# The Comparison of BCG Maintenance Treatments in High Grade Bladder Tumor Patient

# Yüksek Riskli Mesane Tümörlü Hastalarda Uygulanan İdame BCG Tedavilerinin Karşılaştırılması

Tam Doz ve Yarım Doz BCG Tedavileri Karşılaştırılması / The Comparison of Full-Dose and Half-Dose BCG Regimens

Adil Emrah Sonbahar[1], Evrim Emre Aksoy[2], Salih Budak[1], Tansu Değirmenci[3], Bülent Günlüsoy[3], Öztuğ Adsan[1]
[1]Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Sakarya, [2]Vefa Tanır Ilgın Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Konya,
[3]İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji AD, İzmir, Türkiye

*Ürolojik Cerrahi Derneği Kongresi 2012 (3-8 Ekim, Antalya)'de sözlü sunu olarak sunulmuştur.*

**Özet**

Amaç: Prospektif çalışmamızda kasa invaze olmayan mesane kanseri (KIOMK) tanısıyla transüretral rezeksiyon (TUR) uygulanmış hastalarda tam doz ve azaltılmış doz idame BCG uygulamasını yan etki nüks ve progresyon bakımından incelemeyi amaçladık. Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2006 haziran - 2009 aralık arasında TUR uygulanıp, patolojik değerlendirme sonucunda multifokal T1G2, T1G3 tümörler ve karsinoma in situ(CİS) bulunan yüksek riskli mesane tümörlü 71 hasta dahil edildi. SWOG BCG tedavi uygulama şemasına göre standart indüksiyon tedavisi alan hastalar, tam doz ve azaltılmış doz BCG tedavisini almak üzere randomize olarak 2 gruba ayrıldı. 39 kişi yarım doz 32 kişi tam doz aldı. Bulgular: Hastaların 17 (%23,94) sinde nüks izlendi.17 hastanın 8 (%25) i tam doz alan gruptan, 9 (%23,07)u yarım doz alan gruptandı.İki grup arasında nüks görülme açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi(p=1.000). Hastaların 12'sinde (%16,9) progresyon görüldü. Progrese olanların 5i tam doz grubunda(%15,625); 7si yarım doz grubundaydı(%17,948). İki grup progresyon açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi(p=1.000). En sık görülen iki yan etki dizüri ve sistit tam doz grubunda istatistiksel fark bulunarak daha fazla görüldü. Ateş yüksekliği, grip benzeri sendrom, idrar yolu enfeksiyonu, granülomatöz prostatit ve BCG sepsisi gibi yan etkiler için de iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Tartışma: Cerrahi sonrası uygulanan intravezikal BCG, orta ve özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda progresyonu ve rekürrensi önlemede en etkili tedavi şeklidir. Ancak hala ne kadar sürede ne sıklıkta tedavi verileceği tartışmalıdır. Yan etkiler tedavinin devamında en önemli sorun gibi görülse de yapılacak çalışmalar optimum tedavi ve dozu bulmaya yardımcı olabilir

**Anahtar Kelimeler**

Mesane Tümörü; BCG; İdame Tedavisi

**Abstract**

Aim: We aimed to compare recurrense, progression and side effects with maintenance full and half dose BCG treatment in high grade bladder tumor patients in this study. Material and Method: We include the patients who had undergone transurethral resection of bladder tumor(TUR-BT) between 2006 June – 2009 December and histopathological examination 71 of them revealed high risk; carsinoma in situ (CIS) T1G3 and multifocal T1G2.After applying the standart SWOG BCG induction regimen they are divided into two randomised group.We planned to give fully maintenance BCG dose for 32 of 71 people while 39 took half dose during therapy. Results: The amount of 17 patients have recurrent disease, eight of them from fully dose group and nine from half dose group.There's no significant difference (p=1.000) between two groups. Progression has occured in 12 patients of whom seven from half dose and five from fully dose group. No statistical significance found (p=1.000). The most common side effects dysuria and cystitis were more associated with fully dose group with statistically significant evidence while the other side effects had no meaningful difference. Discussion: Intravesical BCG treatment is considered to be very effective treatment to prevent recurrense and progression intermediate and especially in high grade bladder tumors. But it is still controversial how long and how frequent intravesical instillations have to be given. Although the side effects have been seen to be the most common causes of stopping treatment, the new studies may help to find optimum dose and treatment for bladder cancer.

**Keywords**

Urinary Bladder Neoplasms; BCG-Connaught; Maintanance

DOI: 10.4328/JCAM.2086 Received: 07.10.2013 Accepted: 21.10.2013 Printed: 01.07.2015 J Clin Anal Med 2015;6(4): 441-445
Corresponding Author: Adil Emrah Sonbahar, Sakarya Universitesi Egitim ve Arastirma Hastanesi Uroloji ABD, İstanbul, Türkiye.
GSM: +905357993299 E-Mail: mrsonbahar@hotmail.com

## Giriş

Mesane tümörleri insanlarda en sık görülen tümörlerdendir. ABD'de ürolojik kanserler arasında görülme oranı prostat kanserinden sonra ikinci sıradadır [1]. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre prostat kanserinden daha sık görülmekte ve ürolojik kanserler arasında ilk sırayı almaktadır [2]. Mesane kanserlerinin %90'ından fazlası değişici epitel hücreli kanser; geriye kalanı ise yassı hücreli kanser veya adenokarsinomadır. Değişici epitelyum hücreli tümörlerin yaklaşık %80'i yüzeyel tümörlerdir. Bunların %70 ila 80'i rekürrens göstermekle birlikte yüzeyel kalır, ancak %20-30'u invaziv hale gelir[1].

Mesane tümörleri, yaşamı tehdit etmeyen düşük grade'li yüzeyel papiller lezyonlardan; yüksek grade'li, tanı koyulduğu anda metastaz yapmış olan invaziv tümörlere kadar heterojen bir yelpaze içinde bulunabilir. Geleneksel olarak mesane tümörleri, muskuler tabakanın invazyonuna göre Kasa invaze olmayan mesane kanseri (KIOMK) veya invaziv olarak sınıflandırılırlar[3]. KIOMK spektrumunda karsinoma insitu (pTis), mukozaya sınırlı papiller tümör (pTa) ve lamina propriaya infiltre tümör bulunmaktadır (pT1)[4]. Ayrıca hastalık düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır [5-7]. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisi intravezikal olarak ilk kez Morales ve arkadaşları tarafından 1976'da yüzeyel mesane kanserinin tedavisinde kullanılmıştır[5]. Aradan geçen yaklaşık 40 yıl sonunda günümüzde BCG, karsinoma insitu (CIS) ve endoskopik rezeksiyon sonrası rezidüel tümörlerin tedavisinde (teröpotik kullanım) ve komplet endoskopik rezeksiyon sonrası tümör rekürrenslerini ve/veya progresyonunu önlemek için (profilaktik kullanım) yaygın bir şekilde kullanılmaktadır[1,2,5]. BCG tedavisi orta ve yüksek riskli tümörlerde kullanılır[1,2,5]. BCG idame tedavisinin nüks ve progresyon riskini azalttığı gösterilmiştir[8-11].

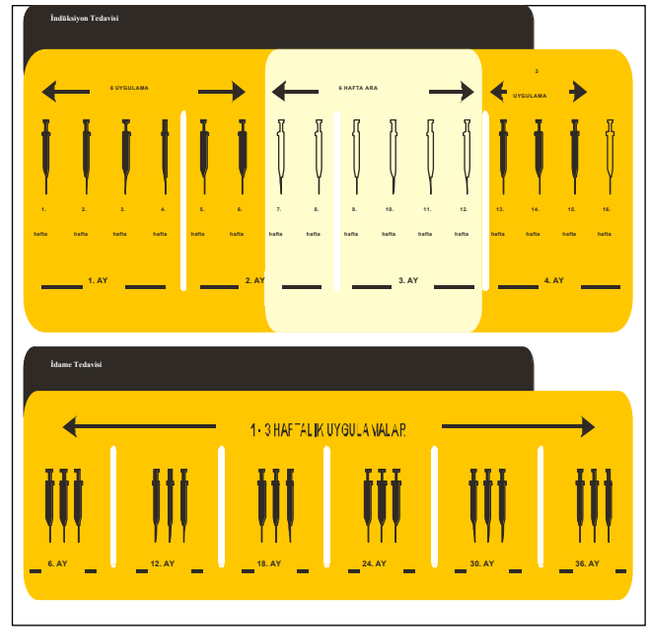
Biz bu çalışmada yüzeyel mesane tümör tanısıyla transüretral rezeksiyon (TUR) uygulanmış toplam 71 hastada tam doz ve azaltılmış doz idame BCG uygulamasının karşılaştırılmasını ve bu uygulamaları yan etki nüks ve progresyon bakımından incelemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu klinik çalışma; İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Yerel Etik Kurulu izni alındıktan sonra, "Helsinki Deklerasyonu" Prensipleri'ne uygun olarak ve çalışmaya katılmış insanlardan "Bilgilendirilmiş olur"ları alınarak yapıldı.

Çalişmamıza kliniğimizde 2006 haziran - 2009 aralık ayları arasında TUR uygulanıp, patolojik değerlendirme sonucunda multifokal T1G2 tümörler, T1G3 tümörler ve CİS bulunan yüksek riskli mesane tümörü olan 71 hasta dahil edildi. TUR öncesi tüm hastaların operasyon hazırlığı ve kontrolleri yapıldı. Yüksek riskli mesane tümörü olan bu hastalar, üst üriner sistem incelenmesi için görüntüleme yöntemleri (USG,İVP,BT) ile değerlendirildi. Spinal veya genel anestezi altında opere olan hastaların, tümörleri tam olarak rezeke edildi ve tümör tabanından kas dokusu örneklemeleri yapıldı. Ameliyat sonrası tümör evrelemesi için "Tumour, Node, Metastasis Classification" 2002 (TNM) sınıflandırılması kullanılırken, derecelendirme için ise World Health Organization 2004 (2004 WHO) sınıflaması ve "World Health Organization ve International Society of Urological Pathology" 1998 (1998 WHO-ISUP) kullanıldı. TUR sonucunda patolojileri Ta, T1G1 olan düşük ve orta riskli hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastalarımıza Şekil 1'de görülen SWOG BCG tedavi şeması uy-




Şekil 1. The Soutwest Oncology Group(SWOG) BCG tedavi şeması

gulandı. Tedavi şeması 6 haftalık haftada 1 uygulama, + 6 hafta ara, + 3 haftalık uygulamalardan oluşan "indüksiyon şeması" ile, 6. aydan itibaren başlamak üzere devam edilen ve her 6 ayda bir 3 haftalık instillasyonlar şeklinde uygulanan (6., 12., 18., 24., 30. ve 36. aylarda 3 haftalık instillasyon) idame tedavisi şeklindedir[12]. Çalışmamızda standart indüksiyon tedavisini alan, yüksek riskli 71 hasta tam doz ve azaltılmış doz idame BCG tedavisini almak üzere randomize olarak 2 gruba ayrıldı. 39 kişi yarım doz 32 kişi tam doz aldı. Ayrıca bu 2 grubun yan etki nüks ve progresyon açısından değerlendirilmesi düşünüldü.

Tüm hastalara BCG uygulaması TUR'dan en az 2 hafta sonra başlanması planlandı. 2 hafta sonra alınan idrar kültür antibiyogram ve patolojileri değerlendirilen hastalara kültürde üreme olmadığında; aydınlatılmış onam formu ile BCG uygulaması anlatılıp, onayları alındıktan sonra tedavi başlandı. Yan etki nüks ve progresyon açısından hastalar bilgilendirildi. Her hastaya Connaught suşu BCG 81 mg uygulandı. BCG tedavisi 50ml salin ile sulandırılan ilacın intrakaviter olarak steril şekilde uygulanması sağlandı. Standart indüksiyon tedavisini hastaların hepsi aldı. Uygulama sırasında foley sonda dikkatli olunarak üretrayı travmatize etmeden, steril şekilde mesaneye konuldu.

İndüksiyon tedavisini aldıktan sonra azaltılmış doz alan gruba ilacın yarısı 50ml salin ile karıştırılarak idame uygulandı. Hastalara BCG verildikten sonraki 2 saat boyunca yarımşar saat aralıklarla sırt üstü, yüz üstü, sağ ve sol tarafına yatması söylenerek mesanenin tüm boşluklarına ilacın temas etmesi sağlandı. İki saat sonra mesane boşaltıldı. Uygulamadan önce rutin idrar, gereğinde idrar kültürü, biyokimya, kan tahlilleri yapılıp özellikle üriner enfeksiyon, hepatit, sistemik hastalık açısından değerlendirmeleri yapıldı. Uygulama sonrasında hastalar yeniden değerlendirildi.

İlk iki yıl boyunca, üç ay aralıklarla sistoskopi ve sitoloji değerlendirmesi ve şüpheli durumlarda biopsi yapıldı. Yılda iki kez üst üriner sistem incelemesi yapıldı. İkinci yıl tamamlandıktan sonra altı ayda bir sistoskopi ve sitoloji kontrolleri uygulandı[5].

Takip sırasında nüks görüldüğünde yeni evreleme yapıldı. Progresyon izlenmişse tedavi bırakılıp, hastalara sistektomi, radyoterapi, nefroüreterektomi ve kemoterapi protokolleri hasta durum ve hastalık evresine göre tedavi uygulandı. Yine ikiden fazla nüks görülen olgularda tedavi sonlandırıldı. Ayrıca, yan etkilere bağlı olarak 16 hastada (1 granülamatöz Prostatit, 1 BCG sepsisi, 6 adet dizüri, 5 persistan hematüri 3 idrar kültür antibiyogramda tekrarlayan üreme olan dirençli İYE hastasında) tedavi sonlandırıldı.

Tedavi sırasında hastalığa bağlı 7 ölüm, hastalık dışı sebeplerle 3 ölüm görüldü.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 11. 0 programı kullanılarak hesaplandı. Çalışmada ki-kare istatistiksel analiz nitel verileri karşılaştırmak için kullanıldı. p <0.05 değerleri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgular**

Çalışmada 19'u kadın, 52'si erkek olmak üzere toplam 71 olgu vardı. Hastaların yaş ortalamaları (±SS) 59.8 (±8.4) idi. Olguların evrelerine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların evre ve derecesine göre dağılımı.

| | T1G2 | T1G3 | CİS |
|---|---|---|---|
| n | 14 | 40 | 17 |
| % | 19.7 | 56.3 | 23.9 |

71 olgudan 24'ü primer (%33.8), 47'si ise nüks tümör (%66.2) hastasıydı. Hastalar SWOG şemasına göre standart indüksiyon tedavisini takiben randomize şekilde tam doz(TD) alan ve yarım doz(YD) alan grup olarak ikiye ayrıldı.

39 hasta (%54.9) yarım doz ile, 32 hasta (%45.1) da tam doz BCG ile tedaviye başlandı. Bu iki grubun birbiriyle nüks, progresyon ve yan etki açısından karşılaştırması yapıldı (Tablo 2).

Tablo 2. İki gruptaki hastaların evrelerine göre dağılımı

| | T1G2 | T1G3 | CİS |
|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) |
| TD (n=32) | 7 (21.9) | 18 (56.3) | 7 (21.9) |
| YD (n=39) | 7 (17.9) | 22 (56.4) | 10 (25.6) |

Nüks:

Yetmiş bir hastanın 17'sinde (%23.9) nüks izlendi. Bu hastaların 8'i (%25.0) TD grubunda, 9'u (%23.1) YD grubundaydı. İki grup arasında nüks görülme açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p=1.000).

Hastalarda nüks görülme süresi 6-24 ay arası değişmekteydi. Gruplar arası fark bulunmamakla birlikte: nüksler, ilk yılda daha sık olarak görüldü. (Tablo 3).

Tablo 3. İki gruptaki hastalarda nüks görülme süreleri.

| Süre (ay) | TD (n=8) | YD (n=9) |
|---|---|---|
| 0-6 | 4 | 2 |
| 6-12 | 2 | 3 |
| 12-18 | 1 | 2 |
| 18-24 | 1 | 2 |

Progresyon: Yetmiş bir hastanın 12'sinde (%16.9) progresyon görüldü. TD grubundaki hastaların 5'inde (%15.6) ve YD grubundaki hastaların 7'sinde (%18.0) progresyon saptandı. İki grup arasında progresyon sıklığı açısından anlamlı fark yoktu (p=1.000).

Bu 12 hastanın 7'sine (%58.3) radikal sistektomi uygulandı. Üç hastaya (%25.0) RT uygulandı. Bir hasta (%8.3) lokal ileri evre izlenmesine bağlı Gemzar-Cisplatin KT tedavisi aldı. Bir hasta (%8.3) ya üst üriner sistemde tümörün gözlenmesi üzerine radikal nefroüreterektomi uygulandı. Tümör evresi serozayı aşmış tümör gelen bu hasta da KT protokolu almaya başladı (Tablo 4).

Tablo 4. Progrese olan hastalarda iki grupta uygulanan tedaviler.

| | TD (n=5) | YD (n=7) |
|---|---|---|
| Radikal sistektomi | 3 | 4 |
| Radyoterapi(RT) | 1 | 2 |
| Nefroüreterektomi | (-) | 1 |
| Kemoterapi(KT) | 1 | 1(*) |

*Nefroüreterektomi uygulanan hasta daha sonra KT protokolu aldı.

Takiplerinde bu 12 kişiden 7'si (%58.3) hastalığa bağlı exitus oldu. Yedi kişiden dördüne sistektomi yapıldı, ikisine RT uygulandı ve birine ileri evre hastalık tanısı kondu.

Progresyon için geçen süre 3-30 ay arasında değişmektedir. Progresyon daha sıklıkla ilk yıldan sonra görülmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. İki gruptaki nüks ve progresyon sıklıkları.

| | TD (n=32) | YD (n=39) | p | |
|---|---|---|---|---|
| Nüks | Var | 8 (25.0) | 9 (23.1) | 1.000 |
| | Yok | 24 (75.0) | 30 (76.9) | |
| Progresyon | Var | 5 (15.6) | 7 (17.9) | 1.000 |
| | Yok | 27 (84.4) | 32 (82.1) | |

Sonuçlar n (%) biçiminde verilmiştir. Yates Ki-kare Testi

Tablo 6. İki gruptaki istenmeyen olay sıklıkları.

| Yan etkiler | TD (n=32) | YD (n=39) | p | |
|---|---|---|---|---|
| Dizüri | Var | 29 (90.6) | 22 (56.4) | 0.003* |
| | Yok | 3 (9.4) | 17 (43.6) | |
| Sistit | Var | 26 (81.3) | 22 (56.4) | 0.049* |
| | Yok | 6 (18.7) | 17 (43.6) | |
| Hematüri | Var | 14 (43.8) | 18 (46.2) | 1.000* |
| | Yok | 18 (56.2) | 21 (53.8) | |
| Ateş | Var | 13 (40.6) | 8 (20.5) | 0.113* |
| | Yok | 19 (59.4) | 31 (79.5) | |
| İYE | Var | 2 (6.3) | 8 (20.5) | 0.102** |
| | Yok | 30 (93.7) | 31 (79.5) | |
| Grip Benzeri Sendrom | Var | 2 (6.3) | 6 (15.4) | 0.281** |
| | Yok | 30 (93.7) | 33 (84.6) | |
| BCG Sepsis | Var | 1 (3.1) | 0 (0) | 0.451** |
| | Yok | 31 (96.9) | 39 (100) | |
| Granülomatöz Prostatit | Var | 1 (3.1) | 0 (0) | 0.451** |
| | Yok | 31 (96.9) | 39 (100) | |

Sonuçlar n (%) biçiminde gösterilmiştir.
*Yates Ki-kare Testi
**Fisher's Exact Test

Yan etki açısından yapılan değerlendirmede (tablo 6) en sık görülen yan etki dizüri 51 hastada görüldü. TD grubunda(29 hasta,

%90.6) görülen bu yan etkide iki grup arası anlamlı fark izlendi (p=0.003). En sık görülen 2. yan etki 48 hasta ile sistit olarak bulundu. Sistit tanısı abakteriyel idrar kültür ile tanımlandı. Bu yan etki de tam doz grubunda(26 hasta, %81.3) daha fazla görülüp, anlamlı fark bulundu (p=0.049).

32 hasta ile hematüri 3.sıklıkta görülen yan etkiydi. Hematüri azaltılmış doz grubunda(18 hasta,%46.2) daha fazla görüldü, ancak anlamlı fark bulunamadı (p=1.000). Hematüri TİT ve sistoskopi ile takip edildi. Ateş 21 hastada ve tam doz grubunda(13 hasta,%40.6) daha fazla görüldü. Bununla beraber iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (p=0,113).

İdrar kültüründe üreme sonucu antibiyotik tedavisi uygulanan idrar yolu enfeksiyonu yarım doz grubunda(8 hasta,%20.5) daha fazla görüldü. Bu yan etkide iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,102).

Grip benzeri sendrom yarım doz grubunda(6 hasta,%15.4) daha sık izlendi. Fakat bu durumu destekleyen istatiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,281).

TD grubunda bir hastada görülen BCG sepsisi (%3.1) bulguları yine aynı grupta bir hastada görülen granülomatöz prostatit(%3.1) oldukça ciddi seyretti. Hastalar bu yüzden tedaviye devam edemediler ve hastanemizin intaniye servisine interne edilip takip ve tedavi edildiler. Sistemik seyreden hastalık bildirimi yapıldı. Yine dizüriye bağlı 6 kişi, persistan hematüriye bağlı 5 kişi, dirençli idrar yolu enfeksiyonuna bağlı 3 kişi tedaviye devam edemedi.

**Tartışma**

Yüzeyel mesane tümörlerinin seyrinde iki önemli sorun vardır. Bunlar rekürrens ve progresyondur. Yanlızca TUR ile tedavi edilmiş, yüzeyel mesane tümörlü hastalarda rekürrens %75, progresyon%20-30'a kadar ulaşmaktadır[1-2]. Yine tümörün rezeksiyonunu takiben ilk 5 yıl içindeki rekürrensi %53'den %90'lara kadar değişmektedir. 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 terapotik ya da 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 yanlızca TUR uygulamasıyla karşılaştırıldığında, rekürrens sıklıklarının azaltılması ve tümörün yok edilmesindeki etkinlikleri gösterilmiştir. Bunlardan da en etkilisi BCG'dir[13]. Herr ve ark [14] rekürrens ve progresyon açısından, TUR'un intrakaviter BCG ile kombinasyonunun, yalnızca TUR'a üstünlüğünü kanıtlamışlardır.

BCG' nin pek çok suşu tarif edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, bu suşların etkinlik ve yan etki bakımından birbirlerinden farklı olmadıkları gösterilmiştir[15]. 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 bulunmaktadır.

BCG nin hangi sıklıkta verilmesi gerektiği konusunda tartışmalar hala sürmektedir. Biz çalışmamızda Connaught suşu BCG (81mg) kullandık. Optimal yanıtı tespit etmek için yapılan sitokin çalışmalarında 1, 5 ve 6. haftalarda BCG verilmesinin Th1 ve Th2 yanıtı üzerine, 6 hafta verilmesine göre daha etkili olduğunu göstermiştir. Ancak uzun dönem sonuçlar göstermiştir ki, immün koruyuculuk yaşam boyu sürmemektedir. Başka bir çalışmada BCG'nin immunolojik etkileri yıllar içinde azalacağından, antitümör etkisinin de azalacağı ve idame tedavisine ihtiyaç duyulacağını bildirmişlerdir[16]. Yine Kaplan-Meier plot eğrisinde idame tedavisi alanlarda, almayanlara göre tümörsüzlük oranı belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Bu da uzun süreli BCG prokollerini gündeme getirmiştir[12]. Tüm bu sonuçlar incelendiğinde orta ve yüksek mesane kanserlerinde progresyon oranlarını azaltan tek tedavi yöntemi olarak karşımıza 3 yıla kadar süren BCG idame tedavisi çıkmaktadır[5]. Bu doğrultuda biz çalışmamızda SWOG protokolune göre standart indüksiyon tedavisi alan yüksek riskli mesane tümörlü 71 hastanın idame tedavisini tam doz ve azaltılmış doz olarak ayırdığımız iki gruba 36 ay uyguladık. Günümüzde de idame tedavisinin gerekliliği üzerinde çeşitli tartışmalar olmasına rağmen çok sayılı ve merkezli çalışmalara gerek olduğu açıktır.

Peyromaure ve ark [17] T1G3 olan hastalarda BCG tedavisinin rekurrens ve progresyon açısından incelemiştir. BCG alan hastalarda rekürrens ve progresyon sırasıyla %46 ve %19 olarak bulundu. Gecikmiş sistektomi oranı %8 idi. Ortalama 53 aylık takibin sonunda %91 sağ kalım bulundu. Çalışma bize idame tedavinin yüksek mesane koruyuculuğu ile kullanılabilir, efektif bir tedavi olduğunu önerdi.

Üzerinde tartışmalar olan 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[18]. Standart doz ve düşük doz BCG uygulamasının aynı süreyle kullanımının arasında fark olduğunu gösteren yayınlar da vardır. Yine düşük doz BCG'yi 6 haftadan 6 aya kadar kullanımı uzatıldığında, progresyon ve nüksün çok anlamlı azaldığını bildiren yayınlar bulunmaktadır. Pagano ve ark.[19] düşük doz ve 6 haftalık uygulamayla %35 nüks bildirmişlerdir.

Çalışmamızda düşük doz ve yüksek doz BCG verilen hastaların nüks ve progresyon oranında anlamlı değişiklik olmadı. Benzer durum Pagano ve ark.[20] yaptığı çalışmada da progresyon oranının, farklı dozlarda birbirinden anlamlı farkı olmadığı ortaya konulmuştu.

BCG'ye bağlı yan etkiler, BCG'ye özgü olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrılır. BCG'ye özgü olmayanlar hatalı kateterizasyonla ilgilidir. Çalışmamızda bu duruma maksimum özen gösterilerek travmatizasyon ve doğabilecek yan etkiler önlenmeye çalışıldı. BCG'ye bağlı en sık görülen yan etkiler; abakteriyel sistit ve dizüri (%80), hematüri (%40) ve subfebril ateştir (%30). Biz çalışmamızı düzenlerken dizüri ve sistiti birbirinden ayrı olarak değerlendirdik. Yapılan değerlendirmede en sık görülen yan etki dizüri toplam 51 hastada görüldü. Bu durumu takip eden en sık görülen 2. yan etki sistit olarak bulundu. Hastalardaki sistit bulguları, genel olarak işlemden 2-4 saat sonra başlayan ve 24-48 saat içinde kendini sınırlamasıyla izlendi. Doz uygulamaları arttıkça şikayetler arttı, bu durum literatür ile uyumlu olarak görüldü[21]. Semptomlar şiddetlenirse tedaviyi kesmek, dozu azaltmak veya tedavi arası süreyi uzatmak düşünülebilir. Asetaminofen, NSAİİ ve spazmolitikler kullanılabilir. Bu ilaçlar semptomları azaltır. Biz de çalışmamızda gerektiğinde bu ilaçları kullandık. Şikayeti devam eden olgularda idrar kültürü sonraki dönemde eklenen bakteriyel sistit'i araştırmak için kullanıldı. Tedavi süre-

since 10 hastada %14,08 oranında kültürde üreme olan enfeksiyon gelişmiştir. Hastalar kültür antibiyogram sonuçlarına göre tedavi edilmiştir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta; kinolon grubu, azitromisin ve doksisiklin BCG'nin antitümör etkisini azaltacağından kullanılmamıştır[22].

Hematüri 3 sıklıkta görülen yan etkiydi. Hematüri görülen hastalarda tedavi kesildi bu hastalar TİT ve sistoskopi ile takip edildiler. Hematüri persistansında tedavi sonlandırıldı. Ateş toplam 21 hastada ve tam doz grubunda daha fazla görüldü. Bununla beraber iki grup arasında anlamlı fark görülmedi.

Grip benzeri sendrom yarım doz grubunda daha sık izlendi.

SWOG çalışmasında iyi tam yanıt oranlarına rağmen, hastaların sadece %16'sı çalışmayı tamamlayabilmişler. Halbuki bir başka çalışmada, düşünülenin aksine idame BCG tedavisinin BCG'ye bağlı toksisiteyi arttırmadığını göstermiştir[8].

Granülomatöz prostatit, hastaların %20-30'unda görülür ve sadece %1 hastada semptomatiktir[23]. Çalışmamızda tam doz grupta bir hastada görülen prostatit oldukça ciddi seyretti, BCG tedavisi kesildi, üç ay süreyle izoniazid ve rifampisin tedavisi başlandı. Hastanemiz intaniye servisine interne edildi.

Tam doz grupta yine bir hastada görülen BCG sepsisi bulguları; hastanın ateş (39,5°C üzerinde seyretmesi), eşlik eden pnömoni olması karaciğer enzimlerinin yüksekliği ve sepsis bulgularıyla hayati tehlike arzetti. Hastanede yatış gerekti. Hastanemizin intaniye servisinde yatan hastanın takip ve tedavileri yapıldı, İzoniazid, rifampisin ve etambutol kombinasyon tedavisi 4 ay süreyle uygulandı, anti BCG etkisinden dolayı kinolonlar da tedaviye eklendi.

### *Sonuç*

Cerrahi sonrası uygulanan intravezikal BCG, orta ve özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda en etkili tedavi şeklidir. Etki tarzı tam olarak belli olmayan bu tedavi şeklinin doz ve idame şeması üzerine oturmuş bir bakış açısı yoktur. Etkinliği korurken veya arttırırken toksisiteyi azaltacak tedavi şemasının azaltılması veya yavaşlatılması üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca doğru zamanlamayla radikal tedavi seçeneklerine geçmenin de hasta prognozunu olumlu bir şekilde etkileyeceği açıktır. Sonuç olarak uygun zamanda doğru rejimlerle tedavi edici dozlarda etkin protokollerin uygulanması ve gereğinde bu tedavi modalitelerinde bilimsel destekli manipulasyonların kullanılabilmesi için daha fazla çalışma, araştırma ve karşılaştırma yapılması gerekmektedir.

### *Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı*

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

**Kaynaklar**

1. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Craig AP. Urothelial tumors of the bladder, campbell-walsh urology 9th edition, Philadelphia; Elsevier Saunders; 2007.p.2407-78.
2. Özen H, Türkeri L (edt). Kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinde klinik prognostik faktörler, risk grupları ve intrakaviter tedavi. Üroonkoloji Kitabı Ankara; Üroonkoloji Derneği; 2007.p.225-39.
3. Doğan B, Canda AE. Derleme: Kasa İnvaziv Mesane Tümöründe Organ Koruyucu Tedaviler. Turkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2012;5(2):86-90.
4. Akyüz M, Çaşkurlu T, Karaman Mİ, Sakız D, Dalkılıç A, Ergenekon E. Evre pt1 mesane kanserlerinde invazyon derinliğinin prognostik değeri. Türk Üroloji Dergisi 2002;28(1):16-9.
5. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J: Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive) Bladder Cancer. EAU Guidelines 2009.p.4-10.
6. Zieger K, Wolf H, Olsen PR, Højgaard K. Long-term survival of patients with 72 bladder tumors: The significance of risk factors. Br J Urol 1998;82(5):667-72.
7. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodríguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol 2000;163(1):73-8.
8. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2002;168(5):1964-70.
9. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional-cell carcinoma of the bladder. N Eng J Medicine 1991;325(17):1205-9.
10. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodríguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol 2000;163(1):73-8.
11. Han RF, Pan JG. Can intravesical Bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. Urology 2006;67(6):1216-23.
12. Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein B, Crismann JD, Montie JE, Gottesman JE et al. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and Tis transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized prospective Southwest Oncology Group study. J Urol 2000;163(4):1124-9.
13. Martínez-Piñeiro JA, Jiménez León J, Martínez-Piñeiro L Jr, Fiter L, Mosteiro JA, Navarro J et al. A randomize prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. J Urol 1990;143(3):502-6.
14. Herr HW, Laudone VP, Badalament RA, Oettgen HF, Sogani PC, Freedman BD et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. J Clin Oncol 1988;6(9):1450-5.
15. Witjes JA, van der Meijden APM, Witjes WPJ, Doesburg W, Schaafsma HE, Debruyiie FMJ and the members of the Dutch South-East Co-operative Urological Group: A randomised prospective study conıparing intravesical instillations of Mitomycin-C, BCG-Tice, and BCG-RIVM in a pTa-pT1 (tumors and primary carcinoma in situ of the urinary bladder intravesical instillations in superficial bladder cancer.) Eur J Cancer 1993;29(12):1672-6
16. 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(5):1444-50.
17. Peyromaure M, Zerbib M. T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival. BJU Int 2004;93(1):60-3.
18. Hudson MA, Brown EJ, Ritchey JK, Ratliff TL. Modulation of fibronectin mediated BCG attacment to murine bladder mucosa by drugs influencing the coagulation pathways. Cancer Res 1991;51(14):3726-32.
19. Pagano F, Bassi P, Milani C, Meneghini A, Maruzzi D, Garbeglio A. A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? J Urol 1991;146(1):32-5.
20. Pagano F, Bassi P, Piazza N, Abatangelo G, Drago Ferrante GL, Milan C. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. Eur Urol 1995;27(Suppl 1):19-22.
21. Berry DL, Blumenstein BA, Magyary DL, Lamm DL, Crawford ED. Local toxicity patterns associated with intravesical bacillus calmette–guerin: A Southwest Oncology Group Study. Int J Urol 1996;3(2):98-100.
22. Durek C, Rusch-Gerdes S, Jocham D, Böhle A. İnterference of modern antibacterials with bacilllus Calmette-Guerin viability. J Urol 1999;162(6):1959-62.
23. Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B,Chapin ED. BCG intravesical installations: recommendations for side-effects management. Eur Urol 2000;37(suppl 1):33-6.

*How to cite this article:*
Sonbahar AE, Aksoy EE, Budak S, Değirmenci T, Günlüsoy B, Adsan Ö. The Comparison of BCG Maintenance Treatments in High Grade Bladder Tumor Patient. J Clin Anal Med 2015;6(4): 405-9.