



Platinum Opinion

## Myths and Mysteries Surrounding Bacillus Calmette-Guérin Therapy for Bladder Cancer

Ashish M. Kamat\*, Sima Porten

Department of Urology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

### MESANE KANSERİNİN BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN İLE TEDAVİSİ İLE İLGİLİ MİT(Efsane) VE GİZEMLER

Çeviren ve özetleyen: Dr.Fatih ÖZKAYA

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilimdalı, Erzurum , Türkiye

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 1990'da onaylanmış olan Bacillus Calmette-Guérin (BCG) ile intravezikal immünoterapi tüm dünyada ürologlar tarafından uygulanmaktadır. Aradan geçen 23 yıl sonra bile, kasa invaze olmamış mesane kanserinin (KİOMK) intravezikal tedavisinde BCG uygulamasının halen, nüksü azaltıcı ve yaşamı uzatıcı etkisi kanıtlanmış, gerçekten etkili tek yöntem olduğunu söylemek yerinde olur. Ancak, eskiden beri süregelen her "eski" tedavide olduğu gibi, bu tedavinin de kullanımına, etkinliğine ve tolere edilmesine ilişkin çok sayıda mit(efsane) ve yanlış fikirler yıllar içinde ortaya çıkmıştır. BCG'ye ilişkin bu yanlış fikirler çoğu kez hastalarımıza BCG verilmesini ve optimal tedaviyi engellemektedir. Bu makaledeki amacımız, Amerikan Üroloji Derneği'nin Kaliforniya-San Diego'daki 2013 Yıllık Toplantısı'ndaki "Eleştirisel

Tartışma Oturumu" nun kaleme alınan oturum tutanaklarının ışığında, söz konusu mit(efsane)lerden bazılarını ortadan kaldırmaktır.

### **1. Mit 1: Bacillus Calmette-Guérin, kasa invaze olmamış mesane kanserinin sadece nüks oranını düşürür**

*Yanlış.* BCG'in hem ilerlemeyi hem de nüksü azalttığı yüksek kaliteli meta-analizler ve randomize kontrollu araştırmalar (RKA) ile kanıtlanmıştır [1-3]. Özellikle, Sylvester ve ark., 4000'den fazla KİOMK hastasında BCG'nin değerlendirildiği 24 RKA'nın meta-analizini yaparak intravezikal immünoterapinin sadece nüksü azaltmakla kalmayıp ayrıca invazif hastalığa dönüşme riskini %27 oranında azalttığını gösteren en inandırıcı kanıtı ortaya koymuşlardır (Odds oranı: 0.73; p = 0.001) [2]. BCG'nin bu yararı en çok papiller ve karsinoma in situ (KİS) lezyonlarında görülmüş ve, önemli olarak, indüksiyon tedavisine ek olarak idame tedavisinin de yapıldığı çalışmalarda saptanmıştır.

Bazı uzmanlar Malmstrom ve ark.'ın çalışmasına ulaşıp , söz konusu çalışmada, orta ve yüksek riskli hastalarda BCG ile mitomisin C (MMC)'nin hastalığın ilerlemesi ve nüksü üzerine olan etkileri karşılaştırılıp elde edilen sonuçların bir meta-analizi yapılmış ve "iki tedavi arasında hastalığın ilerlemesi, genel yaşam süresi ve kanser-spesifik yaşam süresi açısından istatistiksel bir fark olmadığı" sonucuna varılmıştır [4]. Ancak yazarlar sonuçlar arasında klinik açıdan anlamlı bir fark olduğunu görememişlerdir. Mesane kanserine bağlı ölümler, BCG grubunda 5.6% iken MMC grubunda 9.3% olup radikal sistektomiye ihtiyacı olan hastalar BCG grubunda %8.6 iken MMC grubunda %15 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu analizde, MMC idame tedavisi suboptimal BCG tedavisi ile karşılaştırılmıştır (Bkz, Mit 2).

## 2. Mit(Efsane) 2: Bacillus Calmette-Guérin ile indüksiyon kasa invaze olmamış mesane kanseri için yeterli intravezikal tedaviyi sağlar

*Yanlış.* Elimizdeki kanıtlar, intravezikal BCG'nin SWOG 8507 çalışması'nda tanımlanan protokole göre uygulanması gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır [4]. İntravezikal instillasyon, indüksiyon tedavisi için haftada bir olmak üzere 6 hafta süreyle ve bunu izleyen idame tedavisi haftada bir olmak üzere üç hafta süreyle 3. ve 6. aylarda ve sonrasında her 6 ayda bir, toplam 36 haftayı bulacak şekilde yapılır. Bu tedavi rejimine başlangıçta iyi yanıt veren hastaların yaklaşık %60'ı 5 yıldan uzun süre tümörsüz kalabilirler; idame tedavisi ile papiller veya KİS lezyonu olan hastaların %37'sinde hastalığın ilerlemesi önemli derecede azaltılabilir [2, 5]. Bu tedaviyi görenler ile sadece indüksiyon tedavisi görenler (5. yılda yaklaşık %40'ı tümörsüz) karşılaştırıldığında, aradaki farkın önemi anlaşılmaktadır; ve "6 + 3" rejiminin geçerliliği, son zamanlarda başka ülkelerde yapılan RKA'lar ile de ortaya konulmuştur [6]. Bazı uzmanlar idame tedavisinin etkili olmadığını öne sürmektedirler; bu uzmanlar muhtemelen geçmişte yapılan, 6 haftalık indüksiyon tedavisinden sonra ayda bir idame tedavisi [7] veya 3 ayda bir instillasyon [8] gibi suboptimal idame rejimleri (Şekil 1) ile sadece indüksiyon tedavisi sonuçlarını karşılaştırıp aradaki farkı değerlendirmektedirler. En sık yapılan "hata", indüksiyondan sonra tekrar haftada bir olmak üzere bir 6 hafta daha instillasyon yapıp bunu idame olarak tanımlamaktır [7-9]. Sadece indüksiyon tedavisi ile hasta için optimal sonuçları sağlayacak uzun süreli immün stimülasyon elde edilemediğinden, böyle tedavi edilen hastalar yaşamları süresince nüks ve hastalığın ilerleme riski altındadırlar. Ayrıca, immün modülatör tedavi olması nedeniyle, tedavi dozu ve süresi fevkalade önemli olup bunlar, muhtemelen, hastanın yaşı ve tümör özellikleri gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Örneğin, yeni yayımlanan bir çalışmada, Oddens ve ark. 1-3 yıl süreyle tam doz BCG ile yapılan idame intravezikal immünoterapiyi üçte bir doz ile yapılan

idame tedavisi ile karşılaştırmışlardır (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu = European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] 30962) [10]. Yazarlar, tam dozun 3 yıl uygulanması ile yüksek risk grubu hastalarda, 1 yıl uygulanması ile orta derece risk grubu hastalarda nüksün önlenmesi açısından en iyi sonuçları aldıklarını bildirmişlerdir.

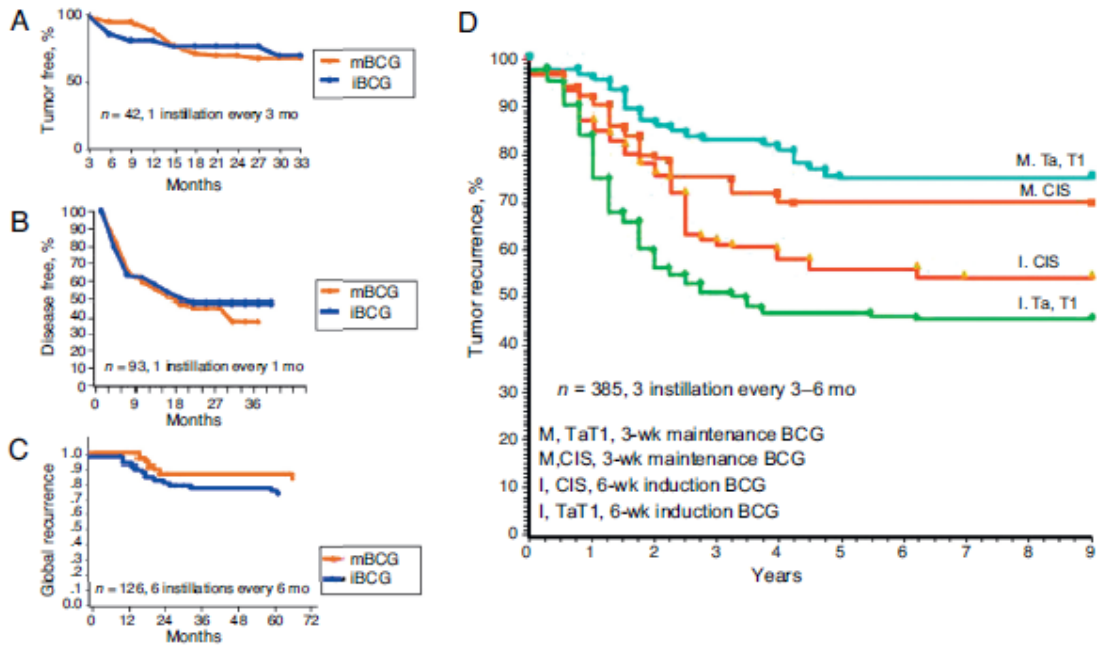


Fig. 1 – Bacillus Calmette-Guérin (BCG) maintenance is not created equal. (A–C) The left panel depicts Kaplan-Meier curves reflecting recurrence trends in three clinical trials showing no difference between BCG induction alone compared with BCG maintenance (suboptimal schedule) [7–9]. (D) The right panel depicts Kaplan-Meier curves reflecting the importance of true maintenance therapy for tumor recurrence in superficial bladder cancer of all stages [5]. BCG = bacillus Calmette-Guérin; CIS = carcinoma in situ; I = induction; M = maintenance.

**Şekil 1** - Bacillus Calmette-Guérin (BCG) ile idame eşit şekilde yapılmamıştır. (A–C) Sol panelde, üç klinik araştırmanın nükse eğilimi gösteren Kaplan-Meier eğrileri görülmektedir; eğriler tek başına BCG indüksiyonu ile BCG idamesi (suboptimal rejim) karşılaştırıldığında arada bir fark olmadığını yansıtmaktadır [7–9]. (D) Sağ panelde, tüm evrelerdeki yüzeysel mesane kanserlerinin nüksünde gerçek idame tedavisinin önemini yansıtan Kaplan-Meier eğrileri görülmektedir [5].

BCG = Bacillus Calmette-Guérin; CIS = Karsinoma in situ; I = İndüksiyon; M = İdame.

**3. Mit(Efsane) 3: Bacillus Calmette-Guérin yalnız yüksek risk grubu hastalarda endikedir**

*Yanlış.* Nüks ve ilerleme olasılığı göz önüne alınarak adjuvan intravezikal tedavinin mesane lezyonlarının transüretal rezeksiyonundan sonra yapılması önerilmektedir. Düşük dereceli ve düşük volümlü Ta tümörlerinde (düşük riskli) ilerleme olasılığı %5'in altında olduğundan, BCG en çok orta ve yüksek risk grubu hastalarda yarar sağlar [1]. Yüksek riskli tümörler; yüksek dereceli histoloji gösterenler, T1 ve KİS lezyonlarıdır. Orta riskli tümörler ise nüks gösteren veya yüksek volümlü Ta hastalığıdır. Aslında, son zamanlarda yapılmış olan iyi kontrollü randomize bir EORTC 30911 çalışmasında, mesane kanserinden ölümün en fazla orta riskli hastalarda azaldığı görülmüştür (tehlike oranı: 0.35 [95% güven aralığı, 0.14-0.86]; p= 0.020). Bu çalışma, BCG'nin karşılaştırıldığı intravezikal epiribukine olan üstünlüğünü göstermiş ve uzun süreli takip sonuçları ile BCG'nin orta derece riskli hastalarda önerilmesinin vazgeçilmez olduğunu ortaya koymuştur [1].

#### **4. Mit(Efsane) 4: Hastaların çoğu "optimal" doz Bacillus Calmette-Guérin rejimini tolere edemez**

*Yanlış.* Bu cümle, "Hastalarım yalnız indüksiyonu tolere edebileceğinden idame tedavisi vermeyeceğim" şeklinde de ifade edilebilir. Ne yazık ki bu durum tedavi uygulayan hekimin yeterli çabayı göstermediğini ortaya koymaktadır. Bundan önce sözü edilen EORTC 30962 çalışmasında, 1 veya 3 yıl süreyle tam doz ve üçte bir doz ile yapılan idame intravezikal BCG immünoterapileri karşılaştırılmış ve her iki idame rejimi arasında doza ve süreye bağlı anlamlı bir fark saptanmamıştır [10]. Çalışmadaki hastaların %90'ından çoğu intravezikal BCG'yi tolere edebilmiştir; ancak hastaların %7.8'inde tolere edilemeyen toksisite nedeniyle tedavi durdurulmuştur. Son zamanlarda yapılan, Kuzey Amerika ve Avrupa'da 100'den fazla üroloğun katıldığı ve 971 hastayı kapsayan bir çalışmada,

hastaların %5.2'sinde toksisite nedeniyle intravezikal BCG tedavisi kesilmiştir [11]. Önceki çalışmalarda bildirilen, toksisite nedeniyle intravezikal BCG tedavisinin hastaların %20-80'inde durdurulduğuna ilişkin iç karartıcı oranların aksine, son çalışmalar BCG'nin genellikle iyi tolere edildiğini ortaya koymaktadır. Hastaların eğitilmesi, önceden varolan bakteriyel sistitin aranması ve tedavisi, ciddi kimyasal sistit durumunda intravezikal instillasyonun ertelenmesi ve hastalara kısa süre florokinolon uygulanması BCG immünoterapisine toleransın artmasında yardımcı olabilir.

## **5. Mit 5: Bacillus Calmette-Guérin tedavisinin geleceği yoktur**

Bu ifade tek kelimelik yanıttan fazlasını hak etmektedir. Tartışmalarımızda da vurgulandığı gibi, çok sayıda yüksek kaliteli, iyi yürütülmüş çok-merkezli klinik araştırmaya göre; orta ve yüksek riskli KİOMK hastalarında özen ve sebatla BCG tedavisinin yeterli idame tedavisi ile birlikte uygulanması, nüks ve ilerleme olasılığını azaltmakta ve hastalığa özgü yaşam süresini uzatarak olumlu sonuçlar vermektedir. Ancak bu uygulamayı önceden belirlenmiş ilkelere göre yapmak son derece önemlidir çünkü intravezikal tedavinin doğru uygulanmaması hastalarımız için felaket sonuçlara yol açabilir. Örneğin, nüks açısından yüksek-risk durumunda BCG'ye devam edilmesi, metastaz da dahil olmak üzere, tümörün ilerlemesine ve böylelikle hastanın iyileşme şansını kaybetmesine neden olabilir. Açıkcası, BCG tedavisi radikal sistektominin yerini alamaz. Ancak tedavi eden hekimlerin BCG rejimi için uygun standartları kullanmaları; hasta seçimini daha iyi yapmamıza, tedaviye yanıtı daha iyi araştırmamıza ve intravezikal immünoterapiden hangi hastaların yarar göreceği veya görmeyeceğini önceden daha iyi belirlememize yol açacaktır. Ayrıca, eğer bunlar gerçekleştirilebilirse, BCG tedavisinde hem hasta hem de tümör yanıtının altında yatan mekanizmalara ve tedaviye yanıt vermeyenler için mekanizma-temelli uygun kombinasyon

tedavilerine enerjimizi odaklayabiliriz. Bunlar, ancak primer tedavi standardize edildikten sonra ele alınacak çok önemli araştırma konularıdır. Böylece, günümüzde yapılması zorunlu olan; orta ve yüksek riskli KİOMK hastalarına prognozu iyileştirmek için, önyargı ve yanlış fikirlerden vazgeçerek ve BCG tedavisine ilişkin efsaneleri bir kenara koyarak, agresif ve uygun şekilde intravezikal adjuvan tedavi uygulamaktır [11].