

YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE TUR SONRASI İNTRAKAVİTER BCG UYGULAMASI VE UZUN SÜRELİ İDAMESİNİN REKÜRRENS VE PROGRESYON ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Hamit Ersoy* M.Abdurrahim İmamoğlu* Ahmet Kiper* Can Tuygun*
Selçuk Esengen* Berk Burgu*

ÖZET

Yüzeysel mesane tümörlerinde TUR sonrası intrakaviter BCG uygulamasının rekürrens ve progresyon üzerindeki etkisi bilinmektedir ancak idame tedavisinin süresi konusunda tartışmalar bulunmaktadır.

Haziran 1996- Aralık 1999 tarihleri arasında yüzeysel mesane tümör tanısı almış 69 hastaya TUR sonrası intrakaviter BCG uygulayarak elde edilen sonuçlar değerlendirildi. Intrakaviter BCG tedavisi, standart 6 haftalık tedaviye ek olarak, 3 ay boyunca ayda bir tek doz, daha sonra ise 2 yıl boyunca 6 ayda bir tek doz şeklinde uygulandı.

Intrakaviter BCG profilaksisi altındayken hastaların %21.73'ünde rekürrens, %7.2'sinde progresyon saptandı. Rekürrenslerin genellikle ilk 1 yıl içinde sık olduğu görüldü. BCGye bağlı görülen yan etkilerin, profilaktik rifampisin uygulamasıyla ve uygun medikal tedaviyle çoğu hastada tolere edildiği tesbit edildi.

Sonuç olarak intrakaviter BCG uygulaması ve uzun süreli idamesi, TUR sonrası rekürrens ve progresyon için etkin profilaksi sağlayan, yan etkileri kabul edilebilir düzeyde olan, güvenilir bir immunoterapi yöntemiştir. TUR sonrası BCG tedavileri arasında ideal tedaviyi saptayabilmek için karşılaştırmalı, uzun süreli çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yüzeysel Mesane Tümörü, TUR, intrakaviter BCG

SUMMARY

Intravesical BCG application term maintenance

Although the discussion on the appropriate duration of prophylaxis continues, the effect of BCG on the recurrence and progression of superficial bladder tumors is wellknown.

The results of 69 patients who had BCG prophylaxis after TUR due to superficial bladder tumors, have been evaluated. In addition to the standard 6 weeks intravesical therapy, 3 months once a month followed by a once in every 6 months for 2 years BCG maintenance prophylaxis have been applied.

Under intravesical BCG prophylaxis, %21.73 of patients had recurrence whereas %7.2 had progression. Recurrence have been observed significantly frequent in the first year after surgery. Side effects due to BCG had been well tolerated with the rifampicine prophylaxis and appropriate medical treatment in most of the patients.

As a result intravesical BCG application and long term maintenance prophylaxis is a safe, well tolerated immunotherapeutic method for the prophylaxis of recurrence and progression of superficial bladder tumors after TUR.

Key Words: Superficial Bladder Tumors, TUR, intravesical BCG

*SSK Ankara Eğitim Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 05 Mart 2002

Kabul Tarihi: 06 Mart 2002

Mesane tümörleri, ürogenital tümörler içerisinde 2. sırada, tüm kanserler içerisinde ise erkekte 4., kadında 8. sırayı almakta ve erkek kanser ölümlerinin %5'inden, kadın kanser ölümlerinin %3'den sorumludur(1). 1995 yılında ABD'deki mesane kanseri insidansı 53000'e ulaşmıştır ve 12000 kişi mesane kanseri nedeniyle ölmüştür. Buna karşılık 5 yıllık sağkalım tüm evrelerde artmıştır(2). Mesane kanserleri hayatı tehdit etmeyen düşük grade'li tümörden. Hayatı tehdit eden yüksek grade'li invaziv hastalığa kadar uzanan heterojen bir yelpaze oluşturur.

Yüzeysel mesane tümörlerinin tamamının rezeksiyonunu takiben soliter tümörlerin %30'u ve multipl tümörlerin %70'den fazlası tekrarlar ve hastaların %5-30'u daha ileri evre veya metastazlarla progresyon gösterir(3,4). Çeşitli yayınlar, tedavisiz olgularda bir yıl içerisindeki nüks oranının %40-70 arasında olduğunu bildirmektedir (5). Bu nedenle mesane tümörlerinin TUR sonrası tedavisinde intravezikal tedaviler gündeme gelmiştir. İlk kez 1976 yılında Morales ve arkadaşları tarafından denenmiş ve BCG kullanımının tümör rekürrensinde 12 katlık bir azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir(6). Daha sonra günümüze kadar yapılan birçok çalışmada, TUR sonrası uygulanan intrakaviter tedavilerin yalnız TUR uygulananlara göre bariz olarak, rekürrensi ve progresyonu azalttığı gösterilmiştir.(7,8). Son 18 yıldır BCG yüzeysel mesane tümörlerinin tedavisinde ve nükslerin engellenmesinde kullanılmakta olup, halen günümüzün en etkin tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul görmektedir(4,9).

Bizde kliniğimizde yüzeysel mesane tümörlerinin TUR ile tedavisinden sonraki nüks ve progresyonu azaltmak amacıyla intravezikal BCG uyguladığımız hastalar hakkındaki bilgilerimizi içeren bir çalışma yaptık ve sonuçlarını literatürle karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 1996 Haziran-1999 Aralık tarihleri arasında yüzeysel mesane tümörü tanısı almış 69 hastaya, 81 mg Connaught BCG suşu intrakaviter verilerek yapıldı. Bu 69 hastanın, 49'u primer, 20'si nüks vaka idi. Nüks vakalar daha önceden TUR ile tedavi edilmiş ve BCG dışında bir ajan kullanılmaktayken rekürrens görülen olgulardı. Çalışmaya tümörün tam rezeksiyonunu takiben, patoloji raporunda yüzeysel mesane tümörü tanısı almış, TaG1/2/3 ve T1G1/2/3 tümörlü hastalar alındı. Tek bir hasta TaG1 evresinde multipl tümörlü ve nüks grupta olduğu için çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri Tablo-1'de görülmektedir.

Çalışmamızda BCG profilaktik amaçla verilmiş olup, terapotik amaçla veya CIS'a yönelik verilmemiştir. Tüm hastaların preoperatif anamnezleri alındı ve fizik muayenesi yapıldı. Rutin kan, idrar, biyokimya tetkiklerinin yanında akciğer filmi, İVP, USG ve gerekli görüldüğünde bilgisayarlı tomografi yapıldı. Tüm hastalar TUR öncesi sistoskopi ve biopsi yapıldı. Sistoskopide tümörün yeri, sayısı, büyüklüğü, şekli, üreter orifisi ile ilişkisi ve rahatsız alanlar var ise not edildi.

TUR esnasında yüzeysel ve derin tabakalar ayrı ayrı toplanarak kas invazyonu araştırıldı ve şüpheli alanlardan biopsi alındı. Histolojik olarak

Tablo-1: Tedaviye alınan hastaların özellikleri.

	PRİMER		NÜKS		Toplam
	Soliter	Multipl	Soliter	Multipl	
T1G3	9	4	4	3	20
T1G2	5	7	4	2	18
T1G1	7	4	3	-	14
TaG3	6	4	-	2	12
TaG2	1	2	-	1	4
TaG1	-	-	-	1	1
Toplam	28	21	11	9	69

transisyonel hücreli kanser tanısı almış ve yüzeysel mesane tümörü kanıtlanmış hastalar çalışmaya alındı. Tedaviye T1 evresindeki tüm hastalar, Ta evresindeyse multipl, nüks gösteren, grade'i yüksek olan hastalar çalışmaya alındı.

Tedavide, 81 mg'lik Connaught BCG suşu, 50 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak intravezikal olarak uygulandı. Bu tedavi 6 hafta boyunca haftada bir tek doz olmak üzere verildi. Bu indüksiyon tedavisinden sonraki 1., 2., 3. aylarda olmak üzere 3 ay boyunca ayda bir tek doz, daha sonra 6 ayda bir tek doz şeklinde toplam 24 ay boyunca idame tedavisi uygulandı. Uygulamadan önceki gün, uygulama günü ve sonraki günü içerecek şekilde rifampisin 600 mg/gün tek doz halinde, BCG'nin yan etkilerini azaltmak amacıyla profilaktik amaçla verildi. Uygulama sırasında Foley sonda dikkatli olunarak üretrayı travmatize etmeden, steril şekilde mesaneye konuldu. BCG verildikten sonraki 2 saat boyunca yarımşar saat aralıklarla hastaya sırt üstü, yüz üstü, sağ ve sol tarafına yatması söylenerek mesanenin tüm boşluklarına teması sağlandı. Hre uygulamadan önce rutin idrari biyokimya, kan tahlilleri yapıp özellikle üriner enfeksiyon, hepatit, sistemik hastalık bulguları araştırıldı.

Sistkopik incelemeyi postoperatif 1. yılda 3 ayda bir, 2. yılda ise 6 ayda bir yapıldı. Nüks saptanan hastalara TUR sonrası ikinci kez BCG programı uygulandı.

Tablo-2: Rekürrens görülen hastaların gruplara göre dağılımı.

Grup	Hasta Sayısı	Tedavi Sırasında Nüks Eden Hasta Sayısı
Primer	49	8 (%16.32)
Nüks	20	7 (%35)
Toplam	69	15 (%21.73)

Tablo-3: Tedavi sırasında görülen hastaların grade'lerine göre dağılımı.

Evre	Hasta Sayısı	Nüks Eden Hasta Sayısı
Ta	21	5 (%24)
T1	48	10 (%21)
Toplam	69	15 (%21.73)

BULGULAR

Toplam 69 hastanın 49'u primer, 20'si nüks vaka idi. Takip süresi 10-24 ay arasındaydı (Ortalama: 13.1 ay). Toplam 15 hastada rekürrens saptandı (%21.73). Rekürrens görülen 15 hastanın 8'i primer, 7'si nüks grupta idi. Primer grupta olan 49 hastadan 8'inde (%16.32), nüks grupta olan 20 hastadan 7'sinde (%35) rekürrens görüldü. Her iki grup T testi ile değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark görülmedi ($0.1 < p < 0.05$) (Tablo-2).

Çalışmamızda rekürrens hızının stage ve grade ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı. 69 hastanın 48'i T1 (%69), 21'i Ta (%33) idi. T1 evresindeki hastaların 10'nunda (%21), Ta evresindeki hastaların 5'inde (%24) rekürrens görüldü. Her iki grup T testi ile değerlendirildiğinde rekürrens açısından aralarında anlamlı fark görülmedi ($p > 0.5$) (Tablo-3).

Yine 69 hastanın 12'si grade 1 (%17.39), 25'i grade 2 (%36.23), 32'si grade 3 (%46.37) idi. Grade 1 gruptaki hastaların 2'sinde (%16.66), grade 2 grubundaki hastaların 5'inde (%20), grade 3 grubundaki hastaların 8'inde (%25) rekürrens görüldü. Yine T testi ile değerlendirildiğinde rekürrens açısından aralarında anlamlı fark görülmedi ($p > 0.5$) (Tablo-4). Hastaların stage ve grade'leri beraber değerlendirildiğinde de rekürrens açısından anlamlı fark görülmedi ($0.1 < p < 0.5$).

Tablo-4: Rekürrens görülen hastaların grade'lerine göre dağılımı.

Grade	Hasta Sayısı	Tedavi Sırasında Nüks Eden Hasta Sayısı
G1	12	2 (%16.6)
G2	25	5 (%20)
G3	32	8 (%25)
Toplam	69	15

Tablo-5: Tedavi sırasında görülen yan etkiler.

Yan Etkiler	Hasta Sayısı
Sistit + Hematüri	50 (%72.46)
Ateş	10 (%14)
Hepatit	1 (%1.4)
Grip hali	8 (%11.5)

Nüks görülen 15 hastanın 10'nunda birkez, 5'inde birden fazla rekürrens görüldü ve bu 5 hastanın birinde 3 kez, 4'ünde ikişer kez nüks saptandı. Tüm hastalara birinci rekürrenslerinden sonra 2. kez BCG programı uygulanmasına rağmen, tedavi altındayken 5 hasta da tekrar rekürrens görüldü. Bu hastaların stage ve grade'lerinde ilerleme olduğundan ve immunoterapiye dirençli olduğundan radikal sistektomi planlandı. Ancak bir hastada lokal ilerlemiş hastalığı olduğundan sistektomi yapılamadı. Hastaların 5'inde BCG tedavisi altında iken progresyona uğradı (%7.2).

Rekürrenslerin zamanı ise, TUR'dan sonraki ilk 6 ayda 11 hastada (%73), 6-12 ay arasında 3 hastada (%20), 12 aydan sonra 1 hastada görüldü (%6.6).

Tedavi alanlarda en sık yan etki, sistit bulgularıydı ve 50 hastada mevcut idi (%72.46). Buna sıklıkla hematüri zaman zamanda piyüri eşlik ediyordu. Sistit hali sıklıkla intravezikal BCG uygulandıktan sonraki 1.günde şiddetliydi. Semptomlar medikal tedaviyle düzelinceye kadar BCG verilmedi. Ateş 10 hastada vardı ve 38.5 derecesi geçmiyordu ama antipretiklere cevap veriyordu (%14.49). Grip benzeri semptomlar 8 hastada vardı ve uygun analjezik ve antipretiklerle tedavi edildi (%11.5). Karaciğer toksitesisi 1 hastada vardı (%1.4) ve sistemik tüberküloz tedavisi yapıldı.

BCG sepsisi görülmedi. Karaciğer toksitesisi gelişen bir hasta tedaviyi bıraktı (%1.4)(Tablo-5).

Sistoskopi takiplerimizde en çok görülen makroskopik görüntü sistit haliydi. Şüpheli lezyonlardan alınan biopsilerde ise rastlanılan mikroskopik bulgu granümatöz sistit ve kronik enfeksiyondu.

TARTIŞMA

Yüzeyel mesane tümörlerinin seyrinde iki önemli sorun vardır. Bunlar rekürrens ve progresyondur. Yalnızca TUR ile tedavi edilmiş, yüzeyel mesane tümürlü hastalarda rekürrens %75, progresyon %10-15'e kadar ulaşmaktadır (10,11). Yine tümörün rezeksiyonunu takiben ilk 5 yıl içindeki rekürrensi %53'den %90'lara kadar değişmektedir (12). Hastalığın bu önceden kestirilemeyen yüksek rekürrens ve progresyon oranları çeşitli intrakaviter tedavilerin doğmasına yol açmıştır. İntrakaviter tedavinin amacı; geride kalan tümörü yok etmeye yönelik olarak terapötik yada rekürrensi önlemeye yönelik profilaksidir.

Günümüzde bu amaçla en çok kullanılan ajanlar; Thiotepa, Mitomisin-C, Doksorubisin, BCG ve İnterferondur. Bunlar TUR'u takiben intrakaviter olarak kullanılmaktadır. Yine bunların yalnızca TUR uygulamasıyla karşılaştırıldığında, rekürrens sıklıklarının azaltılması ve tümörün yok edilmesindeki etkinlikleri gösterilmiştir. Bunlar-

dan da en etkili BCG'dir (4,7,13,14). Herr ve arkadaşları rekürrens ve progresyon açısından, TUR'un intrakaviter BCG ile kombinasyonunun, yalnızca TUR'a üstünlüğünü kanıtlamışlardır (15,16,17,18). TUR sonrası herhangi bir intrakaviter tedavi verilmeyen olgularda 6-12 ay içinde %40-70 arasında rekürrens görülmektedir(19). TUR+intravezikal BCG uygulanan çalışmalarda Schellhammer ve arkadaşları (20) %29 oranında, Brosman ve arkadaşları (21) %19 oranında, Herr ve arkadaşları (22) %20 oranında rekürrens bildirmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada ise rekürrens %21.73 oranındadır. İntravezikal BCG tedavisinde; uygulanan tedavi sayısı, bir tedaviyi oluşturan kür sayısı ve her kürde uygulanan BCG dozu bugüne kadar farklı şekillerde uygulanmıştır.

BCG'nin optimal dozu hala bilinmemektedir. Yine uygulama sayısı ve idame tedavisi tartışmalıdır. En sık kullanılan 6 haftalık indüksiyon rejimi herhangi bir bilimsel temele dayanmamaktadır. Doz olarak ise 27 mg, 54 mg, 81 mg, 120 mg'lık değişik uygulamalar mevcuttur. Düşük doz ve yüksek doz BCG suşları kullanılarak yapılan çalışmalar vardır. Günümüzde kabul gören görüş ise, Ta ve düşük grade'li olgularda düşük doz, T1 ve yüksek grade'li olgularda yüksek doz BCG önerilmektedir (23,24). Yetersiz veya çok yüksek dozda BCG kullanımı, antitümör cevapta azalmaya neden olabilmektedir (25,26). Bizim yaptığımız çalışmada BCG dozu, standart doz olan 81 mg olarak belirlenmiştir.

BCG dozu ile uygulama sıklığı hakkında çok sayıda literatür vardır. Düşük doz BCG suşu (54 mg) ile yapılan 18 aylık takipte %15'lik nüks oranı bildirilmiştir (27). Standart doz ve düşük doz BCG uygulamasının aynı süreyle kullanımının arasında fark olduğunu gösteren yayınlar da vardır (28). Yine düşük doz BCG'yi (54 mg) 6 haftadan 6 aya kadar kullanımı uzatıldığında, progresyon ve nüksün çok anlamlı azaldığını bildiren yayınlar bulunmaktadır (29,30). Abraham T ve arkadaşları (31) düşük doz ve 6 haftalık uygulamayla %41 nüks, Pagano ve arkadaşları (29) aynı şemayla %35 nüks bildirmişlerdir.

Tedavi sıklığıda tartışma konusudur. İmmunolojik ve inflamatuvar yanıtın oluşması için tedavi-

ye bir şekilde başlanmalıdır. Çoğu hastada bu yanıt için 6 haftalık tedavi yeterli olmasına rağmen, daha kısa veya daha uzun zamanda cevap veren olgularda olabilir. Bu inflamatuvar ve immunolojik süreç başladıktan sonra ek tedaviye gereksinim kalmayabilir (32). Altı kür sonrasında aralıklı olarak tedaviye devam edilmesinin klinik yararı kesin değildir ancak faydalı olduğuna ilişkin yayınlar vardır (26,33). Bir çalışmada kısa süreli uygulamayı tercih eden Lamm ve arkadaşları (34) 120 mg'lık haftalık dozu 6 hafta boyunca kullanmış ve 12 aylık izlemde tümörsüzlük oranını %80 olarak bildirmiştir. Aynı uygulama ile Herr ve arkadaşları 24 aylık izlemde %51, 36 aylık başka bir izlemde %65 yanıt oranı bildirmişlerdir (7,35). Memorial Sloan Kettering Cancer Center'da Badalament ve arkadaşları (26) 93 hastanın bir grubuna 6 haftalık indüksiyon tedavisi, bir grubuna ise bu tedaviye ek olarak aylık tek doz BCG'yi 2 yıl boyunca uygulamışlar. 22 aylık bir izlemde ilk rekürrens görülme zamanları açısından fark olmadığını göstermiş ve ikinci gruptaki hastaların %45'nin toksite nedeniyle tedaviyi yarım bıraktığını bildirmiştir. Dolayısıyla rekürrens açısından fark olmaması ve yan etkilerinin yüksek olması nedeniyle idame tedavisini önermemişlerdir. Başka bir çalışmada ise 6 haftalık indüksiyon tedavisinin uzun dönemde tümör rekürrensinden koruduğu ancak bu tür BCG uygulamalarının suboptimal olduğunu bildirmişlerdir (36). Tüm bunların aksine idame tedavisi, karşıt görüşler olmasına rağmen destek kazanmaya devam etmektedir. Lamm ve arkadaşları Southwest Oncology Group (SWOG) olarak yeni bir idame tedavisi hakkında çalışma yapmışlardır. 6 haftalık indüksiyon tedavisine ilaveten 3 ay süreyle 3 haftada bir, daha sonra 3 yıl boyunca 6 ayda bir olmak üzere idame yapmışlardır. Sonuçta idame tedavisi alanlarda rekürrens daha az olduğunu bildirmişlerdir (37). Başka bir çalışmada BCG'nin immunolojik etkileri yıllar içinde azalacağından, antitümör etkisinde azalacağı ve idame tedavisine ihtiyaç duyulacağını bildirmişlerdir (38). Yine Kaplan-Meier plot eğrisinde idame tedavisi alanlarda, almayanlara göre tümörsüzlük oranı belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. SWOG'un çalışmasındaki eğride buna benzemektedir(39).

Bizim uyguladığımız idame tedavisi şekli ise 6 haftalık indüksiyon tedavisine ilaveten 3 ay boyunca ayda bir, daha sonra 2 yıl boyunca 6 ayda bir BCG uygulama şeklindeydi. TUR'u takiben tümör rekürrensi için en büyük risk ilk 6 ay içerisindeydi (26). Bu riski azaltmak için 6 ay içinde ek BCG tedavisinin verilmesi gerektiği söylenmektedir (26). Günümüzde de idame tedavisinin gerekliliği üzerinde çeşitli tartışmalar olmasına rağmen çok sayılı ve merkezli çalışmalara gerek olduğu açıktır. Ancak intravezikal BCG tedavileri yavaş yavaş idame tedavisinde gerekli olduğu yönüne doğru kaymaktadır.

Intravezikal tedavinin progresyonu azalttığını göstermek zordur. 1000 hastalık intravezikal kemoterapi uygulanmış hastalarda yapılan çalışmalarda, progresyonu azaltmak yönünde kanıt bildirilememiştir (40,41). Benzer şekilde BCG ile tedavi edilmiş hastalarda bunu göstermek için bilgi sağlamak zor olmuştur. Ancak progresyonunda istatistiksel olarak önemli azalma olduğu suboptimal BCG şemaları ile bilinmektedir (42,43,44). Ama şu da bilinmelidirki BCG tedavisi altındayken, %4-15 arasında progresyon gelişme ihtimali olduğunu bildiren yayınlar vardır (33). Bizde çalışmamızda %7.2 oranında progresyon belirledik. BCG tedavisi altındayken hastaları ömür boyu izlemek şarttır. Tedaviden sonraki 2-11 yıl arasında ilk 2 yıl rekürrens göstermeyen hastalarda %35 gibi bir nüks oranı bildirilmiştir (18,19).

Bir başka tartışmalı konuda, hangi hastalara intravezikal tedavi, hangülerine radikal cerrahi planlanacağıdır. Bunun için intravezikal tedavi endikasyonlarının doğru konulup, rekürrens ve progresyon için risk faktörlerinin başta iyi tahmin edilip, hastaya zaman kaybettirmeden ek tedavilere geçilmelidir. Bu yüzden risk faktörleri çok iyi aydınlatılmalıdır.

Yüzeysel mesane tümörlerinde başlangıçta görülen tümör sayısı rekürrens ve progresyon hakkında bilgi verir. Tümör sayısı arttıkça rekürrens ve progresyon riski artmaktadır. (45). Tümör çapının büyük olması durumunda nüks ve progresyonun artacağı ve/veya artmayacağı yönünde değişik yayınlar vardır (46). Ancak genel görüş 3 cm'in üzerindeki tümörlerin daha çok nüks ve

progresyon göstereceği yönündedir (47). Tümörün evresinde önemli bir risk faktörüdür. Evre arttıkça nüks ve progresyon artar. Heney ve arkadaşları (45) 39 aylık izlemde progresyon oranlarının Ta evresinde %4, T1 evresinde %30 olarak bildirmişlerdir. Yine tümörün grade'i arttıkça nüks ve progresyon riski artmaktadır. Bu özellikle grade 3 tümörlerde önemlidir. Cutler ve arkadaşları (48) grade 1 tümörde nüksün %25, grade 2'de %25-30, grade 3'te ise %45'e kadar ulaşacağını bildirmiştir. Evre ve grade'i beraber değerlendiren bir çalışmada TaG1'de progresyon %2 iken, T1G3'de %48'lere kadar ulaşmaktadır (49,50). Bu prognostik faktörlerin tek başlarına önemlerinin yanı sıra birlikte buldukları rekürrens ve progresyon oranlarına etkilerinin daha anlamlı olması beklenmelidir. Bu 4 risk faktöründen 3'ü beraberse rekürrens ve progresyon önemli oranda artmaktadır. Çalışmamızda rekürrensin stage ve grade ile ilişkisinde araştırdık. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Hem hasta sayımızın az oluşunun hemde takip süremizin kısalığının bu sonuçta çok etkili olduğunu düşündük.

Bunların dışında tümörün izlemdeki davranışını belirleyen faktörlerden biride erken dönemde nüks gösterip göstermediğidir. Fitzpatrick ve arkadaşları, TaG1 ve TaG2 grubundaki hastalar ilk 3 ayda nüks göstermezse %80'ninin daha sonra nüks göstermeyeceğini bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada ilk 6 ayda rekürrens göstermeyen olguların daha sonra yalnızca %2'sinde rekürrens olacağını belirterek, yüzeysel mesane tümörlerinde nüks ve progresyon için ilk 6 ayın çok önemli olduğunu vurgulamıştır (51).

Intravezikal BCG'nin yüzeysel mesane tümörlerinde bu kadar geniş bir yelpazede uygulanabilmesinin yanında, uygulamasını kısıtlayacak yan etkileride vardır. Herr ve arkadaşları (42) %90 dizüri, %32 hematüri, %74 pollaküri, %42 ateş, %22 oranında gribe benzer yan etkiler bildirmişlerdir. Gerçektende %90'lara varan sistit en sık yan etkisidir. Buna sıklıkla hematüri eşlik eder. Ateş, hepatit, pnömoni diğer yan etkileridir. BCG sepsisi %0.4 oranında görülür ve en tehlikeli komplikasyondur.

Kendi çalışmamızda ise %72 oranında sistit bulgularına rastlandı. Bu özellikle tedavinin ilk 2 günü şiddetliydi ve medikal tedaviyle semptomlarda düzelme gözlendi. Yine %14 civarında ateş görüldü ve antipretiklerle kontrol altına alındı. %11.5 oranında gribal durum oluştu ve semptomatik tedaviyle 1-2 günde geriledi. Karaciğer toksitesi 1 hastada gözlendi ve sistemik tedaviye geçildi. BCG sepsisi görülmedi. Tüm bu yan etkileri azaltmak için profilaktik olarak rifampisin 600 mg/gün, uygulamadan bir gün önce, uygu-

landığı gün ve sonraki gün tek dozda oral olarak verildi. Yan etkilerin, hastaların büyük kısmında tolere edildiğini gözledik.

Sonuç olarak kanaatimize göre, intrakaviter BCG uygulaması ve uzun süreli idamesi, TUR sonrası rekürrens ve progresyon için etkin prof-laksi sağlayan, yan etkileri kabul edilebilir düzeyde olan güvenilir bir immünoterapi yöntemidir. Ancak ideal teadvi şemasının çıkarılabilmesi için geniş serili ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Silverberg E, Boring C. C, and Squires TS : Cancer statistics, 1990 CA, 40:9.
- 2- Boring C.C, Squires TS, Tong T : Cancer statistics, 1996 CA 46:7-26.
- 3- Balbay MD, Özyavuz R, Şahin A, Ergen A: Mesane nin yüzeysel değışici epitel karsinomları ve Bacillus Calmette Guerin immunoterapisi, Üroloji Bülteni. 1992, 3:195.
- 4- Herr HW, Laudone VP, Whitmore WF: An overview of intravesical therapy for superficial bladder tumors. J Urol, 1987, 138:1363.
- 5- Soloway MS: Rationale for intensive intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer. J Urol, 1980, 123:461.
- 6- Morales A, Erdinger D, Bruce A: Intracavitary Bacillus Calmette Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol, 1976, 116:180.
- 7- Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF: Experience with intravesical BCG therapy of superficial bladder tumors. Urology, 1985, 25:119.
- 8- Lamm DL, Griffith JG. Intravesical therapy: Does it effect the natural history of superficial bladder cancer? Semin Urol, 1992, 10:39.
- 9- Deresiewicz RL, Stone RM, Aster JC: Fatal disseminated mycobacterial infection following intravesical BCG. J Urol, 1990, 144:1331.
- 10- Catalona W, Messing EM: Urothelial tumors of the urinary tract, Campbell's Urology (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, ed) Seventh edition. Philadelphia, Saunders. Vol 1998, 3:2327.
- 11- Türkeri L, Baltacı S, Bedük Y: Mesane Tümörleri. Temel Üroloji 1. Baskı Ankara, 1998, 707.
- 12- Gibbons RP: Result and follow up bladder tumors following transurethral resection. Prog Clin Biol Res, 1984, 162A:359.
- 13- Hanna MG, DeJager R, Guinan P, et al: BCG vaccine for tuberculosis. Antitumor effect in experimental animals and man. Vaccine Res.1. 1991.
- 14- Martinez M, Pieneiro JA, Leon JJ et al: BCG versus Thitepa. A randomize prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. J Urol, 1990, 143:502.
- 15- Krege K, Otto T, Rubben H, Meyer R, et al: Final report on a randomized multicenter trial on adjuvant therapy in superficial bladder cancer: TUR only vs. TUR+Mitomisin vs. TUR+BCG. J Urol, 1996, 155:494A.
- 16- Herr HW: Intravesical BCG current result, natural history, and implications for urothelial cancer prevention. J Cell Biochem(supp), 1992, 161:112-119.
- 17- Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF, Sogani PC, et al: Intravesical BCG therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: Ten-year follow up of a prospective randomized trial. J Clin Oncol, 1995, 13:1404-1408.
- 18- Herr HW, Cookson MS, Sogani PC, Soloway SM, et al: Treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year follow up. J Urol, 1996, 155:494A.
- 19- Torti F, Lum B: The biology and treatment of superficial bladder cancer. J Clin Oncol, 1984, 2:505.
- 20- Schellhammer PF, Ladago LE and Fillion MB: BCG for superficial transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol, 1986, 135:261.
- 21- Brosman SA: The use of BCG in the therapy of carcinoma in situ. J Urol, 1985, 134:36.
- 22- Herr HW et al: Two courses of intravesical BCG for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol, 1987, 138:409.
- 23- Martinez-Pineori JA, Flores N, Isornas S et al, from the Cooperative Group CUETO: Comparison beetwen a standart dose(81mg) versus a thre-fold reduced dose(27mg) in superficial bladder cancer. J Urol, 1996, 155:493A.
- 24- Woo CM, Duck KY, Chang HN-hok-kyu C, Yong HC, et al: High dose versus low dose BCG therapy in superficial bladder cancer. Preliminary result of a randomized, multicenter, prospective study in Korea. J Urol, 1996, 155:493A.
- 25- Lamm DL, Reichert DF, Harris SC, Lucio RM: Immunotherapy of murine transitional cell carcinoma. J Urol, 1982; 128(suppl): 1104-8.
- 26- Badalemet RA, Herr HW, Wong GY, et al: A prospective randomized trial of maintenance versus, non-maintenance intravesical BCG therapy of superficial bladder cancer. J Clin Oncol, 1987: 5; 441.
- 27- Lamm DL, Griffliith JG: Intravesical therapy; Does it effect the natural history of superficial bladder cancer? Semin Urol, 1992, 10:39.

- 28- Hudson MA, Brown EJ et al: Modulation of fibronectin mediated BCG attachment to murine bladder mucosa by drugs influencing the coagulation pathways. *Cancer. Res* 51(14): 1991, 3726-32.
- 29- Pagona F: Effectiveness of a low dose BCG therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*, 1989, 144:334A.
- 30- Badalement et al, 1988: Smith's Urol fourteenth edition 1995.
- 31- Abraham TK, Cockett et al: BCG and IL-2 for treatment of superficial bladder cancer. *J Urol*, 1991, 146:766-770.
- 32- Brosman SA: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy technique and results. *Urol Clin North Am*, 1992, 19:557.
- 33- Lamm DL, Thor DE, Harris SL et al: BCG immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol*, 1980, 124:38.
- 34- Lamm DL: BCG immunotherapy for bladder cancer. *J Urol*, 1985, 134:40.
- 35- Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF JR et al: long term effect of intravesical BCG on flat CIS of the bladder. *J Urol*, 1986, 135:265.
- 36- Haaff E, and ass: two courses of intravesical BCG for transitional cell carcinoma. *J Urol*, 1986, 136:820.
- 37- Lamm DL, Grawford ED, Blumenstein B, Crissman JD et al: Maintenance BCG immunotherapy of superficial bladder cancer: A randomized prospective Southwest Oncology Group Study. *J Urol*, 147:274A, 1992. Abstr 242.
- 38- Lamm DL, Riggs DR, Traynellis CL, Nseyo UO: Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1995, 153:1444.
- 39- The Proceeding of the V Congress on progree and Controversies in Oncological Urology (PACIOU V), held in Rotterdam, The Netherlands, October 1998: How long should adjuvant BCG be given, 235-243.
- 40- Lamm DL: Long term result of intravesical therapy for superficial bladder cancer. In Lamm DL, ed. *The Urologic Clinics of North America*, Philadelphia. PA: WB Saunders, 1992; 19:573-80.
- 41- Pawinsky A, Sylvester R, Kurth KH, et al: EORTC/MRC metaanalysis. *J Urol*, 1996; 156: 1934-41.
- 42- Herr HW, Laudone VP, Badalement RA, et al: BCG therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol*, 1988; 6:1450.
- 43- Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF, et al: Intravesical BCG therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow up. *J Clin Oncol*, 1995;13:1404-8.
- 44- Pagano 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.
- 45- Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al: Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. *J Urol*, 1983, 130:1083.
- 46- Badalement RA, Ortolano V, Burgers JK: Recurrent or aggressive bladder cancer: Indications for adjuvant intravesical therapy. *Urol Clin North Am*, 1992, 19:485.
- 47- Esen T: T1 tümör, yeni klasifikasyon, tedavi alternatifleri, prognostik markerler. 4. Ankara ve ESU Karadeniz Üro-onkoloji Kursu p55, 1999.
- 48- Cutler SJ, Heney NM, Friedel GH: Longitudinal study of patients with bladder cancer, factors associated with disease recurrence and progression. *AUA Monographs Vol 1*.
- 49- Heney N, Frable W, Carder M, et al: Superficial bladder cancer; progression and recurrence. *J Urol*, 1983, 130:1038.
- 50- Heney N: Natural history of superficial bladder cancer, prognostic features and long term disease course. *Urol Clin North Am*, 1992, 19:429.
- 51- Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, et al: Superficial bladder tumors (Stage pTa, grades 1 and 2): The importance of recurrence following initial resection. *J Urol*, 1986, 135:920.

