

# BCG suşlarının tedavi edici etkinlik farkı var mı?

Dr. Hayrettin Şahin

Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Muğla

## ÖZET

Kasa invaziv olmayan mesane kanseri tedavisinde ilk adım tümörün rezeksiyonudur. Daha sonra nüks ve progresyonları önlemek için intravezikal tedaviler uygulanır. Özellikle progresyonu önlemede en etkin tedavi intravezikal BCG uygulanmasıdır. Intravezikal BCG uygulamalarında kullanılan değişik BCG suşları mevcuttur. Güncel görüş bu suşlar arasında etkinlik bakımından fark olmadığı yönündedir. O nedenle ticari olarak elde edilebilen herhangi bir BCG suşu intravezikal tedavide kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** BCG, suş, tedavi, mesane Kanseri.

İletişim (✉): hasahin63@gmail.com

## Giriş

Mesanenin değişici epitel karsinomlarının yaklaşık %70'i kasa invaziv olmayan mesane kanserleridir (KİOMK). Bunların da yaklaşık %70'i Ta, %20'si T1, %10'u da karsinoma in situ (CİS)'dur. Bu tümörlerin birincil tedavisi tartışmasız transüretal rezeksiyondur (TUR-M). Ancak yalnızca TUR-M ile bu tümörlerin %70'e yakını nüksederken, %20-30'u da daha ileri evreye progresyon gösterecektir (1). Bu nedenle nüks ve progresyon risklerine göre TUR-M sonrası intravezikal tedaviler (kemoterapi, immünoterapi) uygulamak gerekmektedir. Günümüzde KİOMK'nin tedavisinde BCG immünoterapisinin etkinliği tartışmasızdır. Hem rekürensleri hem de progresyonu önlemede etkin olduğu gösterilmiştir. Dört metaanaliz Ta, T1 tümörlerde TUR-M'den sonra BCG uygulanmasının; tek başına TUR yapılması ya da TUR+intravezikal kemoterapi yapılmasına göre üstün olduğunu göstermiştir. İki metaanaliz ise, intravezikal BCG'nin tümör progresyonunu önlediği ya da en azından geciktirdiğini göstermiştir (2).

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarına göre (2) TUR-M ve erken tek doz intravezikal kemoterapi sonrası: 1. Nüks ve progresyon riski düşük olan hastalarda, bu tedavi yeterlidir. 2. Nüks yönünden orta ya da yüksek riskli ancak progresyon yönünden orta riskli olan hastalarda, intravezikal kemoterapi ya da en az bir yıl intravezikal BCG tedavisi uygulanmalıdır. 3. Progresyon riski yüksek hastalarda, en az bir yıl intravezikal BCG tedavisi uygulanmalıdır.

## BCG'nin tarihçesi

BCG aşısı, Paris'te Albert Calmette ve Camille Guérin tarafından Pastör Enstitüsü'nde geliştirilmiştir. İki araştırmacı öncelikle enfekte bir ineğin memesinden *Mycobacterium bovis*'in virulan bir suşunu izole etmiştir. Aşının geliştirilmesi sırasında orijinal *Mycobacterium bovis* safra içeren besiyerinde kültüre edilmiştir. Kültürler her üç

## ABSTRACT

Tumor resection is performed firstly in treatment of non muscle invasive bladder cancer. After than, intravesical therapies are performed to prevent recurrences and progressions. Most effective intravesical treatment to prevent progression is intravesical BCG. There are different BCG strains for intravesical use. The current view is that different strains do not differ in efficacy. Thus, any of the commercially available strains currently can be used intravesically.

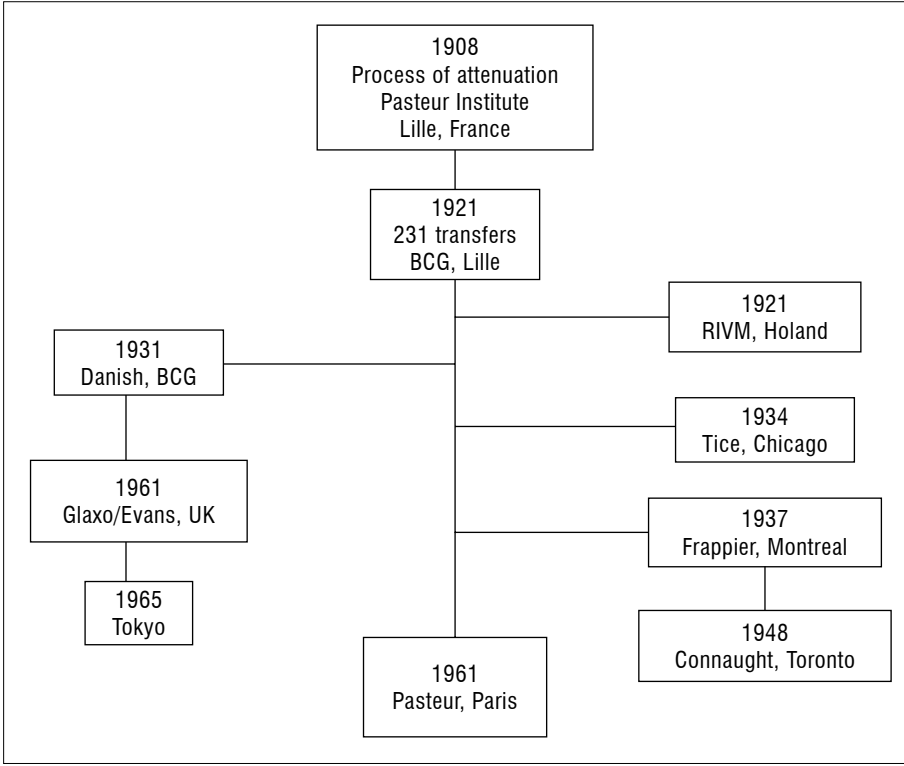
**Key words:** BCG, strain, treatment, bladder cancer.

haftada bir pasajlanarak 13 yıl boyunca toplam 231 kez pasajlanmış ve 1921 yılında canlı atenüe BCG aşısı adı altında insanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Aşı ilk kez 1921 yılında Paris'te annesi ve ninesi tüberkülozdan ölen bir bebeğe oral yolla uygulanmıştır. Bebeğe hiçbir yan etki görülmemiş ve tüberküloza yakalanmamıştır (3).

Aşı, üretiminden hemen sonra dünyadaki çeşitli laboratuvarlara dağıtılmıştır. Bu laboratuvarlarda farklı koşullarda pasajlamaların yapılması nedeniyle BCG suşları ortaya çıkmıştır. BCG suşlarının genomik dizisi *M. Bovis* ve *M. Tuberculosis* ile karşılaştırıldığında tüm suşlarda bir bölgenin delesyona uğradığı görülmüştür. Dolayısıyla çeşitli suşlar arasında genetik farklılıklar olduğunu görülmektedir. BCG suşlarının genomik dizisindeki bu değişikliklerin ekspresyon çalışmaları ile aşı suşlarının proteinleri üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Aşının koruyuculuğu bakımından bu değişikliklerin büyük önem taşıdığı farklı genomik yapıdaki aşı suşlarının aşılardan kişilerde farklı yanıtlar oluşturduğu bildirilmektedir (4).

Elde edilen suşlar genellikle elde edildiği laboratuvarın, şehrin veya ülkenin adıyla adlandırılmışlardır. Mesane kanserinde kullanılan suşlardan bazıları ve elde edildikleri yıllar Şekil 1'de gösterilmiştir.

Pearl, 1929 yılında otopsi çalışmaları sırasında kontrol grubuna göre tüberkülozlu hastalarda daha az malign tümör gözlenmesi üzerine tüberkülozun antitümör etkisini fark etmiştir. Ancak bundan sonraki yıllarda bir laboratuvar hatası sonucu virulan bir *M. Tuberculosis* suşu ile hazırlanan BCG aşısı uygulanan 70'den fazla Alman bebek ölmüştür (Lubeck faciası). Bu olayın fazla politize edilmesi ve BCG'nin risklerinin abartılması nedeniyle kanser tedavisinde kullanımı 30 yıl kadar gecikmiştir. Morales ve arkadaşları, ilk kez 1976 yılında KİOMK tedavisinde intravezikal BCG instilasyonu uygulamışlardır (3).



Şekil 1. Mesane kanserinde kullanılan BCG suşları (Herr HW, Morales A. J Urol. 2008; 179: 53-56)

## BCG'nin etki mekanizması

Etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvan çalışmaları, BCG'nin konakçının immün sistemini aktive ederek etkisini gösterdiği saptanmıştır. Bu nedenle terapötik etki için aktif bir immün sistem gereklidir ve antitümör aktivitesinin anahtarını güçlü bir hücrel immün yanıt oluşturması oluşturur (5,6). Kavoussi ve ark. antitümör aktivitenin başlaması için BCG'nin mesane duvarına ekstrasellüler protein olan fibronektin aracılığıyla bağlanmasının önemli bir basamak olduğunu göstermişlerdir (7). Çünkü, BCG'nin antitümör etkisi yalnızca doğrudan temas ettiği dokularda görülebilmektedir. BCG'de bulunan "antijen 85 kompleksi", fibronektin'in kollajen bağlanan bölgesine tutunur (8). Antijen 85; tüberküloz ve lepra'da koruyucu T hücreleriyle ilişkili immün aktif bir protein kompleksi olup güçlü bir IL-2 ve IFN-gama indükleyicisidir (9). Immün sistemin aktive olmasıyla yoğun bir hücre infiltrasyonu sonucu lokal inflamatuvar tepki oluşur. Bu lokal inflamatuvar tepkide CD4 ve CD8 başta olmak üzere T hücreleri ve makrofajlar bulunur. Ratliff ve ark., BCG'nin antitümör etkisinin oluşabilmesi için CD4 ve CD8 hücrelerinin gerekli olduğunu belirtmişlerdir (10). Aktive edilen CD4 hücreler, IL-2, IFN-gama ve tümör nekroz faktör (TNF) salgılar. Özellikle IFN-gama, güçlü immünomodülatör etkisiyle mesane kanser hücrelerinin in vitro gelişimini inhibe edebilmektedir (11). İntravezikal BCG'nin etki mekanizması Şekil 2'de gösterilmiştir.

Etki mekanizması tam olarak anlaşılamadığı gibi, optimal dozunun ve uygulama şemasının ne olması gerektiği, en uygun suşun hangisi olduğu konusu da netlik kazanmamıştır. 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 (12).

## BCG suşları ile yapılan karşılaştırma çalışmaları

Kasa invaze olmayan mesane kanserinin intravezikal tedavisinde kullanılan çok farklı BCG suşları vardır. Ancak çok az sayıda çalışmada bu suşların klinik etkinlikleri birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda da genellikle hasta sayıları azdır.

Witjes ve ark. Ta, T1 ve CİS'li 437 hastayı içeren prospektif, randomize bir çalışma yapmışlardır. Altı hafta BCG-Tice ve BCG-RIVM suşları uygulanmış ve ortalama 32 aylık takip sonunda yan etki ve etkinlik bakımından 2 BCG suşu arasında farklılık gözlenmemiştir (13).

Mujkhere ve ark. toplam 21 hastada Glaxo ve Pasteur suşlarını karşılaştırmıştır. On iki hastaya Glaxo, 9 hastaya ise Pasteur suşu uygulanmıştır. Ortalama 5 yıllık takip sonunda %43'lük tümörsüzlük oranı ile iki grup arasında etkinlik bakımından belirgin farklılık gözlenmemiştir (14).

Fellows ve ark. Evans ve Pasteur suşlarını karşılaştırmışlardır. Çalışmada multipl rekürren Ta, T1 tümörü olan 97 hastaya

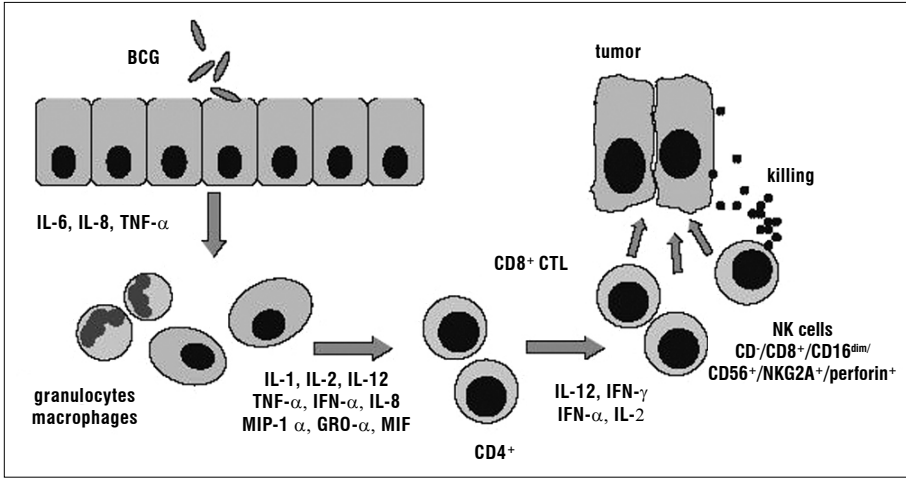
TUR-M yapılabir marker tümör bırakılmıştır. Sonrasında random olarak 6 hafta intravezikal Evans BCG veya Pasteur BCG uygulanmıştır. Üç ay sonra sistoskopi yapılmış ve marker tümör duruyorsa rezeksiyon uygulanmıştır. Toksisite ve etkinlik bakımından iki suş arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış, ayrıca iki grupta da marker tümörde evre ilerlemesi gözlenmemiştir (15).

Kaisary, Glaxo ve Pasteur suşlarını karşılaştıran 21 hastalık bir pilot çalışma yapmıştır. Sonuçlarda iki suş arasında anlamlı fark saptanmamıştır (16).

Ryu ve ark. 98 pT1 mesane kanserli hastanın 20'sine yalnızca TUR, 51'ine TUR+ BCG Connaught (81 mg), 27'sine TUR+BCG Tice (12.7 mg) uygulamıştır. Ortalama 42.5 ay (18-78 ay) takip sonunda: Toplam nüks oranı BCG Connaught'ta %27.5, BCG Tice'da %29.6, yalnızca TUR uygulananda %65 bulunmuştur. BCG Connaught uygulananlarda etkinlik biraz daha yüksek görülmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Komplikasyonlar ise BCG Connaught ve BCG Tice'da sırasıyla %94.1 ve %85.2 bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (17).

Sylvester ve arkadaşları 24 randomize klinik çalışmayı içeren metaanaliz yapmışlardır. Bu metaanalizde; yüzeysel mesane kanserli hastalarda TUR-M sonrası BCG ile kontrol grubunu (yalnızca TUR-M, TUR-M+intravezikal kemoterapi ve TUR-M+intravezikal BCG dışı immünoterapi uygulanan hastalar) karşılaştırılmıştır. Değerlendirmeye alınan toplam 4863 hastanın 2658 (%54.7)'i BCG, 2205 (%45.3)'i ise kontrol grubundaydı. Metaanaliz sonucunda toplam %11.6 progresyon saptanmıştır. Progresyon oranı BCG uygulanan grupta %9.8 iken kontrol grubunda %13.8 bulundu. Çalışmalarda 5 farklı BCG suşu (Connaught, Pasteur, Frappier, Tice, RIVM) kullanılmıştır. Bu suşlardan yalnızca RIVM diğerlerine göre daha az etkin bulunmuştur. Bunun nedeninin RIVM suşu kullanılan 2 çalışmada indüksiyon sonrası idame BCG uygulamalarının yapılmamış olması olduğu düşünülmektedir. Bu metaanaliz sonucunda yüzeysel papiller tümörler ve CİS'da TUR-M sonrası indüksiyon ve idame intravezikal BCG uygulandığında progresyon riskinin anlamlı olarak daha fazla azaldığı gösterilmiştir. İdame BCG'ler uygulandığı takdirde uygulanan suşlar arasında etkinlik bakımından büyük fark saptanmamıştır (18).

Han ve Pan tarafından yüzeysel mesane kanserli hastalarda nüksleri azaltmada BCG'nin etkisini araştırmak için nüks bilgileri bulunan 25 randomize çalışmayı içeren bir metaanaliz yapılmıştır. Metaanalize dahil edilen çalışmalarda değişik BCG suşları



**Şekil 2.** Intravezikal BCG'nin etki mekanizması (Brandau S, Suttman H. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2007; 61: 299-305).

(Connaught, Tokyo 172, Pasteur, Tice, Danisch 1331, RIVM) kullanılmıştır. Suşlar arasında etkinlik bakımından büyük farklılık gösterilememiştir (19).

Daha yeni bir çalışmada Schwarzer ve arkadaşları; BCG S4-Jena, RIVM, Tice ve Connaught Canada suşlarını karşılaştırdı. S4-Jena suşunun diğer BCG suşlarına göre genotip bakımından farklılıkları olduğu tespit edildi. Aynı çalışmada S4-Jena ile diğer 3 suş kültür ortamında (T24 ve Cal29) etkinlik yönünden de karşılaştırıldı. Tice, RIVM ve

Connaught Canada suşları genetik olarak benzer olduğundan karşılaştırma daha yaygın kullanılan Tice suşu ile yapılmıştır. Tice suşu yalnızca T24 hücrelerde proliferasyonu azaltırken, S4-Jena her iki kültürdeki hücrelerin proliferasyonunu azaltmıştır. Yazarlar tüm mesane tümörlerinin her BCG suşuna duyarlı olmadığını söylebileceğini ve bu durumda adjuvan BCG tedavisi başlamadan önce farklı BCG suşlarına mesane tümörünün duyarlılığının değerlendirilmesi gerektiğini savunmaktadır (20).

## Sonuç

Kasa invaziv olmayan yüzeysel mesane kanserlerinin tedavisinde TUR-M sonrası nüks ve progresyonları önlemede intravezikal tedavilerin büyük önemi vardır. Bu intravezikal tedaviler kemoterapi ve/veya immünoterapi şeklinde olmaktadır. İmmünoterapiler arasında da özellikle progresyonların önlenmesinde BCG'nin önemli yeri vardır. Bu nedenle nüks yönünden yüksek, progresyon yönünden orta ya da yüksek riskli hastalarda TUR-M sonrası intravezikal BCG (indüksiyon + en az bir yıl süren idame) önerilir. Bu intravezikal BCG uygulaması sırasında kullanılan çok farklı BCG suşları vardır. Eldeki verilere göre bu suşlar arasında yan etki ve etkinlik bakımından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı kabul edilmektedir.

Ancak, bu bilgiler büyük hasta sayılarını içeren uzun dönemli prospektif randomize çalışmalara dayanmamaktadır. Schwarzer ve arkadaşlarının çalışmasında (20) etkinlik bakımından suşlar arasında farklılık olabileceği vurgulanmaktadır. Ancak kültür ortamında yapılan bu çalışmanın klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. İtravezikal BCG uygulama endikasyonu var ise, şu andaki bilgilerimize göre, herhangi bir BCG suşu indüksiyon tedavisi sonrası en az bir yıllık idame tedavisi ile birlikte intravezikal olarak kullanılabilir.

## Kaynaklar

- Soyupak B. Kasa invaziv olmayan 'yüzeysel' mesane kanserlerinde Bacille Calmette-Guerin (BCG) tedavisi ve prognoz. Üroonkoloji Kitabı. Özen H, Türkeri L (Eds), 1. Baskı, Ertem Basım Yayın, 2007, Ankara, Cilt 1: 242-57.
- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. Guidelines on TaT1 (Non-Muscle Invasive) Bladder Cancer. Eur Urol Guidelines. 2009; 1-20.
- Herr HW, Morales A. History of Bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. J Urol. 2008; 179: 53-56.
- Özkınay F, Özkınay C. BCG, yeni TB aşılı ve PPD. Çocuk Enf Derg. 2008; 2(Özel Sayı 2). 1-6.
- Davies M, Sabbadini E. Mechanisms of BCG action. I. The induction of nonspecific helper cells during the potentiation of alloimmune cell-mediated cytotoxic responses. Cancer Immunol Immunother. 1982; 14(1): 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, et al. 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.
- Prescott S, James K, Hargreave TB, et al. Intravesical Evans strain of BCG therapy. Quantitative immunohistochemical analysis of the immunoresponse within the bladder wall. J Urol. 1992; 147: 1636-1641.
- Brandau S, Suttman H. Thirty years of BCG immunotherapy for non-muscle invasive bladder cancer: A success story with room for improvement. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2007; 61: 299-305.
- Tokgöz H, Mungan NA. Kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinde BCG tedavisinin yeri. Üroonkoloji Bülteni. 2010; 1: 14-21.
- Witjes JA, vd Meijden AP, Doesburg WP, et al. A randomised prospective study comparing intravesical instillations of mitomycin-C, BCG-Tice, and BCG-RIVM in pTa-pT1 tumours and primary carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South-East Cooperative Urological Group. Eur J Cancer. 1993; 29A(12): 1672-1676.
- Mukherjee A, Persad R, Smith PJ. Intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer: long-term results using two different strains of BCG. Br J Urol. 1992; 69(2): 147-150.
- Fellows GJ, Parmar MK, Grigor KM, et al. Marker tumour response to Evans and Pasteur bacille Calmette-Guérin in multiple recurrent pTa/pT1 bladder tumours: report from the Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). Br J Urol. 1994; 73(6): 639-644.
- Kaisary AV. Intravesical BCG therapy in the management of multiple superficial bladder carcinoma. Comparison between Glaxo and Pasteur strains. Br J Urol. 1987; 59(6): 554-558.
- Ryu JH, Sung LH, Noh CH. Effects of intravesical Tice strain and Connaught strain Bacillus Calmette-Guerin therapy in stage pT1 bladder cancer. Korean J Urol. 2002; 43: 927-932.
- 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.
- Han RF, Pan JG. Can intravesical Bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomised trials. Urology. 2006; 67: 1216-1223.
- Schwarzer K, Foerster M, Steiner T, et al. BCG strain S4-Jena: An early BCG strain is capable to reduce the proliferation of bladder cancer cells by induction of apoptosis. Cancer Cell International. 2010; 10:21-29.