

## Yüzeyel Mesane Tümörlerinin Tedavisinde İntravezikal BCG Uygulamasının Sonuçları

Zülküf ÇALIŞKAN\*, Ali SÖKMEN\*, Yakup KORDAN\*, Hakan VURUŞKAN\*,  
Ali ÇİFT\*, İsmet YAVAŞÇAOĞLU\*, Bülent OKTAY\*, Gökhan OCAKOĞLU\*\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Bursa.

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Bu çalışmada, orta ve yüksek nüks riski taşıyan yüzeyel mesane tümörlü olgulara uygulanan intravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. 1992-2003 tarihleri arasında değişici epitel hücreli yüzeyel mesane tümörlü olgulara transüretal rezeksiyon-mesane tümörü (TUR-MT) uygulandı. TUR-MT'den 3 hafta sonra 55 olgunun 28 tanesine 6 hafta süreyle haftada 1 kez intravezikal 81 mg Pasteur BCG verilirken, 27'sine 6 haftalık tedaviyi takiben ayda 1 kez olmak üzere toplam 6 aylık tedavi uygulandı. Nüks saptanan olgulara TUR-MT yapıp tümörün grade'i, evresi, progresyonu ve nüks süresi kaydedildi. Ortalama  $36.42 \pm 3.16$  ay (12-126 ay) süreyle takip edilen 55 hastadan 15'inde (% 27) nüks gözlenmiştir. Nüks gözlenen 15 hastadan 2'sinde (% 13) histopatolojik olarak tümörün grade ve evresinde artış izlenmiştir. Orta ve yüksek nüks riski taşıyan yüzeyel mesane tümörlerinde, TUR-MT sonrası intravezikal BCG immünoterapisi tümör nüks ve progresyonunu önlemede oldukça etkili bir tedavi seçeneğidir.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane tümörleri. İntravezikal BCG uygulaması. Nüks. Hastalık progresyonu.

### The Results Of Intravesical Bcg Therapy in The Management of Superficial Bladder Tumors

#### ABSTRACT

In this study, we aimed to evaluate the efficacy of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy administered intravesically in patients with superficial bladder tumors carrying moderate to high risk of recurrence. Fifty five patients undergoing transurethral resection of bladder tumors (TUR-BT) for the treatment of superficial transitional cell bladder tumor between 1992 and 2003 were included in the study. Three weeks after the resection, the patients received 81 mg of Pasteur BCG intravesically once a week for 6 weeks. In 27 of the patients, this therapy was continued as once a month for 6 months following the 6 weeks treatment period. TUR-BT was performed in patients who were determined to have recurrence of the tumor and, grade, stage and progression of the tumor and the time period of the recurrences were recorded. Recurrences were observed in 15 (27%) of 55 patients who have been followed up for  $36.42 \pm 3.16$  months in average (12-126 months). In 2 (13%) of 15 patients having recurrences, there was an increase in the grade as well as stage of the tumor histopathologically. Intravesical BCG immunotherapy applied after TUR-BT is an effective therapeutic option to prevent recurrence and progression of the superficial bladder tumors carrying moderate and high risk of recurrence.

**Key Words:** Bladder neoplasms. Intravesical BCG administration. Recurrence. Disease progression.

Değişici hücreli yüzeyel mesane tümörlü olguların tedavisindeki en önemli problem, transüretal rezeksiyon-mesane tümörü (TUR-MT) yapılmasını takiben oluşan tümör nüksüdür<sup>1</sup>. Değişici hücreli yüzeyel mesane tümörlü olgularda TUR-MT yapılmasını takiben % 50-70 nüks gelişmektedir<sup>2,3</sup>. Yüzeyel mesane kanseri alanındaki çalışmalar sonucunda prognostik faktörler belirlenmiştir. Buna göre

orta derecede nüks riski taşıyan tümörler evre Ta-T1, Grade I-II, multiodaklı ve 3 cm'den daha büyük çaplı tümörler iken yüksek nüks riski taşıyan tümörler evre T1, Grade III, multiodaklı, sık nükseden ve karsinoma insitunun eşlik ettiği tümörlerdir<sup>4,5</sup>. Evre Ta tümörlerde % 10, evre T1 tümörlerde ise % 15 progresyon gözlenir<sup>6</sup>. Evreden bağımsız olarak grade II tümörlerde % 40, grade III tümörlerde ise % 70 progresyon gözlenir<sup>7</sup>. TUR-MT'den sonra profilaktik olarak bazı ajanların mesaneye lokal uygulanmasıyla tümör nüksünün insidansında azalma ve hastalısız dönemde uzama birçok çalışmada gösterilmiştir<sup>8</sup>. İntravezikal tedavi; tümör nüksünü ve progresyonunu önlemek, rezidüel tümör veya karsinoma in situ (CIS) tedavisi için uygulanmaktadır. Orta ve yüksek riskli yüzeyel mesane tümörlerinde transüretal tümör rezeksiyonu sonrası intravezikal Bacillus Calmette-

Geliş Tarihi: 30.03.2005  
Kabul Tarihi: 23.05.2005

Dr. Ali SÖKMEN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı, Görükle,  
Bursa, 16150 Türkiye  
Tlf: 0224 442 89 50  
Fax: 0224 442 86 88  
E-Mail: sokmenali@mynet.com

Guerin (BCG) immünoterapisi, interferon  $\alpha$ , mitomisin-C, thiotepa, epurubisin ve adriamisin tedavi seçenekleri olarak günümüzde geçerliliğini korumaktadır<sup>9</sup>.

Bu çalışmada; intravezikal BCG uyguladığımız değişici hücreli yüzeysel mesane tümörlü olgularda, tümör evresi, tümör grade'i, tümör boyutu ve odak sayısı ile tedavinin başarısı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

1992-2003 tarihleri arasında kliniğimizde ortalama yaşı  $56.62 \pm 4.52$  yıl olan (27-76 yaş) değişici hücreli yüzeysel mesane tümörlü toplam 55 olguya intravezikal BCG tedavisi uygulandı. Tümör boyutu 3 cm'den büyük, Grade (G) I-II veya III, evre Ta veya T1, multipl odaklı tümör, nükseden tümör gibi kötü prognostik faktörlerin en az 2'sine sahip değişici hücreli yüzeysel mesane tümörlü hastalar çalışma grubuna alınmıştır (Tablo I).

**Tablo I.** Tümör grade'ine göre grupların dağılımı

Grade	Grade 1 Hasta Sayısı (n)	Grade 2 Hasta Sayısı (n)	Grade 3 Hasta Sayısı (n)
Ta	13	9	3
T1	20	4	6
< 3 cm	15	7	1
> 3 cm	18	6	8
Tek odak	15	8	7
Multi odak	18	5	2

Mesanedeki tümörün tamamının rezeksiyonu ve spesimeninin patolojik olarak değerlendirilmesini takiben hastaların tümör evresi, grade'i belirlendi. Tümörlerin patolojik sınıflandırmasında 1997 TNM sistemi kullanıldı. İntravezikal BCG tedavisi için çalışma kriterlerine uyan olgulara, BCG uygulamadan önce tam idrar analizi ve idrar kültürü yapıp üriner enfeksiyon ekarte edildi. Üriner enfeksiyonu olanlara gerekli antibiyotik tedavisi uygulandı. Olgulara TUR-MT'den 3 hafta sonra 81 mg Pasteur BCG 50 ml serum fizyolojik içinde 14 Fr nelaton sonda yardımıyla üretral yoldan intravezikal uygulandı. İki saat boyunca hastalar sırt üstü, sağ-sol yan ve yüzükoyun yatırılıp, uygulanan BCG'nin tüm mesane mukozasıyla teması sağlandı. Toplam 55 olgudan; orta derecede nüks riski taşıyan (evre Ta veya T1, Grade I-II, multi odaklı, 3 cm'den daha büyük çaplı tümörler) 28'ine 6 hafta süreyle haftada 1 kez (grup-I), yüksek derecede nüks riski taşıyan (evre T1, Grade III, multi odaklı, sık nükseden) 27'sine de 6 haftalık tedaviyi takiben ayda 1 kez olmak üzere toplam 6 aylık tedavi (grup-II) uygulandı. Sık nükseden ve multi odaklı tümörlü hastalar evre ve grade'i

düşük olsa dahi orta nüks riski taşıyan gruba dahil edildi. Rezidüel tümörü olan veya karsinoma insutunun eşlik ettiği hastalar çalışmaya dahil edilmedi. 55 hastadan 37'sine postoperatif erken dönemde tek doz 40 mg intravezikal Mitomisin C uygulanmış olup takiplerinde tümör nüksü saptanması üzerine hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Daha önceden intravezikal kemoterapi tedavisi uygulanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar, ilk 2 yıl için 3 aylık, sonraki 2 yıl için 6 aylık, daha sonra ise yıllık 10 yıl sistoskopi ve idrar sitolojisi ile takip edildiler. Sistoskopide tümör saptanan olgular nüks olarak değerlendirilip bu olgulara TUR-MT uygulandı. Kliniğimizde orta ve yüksek nüks riski taşıyan mesane tümörlü tüm olgulara tümör rezeksiyonunu takiben adjuvan intravezikal tedavi verildiğinden, kontrol grubu oluşturulamamıştır.

İstatistiksel analiz; nüks gözlenen değişici hücreli yüzeysel mesane tümörlü olgularda evre, tümör boyutu ve odak sayısına göre grup içi karşılaştırmalarda Mann-Withney U testi, grade gruplarına göre karşılaştırmada ise Kruskal Wallis testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel testler sonucunda elde edilen  $p < 0.05$  değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya toplam 55 olgu dahil edildi. Ortalama  $36.42 \pm 3.16$  ay (12-126 ay) süreyle takip edilen 55 hastadan 15'inde (% 27) nüks gözlenmiştir. Ortalama nüks zamanı  $29.6 \pm 5.8$  ay olup nüks gözlenen hastalardaki evre, grade, boyut ve odak sayısına göre yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo II). Grade gruplarına göre yapılan karşılaştırmada nüks oranları sırasıyla % 15, % 38, % 55 olup muhtemelen hasta sayısının yetersiz oluşuna bağlı istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Nüks gözlenen 15 hastadan 2'sinde histopatolojik olarak tümörün grade ve evresinde progresyon izlenmiştir. İlk tanı konduğunda T1G2 olan 1 hasta ve T1G3 olan 1 hastada progresyon izlenmiş olup bu hastaların takiplerinde metastatik hastalık saptanmıştır. Hastalara sisplatin bazlı kemoterapi uygulanmış ancak hastaların tümü hastalığa bağlı kaybedilmiştir. Hastalarda intravezikal BCG uygulamasına bağlı gelişen komplikasyonlar lokal ve sistemik olarak gruplandırılmıştır. Toplam 55 olgunun 41'inde (%74.54) BCG'ye bağlı çeşitli komplikasyon görülmüştür. Komplikasyon görülme oranları tablo III'de verilmiş olup hastaların hiçbirinde tedavinin sonlandırılmasına gerek kalmamıştır. BCG'ye bağlı komplikasyon gelişen olgulara konservatif tedavi yeterli olmuştur.

## Mesane Tümörlerinde İntravezikal BCG

**Tablo II.** Tümörün evre, grade, boyut ve odak sayısına göre nüks oranları

Gruplar	Hasta Sayısı (n)	Nüks gözlenen hasta sayısı (n) (%)		Ortalama nüks zamanı (ay)	Progresyon
Ta	25	4 (% 16)	p >0.05	33.5 ± 13.5	-
T1	30	11 (% 36)		28.1 ± 6.1	1
G1	33	5 (%15)	p >0.05	44.8 ± 14.1	-
G2	13	5 (% 38)		23.2 ± 5.5	1
G3	9	5 (% 55)		20.8 ± 6.1	1
Tek odak	30	7 (% 23)	p >0.05	39.8 ± 10.5	-
Multi odak	25	8 (% 32)		20.6 ± 4.4	2
< 3 cm	23	6 (% 26)	p >0.05	34.1 ± 10.5	-
> 3 cm	32	9 (% 28)		26.5 ± 7.0	2
Toplam	55	15 (% 27)		29.6 ± 5.8	2 (%3.63)

**Tablo III.** İntravezikal BCG tedavisine bağlı görülen komplikasyonlar

	Hasta sayısı (%)
Lokal komplikasyonlar	
Hematüri	16 (% 29)
Dizüri	31 (% 56.6)
Pollaküri	25 (%45.4)
Urge hissi	14 (%25.45)
Sistemik komplikasyonlar	
Ateş	3 (%5.45)
Halsizlik	18 (%32.7)
Bulantı	14 (%25.45)
Alerjik reaksiyonlar (Deri döküntüsü, artralji)	1 (%1.8)

## Tartışma

Değişici hücreli yüzeysel mesane tümörlü olgularda TUR-MT yapılmasını takiben % 50-70 nüks gelişmektedir<sup>2,3</sup>. Nüks nedenleri arasında tümörün multiodaklı olması, inkomplet primer rezeksiyon, rezeksiyon esnasındaki tümör grade ve evresinin ileri olması, üriner karsinojenlere maruziyetin devam etmesi gösterilmektedir<sup>10</sup>. Ayrıca rezeksiyon esnasında serbest kalan tümör hücrelerinin enstrumantasyonla travmatize olan alanlara implantasyonunun da bu sahalarda tümör nüksünü arttırdığı kabul edilmektedir<sup>11</sup>. Bu teorilere bağlı olarak intravezikal ajanların mesaneye lokal uygulanmasının tümör nüksünü azaltabileceği gündeme gelmiştir<sup>12</sup>. Kontrollü karşılaştırmalı çalışmalarda yüzeysel mesane tümörlü olgularda intravezikal BCG immünoterapisinin intravezikal kemoterapiye üstünlüğü gösterilmiştir. Tümör nüksünde azalma kemoterapiyle ortalama % 14 iken BCG immünoterapisiyle % 40'dır. Birçok çalışmada intravezikal kemoterapinin tümör progresyonunu

etkilemediği belirtilirken bunun yanında intravezikal BCG uygulanan hastalarda tümör progresyonunun belirgin şekilde azalabileceği ve mortalite oranlarının düşebileceği ileri sürülmüştür<sup>13,14</sup>.

İntravezikal BCG immünoterapisinin yüzeysel mesane tümörlü olgularda nüksleri azalttığını bildiren ilk çalışma 1976'da yayınlanmıştır<sup>15</sup>. Daha sonraki çalışmalarda BCG'nin T hücre aracılı immün yanıt oluşturarak antitümör etki gösterdiği insanlarda ve farelerde gösterilmiştir. BCG, geniş hücre grubunda enflamatuvar yanıtı neden olan özgül olmayan bağışıklık sistemi uyarıcısıdır. BCG'nin etkisi maruz kalma süresiyle sınırlı olmayıp bağışıklık yanıtının uyarılması genellikle altıncı haftada doruğa ulaşır. Aylarca sürebilen mukoza enfeksiyonu ve immün yanıtı neden olarak oluşacak yeni tümör hücrelerini de etkiler<sup>16</sup>.

Lamm<sup>17</sup> ortalama 5 yıl süreyle takip ettiği yüzeysel mesane tümörlü olgularda BCG ile tedavi edilen grupta % 20, tedavi uygulanmayan grupta ise % 52 nüks bildirmiştir (p<0.01). Tümör nüksüne kadar geçen süre ise 24 aydan 48 aya uzamıştır (p<0.01).

Kolodziej<sup>18</sup> ortalama 23 aylık süreyle takip ettiği yüzeysel mesane tümörlü olguları içeren çalışmasında BCG ile tedavi edilen grupta % 20, tedavi uygulanmayan grupta ise % 55 nüks bildirmiştir (p<0.001). BCG ile tedavi edilen grupta progresyon oranı % 7, progresyona kadar geçen ortalama süre 19.3 ay iken tedavi uygulanmayan grupta sırasıyla % 13 ve 9.9 ay olarak bildirilmiştir (p<0.01).

Orta ve yüksek nüks riski taşıyan 4863 hastayı içeren 24 randomize çalışmanın metanalizi yapılmış, BCG ile tedavi edilen grupta progresyon oranı % 9.8, tedavi uygulanmayan grupta ise % 13.8 olarak bildirilmiştir (p<0.01). Bu metanalizde sadece progresyon değerlendirilmiş ve TUR-MT sonrası orta ve yüksek nüks riski taşıyan hastalara intravezikal BCG uygulaması önerilmiştir<sup>19</sup>.

Benzer çalışmalarda Krege<sup>20</sup> intravezikal BCG ile tedavi edilen grupta % 28, Melekos<sup>21</sup> % 13 nüks oranları bildirmiştir.

Bizim çalışmamızdaki sonuçlar literatürle uyumlu olup tümörün rezeksiyonundan sonra intravezikal BCG tedavisi uyguladığımız hastalarda nüks oranı % 27, tümör nüksüne kadar geçen süre ise ortalama 29.6 ay olarak saptanmıştır. Progresyon oranımız % 3.63 olup bu hastaların takiplerinde metastatik hastalık saptanmıştır.

İntravezikal BCG uygulamasına yönelik standart süre bildirilmemiş olup biz orta riskli mesane tümörlü olgulara 6 hafta süreyle, yüksek riskli olgulara ise 6 haftalık tedaviyi takiben ayda 1 kez olmak üzere toplam 6 aylık tedavi uyguladık. Her ne kadar BCG için kesin bir tedavi planı belirli değilse de, enflamatuvar ve immünolojik bir yanıtın oluşması için çoğu hastada 6 haftalık tedavi yeterlidir. Buna rağmen daha az ya da daha uzun zamanda yanıt veren

olgular bulunabilir. Bu enflamatuvar ve immünolojik süreç başladıktan sonra ek tedaviye gereksinim kalımayabilir<sup>13</sup>. Altı kür sonrasında aralıklı olarak tedaviye devam edilmesinin klinik yararı kesin değildir, ancak faydalı olduğuna ilişkin yayınlar vardır<sup>22</sup>.

Sonuç olarak, orta ve yüksek nüks riski taşıyan yüzeysel mesane tümörlerinde, TUR-MT sonrası intravezikal BCG immünoterapisi tümör nüks ve progresyonunu önlemede oldukça etkili bir tedavi seçeneğidir.

## Kaynaklar

1. Vicente J, Chechile G, Pons R, Mendez G: Tumor recurrence in prostatic urethra following simultaneous resection of bladder tumor and prostate. *Eur Urol* 1988; 15(1-2):40-2.
2. Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol* 1982; 127(2):250-2.
3. Golomb J, Gorelik U, Keler T, Lindner A: Incidence and pattern of bladder tumor recurrence following combined suprapubic prostatectomy and excision of a bladder tumor. *Eur Urol*. 1989;16(2):86-8.
4. Kurth KH, Denis L, Bouffiox C, et al: Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. *Eur J Cancer* 1995; 31A(11): 1840-6.
5. Witjes JA, Kiemenig La LM, Oosterhof GON, et al: Prognostic factors in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1992; 21:89-97.
6. Miladi M, Peyramaura M, Zerbib M, Saighi D, Debre B: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003; 43: 241-5.
7. Kamat AM, Lamm DL: Intravesical therapy for bladder cancer. *Urology* 2000;55: 161-8.
8. Herr HW, Laudone VP, Whitmore WF, Jr.: An overview of intravesical therapy of superficial bladder tumors. *J Urol* 1987; 138(6):1363-8.
9. Herr HW, Dalbagni G: Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003; 169(5):1706-8.
10. Tsivian A, Shtricker A, Sidi AA: Simultaneous transurethral resection of bladder tumor and benign prostatic hyperplasia: Hazardous or a safe timesaver? *J Urol* 2003; 170(6 Pt 1):2241-3.
11. Pode D, Alon Y, Horowitz AT, Vlodansky I, Biran S: The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol* 1986; 136(2):482-6.
12. Lamm DL, Griffith JG. Intravesical therapy: does it affect the natural history of superficial bladder cancer? *Semin Urol* 1992; 10(1):39-44.
13. Brosman SA: BCG immunotherapy technique and results. *Urol Clin North Am*. 1992 Aug;19(3):557-64.
14. Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF, et al: Experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder tumors. *Urology*. 1985 Feb;25(2):119-23.
15. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary BCG in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116(2):180-3
16. Kavoussi LR, Torrence RJ, Gillen DP, et al. Results of 6 weekly intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations on the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1988 May;139(5):935-40
17. Lamm DL, Thor DE, Haris EC, et al: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for s bladder cancer. *J Urol* 1980; 124(1):38-40.
18. Kolodziej A, Dembowski J, Zdrojowy R, Wozniak P, Lorenz J: Treatment of high-risk superficial bladder cancer with maintenance bacillus Calmette-Guerin therapy: preliminary results. *BJU Int* 2002; 89: 620-2.
19. 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 Nov;168(5):1964-70.
20. Krege S, Giani G, Meyer R, Otto T, Rubben H. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. *Participating Clinics. J Urol*. 1996 Sep;156(3):962-6.
21. Melekos MD, Chionis H, Pantazakos A, Fokaefs E, Paranychianakis G, Dauaher H. Intravesical bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. *J Urol*. 1993 Apr;149(4):744-8.
22. Badalament RA, Herr HW, Wong GY, et al. A prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical BCG therapy of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 1987; 5(3):441-9.