

MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARDA İNTRAVEZİKAL BACİLLUS CALMETTE GUERİN(BCG) TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ

THE SIDE EFFECTS OF INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE GUERİN(BCG) THERAPY IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER

BAŞAKCI, A., KIRKALI, Z., ŞAHİN, M.O., MÜNGAN, M.U., SADE, M.

ÖZET

Intravezikal BCG uygulaması günümüzde yüzeysel mesane tümörlerinin tedavisinde kullanılan etkili bir yöntemdir. Her tedavide olduğu gibi uygulanan bu immünoterapinin de çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. Kliniğimizde Haziran 1989 ile Temmuz 1998 tarihleri arasında toplam 365 mesane tümürlü hasta tedavi edildi. Bunların 97'sine intravezikal BCG tedavisi uygulandı. Bu retrospektif çalışmada BCG tedavisinin lokal ve sistemik yan etkileri araştırıldı. Hastaların %70.1'inde çeşitli yan etkiler izlenirken, %29.9'unda hiçbir yan etki saptanmadı. Hiçbir hastada tedaviye bağlı ölüm görülmedi. Ciddi sistemik yan etkiler %1.6 gibi çok düşük bir oranda gözlemlendi ve sistemik tedavi ile kolaylıkla kontrol altına alındı. Lokal yan etki olarak en sık iritatif semptomlar gözlemlendi. Her ne kadar BCG tedavisi ile izlenen yan etkiler az gibi görünse de, hayatı tehdit edici özellikleri nedeni ile bu tedavi kar-zarar hesabı yapılarak uygun endikasyonlu hastalara verilmelidir.

ABSTRACT

Currently intravesical BCG is an effective treatment used in the alternative superficial bladder tumors. This immunotherapy has some side effects as other treatments. Between June 1989 and July 1998, 365 patients with bladder cancer have been treated at our department. Intravesical BCG therapy was given to 97 of these patients. In this retrospective study, local and systemic side effects of BCG therapy is investigated. Side effects were seen in only 70.1% of the patients, where 29.9% did not experience. No mortality related to BCG therapy has been observed. More serious side effects such as systemic infection were seen in 1.6% of the patients, but were controlled easily with systemic treatment. The most frequent local side effect was irritative symptoms. Although the side effects of the BCG treatment seems to be low, there can be some life threatening side effects so, this treatment should be used in proper indications.

ANAHTAR KELİMELEER: Mesane tümörü,
intravezikal immünoterapi, BCG, yan etki

KEY WORDS: Bladder tumor, intravesical
immunotherapy, BCG, side effect

Dergiye geliş tarihi: 26.07.1999

Yayına kabul tarihi: 19.10.1999

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı/İZMİR

GİRİŞ

Son yıllarda mesane tümörlerinin tedavisinde önemli ilerlemeler olmuştur. İntravezikal Bacillus Calmette Guérin (BCG)'nin sık tekrarlayan yüzeysel mesane tümörleri ve karsinoma insitu (cis)'nin tedavisinde önemli bir yeri vardır¹. Mesane içine intrakaviter BCG tedavisi ilk kez Morales tarafından 1976'da kullanılmıştır². Zaman içinde çeşitli tedavi şemalarında, çeşitli BCG suşları ve dozları uygulanmıştır.

İntravezikal BCG immünoterapisi hastaların çoğu tarafından tolere edilebilmektedir. Oluşan yan etkilerin çoğu lokaldir ancak bunun yanında ciddi sistemik yan etkiler de görülebilir. Lokal yan etkiler BCG ile bulaşmış idrarın mesane, prostat, epididim ve reflüye bağlı üreter ve böbreklere ulaşmasıyla olmaktadır. Bunun sonucunda idrar yolu enfeksiyonu, çeşitli irritatif semptomlar, suprapubik ağrı, hematüri, granülatöz prostatit, epididimo-orsit ve böbrek absesi oluşabilir. Sistemik etkiler ise ateş, halsizlik ve titreme, pnömoni, hepatit, atralji, miyalji, döküntü ve sepsistir. Bunlar arasında en sık görüleni ateş ve grip benzeri semptomlardır³. Bu sistemik yan etkiler BCG'ye bağlı immün yanıt olarak ortaya çıkmaktadır. Bu immün yanıt ise, canlı BCG'lerin mesane duvarından sistemik dolaşıma geçmesi ile veya gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu şeklindedir.

Bütün bu lokal ve sistemik yan etkiler kullanılan BCG suşlarına ve tedavi şemalarına göre değişiklik göstermektedir³. Bu retrospektif çalışmada mesane tümörlü hastalarda BCG tedavisi sonrası oluşan yan etkiler araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Haziran 1989 ile Temmuz 1998 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 94'ü kadın (%25.75), 271'i erkek (% 74.25) olmak üzere toplam 365 hasta mesane tümörü tanısıyla tedavi edildi. Hastaların ortalama yaşları 63 (min 33, mak 80) idi. Bu hastalardan 97'sine (10 kadın, 87 erkek) intravezikal BCG tedavisi uygulandı. Tedavi alan hastaların evrelerine göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. Mesanede sık tekrarlayan değişici

epitel karsinomu (evre T_a veya T₁) veya cis'i olan hastalar, intravezikal BCG tedavisi aldılar. BCG tedavisi haftada bir defa olmak üzere toplam altı haftalık kürler şeklinde uygulandı. Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Merkezi (EORTC) çalışma protokolünde olan hastalara o protokole uygun olarak ilk tedavinin ardından 3'er haftalık kürler şeklinde idame BCG immünoterapisi verildi. Yine protokolde olan 5 hastaya 1/3 doz intrakaviter BCG, diğer protokolde olan 14 hastaya da toplam 107 kez Tice suşu+İzoniyazid (INH) 300mg P.O uygulandı. 47 hastaya 390 kez sadece Tice (5x10⁸ CFU), 36 hastaya 238 kez sadece Connaught (3x10⁸ CFU) suşu, 7 hastaya Tice ve Connaught suşu verildi. Hastalar tümör rezeksiyonundan sonra 7-14 gün içerisinde tedavilerini almaya başladı. BCG suşları 50ml serum fizyolojikle sulandırılarak üretral kateterle intravezikal verildi. Tedavisini alan hastalar 30 dakikada bir sağ yan, sol yan, yüzükoyun, yüzüstü dönerek toplam 2 saat serviste yatırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası hastalara fizik inceleme, idrar incelemesi, idrar kültürü ve antibiyogramı, böbrek ve karaciğer (KC) fonksiyon testleri ve hemogram tetkikleri yapıldı. Kürler sırasında bakteriyel ve/veya kimyasal sistiti olanların tedavileri 1'er hafta geciktirildi. Sistit tablosu izleme rağmen yatışmayan hastaların tedavileri sonlandırılarak medikal tedaviler verildi.

Evre	Hasta Sayısı(%)
CIS	24 (24.7)
T _a G ₁	22 (22.6)
T _a G ₂	11(11.3)
T _a G ₃	8 (8.2)
T ₁ G ₁	12 (12.3)
T ₁ G ₂	8 (8.2)
T ₁ G ₃	12 (12.3)
Toplam	97 (100)

Tablo 1. Hastaların patolojik evrelere göre dağılımı

BULGULAR:

Tedaviler sonrası hastaların %70.1'de çeşitli yan etkiler saptanırken, %29.9 hastada hiçbir yan etki gözlenmedi. Tedavi sırasında hiçbir hastada BCG'ye bağlı ölüm görülmedi. Yan etki saptanan hastaların %43'de irritatif semptomlar, %26.9'da idrar yolu enfeksiyonu, %11.2'de ateş yüksekli-

gi, %8.4'de hematüri, %8.1'de granülatöz sistit (takip eden kontrol sistoskopilerinde alınan biyopsilerde saptanan), %0.8'de epididimo-orşit, %0.8'de karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, %0.8'de millier tüberküloz görüldü. Tedavi öncesi ve sonrası karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve hemogramda istatistiksel olarak farklılık bulunmadı. INH'lı, INH'sız tedaviler ve tam doz, 1/3 doz tedaviler arasında yan etki açısından farklılık yoktu. Ancak Connaught suşu ile yapılan tedaviler sonrasında izlenen yan etkilerin Tice suşuna göre daha az olduğu bulundu (Tablo 2) ($p=0.01$). Çalışmaya alınan hastalarda sistemik BCG enfeksiyonu gibi daha ciddi yan etkiler %1.6 gibi çok düşük bir oranda gözlenmiş ve sistemik tedavi ile kolaylıkla kontrol edilebilmiştir.

BCG uygulama özelliği	n	%	Komplikasyon (%)
Tam Doz	92	94.8	83.6
1/3 Doz	5	5.2	60.0
BCG TICE+INH	14	14.4	92.8
BCG-Connaught	36	37.1	33.3
BCG-TICE	47	48.5	73.7

Tablo 2. BCG tedavisi ile izlenen komplikasyon oranları (*BCG-Connaught suşu ile yan etki oranı BCG-Tice suşu ve BCG-Tice+INH'a göre istatistiksel olarak daha az bulundu ($p=0.01$))

TARTIŞMA:

Bugüne kadar yüzeysel mesane tümörlerinin tedavisinde BCG 5 farklı yolla uygulanmıştır: Perkütan, İntralezyonel enjeksiyon, Oral, İntravezikal ile beraber perkütan uygulama ve yalnızca intravezikal uygulama². Bu uygulamaların yan etkileri farklıdır. Yüksek ateş, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, granülom oluşumu ve şiddetli döküntüler lezyon içine BCG enjeksiyonu ile görülebilir. BCG'nin oral uygulamanımdan sonra yan etkisi gözlenmemiştir. Canlı BCG basillerinin intravenöz uygulanmasında ciddi yan etkiler görülebilir. Bunlara göre, etkinlik ve yan etki açısından, en etkili tedavi intravezikal yol ile verilen şeklidir. Kliniğimizde, tüm hastalara intravezikal olarak BCG immünoterapisi verilmiştir.

BCG, bovine tipi tüberküloz basilinden üretilen atenuve canlı basiller, ölü mikroorganizmalar ve subseleüler debris içermektedir¹. Pasteur kültürleri dünyanın pek çok ülkesinde üretilmektedir. Bunlardan bugüne kadar kabul gören Pasteur (Fransa), Armand-Frappier (Kanada), Tice (Amerika Birleşik Devletleri), Connaught (Kanada), Evans (İngiltere), Morcau (Brezilya), RIVM (Hollanda) suşlarıdır. Literatürde suşlar arasında yan etki açısından farklılık bulunamamış ise de çalışmamızda Tice suşu ile yapılan tedavilerle yan etkinin Connaught suşuna göre daha fazla olduğunu saptadık. Bunun sebebi hastaların büyük çoğunluğunda Tice suşu ile tedavi edilmeleri olabilir.

İntravezikal BCG immünoterapisi aktif tüberkülozu olan, doğuştan veya kazanılmış AIDS hastalarında, lösemili veya Hodgking Lenfomalı hastalarda kullanılmaz. Ayrıca transplant hastalarına bu tedavi önerilmez. Gebelerde ve emzirme dönemindeki kadınlarda tedaviden kaçınılmalıdır.

BCG'nin mesane tümörlerinde nasıl etki yaptığı anlaşılamamıştır. Pek çok araştırmacı, BCG tedavisinde önemli komponentin enflamatuvar reaksiyon olduğuna inanır. BCG basilinin hasarlı mesane duvarına olan bağı tam olarak gösterilmiştir⁷. Bu bağlanmayı takiben mesane mukozasında granülatöz enflamatuvar reaksiyon ve mononükleer hücre infiltrasyonunu (özellikle subepitelial dokuda) oluşturmaktadır. Granülomlar sıklıkla mesane duvarında bulunabileceği gibi, mesanenin primer olarak drenaj olduğu lenf nodlarında, daha nadiren de karaciğer ve akciğerde olabilmektedir. Bu granülomlarda BCG basili bulunmamaktadır. Bunlar aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak değerlendirilir. Bizim çalışmamızda da hastaların %8.1'inde saptanan granülatöz sistit bunu destekleyecek niteliktedir.

BCG immünoterapisinin yan etkileri lokal ve sistemik olarak ikiye ayrılmaktadır. BCG'nin dozu ve tekrarlayan enjeksiyonların sayısı, uygulama şekli yan etki açısından önemli faktörlerdir.

Pek çok araştırmacı doz azaltılması ile etki ve yan etkileri karşılaştırmıştır. Pagano ve arkadaşları Pasteur suşunu düşük doz (75mg) ve stan-

dart doz (150mg) olarak karşılaştırmışlar. lokal ve sistemik yan etkilerde önemli bir azalma görmüşlerdir. Düşük doz uygulanan hastalarda sistit bulguları %31, standart doz uygulananlarda %54; ateş sırasıyla %14 ve %26 oranında görülmüştür⁸. Kliniğimizde EORTC'ye kayıtlı olan 5 hastaya 27 kez 1/3 doz BCG tedavisi verildi. Bunlar, yan etki açısından tam doz verilen hastalarla karşılaştırdığımızda fark bulmadık. Literatürde, düşük dozla yapılan çalışmalarda yan etki daha az bulunmuştur. Bizim çalışmamızda fark olmasının, hasta sayısının yeterli düzeyde olmamasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

EORTC protokolünde olan 14 hastaya BCG ile beraber 300mg oral İzonyazid verilmiştir. Ancak bu hastalarla, İzonyazid tedavisi almayan hastalar arasında yan etki açısından istatistiksel fark bulunmamıştır.

Lokal yan etkiler BCG basiline mesaneyi etkilemesi sonucu oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda %43'de irritatif semptomlar, %26.9'da idrar yolu enfeksiyonu, %8.4'de minör veya major hematüri, %8.1'de granülatöz sistit, %0.8'de epididimo-orşit gördük. Bu yan etkilerden en çok görüleni irritatif semptomlar olup pollaküri, noktüri, urgency, suprapubik ağrı şeklinde görüldü. Yakınmalar genelde immünoterapiden 1-2 saat sonra başlayıp 2 gün kadar sürüp, tedavinin kesilmesi ile geçti. Ancak yakınması çok olan hastalara oksibutinin hidroklorid verildi. Bu hastaların idrar kültürlerinde üreme yoktu.

İdrar yolu enfeksiyonları pollaküri, urgency, suprapubik ağrı ve bazen hematüri ile beraberdi. İdrar kültürlerinde üreme olan hastalarda tedavi kültür antibiyograma göre yapıldı. Tedaviler sonrası yapılan sistoskopiler ile alınan biopsilerde akut ve kronik enflamasyon, genelde kazeifiye olmayan granülomlar vardı.

Hematüri genelde semptomatik olarak tedavi edildi. Eğer hasta pıhtı retansiyonuna girdiyse hastanede yatırıldı, üretral kateter takıldı ve izlendi. Olgularımızda transfüzyon gerektirecek kadar hematüri görmedik.

Granülatöz prostatit, epididimo-orşit ve böbrek absesinin BCG ile bulaşmış idrarın reflüsüne bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir. Kli-

niğimizde böbrek absesi olgusunu görmedik. Granülatöz prostatit genelde semptomsuzdur. BCG tedavisi sonrası yaklaşık %1 oranında görülmektedir. Semptom olarak: idrarda yanma, ateş ve irritatif bulgularla kendini gösterir. Akut üriner retansiyona neden olabilir. Bu durumda İzonyazid 300mg P.O (Peroral) ve Rifampin 600 mg P.O 3-6 ay kullanılabilir⁹. Kliniğimizde yapılan radikal sistoprotektomi materyallerinin patolojik değerlendirilmesinde, BCG tedavisi alan 5 hastanın sadece birinde granülatöz prostatit izlenmiştir.

Tedavi ettiğimiz hastalarda görülen epididimo-orşit genellikle intravezikal uygulamalar sonrasında olduğundan bunların önemli ölçüde steriliteye dikkat edilmeyen kateterizasyonlara bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu olgular uygun antibiyoterapi ve skrotal elavasyon ile tedavi edilmiştir.

Intravezikal BCG tedavisinin sistemik yan etkileri ateş, grip benzeri semptomlar, döküntü, pnömoni, hepatit, atralji, myalji, sitopeni ve sepsistir. Bu semptomlar genel olarak sık görülmez. Bizim toparladığımız verilerde karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde, hemogram değerlerinde istatistiksel açıdan fark bulmadık.

En çok görülen sistemik yan etki düşük dereceli ateşi (38.5°C den az). Genelde grip benzeri semptomlarla beraberdi. Bu da BCG'nin immün sistemle ilgili olduğunu göstermektedir. Semptomlar 48 saat içerisinde kendiliğinden geçmektedir. Ateş için semptomatik tedavi yapılabilir. Antitüberküloz tedavi gerekli değildir. 38.5°C'nin üzerinde ateşi olan hastalar yatırılmalıdır. 39.5°C üzerindeki ateş tehlikelidir, takip edilmeli ve antitüberküloz tedavi verilmelidir. Kliniğimizde 2 hasta yüksek ateşle takip edildi. Birinde millier tüberküloz saptandı. Diğer hasta BCG tedavisi sonrası 40°C ateşle kliniğimize başvurdu. Alınan kan ve idrar kültürlerinde üreme yoktu. İki hastaya da antitüberküloz tedavi verildi ve ölüm görülmedi. Tedavi sonrası her 2 hasta da normale döndü.

Pnömoni ve hepatit ciddi komplikasyonlardır. Tanı akciğer grafisi ve karaciğer biopsisi ile konabilir. Hepatit'de karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olmaktadır.

Artralji; gezen ağrılar, döküntüler tipik alerjik reaksiyonlardır. Eklem bölgelerinde şişlik, enflamasyon bulguları olmaktadır³.

En önemli yan etkilerden biri de BCG sepsisidir ve öldürücü olabilir. Literatürde 7 olgu bildirilmiştir¹. BCG sepsisinde normal mesane bariyeri önemli bir yer tutmaktadır. Yüksek miktarda BCG dozu özellikle immün yanıtı az olan hastalarda öldürücü olabilmektedir. Özellikle yeni tümör rezeksiyonu yapılmış kanamalı hastalarda BCG tedavisine başlanırsa sepsis olma olasılığı yüksektir. Hastalar klasik sepsis bulguları ile gelmektedir. Bu durumda hemen antitüberküloz tedaviye başlamak önemlidir. İzoniiazid, Rifampin, Para-aminosalisilik asit, streptomisin, etambutol tedavide kullanılan ilaçlardır. Ayrıca bu hastalara destek tedavisi yapılmalıdır¹⁰. Bu yüzden tümör rezeksiyonu sonrası en azından 1 hafta beklemek gerekmektedir.

SONUÇ:

BCG yüzeyel mesane tümörleri ve özellikle karsinoma insitu tedavisinde dünyada artan bir sıklıkta kullanılmaktadır. Hastaların %95'i bu tedaviyi iyi tolere edebilir ve önemli bir yan etki gözlenmez. Ciddi yan etkiler olduğunda uygun tedaviye başlanması gerekmektedir. BCG tedavisini önemli yan etkileri nedeni ile yerinde endikasyonla uygun hastalara verilmesinin doğru olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR:

- 1- Lamm DL, Van der Meijden APM, Morales A, Brosman SA, Catolana WJ, Herr HW, Soloway MS, Steg A And Debruyne FMJ. Incidence and

- treatment of complications of Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*; 147: 596-600, 1992.
- 2- Vegt PDJ, Debruyne FMJ and Van der Meijden APM. Bacillus Calmette-Guerin in superficial Bladder Cancer: Consensus and Controversies. *Eur Urol*; 27: 89-85, 1995.
- 3- Van der Meijden APM. Practical approaches to the prevention and treatment of adverse reactions to Bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*; 27 (suppl 1): 23-28, 1995.
- 4- Lamm DL. BCG in Perspective: Advances in the Treatment of Superficial Bladder Cancer. *Eur Urol*; 27(suppl 1): 2-8, 1995.
- 5- Martinez-Pinerio JA, Solsona E, Flores N and Sorna S. Improving the safety of BCG Immunotherapy by Dose Reduction. *Eur Urol*; 27 (suppl 1): 13-18, 1995.
- 6- Fradet Y. Treatment of superficial bladder cancer. *Current Opinion in Urology*; 5: 267-271, 1995.
- 7- Ratliff TL, Palmer JO, McGarr JA and Brown EJ. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for murine bladder tumors: initiation of the response by fibronectin-mediated attachment of Bacillus Calmette-Guerin. *Cancer Res*; 47: 1762, 1987.
- 8- Pagano F, Bassi P, Milani C, Meneghini A, Maruzzi D, Carbeglio A. A low dose Bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: Is it effective? *J Urol*; 146: 32-35, 1991.
- 9- Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ and Crispin RG. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients bladder cancer. *J Urol*; 135: 272-274, 1986.
- 10- Aungst CW, Sokal JE And Jager BV. Complications of BCG vaccination in neoplastic disease. *Ann Intern Med*; 82: 666, 1975.