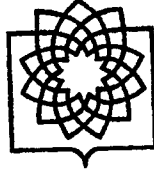


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۹۲۵۳۵

۷۸/۷/۱۹

Bladder neoplasm



۱۲۳
۵۰۰

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دانشکده پزشکی

پایان نامه:

جهت اخذ درجه دکترای تخصصی در رشته اورولوژی

موضوع:

مقایسه اثرات پروفیلاکسی BCG با دوز پائین و دوز بالا
در درمان کانسر سطحی مثانه

استاد راهنما:

دکتر غلامرضا خاکپور

نگارش:

دکتر سیدمصطفی صفوی

۱۳۸۵ / ۱۰ / ۱۷

استاد مشاور:

اذن الله آذرگشپ

اصلاحات آذرگشپ
تسبیح طریق

شماره پایان نامه: ۷۳۳۸

سال تحصیلی ۷۸-۱۳۷۷

دانشگاه شهید بهشتی ساختمان شماره ۲ طبقه اول موسسه اینار

ب
۹۶۳۳۵

چکیده

بیش از ۲۰ سال است که BCG بعنوان ایمونوتراپی موضعی در درمان کانسر سطحی مثانه استفاده می‌شود ولی متأسفانه هنوز حداقل دوز پروفیلاکسی و درمانی مطلوب آن تعیین نشده است. (۱۴)

در این تحقیق تعداد ۵۶ بیمار با کانسر سطحی TCC مثانه در مرحله T₁ با هرگرید و یا T_a پاپیلری باگرید بالا انتخاب شدند و بصورت پروسپکتیو تحت بررسی قرار گرفتند.

دو هفته بعد از انجام TURT بیمار بصورت راندوم در یکی از دو گروه دوز پائین (LD) ۶۰ mg و گروه دوز بالا (HD) ۱۲۰ mg BCG سوش پاستور قرار می‌گرفت و به مدت ۶ هفته پی‌درپی BCG بصورت پروفیلاکسی داخل مثانه تزریق می‌گردید و نتایج پروفیلاکسی و عوارض داروئی آنها در طول مدت فالوآپ متوسط ۳ سال (۴۶-۹ ماه) مقایسه گردید.

۳ بیمار در طول فالوآپ از مطالعه خارج شدند.

بطور کلی میزان بهبودی حاصله در هر دو گروه تقریباً برابر بود. (در گروه HD ۷/۷۷٪ و گروه LD ۹/۷۶٪) و درصد عود و پیشرفت تومور در گروه HD ۲/۲۲٪ و گروه LD ۲۳٪ بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری یافت نگردید. ($P=0/94$) میزان عوارض دارویی مثل سوزش ادرار، تکرر، هماچوری و ... به نظر در گروه LD کمتر بود ولی از نظر آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

البته در تحقیقات متعددی کفایت اثر درمانی و پروفیلاکسی دوز پائین نیز به اثبات رسیده است ولی در ایران هنوز تحت بررسی قرار نگرفته بود که با این بررسی امید است در کانسر سطحی مثانه در موارد انتخابی دوز پائین BCG جهت پروفیلاکسی جای خود را باز نماید.

همچنین نتایج ذیل شامل:

۱- در ۷٪ موارد در گروه HD به علت تب بالا مجبور به قطع BCG و شروع درمان داروئی آنتی TB شدیم.

۲- شایعترین عوارض سمپتوماتیک به ترتیب سوزش ادرار - تکرر ادرار و ناکچوری بود که در هر دو گروه تقریباً مشابه بود.

۳- در گروه LD ۳ نفر و در گروه HD ۲ نفر بلافاصله بعد از دوره اول پروفیلاکسی دچار عود تومور شدند که دوره دوم BCG جهت آنها بصورت ۶ هفته پی در پی مجدداً انجام گردید. که این تومورها بیشتر متعدد و گرید بالا بودند.

Abstract

It is over 20 years that BCG has been used as Local Immunotherapy for superficial bladder cancers as prophylaxy or therapy, but unfortunately has not been determined the optimal dose of this drug yet.

In this research we used intravesical administration of pasteur strain of BCG as High dose (HD=120mg) and low dose (LD-60mg) on 56 patients prospectively with superficial bladder TCC that were in stages T₁ with any grade or T_a papillary with high grade. We randomly divided the patients in two groups as HD group and LD group. Then after two weeks of TURBT were started weekly administration of BCG for 6 weeks consecutively.

We compared the results of prophylactic usage and complication rates in mean follow up 3 years (9-46mth).

Three patients were excluded from this study. Improvement rate in two groups patients were nearly equal (HD group 77.7% and LD group 76.9%) (P=94%) and percent of Recurrency and progress rate had not significant statistical difference (HD=22.2% and LD=23%).

Drug complication rates such as Dysuria-Frequency-Hematuria and ets. were seemingly lower in the LD group but had not significant statistic difference.

The other results are as follows:

1- Two patients (7%) of HD group were complicated with severe Fever

secondary to BCG that had to discontinue the drug.

2- The most common symptoms were Dysuria, Frequency and Nocturia which were similar in two groups.

3- Three patients with LD group and two patients in HD group immediately after first course of BCG found recurrence and second course of BCG were initiated.

They had multiple and high grade bladder tumor.

تقدیم به:

روان پاک پدرم که همیشه در تحصیل مشوق من بود.

تقدیم به:

روان پاک برادرم که همیشه یاد او راهنمای راه آینده من می باشد.

تقدیم به:

مادر عزیزم که قلب من همیشه برای او می تپد.

تقدیم به:

همسر خوبم که در موفقیت‌های مشترکمان سهیم است.

تقدیم به:

بردار و دو خواهر عزیزم که به یاد محبت‌های بی‌دریغشان هستم.

تقدیم به:

والدین همسرم که همواره

محبت‌های بی‌دریغشان مشوق ادامه زندگی‌مان است.

با تقدیر و تشکر از:

استاد ارجمند جناب آقای دکتر خاکپور که همواره

در پیشبرد علم اورولوژی پیشتاز می باشند.

با تقدیر و تشکر از:

جناب آقای اذن... آذرگشپ که صمیمانه مرا در

تنظیم این پایان نامه یاری نمودند.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	مقدمه و بیان مسئله
۳	تعریف واژه‌ها
۴	بازنگری منابع Review of Literature
۶	روش تحقیق Material and Method
۸	نتایج Results
۸-۱۲	جداول و نمودار
۱۳	بحث Discussion
۱۳	نتیجه گیری Conclusion
۱۴	منابع

مقدمه و بیان مسئله

کانسر مثانه چهارمین کانسر شایع مردان و هشتمین کانسر شایع زنان می‌باشد. (۱) بنابراین از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

داروی BCG در پروفیلاکسی و درمان ارزیدو تومور سطحی مثانه بدنبال انجام TURT بکار می‌رود و درمان جراحی به تنهایی از عود و پیشرفت بالایی برخوردار می‌باشد و بهترین دارو در حال حاضر ایمونوتراپی با BCG می‌باشد. (۳)

همچنین BCG در درمان کانسر Insitu مثانه که کانسری در سطح مخاط مثانه می‌باشد و اکثراً مولتی سنتریک باگرید بالا می‌باشد بکار می‌رود به علت مخاطی بودن آن معمولاً درمان جراحی بر روی آن انجام نمی‌شود بلکه از داروهای کموتراپی داخل مثانه‌ای و یا ایمونوتراپی BCG استفاده می‌گردد و بهترین داروی موثر نیز BCG می‌باشد. (۱۱ و ۱۰)

ولی متأسفانه با وجود بیش از ۲۰ سال از تاریخ مصرف BCG هنوز حداقل دوز موثر آن شناخته نشده است. و در این بررسی کفایت اثر آن در دوز پائین (۶۰ میلی‌گرم) مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و در صورت موثر بودن دوز پایین BCG با ایجاد حداقل عوارض دارویی از این به بعد با همین دوز به بیماران تجویز نمائیم.

میزان پاسخ درمانی BCG در تحقیق Bretton (۱۲) با دوز بالا ۸۹-۵۰٪ اعلام گردید و در تحقیق Mack-D (۱۳) با دوز پایین پاسخ کلی ۸۰٪ بدست آمد که میزان پاسخ درمانی در هر دو دوز تقریباً مشابه می‌باشد.

عقیده بر این است که BCG اثر آنتی تومورال خود را از طریق فعال کردن سیستم ایمنی اعمال می‌نماید بطوریکه بعد از تزریق BCG داخل مثانه گرانولوما در مثانه ایجاد می‌گردد.

عوامل موثر در قدرت اثر BCG عبارتند از:

۱- بایستی ارگانیزم‌ها زنده باشند.

۲- دوز دارو کافی باشد.

۳- حجم تومور کم باشد.

۴- سیستم ایمنی بیمار دست نخورده و سالم باشد.

بنابر این از نظر تئوریک با دوز کمتر BCG نیز می‌توان سیستم ایمنی بیمار را جهت سرکوب

نمودن تومور فعال نمود که در این بررسی سعی بر آن است که آن را ثابت نمائیم.

تعریف واژه‌ها

۱- BCG دوز بالا (HD): برابر ۱۲۰mg از سوش پاستور BCG می‌باشد که به آن دوز

استاندارد نیز گفته می‌شود.

۲- BCG دوز پائین (LD): دوز کمتر از مقدار بالا می‌باشد که دوز مشخصی ندارد و در

تحقیقات مختلف از $\frac{1}{5}$ دوز استاندارد تا حدود $\frac{2}{3}$ دوز استاندارد استفاده شده است (۲) و در این

تحقیق حدود $\frac{1}{4}$ دوز استاندارد یعنی ۶۰mg استفاده شده است.

۳- کانسر سطحی مثانه: کانسر نوع TCC مثانه که در حد مرحله T_1 و T_a باشد.

T_a = کانسر پاپیلری TCC که در حد مخاط باشد.

T_1 = کانسر پاپیلری TCC که لامینا پروپریا درگیر شده باشد و در حد زیر مخاطی باشد.

CIS = کانسر insitu مخاطی و غیر پاپیلری - مولتی سنتریک باگرید بالا می‌باشد که از این تحقیق

خارج می‌باشد.

۴- میزان بهبودی: میزان پاسخ درمانی بیمار به ایمونوتراپی BCG داخل مثانه‌ای است که در

طول مدت فالوآپ عود و یا پیشرفت تومور نداشته باشد. و با انجام سیستموسکپی و سیتولوژی

ادراری و بیوپسی مثانه از صحت بهبودی اطمینان حاصل می‌گردد.

۵- عدم بهبودی: عدم پاسخ درمانی بیمار به پروفیلاکسی BCG می‌باشد که در طول مدت

فالوآپ بصورت عود تومور و یا پیشرفت تومور خود را نشان می‌دهد.

۶- گروه آزمایش: بیماران گروه دوز پائین (LD) BCG می‌باشند که میزان بهبودی و عدم

بهبودی و عوارض دارویی در آنها بررسی می‌گردد.

۷- گروه شاهد: بیماران گروه دوز بالا (HD) BCG می‌باشند که بعنوان گروه شاهد در مقابل

گروه دوز پایین (LD) BCG بررسی می‌شوند و میزان بهبودی و عدم بهبودی و عوارض دارویی آنها

مقایسه می‌گردد.

بازنگری منابع **Review of Literature**

در مورد تاثیر BCG بر روی کانسر سطحی مثانه Molares در سال ۱۹۷۶ برای اولین بار گزارش خود را انتشار داد (۶) و از آن به بعد بررسیهای کلینیکی فراوان انجام گردید و توجهات زیادی به مسمومیت قابل اهمیت درمان داخل مثانه‌ای شده است و در چند سال اخیر توجهات زیادی در مورد کاهش دوز BCG و کفایت اثر آن شده است.

در تحقیق **Pagano F.** (۵) که در طول مدت ۲ سال ۱۸۹ بیمار با کانسر سطحی مثانه و کانسر *insitu* مطالعه شدند.

۱۳۳ بیمار با تومور پاپیلری و ۵۶ بیمار با کانسر نان پاپیلری و CIS بودند و به دو گروه تقسیم شدند:

۱- گروه پروفیلاکسی که بیماران با تومورهای متعدد پاپیلری بودند که بعد از انجام TURT، ایمونوتراپی BCG داخل مثانه‌ای می‌شدند.

۲- گروه درمان که برای درمان رزیدو تومور و یا CIS ایمونوتراپی BCG انجام می‌گردید.

در این تحقیق ۱۳۳ بیمار با کانسر پاپیلری که تومور آنها در مرحله T₁ و T_a بودند به دو گروه تقسیم شدند شامل: گروه پروفیلاکسی که بعد از TURT ایمونوتراپی با BCG دوز پائین (۷۵mg) سوش پاستور) می‌شدند و ۷۰ نفر بودند و گروه دوم گروه کنترل که بصورت راندوم انتخاب و فقط TURT می‌شدند و اینها ۶۳ نفر بودند.

تعداد دیگری از بیماران هم در گروه دیگری بنام گروه درمان جای گرفتند شامل بیماران با تومور غیر پاپیلری و CIS بودند و تعدادشان ۵۶ نفر بود و اینها به علت گرید بالای تومور و ریسک عود بالا، گروه کنترل برای آنها انتخاب نگردید. و بعد از اثبات تومور ایمونوتراپی BCG دوز پائین می‌شدند. رژیم درمانی BCG دوز پائین با سوش پاستور ۷۵mg بود که در ۵۰ سی سی نرمال سالین مخلوط و به مدت ۲ ساعت در مثانه نگهداری می‌شد بعد از سه هفته از TURT، درمان با BCG شروع می‌شد و هر هفته یک بار تا ۶ هفته ادامه می‌یافت سپس سیستمی انجام می‌گردید، اگر تومور نداشت ماهیانه یک بار تا پایان سال اول و در سال دوم هر سه ماه یک بار ایمونوتراپی می‌شد.

نتایج نشان می‌دهد که از گروه پروفیلاکسی ۷۴٪ و گروه کنترل ۱۷٪ و گروه درمان ۵۷٪ عاری از تومور شدند.

میزان عود تومور در گروه پروفیلاکسی ۴٪ و در گروه کنترل ۱۲٪ بود. عوارض بصورت التهاب مثانه خفیف و شدید تب با دوز پائین بسیار کم دیده شد.

در تحقیق Lamm که بیماران با دوز استاندارد درمان شدند تا ۹۰٪ موارد التهاب مثانه دیده شد که ارتباط مستقیم کاهش دوز دارو با کاهش عوارض را نشان می‌دهد. (۷)

نقد: در این تحقیق تومور غیر پاپیلری زیر مخاطی را جزو گروه درمانی CIS در نظر گرفته و چون پاسخ درمانی آن کم است سبب شده بصورت غیر حقیقی پاسخ درمانی CIS به BCG خیلی کم جلوه کند یعنی ۵۷٪ شود در صورتی که در اکثر تحقیقات پاسخ درمانی CIS به BCG بیش از ۸۰٪ می‌باشد از جمله در تحقیق Mack-D (۱۳)

از طرفی طول مدت فالوآپ هم کم بود یعنی حدود ۲۱ ماه بود که با عوارض دیررس تومور بسیار کم می‌باشد.

در تحقیق Mack-D (۵): در طی ۵ سال بر روی ۳۲ بیمار با کانسر سطحی مثانه و گردید بالا داروی BCG دوز پائین بررسی گردید. ۱۷ نفر از بیماران CIS همزمان نیز داشتند.

و با استفاده از سوش پاستور ۷۵mg مطابق تحقیق قبل بصورت دوز پائین استفاده گردید. ۸۴٪ بیماران در مرحله T₁ در مدت ۲ ماه از پایان دوره درمانی با BCG دوز پائین بهبودی کامل داشتند و بعد از ۵ سال به ۷۴٪ رسید در مدت فالوآپ ۵ بیمار منجر به سیستکتومی گردیدند.

عوارض دارویی مشابه دوز استاندارد بود و در مدت ۲-۴ روز عوارض از بین می‌رفت و هیچکدام نیاز به درمان آنتی TB پیدا نکردند.

در نقد: تعداد بیماران این تحقیق نسبتاً کم می‌باشد. و میزان عوارض دارویی بصورت کلی ذکر شده است.

روش تحقیق Material and Method

در این تحقیق تعداد ۵۶ بیمار زن و مرد شامل بیماران جدید و بیمارانی که سابقه چند بار عمل TURT تومورهای سطحی مثانه از نوع TCC داشتند انتخاب شدند. شرایط انتخاب بیماران هم بدین ترتیب بود که بایستی تومور از نوع TCC و در مرحله T₁ با هرگرید و یا T_a پاپیلری باگرید بالا باشد. شرایط سنی نداشت ولی بیماران همگی بیش از ۴۰ سال سن داشتند. اگر در پاتولوژی کانسر insitu گزارش می شد کنار گذاشته می شد. بیماران بصورت راندوم به دو گروه تقسیم می شدند یک گروه دوز بالا (HD) که BCG ۱۲۰mg سوش پاستور تزریق می شد و گروه دوز پائین (LD) که نصف ویال همان سوش از BCG یعنی ۶۰mg تزریق می شد.

تزریق BCG بصورت هفتگی به مدت ۶ هفته پشت سرهم انجام می شد و شروع اولین تزریق معمولاً دو هفته بعد از TURT بود.

در صورتی که بیمار هنوز هماچوری ناشی از عمل TURT داشت شروع اولین تزریق یک هفته به تعویق می افتاد.

در گروه دوز بالا (HD) یک ویال کامل BCG سوش پاستور شامل ۱۲۰mg با ۵۰cc نرمال سالین مخلوط گردیده سپس سوند فولی شماره ۱۶ (معمولاً) با حداقل ژل داخل مثانه بیمار گذاشته و فیکس می گردید. رزیدو ادرار بیمار خالی می شد و سپس سوند بیمار کلامپ شده و ۵۰cc محلول BCG را با سرنگ ۵۰ سی سی از پروکسیمال به کلامپ داخل مثانه تزریق می شد.

سپس بعد از خالی کردن بالون، سوند به همراه سرنگ خارج می گردید. بیمار به مدت ۲ ساعت مایع را در مثانه خود نگه می داشت و هر نیم ساعت در یک پوزیشن قرار می گرفت (سوپاین - پرون - لترال چپ و راست) سپس در پایان ۲ ساعت ادرار خود را خالی می نمود.

همین عمل هر هفته به مدت ۶ هفته پشت سرهم ادامه می یافت.

در گروه (LD) هم همین تکنیک انجام می شد ولی به جای یک ویال کامل نصف ویال برابر ۶۰ میلیگرم BCG مصرف می شد و در ۵۰ سی سی نرمال سالین حل شده تزریق می گردید.

بیمار علائم خود را مثل سوزش ادرار - تکرر ادرار - هماچوری و تب و ... در طول هفته و

مخصوصاً ۴۸ ساعت اول ثبت می نمود و در هنگام تزریق بعدی علائم بیمار اخذ می گردید و در فرم اطلاعاتی مربوطه ثبت می شد.

در صورتی که بیمار تب خفیف تا متوسط پیدا می کرد با پاشویه یا قرص استامینوفن کنترل می شد. و در صورت ایجاد تب شدید که به استامینوفن جواب نمی داد بیمار را بستری نموده و از نظر UTI و علل دیگر تب بررسی می شد و درمان لازم انجام می گرفت و اگر تب ناشی از BCG بود تحت درمان آنتی TB قرار می گرفت و بقیه تزریقات داخل مثانه ای BCG انجام نمی گردید.

در سریهای اول سونداژ توسط سوند فولی انجام می گردید ولی به دلیل گرانی سوند و جهت جلوگیری از تحمیل هزینه اضافی به بیمار از نلاتون شماره ۱۲ خیلی با دقت بداخل مثانه گذاشته می شد و مشکلی هم با آن نداشتیم و نشت ادراری هم از بغل سوند ایجاد نمی شد.

در فالوآپ سال اول هر سه ماه سیتولوژی ادرار و سیستوسکپی انجام می گردید و اگر ضایعه مشکوکی داشت بیوپسی بعمل می آمد و در صورتی که عود تومور با پیشرفت تومور دیده نمی شد از سال دوم هر ۶ ماه این عمل انجام می گردید. در صورتی که بیمار در فالوآپ غیبت می نمود از طریق تلفن و ارسال نامه از وی دعوت بعمل می آمد.