

## BCG İMMÜNÖTERAPİSİNİN YÜZEYEL MESANE TÜMÖRÜ TEDAVİSİNDEKİ ROLÜ

Dr.Nazım MUTLU<sup>1</sup> Dr.Melih ÇULHA<sup>1</sup>, Dr.Birsen MUTLU<sup>2</sup> Dr.Murat BAYKAL<sup>3</sup>,  
Dr. Erkan MERDER<sup>3</sup>

KOÜ Üroloji<sup>1</sup>, veKl. Mik. ve Enf. Hast.ABD<sup>2</sup>,KOCAELİ ve Haseki Hastanesi Üroloji Kliniği<sup>3</sup>. İSTANBUL

### ÖZET

1992 Mayıs ve 1995 Ocak ayları arasında histolojik olarak pTa, pT1 değişici epitel hücreli mesane kanseri tanısı konulmuş 28 olgu intravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) profilaksi programına alınmıştır. Haftada bir 6 hafta instillasyon ile mesane içerisine 120 mg Connaught- BCG verilmiştir. Takip süresi 3-32 ay arasında değişmekte olup ortalama 12.8 aydır. İlk bir yıl içinde 2 olguda nüks görüldü ve tümör nüks hızı 0.55 olarak tesbit edildi . En sık yan etki olarak mesane iritabilitesi ve hematüri gözlemlendi.

Sonuç olarak daha güvenli neticeler için daha büyük seriler ve daha uzun takip sürelerine ihtiyaç olmasına rağmen intravezikal BCG profilaksisinin ön sonuçlarının cesaret verici olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler. BCG immunoterapi, yüzeysel mesane tümörü.

### THE ROLE OF BCG IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF SUPERFICIAL BLADDER TUMOR

#### ABSTRACT

28 patients with histologically proven superficial (pTa, pT1) transitional cell carcinoma of the bladder were given intravesical prophylactic BCG for prophylaxis protocol between May 1992- January 1995. Weekly instillation's of 120 mg Connaught- BCG were given for a total of 6 weeks without additional maintenance administrations. Followup period ranged between 3-32 months (mean 12.8). There were 2 recurrences within the first year of follow-up and the recurrence rate was found as 0.55. The most common side effects were vesical irritability and hematuria.

We believe that longer follow up period and larger series are needed for more reliable conclusion but the preliminary results of BCG profilaxy were encouraging .

Key words: BCG, İmmunotherapy, superficial bladder tumor.

Yüzeysel mesane tümörlerine günümüzdeki ilk tedavi yaklaşımı transüretal rezeksiyon (TUR-Tm) ile tümöral kitlenin çıkarılmasıdır. Ancak bu tedavi ile özellikle ilk yıl içerisinde görülen ve % 88'e varan yüksek nüks oranları görülmektedir (1). Bu nedenle endoskopik olarak görülen tümörlü veya şüpheli dokuların rezeksiyonu sonrası profilaksi amacıyla veya yetersiz rezeksiyon sonrası rezidüel tümör kaldığı durumlarda ya da karsinoma in situ mevcudiyetinde terapötik amaçla intrakaviter tedaviler yıllardır denenmektedir. 1976 yılında ilk kez Morales Bacillus Calmette-Guerin'in (BCG) intravezikal uygulamasını yayınlamıştır (2). Günümüzde ise BCG uygulaması ile diğer kemoterapötiklerden daha başarılı sonuçlar bildirilmektedir (3).

Bu makalede 1992 Mayıs-1995 Ocak ayları arasında Haseki Hastanesi Üroloji Kliniğinde yüzeysel mesane tümörlerinde

rezeksiyon sonrası kısa süreli intravezikal BCG profilaksisinin sonuçları irdelenmektedir.

#### HASTALAR VE YÖNTEM

Yaş ortalaması 55.3 olan 28 primer yüzeysel (pTa, pT1) değişici epitel hücreli mesane kanseri olgusu çalışma kapsamına alındı. Tedavi öncesi tüm olguların SGOT, SGPT, LDH, PPD, PSA, tam kan sayımı, akciğer grafileri ve idrar kültürleri incelendi. TUR-tm den 2-7 gün sonra transüretal yoldan konulan 8 French (F) lik bir kateter ile 120 mg =81 mg kuru ağırlıkta BCG Connaught suşu 50 ml serum fizyolojik içerisinde sulandırılarak mesane içerisine verildi. İki saat süre ile olgulara idrar yapmaması önerildi. Haftada bir kez olarak 6 hafta uygulanan bu tedaviden sonra hastalara başka kür uygulanmadı. Nüks olan olgulara haftalık 6 instillasyon daha uygulandı. Tedavinin bitiminden sonra hastalar 3 er aylık sistoskopiler ve random biopsiler ile



izlendi. İzlem süresi 3-32 ay arasında değişmekte olup ortalama 12.8 aydır.

## BULGULAR

Yaş ortalaması 55.3 olan 28 olgunun hepsi erkek idi. Olguların patolojik evreleri Tablo 1 de gösterilmiştir. İlk 3 aylık kontrollerde hiç bir olguda sistoskopik olarak bir patoloji gözlenmedi. 6 ayda yapılan kontrolde 2 olguda biopsi sonrasında tümör nüksü görüldü. Bu nükslerde bir evre veya grade progresyonu yoktu. 9 ve 12. aylarda başka bir nüks gözlenmedi. Böylece bir yılın sonunda tümör nüks hızı 100 hasta ayı için 0.55 olarak bulundu. (Nüks sayısı / Toplam takip ay ) x 100.

12 olguda (%48) hematüri, 10 olguda (%36) subfebril ateş, bir olguda (%3) ateş, miksiyon şikayetleri, PSA' da yükselme ile seyreden granüloamatöz prostatit tesbit edildi. Vezikal irritasyon oranı ise 26 (%92)olguda gözlemlendi. Hiçbir olguda tedaviye son verecek düzeyde bir yan etki olmadı. Granüloamatöz prostatit tesbit edilen olguda akut prostatit semptomu ile başlayan bu reaksiyon son doz uygulandıktan sonra geliştiği için bu olguya sadece İNH uygulandı. 1 hafta sonra klinik, 2 hafta sonrada fizik muayene bulgularının özellikle prostatik indurasyonun düzeldiği görüldü.

*TABLO 1:Olguların tümör sayısı klinik evre ve grade'lerine göre dağılımı.*

	n	%
Soliter Tümör	21	%75
Multipl Tümör	7	%25
Evre Ta	6	%21.4
Evre T1	22	%78.6
Grade 1	8	%28.6
Grade 2	19	%67.9
Grade 3	1	%3.6

## TARTIŞMA

Yüzeysel mesane tümörünün intrakaviter tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar: Tiotepa, Mitomicin-C, Doksorubicin ve BCG dir. Bunların içerisinde en iyi sonuçlar BCG ile elde edilmiştir. Sadece TUR-tm yapılan olgulara göre bu ilaçların hepsinin TUR-tm sonrasında kullanılmasının tümör rekürrensini azalttığı çeşitli yazarlar tarafından yayınlanmıştır (3,4,5). Pagano'nun 126 olguluk serisinde sadece TUR yapılan olgularda %17 lik tümörsüzlük oranı bildirilirken TUR + BCG ile bu oranın % 66 olduğu bildirilmiştir (5). Her sadece TUR-tm olan olgulardaki mortalite oranını %33, TUR-

tm + BCG uygulanan olgulardaki mortalite oranını % 14 olarak yayınlamıştır (4).

Günümüzde BCG'nin yüzeysel mesane tümörlerinde kullanılması 3 ana grup altında toplanmaktadır:

1-TUR-tm sonrası nüks oranını azaltmak için profilaktik olarak,

2- Rezidüel tümörü kalan olgularda tedavi amacı ile,

3-Karsinoma in situ tedavisinde. Bu kullanım alanlarından en sık olanı (%40-60) profilaktik amaçla kullanımdır. (4). CIS tedavisinde BCG kullanımı günümüzde ilk seçenek olarak kabul edilmekte ve ortalama %72 lik bir tümörsüzlük oranı bildirilmiştir (8). Profilaktik olarak kullanımda evre Ta Grade (Gr): 2.3 ile evre T1 Gr:1,2,3 en sık kullanılan evrelerdir. Ta Gr 1 evresinde ise profilaksi kullanılmasına gerek olmadığı yaygın bir görüştür, bu grup tüm mesane tümörlülerin % 20 sini oluşturur. Ayrıca evre T1Gr 3' te kullanıma başlamadan önce ikinci bir TUR yapılmasını öneren müellifler vardır.(3). Bizim serimizde 1 olgu bu grupta idi ve tek seansta derin rezeksiyon sonrası BCG uygulaması yapıldı, 1 yıl içerisinde nüks olmadı.

BCG, Mikobacterium bovis' in canlı, atenue bir preperatıdır. Hazırlanış şekillerine, içerdikleri mikroorganizma sayılarına, immünite potansiyellerine göre farklı şuşları bulunmaktadır (Armand-Frappier, Tice, Connaught, Pasteur, RIVM). Bu değişik tip aşılardan başka kişilerin immünitesi, BCG' nin veriliş yolu, tümörün büyüklüğü, tümörün grade'i alınacak cevap üzerine etkili faktörlerdir (4). BCG nin kullanılmasının önerilmediği kişiler 1: Kas invazyonu olan olgular. 2: Prostat veya üreter gibi BCG nin ulaşamayacağı yerde bulunan tümörlü olgular, 3: HIV pozitif olanlar, 4:Antikoagülan, immünosüpresif, antibiyotik kullananlar ve aktif tüberkülozlarıdır (3). BCG nin etki mekanizması konusundaki görüşler çeşitlidir. Bunların en güncel olanları makrofaj sitotoksitesisi ve T lenfosit aktivasyonunu artırması, T helper hücrelerden sitokinlerin salınması, doğal öldürücü (Natural killer) hücrelerin ve B lenfositlerin aktivasyonudur (6).

Tedavide kullanılan protokoller ise değişik olmakla birlikte bunlar 3 ana grupta değerlendirilebilir (3).

1- 6 haftalık doz , haftada 1 instillasyon, (2).

2- 6 haftalık doz + aylık tek doz instillasyonlar (1-2 yıl), (3).

3- 6 haftalık doz + 3.ayda haftada bir 3 doz indüklemeye tedavisini takiben her 6 ayda bir



haftalık 3 dozluk idame tedavisi 3 yıl devam etmektedir. Toplam 27 doz. (8).

Kısa ve uzun süreli tedaviler arasında fark gösterilmesine rağmen günümüzde karsinoma in situ tedavisinde uzun süreli protokoller tercih edilir iken yüzeysel tümörlü hastalarda kişiye özgün olarak kısa veya uzun süreli prokoller denenmektedir. Biz çalışmamızda kısa süreli 6 haftalık tedavi protokolünü kullandık. 1 yılın sonunda elde ettiğimiz nüks oranı %8 idi. Aynı protokolle Lamm 1 yılın sonunda nüks oranını %20 olarak bildirmiştir. Biz aradaki farkı bizim olgularımızın primer olmasına ve tümör volümünün ve grade'lerinin daha düşük olmasına bağladık. Aynı izleme protokolü ile Herr 24-36 aylık takipte etkinlik oranlarını %65 ve% 59 olarak bildirmiştir (3).

Southwest Onkoloji grubu (SWOG) ise 27 dozluk tedavi protokolünü tercih etmektedir 3 yıl uygulanan bu protokolda tedaviyi tamamlamak yan etkiler nedeni ile zor olmakla birlikte hastalısız sürvi oranlarının CIS için %65 ten %83 e, Ta-T1 için %50 den % 83 e çıktığı bildirilmektedir. (7,8).

Yan etkiler konusunda en geniş seri Lamm tarafından yapılan meta analizde verilmiştir.(8). Bu analizde ayrıca kullanılan suşlara göre de komplikasyon oranları verilmiştir. Bu çalışmada sistit oranı %90, Hematüri oranı %30, ateş %3, granülomatöz prostatit %0.9, Pnömoni ve hepatit %0.7, BCG sepsisi % 0.4, allerjik reaksiyon ve abse %0.4, üretral obstrüksiyon %0.3, kontrakte mesane % 0.2 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hematüri (%48), subfebril ateş (%36), granülomatöz prostatit (%3), vezikal irritasyon oranı ise % 92 olarak gözlemlendi. Bu rakamlar Lamm'ın kendi takip ettiği seridekilere uygunluk göstermektedir.Zira Lamm kendi serisinde hematüri oranının % 30 olarak bildirirken, meta analiz çalışmasında bu oranı % 1 olarak bildirmiştir, bu bir çelişki gibi görülmektedir.(6,7,8).

Ülkemizde yapılan diğer BCG çalışmalarında ise Ekşioğlu ve ark.18 olguluk serilerinde 3 olguda (%16.6) nüks oranı verirken,(10), Mansuroğlu ve ark. 33 olguluk seride 10 olguda (%30) luk nüks oranı bildirmişlerdir.(11). Özyurt ve ark. ise kısa ve uzun süreli BCG tedavilerinin etkinliklerini karşılaştırdıkları 51 olguluk çalışmada kısa süreli tedavide %21 lik, uzun süreli tedavide ise % 19 luk nüks oranı bildirmişlerdir.(12). Sistemik Tüberküloz insidansının yüksek olduğu ve ekonomik olarak az gelişmiş olan ülkemizde de tüm dünyada olduğu gibi henüz kullanılacak doz ve süre konusunda fikir birliği yoktur.

Sonuç olarak TUR-tm sonrası 6 haftalık intrakaviter BCG kullanımı tümör nüksünü azaltma konusunda etkin ve ekonomik bir yöntem olarak değerlendirilmiştir. Daha büyük seriler ve daha değişik protokollerin uzun süreli takiplerinin karşılaştırılmasının faydalı olacağı düşünülmüştür.

#### KAYNAKLAR

1. Fradet Y :Markers of prognosis in superficial bladder cancer.Urology 1992; 10: 28-30.
2. Morales A; Eiding D; Bruce AW: Intracaviter Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J. Urol. 1976; 116: 180-183.
3. Brosman AS: Experience with Bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma J. Urol.1982; 128,28-32
4. Herr HW, Landone VP: Badalament RA: Experience with intravesical BCG therapy of superficial bladder tumors.Urology 1985;25; 119-124
5. Pagona F; Bassi P; Milani C et al: A low dose BCG regimen in superficial bladder cancer therapy: Is it effective? J. Urol. 1991; 146: 32-35.
6. Carol PR: Urethelial carcinoma of the bladder. In Smith's General Urology. Ed.s Tanagho EA,Mc Aaninch WJ. Appleton and Lange. Lebanon. 1995; pp.362-363
7. Lamm DL; Crawford ED; Blumenstein BA:Maintenance BCG immunotherapy of superficial bladder cancer. A randomised prospective South west Oncology Group.J.Urol. 1992; 147:4,
8. Lamm DL: Complications of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. Urol Clin North Am. 1992; 19, 3, 565-572.
9. Lamm DL: Optimal tretment of superficial bladder cancer in 1994. The Canadian Journal of Urology: 10.2;Supp 1;1-6
- 11.Ekşioğlu K ; Müslümanoğlu A; ve ark. Yüzeysel mesane tümörlerinde Tiotepa-Mitomycin-C ve BCG profilaksisi Turkish Journal of Urology. 1993; 19 (3); 226-231.
- 12.Mansuroğlu B. Saçak V, Ergun C, Tokuç R, Ünlüer E: Yüzeysel mesane tümöründe intravezikal epirubisin ve BCG profilaksisi. Turkish Journal of Urology . 1995; 21(2):121-125
- 13.Özyurt ve ark. Yüzeysel mesane tümörlerinde iki değişik intravezikal BCG tedavi protolünün karşılaştırılması.Urology Bulletin. 1995; 6(4): 217-220.