

Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde BCG tedavisinin yeri

Dr. Hüsnü Tokgöz, Dr. Necmettin Aydın Mungan

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Zonguldak

ABSTRACT

Bacille Calmette-Guérin (BCG) has been used by urologists intravesically for the treatment of bladder cancer for several years after its first reported use as a cancer therapy in the 1930s. The treatment regimen that still exists today was described by Morales in 1976 with the usage of BCG as a once weekly intravesical instillation for six weeks. In this review article, intravesical BCG efficacy mechanisms, dose, strains and clinical recommendations were discussed with the help of current literature. The mechanisms by which BCG exerts its anti-tumour activity is still unclear. Attachment to the bladder via fibronectin and stimulation of killer cells, T lymphocytes and monocytes were supposed to provide anti-tumour activity. Although factors of BCG failure remain largely unpredictable, maintenance BCG is currently the most effective intravesical agent. It has been proved that tumour recurrence and risk of progression in high risk patients were significantly reduced. The primary treatment for carcinoma in situ is intravesical BCG. In near future, new studies with antifibrinolytic agents and nanoparticles may play an important role in order to increase BCG efficacy.

ÖZET

Bacille Calmette-Guerin (BCG), ilk kez 1930'lu yıllarda kanser tedavisinde kullanılmasından uzun yıllar sonra, ürologlar tarafından intravezikal olarak mesane kanseri tedavisinde kullanılmıştır. Bugün halen ilk indüksiyon tedavisinde kullanılan standart yöntem, 1976 yılında Morales'in tariflediği 6 hafta süreyle haftalık intravezikal instilasyonlar şeklindedir. Bu derlemede intravezikal BCG'nin etki mekanizması, dozları, suşları ve klinik olarak kullanımı günümüzün literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır. BCG'nin etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılammıştır. Fibronektin aracılığıyla mesane duvarına bağlanma ve killer hücreler, T lenfositler ve monositlerin uyarılmasının antitümöral aktiviteyi sağladığı düşünülmektedir. BCG başarısızlığını öngörmek pek mümkün gözükme de, idame BCG tedavisi bugün için bilinen en etkili intravezikal tedavi alternatifidir. Tümör rekürsini ve yüksek risk grubuna giren hastalarda progresyonu azalttığı kanıtlanmıştır. Karsinoma in situ hastalarında primer tedavi BCG tedavisidir. Önümüzdeki yıllarda, antifibrinolitik ajanlar ve nanopartiküller ile yapılacak yeni çalışmalar, BCG etkinliğinin artırılmasında önemli rol oynayabilir.

Giriş

Kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) heterojen bir hastalıktır, bu özelliği onun tedavisini de ayrıcalıklı yapmaktadır. Gerçekten KİOMK, evre olarak Ta, T1 ve karsinoma in-situ'yu (CIS) içermesine karşın prognostik özellikleri açısından bakınca aynı çatı altına toplanmış üç benzemez oldukları daima akılda tutulmalıdır. Dolayısıyla tedavi de bunların farklı özelliklerinin temel alındığı ve prognostik faktörlerle zenginleştirilen risk gruplarına göre yapılmaktadır. Guideline'lara giren standart uygulamada yüksek riskli KİOMK'de en iyi tedavi alternatifini BCG gözükmektedir. İdame tedavisi progresyonu önleyen tek tedavi yöntemi olduğu için BCG'nin en azından bir yıl olmak kaydıyla üç yıla kadar verilmesi önerilmektedir. Uzun süreli kullanımda karşımıza çıkan toksisite hastaların önemli bir kısmında tedaviyi sonlandırmalarına neden olmaktadır. Ancak 6 ayı tamamlayan hastalarda toksisite çok daha nadir gözükmektedir. BCG toksisitesi ile başa çıkmak için düşük doz BCG rejimleri gündeme gelmiştir. BCG dozu güvenle %25'e kadar azaltılabilir. İntravezikal kemoterapide idame tedavisinin yeri yoktur. Düşük risk grubuna giren hastalarda TUR'dan sonra 6-24 saat içinde tek doz epirubisin veya mitomisin C gibi bir kemoterapötik ajanın verilmesiyle nüks oranları azalmaktadır ve bu

grup hastalarda ilk tercih olarak düşünülmelidir. Orta risk grubunda intravezikal kemoterapi veya BCG sonuçları birbirine yakın olmakla beraber BCG daha ön plandadır. Yine idame BCG tedavisi bu orta risk grubunda önerilmektedir. İntravezikal kemoterapide yan etki profili BCG'ye oranla daha azdır. Ama BCG toksisitesinin önemli bir kısmı hafif, kolay tedavi edilebilen ve geçici yan etkilerden oluşmaktadır. Hayati tehdit eden yan etki oranı %3'lerden daha düşüktür. CIS tedavisinde altın standart BCG'dir. T1G3 tümörlerde ve CIS'da BCG cevapsızlığında erken sistektomi endikasyonu gündeme gelmektedir (1).

Yukarıda bahsettiğimiz KİOMK genel tedavi şeması içerisinde intravezikal BCG uygulaması önemli bir yer tutmaktadır. Bu derlemede BCG tedavisi her yönüyle güncel literatür eşliğinde ele alınmış ve tartışılmıştır.

1. BCG'ye genel bir bakış ve kanser tedavisinde etki mekanizması

İlk kez 1929 yılında Pearl otopsi çalışmasıyla tüberkülozun antitümör etkisini ortaya koymuştur (2). Otopsi incelemeleri sonucunda, kontrol grubuna göre tüberkülozlu hastalarda daha az malign tümörlerin gözlemlendiği tespit edilmiştir. 1966 yılında Coe ve Feldman, kobay

“BCG'nin immün sistemi aktive etmesinde, LAK (lymphokine activated killer), BCG ile aktive edilen killer hücreler, T lenfositler ve monositlerin etkili olduğu gözlenmiştir (13,14).”

farelerinde BCG'ye immünolojik cevaba işaret eden güçlü gecikmiş hipersensitivite reaksiyonunu gözlemişlerdir (3). 1976 yılında Morales ve arkadaşları, KİOMK tedavisinde ilk kez intravezikal BCG instilasyonu uygulayan klinisyenler olmuşlardır (4). Günümüzde ise BCG terapötik amaçlı; CIS, endoskopik rezeksiyon sonrası rezidüel kitle varlığında veya tam rezeksiyon sonrası tümör reküransını ve progresyonunu önlemede profilaktik amaçlı kullanılmaktadır (5).

KİOMK'de BCG uygulaması çok yaygın ve tercih edilen bir yöntem olmakla birlikte etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvan çalışmalarında, BCG'nin konakçının immün sistemini aktive ederek etkisini gösterdiği, dolayısıyla terapötik etki için aktif bir immün sistem varlığının gerekli olduğu ortaya çıkmıştır (6,7). Kavoussi ve ark. antitümör aktivitenin başlamasında BCG'nin mesane duvarına fibronektin aracılığıyla bağlanmasının önemli bir basamak olduğunu göstermişlerdir (8). Mikobakterium bovis BCG'de bulunan 30-32 kilodalton'luk protein antijeni olan “antijen 85 kompleksi”, fibronektin'in kollajen bağlanan bölgesine tutunur (9). Antijen 85; tüberküloz ve lepra'da koruyucu T hücreleriyle ilişkili immün aktif bir protein kompleksi olup güçlü bir IL-2 ve IFN-gama indükleyicisidir (10). Hudson ve ark. KİOMK'li hastalarda, fibrin pıhtı oluşumunun intravezikal BCG tedavisinin etkisini azalttığını göstermişlerdir (11). Fibronektin'e tutunmanın fibrin pıhtı inhibitörleriyle engellenebildiğini düşünmüşlerdir. Bununla ilgili 2 hipotez öne sürmüşlerdir: Fibrin pıhtı inhibitörlerinin BCG'nin fibronektin'e direk bağlanmasını engelledikleri, veya aspirin türevi ilaçların anti-inflamatuar etkilerinin buna sebep olabileceği tahmin edilmiştir (11). Ancak, Witjes ve ark. yaptıkları çalışmada fibrin pıhtı inhibitörlerinin bu etkilerini doğrulamamıştır (12).

BCG'nin immün sistemi aktive etmesinde, LAK (lymphokine activated killer), BCG ile aktive edilen killer hücreler, T lenfositler ve monositlerin etkili olduğu gözlenmiştir (13,14). Prescott ve ark., BCG tedavisi sonrası

en az 3 ay süreyle etkili ve özellikle lamina propria tabakasında belirgin olan T hücre infiltrasyonu gözlemişlerdir (15). Bu T hücre infiltrasyonu immünolojik olarak aktif CD4 ve CD8 hücreleri içermektedir. Bu etkiye paralel olarak sitotoksik T hücreleri ve makrofajlar aracılığıyla tümör hücrelerinin eliminasyonu sağlanabilmektedir (15,16). Ratliff ve ark., BCG'nin antitümör etkisinin oluşabilmesi için CD4 ve CD8 hücrelerinin gerekli olduğunu belirtmişlerdir (17). Ayrıca, BCG, normal ve malign hücrelerden MHC class 2 antijeninin ekspresyonunu indüklemektedir (18). Bu antijenin CD4 T hücreleriyle interaksiyonu sonucu antijen prezentasyonu ortaya çıkmaktadır. MHC class 2 antijenin indüksiyonu sonucu mesane kanser hücreleri BCG antijeni prezente ederek CD4 T hücre aktivasyonuna yol açar (16,18). Aktive edilen CD4 hücreler, IL-2, IFN-gama ve TNF salgılar. Prospektif bir çalışmada, yüzeysel mesane kanseri nedeniyle BCG tedavisi alan hastaların idrarları tedavi öncesi ve sonrası incelenmiş ve IL-1, IL-2 ve TNF düzeylerinde belirgin artışın olduğu gözlenmiştir (19). Dolayısıyla antitümör etkide LAK hücrelerinin payı önemsiz gözükmemektedir. Özellikle IFN-gama, güçlü imünomodulator etkisiyle mesane kanser hücrelerinin in vitro gelişimini inhibe edebilmektedir (20-22). Jackson ve ark., IFN-gama'nın ürotelyal hücrelerdeki MHC 2 moleküllerinin overekspresyonunu sağladığını göstermişlerdir (23). IFN-gama'ya karşı oluşan poliklonal antikolarla bu artmış ekspresyon önenebilmektedir. Ayrıca, IFN-gama T hücre aracılı BCG cevabında da önemli rol oynamaktadır.

Ürotelyal hücreler, antitümoral aktiviteden sorumlu BCG aracılı imünoreaktivitenin modülasyonunda rol oynayabilmektedir (24). BCG aracılı immünolojik aktivitede idrar sitokin artışı etkilidir. Bu amaçla idrarda bu moleküllerin, BCG tedavisi alan yüzeysel mesane kanserli hastalarda incelenmesi rutin hasta takibi ve immünolojik cevabın monitorizasyonunda klinisyene fikir verebilmektedir (25,26). Ancak, bu moleküllerin tespiti her zaman çok kolay olmamaktadır. IFN-gama diyalize edilmiş idrarın hemen incelenmesiyle saptanabilir. TNF-alfa, 4-20 °C arasında stabil değildir. IL-1beta ve TNF-alfa ölçümleri, toplanan idrardaki hücre materyallerden etkilenebilmektedir. Bu hastalarda, idrar IL-2 ve IL-6 ölçümleri daha değerli fikirler verebilmektedir (25,26).

2. Viyabilite, doz ve uygun suşlar

BCG aşısının etkinliği birçok faktöre bağlıdır. Bunlar içinde en önemli iki faktör, organizmanın in vivo çoğalabilme kapasitesi (viyabilite olarak tanımlanır ve suşlar arası

farklılık gösterir), ve her dozda kullanılan basil sayısıdır (doz). Farklı BCG suşlarında ve aynı suşun farklı dozlarında farklı sayıda c.f.u (colony forming unit) oluşabilir. Örneğin, bir ampul Pasteur BCG suşunda c.f.u sayısı 6×10^6 ile 1×10^{12} arasında değişebilmektedir. Kelly ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 6×10^6 c.f.u/ampul ile tedavi edilen hastalarda %71 oranında rekürans tümör izlenirken, 3×10^{11} c.f.u/ampul ile tedavi edilenlerde sadece %25 oranında rekürans gözlenmiştir (27). Dolayısıyla viyabilite ile tedavi başarısı orantılıdır.

Mikobakterinin yaşaması için BCG'nin doğru ısıda muhafazası önemlidir. İntravezikal BCG tedavisi esnasında kateterizasyonu kolaylaştırma amaçlı kullanılan kayganlaştırıcıların bile intravezikal ekilen canlı mikobakteri sayısını klinik olarak anlamlı derecede azaltabileceği düşünülmektedir (28). Bu amaçla, kayganlaştırıcı gerektirmeyen kateterler tercih edilmeli veya kateterizasyon esnasında olabildiğince az miktarda kayganlaştırıcı kullanmaya özen gösterilmelidir. Bolker ve ark. yaptıkları çalışmada, transizyonel hücreli kanserden dökülen kanser hücrelerine karşı distile su kullanımı ile en az distile suda çözülmüş BCG kadar etkili olan hücre harabiyeti saptanmıştır. Yine bu çalışmada, distile suyun, salin solüsyonu ile dilüe edilmiş BCG'ye göre daha etkili kanser hücreleri harabiyeti yaptığı gözlenmiştir (29).

KİOMK tedavisinde immün terapide kullanılan çok farklı BCG suşları vardır (Pasteur, Tice, Connaught gibi). Bu suşların klinik etkinliklerini karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. Witjes ve ark. yaptıkları prospektif, randomize çok merkezli çalışmada yan etki ve etkinlik bakımından BCG-TIC ve BCG-RIVM suşları arasında farklılık gözlememiştir (30,31). Mujkhere ve ark. Glaxo ve Pasteur suşlarını karşılaştırmış ve etkinlik bakımından belirgin farklılık gözlememiştir (32). Diğer bir çalışmada multipl rekürans Ta, T1 tümörü olan 97 hastada, Evans BCG ile Pasteur BCG karşılaştırılmış ve tam regresyon açısından her iki suş arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (33).

Basilin hangi bölgesi veya bölgelerinin immünolojik cevabı sağladığı henüz netlik kazanmamıştır. Hanna ve ark. sistemik tümör imünite cevabının sağlanmasında, BCG basili dışındaki komponentlerinin etkili olmadığını göstermişlerdir (34). Diğer bir çalışmada, farelerdeki ortotopik ve heterotopik mesane tümörleri intravezikal mikobakterium hücre duvarı (MHD) ile tedavi edilmiş ve cevap manyetik görüntüleme yöntemiyle takip edilmiştir (35). MHD ile tedavi edilen farelerde tümör büyümesinde, tedavi edilmeyen farelere kıyasla belirgin inhibisyon ortaya çıkmıştır. Buna rağmen kontrol ve BCG teda-

“Antitümör aktivite dozla artmakla birlikte optimal doz 5×10^8 ile 5×10^9 c.f.u arasında değişmektedir. Daha yüksek dozlarda antitümör aktivitenin azaldığı gözlenmiştir.”

visi alan hastalarda canlı BCG ile tedavi edilenlere kıyasla daha az belirgin etki dikkati çekmiştir. Dolayısıyla, intravezikal MHD'nin, canlı BCG'e benzer şekilde fare mesane mukozasında inflamatuvar cevap oluşturabileceği görülmüştür. BCG kültür filtratından salgılanan antijen 85 kompleksinin spesifik olarak fibronektin'e bağlandığı ve güçlü bir T hücre uyarıcısı olduğu bilinmektedir (36). Zlotta ve ark. yaptıkları çalışmada BCG tedavisi alan 29 hastanın incelenmesinde, purifiye protein türevi, antijen 85, BCG kültür filtratı, tüm BCG ve pokeweed mitojenine karşı lenfoproliferatif cevapta belirgin artış oranlarını sırasıyla %69, 66, 79, 48 ve 65 olarak rapor etmiştir (36). Reaktivite bazal değerlere 6 ay sonra dönmüştür. BCG antijenlerine verilen immün cevaplar arasında hiçbir antijen arasında korelasyon bulunmamıştır.

Antitümör aktivite dozla artmakla birlikte optimal doz 5×10^8 ile 5×10^9 c.f.u arasında değişmektedir. Daha yüksek dozlarda antitümör aktivitenin azaldığı gözlenmiştir. Düşük doz BCG etkinliğini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Papiller tümörlere TUR ve CIS tedavisi sonrası tümör rekürensini önlemek amaçlı profilaktik 75 mg BCG pasteur suşu kullanılarak yapılan ilk çalışma 1991 yılında yayınlanmıştır (37). Yetmiş hasta profilaksi (TUR+BCG) tedavisi alırken, bu hastalardan 63 tanesine sadece TUR uygulanmış ve kontrol grubu olarak alınmıştır. Terapi grubundaki 56 CIS vakası yine düşük doz BCG ile tedavi edilmiş, ve profilaksi, kontrol ve tedavi gruplarında sırasıyla %74, %17 ve %57 oranlarında tam cevap elde edilmiştir. Tümör progresyonu profilaksi grubunda %4 olarak saptanırken, kontrol grubunda bu oran %17 olarak izlenmiştir ($p < 0.001$). Tedavi grubunda ise %12.5 hastada progresyon takip sürecinde izlenmiştir. Bu çalışmada Pagano ve ark., CIS tedavisinde ve K1OMK'de nüksü önlemede 75 mg BCG'nin, 150 mg kadar etkili olduğunu belirtmişlerdir. Pagano ve ark. sonraki yıllarda yaptığı diğer bir çalışmada, multipl papiller (Ta,T1) tümörü olan hastaları 75 mg ve 150 mg BCG tedavisi (6 hafta süreyle)

vermek üzere randomize etmiş ve hastalısız dönemin standart doz grubuna göre düşük doz (75 mg) grubunda daha uzun olduğunu saptamışlardır (38). Tümör progresyon oranları her iki grupta benzer bulunmuştur (%9). Morales ve ark. ise CIS ve T1+CIS tanısı alan hastalarda yaptıkları çalışmada, bu hastaların en az 120 mg BCG (Pasteur) ile efektif olarak tedavi edilebileceklerini savunmuşlardır (39). Mack ve Frick ise düşük doz (27 mg Connaught) BCG ile yüksek riskli yüzeysel TCC hastalarında etkili sonuçlar alınabileceğini göstermişlerdir (40). Bu çalışmadaki tam cevap oranları yüksek doz BCG tedavisi ile benzer bulunmuştur. CUETO grubunun yaptığı bir çalışmada 6 hafta süreyle 27 ile 81 mg Connaught BCG tedavisi alan hastaların tedavi cevapları karşılaştırılmış, ve genel (overall) rekürens (%22.3 vs 19.6) ve progresyon oranları (%4.7 vs 2.9) açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (41,42). Düşük dozla yapılan tüm bu çalışmalarda toksisitenin düşük doz grubunda anlamlı derecede daha az olduğu gözlenmiştir.

3. Klinik tedavi şeması ve başarı

BCG tedavisinde uygun hasta seçimi oldukça önemlidir. En iyi cevaplar 80 yaşın altındaki, TUR sonrası rezidüel kitle kalmayan ve tipik transizyonel hücre sitolojisi olan hastalar olarak belirtilmiştir (43). Joudi ve ark. yaptıkları çalışmada, aynı dozlarda BCG+ interferon tedavisi alan 60-70 yaş grubu ve 80 yaş ve üzerindeki hastaları karşılaştırmış ve hastalısız sağkalım oranlarının 80 yaş ve üzeri grupta daha kötü olduğunu gözlemişlerdir (44). Diğer bir çalışmada, BCG tedavisi sonrası 78 yaş ve üzeri hasta grubunda %83 rekürens, %21 ciddi yan etki (bu hastaların %15'i tedaviyi kesmek zorunda kalmıştır) rapor edilmiştir (45). Kohjimoto ve ark. yaptıkları çalışmada, 60-69 yaş grubuna göre 80 yaş ve üzerindeki hastalarda rekürens oranlarını %114 daha fazla bulmuşlardır (46). Tüm bu çalışmalarda tartışılan ortak nokta, tüm bu bulguların, ileri yaş grubundaki hastalarda BCG yerine alternatif tedavi rejimlerini önermemizi gerekli kılmayacağıdır. Bu konu henüz netlik kazanmamıştır.

Grade'den ziyade evrenin (T1 tümörün cevabı Ta'dan daha kötüdür) BCG tedavisine klinik cevapta daha önemli olduğu görülmüştür. Özellikle yüksek riskli evre T1 hastalarda, ilk TUR sonrası 6 hafta içinde yapılan re-TUR'un sonraki dönemde verilecek BCG cevabını artırdığı bilinmektedir. Herr ve ark. yaptıkları çalışmada, TUR+ 6 haftalık BCG tedavisi alan hastalar ile BCG tedavisi vermeden önce re-TUR uygulanan hastaların nüks ve progresyon oranlarını karşılaştırmışlardır (47). Re-TUR uygulanmayan ve uygulanan

gruplarda sırasıyla 3. ay sonundaki nüks oranları %57 ve %29, 3. yıl sonundaki progresyon oranları %34 ve %7 olarak bulunmuştur.

Multifokalite ve tümör yükünün fazla olması, kişide BCG cevapsızlığı hikayesinin olması negatif risk faktörleri olarak bulunmuştur (48). Gallagher ve ark. 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada, BCG cevapsızlığının zamanlamasının bile ikincil BCG tedavisinin başarısını etkileyebileceğini göstermişlerdir (49). İkincil BCG tedavisine daha yakın zamanda geçirilmiş BCG cevapsızlığı yaşayan hastalarda, BCG tedavisine yanıt daha düşük olmaktadır. Ne yazık ki, BCG tedavisine yönelik uzun yıllardır çeşitli çalışmalar yapılmasına karşın, hastaların BCG cevabını öngörebileceğimiz moleküler belirteçler henüz bulunamamıştır (43).

BCG indüksiyon tedavisi, ürotelyumun iyileşmesini sağlamak ve sistemik yan etkileri azaltmak amacıyla TUR'dan genellikle 2 hafta sonra başlanır (50). 6 hafta süreyle haftalık indüksiyon tedavisi, ilk olarak Morales tarafından, ilacın yan etkilerinin genellikle 1 haftadan kısa sürmesi nedeniyle ampirik olarak başlanmıştır (51). Bassi ve ark. 2 haftada bir uygulanan alternatif tedavi şemasıyla yan etkilerin daha az görüldüğünü rapor etmiştir (52). Bugün için kabul edilen standart yöntem 6 hafta süreyle haftalık intravezikal BCG instilasyonu olmakla birlikte çeşitli uygulama şemalarıyla ilgili çalışmalar yayınlanmıştır. 4 hafta süreyle haftalık uygulanan tedavi ile de maksimal immün cevabın oluştuğunu gösteren çalışmalar vardır (53). De Boer ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında sadece 1. ve 6. haftalarda uygulanan BCG tedavisi ile 6 haftalık uygulamayla eşdeğer T hücre sitokin salınımının sağlanabildiğini göstermişlerdir (54).

Tekrarlayan BCG indüksiyonu klinik olarak, BCG sonrası nüks görülen veya tedavi sonrası hastalısız dönem geçiren hastalarda ikincil olarak başlanabilir. CIS vakalarında, ilk indüksiyon tedavisi sonrası devam eden hastalıkta yine tekrarlayan BCG indüksiyon tedavisi planlanabilir. Çeşitli çalışmalarda, ilk indüksiyon tedavisine cevap vermeyen hastaların %40 ile 60'ının 6 haftalık ikincil indüksiyon tedavisine cevap verdikleri gösterilmiştir (55-57). Bu tedaviye de dirençli vakalar artık BCG dirençli olarak kabul edilebilir. Herr ve Dalbagni'nin yaptığı retrospektif çalışmada, 6 haftalık indüksiyon veya indüksiyon+ idame (2 yıl) BCG tedavisi alan toplam 93 yüksek riskli K1OMK hastasının 3. ve 6. ay sistoskopileri ile BCG cevapları karşılaştırılmış, 2 yıllık hastalısız dönemin en iyi olarak 6. ay takibindeki BCG cevabıyla ön görülebildiğini göstermişlerdir. Bu 2 yazar,

BCG dirençli hastalığı ilk tedaviden sonraki 6. ayda hastalısız duruma ulaşılamama olarak tanımlanmıştır (58). 2009 yılında yayınlanan EAU kılavuzunda BCG başarısızlığı;

· takip esnasında kasa invaziv tümör saptanması,

· 3. ve 6. ay takiplerinde yüksek grade'li KİOMK saptanması,

· BCG tedavisi altında iken başlangıçta tedaviye cevap alınsa bile, ilerleyen dönemde reküren tümör sayısında artış, daha yüksek grade ve evre (T) veya CIS saptanması olarak sıralanmıştır (59).

Bu tür hastalarda BCG ile kombine tedaviler gündeme gelmiştir. Birçok meta-analitik çalışmada, BCG'nin rekürensini önlemede kemoterapötik ajanlardan daha üstün olduğu görülmüştür (60-64). Bu çalışmalarda en sık Mitomisin C ile etkinlik karşılaştırılmıştır. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzunda, idame BCG tedavisinin idame Mitomisin C tedavisi ile karşılaştırıldığında nüksü önlemede daha üstün olduğu belirtilmiştir (62). Son yıllarda yapılan 2 meta-analitik çalışmada ise idame Mitomisin C tedavisinin idame tedavisiz BCG tedavisine göre nüksü önleme açısından üstün oldukları rapor edilmiştir (60,65). Witjes ve ark., orta ve yüksek riskli KİOMK olan 182 hastayı TUR sonrası, 4 haftalık Mitomisin C+ takip eden dönemde 6 haftalık BCG veya 10 haftalık sadece Mitomisin C tedavisi olmak üzere 2 gruba randomize etmişler, toksisite ve tedavi etkinliği açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık bulmamışlardır (66).

BCG basiline mesanede bırakılma süresi ideal olarak 1 ile 2 saat arasında kabul edilmektedir. Andius ve ark., BCG yan etkisinin fazla olmasının beklendiği hastalarda 30 dakikalık instilasyon süresinin doz azaltılmasına alternatif olabileceğini belirtmişlerdir (67).

Zlotta ve ark. yürüttüğü SWOG çalışmasında, indüksiyon BCG tedavisi alan hastalar ile idame tedavisi (3., 6. aylar, ve takip eden dönemde 3 yıla kadar 6 ayda bir uygulanan 3 haftalık instilasyonlar) alan hastaların klinik sonuçlarını karşılaştırmış ve hastalısız sağkalımı idame tedavisinin 2 kat artırdığı görülmüştür (53). İdame tedavisindeki 3 haftalık instilasyonların temeli De Boer ve ark. çalışmasına dayanmaktadır (68). İlk indüksiyon sonrası idrar sitokin düzeylerinin 3 hafta sonra en üst seviyeye ulaştığı görülmüştür. İdame tedavisi için farklı tedavi şemalarının kullanıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur (69,70). Bu farklı tedavi şemalarının prospektif, randomize klinik çalışmalarla karşılaştırılması etkinlik açısından daha net fikirler verebilir. İdame tedavisinin gerekliliğini sorgulayan çalışmalar da mevcuttur.

“Yüksek risk grubundaki KİOMK hastalarında, EAU ve AUA en az 1 yıllık idame tedavisi ile birlikte BCG tedavisini önermektedir (62,75).”

Herr, idame tedavinin progresyonu önlemede ve geciktirmede ilk indüksiyon tedavisine hiçbir üstünlük sağlamadığını, aksine toksisiteyi artırdığını savunmuştur (71). Gontero ve ark. idame BCG tedavisinin bugün için BCG etkinliğini artırmada önemli olduğunu ve 3 yıllık idame tedavi şemasının randomize çalışmalarla desteklenen en iyi alternatif olduğunu vurgulamışlardır (50).

Birçok meta-analitik çalışmada, BCG'nin progresyonu geciktirdiği, ancak intravezikal kemoterapötiklerin bunu sağlamadığı rapor edilmiştir. Sylvester ve ark. randomize klinik çalışmaları inceleyerek yaptıkları meta-analizde idame BCG'nin, tüm diğer kombine konservatif tedavi modalitelerinden ve Mitomisin C dışındaki kemoterapötik ajanlardan daha etkili olduğu görülmüştür (72). Randomize olmayan çalışmaların da alındığı bir meta-analizde ise idame BCG'nin Mitomisin C'ye göre progresyonu geciktirme/ önleme açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir (73). Ancak böyle bir üstünlüğü kabul etmeyen meta-analitik çalışmalar da vardır (62,63,72,74). Bu konudaki en son çalışma Malmstrom ve ark. tarafından 2009 yılında yapılan meta-analizdir (60). Bu çalışmada BCG tedavisinin tümör progresyonunu önleme açısından Mitomisin C'ye üstün olmadığı vurgulanmıştır.

KİOMK'inde risk faktörleri hem EAU hem AUA kılavuzlarında benzer şekilde sıralanmıştır (62,75). Düşük riskli KİOMK'de, bu hastaların prognozunun iyi olması ve hastaların gereksiz BCG toksisitesine maruz bırakılmak istenmemesi nedeniyle BCG tedavisi önerilmemektedir. Rekürens ve progresyon açısından orta risk grubuna giren KİOMK'de BCG, intravezikal kemoterapi tedavisine göre iyi bir alternatif olarak sunulmaktadır. İdame BCG tedavisi yine bu hasta grubunda, rekürens oranlarını, Mitomisin C'ye göre daha fazla düşürmekle birlikte progresyon oranları için aynı şeyleri söylemek mümkün değildir. Yüksek risk grubundaki KİOMK hastalarında, EAU ve AUA en az 1 yıllık idame tedavisi ile birlikte BCG tedavisini önermektedir (62,75). T1G3 tümörlerde, BCG tedavisi ile %90'lara ulaşan 5 yıllık sağkalım oranları

(sadece %5-20 hastada sistektomi gerekli olmuştur) rapor edilmiştir (76-78). Sylvester ve ark. CIS vakalarını inceledikleri bir meta-analizde, idame BCG tedavisinin bu hastalardaki etkili intravezikal tedavi yöntemi olduğunu belirtmişlerdir (79). Dolayısıyla, BCG, hem CIS hem de papiller tümörü olan hastalarda progresyon riskini azaltan tek intravezikal tedavi ajanıdır. İntravezikal kemoterapötik ajanlar için aynı şey geçerli değildir (50,72).

4. Toksikite ve tolerabilite

Intravezikal BCG instilasyonunun yan etkileri lokal ve sistemik yan etkiler veya alerjik reaksiyon olarak sınıflandırılabilir. Sistit benzeri şikayetlerin oranı %90'ı bulabilmektedir (80). Şikayetler genellikle instilasyon sayısı ile doğru orantılıdır ve non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar veya parasetamol ile 48 saat içinde tedaviye iyi cevap vermektedir. Bu tür hastalarda çoğunlukla BCG instilasyonlarına devam edilir. Ancak şikayetler artar ve hasta için problem oluşturmaya başlarsa tedavi aralığı uzatılabilir (haftalık yerine 2 haftada 1 uygulanan instilasyon gibi) veya tedavi dozu azaltılabilir. Hematüri, hastaların yarısından azında (yaklaşık %40) görülebilecek bir komplikasyon olup genellikle şiddetli değildir. Ateş (%28), halsizlik (%24), bulantı (%8) gibi sistemik yan etkiler daha nadir görülmele birlikte spontan olarak düzelmektedir. Şiddetli yan etkiler hastaların %5'inden azını etkiler ve 39.5 °C'yi geçen ateş (%2.9), genital enfeksiyonlar (%1.3) ve hematüri (%1) olarak sıklıkla karşımıza çıkar (80,81). Ancak, %0.7 hastada BCG pnömoni/hepatiti ve %0.4 hastada BCG sepsisi gibi ciddi enfeksiyöz patolojiler görülebilir (82). Bu komplikasyonların ortaya çıkması, basiline vücutta yaşamaya devam etmesi nedeniyle son instilasyondan aylar, hatta yıllar sonra olabilmektedir. Ciddi sistemik yan etki görülen hastalarda tedavi hemen terk edilir ve antitüberküloz tedavi başlanır.

Çoğu yan etkiler en sık olarak tedavinin ilk 6 ayında gözükmetedir. EORTC'nin 2003 yılında yaptığı bir çalışmada, 36 haftalık BCG tedavisi planlanan hastaların 5'te 1'inin lokal ve sistemik yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktığı görülmüştür. Tedavideki gecikme veya instilasyon sayısının azaltılması ise hastaların %55-83'ünde gerçekleşmiştir (83).

Granulomatöz prostatit %1 hastada fark edilir, ancak asemptomatik vakalar da düşünlürse daha sık olabileceği akıldaki tutulmalıdır (84). Semptomatik hastalarda 3 aylık anti-tüberküloz tedavi etkili olmaktadır (isoniazid + rifampisin). Epididimit/ epididimoorşit vakalarında (%0.2) yine aynı tedavi uygulanır. Bu vakalarda BCG tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi önerilmektedir (84-86). Kontrakte

mesane gelişmesinde kısmen BCG suçlansa da, geçirilmiş multipl TUR'lar ve kemoterapi hikayesi bu nadir komplikasyonun gelişmesinde rol oynayabilmektedir (50).

Literatürde BCG toksisitesine bağlı ölümler rapor edilmiştir. Son rapor edilen vaka 93 yaşındaki bir hastanın BCG sepsisine bağlı kaybı idi (87). Hacettepe Üniversitesi'nden Bilen ve ark. pürifiye protein türevine (PPD) karşı hipersensitivite reaksiyonunun tedavi öncesi araştırılmasının bu tür hayatı tehdit eden komplikasyonları ön görebileceğini ve klinisyene fikir verebileceğini belirtmişlerdir (88). Bununla birlikte ileri yaş grubundaki hastalarda imün sistemin aktivitesinin zayıflamasına bağlı olarak ciddi BCG enfeksiyonu riski artmaktadır (89). İleri yaş grubunda özellikle idame BCG tedavisine daha temkinli yaklaşılması bu tür ölümcül komplikasyonların azaltılmasında önemlidir.

Hastaların %1'inde artralji ve cilt döküntüleri gibi alerjik reaksiyonlar görülebilir (90). Bu vakalarda semptomatik tedavi uygulanır ve genellikle BCG tedavisi kesilir. İleride ki dönemde BCG tedavisinin tekrar başlanması planlanıyorsa, daha şiddetli ve tehlikeli alerjik reaksiyonlar açısından mutlaka monitorizasyon ve yakın takip uygulanmalıdır.

EORTC'nin faz 3 çalışmasında idame BCG tedavisi ile lokal yan etkilerin sıklığının artmadığı, ancak sistemik yan etki sıklığının tedavi sonrası ilk 6 aylık dönemde artış gösterdiği görülmüştür (83). İdame tedavisinde, tedavi kesilmesinin ana sebebinin BCG toksisitesi olmadığı, daha ziyade BCG cevapsızlığı ve hastanın tercihi olduğu vurgulanmıştır (50).

Intravezikal kemoterapötik ajanlar, toksisite açısından daha tolere edilebilir durmaktadır. Alerjik ve cilt reaksiyonlarının BCG'ye göre Mitomisin C tedavisinde daha fazla görüldüğü, ancak lokal ve sistemik yan etkilerin BCG ile biraz daha fazla izlendiği gösterilmiştir (61-63,65,91). Bu bulguları doğrulayan en önemli çalışmalardan bir tanesi Ojea ve ark. orta riskli KİOMK'lerde 3 farklı intravezikal adjuvan tedaviyi karşılaştırdıkları çok merkezli çalışmadır (91). Bu çalışmada düşük doz (27 mg) BCG, çok düşük doz (13.5 mg) BCG ve 30 mg Mitomisin C etkinlik ve toksisite yönünden karşılaştırılmıştır. 13.5 mg dozunda uygulanan BCG tedavisinin Mitomisin C tedavisinden daha toksik olduğu ancak onun kadar etkinliğe sahip olduğu görülmüştür. 27 mg BCG tedavisinin ise, Mitomisin C'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun hastalısız dönem sağladığı rapor edilmiştir. Bugün için kabul edilen görüş, düşük doz BCG tedavisi planlanan hastalar için minimum efektif dozun 27 mg alınması gerektiğidir.

“BCG başarısızlığını öngörmek pek mümkün gözükmesine de, idame BCG tedavisi bugün için bilinen en etkili intravezikal tedavi alternatifidir.”

BCG ile Doksorubisin'i karşılaştıran randomize çalışmalarda, Mitomisin C'ye benzer şekilde alerjik reaksiyonların Doksorubisin ile daha fazla görüldüğü ancak ateş, dizüri ve hematürinin BCG ile daha fazla izlendiği bulunmuştur (50).

BCG kontraendikasyonları; kazanılmış, konjenital veya ilaçlara bağlı gelişen imün yetmezliği olan hastalar, gebe ve emzirme dönemindeki kadınlar, pozitif HIV serolojisi olan hastalar ile birlikte 2 haftadan daha kısa süre önce geçirilmiş TUR hikayesi, travmatik kateterizasyon, hematüri, üretra darlığı, aktif tüberküloz, geçirilmiş BCG sepsisi olarak sıralanabilir. Veziköretoral reflü hastalarında artmış toksisite rapor edilmediğinden bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır (50). Önerilmemekle birlikte; lenfoma, kronik lenfositik lösemi ve renal transplantasyon uygulanmış ve steroid kullanan hastalarda BCG tedavisinin güvenilir ve efektif olduğunu gösteren çalışmalar göz ardı edilmemelidir (92,93).

BCG'ye bağlı yan etkilerin önlenmesinde profilaktik (konkomitan) İsoniazid ve Ofloksasin kullanımı geçmiş yıllarda gündeme gelmiştir. Ancak, lokal ve sistemik yan etkilerin önlenmesi açısından İsoniazid'in hiçbir katkısı bulunmamıştır (94,95). Colombel ve ark. 2006 yılında yaptıkları randomize, prospektif, çift-kör ve çok merkezli bir çalışmada, Connaught suşu ile intravezikal BCG uygulanan 115 hastaya eşzamanlı 200 mg Ofloksasin veya plasebo verdiler (96). Sonuç olarak, 2. ve 3. sınıf BCG yan etkilerinin Ofloksasin kullanımı ile azaldığı görüldü. Ancak 1. sınıf (class 1) yan etkilerde profilaktik Ofloksasin tedavisi ile bir azalma izlenmedi. Bugünkü bilgilerimiz ışığında BCG tedavisi ile eşzamanlı profilaktik ilaç kullanımı önerilmemektedir.

5. Yakın gelecekte neler yapılabilir?

Tip 1 yardımcı T hücrelerinden sitokin salınımını aktive edecek yöntemler BCG tedavisinin etkinliğini artırabilir. Luo ve ark yaptıkları çalışmada, Interferon alfa, IL-2 ve GM-CSF'nin yardımcı T hücreleri için uyarıcı

birer ko-faktör olduklarını göstermişlerdir (97). BCG tedavisi öncesi hastaların pre-immünizasyonu yine BCG tedavisine cevabın artmasında rol oynayabilir (43). Ayrıca moleküler düzeyde tümör analizleri ile kişinin intrinsik tümör direncinin saptanabilmesi veya çeşitli diyagnostik yöntemler ile kişinin imün cevabının derecesinin öngörülebilmesi BCG cevabı veya cevapsızlığında klinisyene yönlendirici fikirler verebilir.

Antifibrinolitik tedavi ile BCG basilinin tutunmasının artırılması geçmiş yıllarda gündeme gelmiştir. Shen ve ark. uyguladıkları tavşan modelinde, antifibrinolitik ilaçlar olan À-aminokaproik asit ve para-aminobenzoik asit kullanarak, doku hasarı uygulanmış mesane duvarına BCG bağlanmasını artırmışlardır (98). Pan ve ark. 2008 yılında yaptıkları klinik çalışmada antifibrinolitik ajan kullanımı ile BCG etkinliğinde belirgin artış bulmuşlardır (99). Bilensoy ve ark. 2009 yılında çeşitli katyonik nanopartiküller ile Mitomisin C'yi kaplayarak bu ilacın intravezikal etkinliğini artırmayı amaçladılar (100). MB49 mesane kanseri hücre kültürlerinde, bu sayede Mitomisin C'nin antitümöral aktivitesinde artış gözlemlendi. Benzer şekilde bu nanopartiküllerin moleküler düzeydeki çalışmalarla BCG etkinliğine katkı sağlayıp sağlamayacakları halen aynı araştırmacılar tarafından araştırılmaktadır.

6. Sonuç

BCG'nin etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılammıştır. Fibronektin aracılığıyla mesane duvarına bağlanma, killer hücreler, T lenfositler ve monositlerin uyarılması antitümöral aktiviteyi sağlamaktadır. Etkinlik ve yan etki açısından suşlar arasında çok farklılık gözlenmemiştir. Düşük doz BCG tedavisinin azalmış yan etki oranı ile birlikte tam doz BCG tedavisi kadar etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. İlk indüksiyon tedavisinde standart yöntem 6 hafta süreyle haftalık instilasyonlardır. BCG başarısızlığını öngörmek pek mümkün gözükmesine de, idame BCG tedavisi bugün için bilinen en etkili intravezikal tedavi alternatifidir. Tümör rekürrensini ve yüksek risk grubuna giren hastalarda progresyonu azalttığı kanıtlanmış olsa bile, orta risk grubu için aynı şeyi söylemek mümkün değildir. Ancak bu hasta grubunda BCG, gerek EAU gerekse AUA kılavuzlarında kemoterapötik ajanlara iyi bir alternatif olarak önerilmektedir. CIS hastalarında primer tedavi BCG'dir. Antifibrinolitik ajanlar ve nanopartiküller ile yapılacak yeni çalışmalar, BCG etkinliğinin artırılmasında önemli rol oynayabilir.

Kaynaklar

- Mungan NA. Yüzeysel mesane tümörü tedavisinde yeni yaklaşımlar. Üroonkoloji Bülteni 2006; 1: 3-5
- Pearl R. Cancer and tuberculosis. 1929; 9: 97
- Coe JE, Feldman JD. Extracutaneous delayed hypersensitivity, particularly in guinea pig bladder. Immunology 1966; 10: 127-136
- Morales A, Eidenger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette Guerin in the treatment of superficial tumors. J Urol 1976; 116: 127-136
- Witjes JA. Current recommendations for the management of bladder cancer: drug therapy. Drugs 1997; 53: 404-414
- Davis M, Sabbadini E. Mechanism of BCG action and the induction of non-specific helper cells during the potentiation of auto-immune cell mediated cytotoxic responses. Cancer Immunol Immunoth 1982; 14: 46-53
- Ratliff TL, Gillen DP, Catalona WJ. Requirement of thymus dependent immune response for BCG mediated antitumor activity. J Urol 1987; 137: 155-159
- Kavoussi LR, Brown EJ, Ritchey JK, Ratliff TL. Fibronectin mediated bacillus Calmette-Guerin attachment to murine bladder mucosa: requirement for expression of an anti-tumor response. J Clin Invest 1990; 85: 62-68
- Wiker HG, Harboe M. The antigen 85 complex: a major secretion product of mycobacterium tuberculosis. Microbiol Rev 1992; 56: 648-653
- Huygen K, Van Vooren JP, Turneer M, Bosmans R, Dierckx P, De Bruyn J. Specific lymphoproliferation, gamma interferon production and serum immunoglobulin G directed against a putrefied 32 kDa mycobacterial protein antigen (p 53) in patients with active tuberculosis. Scan J Immunol 1988; 27: 187-192
- Hudson MA, Yuan JJ, Catalona WJ, Ratliff TL. Adverse impact of fibrin clot inhibitors on intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumors. J Urol 1990; 144: 1362-1364
- Witjes JA, van der Meijden APM, Doesburg W, Debruyne FMJ, and the Members of Dutch Southeast Co-operative Urological Group. Influence of fibrin clot inhibitors on the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder cancer. Eur Urol 1993; 23: 366-370
- Zlotta AR, Drowart AS, van Vooren JP, et al. Evolution and clinical significance of the T cell proliferative and cytokine response directed against the fibronectin binding antigen 85 complex of Bacillus Calmette-Guerin during intravesical treatment of superficial cancer. J Urol 1997; 157: 492-498
- Thanhauser A, Bohle A, Schneider B, et al. The induction of Bacillus Calmette-Guerin activated killer cells requires the presence of monocytes and T-helper type-1 cells. Cancer Immunol Immunother 1995; 40: 103-109
- Prescott S, James K, Hargreave TB, Chisholm GD, Smyth JF. Intravesical Evans strain of BCG therapy. quantitative immunohistochemical analysis of the immunoresponse within the bladder wall. J Urol 1992; 147: 1636-1641
- Shemtov MM, Cheng DLW, Kong L et al. LAK cell mediated apoptosis of human bladder cancer cells involves a pH-dependent endonuclease system in the cancer cell: possible mechanism of BCG therapy. J Urol 1995; 154: 269-274
- Ratliff TL, Ritchey JK, Yuan JJJ, Adriole GL, Catalona W. T cell subsets required for intravesical BCG immunotherapy for bladder cancer. J Urol 1993; 150: 1018-1023
- Lattime EC, Gomella LG, McCue PA. Murine bladder carcinoma cells present antigen to BCG specific CD4 T cells. Cancer Res 1992; 52: 4286-4291
- Bohle A, Novc C, Ulmer AJ, Musehold J, Hofstetter AG, Flad HD. Elevations of cytokines, IL-1, IL-2 and tumor necrosis factor in the urine of patients after intravesical Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. J Urol 1990; 144: 59-63
- Nathan CF, Murray HW, Wiebe ME, Rubin BY. Identification of interferon-gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. J Exp Med 1983; 158: 670-677
- Hawkyard S, James K, Prescott S et al. The effects of recombinant human interferon-gamma on a panel of human bladder cancer cell lines. J Urol 1991; 145: 1078-1084
- Patard JJ, Muscatelli Groux B, Saint F, et al. Evaluation of local immunoresponse after intravesical bacille Calmette-Guerin treatment for superficial cancer. Br J Urol 1996; 78: 709-714
- Jackson AM, Prescott S, Hawkyard SJ, James K, Chisholm G. The immunomodulatory effect of urine from patients with superficial bladder cancer receiving intravesical Evans BCG therapy. Cancer Immunol Immunother 1993; 36: 25-30
- Bevers RFM, De Boer EC, Kurth KH, Schamhart DHJ. Effects of isoniazid on the proliferation and cytokine production of bladder cancer cells in vitro induced by bacillus Calmette-Guerin. Br J Urol 1997; 80: 35-39
- Sander B, Damm O, Gustafsson B, Anderson U, Hakansson L. Localisation of IL-1, IL-2, IL-4, IL-8 and TNF in superficial bladder tumors treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. J Urol 1996; 156: 536-541
- de Reijke TM, De Boer EC, Kurth KH, Schamhart DHJ. Urinary cytokines during intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: processing, stability and prognostic value. J Urol 1996; 155: 477-482
- Kelly DR, Ratliff TL, Catalona WJ. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: effect of Bacillus Calmette-Guerin viability on treatment results. J Urol 1985; 134: 48-53
- Bohle A, Rusch-Gerdes S, Ulmer AJ, Braasch H, Jocham D. The effect of lubricants on viability of Bacillus Calmette-Guerin for intravesical immunotherapy against bladder carcinoma. J Urol 1996; 155: 1892-1896
- Bolkier M, Moskovitz B, Ginesin Y, Levin DR. Effect of distilled water and bacillus Calmette-Guerin on exfoliated bladder tumor cells. Eur Urol 1991; 19: 319-321
- Witjes JA, van der Meijden APM, Witjes WPJ, Doesburg W, Schaafsma HE, Debruyne FMJ and the members of the Dutch South-East Co-operative Urological Group. A randomised prospective study comparing intravesical instillations of Mitomycin-C, BCG-Tice, and BCG-RIVM in a pTa-pT1 tumors and primary carcinoma in situ of the urinary bladder. Intravesical instillations in superficial bladder cancer. Eur J Cancer 1993; 29: 1672-1676
- Witjes JA, Debruyne FMJ, van der Meijden APM, De Pauw M, Sylvester R, Oosterhof GON, and the members of EORTC GU and the Dutch-East Collaborative Group: A long term follow-up randomised prospective trial comparing intravesical BCG-RIVM and mitomycin-C in superficial bladder cancer. Urology 1998 Sep; 52 (3): 403-410
- Mukherjee A, Persad R, Smith PJB. Intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer: long-term results using two different strains of BCG. Br J Urol 1992; 69: 147-150
- Fellows GJ, Parmar MKB, Grigor KM, Hall RR, Heal MR, Wallace DMA. Marker tumor response to Evans and Pasteur bacillus Calmette-Guerin in multiple recurrent pTa, pT1 bladder tumors. Report from Medical Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Working Party). Br J Urol 1994; 73: 639-644
- Hanna MG Jr, Peters LC, Hoover HC Jr. Fundamentals of active specific immunotherapy of cancer using BCG tumor cell vaccines. In Debruyne FMJ, Denis L, van de Meijden, eds, BCG in superficial cancer. EORTC Genitourinary Monograph 6: New York, Alan R Liss Inc., 1989: 51-65
- Chin JL, Kadhim SA, Batiislam E et al. Mycobacterium cell wall: an alternative to intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy in orthotopic murine bladder cell. J Urol 1996; 156: 1189-1193
- Zlotta AR, Drowart A, Van Vooren JP et al. Evaluation and clinical significance of the T cell proliferative and cytokine response directed against the fibronectin binding antigen 85 complex of bacillus Calmette-Guerin during intravesical treatment of superficial bladder cancer. J Urol 1997; 157: 492-498
- Pagano F, Bassi P, Milani C, Meneghini A, Carbeglio A. Low dose BCG in superficial bladder therapy. Is it effective? J Urol 1991; 146: 32-35
- Pagano F, Bassi P, Piazza N, Abatangelo G, Drago Ferrante GL, Milani C. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. Eur Urol 1995; 27: 19-22
- Morales A, Nickel JC. Dose response of BCG in superficial bladder cancer. AUA 85th Annual Meeting, May 1990. J Urol 1990; 143: 340A
- 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 1995; 75: 185-187
- Martinez Pineiro JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, and Members of the Cooperative Group CUETO. Comparison between BCG low dose versus standard dose in superficial bladder cancer. Second Interim Report of a Prospective CUETO Trial. XIth Congress of the European Association of Urology 1994: 685A
- Martinez Pineiro JA, Solsona E, Florets N, Isorna S and Members of the Cooperative Group CUETO. Improving the safety of BCG immunotherapy by dose reduction. Eur Urol 1995; 27: 13-18
- O'Donnell MA. Optimizing BCG therapy. Urol Oncol. 2009 May; 27 (3): 325-328
- Joudi FN, Smith BJ and O'Donnell MA, et al. The impact of age on the response of patients with superficial bladder cancer to intravesical immunotherapy. J Urol 2006; 175: 1634-1640
- Verini G, Brausi M and Gavioli M, et al. Low efficacy of intravesical BCG immunotherapy in elderly patients with intermediate-high risk Ta-T1 transitional cell carcinoma of the bladder: Long term experience of a single institution. J Urol Suppl 2006; 175: 271
- Kohjimoto Y, Iba A, Kuramoto T, et al. Impact of age on outcome of patients with superficial bladder cancer. Proceedings of the Societe' Internationale d'Urologie meeting, Cape Town, South Africa, November 2006.
- Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. J Urol 2005; 174: 2134-2137.

50. Fernandez-Gomez J, Solsona E and Unda M, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: Multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials, *Eur Urol* 2008; 53: 992–1001
51. Gallagher BL, Joudi FN and Maymí JL, et al. Impact of previous bacille Calmette-Guérin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guérin plus interferon intravesical therapy, *Urology* 2008; 71: 297–301
52. Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU, O'Donnell MA, Oderda M, Sylvester R, Witjes F. The role of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2010 Mar; 57 (3):410-429
53. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116:180–183.
54. Bassi P, Spinadin R, Carando R, Balta G, Pagano F. Modified induction course: a solution to side-effects? *Eur Urol* 2000; 37 (Suppl1): 31–32.
55. Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six week instillations necessary? *Eur Urol* 2000; 37: 470–477.
56. De Boer EC, Rooyackers SJ, Schamhart DHJ, de Reijke TM, Kurth K-H. BCG dose reduction by decreasing the instillation frequency: effects on local Th1/Th2 cytokine responses in a mouse model. *Eur Urol* 2005; 48: 333–338.
57. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000; 163: 1124–1129.
58. De Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer—Genito-Urinary Group phase III trial. *J Urol* 2005;173: 405–409.
59. Sylvester RJ, Van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005; 66 (Suppl 1): 90–107.
60. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003;169:1706–1708.
61. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou J. Guidelines on TaG1 (non muscle-invasive) bladder cancer. EAU Guidelines 2009 March update; 11
62. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomized studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Gue´ rin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 56: 247–256.
63. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal metaanalysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169: 90–95.
64. Hall MC, Chang S, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol* 2007; 178: 2314–2330.
65. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Gue´ rin is superior to mitomycin C in reducing tumor-recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004; 93: 485–490.
66. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Gue´ rin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A metaanalysis of randomized trials. *Urology* 2006; 67: 1216–1223.
67. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, Conrad S, Huland H. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with bacillus Calmette-Gue´ rin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 2007; 52: 1123–1130.
68. Witjes JA, Caris CT, Mungan NA, Debruyne FM, Witjes WP. Results of a randomized phase III trial of sequential intravesical therapy with mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C alone in patients with superficial bladder cancer. *J Urol*. 1998 Nov;160 (5):1668-1671
69. Andius P, Fehrling M, Holmang S. Intravesical bacillus Calmette- Guerin therapy: experience with a reduced dwell-time in patients with pronounced side-effects. *BJU Int* 2005; 96: 1290–1293.
70. De Boer EC, De Jong WH, Steerenberg PA, et al. Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumour necrosis factor during intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Gue´ rin in superficial bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother* 1992; 34: 306–312.
71. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Gue´ rin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008; 53: 992–1002.
72. Pansadoro V, Emiliozzi P, De Paula F, Scarpone P, Pansadoro A, Sternberg C. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette- Gue´ rin: 18-year experience. *Urology* 2002; 59: 227–231.
73. Herr HW. Is maintenance bacillus Calmette-Gue´ rin really necessary? *Eur Urol* 2008; 54: 971–973.
74. Sylvester R, Van der Meijden A, Lamm D. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168: 1964–1970.
75. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Gue´ rin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004; 63: 682–687.
76. Huncharek M, Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a meta-analytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 522–528.
77. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008; 54: 303–314.
78. Hurler R, Losa A, Manzetti A, Lembo A. Intravesical bacille Calmette-Gue´ rin in stage 1 grade 3 bladder cancer therapy: a 7-year followup. *Urology* 1999; 54: 258–263.
79. Baniel J, Grauss D, Engelstein D, Sella A. Intravesical bacillus Calmette- Gue´ rin treatment for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 1998; 52: 785–789.
80. Herr HW. Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-years outcome. *Br J Urol* 1997; 80: 762–765.
81. Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder a metaanalysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005; 174: 86–92.
82. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ et al. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol* 1986; 135: 272-275
83. Mungan NA, Witjes JA. Bacille Calmett-Guerin in superficial transitional cell carcinoma. *Br J Urol* 1998 Apr; 82: 213-223
84. Lamm DL. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. Review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications. In Debruyne FMJ, Deis L, vd Meijden APM, eds, BCG in superficial bladder cancer. EORTC Genito-Urinary Group Monograph 6. New York: Alan R Liss Inc., 1989: 335-355
85. Van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoetil W, Bono AV. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: Results from a European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase 3 Trial. *Eur Urol*. 2003; 44: 429–434.
86. Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B, Chopin DK. BCG intravesical instillations: recommendations for side-effects management. *Eur Urol*. 2000; 37 (Suppl 1): 33–36.
87. Koya MP, Simon MA, Soloway MS. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol* 2006; 175:2004–2010.
88. Gonzalez OY, Musher DM, Brar I, et al. Spectrum of bacille Calmette- Gue´ rin (BCG) infection after intravesical BCG immunotherapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 140–148.
89. Heiner JG, Terris MK. Effect of advanced age on the development of complications from intravesical bacillus Calmette-Gue´ rin therapy. *Urol Oncol* 2008; 26: 137–140.
90. Bilen CY, Inci K, Erkan I, Ozen H. The predictive value of purified protein derivative results on complications and prognosis in patients with bladder cancer treated with bacillus Calmette- Guerin. *J Urol* 2003;169:1702–1705.
91. DeVeale B, Brummel T, Seroude L. Immunity and aging: the enemy within? *Aging Cell* 2004; 3:195–208.
92. Meyer JP, Persad R, Gillatt DA. Use of bacille Calmette –Guerin in superficial bladder cancer. *Postgrad Med J* 2002 Apr; 78: 449-454
93. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette- Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007; 52: 1398– 1406.
94. Palou J, Angerri O, Segarra J, et al. Intravesical bacillus Calmette- Guerin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation* 2003; 76: 1514–1516.
95. Yossepowitch O, Eggenger S, Bochner B, Donat M, Herr H, Dalbagni G. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations in steroid treated and immunocompromised patients. *J Urol* 2006;176: 482–485.

96. Van der Meijden A, Brausi M, Zamboni V, et al. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group randomized phase III trial. *J Urol* 2001;166: 476–481.
97. Vegt PDJ, van der Meijden APM, Sylvester R et al. and members of the Cancer Genito-Urinary Group. Does isoniazid reduce side effects of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial bladder cancer? Interim results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer protocol 30911. *J Urol* 1997;157: 1246-1249
98. Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Ludovic N, Rischmann P. ITB01 Study Group. The effect of ofloxacin on bacillus Calmette- Guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 2006;176: 935–939.
99. Luo Y, Chen X, O'Donnell MA. Role of Th1 and Th2 cytokines in BCG-induced IFN production: Cytokine promotion and simulation of BCG effect. *Cytokine* 2003; 21: 17–26.
100. Shen ZJ, Wang Y, Ding GQ, et al. Study on enhancement of fibronectin- mediated bacillus Calmette-Guerin attachment to urinary bladder wall in rabbits. *World J Urol* 2007; 25: 525–529.
101. Pan CW, Shen ZJ, Ding GQ. The effect of intravesical instillation of antifibrinolytic agents on bacillus Calmette-Guerin treatment of superficial bladder cancer: A pilot study. *J Urol* 2008; 179: 1307–1312.
102. Bilensoy E, Sarisozen C, Esendağlı G, Doğan AL, Aktaş Y, Sen M, Mungan NA. Intravesical cationic nanoparticles of chitosan and polycaprolactone for the delivery of Mitomycin C to bladder tumors. *Int J Pharm.* 2009 Apr 17; 371 (1-2): 170-176.