

# بررسی نتایج و عوارض ایمونوتراپی در تومورهای سطحی مثانه بوسیله BCG و انترفرون - آلفا

دکتر پرویز جبل عاملی، دکتر بهروز قاضی مقدم  
بخش یک ارولوژی بیمارستان سینا، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی تهران

## *The Results of Treatments and Complications of Immunotherapy (BCG and Alpha-Interferon) in Superficial T.C.C of Bladder*

### SUMMARY

The treatment of choice for bladder tumors is TUR, but because of high incidence of recurrence in these tumors, various treatments are suggested. In one study, 32 patients involved with superficial T.C.C. of bladder selected and divided in two equal groups. In the first group, after T.U.R, 10 million IU of a alpha-interferon was injected into the bladder through a catheter and in the other group, after TUR, they treated with injection of BCG into bladders. The results of these two drugs in prevention of recurrence and their side effects were studied and compared.

### خلاصه

آلفا داخل مثانه‌ای بصورت هفتگی به مقدار ۷ دوز قرار گرفتند و در گروه ۲ تحت درمان با BCG داخل مثانه‌ای به مقدار ۱۲۰ میلی‌گرم هفتگی به مقدار ۷ دوز قرار گرفتند. عود تومور در گروه اول (انترفرون) ۸ نفر (۵۰٪) و در گروه دوم ۳ نفر (۱۸/۵٪) مشاهده گردید ( $P=0/07$ ). همچنین متوسط عود تومور در گروه اول ۰/۰۴۶ عود بازاء شخص هرماه (P.M.) (Patient-month) و در گروه دوم ۰/۰۱۵ عود بازاء

۳۲ بیمار مبتلا به تومور سطحی مثانه T.C.C (stages Ta-T<sub>1</sub>) به دو گروه ۱ و ۲ که هر گروه مرکب از ۱۶ بیمار بودند، تقسیم گردیدند. بیماران دو هفته پس از رزکسیون تومور (TUR) جهت جلوگیری از عود تومور تحت درمان با BCG و انترفرون آلفا قرار گرفتند. هیچکدام از بیماران قبلاً تومور نداشتند و تحت ایمونوتراپی قرار نگرفته بودند. در گروه اول بیماران تحت درمان با ۱۰ IU میلیون انترفرون

## بیماران و روشها

۳۲ بیمار (۶ زن و ۲۶ مرد) با تومور سطحی مثانه از نوع TCC بطور تصادفی به دو گروه ۱۶ نفره تقسیم شدند که گروه اول تحت درمان با انترفرون آلفا و گروه دوم تحت درمان با BCG داخل مثانه‌ای به مدت ۲۰ ماه از تاریخ ۷۱/۶/۱ الی ۷۱/۵/۱ قرار گرفتند.

سن بیماران بین ۳۷-۸۴ سال با میانگین سنی ۶۱ سال بود. تمام بیماران یک تومور واحد پایلاری داشتند که تحت یک deep TUR-T (رزکسیون عمیق تومور) قرار گرفتند. اندازه تومور بوسیله سونوگرافی و سیستوسکوپی تعیین گردید که بین ۴ - ۰/۵ سانتیمتر متفاوت و اندازه متوسط آن ۲ سانتیمتر بود.

از نظر پاتولوژیکی تومورها بین stage, grade I-III آنها Ta-T1 بوده است. هیچیک از بیماران قبلاً TUR نشده بودند و همچنین تحت شیمی درمانی داخل مثانه‌ای قرار نگرفته بودند و هیچیک از آنها سابقه رادیوتراپی و شیمی درمانی بعلت تومورهای دیگر را نداشتند.

لازم به تذکر است که توزیع تصادفی بیماران در دو گروه باعث ایجاد تفاوت زیادی در متغیرهای پروگنوستیک مهم بین دو گروه نشد یعنی دو گروه از نظر میانگین سنی، grade و stage تومورها در وضعیت تقریباً مشابهی بودند (جدول ۱). قبل از درمان، از بیماران شرح حال گرفته شد و معاینه فیزیکی بعمل آمد، همچنین اندازه‌گیری وزن و C.B.C، پلاکت و

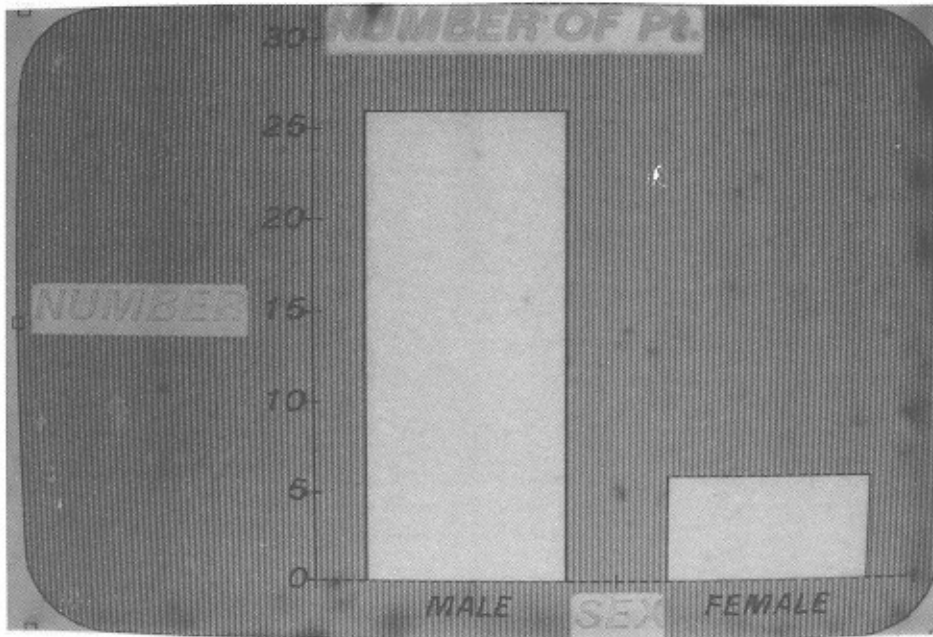
شخص همراه (P.M) بود، ریسک نسبی Relative Risk=۳ با حدود اطمینان ۰/۹۵٪ بین ۰/۳۸-۱۰/۸۷) اما در گروه ۱ (انترفرون) فقط ۴ نفر و در گروه ۲ (BCG) ۱۳ نفر از بیماران دچار عوارض جانبی دارو شدند.

## مقدمه

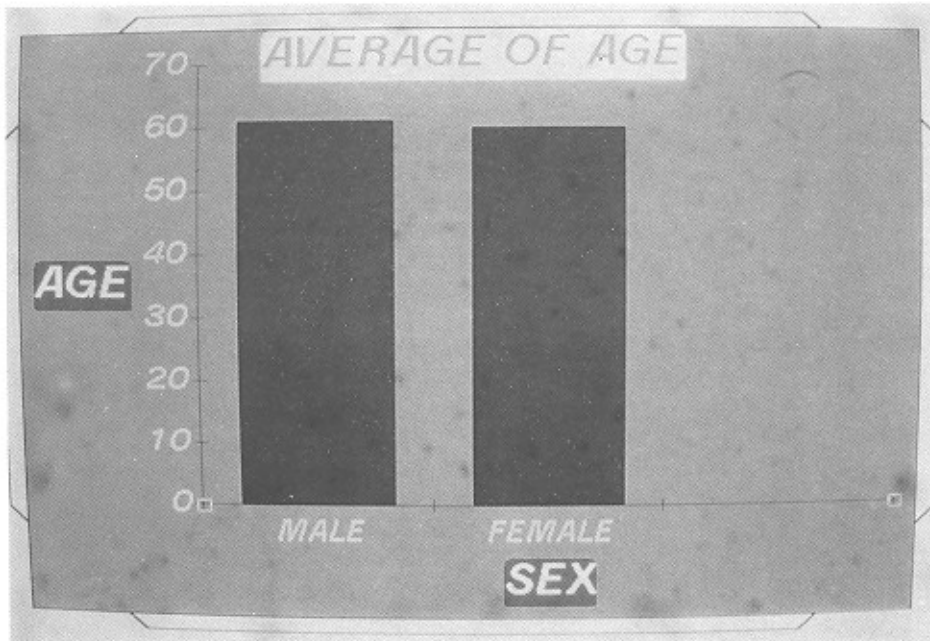
رزکسیون تومورهای مثانه از طریق مجرا (TUR-T) پنهانی و بدون شیمی درمانی داخل مثانه‌ای با درصد بالایی عود تومور همراه می‌باشد. بنابراین شیمی درمانی داخل مثانه‌ای برای درمان این بیماران لازم بنظر می‌رسد. داروهای مختلف برای شیمی درمانی داخل مثانه‌ای بکاررفته‌اند اما هیچکدام از داروها بطور قطع ایده‌آل نبوده‌اند. مطالعات زیادی در رابطه با اثر انواع مختلف انترفرون در درمان تومورهای سطحی مثانه انجام شده و گزارشات مختلفی مبنی بر اثر مستقیم آن‌تی‌پرولیفراتیو و اثر تنظیمی (Modulatory effect) این دارو ارائه شده است. در حال حاضر در مورد تأثیر انترفرون آلفا و نیز در رابطه با طول درمان و مقدار دوز دارو و دفعات تزریق آن بین محققین مختلف توافق نظر وجود ندارد. در این مقاله تجارب خود را در مورد کارایی تزریق داخل مثانه‌ای انترفرون آلفا به مقدار ۱۰<sup>۶</sup> IU بطور هفتگی در ۷ دوز در نزد ۱۶ بیمار برای جلوگیری از عود تومور و همچنین عوارض ایجاد شده در آنها و نیز مقایسه نتایج درمانی و عوارض این دارو با تزریق داخل مثانه‌ای BCG بدنال TUR تومور گزارش می‌نمائیم.

Stage		Grade			میانگین سنی	نوع درمان
Ta	T1	I	II	III		
۱۰	۶	۶	۷	۳	۶۱	انترفرون آلفا
۸	۸	۸	۷	۱	۶۲	BCG

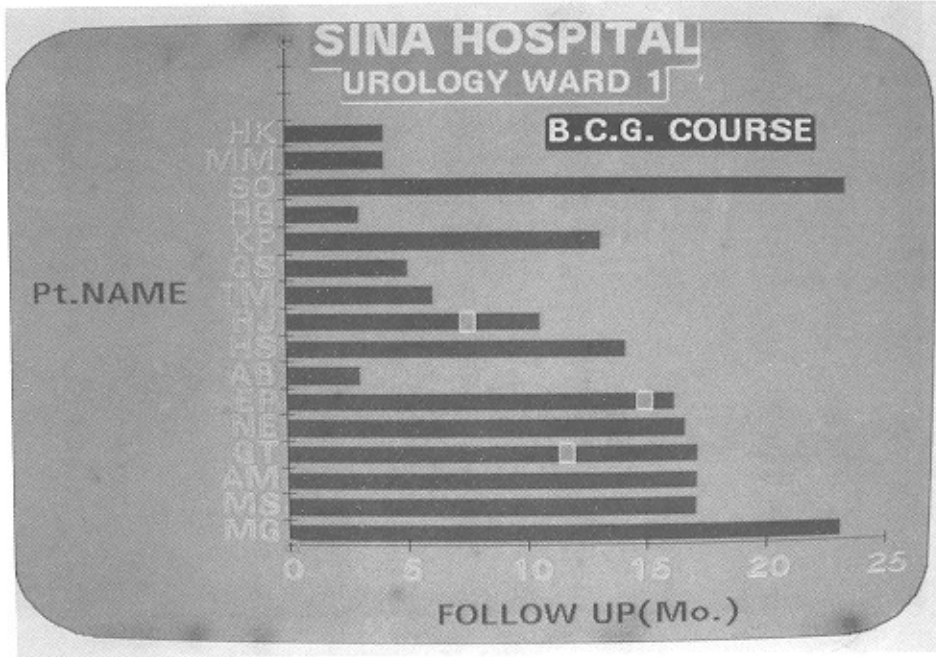
(جدول ۱)



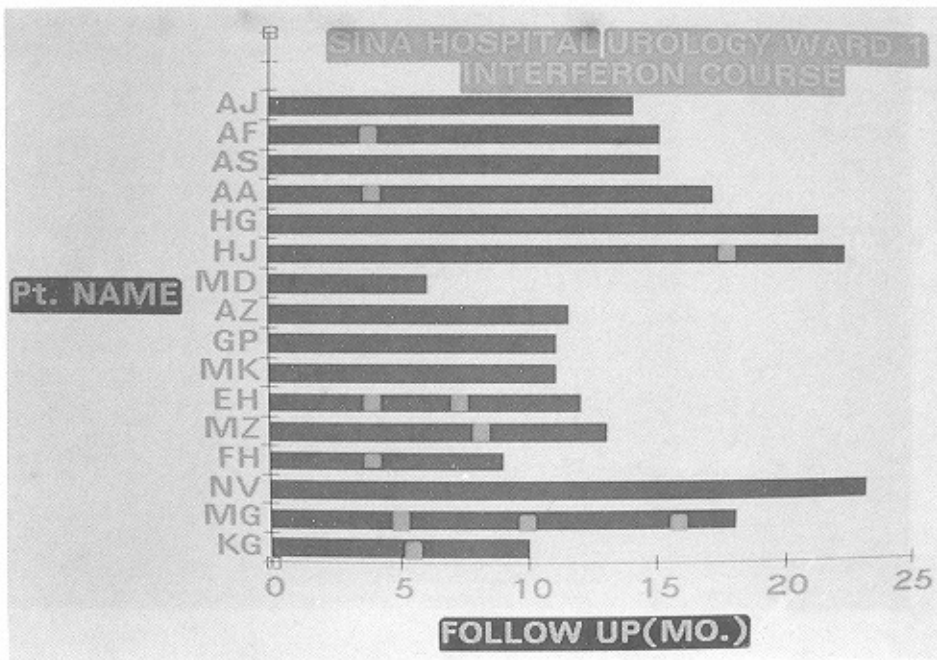
شکل (۱)



شکل (۲)



شکل (۳)



شکل (۴)

P-value=۰/۰۷ تعیین گردید.

همچنین در مدت مجموعاً ۲۱۶ ماه بررسی بیماران گروه اول ۱۰ عود (در بعضی بیماران بیش از یک عود مشاهده شد) و در مدت مجموعاً ۱۹۲ ماه بررسی بیماران گروه دوم ۳ عود مشاهده شد (در ۲ بیمار از گروه اول بیش از ۲ عود مشاهده شد که زمان بررسی پس از عود دوم بدلیل تعویض نوع درمان در این محاسبات منظور نشده‌اند). نمودارهای ۱ و ۲ باتوجه به ارقام فوق در گروه اول بطور متوسط ۰/۰۴۶ عود بازاء هر شخص - ماه (Patient-Month) و در گروه دوم ۰/۰۱۵ عود بازاء هر شخص - ماه (P-M) مشاهده شده است، باین ترتیب شانس عود تومور در گروه انترفرون نسبت به BCG برابر ۳ بدست آمده است که حدود اطمینان ۹۵٪ برای این عدد عبارتند از ۰/۸۷-۱۰/۳۸.

۱۳ بیمار از ۱۶ بیماری که BCG مصرف کرده‌اند دچار عارضه جانبی شدند که شایع‌ترین آنها عبارت بود از دیزوری ۱۳ مورد، تکرر ادرار ۱۱ مورد، هماچوری ۶ مورد و تب ۴ مورد. ۴ بیمار از ۱۶ بیماری که انترفرون مصرف کردند دچار عارضه جانبی شدند که عبارت بودند از بیحالی، سرگیجه و درد ناحیه سوپراپوبیک و میالژی و ضعف و خستگی و در یک مورد flu-syndrome دیده شد.

در ۲ مورد عفونت ادراری درحین تزریق انترفرون وجود داشت که در کشت ادرار، E.coli رشد کرد که پس از درمان با آنتی‌بیوتیک مناسب عفونت برطرف شد. حجم ادرار و دفعات آن در طول ۷ دوره درمان با انترفرون آلفا تغییری نکرد. لوکوپنی و ترومبوسیتوپنی و افزایش آنزیم‌های کبدی و آنمی در این بیماران دیده نشد.

### بحث (Discussion)

امروزه توجه قابل ملاحظه‌ای به استفاده از انترفرون بعنوان یک داروی ضدسرطان در انسان شده است. مطالعات مختلف بر روی این دارو نشان داده است که انترفرون آلفا می‌تواند باعث

BUN, LFT، کراتسین، اسیداوریک، قندخون ناشتا، رادیوگرافی ریه، E.C.G انجام گردید. تمام بیماران از نظر فعالیت روزمره طبیعی بودند و تعداد گلبول‌های سفید خون (W.B.C) کمتر از  $3500/mm^3$  و پلاکت‌ها کمتر از  $10000/mm^3$  و کراتسین سرم بیشتر از  $1.5mg/dl$  و بیلی‌روبین بیشتر از  $1mg/dl$  نبود.

درمان ۲ هفته پس از انجام TUR تومور شروع گردید. پروتکل درمانی در گروه (۱) بصورت  $10^7 IU$  انترفرون آلفا در  $50ml$  نرمال سالین با تزریق هفتگی داخل مثانه بمدت ۷ هفته انجام شد، به بیماران توصیه گردید که دارو را حداقل به مدت ۲ ساعت در داخل مثانه نگاه‌دارند و در جهت‌های مختلف هر ۱۵ دقیقه قرار بگیرند.

در گروه (۲) مقدار  $120mg$  BCG (سوش پاستور تهیه شده در انستیتو پاستور ایران) در  $50ml$  نرمال سالین تزریق هفتگی داخل مثانه‌ای برای مدت ۷ هفته انجام شد و درمان‌های دیگر همزمان با مصرف این دارو انجام شد.

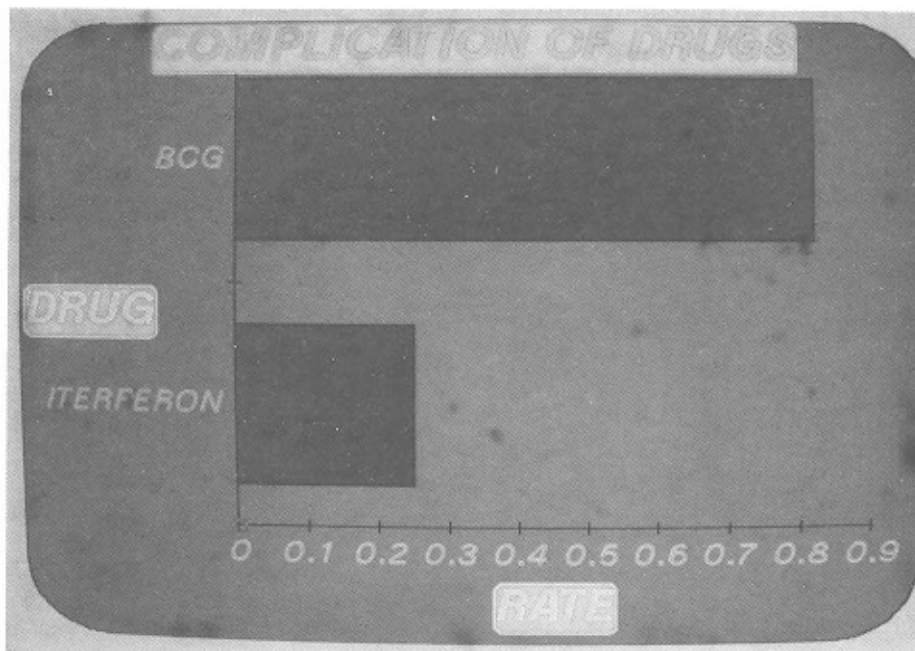
هر ۳ ماه از بیماران آزمایش CBC، اوره، کراتسین، اسیداوریک، قند خون، LFT و سیتولوژی ادراری و سیستوسکوپی انجام شد. مشاهده تومور در سیستوسکوپی و یا سیتولوژی ادراری مثبت بعنوان عود تومور محسوب می‌گردید. درصورت عود تومور، بیمار مجدداً تحت عمل جراحی TUR قرارگرفته و بیمار تحت درمان یک دوره شیمی درمانی مجدد قرارمی‌گرفت. درصورت تهاجم عضلانی بیمار تحت رادیکال سیستکتومی قرارمی‌گرفت.

### نتایج (Results)

در ۸ نفر (۵۰٪) از ۱۶ بیماری که انترفرون مصرف کرده بودند و ۳ نفر (۱۸٪) از ۱۶ بیماری که BCG مصرف کرده بودند، عود تومور مشاهده شد، برای بررسی اینکه آیا این تفاوت نسبت‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار است یا خیر؟ از تست  $(Chi-Square) X^2$  استفاده گردید که در نتیجه

کمتری از BCG در جلوگیری از عود تومور داشته است، هرچند تفاوت این دو دارو در سطح  $\alpha = 0/05$  معنی دار نبوده است ولی به احتمال قوی با بالاتر رفتن حجم نمونه این تفاوت کاملاً از لحاظ آماری معنی دار خواهد شد. بدین ترتیب بدلیل کارایی کمتر انترفرون در جلوگیری از عود تومور و نیز قیمت بالای آن در ایران کاربرد آن حداقل با دوز پائین در کشورمان زیر سؤال می‌رود.

بهبودی کلینیکی T.C.C در بعضی بیماران شود. در این مطالعات نشان داده شده است که انترفرون آلفا عوارضی مانند myelodepression که در تیوتیا دیده می‌شود یا سیستیت شیمیائی و درماتیت تماسی که با مصرف داروهائی مثل میتومایسین C و دوکوروبیسین دیده می‌شود، ندارد. مهمترین امتیاز مصرف این دارو، سمیت کم حتی با دوزهای بالای آن می‌باشد. نتایج مطالعه ما هم مؤید عوارض نسبتاً کم انترفرون می‌باشد، منتهی مطالعه ما نشان می‌دهد که این دارو قدرت



شکل (۵)

## REREFENCES

- 1) Eric R. Sargent, M.D, and Richard D. Williams, M.D immunotherapeutic alternatives in superficial bladder cancer-urologic clinics of nort America. 0094-0413192.
- 2) Joseph. Sparono, MD, Janice P. Dutcher, MD, Ronald kalega, MD: Clonic ischemia complicating immunotherapy with interlounkin 2 and interferm Alpha. Cancer october 1991. Vol. 68.
- 3) P. Rajala, E.kasinen. Cytostatic effect of different strains of bacillus Colmette Guerin on human bladder cancer canal cells in vitro alone and in combination with mitomycin c and

- interferon a. urological research (1992) 22: 215-21.
- 4) S.J. Hawkjard, A.M. Jackson expression of interferon receptors on bladder cancer cells. Does it correlate with biological response? urological research (1992) 20: 229-232.
  - 5) MICHAEL F. SAROSDJ. Phase Trial of oral Bropiramine in superficial Bladder cancer journal of urology 002:5347. 92/1471-0031.
  - 6) Dale R. RIGGS immunotherapy of murine transitional cell. Carcinoma of the bladder using alpha and gamma interferon in combination with other forms of immunotherapy. Journal of urology 002-53447. 92/1471/0212.
  - 7) R. MIBIARI, M.EL OEMIRY. Interferon in the treatment of Bladder Cancer. British journal of urology (1992), 70, 169-173.
  - 8) William J. catalona, M.D. urothelial carcinoma. Smith's general urology 1992.
  - 9) Peter T. Carroll, M.D. urothelial carcinoma. Smith general urology 1992.
  - 10) Keernion, J.B.: analysis and commentary: intravesical therapy with B.C.G. international society of urology reports, 1990.
  - 12) Bohe. A, Grdes, j et al: effects of local BCG therapy in patients with bladder carcinoma on phenotypes and function of mononucleus cells. international society of urology report, 1990.
  - 13) Vil dosla's, vagas, R et al: Prevention of recurrence of superficial Cancer with BCG international society of urology reports 1990.
  - 14) A. Stey M. Belas celeu intravesical BCG therapy in Patients with superficial bladder cancer international society of urology reports 1990.
  - 15) S.U.HOSEN M.D. H. sofippor M.D. effects of BCG therapy in patients with bladder carcinoma iranian pasteur type. iranian journal of urology volume 1 no.
  - 16) S.Y. Hosseini, M.D X. Soofi majidpoor, M.D. evaluation of the effects of intravesical installation of BCG (strain of IRAN Pasteur institute) on recurrence of the superficial Bladder cancer and CIS treatment iranian journal of urology Volume/number 1 spring/1991.