

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS HASTANESİ  
ÜROLOJİ KLİNİĞİ

Şef  
Doç. Dr. Selahattin ÇETİN

YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNİN  
PROFİLAKSİSİNDE İNTRAVEZİKAL BACİLLUS  
CALMETTE – GUERİN UYGULANMASI

ÜROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Danışman  
Başasistan Dr. Erdem AKBAY

Hazırlayan  
Dr. İbrahim Nüvit TAHTALI

Ankara - 1993

## İÇİNDEKİLER

Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	2
Materyal Metod.....	21
Bulgular.....	25
Tartışma.....	30
Sonuçlar.....	37
Özet.....	38
Referanslar.....	39

## GİRİŞ

Mesane kanseri, erkekler arasında 4., kadınlar arasında 10. sırada en sık rastlanılan tümördür.

Mesane tümörlerinin en sık rastlanılan tipi transitional hücreli tümördür ve tüm mesane tümörlerinin yaklaşık % 90 'ını oluşturur. Yeni tanı koyulmuş mesane transitional hücreli tümör olgularının yaklaşık % 75-85 'i uretheliuma sınırlı tümörler ( stage Ta veya carcinoma insitu ) veya lamina propria invazyonu gösteren ( stage T1 ), süperfisial mesane tümörleridir.

Yeni tanı koyulmuş süperfisial mesane tümörlerinde, soliter papiller tümörlerin % 30'u, multibl tümörlerin ise % 90 'ı 6-12 ay içinde rekürrens gösterirler. nüks eden tümörlerin büyük kısmı aynı stage ve grade'de rekürrens gösterirken, vakaların % 5-30 'unda tümör progresyonu görülür. Yüzeysel mesane tümörlerinin rekürrensini ve progresyonunu önlemek için endoskopik olarak görülen tümöral oluşumlar ve şüpheli dokular rezeksiyonu yapıldıktan sonra, profilaktik amaçlı, total rezeksiyon yapılamayacak kadar yaygın süperfisial tümörlü hastalarda ve carcinoma insitu varlığında terapötik amaçla sitostatik ilaçlar hastalıklı mesane mukozası teması sağlayacak şekilde intravezikal olarak verilir. İntravezikal olarak çok çeşitli ajanlar kullanılmıştır.

Günümüzde başlıcaları Thio-tepa, Adriamisin, Mitomisin C olmak üzere çok çeşitli kemoterapötikler ve başlıcaları Bacillus Calmette - Guerin ( BCG ), İnterferon alfa 2b ve Keyhole Limpet haemocyanin ( KLH ) olan immunoterapötikler mesane tümörlerinde rekürrens ve progresyonu engellemek amacıyla kullanılmaktadır.

BCG, 1976 'da Morales ve arkadaşları tarafından düşük stage 'li mesane tümörlerinin tedavisinde potansiyel olarak faydalı bir ajan olarak tanımlanmıştır. Yapılan çok sayıdaki çalışmalarda, uygun olarak seçilmiş hastalarda BCG immunoterapisi ile, tümör rekürrensinde azalma, transurethral rezeksiyondan sonra ( yaygın tümörlerde ) rezidu olarak kalan tümörlerin ve carcinoma insitu tedavisinde mevcut olan diğer ajanlardan daha etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir.

Biz de Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi üroloji kliniğinde Ocak 1990 ile Ağustos 1991 tarihleri arasında ; Rekürren ya da çok sayıda yüzeysel mesane tümörü tanısı alan 36 hastaya, transurethral rezeksiyondan sonra intravezikal olarak Pasteur strain 120 mg BCG kullandık. Bu ajanı 6 hafta haftada bir defa intravezikal olarak uyguladık. Tedavinin tümör rekürrensi, tümör progresyonu üzerine etkileri ve oluşturduğu komplikasyonları inceledik.

## GENEL BİLGİLER

**İNSİDENS** : Mesane, üriner sistem'de kanserin en çok görüldüğü yerdir. Mesane kanseri erkeklerde kadınlardan 2.7 kez daha sık görülür. Bu farklılığın nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Fakat sigara içiminin erkeklerde daha sık olması ve meslekleri dolayısıyla kimyasal ajanlara daha sık maruz kalmaları ile açıklanmaya çalışılmıştır. Erkeklerde prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra en sık görülen 4. tümördür ve bütün kanser vakalarının % 10'unu oluşturur. Kadınlarda bütün kanserlerin % 4'ünü oluşturur ve 8. sıklıktadır. Mesane tümörü erkeklerde akciğer, prostat ve kolorektal tümörlerden sonra ölüme neden olan 4. sıklıktaki tümördür ve erkeklerde kanser nedeniyle ölümlerin % 5'inin sebebidir. (1-2)

Mesane kanserleri her yaşta görülebilirse de genellikle yaşlıların hastalığıdır. En sık görülme yaşı 67-70 yaşlarıdır. Mesane kanserinin insidensi yaşla artar. Özellikle 40 yaşından sonra sık görülür. Gençlerde tümörlerin çoğu, düşük grade'li papiller ve noninvaziv transitional hücreli tümördür (1-2).

**ETIOLOJİ** : Uretelyal değişici epitel karsinomları (Transitional cell carcinoma) oluşmasında kesin etkili olduğu bilinen maddeler, boya endüstrisinde kullanılan Aromatik aminler'e (2- naphthylamin, benzidin, 4-aminobiphenyl, gibi) maruz kalma, sigara içme, sistozomiazis'dir. Her ne kadar sigara içimi ile mesane kanseri arasındaki ilgi, respiratuar sistem kanserleri ile olduğu kadar kesin değilse de, gelişmiş endüstri ülkelerinde görülen mesane kanserlerinin, değişik çalışmalarda %20 ila % 60'ı sigara içen popülasyondandır. Sigara içimi açıkça mesane kanserinin en önemli nedenidir. 20 yıldan daha fazla sigara içimi, mesane kanseri gelişmesi riskini çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda 2 ila 10 kez artırır. Sigarada bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler ve doymamış aldehydler mesane kanserinin oluşumuna neden olan maddelerdir (1-2-3-4).

Bununla beraber, fenasetin içeren analjeziklerin uzun süre kullanımı, suni tatlandırıcılar, bir alkilleyici kemoterapötik ajan olan Cyclophosphamid kullanımında oldukça etkili olduğu bilinen faktörlerdir. Bunlara ek olarak uzun süre alkol tüketimi ve Türk kahvesi tüketiminin mesane kanseri oluşumunda oldukça etkili faktörler olduğu bildirilmiştir (4-5).

Epidemiyolojik olarak, özellikle kadınlarda mesane kanseri gelişimi ile rekürren üriner infeksiyonların ilgisi olduğunu gösterir. Bu etki urethral katater kullanımlarında, kronik ürolithiazisi olanlarda da vardır. Fakat üriner sistem taş hastalığı ile mesane kanseri gelişimi arasında az bir ilgi vardır. Kronik inflamatuvar süreçli hastalarda tümörlerin büyük bir kısmı squamoz hücreli kanserdir. Öyküsünde 3 kez veya daha fazla üriner sistem infeksiyonu geçiren

hastalarda özellikle squamoz hücreli kanser gelişimi arasında çok yakın ilişki olduğu yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu etki, muhtemelen bu hastalarda squamoz metaplazi oranının fazla olmasından dolayıdır (6-7).

Rat'larda kronik üriner sistem infeksiyonları'nın urethelial hiperplazi, squamoz metaplazi ve hatta mesane papillomatozisi oluşturduğu gösterilmiştir. E. coli'ye bağlı üriner infeksiyonlarda ortaya çıkan N-[4- (5 - Nitro - 2 - furyl) - 2 thiozoly] formamid (FANFT)'in % 0.2 'lik solusyonu uygulandığı Ratların % 100'ünde mesane tümörü olduğu gösterilmiştir (7).

### HİSTOPATOLOJİ :

Bütün mesane tümörlerinin % 98'i epithelial tümörlerdir. Bunun yanında %2 oranında nonepithelial tümörler de görülür. Epithelial tümörlerin % 90'ı transitional hücreli karsinom ve % 10'u nontransitional hücreli karsinom oluşturur. Mesanenin nontransitional hücreli tümörleri **Adenokarsinoma, Squamoz hücreli karsinom ve Andiferansiye karsinom**dur(1-8).

Squamoz hücreli karsinom (dünyanın çeşitli yerlerinde büyük farklılıklar görülse de), bütün mesane tümörlerinin % 5-8'ini oluşturur. Etiologysinde, mesanede kronik infeksiyonun olması (özellikle mesane taşı ve urethral katater kullanımı ile birlikte olduğu durumlarda) ve şistozomiazis önemli rol oynar. Squamoz hücreli kanserin tedavisi, agresiv cerrahi tedavi gerektirir. Transurethral rezeksiyon, parsiyel sistektomi ve radyasyon tedavisi başarılı değildir (1-6-8).

Primer mesane tümörlerinin, % 2'den azını Adenokarsinoma oluşturur. Mesane adenokarsinoması üç gruba ayrılabilir. 1- Primer mesane; 2 - Urachal; 3 - metastatik. Ekstrofia vezikale'de en sık görülen tümördür. Prognozu kötüdür, radikal sistektomi en uygun tedavi şeklidir. Ayrıca nadir epithelial tümörler: Viloz adenom, karsinoid tümör, karsinosar-koma ve melanom'dur (1).

**TRANSİTİONAL HÜCRELİ KARSİNOM:** Mesane tümörlerinin % 90 'dan fazlası transitional hücreli karsinomdur (1-2-4-8-9).

Transitional hücreli karsinom çok çeşitli gelişme göstereterebilen bir tümördür. Bunlar papiller, sesil, infiltran, noduler, mixt ve intraepithelial gelişimdir. En sık görülen şekli papiller yüzeyden kabarıklık lezyonları şeklindeki tümördür. Mesane tümörlerinin %70 'i papiller, %10 'u noduler ve %20 'si mikst tümör yapısındadır. Transitional hücreli karsinom en sık olarak trigon, mesane tabanı ve mesane yan duvarlarından kaynaklanır (1).

Mesane tümörlerinin, herkes tarafından kabul edilmiş bir grade sistemi yoktur. En sık kullanılan sistem, tümör hücrelerinin anaplazi derecelerine göre yapılan sınıflamadır. Tümör grade'i ile stage'i arasında belirgin bir korelasyon vardır. İyi farklılaşmış tümörler, genellikle yüzeysel tümörler ve kötü farklılaşmış tümörler genellikle invaziv tümörlerdir. Transitional hücreli karsinomlar urethelium'un yapısına, çekirdek polarizasyonuna, hiperkromatizm ve mitoz sayısına göre 4 grade ayrılır.

Papilloma (Grade 0): İnce fibrovaskuler bir sapı olan normal mesane mukozası ile kaplı papiller lezyondur.

İyi diferansiye (Grade 1): Hafif derecede anaplazi ve pleomorfizm gösteren, yediden fazla hücre tabakası ile kalınlaşmış urethelium içeren, ince fibrovaskuler saplı tümördür.

Orta derecede diferansiye tümör (Grade 2):Geniş fibrovaskuler sapı olan hücre matürasyonu ve hücre polaritesi kaybolmuş olan tümördür.

Kötü diferansiye (Grade 3): Belirgin nükleer pleomorfizm vardır, Çekirdek-Sitoplazma oranı artmıştır.Mitotik figürler sıktır (1-10).

#### EVRELENDİME :

Mesane kanserinin halen kullanımda olan 2 ana evrelendirme sistemi vardır. Jewett-Strong tarafından (1946) yapılan ve Marshall tarafından (1952)modifiye edilen sistem ve International Union Against Cancer (UICC) tarafından tanımlanan sistemdir. Tablo 1'de bu iki sisteme göre mesane tümörlerinin evrelendirilmesi verilmiştir (1).

Mesane tümörü terimi benign, yüzeysel,düşük grade'li tümörlerden, yüksek grade'li maling, anaplastik tümörlere kadar bütün stage'leri kapsamaktadır. Fakat pratik olarak mesane kanseri iki ana forma ayrılabilir. Düşük grade'li yüzeysel tümörler ve yüksek grade'li invaziv tümörler. Yeni tanı koyulmuş mesane Transitional hücreli karsinomu hastalarının %75-85'ini, yüzeysel tümörler oluşturur (1-4-8-9-11-12-13)

Sperfisial mesane tümörü terimi Ta, grade 1 tümörden, yaşamı tehdit eden T1,grade 3'e kadar olan bir dizi tümörün ve bu spektrum içinde grade 2 ve carcinoma insitu'yu içerir. her ne kadar 0.5 cm'den daha küçük transitional hücreli karsinom genellikle bir karsinomdan ziyade papillom gibi davranırsa da, bu tümörün ileride nasıl bir seyir göstereceğinden emin olmak güçtür.Düşük grade'li ve düşük stage'li bir tümör carcinoma insitu veya şiddetli displazi ile birlikte olduğu zaman invazyon ihtimali büyük oranda artar (4-11-13).

## MESANE KANSERİ İÇİN EVRELENDİRME SİSTEMİ

Bulgular	Jwett-Strong-Marshall Evrelendirme sistemi	UICC (1987) Evrelendirme sistemi
Spesmende tümör yok	0	T 0
Ccinoma in situ	0	T is
Noninvaziv papiller tümör	0	T a
Submukozal invazyon	A	T 1
Yüzeyel kas invazyonu	B 1	T 2
Derin kas invazyonu	B 2	T 3a
Perivezikal yağ dokusu invazyonu	C	T 3b
Çevre organ invazyonu	D 1	T 4
Regional lenf node metaztası	D 1	( N 1-3 )
Jukstaregional lenf node metaztası	D 2	—
Uzak metaztası	D 2	M 1

Tablo 1 . (1)

## CARCİNOMA İN SİTU

Carcinoma in situ (CIS) epitel içine sınırlı, noninvaziv, yüksek grade'li, mesane mukozasından kabarıklık yapmayan kanser olarak tanımlanabilir (11).

Carcinoma in situ nasıl bir seyir göstereceği önceden tahmin edilemeyen seyri ile anlaşılmaz yapıdadır. Fakat potansiyel olarak metaztas ve invazyon yapma eğilimindedir. CIS düşük stage'li veya kas invaziv tümörlerle birlikte görülebildiği gibi yalnız olarakta görülebilir. Lokalize ya da diffüz olabilir. Radyoterapiye cevap vermez (14).

CIS yaşamı tehdit eden bir hastalık gibi davranabileceği gibi TUR, fulgurasyon veya intravezikal kemoterapi gibi yöntemlerle tedavi edilebilir. BCG'nin kullanıldığı 1970 yıllarına kadar CIS için güvenilir etkin bir tedavi yöntemi yoktu. BCG CIS'nun tedasını büyük oranda değiştirilmiştir. Hastaların %65-70'i düzenli BCG uygulamaları ile tedavi edilebilmektedir (15-16).

### MESANE TÜMÖRÜNÜN SEYRİ:

Mesane tümörünün doğal seyri, iki farklı kısma ayrılabilir. Tümör rekürrensi ve tümör progresyonu (invazyon alanında ve derinliğinde artış ) (9-11)

**REKÜRRENS:** Mesane tümörlerinin rekürrens göstermeye eğilimi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Tümör rekürrensindeki bu eğilim, idradaki karsinojenlere maruz kalan mesane mukozasında yeni tümör oluşumu ile açıklanmaya çalışılmıştır (16). Alternatif teori olarak transurethral rezeksiyon esnasında maling hücre implantasyonu ile de açıklanmaya çalışılmıştır. Yüzeysel mesane tümörlerinin rekürrenslerinin çoğunluğu yine yüzeysel tümör şeklinde olurken %5-30'unda (ortalama %12 )'sinde, beş yıl içinde invaziv tümör gelişir (4-9-11-16).

Tümör rekürrensi, tümörün başlangıçtaki stage ve grade ile yakından ilgilidir. TUR'dan sonra 1. yılda rekürrens oranı grade 1 tümörlerde %30, grade 2 tümörlerde %38; grade 3 tümörlerde %80 olarak bulunmuştur.

Stage Ta lezyonlarda 3 yıllık peryotta rekürrens %48 iken lamina propria invazyonu gösteren stage T1 tümörlerde %70 'dir (16).

Tümör stage ve grade'i dışında başlangıçtaki bazı bulgular hastaliksız dönemin kısıtlılığının habercisidir. Bunlar;

- 1-Mesade görülen tümöral oluşumların rezeksiyonundan sonra, mesanenin başka yerlerinden alınan biopsilerde orta derecede veya şiddetli displazi bulgularının olması.
- 2-İdrar sitoloji bulgularının pozitif olması.

3- 4 veya daha fazla sayıda tümör olması.

4-Tümörün maximum çapının 5 cm'den büyük olmasıdır (11).

PROGRESYON: Mesane tümörünün progresyonu,tümörün stage ve grade'i ile ilgilidir. Tümör progresyonu stage Ta'lı hastalarda %6'dan daha az görülür, buna karşın stage T1 tümörlerde progresyon %46 oranında görülür (10-16).

Grade 1 mesane tümörlü hastalarda progresyon %10-20, grade 2 tümörlerde %19- 37, grade 3 tümörlerde %33-64 oranında progresyon görülür (17).

### İNTRAKAVİTER TEDAVİLER

Yüzeysel mesane tümörlerinin rekürrens ve progresyonunu önlemek için, endoskopik olarak görülen tümörlü ve şüpheli dokular rezeke edildikten sonra **profilaktif** amaçlı, total rezeksiyon yapılamayacak kadar yaygın superfisial tümörlü hastalarda ve carcinoma in situ varlığında **terapötik** amaçlı olarak, sitostatik ilaçlar hastalıklı mesane mukozası ile temasını sağlayacak şekilde intrakaviter tedavi amacıyla verilir.

Intrakaviter tedavi gereken hastalar ;

- 1- Rekürrens ve progresyon riski fazla olan mulltipl stage T1 lezyonlu hastalar,
- 2- Multifokal stage Ta tümörler,
- 3- Multifokal veya semptomatik CIS ve
- 4- Birden fazla rekürrens gösteren hastalardır (4-9-11-16).

İdeal kemoterapötik ajan ; Transitional hücreli karsinoma karşı etkisi ispatlanmış olmalı hücre siklusuna spesifik olmamalı, sistemik absorpsiyon en düşük düzeyde olmalı, sistemik ve lokal toksik etkileri minimal düzeyde olmalı ve ucuz olmalıdır. Bütün bu kriterleri taşıyan bir ajan henüz mevcut değildir (17).

İntravezikal kemoterapi üzerine halen yürütülmekte olan çalışmalarda birçok güçlükler vardır. İntravezikal kemoterapötik ajanın verilecek dozu, uygulama sıklığı, henüz yerleşmemiştir ve önemli değişiklikler gösterir. Bundan başka tedaviye ihtiyaç gösteren hasta ve tedaviye devam endikasyonları için de ihtilaflar vardır. Bu ajanların genel olarak kullanımı haftada bir defa olmak üzere 6 veya 8 uygulamadır (17).

Mesane tümörleri tedavi ve profilaksisi amacıyla intravezikal kemoterapi 1900 yılından beri kullanılıyor. İlk defa Herring gümüş-nitrat kullanımını yayınlamıştır. Daktinomisin, Cyclophosphamid, Bleomisin; radyoaktif solusyonlar gibi çeşitli bileşikler üzerinde çalışılmıştır.Fakat bu ajanlar etkinliğinin yetersiz olması ve toksik etkilerinin fazla olması nedeni ile günümüzde kullanılmamaktadır (17).

Kullanılan terapötik ajanın etkinliğinin olabilmesi için önce drogun mesane mukozasından absorbe edilmesi gerekir. Drogun mesane mukozasından absorpsiyonunu etkileyen en önemli faktörler uygulanan ilacın moleküler ağırlığı, pH, ilaç konsantrasyonu, urethelium yüzeyindeki değişiklikler ve ajanın urethelium ile temas süresidir. Mesane mukozasında inflamasyon, elektrokoagulasyon, infeksiyon gibi mesane mukozası bariyerinde bozulmaya yol açan herhangi bir durumda ilaç absorpsiyonu artar, ve dolayısıyla toksik etkilerin artmasına neden olur (17).

Günümüzde başlıcaları **Thiotepa**, **Adriamisin** (Doxorubicin hydrochloride) ve **Mitomisin C** olmak üzere çok çeşitli kemoterapötikler ve başlıcaları **Bacillus-Calmette-Guerin (BCG)**, **İnteferon** ve **Keyhole Limbet haemocyanin** olan immunoterapötikler intrakaviter tedavide kullanılmaktadır (13-17-18).

Halen deneysel aşamada olan Tümör nekrozis faktör ve antiviral immunomodulör bir ajan olan Broprime üzerinde çalışılmaktadır. Hem intravezikal kemoterapötikler hemde immunoterapötikler ile tedavi, yalnız TUR ile tedavi edilen kontrol grubuna göre ; Progresyon ve rekürrens oranlarını azaltır, invazyon gelişmesi ve reoperasyon sürelerini uzatır. Aynı parametreler dikkate alındığında BCG'nin diğer intrakaviter kemoterapötiklerden daha üstün olduğu ortaya konmuştur (17-19-20).

## SUPERFİSİAL MESANE TÜMÖRÜ İÇİN İMMUNOTERAPİ

Modern kanser immunoloji ve immunoterapisi alanındaki çalışmalar yaklaşık 100 yıl önce başlamıştır

1880'de Coley deneysel çalışmalarında, tümörlü dokuya bakteri toxinleri enjekte ederek tümörde regresyon ve inflamasyon olduğunu gözlemiştir.

1929'da Pearl Tüberküloz infeksiyonun muhtemel antineoplastik etkilerinden bahsetmiş ve mikobakterium'un immunomodulör etkisi ile kanser arasında ilk bağlantıyı kurmuştur.

1966'da Coe ve Feldman, intravezikal BCG uygulanması ile kobayların mesanelerinde geç tipte hipersensitivite reaksiyonları oluştuğunu göstermiştir (21).

1969'da Mathe ve arkadaşları Akut lenfoblastik lösemide destekleyici tedavi olarak BCG kullanımını ve bunun ümit verici sonuçlarını yayınlamıştır (22).

1970'de Morton, malign melanomlu hastalarda intralezyonel BCG uygulanması ile tümörde regresyon olduğu gözlenmiştir (22).

1972'de Zbar ve Bast, hepatosellüler karsinomlu koyalarda tümör içine BCG enjeksiyonu yaptılar ve BCG'nin antitümöral aktivitesinde ümit verici sonuçlarını yayınlamışlardır (21).

Zbar, Hanna, Rappe ve arkadaşları 1972'de deneysel olarak hepatoma geliştirilen hayvanların tedavisinde, BCG'nin etkili bir ajan olduğunu yayınlamışlardır (22).

Bloomberg ve arkadaşları 1975'de lokal BCG kullanımının sağlıklı köpek mesanelerinde şiddetli inflamatuvar reaksiyona neden olduğunu göstermişlerdir (22).

Mesane kanserinde rekürrens önlenmesi için intravesikal BCG uygulanması ilk kez 1972 yılında geliştirilmiş ve ilk sonuçları 4 yıl sonra yayınlanmıştır. Morales ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada; Yüzeysel mesane tümörlü dokuz hasta haftada bir kez intravesikal ve intradermal Armand Frappier BCG uygulanarak, bir yıl süreyle takiplerinde, dokuz hastanın sekizinde rekürrens önlenilebilmesi mesane tümörünün tedavisinde çığır açmıştır (15).

### BCG İMMUNOTERAPİSİ

BCG 1976'da Morales ve arkadaşları tarafından düşük stage'li mesane kanserinin tedavisinde potansiyel olarak faydalı bir ajan olarak tanımlanmıştır (15). Yapılan birçok çalışmalar, uygun olarak seçilmiş hastalarda BCG immunoterapisi ile tümör rekürrensinde azalma, papiller tümörün tedavisinde, halen mevcut olan diğer ajanlardan daha etkili olduğu gösterilmiştir (9-20-23).

BCG esas olarak Lille'nin Pasteur enstitüsünde geliştirilmiş olan, zayıflatılmış canlı tüberküloz organizması içeren bir ajandır. Halen kullanılmakta olan BCG zayıflatılmış Tüberkülozis Bovin'den türetilmektedir ve canlı basil, ölü basil ve subselluler yıkıntı parçaları içerir (9-24).

Farklı üretim metodları BCG'nin immunoterapötik aktivitesini etkiler.

Halen piyasada bulunan BCG türleri ve içerdikleri koloni sayısı tablo 2'de verilmiştir.

BCG tedavisinin başarı ya da başarısızlığı vücudun immun yeterliliğine, verilen canlı organizmanın sayısına, uygulama şekline, tümör büyüklüğüne, aşının tümör hücrelerine giriş şekline bağlı olarak değişiklik gösterir (20).

Fazla miktarda BCG'nin tümör gelişimini artırma ihtimali vardır. BCG antitümoral etkisini vucut immun sistemini etkileyerek yapar.  $10^6$  veya daha az organizma ile yapılan uygulamalarda tedavi etkili olmaz.  $10^9$  veya daha fazla organizma ile yapılan tedavide toksik etkiler görülebilir, ya da tümör gelişimini stimule eder (1).

BCG türü	Ağırlık/ampül	içerdiği koloni sayısı
Tice (Organon)	50 mg	$2-8 \times 10^8$ CFU
Pasteur (paris)	75 mg	$6 \times 10^8$ CFU
Connaught	40 mg	$8-32 \times 10^8$ CFU
Armand Frappier	120 mg	$10^7$ CFU
Glakso (Evans)	75 mg	$8-26 \times 10^6$ CFU
Moreau	100 mg	$2 \times 10^9$ canlı basil
RIVM	?	$10^9$ canlı basil

CFU: Coloni forming unit

Tablo 2 (22)

BCG tedavisi için hasta seçimi :

BCG tedavisine aday olan hastalar 3 kategoriye ayrılır (23).

1- Profilaksi grubu:

Profilaksi grubu transurethral yolla tümörü rezeke edilen ancak rekürrens olma ihtimali fazla olan hastalardır. Bu hastalar :

- A- Herhangi bir grade'deki T1 tümörler,
- B- Stage Ta grade II-III tümörler,
- C- Rekürrens öyküsü olan hastalardır (20-23-24).

Son kriter önemlidir. Çünkü transurethral rezeksiyon ile tedavi edilen primer Ta veya T1 mesane tümörlerinde nüks oranı %43 iken rekürren tümörlerde bir yıl içinde diğer bir rekürrens görülme ihtimali %70'dir.

Stage Ta, grade 1 soliter mesane tümörlü hastaların ilk rezeksiyonlarından sonra intravezikal BCG tedavisine gerek yoktur. Bu hastalar mesane tümörlü hastaların yaklaşık %20'sini oluştururlar. Bu hastaların %50'sinde 3 yıl içinde rekürrens oluşur ve rekürrenslerin %2'si daha yüksek stage ile progresyon gösteren hastalardır.

## 2-Rezidü tümörün tedavisi :

Tansurethral rezeksiyon esnasında komlet rezeksiyon yapılamayan rezidu tümör kalan hastalarda ve operasyon için uygun olmayan hastalarda terapötik amaçla intravezikal BCG tedavisi verilebilir. Khana ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; stage T1 tümörlerin rezeksiyonundan 8-14 gün sonra yapılan sistoskopisinde, hastaların %44'ünde rezidu tümör kaldığını göstermişlerdir. Operasyon için uygun olmayan hastalarda, BCG tedavisinin başarılı olabilmesi için tümörün 2 cm'den daha büyük olmaması gereklidir. Daha büyük tümörlerde ve kas invaziv tümörlerde bu tedavi başarısızdır.

3-BCG tedavisi için, üçüncü grup hasta; carcinoma in situ (CİS) 'nun tedavisidir. CIS, primer hastalık olarak, veya rezeksiyon yapılan sesil tümör ile birlikte olabilir (20-25).

İntravezikal BCG tedavisi için uygun olmayan hastalar şunlardır:

1- Kas invazyonu olan tümörler, BCG ile doğrudan temas sağlanamayacak olan prostat veya ureter gibi yerlerdeki tümörler.

2-İmmun sistemi baskılayan HIV gibi hastalıklar ; Diğer bir tümör nedeni ile kemoterapi alan veya immunosupresif etki yapacak dozda steroid tedavisi alan hastalar.

3-BCG'nin inaktif olmasına neden olabilen antibiyotik ve antikoagulan ilaçlar kullanan hastalar. BCG -fibronectin bağlanmasını etkileyen her şey, muhtemelen bu reaksiyonu inaktive eder. Warfarin gibi antikoagulanlar bu etkiyi yapar (26-27).

## TEDAVİYE BAŞLAMA

Profilaksi grubunda tedaviye genellikle transurethral rezeksiyondan 1 ila 4 hafta sonra başlanır. Hastalarda idrar kültürleri, idrar sitolojileri normal olmalıdır. Gros hematüri ve mesane irritabilite semptomları olmamalıdır. Eğer uygunsuzsa rezidu tümörün olmadığını teyit etmek için ikinci bir sistoskopi yapılmalıdır. Bu özellikle multipl tümörlü ve stage T1 tümörlerde önemlidir. Rezidu idrar ölçümü faydalıdır. Çünkü reziduel idrar volümü 100 ml'nin üzerindeki hastalarda, BCG'ye uzun süre maruz kalmayı engellemek için kataterizasyon gerekebilir (20).

Tedaviye başlamadan önce rektal tuşe ile prostat muayenesi yapılmalı ve prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi belirlenmelidir. Çünkü BCG tedavisi ile prostatta endürasyon gelişebilir ve bu durumda prostat kanserinden ayırlanamayabilir. BCG uygulanmasından sonra PSA düzeylerinde hafif bir yükselme olabilir.

Hastaya tedaviden sonra 48 saat seksuel aktivitede bulunmaması önerilir (20).

## BCG TEDAVİ PROTOKOLU

Yüzeysel mesane tümörü tedavisinde uygulanan standart bir BCG protokolu bulunmamaktadır.

Hernekadar optimum tedavi protokolu kurulmamış olsada mesane epitelinde ve lamina propriada immunolojik ve inflamatuvar cevap oluşması için bir indüksiyon fazına ihtiyaç vardır. Hastaların çoğunda 6 haftalık uygulamadan sonra bu cevap oluşur.Fakat az sayıdaki hastada reaksiyon başlaması için daha fazla sayıda uygulamaya ihtiyaç duyulur.

İntravezikal BCG uygulamanın amacı mesane epitelinde inflamatuvar bir reaksiyon başlatmaktır.Bu reaksiyon bir kez başladıktan sonra bu reaksiyonu yürütmeye ihtiyaç yoktur. 6 uygulama seçilmiş bir tedavi şeklidir. Ancak bu uygulama protokolu bilimsel deneylerin sonucu değildir.6 uygulamadan sonra tedaviye devamın faydaları veya ek destekleyici doz verilip, verilmemesi halen açığa kavuşturulamamış ve üzerinde tartışılan bir konudur (20).

Profilaksi amacı ile intravezikal BCG tedavi protokolleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.  
6 uygulamayı takiben

- 
- 1-Ek uygulamaya gerek yok (13).
  - 2-Haftada bir defa 3 haftalık uygulama (20).
  - 3-Altı ek uygulama (28).
  - 4- 1-2 yıl aylık uygulamalar (19).
  - 5- 1-2 yıl 3-6 ayda bir 1 veya 3 uygulama (20).

---

Tablo 3; İntravezikal BCG tedavisi programları.

Mesane tümörü nedeni ile intravezikal BCG tedavisi alan, fakat tedaviye rağmen rekürrens görülen hastalarda, BCG tedavisinin tekrarı ile hastalarda komplet cevap oranı

%64-70 arasında değiştiği bildirilmiştir. Daha önceden yüzeyel mesane tümörü nedeni ile uygulanan intakaviter kemoterapötiklere cevapsızlık, uygulanacak BCG'ye cevabı etkilememektedir (28-29).

BCG immunoterapisinde, cevabın değerlendirilmesinde PPD deri testi faydalı bir kriterdir. BCG uygulandıktan sonra PPD deri testi negatiften, pozitive değişen hastalarda rekürrens oranı %4.5 iken, bu değişim gerçekleşmeyen ve tedaviden önce PPD ( + ) olan grupta %32 oranında rekürrens görülmüştür (30).

İntravezikal BCG tedavisi ile bu tedaviye ek olarak intradermal BCG tedavisinin eklenmesi intravezikal BCG tedavisinin profilaktik etkisini artırmadığı bildirilmiştir (31). BCG mesane tümörünün rekürrensini önlenmesinde oral olarakta kullanılabilir. Bu amaçla 200 mg Tice tipi BCG haftada 3 kez oral yolla kullanılmıştır. Ancak intravezikal ve intradermal BCG tedavisi ile sadece oral BCG kullanımı karşılaştırıldığında ;İntravezikal BCG kullanımı rekürrensini önlenmesinde, oral BCG kullanımına göre daha etkilidir. Ancak BCG'nin oral yolla invaziv mesane tümörlerinde immunoterapötik olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (32).

Reziduel tümörün tedavisinde, 6 haftalık BCG tedavisinden sonra tedavinin değerlendirilmesi için sistoskopi yapılır. Eğer idrar sitolojisi normal ise ek olarak destekleyici 12 ay ayda bir defa intravezikal BCG uygulanması tedavinin etkinliğini artırır. Fakat bu kural değildir. Eğer tedaviden sonra tümör halen varsa, fakat daha küçükse 2 defa 6 haftalık tedavi verilir. ve tedavinin değerlendirilmesi için tekrar sistoskopi yapılır. Tümör sayısı ve /veya büyüklüğündeki artış tedavinin etkisizliğini düşündürmelidir. Reziduel papiller tümörlerin eliminasyonunda; BCG ile tedavi edilen grupta %60-70,Mitomisin C ile %50 ve Thitepa ile tedavi edilen grupta % 30-33 oranında başarı elde edilir (9-20).

Belki de BCG'nin kullanıldığı alanlardan en değerlisi CIS'nun tedavisidir. CIS'nun intravezikal BCG ile tedavisinde başarı oranı yaklaşık %72 'dir. BCG CIS'lu hastalarda kas invazyonu olmaması ya da başka bir kontrendikasyon olmaması durumunda başlangıçta kullanılabilecek seçkin bir ajandır (20-33).

Carcinoma insitu (CIS)'lu hastalarda BCG tedavisinin 6 kr yerine 12 kr verilmesi daha faydalıdır. Bu hastaların bazılarında biopsi ve sitoloji bulguları negatif oluncaya kadar 24 uygulama gerektirebilir.

CIS'nun BCG ile tedavisindeki güçlüklerden biri de; Eğer tedaviye cevap varsa, bunun belirlenmesinin uzun zaman almasıdır. Eğer hasta BCG tedavisine cevap vermiyorsa, bu zaman zarfında tümör mesane duvarını invaze edebilir veya metastas yapabilir. CIS'lu hastanın BCG

ile tedavisinde; bu uygulamanın başarısız olduğu durumda sistektomiye gerek olabileceği hastaya anlatılmalıdır (20).

### BCG TEDAVİSİNİN ETKİ MEKANİZMASI

İntravezikal BCG tedavisinin antitümöral aktivitesinin mekanizması, halen tam olarak anlaşılammıştır. BCG'nin mesane tümörlerinde muhtemel etkisi iki genel kategoriye ayrılabilir (34-35).

#### 1- Nonimmunolojik:

Bu hipoteze göre tümör hücresi bakteriler ya da bakteri ürünleri tarafından direkt etki ile öldürölür. veya bakteriler tümörün yok olması ile sonuçlanan nonspesifik etkileri başlatabilir. Fakat bu teorileri destekleyen az sayıda çalışma vardır.

#### 2- İmmunolojik:

Çok sayıdaki klinik ve deneysel çalışmalar BCG'nin oluşturduğu immunolojik cevap ve antitümöral aktivitesi arasında bir ilgi olduğunu gösterir (36). İntravezikal BCG uygulanmasının etki gösterebilmesi için mesane mukozasına tutunması gerekir. Mikobakteriumlar'da mesane içindeki bazı komponentler için reseptörler olduğu gösterilmiştir. Bakteri bu mesane komponentlerine tutunur ve mesane epitel hücresi içine alınır. sonuç olarak antitümöral etki başlar (21).

BCG'nin mesane epitel hücresi içine alınmasını sağlayan bu reseptörlerin fibronectin'e tutunmuş olduğu gösterilmiştir. **Fibronectin** plazmada ve diğer vucut sıvılarında eriyik halinde, konnektif dokuda ve bazal memranda (**Matrix fibronectin**)'de erimez halde bulunan bir glikoproteindir. Matriks fibronectin epithelial hücrelerde fibroblastlar için bağlanma mekanizmasında kullanılır (34-37-46).

Mesanede fibronectin epithelial hücrelerin epitel yüzlerinde yoktur. Fakat bazal memranda ve submukozada vardır. Bu bulgular,BCG'nin fibronectin'e bağlanmasının ancak mesane yüzey epithelinin bozulmuş olduğu durumlarda gerçekleşebileceğini gösterir. Bakterinin fibronectine bağlanması normal uretheliumda olmaz. Eğer urethelium yüzeyinde herhangi bir hasar varsa veya inflamasyonun varlığında bağlanma olur,sonuçta inflamatuar cevap ve anti tümöral aktivite meydana gelir (38).

Heparin tedavisi, submukoza ve bakteri yüzeyindeki fibronectin reseptörleri fibronectin eriyiği ile doyurulduktan sonra veya anti-FN antikörlerin varlığında,BCG'nin fibronectine bağlanması gerçekleşmez ve sonuçta antitümöral etki oluşmaz (38).

Nonfagositik hücre kültürlerinde mycobakterium'ların hücre içine alındığını göstermiştir. BCG'nin mesane tümör hücreleri tarafından fagositozu, Mycobacterium lepra'nın schwan hücreleri tarafından hücre içine alınmasına benzer. Bu yolla nonfagositik urethelial hücrelerin BCG'yi hücre içine alabileceği gösterilmiştir (34-37).

Mesane duvarına fibronectin ile tutunan BCG bakteriyal adhezinleri ile, yüzeylerinde uygun reseptör bulunan transitional hücreli karsinom hücreleri ve epithelial hücrelere yapışır ve hücrelerin psödopodları ile kuşatılarak fagositozla hücre içine alınır (34-37).

Hücrelerin birbirine yapışmasında önemli yapısal rol oynayan ve bütün epithelial hücrelerde bulunan ; mikroflaman, mikrotubul ve ilgili proteinlerden, **Cytokeratinler** (Ctokeratin, CK) den **CK-18** bulunan tümör hücreleri intravezikal BCG tedavisine çok iyi cevap verirler (39).

BCG'nin yukarıda anlatılan yolla hücre içine alındığını destekleyen bulgulardan biride; yüzeylerinde sitokeratinlerden (cytokeratin, CK) CK-18 bulunan tümör hücrelerinin BCG tedavisine çok iyi yanıt verirken, bulunmayanlarda tedaviye rağmen rekürrens yüksek oranda bulunmasıdır. Cytokeratinler, tüm epithelial hücrelerin yüzeylerinde hücrelerin birbirine yapışmasını sağlayan mikrotubul ve mikroflaman yapısının bir elemanıdır (39).

BCG'nin hücre içine alınması **Cytochalsin B** (hücrede mikroflaman yapısını bozan bir ajandır) ve 4 °C'de (bu ısıda mesane epithelinde membran hareketi durur) belirgin şekilde inhibe olmaktadır (37-39).

BCG'nin hücre içine alınması histokimyasal deneyler ve elektron mikroskopisi ile gösterilmiştir. BCG'nin maksimum olarak hücre içine alınması; verildikten sonra 3. saatte olur. Bu olay hücrelerin % 50-70'inde gerçekleşir. Hücre içine alınan BCG'nin % 92.6'sı yıkılmaya başlar. Bu yıkılma intrasellüler lizozomlar yoluyla olur. Tümör hücreleri tarafından hücre içine alınan BCG'nin, tümöre toksik etkisi ; yıkımı neticesi ortaya çıkan toksik ürünler yolu ile ya da intrasellüler bakterinin kontrolsüz çoğalması ile olur. Sonuçta tümör hücresi öldürülebilir (37).

Intravezikal BCG tedavisinin immunostimulasyon yaparak antitümöral etki geliştirdiğini gösteren en önemli bulgulardan biri de; uygulamalardan sonra alınan idrar örneklerinde sitokinlerin (cytokyn) düzeyinde artış saptanmasıdır. Bunlar **Interleukin I**, **Interleukin II** ve **Tümör nekrozis faktördür** (40). Interleukin II, esas olarak Helper T hücrelerinde yapılır. T lenfositlerinin farklılaşmasını ve proliferasyonunu sağlar. Tümör hücrelerindeki etkisi esas olarak limfokin tarafından aktive edilmiş Killer-T hücrelerinin kullanılmasını sağlamaktır (40).

Tümör Necrosis faktör (TNF), makrofajlar tarafından üretilir. Tümör hücrelerinde ve tümörün damarsal yapısına doğrudan sitotoksik etki gösterir. Interleukin I, sitotoksik T lenfositleri, makrofajları ve interleukin II'yi aktive ederek tümör gelişiminde inhibitör etki gösterir. Bu sitokinler idrarda, intravezikal BCG uygulandıktan 4-8 saat sonra en yüksek düzeyde bulunurlar, 24 saat sonra bazal değerine düşerler. Lokal tümör kontrolünü sağlayan sitokinlerin idrarda sekresyonundaki bu artış, BCG'nin mesane duvarında şiddetli inflamatuvar reaksiyon oluşturduğunu gösterir. BCG'nin lokal antitümöral etkileri de; şiddetli inflamatuvar reaksiyon yolu ile oluşan iskemi neticesinde tümör hücrelerinin dökülmesine yol açmasıdır (21).

Mesane tümörü nedeni ile intravezikal thio-tepa alan hastalarda tedavi sonrası alınan mesane biopsilerinde, suburethelial dokuda polimorfonükleer lökositlerde artış gözlenir. Buna karşın BCG tedavisi sonrası alınan mesane biopsilerinde başlıca T lenfositler olmak üzere mononükleer hücrelerde artış gözlenmiştir. Bu mononükleer hücre popülasyonunun büyük bir kısmının, T helper hücreler olduğu gösterilmiştir (35-41).

Bütün bu deliller BCG tedavisinin immun mekanizmalarla etkili olduğunu düşündürüyor.

### BCG İMMUNOTERAPİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

BCG ile tedavinin avantajları, bu tedavinin riskleri göz önüne alındığında, bu avantajlar ağır basar. İntravezikal BCG'nin, diğer kemoterapotik ajanlardan farklı bir etki mekanizması vardır. Bunun için, uygulamalardan sonra görülebilecek semptomların farklı olması beklenebilir. Sitotoksik kemoterapötikler tümör hücrelerinde direkt olarak etki eder ve nonmaling hücreleri de öldürebilir ya da hasar verebilir. Buna karşın BCG'nin maling veya bening hücreler üzerinde direkt toksik etkisi yoktur. Ancak immun cevabı stimule ederek tümör destrüksiyonu oluşturur. Kemoterapiden farklı olarak, BCG lokal, regional veya sistemik semptomlar oluşturabilen canlı bir organizmadır (24-42).

İntravezikal tedavide kullanılan BCG'nin virulensi belirgin olarak azaltılmıştır. Fakat bazı koşullar altında progresif, yaşamı tehdit eden, infeksiyon meydana getirilebilir. Mikobakteriumların antitüberküloz antibiyotiklere hassasiyeti, zayıflandıktan sonrada kalır.

Bu nedenle BCG tedavisine sekonder gelişen komplikasyonlar antitüberküloz antibiyotiklerle tedavi edilebilir. İntravezikal BCG tedavisi sonrası gelişebilecek tüberküloz infeksiyonu yavaş seyreder ve semptomlarını tanımak güç olabilir (1-42).

İntravezikal BCG tedavisi alan hastalarda, tedavinin kesilmesini gerektiren ya da tedavi edilmesi gereken, major komplikasyonlar, hastaların %5'inden azında görülür (24-42).

Minor komplikasyonlar :

Sistit intravezikal BCG reaksiyonlarından en sık görülenidir. Sistit'in insidensi kullanılan tanıma göre büyük değişiklik gösterir. İmmunstimilasyon ve Lenfosit gibi diğer immun aktif hücrelerin mesane duvarını infiltrasyonu, tipik olarak dizirü ve pollaküri gibi sistit semptomlarını oluşturur. BCG ile tedavi edilen hastaların % 90'ında bu semptomlar görülebilir ve böyle reaksiyonlar sistit olarak adlandırılır (43).

Hematuri sistitle birlikte olabilir ve BCG ile tedavi edilen hastaların 1/3'ünde görülür. Devam ederek artan hematüri BCG'nin absorpsiyonunun arttığını gösterir ve sistemik toksisite oluşabileceğini gösteren önemli bir bulgudur. Bu durumda tedaviye devam etmek için hematürinin bitinceye kadar beklenmesi tavsiye edilir. Benzer olarak irritatif mesane bulguları, ateş, veya kırgınlık semptomları devam eden hastalarda, tedaviye bu semptomlar azaldığı zaman devam edilmelidir. Eğer semptomlar şiddetliyse veya 48 saatten fazla sürerse, tedaviye 300 mg/gün izoniazid eklenmesi tavsiye edilir. Ciddi komplikasyonların çoğu erkenden izoniazid tedavisine başlamak ile önlenir. Semptomları artan hastalarda ciddi komplikasyonlar, profilaksiye rağmen meydana gelebilir (24-43).

38.5 °C'den az ateş ile birlikte grip benzeri semptomlar, kırgınlık, üşüme, titreme gibi bulgulara sık rastlanılır .Bu semptomlar muhtemelen BCG'ye karşı immun cevabı gösterir ve genellikle 48 saat içinde spontan olarak geçer fakat antipiretik ilaçları kullanmak faydalıdır. Antitüberküloz tedaviye sıklıkla gerek kalmaz (42).

Mesanenin inflamatuvar reaksiyonuna bağlı lokal reaksiyonlar 1. uygulamadan sonra görülebilir, fakat daha sık olarak 3. uygulamadan sonra görülür. Bu semptomlar uygulamadan 3-4 saat sonra başlar ve genellikle 24-72 saat'te son bulur. Genellikle bu reaksiyonların şiddeti her uygulamadan sonra progresif olarak artar (12-24-44).

## Major yan etkiler :

Hastaların %95'inden fazlası tedaviyi iyi tolere ederler. Çeşitli BCG preparatları kullanımında komplikasyonların sıklığı açısından farklılıklar vardır. Bu farklılığın nedeni doz ve tedavi şemasındaki farklılık olabilir. Connaught BCG ile tedavi edilen hastalarda daha az komplikasyon geliştiğini bildiren yayınlar vardır (43). İntravezikal BCG tedavisinden sonra görülebilecek major yan etkiler ve oranları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

SEMPTOMLAR	GÖRÜLME ORANI (%)
1-Ateş (39 °C'nin üzerinde )	2.9
2-Granulamatöz prostatit	0.9
3-Pneumonitis/Hepatitis	0.7
4-Artralji	0.5
5-Hematüri ( transfüzyon gerektiren )	1
6- Döküntüler	0.3
7-Ureteral obstrüksiyon	0.3
8- Epididimit	0.4
9-Kontrakte mesane	0.2
10-Renal abse	0.1
11-Sepsis	0.4
12-Sitopeni	0.1

Tablo 4 : (24)

Çeşitli tür BCG preparatları (Armand Frappier, Tice, Connaught, pasteur ve RIVM) ile tedavi edilen 2600'ün üzerindeki hastada yapılan çalışmada en sık görülen yan etki 39 °C'yi geçen yüksek ateştir ve hastaların yaklaşık %2.9'unda görülür. Ateş tipik olarak antipiretik ve sıvı verilmesi ile 1-2 günde geçer. Yüksek ateş gelişen hastalar, progresiv BCG infeksiyonu için riski artmış olan hastalardır. Bu hastalarda mesane kanserinin progresyon riskini gözden geçirmek ve kanser progresyonu için az riskli olan hastalarda BCG tedavisi kesilebilir (24).

Sepsis BCG immunoterapisinin en tehlikeli komplikasyonudur, %0.04 oranında görülür. İntravezikal BCG uygulamasından sonra gelişebilecek sepsis fatal seyredebilir. Hatta BCG uygulamasını takiben 10 hastanın, muhtemelen BCG uygulaması sonucunda ölümle sonuçlandığı yayınlanmıştır (24-42-45).

Mesane kanserli hastalarda BCG sepsisi ile birlikte en sık görülen durum, organizmanın bozulmuş ürethelium yoluyla intravasküler absorpsiyonudur. Bu durumda BCG toksisitesine bağlı oluşabilecek şok tablosunun nedenlerinden biri de hipersensitivitedir (45). Bu tablonun tedavisi kortikosteroid verilmesini gerektirir. Bunu önlemek için tümör rezeksiyonundan sonra en az bir hafta geçinceye kadar BCG tedavisine başlanmamalıdır (24).

İntravezikal BCG uygulamasını takiben sepsis gelişen hastaların büyük bir kısmında bir önceki uygulamadan sonra 39 °C'yi aşan ateş olmuştur. BCG sepsi gelişen hastalarda, dolaşım kollapsı, akut respiratuar distres ve dissemine intravasküler koagülasyon gibi klasik sepsis tablosunda görülebilecek bütün semptomlar görülebilir. BCG sepsisi, klinik ve experimental deneylerde izoniazid, rifampin ile birlikte sikloserin ve prednizolon ile tedavi edilebilir (45).

İn vitro çalışmalarda; antitüberküloz droglardan sikloserinin, BCG gelişimini 24 saat içinde durdurduğu gösterilmiştir. Sikloserin, oral alımından sonra en yüksek serum konsantrasyonuna 3-4 saat sonra ulaşır. İzoniazid, rifampin, etambutol, streptomisin, ve para amino salisilikasit ile tedavide BCG infeksiyonu ancak 2-7 günde durdurulabilir. Bu nedenle BCG sepsisi gelişen hastalarda sikloserin hayat kurtarıcı bir drogdur (25-45).

Genitouriner Tüberkülozun mesane kontraktürü oluşturmaya eğilimi olduğu bilinir. Ancak, mesane kontraktürü BCG ile tedavi edilen hastaların %0.2'sinde görülür. İntravezikal BCG tedavisinden sonra, kontrakte mesane gelişen hastaların hepsi daha önce transurethral rezeksiyon geçirmiş ve intravezikal kemoterapi almış olan hastalardır. Bu hastalarda antitüberküloz tedaviye gerek yoktur, ancak BCG tedavisi kesilmelidir. BCG uygulanmasından sonra şiddetli irritatif semptomları olan hastalarda profilaktif tedavi olarak izoniazid verilen hastalarda, bu komplikasyonun görülme sıklığını azalttığı bildirilmiştir (24).

Deri döküntüleri, artralji ve gezici arthrit BCG'ye karşı allerjik reaksiyonlardır. Tedavisinde antihistaminik ve anti-inflamatuar ilaçlar kullanılır. Eğer bu tedaviye cevap vermezse, izoniazid 300 mg/gün ile 3 aylık tedavi genellikle yeterli olur. BCG tedavisini kesmek çoğunlukla gereksizdir fakat şiddetli allerjik reaksiyonlarda BCG tedavisi kesilebilir (24-42).

Intravezikal BCG uygulamasından sonra gelişen komplikasyonlarda, tavsiye edilen tedavi protokolleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (24).

38.5 °C' den az ateş	Tedaviye gerek yok, Semptomlar geçinceye kadar BCG tedavisine ara verilir.
12 -24 saat süren 38.5 °C'nin üzerindeki ateş	Isoniazid 300 mg/gün, semptomlar geçinceye kadar BCG tedavisine ara verilir.
Allerjik reaksiyonlar	Isoniazid 300 mg/gün, BCG 'nin faydası riskinden fazla ise tedaviye devam edilir.
Akut ciddi hastalık	Isoniazid 300 mg/gün, Rifampin 600 mg/gün, Etambutol 1200 mg/gün, (6 gün tedavi verilir) BCG tedavisi kesilir.
Sepsis	Isoniazid 300 mg/gün, Rifampin 600 mg/gün, Etambutol 1200 mg/gün, Sikloserin 500 mg (günde 2 kez ), Prednizolon 40 mg intravenöz

Tablo 5 :

## MATERYAL VE METOD

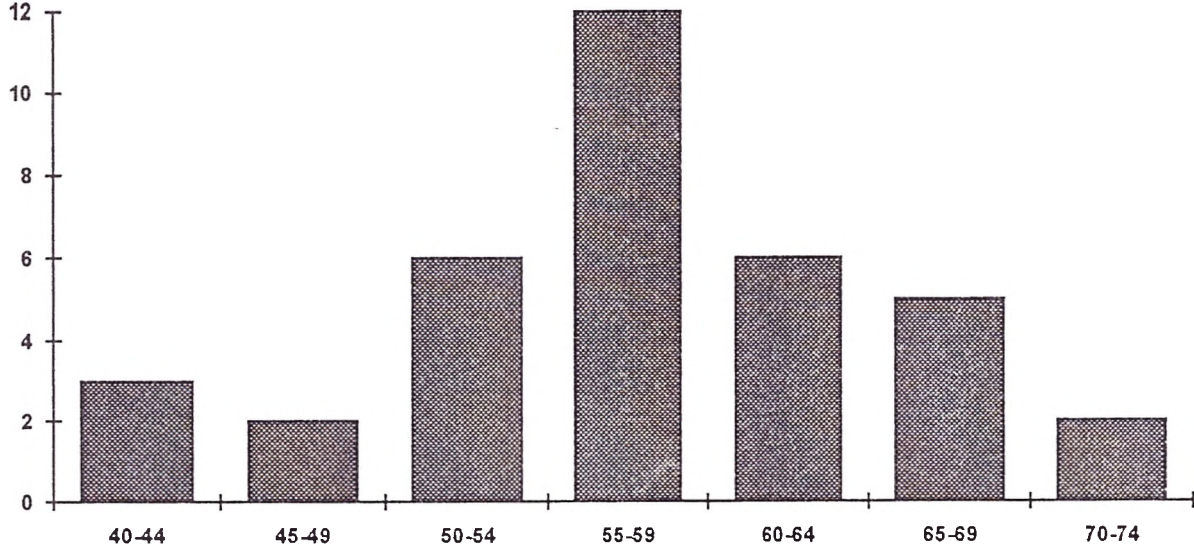
Bu çalışma, Türkiye Yüksek İhtisas hastanesi üroloji kliniğinde Ocak 1990 ile Ağustos 1991 tarihleri arasında rekürren ya da çok sayıda yüzeysel mesane tümörü (Transitional hücreli kanser) tanısı alan ve transurethral rezeksiyondan sonra profilaktik amaçlı intravezikal BCG tedavisine alınan 2'si kadın 36 hasta üzerinde yapıldı. Çalışma kapsamına alınan hastaların hepsi UICC sınıflamasına göre Ta ve T1 evresinde olan hastalardı. Bu 36 hastaya 39 kür BCG tedavisi uygulandı (3 hastaya, tümör rekürrensi geliştikten sonra 2. kür BCG tedavisi verildi).

Yüzeysel mesane tümörü tanısı; İntravenöz piyelografi, Ultrasonografi, Sistoskopi ve bunlara ek olarak 5 hastada komputeze tomografi ile koyuldu. Transurethral rezeksiyonda tümör tabanından alınan spesimen'de, patolojik olarak kas invazyonu görülen hastalar çalışma kapsamına alınmadı. İntravezikal BCG tedavisine alınan hastalar, aşağıdaki kriterlere göre çalışma kapsamına alındı.

### İntravezikal BCG tedavisi için hasta seçme kriterlerimiz.

- 1- Rekürren tümörlü tüm hastalar.
- 2-Çok sayıda tümörü olan hastalar.
- 3-Primer ve soliter tümörü olan hastalardan sadece yüksek gradeli tümörler.
- 4- Primer ve grade 1 tümörlerden stage T1 ve 4 cm'den daha büyük tümörler.

Tedaviye alınan hastalardan en genci 40, en yaşlısı 73 yaşında idi. hastaların yaş ortalaması  $56.52 \pm 8.8$  olarak bulundu. 36 hastadan 12 tanesi primer mesane tümörü, 24 hasta rekürren mesane tümörü tanısı alan hastalardı. 6 hastada soliter mesane tümörü vardı. Rekürren tümörlerden 13'ü ( % 54 ) daha önce intrakaviter tedavi almış olan hastalardı. Bunlardan 12 tanesi Thio-tepa, 1 hasta Mitomisin tedavisi almış olan hastaydı. 25 hasta stage Ta, 11 hasta stage T1 evresinde idi. Sistoskopi esnasında saptanan tümörlerin yerleri ve büyüklükleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.



Grafik 1: Hastaların Yaş Gruplarına göre dağılımı

Tümör yeri	Tavan	Post- yan duvar	Trigon- mesane boynu
Hasta No :	9	30	21
%	(% 15)	(% 50)	(% 35)

Tablo 6 ; Sistoskopide rastlanılan tümör yerleri.

Tümör büyüklüğü genelde 2-3 cm idi.

Tümör büyüklüğü	1 - 2 cm	2 - 3 cm	>4 cm
Hasta No :	25	51	10
%	(% 29)	(% 60)	(% 11)

Tablo :7 ; Sistoskopide rastlanılan tümör büyüklükleri.

21 tümör iyi diferansiye (Grade I), 13 tümör orta derecede diferansiye (Grade II), 2 tümör kötü diferansiye (Grade III) transisional hücreli tümördü.

Tümör Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Hasta No :	21	13	2
%	(%58)	(% 36)	(% 6)

Tablo 7: Tümör Grade

Toplam Hasta	Stage Ta	Stage T1
36	19	17
%	(% 52)	(% 48)

Tablo 8 : Tümör stage'leri

Bir erkek hastada 1. uygulamadan sonra antipiretiklerle kontrol edilemeyen ve 39 °C'yi aşan ateş ve ikter tablosu gelişti. Hastanın transaminaz enzimlerinde ( sGOT, sGPT ) yükselme saptandı. Hastaya antitüberküloz tedavi başlandı. İzoniazid 300mg/ gün, Rifampin 600 mg /gün verildi. Bir haftalık tedavi ile ateş düşmedi. Bu arada ateş etiolojisi araştırıldı. Hastada CMV (+) olarak bulundu. Sitomegalovirus enfeksiyonu olduğuna karar verildi. Acyclovir (Zovirax ) tedavisine alındı. BCG profilaksisi kesildi. Hastanın ateşi 3 haftalık tedaviden sonra düştü, transaminaz enzimleri normal düzeye geldi ve ikter durumu düzeldi. Bu hasta çalışmadan çıkarıldı. Bir erkek hastada 4. uygulamadan sonra Tüberküloz balanit ve Tüberküloz lenfadenit gelişti. BCG tedavisi kesildi. Hastada sistofix yoluyla üriner diversiyon sağlandı. İnguinal lenfadenopatileri bir hafta içinde cilde fistülize oldu ve akıntılı lezyonlar haline geldi.İnguinal lenfadenopati'lerden alınan aspirasyon biopsisinde aside dirençli bakteriler görüldü . Hastaya İzoniazid 300 mg/gün, Rifampin 600 mg /gün başlandı. Bu tedavi ile 3 hafta içinde tüberküloz balanit ve tüberküloz lenfadenit hali düzeldi, ancak bu tedaviye 3 ay devam edildi

Mesanein Transitional hücreli tümörü nedeni ile transurethral rezeksiyon yapıldıktan sonra, intravezikal BCG profilaksisine alınacak hastalarda idrar kültürü- antibiyogram ile üriner enfeksiyon araştırıldı. İdrar kültüründe üreme olan 3 hasta uygun antibiyotiklerle tedavi edildi ve tedaviden sonra intrakaviter tedaviye alındı.

Mesane tümörü nedeni ile, sistoskopide görülen bütün tümöral oluşumlar'ın transurethral rezeksiyonundan 1-2 hafta sonra, intravezikal BCG tedavisine başlandı. Bu hastalara 6 hafta haftada bir defa 120 mg immun BCG Pasteur, 50 cc serum fizyolojik içinde seyreltilmiş olarak, hasta steril şartlarda 12-14 F foley katater ile kataterize edilerek mesaneleri boşaltıldıktan sonra, urethral katater yoluyla verildi. Uygulamayı takiben katater çekildikten sonra, BCG 2 saat mesane içinde bekletildikten sonra miksiyon yaptırıldı. Urethral katater takıldıktan sonra 100 cc'den fazla rezidu idrarı olan hastalarda, BCG'nin toksik etkilerini azaltmak amacıyla, BCG mesane içinde 2 saat bekletildikten sonra kataterleri alındı.

Her uygulamadan önce hastalarda rutin olarak hemogram, sGOT, sGPT, ALP, idrar tetkiki ve idrar kültürü- antibiyogram tekrarlandı. 3. ve 6. uygulamalardan sonra PA akciğer grafisi çekildi.

Hastalar, ilk bir yıl 3 ayda bir sonra her 6 ayda bir kontrole çağrıldı. Her kontrolde, hastalarda uriner sistem sonografisi, sistoskopi , idrar tetkiki, idrar kültürü-antibiyogram, hemogram, sGOT, sGPT, ve gerekli ise diğer biyokimyasal tetkikler tekrarlandı. Rekürrens saptanan bütün hastalarda Intravenöz piyelografi ile üst üriner sistem değerlendirildi. Tümör rekürrensinde, yaygın görülen 2 hastada komputere tomografi ile, tümör progresyonu olup olmadığı araştırıldı.

Sonuçlar Rekürrens ( % ), Tümörsüz hasta ( % ), Rekürrens hızı ( RR ), Rekürrens Index (RI/m) ve ( Rec / hasta / yıl ) parametreleri ile değerlendirildi.

Rekürrens hızı ( RR ), Rekürrens Indeks ( RI / m ), ve Rec / hasta / yıl, şu formüllerle hesaplandı.

$$\text{Rekürrens hızı ( RR )} = \frac{\text{Toplam rekürrens sayısı}}{\text{Toplam hasta takip süresi ( ay olarak )}} \times 100$$

$$\text{Rec /hasta / yıl} = \frac{\text{Rekürrens görülen hasta / Toplam hasta}}{\text{Ortalama takip süresi ( yıl olarak )}}$$

$$\text{Rekürrens Indeks ( RI / m )} = \frac{\text{Rekürrens sayısı}}{\text{Ortalama izlem süresi ( ay olarak )}}$$

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 36 hasta en uzun 38 ay, en kısa 18 ay, ortalama  $30 \pm 6.2$  ay takip edildiler. 36 hastadan 1 tanesi akut miyokard infarktüsü neticesinde öldü. Mesane tümörü nedeni ile ölen hasta olmadı.

Takip süresince 9 hastada (% 25) tümör rekürrensi görüldü. Bu hastalarda, en kısa sürede rekürrens 5. ayda, en uzun sürede rekürrens 20. ayda görülmüştür. Bu 9 hastanın 7'sinde (% 77) ilk yıl içinde rekürrens görüldü. Ortalama rekürrens süresi  $9.44 \pm 4.7$  aydır. Aylara göre tümörsüz hasta oranları grafik 2'de verilmiştir.

Rekürrens gelişen 2 hastada (% 5.5) tümör progresyonu gözlemlendi. Bir hastada metastatik tümör gelişti ve sistemik kemoterapiye (M- VAC) alındı. Diğer hastada BCG tedavisinden önce stage Ta olan tümör tedaviden sonra stage T1 oldu.

27 hastada rekürrens gözlenmedi (% 75). Intravezikal BCG tedavisine alınan ve tümör rekürrensi görülen 9 hastadan 8'i rekürren tümör, 1 hastada primer tümör nedeni ile tedaviye alınan hastalardı. Rekürrens gelişen hastalardan 3 tanesi daha önce intravezikal kemoterapi alan hastalardı. Bu hastaların hepsi Thio-tepa tedavisi almış olan hastalardı. Rekürrens gelişen bütün hastalar daha önce birden fazla sayıda transurethral rezeksiyon geçirmiş olan hastalardı.

Rekürrens görülen hastaların, nüks görülme zamanı, tümör grade, stage, tümör sayısı, ve daha önce aldığı intravezikal kemoterapi tablo 9'da verilmiştir.

Rekürren görülen 9 hastadan birinde (20 ay sonra rekürrens görülen hastada), metastatik tümör gelişti. Diğer 1 hastada, intravezikal BCG tedavisi yapılmadan önce stage Ta olan tümör, rekürrens geliştiğinde stage T1 oldu. Bu 2 hasta dışında tümör progresyonu görülen hasta olmadı. BCG tedavisinden sonra rekürrens gelişen hastaların, tümör grade'lerinde değişiklik saptanmadı. Bizim saptadığımız tümör progresyonu % 5.5 oranındadır.

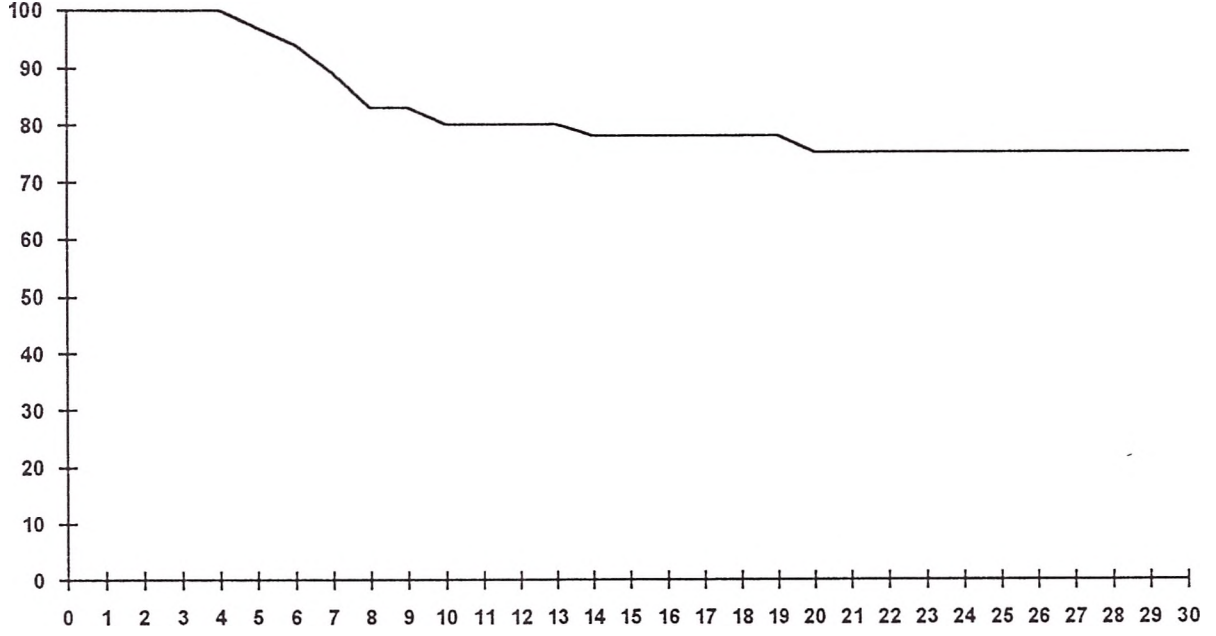
Tümör progresyonuna ait toplu sonuçlar Tablo 10'da verilmiştir.

Rekürrens gösteren hasta	tümör stage	Rekürrens görülme ay'ı	Grade	tümör sayısı	Daha önce aldığı Intravezikal tedavi
Hasta No:1	T1	20	I	>4	
Hasta No:2	Ta	14	II	2	
Hasta No:3	Ta	7	I	1	Thio-tepa
Hasta No:4	Ta	6	II	2	
Hasta No:5	Ta	8	I	2	Thio- tepe
Hasta No:6	T1	8	I	3	
Hasta No:7	T1	10	I	2	Thio-tepa
Hasta no:8	T1	5	I	2	
Hasta No:9	T1	7	I	>4	

Tablo :9

Rekürrens gelişen hasta	Tedaviden önceki tümör stage ve grade	Rekürren tümör stage ve grade
Hasta No: 1	Stage T1 , Grade I	Stage T1 , Grade I
Hasta No: 2	Stage Ta, Grade II	Stage Ta, Grade II
Hasta No: 3	Stage Ta, Grade I	Stage Ta, Grade I
Hasta No:4	Stage Ta, Grade I	Stage T1, Grade I
Hasta No:5	Stage Ta, Grade II	Stage T3b, N3; M (-), Grade II
Hasta No:6	Stage T1, Grade I	Stage T1, Grade I
Hasta No:7	Stage T1, Grade I	Stage T1, Grade I
Hasta No:8	Stage T1, Grade I	Stage T1, Grade I
Hasta No:9	StageT1, Grade I	Stage T1, Grade I

Tablo 10 : Rekürren tümörlerin stage ve grade'leri.



Grafik 2: Aylara Göre Tümörsüz Hasta Yüzdeleri

Rekürrens gelişen hastaların stage'lerine göre kümülatif yüzdeleri Tablo :11 'de verilmiştir.

Toplam hasta	Stage Ta	Stage T1
36	19 (% 52)	17 ( % 48 )
Rekürrens tümör	4 ( %21 )	5 ( %29 )

Tablo 11 :

Rekürrens = % 25

Tümörsüz hasta : %75

Rekürrens hızı ( RR ) = 0.83

Rekürrens Index ( RI / m ) = 0.3

Rec / hasta / yıl = 0.1 olarak belirlendi.

İntravezikal BCG tedavisi sırasında çoğunlukla 3. uygulamadan sonra görülmek üzere 27 hastada (% 75) 48 saati geçmeyen sistit yakınmaları (dizuri, pollaküri, nokturi, idrarını tam yapamama, ve suprapubik ağrı) oldu. 2 hastada sistizm semptomları çok şiddetliydi. sistizm'le beraber makroskopik hrmatüri ve 38 °C 'ye kadar yükselen ateş'de olan bu hastalara izoniazid 300mg /gün 4 gün verildi ve tedaviye başladıktan 3 gün sonra yakınmaları geçti. Bu hastalar'da intravezikal BCG tedavisine bir hafta ara verildi.

11 hastada (% 30) BCG uygulamasından 3-5 saat sonra başlayan ve 48 saat'i geçmeyen, urethral kataterizasyon ve kan transfüzyonu gerektirmeyen makroskopik hematurisi oldu. Bu hastaların 1 tanesinde (% 2.7) şiddetli hematuri oldu. Hastaya urethral sonda koyuldu, hospitalize edildi ve 1 ünite kan transfüzyonu yapıldı. Isoniazid 300 mg /gün 5 gün verildi. 24 saat sonra hematuri'si kesildi . Bu hastada BCG profilaksisine 1 hafta ara verildi.

BCG tedavisinden sonra sık gördüğümüz diğer komplikasyon ateş oldu. 14 hastada (% 38.8) 38 °C'yi geçmeyen ve en fazla 48 saat süren ateş oldu. Bu hastaların hepsinde ateş 3. uygulamadan sonra başladı ve herhangi bir tedavi verilmedi. 3 hastada (% 8.8) uygulamadan 4-6 saat sonra başlayan 39 °C'in üzerinde ateş oldu. Bu hastaların 2'sinde makroskopik hematuri vardı. Bu hastalar izoniazid 300 mg/gün, Rifampin 600 mg/gün ile tedavi edildiler. BCG tedavisi iki hafta süreyle ara verildi, sonra tedaviye devam edildi.

2 hastada (% 5.5) artralji gelişti. Her uygulamadan sonra grip benzeri sendrom ile birlikte yaygın eklem ağrıları olan bu hastalar analjezik ve antihistaminiklerle tedavi edildiler ve BCG tedavisinin kesilmesine ihtiyaç göstermedi.

1 hastada 6 haftalık intravezikal BCG tedavisinden bittikten 1.5 ay sonra kontrakte mesane gelişti. İntravenöz piyelografide bilateral böbrekler normal fonksiyonlu, mesane kapatisesi azalmıştı. Yapılan sistometride mesane kapasitesi 120 cc idi. Hastaya herhangi bir tedavi verilmedi. 3 ay sonraki kontrolünde kontrakte mesane hali düzelmişti, yapılan sistometri ve sistoskopisi normal olarak değerlendirildi. Bu hasta intravezikal BCG tedavisine alınmadan önce mesane tümörü nedeniyle 4 kez transurethral rezeksiyon geçirmiş ve bir kür Thio-tepa tedavisi almıştı.

1 hastada 4. uygulamadan 3 gün sonra balanit durumu gelişti ve takiben inguinal lenfadenit gelişti. İnguinal bölgedeki lenfadenopatilerde ve glans peniste akıntılı lezyonlar oluştu. İnguinal lenfadenitlerden alınan aspirasyon biopsisi materyalinde aside dirençli bakteriler görüldü ve tüberküloz lenfadenit olduğuna karar verildi. Hastaya üçlü antitüberküloz tedaviye (İsoniazid 300 mg/gün, Rifampin 600 mg/gün ve Etambutol 1000 mg/gün) alındı. Sistofiks ile üriner diversiyon sağlandı. BCG tedavisi kesildi . hastanın 2 ay sonraki kontrolünde tüberküloz balanit ve tüberküloz lenfadenit tablosu'nun iyileştiği görüldü. Fakat glans peniste skar dokusu kalmıştı.

Toplam 6 hastada (% 16) gelişen komplikasyonlar nedeni ile BCG tedavisine 1-2 hafta ara verilmek zorunda kalındı. 1 hastada tüberküloz balanit nedeniyle 4. uygulamadan sonra tedavi kesildi.

Intravezikal BCG immunoterapisinde ; Tedavisi komplikasyon nedeniyle kesilen ve tedaviye ara verilmek zorunda kalınan hastaların toplu dökümü tablo 12'de verilmiştir.

Toplam hasta No:	BCG tedavisine 1-2 hafta ara verilen hasta No :	Tedavisi kesilen hasta No :
36	6	1
%	16	2.7

Tablo 12

Toplam 7 hastada çeşitli nedenlerle antitüberküloz tedavi gerekti. Hiçbir hastada sitopeni gelişmedi. (İlk uygulamadan sonra sitomegalovirus enfeksiyonu nedeniyle olduğunu düşündüğümüz, transaminaz enzimlerindeki yükselme olan ve çalışmaya dahil edilmeyen hasta hariç tutulursa) hiçbir hastada transaminaz enzimlerinde yükselme saptamadık.

Görülen komplikasyonlar ve bunlar içinde antitüberküloz tedavi gerekenler toplu olarak tablo 13'te verilmiştir.

BCG tedavisine bağlı gelişen komplikasyonlar	Hasta No :	Antitüberküloz tedavi gerekenler. Hasta No :
Sistizim	27 (%75)	2
Ateş	14 (% 38)	3
Hematuri	11 (% 30)	1
Artralji	2 (% 5.5)	----
Kontrakte mesane	1 (% 2.7)	----
Tüberküloz balanit	1 (2.7)	----

Tablo 13:

## TARTISMA

Mesane tümörlerinin en sık karşılaşılan tipi transisional hücreli tümördür. Tüm mesane tümörlerinin yaklaşık % 90'ını kapsar. Yeni tanı koyulmuş mesane transisional hücreli karsinom olgularının yaklaşık % 75-85'ini yüzeysel mesane tümörleri oluşturur (1-8-9-44). Yüzeysel mesane tümörü terimi, mukoza ve submukozaya sınırlı (Stage Ta, T1) tümörler ve karsinoma insitu'yu içerir. Mesanenin yüzeysel transisional hücreli tümörünün doğal seyri iki kısma ayrılabilir. Tümör rekürrensi ve tümör progresyonu (Tümör invazyon alanında ve derinliğinde artış) . Çok sayıdaki çalışmalarda mesane tümörlerinin rekürrens göstermeye eğiliminin olduğu gösterilmiştir. Tümör rekürrensindeki bu eğilm, idrardaki karsinojenlere maruz kalan mesane mukozasındaki yeni tümör oluşumu yanında rezeksiyon esnasında malign hücrelerin implantasyonu ilede açıklanmaya çalışılmıştır. Yüzeysel mesane tümörlerinin, rekürrenslerinin çoğunluğu yine yüzeysel tümör şeklinde olurken, % 5-30 oranında ( ortalama % 12 ), beş yıl içinde invazyon artışıyla birlikte nüks görülür (4-5-12-13-44).

Yüzeysel mesane tümörlerinin rekürrensini ve progresyonunu önlemek için endoskopik olarak görülen tümöral oluşumlar ve şüpheli dokular rezeksiyonu yapıldıktan sonra, **profilaktik amaçlı**, total rezeksiyon yapılamayacak kadar yaygın superfisial tümörlü hastalarda ve karsinoma insitu varlığında, **terapötik amaçlı**, sitostatik ilaçlar hastalıklı mesane mukozası ile teması sağlayacak şekilde intravezikal olarak çok çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Günümüzde başlıcaları Thio-tepa, Adriamisin ve Mitomisin C olmak üzere çok çeşitli kemoterapötik ajanlar ve başlıcaları Bacillus Calmatte-Guerin ( BCG ), interferon ve Keyhole limpet haemocyanin (KLH) olan immunoterapötikler kullanılmaktadır (5-20-24-47).

BCG, 1976'da Morales ve arkadaşları tarafından düşük stage'li mesane kanserinin tedavisinde potansiyel olarak faydalı bir ajan olarak tanımlanmıştır (15). Yapılan çok sayıdaki çalışmalarda uygun olarak seçilmiş hastalarda BCG immunoterapisi ile tümör rekürrensinde azalma, transurethral rezeksiyondan sonra (Yaygın tümörlerde) rezidu olarak kalan tümörün ve karsinoma insitu'nun tedavisinde halen mevcut olan diğer ajanlardan daha etkili olduğu gösterilmiştir (1-20-33-34). İntravezikal BCG tedavisinin antitümöral aktivitesinin mekanizması halen tam olarak anlaşılammıştır. Fakat bir çok çalışmada BCG'nin immun mekanizmalarla antitümöral etkisini oluşturduğu gösterilmiştir (33-37-38).

BCG, Mitomisin C, Adriamisin, Thio-tepa'nın yüzeyel mesane tümölerinde tedaviye cevapları tablo 14'de verilmiştir.

	Profilaksiden sonra rekürrens ( % )	Rezidu tümör tedavisi ( % )	Karsinoma insitu tedavisi ( % )
BCG	20	60	72
Mitomisin C	30	50	40
Adriamisin	40	30	25
Thio-tepa	45	35	15

Tablo 14 (26-27)

İntravezikal BCG tedavisinin oluşturduğu yan etkilerin fazlalığından dolayı, son yıllarda antiproliferatif ve immunostimulan bir drog olan İnterferon alfa-2b üzerinde çalışılmıştır. İnterferon alfa-2b bazı klinik çalışmalarda CIS'nun tedavisinde etkili bulunmuştur. R.D Williams tarafından CIS olan 33 hasta üzerinde yapılan çalışmada komplet cevabı %42 oranında buldular (48).

Biz bu çalışmada superfisial mesane tümörü tanısı alan 36 hastada, profilaktik amaçlı Pasteur BCG 120 mg'ı intravezikal olarak 6 hafta kullanarak en uzun 38 ay en kısa 18 ay, ortalama  $30 \pm 6.2$  aylık sonuçlarını gözledik.

Yüzeyel mesane tümörlerinde 6 hafta intravezikal BCG profilaksisinden sonra, tümörsüz hasta oranını % 75 olarak bulduk. Çeşitli araştırmacıların profilaktik tedavi sonuçları % 56 ila % 100 arasında değişmektedir. Uygulanan tedaviler, takip süreleri, ve tedavi sonuçları tablo 15'te verilmiştir.

	Hasta No :	Tümörsüz hasta	Takip süresi: (Ay olarak)	Uygulanan tedavi:
TYİH	36	% 75	30±6.2	BCG Pasteur 120 mg 6 hafta
Melekos ( 1990 ) (49)	68	% 56	31±3.78	BCG Pasteur 150 mg 6 hafta
Haff (1986 ) (28)	29	% 69	11.8±1.7	BCG Pasteur 120 mg 6 hafta
Stanley (1982) (13)	39	%100	24	BCG Tice 6 hafta
Pagano (1991) (50)	70	% 74	21.1 ay	BCG Pasteur 120 mg 6 hafta
De Bruyen (1988) (51)	148	% 70	36	BCG Moreau
Netto (1990) (18)	34	% 82	15	BCG Moreau

Tablo : 15

Rekürrens /n ( % )' i Carlos ve ark. % 18 (52), Steg ve ark. % 18 (53), Pagano ve ark. % 24 (50), Netto ve ark. % 18 (18), Rubben ve ark. %22 (54), Martinez ve ark. % 13.4 (55), Lamm ve ark. %33 (32) olarak bildirmişler. Biz rekürrens/n % 25 olarak saptadık. (Tablo 16)

	Rekurrens / n ( % )
TYİH	%25
Carlos	%18
Steg	%18
Pagano	% 24
Netto	%18
Rübben	%22
Martinez	%13.4
Lamm	%33

Tablo 16

Rekurrens hızını (RR), Finbladder grup I 2.5 (22), Winkler ve ark. 0.8 (56), Vildosola ve ark. 1.4 (57), Martinez ve ark.1 (55), Pagano ve ark. 3.3 (50), Steg ve ark. 1 (53), Melekos ve ark. 2.21 (49) ve Khana ve ark. 1 (58) olarak bildirmişler

Bizim çalışmamızda 0.83/100 hasta ayı olarak saptadık.(Tablo 17)

	Rekurrens hızı ( RR ) / 100 hasta ayı
TYİH	0.83
Finbladder	2.5
Winkler	0.8
Vildosola	1.4
Martinez	1
Pagano	3.3
Steg	1
Melekos	2.21
Khana	1

Tablo 17

Rekurrens/hasta/yılı Netto ve ark. 0.28 (18), Carlos ve ark. 0.17 (52), olarak bildirmişler. bizim çalışmamızda 0.1 olarak saptadık. (Tablo 18)

	Rekurrens /hasta / yıl
TYİH	0.1
Netto	0.28
Carlos	0.17

Tablo 18

Rekurrens İndex/ay'ı (RI/ m) Finbladder grup 1 0.03 (22), Martinez ve ark. 0.04 (55), olarak bildirmiştir. Biz 0.3 olarak saptadık. (Tablo 19)

	Rekurrens index / ay
TYİH	0.3
Finbladder	0.03
Martinez	0.04

Tablo 19

Mesane tümörü profilaksisinde intravezikal BCG tedavisinden sonra, ortalama rekurrens gelişme süresini  $9.44 \pm 4.7$  ay olarak bulduk. Literatürde bu süre değişik çalışmalarda 10 ay ile 31 ay arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda kontrol grubu yoktur. Fakat literatürde yapılan çift kontrollü çalışmalarda; Yüzeysel mesane tümörü tedavisinde transurethral rezeksiyondan (TUR) sonra intravezikal BCG tedavisi verilen hastalardaki rekurrens oranı, yalnız TUR yapılan ve ek tedavi verilmeyen hastalara göre belirgin azalma göstermektedir. TUR sonrası ek tedavi verilmeyen hastaların 15-24 aylık takiplerinde rekurrens % 42 - 89 kadar görülürken, aynı çalışmalarda BCG tedavisi ile rekurrens % 18 - 35 arasında görülmektedir (18-32-54).

Yüzeysel mesane tümörleri için, intravezikal tedavinin etkinliğinin en önemli, objektif bulgularından biride tümör progresyonunu engellemesidir. Progresyon, kas invazyon veya metastaz gelişmesi olarak tanımlanabilir.

Harry ve ark. yaptıkları çalışmada; Intravezikal BCG tedavisi uyguladıkları 43 hastanın 72 aylık takiplerinde % 53 oranında tümör progresyonu geliştiği buna karşın aynı çalışmada tedavi vermedikleri 43 hastanın aynı süre takiplerinde % 95 oranında tümör progresyonu gözlemişlerdir (59).

Herr Laudone ve Witmore'nin yaptıkları çalışmada; intravezikal BCG ile tedavi edilen hastalarda, 24 aylık kontrollerinde %24 oranında tümör progresyonu oluştuğunu bildirmişlerdir (13). Melekos ve ark. 68 hastada yaptıkları çalışmada BCG tedavisi alan hastalarda tümör progresyonunu % 4 olarak bildirmişlerdir (49). Steg ve ark. BCG tedavisi alan 67 hasta'nın

5'inde (% 7) progresyon saptadılar (53). Khana ve ark. 155 hastada yaptıkları çalışmada tümör progresyonunu % 8.5 olarak saptadılar (58). Bizim çalışmamızda 36 hastanın ortalama 30 aylık takiplerinde tümör progresyonunu, 2 hastada (% 5.5) gözledik.

Haaff ve ark. tarafından yapılan çalışmada; Mesane tümörlerinde, transurethral rezeksiyondan sonra intravezikal BCG tedavisi ile tümörsüz hasta oranını %69 oranında bulmuşlar. Rekürren tümörlerde 2. kür BCG tedavisi ile komplet başarının % 90 olduğu gözlenmiştir (28). Melekos ve ark.'nın benzer çalışmasında ilk kür BCG tedavisi ile tümörsüz hasta %56 iken, 2. kür BCG profilaksisi ile komplet tümörsüz hasta oranının % 72 'ye yükseldiği görülmüştür (49). Bu gözlemlere dayanarak bizimde BCG tedavisine rağmen rekürrens gösteren 3 hastada 2. kür BCG tedavisi uyguladık. (Bu uygulamalarla ilgili sonuçlar takip süresinin kısa olması nedeni ile verilmedi).

İntravezikal BCG uygulamalarında görülen yan etkiler özellikle 3. uygulamadan sonra artmaktadır (20-24-43-44). Bizim çalışmamızda da yan etkilerin şiddeti ve görülme sıklığı özellikle 4. 5. ve 6. uygulamalardan sonra tedrici olarak arttığını gözledik.

Lamm ve ark. BCG tedavisinde hastalarda %91 sistit, %43 hematuri, % 28 hafif ateş saptadılar (24). Melekos ve ark. irritatif mesane semptomlarını %84, hematuri % 19 ve hafif ateş %28 olguda saptadılar (49). Bizim çalışmamızda sistizim % 75, hafif ateş %38 ve kataterizasyon ve transfüzyon gerektirmeyen makroskopik hematuri'ye % 30 olguda karşılaştık (Tablo 20).

Minor Komplikasyonlar	TYİH (%)	Lamm ve ark. (24) (%)	Melekos ve ark. (49) (%)
Sistizim	75	91	84
Ateş	38	28	28
hematuri	30	43	19

Tablo 20

İntravezikal BCG profilaksisine alınan hastalar genellikle bu tedaviyi iyi tolere ettiler. Ancak 6 hastada tedaviye 1-2 hafta ara verilmesine neden olan ve 1 hastada tedavinin kesilmesine neden olan (toplam hastaların % 19'u) ciddi komplikasyonlarla karşılaştık. Stanley ve ark. karşılaştıkları ciddi komplikasyonları % 24 oranında bildirmişler . Lamm ve ark. 2600 hastalık serilerinde; karşılaştıkları ciddi yan etkileri % 5 oranında bildirmişlerdir. Finnbladder grup I % 19.2 olguda uygulamayı kesmeyi gerektirecek ölçüde ciddi yan etkiler bildirdi.

Lamm ve ark. 39.5 °C'nin üzerinde ateş 'i % 2.9, Artralji 'yi % 0.5, kataterizasyon ve transfüzyon gerektiren hematüri % 1, kontrakte mesane % 0.2 olguda karşılaştıklarını bildirdiler (24). Bizim çalışmamızda 39.5 °C'nin üzerinde ateş % 8.3, hematuri % 2.7, artralji % 5.5, kontrakte mesane % 2.7 olguda rastlanıldı (Tablo 21).

	Lamm ve ark. (24)	TYİH
39.5 °C'nin üzerinde ateş.	% 2.9	% 8.3
Hematuri	%1	%2.7
Artralji	%0.5	%5.5
Kontrakte mesane	%0.2	%2.7

Tablo 21

52 yaşındaki bir hastada 4. uygulamadan 3 gün sonra balanit gelişti takiben inguinal lenfadenopati oluştu ve glans peniste ve inguinal lenfadenopatilerde akıntılı lezyonlar oluştu .BCG tedavisi kesildi ve sistofiks ile üriner diversiyon sağlandı. İnguinal bölgeden alınan aspirasyon biopsisinde aside dirençli bakteriler görüldü. Antitüberküloz tedaviden sonra lezyonlar geriledi. Daha önce literatürde intravezikal BCG uygulamaları sonucunda gelişen tüberküloz balanit bildirilmemiştir. Biz bu hastada gelişen tüberküloz balanit komplikasyonunu, travmatik kataterizasyon sonrası,BCG uygulamasının sonucu geliştiğini düşünüyoruz.

## SONUCLAR:

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji kliniğinde supefisial mesane tümörü tanısıalan 36 hastaya profilaktik intravezikal BCG tedavisi yapılan ve ortalama  $30 \pm 6.2$  aylık sonuçları gözlenen bu çalışmada şu sonuçlara vardık;

1- Hastalarda ilk rekürrensi beşinci ayda, ortalama rekürrens görülme süresi  $9.44 \pm 4.7$  ay olarak saptadık. Hastalarda;

Rekürrens oranı % 25

Tümör progresyonu oranı : % 5.5,

Rekürrens hızı (RR) : 0.83

Rekürrens Index (RI/m) : 0.3

Rec / hasta / yıl : 0.1 oranında bulundu.

2 - Yüzeysel mesane tümörünün rekürrensini ve tümör progresyonunun önlenmesinde intravezikal BCG profilaksisi etkili bir tedavi yöntemidir.

3 - Literatürdeki Thio-tepa, Mitomisin C, Adriamisin ve İnterferon alfa 2b'nin yüzeysel mesane tümörlerinin profilaksisindeki sonuçları göz önüne alındığında ; BCG'nin diğer kemoterapötik ve immunoterapötik droglara kıyasla halen en etkili ajan olduğunu bizim çalışmamızda desteklemektedir.

4- İntavezikal BCG kullanımında ensık karşılaşılan yan etki sistizim bulgularıdır. Bilhassa3. kür uygulamadan sonra BCG tedavisinin komplikasyonları tedrici olarak artmaktadır.

5 - literatürde daha önce yayınlanmamış olan ; intravezikal BCG uygulamaları sonucunda, travmatik kataterizasyon nedeni ile olduğunu düşündüğümüz tüberküloz balanit ve inguinal lenfadenit gelişebilmektedir.

## ÖZET

Türkiye Yüksek İhtisas hastanesi üroloji kliniğinde Ocak 1990 ile ağustos 1991 tarihleri arasında rekürren ya da çok sayıda yüzeysel mesane tümörü ( Transitional hücreli tümör ) tanısı alan 36 hastaya profilaktik amaçlı intravezikal BCG tedavisi uyguladık. Bu hastaları en uzun 38 ay en kısa 18 ay ( ortalama  $30 \pm 6.2$  ay ) izledik. Bu izlem sonucunda

Rekürrens= % 25

Tümörsüz hasta = % 75

Rekürrens hızı ( RR ) = 0.83

Rekürrens Index ( RI / M ) = 0.3

Rec / hasta / yıl = 0.1

Tümör progresyonu = % 5.5 oranında bulduk .

Bu sonuçları literatürdeki bulgularla uyumlu bulduk.

Bu çalışmanın sonucunda yüzeysel mesane tümörünün profilaksisinde, intravezikal BCG tedavisinin, tümörün rekürrensini ve progresyonunu önleyici etkin bir ajan olduğu kanısına vardık. Literatürdeki, intravezikal BCG tedavisi ile ilgili bulguları teyid ettik.

## REFERANSLAR

- 1-William. J Catalona : Urethelial tumors of the urinary tract . In :Walsh C. P., Retik A B, Stamey A. T, Vaughan Jr E. D (ed) Campbell's Urology . W.B. Saunders. p: 1094-1158, 1992
- 2- Cohen. M. S.,Johanson . S. L : Epidemiology and etiology of bladder cancer; Urol Clin North Am: 9 (3): 421-429, 1992
- 3- Morrison . A. S. ; Buring E. S, Verhock W. G, Kunio Aoki; An international study of smoking and bladder cancer . Journal of Urology 131 : 650, 1984.
- 4-Raghavan D, William V, Shipley M.B ; Biology and management of bladder cancer: The New England Journal of medicine ; 322 : 1129, 1990
- 5- Akdaş A, Kırkali Z, Bilir N ; Epidemiological case control study on etiology of Bladder Cancer in Turkey; Eur. Urol : 17 ; 23-26, 1990
- 6- Kantur A. F, Hartage P, Hoover R. N, et al ; Urinary tract infection and risk of bladder cancer; Am Journal of Epidemiology ; 119 : 510, 1984
- 7- Johansson S.L; Anderström C, Schultz von L; et al; Enhancement of N-[4-(5-Nitro-2-furyl)-2- thiazoly] formamide - induced carcinogenesis by Urinary Tract Infection in Rats; Cancer Research 47, 559-562, 1987.
- 8- Caroll P. R ; Urethelial carcinoma ; Cancer of the bladder, Ureter,& Renal pelvis; In : Tanagho E. A., McAninch J. W ( ed ); Smith's General Urology . Prentice- Hall International Inc. p. 341-358, 1992
- 9- Solowoy. M. S; Intravesical Therapy for Bladder Cancer; Urol Clin North Am; 15: 661, 1988
- 10- Pauwels R. P. E, Schapers R. F. M, Smeets A. W. G. B; Grading in superficial cancer (1) Morfological criteria; Br. Journal of Urology : 61 : 129-134, 1988
- 11- Heney . M. N; Natural History of Superficial Bladder Cancer; Prognostic features and long term Disease Course; Urol Clin North Am; 19 ( 3 ) : 429, 1992

- 12- Herr . W. H ; Laudone V. P, Whitmore W.R ; AN Overview of Intravesical Therapy for Superficial Bladder Tumours; J Urol 138 : 1363, 1987
- 13- Brosman S.A ; Experiace with Bacillus Calmette- Guerin in patients with superficial Bladder Carcinoma : J Urol ; 128 : 27, 1982
- 14- Brosman A.S ; The use of BCG in the Therapy of Bladder Carcinoma in situ J Urol; 141; 1063, 1989
- 15- Morales A, Eidinger D, Bruce A.L.U; Intracavitary Bacillus Calmette- Guerin in the Treatment of Superficial Bladder Tumors ; J Urol ; 116 : 180, 1976
- 16- Heney M.N, Ahmed S, Flanagan M . J, Frable W ; Superficial Bladder Cancer; Progression and Recurrence J Urol 130 : 1083, 1983
- 17- Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H ; Prognostic Parameters in superficial Bladder Cancer, On analysis of 315 cases ; J urol 127 : 250, 1982
- 18- Netto Jr ; N. R. and D'Ancona, C. A. L. D : Bacillus Calmette - Guerin immunotherapy in Bladder Cancer . In :de Kernion, J. B. ( ed ) immunotherapy of urological tumour. The Bath Press, Avon, p.3, 1990
- 19- Richie P. J : Intravesical Chemotherapy ; treatment selection, Techniques and results; Urol clin North Am ; 19 ( 3 ) : 521- 529, 1992
- 20- Brosman A. S; Bacillus Calmette- Guerin immunotherapy ; Techniques and results: Urol Clin North Am. : 19 (3) : 557- 565, 1992
- 21- Witjes J. A, Meijden A.P. M, Debruyne F. M. J ; Use of Intravesical BCG in the treatment of Superficial Transitional cell carcinoma of Bladder An Overview: Urol Int 45: 129 - 136, 1990
- 22- Jauhiainen K, Rintala E, Alfthan .O and Finbladder group : Immunotherapy ( BCG ) versus Chemotherapy ( MMC ) in intravesical treatment of superficial urinary bladder cancer In :de Kernion, J.B ( ed ) immunotherapyof Urological tumour . The Bath Press, Avon p : 13, 1990

- 23- Herr W. H; Transurethral Resection and Intravesical Therapy of Superficial Bladder Tumors; Urol clin North Am : 18; 525- 528, 1991
- 24- Lamm D. L, Meijden A.D.P.M, Morales, Brosman A.S, Catalona W.J; Incidens and treatment of complications of Bacillus Calmette- Guerin Intravesical therapy in superficial bladder cancer ; J urol 147 : 596 , 1992
- 25- Brosman A.S, Lamm D. L. ; The preparation, handling and use of intravesical Bacillus Calmette-Guerin for the management of stage Ta, T1, carcinoma insitu and transitional cell cancer ; J Urol . 144: 313, 1990
- 26- Herr. W.H, Landone V. P, Badalament. R.A, et al ; Experiace with intravesical Bacillus Calmette- Guerin Therapy of superficial bladder tumors ; Urology 25: 119, 1985
- 27- Lamm . D.L, Blumanstein. B.A, Crawford E.D, et al ; Soutwest Oncology group comprasion of Bacillus Calmette- Guerin and Doxorubicin in the treatment and prophylaxis of superficial bladder cancer ; J Urol 137 ; 178A, 1987
- 28- Haff . E.O, Dreaner S.M ; Ratliff T.L, et al ; Two courses of Intravesical Bacillus Calmette- Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder; J Urol : 136: 820, 1986
- 29- Coplen. E.D, Marcus M.D, Myers J.A, et al ; Long term follow up of patients treated with 1 or 2, 6- week courses of intravesical Bacillus Calmette-Guerin Analysis of possible predictors of response free of tumor : J Urol 144 : 652, 1990
- 30- Lamm. D.L; Bacillus Calmette-Guerin Immunoterapy for bladder cancer; J Urol : 134 : 40, 1985
- 31- Lamm . D.L, Dehaven . J.I, Shriven. J, et al ; Prospective randomized comprasion of Intravesical with percutaneous Bacillus Calmette- Guerin versus intravesical Bacillus Calmette-Guerin in Superficial Bladder cancer ; J Urol : 145 ; 738, 1991
- 32- Lamm . D.L, DeHaven. J.L, Shrivani J ; A Randomized prospective comprasion of oral versus intravesical and percutaneous Bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer J Urol 144: 65, 1990

- 33- Herr W. H, Laudone V.P, Withmore W. F ; An Overview of Intravesical Therapy for Superficial Bladder tumors ; J Urol : 138 ; 1363, 1987
- 34- Ratliff . T.L ; Bacillus Calmette- Guerin ( BCG ) Mechanism of action in superficial Bladder cancer ; Supl to Urol 38 ; 8, ( May ) 1991
- 35- Morales. A; This Month in investigative Urology ; The production of lymphokines Following BCG Therapy ; J Urol : 144 ; 1246, 1990
- 36- Kelley .D.R, Ratliff .T.L, Catalona W.J, Shapior A, et al ; Intravesical Bacillus Calmette- Guerin Therapy for Superficial bladder cancer : Effect of Bacillus Calmette- Guerin viability on treatment results ; J Urol ; 134: 48,1985
- 37- Becich M.J, Carroll S, Ratliff T.I ; Internalization of Bacillus Calmette-Guerin by bladder tumor cell ; J Urol 145 ; 1316, 1991
- 38- Kavossi . L.R, Brown . E.S, Ritchey J K, et al; Fibronectin-mediated Calmette- Guerin Bacillus Attachment to Murine Bladder Mucosa ; J Clin Invest 85 ; 62,1990
- 39- Flam. T.A, Chopin . D.K, Lelru C, et al ; Immunohistochemical Markers Defined by Monoclonal Antibodies and Response to BCG endovesical immunotherapy for superficial Bladder tumors, Eur Urol, 17 : 338,1990
- 40- Böhle A, Nove . C.H, Ulmer . A.J, et al ; Elevation of Cytokines Interleukin-I, Interleukin-II and Tumor Necrosis Factor in the urine of patients after Intravesical BCG immunotherapy J Urol, 144 : 59, 1990
- 41- Guinan P, Shaw. M, Rayv ; Histopathology of BCG and Thiotepa treated bladders Urol Res ( 1986 ) 14 : 221
- 42- Lamm . L.D ; Complications of Bacillus Calmette - Guerin Immunotherapy; Urol Clin North Am. ; 19 ( 3 ) : 565-573, 1992
- 43- Lamm. D.L, Stogdil V.D, Stogdil B.J, et al ; Complications of Bacillus Calmette- Guerin Immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer ; J Urol, 135 ; 272, 1986

- 44- Newling D ; Intravesical therapy in management of superficial transitional cell carcinoma of bladder the experience of EORTC GU Group Br. J. Cancer 61; 497-499, 1990
- 45- Dehaeven J. I, Traynellis C, Riggs . D.R, et al ; Antibiotic and steroid therapy of massive systemic Bacillus Calmette-Guerin Toxicity ; J Urol ; 147:738, 1992
- 46- Hudson . M.A, Yuan J.J, Catalona W. J ; Adverse impact of fibrin clot inhibitors on intravesical Bacillus Calmette- guerin Therapy for superficial bladder tumors J Urol; 144. 1362, 1990
- 47- Badalament . R.A, Ortolono v, Burgers J.K; Recurrent or aggressive bladder cancer; Indications for Adjuvant Intravesical Therapy; Urol Clin North Am; 19 (3) : 485, 1992
- 48- Williams .R.D; Intravesical alpha interferon in the treatment of superficial bladder cancer Kernion J.B. (ed ) . Immunotherapy of Urological Tumours : The Bath Press, Avon p:121, 1990
- 49- Melekos .M.D, Pantazakos A, Markau S ; et al ; Intravesical Bacillus Calmette- Guerin Administration in prophylaxis of superficial bladder cancer Int Urol and Neph, 22 (5); 433-440, 1990.
- 50- Pagono .F, Bassi. P, Milan C, et al; A low dose Bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: Is it effective ? J urol, 146 : 32, 1991
- 51- De Bruyne F.M.J, Von der Meijden A.P.M, Gerboers A.D.H, et al ; 1988 BCG ( RIVM ) versus mitomycin intravesical therapy in superficial bladder cancer; first result of randomized trial; Urology 31/3 Suppl :20, 1988
- 52- D' Ancona,C.A.L., Netto Jr, N.R., Claro, C. A. and Ikarijo; Oral or Intravesical Bacillus Calmette- Guerin immunoprophylaxis in bladder Carcinoma : J urol 145: 498, 1991
- 53- Steg, A., Belas, M. and Keley, C. : Intravesical BCG Therapy in patients with superficial bladder cancer. In: de Kernion, J.B. ( ed ) immunotherapyof urological tumour. The Bath Press, Avon, p.107,1990
- 54- Rübben, h. Graf- Dobberstein,C., Oswald,R. Stanffenberg, A. et al : Prospective randomized study of adjuvant therapy after complete resection of superficial bladder cancer; Mitomycin C vs BCG Connaught vs TUR alone. In : de Kernion, J.B. ( ed ) immunotherapy of urological tumour. The Bath Press, Avon, p. 27, 1990

- 55- Martinez-Pineiro, J.A., Leon,J.J.;Martinaz-Pienerio Jr, L., Navarro, J, Garcia Metres, M. J. and Carcamo, P. BCG vs Doxorobicin vs Thiotepa instillation primary superficial bladder cancer. Interim report of randomized prospective study. In: de Kernion, J.B. (ed) immunotherapy of urological tumour. The Bath Press, Avon, p. 59, 1990
- 56- Winkler, H.,Nissenkorn, I., Baniel, J., Gillon,G., Vilcovsky, E. : The significance of tumour histology in the results of treatment with intravesical BCG for superficial bladder cancer. In : de Kernion ; J.B (ed ) immunotherapy of urological tumour. The Bath Press, Avon p. 45 , 1990
- 57- Vildosola, S., Vargas, R., Van Canwelaert, R., Sepulveda,C. et al.: Prevention of recurrence of superficial bladder cancer with BCG . In: de Kernion, J.B. (ed) immunotherapy of urological tumour. The Bath Press, Avon, p.41, 1990
- 58- Khana. Om.P, Daniel L.S, Mazer .H, Read .J, et al :Multicanter study of superficial bladder cancer treated with intravesical Bacillus Calmette- Guerin or Adriamycin; Urology 35: 101, 1990
- 59- Herr H.W, Laudone V.P, Badalament R.A, Oettegan .H. F, Sogani P.C, ; Bacillus Calmette - Guerin Therapy Alters the Progression of Superficial Bladder Cancer; J. Clinical Oncology 6 ( 9 ), 1450-1455, 1988