

YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE İNTRAVEZİKAL DÜŞÜK DOZ (27 MG) CONNAUGHT-BCG PROFİLAKSİSİ

LOW DOSE (27 MG) CONNAUGHT-BCG PROPHYLAXIS IN SUPERFICIAL BLADDER TUMORS

MURAT, C.,* ÜNLÜER, E.,** TOKTAŞ, G.,*** MİMAROĞLU, Ş.,* GÜRBÜZ C.,* SERİN Y.*

ÖZET

BCG yüzeysel mesane tümörlü hastalarda rekürrens ve progresyonu önlemede en etkili intravezikal ajandır. Düşük doz BCG uygulaması ile etkinlikte bir azalma olmaksızın komplikasyonlar daha az oranlarda görülmektedir. Çalışmamızda, Connaught-BCG standart ve düşük dozlarını etkinlikleri, yan etkileri ve tedavi maliyetleri açısından karşılaştırıldı.

Aralık - 1992 ve Ağustos - 1998 yılları arasında yüzeysel değişici epitel hücreli karsinom (pTaG2-3, pT1G2-3) olup, yüksek risk grubuna giren toplam 90 hastanın 45'ine 27 mg Connaught-BCG, 45'ine 81 mg Connaught-BCG uygulandı. 6 haftalık indüksiyon tedavisi uygulandı, ek yada idame tedavi uygulanmadı. İlk yıl için üç ayda bir, sonraki iki yıl için altı ayda bir, daha sonra ise yılda bir kez olmak üzere sistoskopi kontrolleri programlandı. Gruplar; rekürrens oranı, progresyon oranı, rekürrens kadar geçen süre, komplikasyonlar ve maliyet açısından incelendi. Düşük doz ve standart doz Connaught-BCG grubunda sırasıyla ortalama 16.4 ay, 24.7 ay izlem süreleri sonunda % 35.5, % 33.3 rekürrens ve % 4.4, % 6.6 progresyon tespit edildi. İki grup arasında rekürrens ve progresyon oranları açısından istatistiksel farklılık tespit edilmedi ($P>0.05$). Her iki grup arasında sistemik toksisite açısından fark görülmezken mesane irritasyon semptomları standart doz grubunda anlamlı olarak yüksek idi.

Düşük doz BCG uygulaması, rekürrensi ve progresyonu önlemede standart doz BCG kadar etkili bulundu. Düşük doz BCG grubunda mesane irritasyon semptomları anlamlı olarak daha az oranlarda görüldü. Düşük doz BCG uygulaması ile maliyet standart doza oranla % 66 oranında azaltıldı.

ABSTRACT

BCG is the most effective intravesical agent to prevent recurrence and progression in superficial bladder tumors. The side effects are seen less in low-dose BCG therapy without any decrease in therapeutic effect. In our study we compare the therapeutic effect, side effects, cost-effectiveness of standard versus low-dose Connaught - BCG therapy.

Between December 1992 and August 1998 total 90 patients with high risk (pTa G2-3, pT1G2-3) transitional cell carcinoma were admitted to the study 27 mg Connaught-BCG were given to 45 of 90 patients and 81 mg to the rest. All the patients were given an induction therapy for six weeks without a supplementary or maintenance therapy. Cystoscopies were performed quarterly for the first year, two for the second and annually for the rest. The patient groups were analysed for the recurrence rate, progression rate, time to recurrence, complications and cost effectiveness.

Mean follow-up time were 16,4 and 24,7 months; recurrence rate were % 35,5 and % 33,3 and progression rate were % 4,4 and % 6,6 respectively for low and standard dose Connaught-BCG groups. There was no statistical difference between two groups according to progression and recurrence rates. There was no difference of systemic toxicity where as a statistically higher rate of bladder irritation in standard dose therapy.

It was pointed out that low-dose was equally effective as standard dose therapy according to recurrence and progression rates. The bladder irritation symptoms were lower in low-dose therapy. Cost effectiveness of low dose therapy is % 66 according to standard therapy.

ANAHTAR KELİMELE: BCG, mesane tümörü, düşük doz.

KEY WORDS: BCG, bladder tumors, low doses

Dergiye geliş tarihi: 19.03.1998

Yayına kabul tarihi: 31.07.1998

(*)SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği / İstanbul

GİRİŞ

Genitoüriner sistem kanserleri arasında prostat kanserlerinden sonra 2. sıklıkta görülen mesane kanseri, tüm kanserler içinde de erkeklerde ölüm nedeni olarak 4. sıradadır.¹ Mesane tümörlerinin % 90'ından fazlası değişici epitel hücreli (DEH) kanserlerdir. Klinik olarak bu tümörler, genellikle düşük grade'li yüzeysel papiller tümörler veya yüksek grade'li invaziv kanserler olarak karşımıza çıkmaktadır. Yüzeysel lokalize tümörler, tanı sırasında mesane tümörlerinin % 85'ini, invaziv olanlar ise % 15'ini oluşturmaktadır.

Yüzeysel mesane tümörlerinin birincil tedavisi transüretral rezeksiyon (TUR) ve fulgurasyondur. Bugüne kadar yapılan çok sayıda klinik çalışma sonuçları, yüzeysel mesane kanserlerinin, vakaların % 40-85'inde ilk tedaviyi takiben 6-12 ay içinde nüks edeceğini ve bunların da % 7-20'sinin invaziv karakter kazanacağını göstermiştir.^{2,3} Yüzeysel mesane kanserlerinde yüksek olan nüks ve progresyon oranını azaltabilmek amacıyla TUR'a ek olarak intravezikal tedavi çalışmaları başlamıştır. Bu amaçla çok sayıda intravezikal kemoterapötik ve immünoterapötik ajan değişen doz ve sürelerle uzun süreden beri kullanılmaktadır.

Bizim çalışmamızda, yüzeysel mesane tümörlü hastalarda Connaught-BCG'nin düşük ve standard dozları kullanıldı.

Çalışmamızın amacı aşağıda belirtilen yüzeysel mesane tümörlerinin tedavisi ile ilgili soruların cevabını araştırmaktır:

1. Rekürrens ve progresyonu önlemede standart ve düşük doz Connaught-BCG etkinlikleri birbirlerinden farklı mıdır?
2. Standart doz BCG ile görülen yan etkiler, düşük doz BCG ile azaltılabilir mi?
3. Düşük doz BCG kullanarak tedavi maliyeti azaltılabilir mi?

MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde Aralık - 1992 ve Ağustos - 1998 yılları arasında, mesane tümörü tanısı ile TUR yapılan, histopatolojik tanıları yüzeysel de-

ğişici epitel hücreli karsinom (pTaG2-3, pT1G2-3) olan ve yüksek risk grubuna giren toplam 90 hasta intravezikal profilaksi programına aldı. Hastalar 2 gruba ayrıldı. 90 hastanın 45'ine 27 mg Connaught-BCG (Grup A), 45'ine 81 mg Connaught-BCG (Grup B) uygulandı. Uygulamaya Grup B'de Aralık 1992'de, Grup A'da ise Kasım 1995'te başlandı. İntravezikal profilaksiye TUR sonrası 7-21. gün başlandı. Sadece 6 haftalık indüksiyon tedavisi uygulandı, ek yada idame tedavisi uygulanmadı. Düşük doz Connaught-BCG grubunda izlem süresi ortalama 16.4 ay (3-26) süre iken, standart doz Connaught-BCG grubunda izlem süresi ortalama 24.7 ay (3-50 ay) süre idi. Tedavinin başlangıcında tüm hastalardan üre, kreatinin, SGOT, SGPT, total bilirubin, LDH, Hct, Hb, lökosit, trombosit, idrar analizi, idrar kültürü, akciğer grafisi ve ürografi istendi. İntravezikal her uygulama sonrasında görülen şikayet ve bulgular kaydedildi. Çalışmaya alınma ve çalışma dışı bırakılma kriterlerimiz Tablo-1'de sunulmuştur.

Tablo-1: Çalışmaya alınma ve çalışma dışı bırakılma kriterlerimiz

Çalışmaya alınma kriterleri	Çalışma dışı bırakılma kriterleri
• Rekürrens gösteren tümör, • Yüksek grade'li tümör (Grade III) • Lamina propria invazyonu (pT1), • Primer tümörle beraber veya tek başına karsinoma in situ (CIS) varlığı, • Mesane içerisinde multiple odaklı olan tümörler • Tümör boyutunun 3 cm üzerinde olması, • Nonpapiller tümörler.	• 85 yaş üstü hastalar, • Performans statüsü WHO'a göre 3-4 olanlar, • Mesane tümörü ile birlikte başka bir malignensi bulunması, • Tedavi öncesi Lökosit < 3000, • Trombosit < 100.000 olan hastalar, • Prostatik üretra ve/veya üst üriner sistem tutulumu olanlar, • Üriner enfeksiyon varlığı, • Akut tbc, gebelik ve laktasyon döneminde olanlar.

Hafif sistizm yakınmaları olan hastalarda semptomatik tedavi yapıldı. İdrar kültürü steril olup şiddetli sistizm semptomları olan veya 48 saat'i geçen hematurisi olan hastalara INH 300 mg/gün başlandı. INH'a rağmen semptomlar devam ediyor ise intravezikal uygulama ertelendi. İki haftalık INH tedavisine rağmen düzelme göstermeyen hastaların intravezikal uygulamaları

sonlandırılarak tedaviye Rifampisin 600 mg/gün eklendi.

Hastalara TUR sonrası üçüncü ayda ilk sistoskopi kontrolü yapıldı ve şüpheli görünüm varsa bu bölgelerden biyopsiler alındı. Daha sonra ilk yıl için üç ayda bir, sonraki iki yıl için altı ayda bir, daha sonra ise yılda bir kez olmak üzere sistoskopi kontrolleri programlandı. Hastaların takibinde sitoloji kullanılmadı. Ayrıca kontrollerde, rutin biyokimyasal analizler, hemogram ve AC grafleri de incelendi.

Gruplar; rekürrens oranı, progresyon oranı, rekürrens kadar geçen süre, komplikasyonlar ve maliyet açısından incelendi. İstatistiksel analizler X2 ve Fisher kesin X2 testleri ile yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet ve tümör özelliklerine göre dağılımı Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Hastaların yaş ve cinsiyet ve tümör özelliklerine göre dağılımı

	Grup A (CON-27 MG)	Grup B (CON-81 MG)
Hasta sayısı	45	45
Kadın/Erkek	4/41	4/41
Ortalama Yaş (yıl)	58,7 (39-77)	59,7 (40-75)
Tümör özellikleri		
Primer	26	30
Rekürren	19	15
Tek	20	23
Multiple	25	22
pTa	23	15
pT1	22	30
Grade II	42	39
Grade III	3	6

Karşılaştırılan gruplar arasında yaş, cinsiyet ve tümör özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmezken (Tüm parametreler için $P>0.05$), izlem süreleri arasında anlamlı farklılık vardı ($P<0.05$).

BULGULAR

Standart doz Connaught-BCG grubunda 45 hasta, ortalama 24.7 ay (3-50 ay) süre ile izlendiler. Bu süre içinde 15 (% 33.3) hastada rekürrens görülürken, ilk rekürrens kadar geçen süre ortalama 9.1 ay (3.48) oldu. Bu hastaların 3'ünde (% 6.6) progresyon gelişti. Düşük doz Connaught-

BCG grubunda da 45 hasta, ortalama 16.4 ay (3-26) süre ile izlendiler. Bu süre içinde 16 hastada (% 35.5) rekürrens görülürken, ilk rekürrens kadar geçen süre ortalama 8.6 ay (3-15) oldu. Bu hastaların 2'sinde (% 4.4) progresyonda gelişti. Rekürrens ve progresyon oranları Tablo-3'de sunulmuştur.

Tablo-3: Her iki grupta rekürrens ve progresyon oranları

	Grup A (CON-27 MG)	Grup B (CON-81 MG)	P
Hasta sayısı	45	45	
İzlem süresi (ay)	16.4 (3-26)	24.7 (3-50)	<0.05
Rekürrens süresi (ay)	8.6 (3-24)	9.1 (3-48)	<0.05
12 aylık takipte rekürrens	11 (% 24.4)	12 (% 26.6)	<0.05
Toplam rekürrens	16 (% 35.5)	15 (% 33.3)	<0.05
Progresyon	2 (% 4.4)	3 (% 6.6)	<0.05

Standart doz Connaught-BCG uygulanan grupta izlem süresi anlamlı olarak yüksek ($P<0.05$) idi. Bu, zaten beklenen bir sonuçtu. Bu nedenle 12 aylık takip sonuçları da karşılaştırıldı. İlk rekürrens kadar geçen süre ortalaması iki grupta da birbirine yakın bulundu. Her iki grup arasında, 12 aylık takipleri sonrasında ve son kontrolleri sonrasında karşılaştırıldığında rekürrens açısından istatistiksel farklılık görülmedi ($P>0.05$).

Tümör özellikleri açısından rekürrens oranları incelendiğinde, her iki grup arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi ($P>0.05$) (Tablo-4).

Tablo-4: Tümör özelliklerine göre rekürrens oranları

	Grup A (CON-27 MG)		Grup B (CON-81 MG)		P
	Nüks/Hasta sayısı	%	Nüks/Hasta sayısı	%	P
Primer	9/26	34.6	8/30	34	>0.05
Reküren	7/19	36.8	7/15	46	>0.05
Tek	8/19	42	6/23	26	>0.05
Multiple	8/26	30.7	9/22	41	>0.05
Grade-2	14/42	33.3	12/39	30.7	>0.05
Grade-3	2/3	66.6	3/6	50	>0.05
pTa	8/23	34.7	4/15	26.6	>0.05
pT1	8/22	36.3	11/30	36.6	>0.05
Grade-2 pTa	8/22	36.3	4/14	28.5	>0.05
Grade-3 pTa	0/1	0	0/1	0	-
Grade-2 pT1	6/20	30	8/25	32	>0.05
Grade-3 pT1	2/2	100	3/5	60	>0.05

Her iki grupta da lokal yan etkiler arasında semptomatik tedaviye cevap veren mesane irritasyon semptomları en yüksek oranlarda görülenlerdi. Bu oranlar, standart doz grubunda düşük doz grubuna göre yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0.05$). Sistemik yan etki olarak her iki grupta grip benzeri semptomlar, halsizlik ve ateş sıklıkla görüldü. Hepatit, pnömoni ve sepsis toksisite açısından da iki grup arasında bir farklılık tespit edilmedi (Tablo-5). Düşük doz grubunda 5 ve standart doz grubunda 2 hastada bakteriyel ve kimyasal sistit nedeniyle profilaksi 1 hafta süreyle ertelendi. Düşük doz grubunda bir hasta da kimyasal sistit nedeniyle profilaksi 5. kürde sonlandırıldı. Mesane irritasyon semptomlarının, semptomatik tedaviye ve/veya tedavinin bir hafta ertelenmesiyle geçtiği görüldü. Ancak, semptomatik tedaviye rağmen geçmeyen ve idrar kültürleri negatif olup şiddetli sistizm şikayetleri olan düşük doz Connaught-BCG grubunda 2 ve standart doz Connaught-BCG grubunda 4 hasta da şikayetler geçinceye kadar INH tedavisi uygulanması gerekti.

Tablo-5: Her iki grupta BCG toksisitesinin karşılaştırılması

		Grup A		Grup BP	
		(CON-27 MG)		(CON-81 MG)	
Lokal	Distüri	24	(%55)	35	(%77) <0.05
	Pollakiüri	12	(% 26)	21	(% 46) <0.05
	Sıkışma hissi	11	(% 24)	15	(% 33) <0.05
	Makroskopik				
	Hematurî	1	(% 2.2)	2	(% 4.4) <0.05
	Kimyasal sistit	3	(% 6.6)	4	(% 8.8) <0.05
	Üriner enfeksiyon	10	(% 22)	9	(% 20) <0.05
	Üriner retansiyon	1	(% 2.2)	0	(% 0) -
	Epididimo- orşit	2	(% 4.4)	0	(% 0) -
	Granülomatöz				
	Sistit	1	(% 2.2)	0	(% 2.2) -
	Kontrakte mesane	0	(% 0)	1	(% 2.2) -
Sistemik	Grip benzeri semptomlar	2	(% 4.4)	5	(% 11) <0.05
	Ateş (>38.5 °C)	10	(% 22)	13	(% 28) >0.05
	Halsizlik	6	(% 13)	5	(% 11) >0.05
	Artralji	2	(% 4.4)	0	(% 0) -
	Allerjik reaksiyonlar	1	(% 2.2)	0	(% 0) -

TARTIŞMA

Günümüzde BCG yüzeysel mesane tümörlü hastalarda rekürrens ve progresyonu önlemede en etkili intravezikal ajandır.^(4,5,6,7,8,9) Yapılan bir çok çalışma ile intravezikal BCG, sadece TUR yapılanlar ile karşılaştırıldığında rekürrensi azalttığı ve hastaliksız geçen süreyi artırdığı gösterilmiştir.^{10,11,12} Ayrıca BCG progresyonu azaltırken, sistektomi ihtiyacını azaltmakta ve sistektomiye kadar geçen süreyi de uzatmaktadır.^{13,18}

Düşük doz BCG uygulaması, etkinliğinde bir azalma olmaksızın komplikasyonlarının daha az görüldüğünü belirten çalışmalardan sonra popüler olmuştur. Bizde çalışmamızda, Connaught-BCG'nin standart ve düşük dozlarını etkinlikleri, yan etkileri ve tedavi maliyetleri açısından karşılaştırıldı. Bizim çalışmamızda, standart doz grubunda izlem süresi anlamlı olarak yüksek idi ($p<0.05$). Fakat ilk rekürrense kadar geçen süre her iki grupta da birbirine yakın bulundu. Standart ve düşük doz grubunda rekkürrens ve oranları sırasıyla % 33.3 (15), % 6.6 (3); progresyon oranları ise % 35.5 (16), % 4.4 (2) olarak tespit edildi. Her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında etkinlik açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Düşük doz Pasteur-BCG ile Pagona ve arkadaşları, % 74 tam cevap ve % 4 progresyon elde etmişlerdir.⁽¹⁰⁾ Yine aynı araştırmacıların yaptığı diğer bir çalışmada da, düşük ve standart doz uygulama arasında tümör evresi göz önüne alındığında iki grup arasında farklılık saptanmıştır.¹⁵ Hurle ve arkadaşları % 59.8 oranında rekürrens ve % 7 oranında progresyon bildirilmiştir.¹⁶ Morales ve Nickel ise 120 mg ve 60 mg Armand Frappier-BCG suşu ile sırasıyla % 67, % 39 başarı elde etmişlerdir.¹⁷

Düşük doz Connaught-BCG ile yapılan en büyük çalışma İspanya Onkoloji Grubu (CUE-TO)'nun çalışmasıdır.¹⁸ Bu çalışmada, 414 hastanın ortalama 18.6 ay izlemi sonunda standart doz (81 mg) ve düşük doz (27 mg) tedavi ile sırasıyla % 18.1, % 19.5 oranında rekürrens ve % 2.4, % 4.7 oranında progresyon tespit edilmiştir. Aynı çalışmanın ortalama 24.6 ay takip süresi sonrasındaki sonuçları ise standart doz ve düşük doz ile % 19.6 (40), % 22.3 (48) rekürrens ve % 2.9,

% 4.7 progresyon tespit edilmiştir.¹⁹ Toplam rekürrens ve progresyonda istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmemiştir. Benzer bir sonuç elde edilmesine karşın, bizim çalışmamızda rekürrens oranları bu çalışmaya göre yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastaların sayısı az ve düşük doz grubunda hastaların takip süresi daha kısadır. Mack ve arkadaşları, yüksek riskli yüzeysel mesane tümörü olan 25 hastaya 27 mg Connaught-BCG uygulanmış ve % 84 oranında tam cevap elde etmişlerdir.²⁰

Moon ve arkadaşları tarafından yapılan randomize multisentrik bir çalışmada, 1 yıl takip sonucunda standart ve düşük doz uygulanan hastalarda sırasıyla tam cevap % 85.7, % 80.9 ve progresyon % 4.1, % 6.4 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel bir farklılık tespit edilmemiştir.²¹ Bizim çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılacak olursak bu çalışmada rekürrens oranları daha düşüktür. Fakat bu çalışma grubunda hastaların takip süresi 1 yıl olarak belirtilmektedir. Ayrıca, rekürrens gelişen hastalara ek 6 haftalık tedavi de uygulanmıştır.

Intrakaviter BCG uygulamasına bağlı dizüri, pollakiüri, hematüri gibi lokal mesane irritasyon semptomlarından hayatı tehdit eden pnömoni, sepsis gibi ciddi sistemik komplikasyonlara kadar görülebilmektedir.^{22,23} Fakat hastaların % 95'i ciddi yan etkiler olmaksızın BCG tedavisini tolere edebilmektedir.²²

Düşük doz BCG uygulamasının BCG'ye bağlı toksisiteyi azalttığı belirtilmektedir. Bu nedenle düşük doz BCG uygulaması ilgi görmektedir. Düşük doz uygulaması ile görülen yan etkilerin daha az oranlarda görüldüğünü belirten çalışmalar olduğu gibi düşük doz ile standart doz arasında komplikasyonlar açısından farklılık olmadığına belirten çalışmalarda bulunmaktadır.^{10,15,18,21,24}

Bizim çalışmamızda, her iki grupta da mesane irritasyon semptomları en yüksek oranlarda görülenlerdi. Bu oranlar, standart doz grubunda, düşük doz grubuna göre daha yüksek idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0.05$). Mesane irritasyon semptomlarının yanı sıra, standart ve düşük doz Connaught-BCG grubunda lokal toksisite olarak sırasıyla dizüri % 77; % 55, pollakiüri

% 46; % 26, sıkışma hissi % 33; % 24, makroskopik hematüri % 4.4; % 2.4 kimyasal sistit % 8.8; % 6.6, bakteriyel sistit % 20; % 22, epididimo-orşit % 0; % 4.4, kontrakte mesane % 2.2; % 0 oranlarında tespit edildi. Düşük doz grubunda bir hastada granülomatöz sistit ve standart doz grubunda bir hastada ise kontrakte mesane gelişti. Mesane irritasyon semptomları dışında görülen diğer lokal yan etkiler açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi. Sistemik toksisite açısından karşılaştırıldığında her iki grupta sırasıyla; grip benzeri semptomlar % 11; % 4.4, ateş ($>38.5^{\circ}\text{C}$) % 28; % 22, halsizlik % 11; % 13 oranlarında görüldü. Hepatit, pnömoni ve sepsis gibi ciddi sistemik toksisite her iki grupta da görülmeydi. Sistemik toksisite açısından da iki grup arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi. Düşük doz grubunda 5 ve standart doz grubunda 2 hastada bakteriyel veya kimyasal sistit nedeniyle profilaksi 1 hafta süreyle ertelendi. Düşük doz grubunda bir hasta da kimyasal sistit nedeniyle profilaksi 5. kürde sonlandırıldı. Mesane irritasyon semptomlarının, semptomatik tedaviyle ve/veya tedavinin bir hafta ertelenmesiyle geçtiği görüldü. Ancak, semptomatik tedaviye rağmen geçmeyen ve idrar kültürleri negatif olup şiddetli sistizm şikayetleri olan düşük doz Connaught-BCG grubunda 2, standart doz Connaught-BCG grubunda 4 ve Tice-BCG grubunda 3 hastada şikayetler geçinceye kadar INH tedavisi uygulandı.

Düşük doz uygulamasının diğer ve önemli olan bir avantajı maliyetinin standart doza oranla 2/3 oranında daha düşük olmasıdır. Standart doz uygulama ile 15.12.1997 tarihi itibarıyla intravenöz tedavinin maliyeti 150 milyon TL iken, düşük doz uygulamasında bu maliyet 50 milyon TL olmaktadır. Tedavi maliyetinin düşük olması nedeniyle düşük doz BCG uygulaması, az gelişmiş bir ülke olan Türkiye Cumhuriyeti'nde daha fazla hastanın bu tedaviden yararlanmasının sağlayacaktır.

SONUÇ OLARAK:

1- Standart ve düşük doz Connaught-BCG arasında rekürrens ve progresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilme-

di($P>0.05$). Düşük doz BCG uygulaması, rekürrensi ve progresyonu önlemede standart doz BCG kadar etkilidir.

2- Düşük doz BCG uygulaması ile aynı etkinlikte sonuç alınması, tedaviye yanıtın doza bağlı olmadığı, daha çok immün reaksiyon sonucu oluştuğu görüşünü desteklemektedir.

3- Standart ve düşük doz Connaught-BCG gruplar arasında mesane irritasyon semptomları açısından anlamlı olarak farklılık tespit edildi($P>0.05$). Düşük doz grubunda mesane irritasyon semptomları daha az oranlarda görüldü. Diğer lokal toksisiteler (sistit, makroskopik hematurü, epididimo-orşit) ve sistemik toksisiteler (grip benzeri semptomlar ateş) açısından düşük ve standart doz Connaught-BCG arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi.

4- Düşük doz BCG uygulaması ile tedavinin maliyeti 2/3 oranında azaltılabilmektedir. Tedavi maliyetinin yüksek olduğu BCG uygulaması, düşük doz BCG'nin kullanılmasıyla sosyal güvenesi olmayan daha çok hastanın bu tedaviden faydalanmasına olanak tanımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Silverberg E., Boring C.C., Squires T.S.: Cancer statistics. *Cancer*. 40: 9, 1990.
2. Torti F.M., Lum B.L.: Superficial bladder cancer, risk of the recurrence and potential role for interferon therapy. *Cancer* 59: 613-616, 1987.
3. Pade-Wilson T.S., Barnard R.J.: Total cystectomy for bladder tumors. *Br. J. Urol.* 43: 16-24, 1971.
4. Martinez Pineiro J., Jimenez Leon J.: BCG ve Doxorubicin vs thiotepa: a randomised prospective study in 202 patients with sbc. *J. Urol.* 143: 502-506, 1990.
5. Lamm D.L., Blumenstein B., Crawford E.D., et al: A randomised trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with Bacille Calmette Guérin for transitional cell carcinoma of bladder. *N. Engl J Med.* 325: 1205-1209, 1991.
6. Melekos M.D., Chionis H., Paranychianakis G., Dauaher H.: Intravesikal 4'-epi-Doxorubicin (Epirubicin) versus Bacillus Calmette Guérin. *Cancer*. 72 nr5: 1749-1755, 1993.
7. Mori K., Lamm D.L., Crawford E.D.: A trial of Bacillus Calmette Guérin versus Adrimycin in superficial bladder cancer. A South-west Oncology group study. *Urol Int.* 41: 254-259, 1986.
8. Lamm D.L.: Long term result of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol. Clin. North Am.* 19 (3) : 573, 1992.
9. Herr H. W., Laudone V.P., Whitmore W. F. Jr.: An overview of intravesical therapy for superficial bladder tumors. *J. Urol* 138: 1363, 1987.
10. Pagano F., Bassi P., Milani C., et al: A low dose Bacillus Calmette Guérin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? *J. Urol.* 146: 32, 1991.
11. Krega S., Rubben H. W.: Prospective randomized study of adjuvant therapy after complete resection of superficial bladder cancer: Mitomycin C vs BCG Connaught vs TUR alone. *J. Urol* 145: 426 (A), 1991.
12. Lamm D.L.: Comparison of BCG with other intravesical agents. *Supp to Urol* 37-5, 1991.
13. Herr H.W., Laudona V.P., Badalament R.A., et al: Bacillus Calmette Guérin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J. Clin. Onc.* 6: 1450, 1988.
14. Lamm D.L.: Prophylaxis of recurrent transitional cell carcinoma. *Urology*. 37(suppl 5): 21-3, 1991.
15. Pagano F., Bassi P., Piazza N., et al: Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur-Urol.* 27 Suppl 1: 19-22, 1995.
16. Hurler R., Losa A., Ranieri A., et al: Low dose Pasteur Bacillus Calmette-Guérin regimen in stage T1, grade 3 bladder cancer therapy. *J. Urol.* 156(5): 1602-5, 1996.
17. Morales A., Nickel J.C., Wilso J.W.: Dose-response of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder cancer, *J-Urol.* 147(5): 1256-8, 1992.
18. Martinez-Pineiro J.A., Solsona E., Flores N., Isorna S.: Improving the safety of BCG immunotherapy by dose reduction. Cooperative Group CUETO. *Eur-Urol.* 27 Suppl 1: 13-8, 1995.
19. Martinez-Pineiro J.A., Flores N., Isorna S. et al. from the Cooperative Group CUETO, Spain: Comparison between a standart BCG dose (81 mg) versus a three fold reduced dose (27 mg) in superficial bladder cancer. *J. Urol.* 155(6): 492A, 1996.
20. Mack D., Frick J.: Low-dose bacille Calmette-Guerin (BCG) therapy in superficial high-risk bladder cancer: a phase II study with the BCG strain Connaught Canada. *Br. J. Urol.* 75(2): 185-7, 1995.

23. Kudo S., Tsushima N., Sawada Y., et. al.: Serious complications of intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy in patients with bladder cancer. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 82(10): 1594-602, 1991.
24. Mack D., Frick J.: Lower toxicity with the topical low-dose BCG therapy of superficial bladder carcinoma Urologe-A. 31(2): 88-90, 1992.