

## مقایسه کارآئی ب.ث.ژ و اینترفرون آلفا

### در جلوگیری از عود تومور مثانه

دکتر بهروز قاضی مقدم\* ، دکتر پرویز جبل عاملی\*\*

#### چکیده

در این بررسی ۳۲ بیمار که فقط یک تومور سطحی مثانه ( $Ta-T1$  stage) داشتند ، از حیث میزان کارآئی ب.ث.ژ و اینترفرون آلفا در جلوگیری از عود تومور و نیز تحمل آنان به دو درمان فوق الذکر مورد مقایسه قرار گرفتند. هیچ‌کدام از این بیماران قبلاً تومور نداشته و یا برای آن‌ها درمان‌های ایمونوتراپی انجام نشده بود. بیماران به طور تصادفی به دو گروه ۱۶ نفره تقسیم شدند و دو هفته بعد از برداشتن تومور که معمولاً یک تومور سطحی از نوع T.C.C بود ، مورد درمان قرار می‌گرفتند. به گروه اول مقدار ۱۰ میلیون واحد اینترفرون آلفا به صورت هفتگی و در هفت بار و در گروه دوم مقدار ۱۲۰ میلی‌گرم ب.ث.ژ باز هم به صورت هفتگی و در هفت وهله تزریق گردید. عود تومور از گروه اول (اینترفرون) در ۸ نفر (۵۰ درصد) و از گروه دوم (ب.ث.ژ) در ۳ نفر (۱۸/۵ درصد) مشاهده شد ( $p=0/07$ ). هم چنین متوسط عود تومور در گروه اول ۰/۰۴۶ عود به ازاء هر شخص - ماه (patient-month) و در گروه دوم ۰/۰۱۵ عود به ازاء هر شخص - ماه بود. خطر نسبی برابر ۳ با حدود اطمینان ۹۵ درصد بین ۰/۸۷-۱۰/۳۸ بود. اما در گروه اینترفرون فقط ۴ تن و در گروه ب.ث.ژ ۱۳ تن از بیماران دچار عوارض جانبی داروها شدند. این مطالعه نشان داد که مصرف داخل مثانه‌ای داروی اینترفرون آلفا در مقایسه با ب.ث.ژ همراه با عود بیشتر ولی عوارض جانبی کمتر بوده است. با در نظر گرفتن قیمت بالای داروی اینترفرون در مقایسه با ب.ث.ژ و عود بیشتر تومور پس از مصرف اینترفرون ، علی‌رغم عارضه جانبی کمتر مصرف این دارو ، در کشورمان توصیه نمی‌شود.

واژه‌های کلیدی: تومور - مثانه - ب.ث.ژ - اینترفرون آلفا.

## مقدمه

دامنه سنی بیماران بین ۳۷-۸۴ سال با میانگین سنی ۶۱ سال بود. تمام بیماران یک تومور واحد پاپیلری داشتند که با یک TURBT عمیق، برداشتن تومور انجام شد. به کمک سیستم اسکوپ و سونوگرافی اندازه تومورها تعیین شد که اندازه همه آنها بین ۰.۵-۴ سانتی متر و با میانگین ۲ سانتی متر بود. از نظر بافت شناسی تمام تومورها درجه ۱-۳ (G1-G3) تشخیص داده شدند و مرحله آنها  $Ta-T1$  بوده است. هیچ یک از بیماران قبلاً TURBT نشده بودند، پیش از این نیز داروی شیمی درمانی داخل مثانه ای دریافت نکرده بودند و هیچ یک به علت تومورهای دیگر سابقه رادیوتراپی و شیمی درمانی نداشتند (جدول شماره یک). لازم به تذکر است که توزیع تصادفی بیماران به دو گروه، تفاوت زیادی در متغیرهای مهم مربوط به پیش آگهی دو گروه ایجاد نکرد. یعنی دو گروه از نظر میانگین سنی، مرحله و درجه تومورها در وضعیت تقریباً مشابهی بودند. متغیرهای مزبور با توجه به مطالعات قبلی تعیین شده است (۴ و ۵).

جدول شماره یک

مرحله	درجه			میانگین سنی	نوع درمان
	I	II	III		
$Ta$	$T1$	۶	۷	۳	۶۱
۱۰	۶	۶	۷	۳	۶۱
۸	۸	۸	۷	۱	۶۲

قبل از درمان از تمام بیماران شرح حال گرفته شد و معاینه فیزیکی به عمل آمد. هم چنین اندازه گیری وزن، کشت و آزمایش کامل ادرار، کراتینین، ازت اوره خون،

برداشتن تومورهای مثانه از مجرای ادرار<sup>۱</sup> به تنهایی و بدون شیمی درمانی داخل مثانه ای با درصد بالای عود تومور همراه می باشد (۱). بنابراین شیمی درمانی داخل مثانه ای برای درمان این بیماران لازم به نظر می رسد. چندین داروی مختلف به عنوان شیمی درمانی داخل مثانه ای به کار رفته است، اما هیچ یک از داروها به طور قطع ایده آل نبوده است. مطالعات زیادی در رابطه با اثر انواع مختلف اینترفرون در درمان تومورهای سطحی مثانه انجام شده است و گزارش های مختلفی مبنی بر اثر مستقیم ضد تکثیر<sup>۲</sup> و اثر تنظیمی<sup>۳</sup> این دارو ارائه شده است (۴ و ۳ و ۲ و ۱). در حال حاضر در مورد اثر بخشی اینترفرون آلفا و نیز در باره طول درمان با اینترفرون آلفا، مقدار دارو و دفعات تزریق آن، بین محققین مختلف توافق نظر وجود ندارد (۲). ما تجارب خود را در مورد کارایی تزریق داخل مثانه ای  $10/000/000 IU^4$  اینترفرون آلفا به طور هفتگی در ۷ دوزاژ برای جلوگیری از عود تومور در ۱۶ بیمار، عوارض ایجاد شده در آنها و نیز مقایسه کارایی و عوارض این دارو با تزریق داخل مثانه ای ب.ث.ژ. به دنبال TURBT گزارش می کنیم.

## وسایل و روش ها

۳۲ بیمار (۶ زن و ۲۶ مرد) با تومور سطحی مثانه از نوع T.C.C به طور تصادفی به دو گروه ۱۶ نفره تقسیم شدند که گروه اول با اینترفرون آلفا و گروه دوم با ب.ث.ژ. تحت درمان داخل مثانه ای قرار گرفتند. تمام مراحل این پژوهش در بیمارستان سینا طی سال های ۱۳۷۱ الی ۱۳۷۳ صورت گرفت.

1 - (TURBT) Transurethral resection of bladder tumor

2 - Antiproliferative 3 - Modulatory effect

4 - International Unit

مجدداً عود می‌کرد بیمار تحت یک داروی شیمی‌درمانی دیگر قرار می‌گرفت. در صورت تهاجم عضلانی، برای بیمار رادیکال سیستمیک انجام می‌شد.

### نتایج

در ۸ نفر (۵۰ درصد) از ۱۶ بیماری که اینترفرون مصرف کرده بودند و ۳ نفر (۱۸ درصد) از ۱۶ بیماری که ب.ث.ژ مصرف کرده بودند عود تومور مشاهده شد (نمودار شماره ۱ و ۲). برای بررسی این که آیا این تفاوت نسبت‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار است، از آزمون آماري کای اسکوئر استفاده شد که در نتیجه  $p < 0/07$  تعیین گردید.

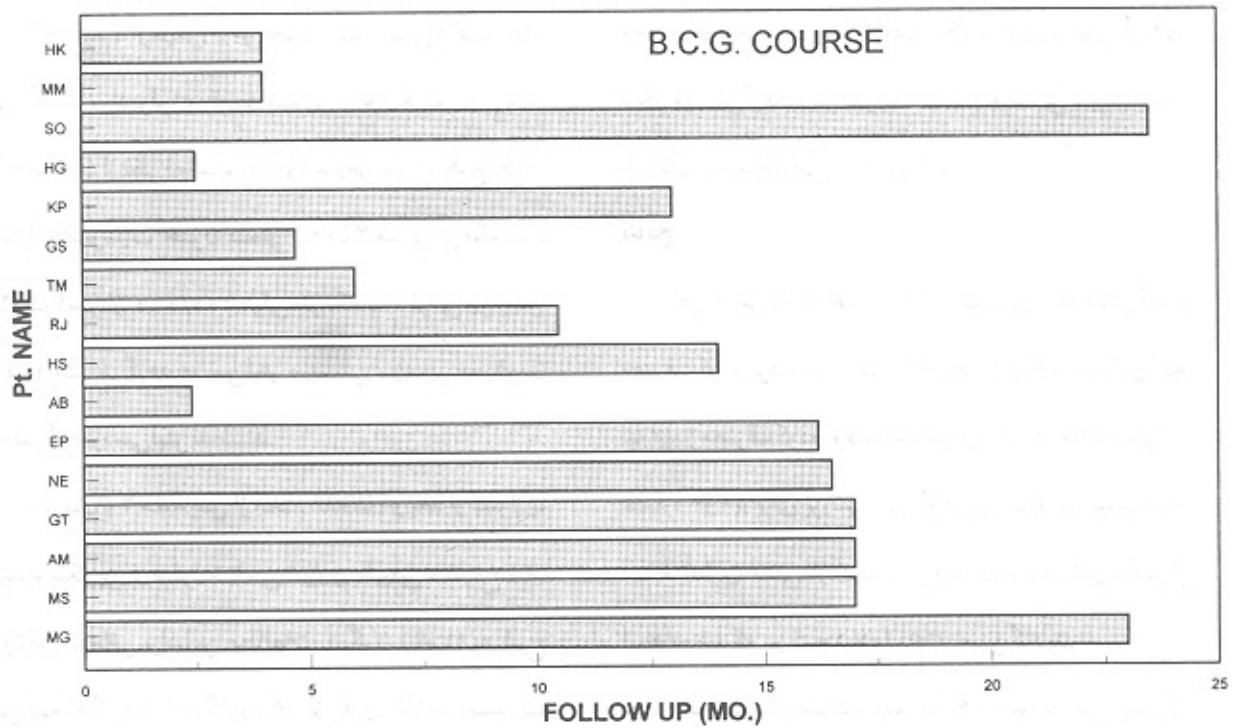
همچنین در مدت مجموعاً ۲۱۶ ماه بررسی بیماران گروه اول، ۱۰ عود (در بعضی بیماران بیش از یک عود)، و در مدت مجموعاً ۱۹۲ ماه بررسی بیماران گروه دوم ۳ عود مشاهده شد (در ۲ نفر بیماران گروه اول بیش از ۲ عود مشاهده شد که هنگام بررسی پس از عود دوم به دلیل تعویض نوع درمان در این محاسبات منظور نشده‌اند).

با توجه به ارقام مزبور در گروه اول به طور متوسط  $0/046$  عود به ازاء هر شخص - ماه و در گروه دوم  $0/015$  عود به ازاء هر شخص - ماه مشاهده شده است. به این ترتیب خطر عود تومور در گروه اینترفرون نسبت به ب.ث.ژ برابر ۳ به دست آمده است که حدود اطمینان ۹۵ درصد برای این عده عبارتند از  $0/87 - 0/38$ . ۱۰ نفر از ۱۶ بیماری که ب.ث.ژ مصرف کردند دچار عارضه جانبی شدند که شایع‌ترین آن‌ها، دیزوری (۱۳ مورد)، تکررادرار (۱۱ مورد)، خون در ادرار (۶ مورد) و تب (۴ مورد) بود.

۴ بیمار از ۱۶ بیماری که اینترفرون مصرف کردند دچار عارضه‌های جانبی شدند. این عوارض شامل

تست کار کبد، آزمایش کامل خون، شمارش پلاکت، قند خون ناشتا، رادیولوژی قفسه صدری و نوار قلب انجام شد. تمام بیماران از نظر فعالیت روزمره طبیعی بودند. هیچ‌یک از بیماران لکوسیت خون کمتر از  $3500$  میلی‌مترمکعب، پلاکت کمتر از  $100/000$  میلی‌مترمکعب، کراتینین بیش از  $1/5$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر و بیلی روبین بیش از  $1$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر نداشتند.

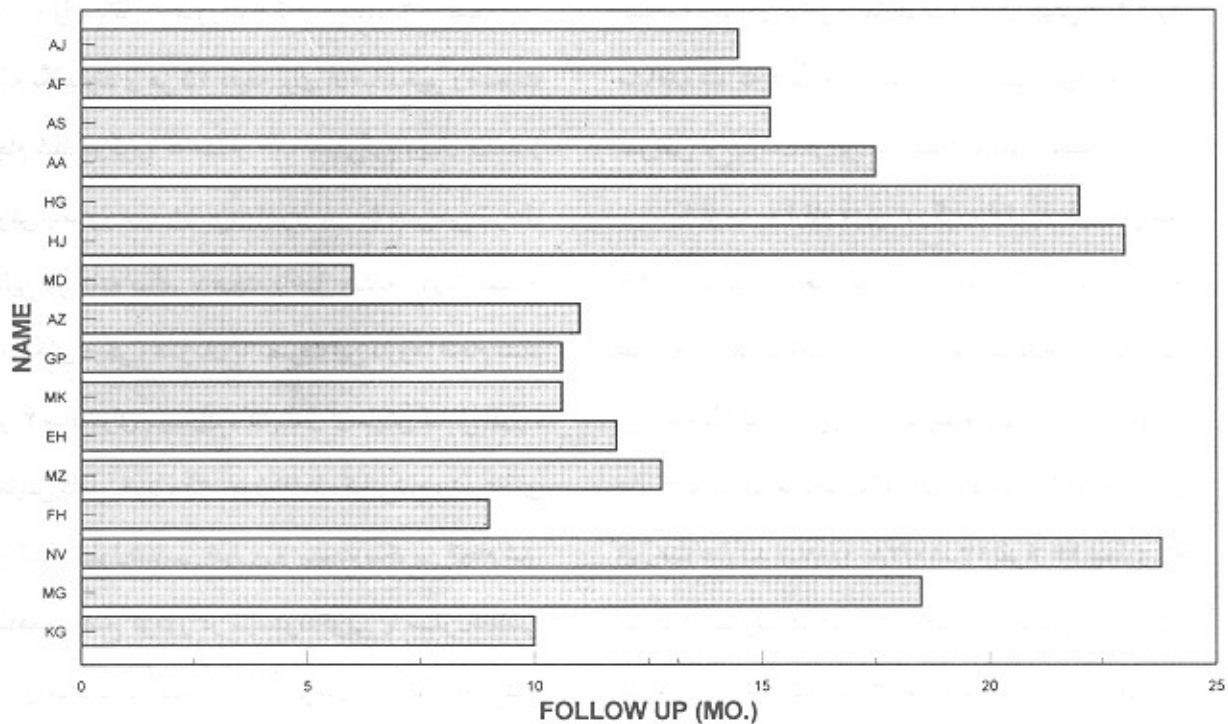
درمان ۲ هفته پس از انجام TURBT و بعد از کنترل با سیستم اسکوپ و سلول‌شناسی ادراری طبیعی، شروع شد. پروتکل درمانی براساس مطالعات دیگران (۱۹۶) به شرح ذیل انجام گردید: در گروه A اینترفرون آلفا به صورت  $10/000/000$  اینترفرون آلفا در  $50$  میلی‌لیتر نرمال سالین با تزریق هفتگی برای ۷ هفته انجام و به بیماران توصیه شد که دارو را حداقل در صورت امکان به مدت ۲ ساعت داخل مثانه نگهدارند و هر ۱۵ دقیقه برای آن‌ها تغییر وضعیت انجام شد. در گروه B مقدار  $120$  میلی‌گرم ویال ب.ث.ژ سوش پاستور تهیه شده در ایران در  $50$  سی‌سی نرمال سالین هر هفته برای ۷ هفته داخل مثانه تزریق شد و درمان‌های دیگر، هم‌زمان با مصرف این داروها انجام نشد. هر ۳ ماه برای بیماران، کشت و آزمایش کامل ادرار، آزمایش کامل خون، قند خون ناشتا، کراتینین، تست‌های کار کبد، سلول‌شناسی ادراری و سیستم اسکوپ انجام شد. مشاهده واضح تومور در سیستم اسکوپ یا سلول‌شناسی ادراری مثبت به عنوان عود تومور محسوب می‌شد. همچنین بر اساس مطالعات قبلی (۱۹۵) در صورت عود تومور، بیمار مربوطه مجدداً TURBT شده، داروی شیمی‌درمانی قبلی یک دوره دیگر تکرار می‌شد. اگر تومور،



نمودار شماره ۱: میزان عود تومور بر حسب ماه در گروه تحت مطالعه با ب.ث.ژ.

تعداد بیماران: ۱۶، تعداد بیماران همراه با عود: ۳، میزان عود: ۱۸/۵ درصد، روش شخص - سال

تعداد کل موارد عود: ۳، تعداد کل ماه‌های بیماری: ۱۹۲، تعداد ماه‌های عود بیماری: ۰/۰۱۵



نمودار شماره ۲: میزان عود تومور بر حسب ماه در گروه تحت مطالعه با اینترفرون آلفا

تعداد بیماران: ۱۶، تعداد بیماران همراه با عود: ۸، میزان عود: ۵۰ درصد، روش شخص - سال

تعداد کل موارد عود: ۸، تعداد کل ماه‌های بیماری: ۲۱۶، تعداد ماه‌های عود بیماری: ۰/۰۴۵

جلوگیری از عود تومور و نیز به خاطر قیمت بالای آن در ایران، کاربرد آن حداقل با دُز پایین در کشورمان به صرفه و مناسب نیست.

#### منابع

- 1- Elic R, Sargnet MD, Richard D, Williams MD. Immunotherapeutic alternatives in superficial Bladder cancer. Urologic clinics of north america 1992; 19(3): 731-735
- 2-Dale RR. immunotherapy of murine transitional cell carcinoma of the bladder using alpha and gamma interferon in combination with other forms of immunotherapy. Jou of Urology 1992; 147(1) : 212-215
- 3 - Hawkyard SJ. The inhibitory effects of interferon gamma on the growth of bladder cancer cells. Journal of Urology 1992; 117(2): 399-405
- 4 - Williams RD. Intravesical alpha-interferon in the treatment of superficial bladder cancer. International Society of Urology Reports 1990
- 5- Igliari RM, Mibliari M, Demiry EL. Intravesical of Beta-interferon in the

بی حالی، سرگیجه، درد محل فوق عانه‌ای، درد عضلانی، ضعف و خستگی بوده است. در یک بیمار نیز نشانگان فلو<sup>۱</sup> دیده شد. ۲ مورد عفونت ادراری در حین تزریق داروی اینترفرون وجود داشت که در کشت، میکروب ای.کولی (E-coli) رشد کرد که پس از درمان مناسب آنتی بیوتیکی، عفونت مزبور برطرف شد. حجم ادرار و دفعات آن در طول ۷ دوره درمان با اینترفرون آلفا تغییر نکرد. کاهش لکوسیت‌ها و پلاکت‌های خون، افزایش آنزیم‌های کبدی و کم‌خونی در این بیماران دیده نشد.

#### بحث

امروزه توجه قابل ملاحظه‌ای به استفاده از اینترفرون به عنوان یک داروی آنتی‌تئوپلاستیک در انسان شده است (۱و۵). مطالعات مختلف روی این دارو مشخص کرده است که اینترفرون می‌تواند سبب بهبود بالینی T.C.C در بعضی بیماران شود (۱و۸و۹و۷و۳). در این مطالعات نشان داده شد که اینترفرون آلفا عوارضی مثل مهار مغزاستخوان<sup>۲</sup> که در تیوتا دیده می‌شود؛ یا التهاب شیمیایی مثانه و حساسیت پوستی تماسی که با مصرف داروهایی مثل میتوماکسین C و دوکسوروبیسین دیده می‌شود ندارد (۱و۸و۹). مهم‌ترین امتیاز مصرف این دارو سمیت کم حتی با مقادیر بالای آن می‌باشد (۵). نتایج مطالعه ما هم مؤید عوارض نسبتاً کم اینترفرون می‌باشد. اما مطالعه ما نشان می‌دهد این دارو برای جلوگیری از عود تومور، نسبت به ب.ت.ز قدرت کمتری داشته است. هرچند تفاوت این دو دارو در سطح  $\alpha=0/05$  معنی دار نبوده است، به احتمال قوی با بالاتر رفتن حجم نمونه این تفاوت کاملاً از لحاظ آماری معنی دار خواهد شد. به این ترتیب به دلیل کارایی کمتر اینترفرون در

1 - Flu-syndrome

2 - Bonemarrow suppression

treatment of bladder cancer. British journal of urology 1992; 70:169-173.

6- William J, Catalona MD. Urothelial Tumors of the urinary tract. Campbell's urology. 6th ed, vol.2 , chapter 28. 1992, pp:1099-1158

7- Peter R, Carroll MD. Urothelial carcinoma Cancer of the bladder ureter & renal pelvis : smith's general urology 1992; 13th ed, chapter 20, pp : 353-372

8- Hosseini SY, Soofi H, Majidpoor. Evaluation of the effects of intravesical

instillation of BCG (strain of IRAN pasteur instiute) on recurrence of superficial Bladder cancer and CIS treatment Iranian Journal of Urology 1994;1(1)

9- P.Rajala, E.Kasinen. Cytostatic effect of different strains of Bacillus calmette Guerin on humman bladder cancer cells in vitro alone and in combination with mitomycin c and interferon-a urological research (1992) 20 : 215-217.