

İdame BCG kime uygulanmalı nasıl uygulanmalı?

Dr. Çetin Volkan Öztekin, Dr. Veli Erşahin

2. Üroloji Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

ÖZET

Kas invaziv olmayan mesane kanserinde adjuvan BCG nin ideal doz ve uygulama şeması henüz netlik kazanmamıştır. Etkisinin ve etki süresinin artırılabilmesi amacıyla farklı doz ve idame rejimleri araştırılmıştır. Her ne kadar doğrudan indüksiyon ve indüksiyon+idame tedavilerini karşılaştıran çalışmaların çoğunluğunda fark bulunmasa da, BCG'nin diğer intravezikal tedaviler ile karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizlerinin çoğunda BCG'nin özellikle rekürrensi önlemede üstün olduğu, fakat bu üstünlüğü sadece uzun süre kullanıldığında gösterebildiği bildirilmektedir. İdame BCG'nin progresyon üzerine etkileri ise halen tartışmalıdır genel olarak progresyonu azalttığı ve progresyona kadar geçen süreyi uzattığı düşünülse de etkisi olmadığını bildiren çalışmalar ve meta-analizler de mevcuttur. Sonuç olarak bugün EAU kılavuzlarında orta-yüksek rekürrens ve orta progresyon riski olan hastalarda idame intravezikal kemoterapi ya da BCG uygulanabileceği ve yüksek progresyon riski taşıyan hastalarda ise BCG tedavisi uygulanması gerektiği ve her iki durumda da BCG'nin en az 1 yıl süre ile idame tedavisi olarak uygulanması gerektiği bildirilmektedir.

Anahtar kelimeler: İdame, BCG, mesane kanseri

İletişim (✉): volkan.oztekin@gmail.com

ABSTRACT

The optimal dosage and treatment scheme of adjuvant intravesical BCG in non-muscle invasive bladder cancer is yet to be defined. Various dosage and treatment regimens have been investigated in an effort to maximize the magnitude and duration of its therapeutic impact. Although no significant differences were reported in majority of the individual studies specifically comparing induction and induction+maintenance regimens of BCG, meta-analyses of the randomized controlled trials of BCG against other intravesical treatments revealed the superiority of BCG particularly on recurrence rates, only when maintenance was applied. On the other hand, the effects of maintenance BCG on tumor progression is debatable. Despite the general acceptance that it reduces the rate and increases the time to progression, there are also studies and meta-analyses those fail to demonstrate such an impact. Hence, based on the current evidence, EAU guidelines suggest either BCG or intravesical chemotherapy in patients with moderate or high risk of recurrence and moderate risk of progression, and only BCG in patients with high risk of progression, implying that BCG must be applied with a maintenance regimen for at least 1 year for either case, although no maintenance scheme is specifically advocated.

Key words: maintenance, BCG, bladder cancer.

BCG immünoterapi 1976'da Morales tarafından ilk kez yayınlanmasından 35 yıl sonra hala kas invaziv olmayan mesane kanserlerinin (KİOMK) tedavisindeki önemini korumaktadır(1). BCG tedavisi endikasyon, etkinlik ve toksisite açısından yoğun bir şekilde araştırılmış ve elde edilen bilgiler özellikle orta-yüksek riskli hastalarda yalnızca TUR-MT'ye göre üstün olduğunu göstermiştir (2, 3).

Morales, intravezikal BCG'yi intradermal bir dozun eşlik ettiği, haftada bir instilasyon olarak 6 hafta süre ile uygulamış ve bu ampirik şema ile 9 hastanın 6'sında (%78) tam cevap oranı bildirmiştir (1). Fakat önerilen bu tedavi şemasının geçerli bir rasyonelinin bulunmaması ve ampirik olarak uygulanmış olması uygulama doz ve süresinin sorgulanmasına neden olmuştur. BCG uyarısı ile oluşturulan lokal immün cevabın ürener sitokinler ve histolojik hücre reaksiyonları ile takip edilebilmesi ile oluşan reaksiyonun monitörizasyonu sağlanabilmiş ve maksimum ve uzun süreli etkinin sağlanabilmesi amacıyla farklı idame tedavi şemaları önerilmiştir (4-11) Literatürde BCG'nin farklı idame protokolleri kullanılarak diğer KİOMK tedavi modaliteleri ile karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma olmasına rağmen adjuvan amaçlı indüksiyon ve idame BCG şemalarının karşılaştırılması amacı ile gerçekleştirilmiş 4 çalışma mevcuttur (5-7,9). Hudson ve ark rekürren yüzeysel mesane kanseri olan 42 hastayı

indüksiyon ve indüksiyon sonrası her 3 ayda bir uygulanan tek doz idame BCG kollarına randomize etmişler ve idame tedavisinin sadece indüksiyon ile karşılaştırıldığında rekürrens ve progresyonu önlemede etkisinin olmadığını, bunun yanında idame tedavi ile toksisitede artış olduğunu bildirmişlerdir (5). Badalament ve ark ise Ta-T1 mesane kanseri ve/veya karsinoma in situ (CIS) olan 93 hastayı sadece indüksiyon ve 2 yıl süre ile indüksiyon artı aylık idame instilasyonlarına randomize ettikleri çalışmalarında her iki grupta rekürren tümör hızında anlamlı azalma olduğunu fakat gruplar arasında rekürren tümör sıklığının benzer düzeyde azalma gösterdiğini bildirmişler ve idame BCG'nin indüksiyon ile karşılaştırıldığında rekürrens ve progresyonu anlamlı derecede etkilemediği sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada idame tedavi grubunda lokal toksisite daha sık izlenmiş ve hastaların %46.8'inde doz azaltılması gerekli olmuştur (6). İndüksiyon ve idame BCG tedavilerini karşılaştıran en önemli çalışmalardan biri Southwest Oncology Group tarafından gerçekleştirilen ve 2000 yılında yayınlanan SWOG 8507 çalışmasıdır(9). Bu çalışmada 192 indüksiyon ve 192 idame olmak üzere 384 hasta randomize edilmiş, idame şeması olarak indüksiyon başlangıcından itibaren 3 ve 6. aylarda ve sonrasında 3 yıl boyunca her 6 ayda üç hafta haftada bir instilasyon uygulanmıştır. İdame tedavisi ortanca rekürrensiz sağ-kalım süresinde 2.15 kat artış sağlamış (İdame (-) 35.7 ay, idame

(+) 71.6 ay), 5-yıllık sağkalım üzerine ise anlamlı etkisi gözlenmemiştir (idame (-) %78, idame (+) %83). Çalışmada hastalık ilerlemesini tanımlamak için yalnızca kas-invaziv tümöre (T2) progresyon kullanılmamış, bunun yanında sistektomi ya da sistemik kemoterapi veya radyoterapi uygulanmasını içeren "kötüye gidiş" kriteri oluşturulmuştur. "Kötüye gidiş"siz sağkalım idame almayan grupta ortalama 111.5 ay iken idame tedavi grubunda saptanamamıştır (p=0.04). Idame tedavi grubundaki hiçbir hastada 3.derecenin üzerinde toksisite izlenmesine rağmen bu grupta bulunan hastaların sadece %16'sı 3 yıllık protokolü tamamlayabilmiştir. Yazarlar sonuçlarının önceki çalışmalardan farklı olmasını yeterli hasta sayıları ve kullandıkları idame tedavi protokolüne bağlamışlardır. Protokolün rasyonelini ise deneysel ve klinik çalışmalara dayandırmışlardır. İlk kez karşılaşılan bir antijene (İndüksiyon) karşı immün cevap 6 haftada tepe noktasına ulaşırken, aynı antijen ile sonraki karşılaşmalarda (idame) maksimal cevabın 3 haftada izlendiğini ve 4,5 ve 6 haftalarda uyarı sürerse baskılandığını, bu nedenle idame dozların 3 hafta verilmesi gerektiğini ve oluşan immün reaksiyonun 6 ay sonunda minimize olduğunu ve yine bu nedenle dozların arasının 6 ay olması gerektiğini bildirmişlerdir (9). Herr, SWOG çalışmasının rekürrens oranları ile ilgili sonuçlarının kabul edilebilir olduğunu, fakat çalışmada hastalık ilerlemesi olarak kas-invaziv tümöre progresyonun kullanılmamasının K1OMK progresyonu ile ilgili olarak yanıltıcı olabileceğini bildirmiştir (12). Bir yıl sonra Palou ve ark 126 hastaya indüksiyon ve indüksiyon sonrası iki yıl süre ile her 6 ayda 6 haftalık idame tedavisi uyguladıkları çalışmalarında ortalama 79 aylık takip

sonrası uygulanan idame tedavinin sadece indüksiyon BCG'ye göre rekürrens ve progresyonu azaltmadığını bildirmişlerdir (7).

İdamenin BCG tedavisi etkinliği üzerinde anahtar rolü olduğu randomize kontrollü çalışmaların meta-analizlerinde de bildirilmiştir (13-15). Böhle ve ark, Mitomisin C (MMC) (n=1328) ve intravezikal BCG (n=1421) tedavilerinin yüzeysel mesane kanseri rekürrensi üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Toplamda BCG tümör rekürrensini önleme açısından MMC'den üstün bulunmuş, incelenen 11 çalışmanın 7'sinde BCG MMC'den üstün bulunurken bunların 6'sında BCG'nin idame şeklinde kullanıldığı, BCG grubunda MMC'ye göre toksisite daha yüksek iken idame olan ve olmayan BCG gruplarında benzer olduğu bildirilmiştir. Yazarlar BCG'nin rekürrens açısından MMC'ye üstünlük sağlayabilmesi için en az bir yıl süre ile 12 instilasyon gerektiğini belirtmişlerdir (13).

BCG'nin progresyon üzerine etkilerini araştıran meta-analizlerde mevcuttur. TUR-MT artı BCG nin yalnız TUR-MT ve TUR-MT artı herhangi başka bir tedavi ile karşılaştırıldığı 4863 hastanın progresyon verilerini (Ortanca takip süresi 2.5 yıl) içeren 24 randomize klinik çalışmanın meta-analizi Sylvester ve ark tarafından yayınlanmıştır (14). BCG grubunda progresyon olasılığında kontrol gruplarına göre %27 azalma olduğu ve bu yararın sadece idame BCG kullanan hastalarda izlenebildiği bildirilmiştir. Benzer şekilde Böhle ve ark 9 çalışmanın meta-analizinde BCG (n=1277) ve MMC (n=1133) ile tedavi edilmiş hastaların verilerini incelemişler, çalışmaların hiçbirinde ve tüm verilerin birlikte incelenmesinde gruplar arasında fark saptamazken idame BCG kullanılan 5 çalışmanın

verilerini incelediklerinde progresyon olasılığı açısından MMC den üstün olduğunu bildirmişlerdir (15).

Yakında yayınlanan 9 çalışmayı kapsayan bir "hasta verileri" meta-analizinde Malmström ve ark MMC (n=1383) ve BCG'nin (n=1437) uzun dönem (ortalama 4.4 yıl takip) sonuçlarını incelemişler; toplamda rekürrense kadar geçen süreler her iki grupta benzer olarak saptanmış, BCG'nin idame şeklinde uygulanması MMC'ye göre rekürrens riskini %32 azaltırken, uygulanmaması %28 artırmış. Yeterli verisi bulunan 1880 hastada ise progresyon açısından her iki grup arasında fark izlenmemiştir (16).

Avrupa Üroloji Derneği Ta-T1 mesane kanseri kılavuzunda ise düşük rekürrens ve progresyon riski olan hastalarda BCG tedavisine gerek olmadığı, orta-yüksek rekürrens ve orta progresyon riski olan hastalarda BCG yada kemoterapi instilasyonunun kullanılabileceği, yüksek progresyon riski olan hastalarda ise BCG tedavisinin gerektiği ve BCG kullanılacak ise en az 1 yıl süre ile kullanılması A öneri derecesi ile tavsiye edilmektedir (17).

Sonuç olarak, BCG tedavisinin rekürrens üzerine olan etkisinin aksine progresyon üzerine olan uzun-dönem etkisi tam olarak bilinmediğinden idame BCG tedavisi ile ilgili kesin bir yargıya varılamamaktadır. Fakat eldeki verilere dayanarak BCG uygulanacak olan hastalara tedavinin idame olarak verilmesi uygun görülmektedir. İdamenin hangi doz ve şemaya göre yapılacağı kesinlik kazanmamış olmasına rağmen bugün çalışmalarda en sık kullanılan rejim SWOG tarafından önerilen indüksiyon sonrası 3 yıl süre ile 3. ve 6. aylarda ve sonra her 6 ayda 3 hafta haftada bir instilasyon şeklinde olan tedavi şemasıdır (9).

Kaynaklar

- Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumours. *J Urol.* 1976;116(2): 180-3
- Lamm DL, Thor DE, Harris SC et al. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol.* 1980;124:38-40
- Pinsky CM, Comacho FJ, Kerr D et al. Treatment of superficial bladder cancer with intravesical BCG. Editörler WD Terry, ST Rosenberg. North Holland, New York, Elsevier, 1982;309-313
- Lamm DL. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. *J Urol.* 1985;134(1):40-7
- Hudson MA, Ratliff TL, Gillen DP et al. Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumors: a prospective, randomized trial. *J Urol.* 1987;138(2):295-8
- Badalament RA, Herr HW, Wong GY et al. A prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol.* 1987;5(3):441-9
- Palou J, Laguna P, Millan-Rodriguez F et al. Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ and/or high grade bladder tumors. *J Urol.* 2001;165(5):1488-91
- Akaza H, Hinotsu S, Aso Y et al. Bacillus Calmette-Guerin treatment of existing papillary bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. Four year results. The Bladder Cancer BCG Study Group. *Cancer.* 1995;15:75(2):552-9
- Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta,T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized southwest oncology group study. *J Urol.* 2000;163(4):1124-9
- Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol.* 2008;53:992-1002
- Pansadoro V, Emiliozzi P, De Paula F et al. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guerin: 18-year experience. *Urology* 2002;59:227-31
- Herr HW. Is maintenance bacillus Calmette-Guerin really necessary?. *Eur Urol.* 2008;54:971-973
- Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: A formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003;169(1):90-5
- 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: 1964-70
- Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682-6
- Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56: 247-56
- Babjuk M, Oosterlink W, Sylvester R et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008; 54: 303-314