A randomized study comparing longterm intravesical instillation of mitomycin and BCG in bladder cancer J-Urol Aug 1996; 155: 372-6.
- Lamm D L. complication of BCG immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. J-Urol 1986; 135-272.