

Kas yayılımı olmayan mesane kanserlerinde intravezikal Mitomisin C ile Bacillus Calmette-Gue´rin'i karşılaştıran randomize uzun dönem çalışmalardan elde edilmiş sonuçların bireysel hasta datalarına dayanan metaanalizi

Dr. Gökhan Özer

Özel MESA Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Long-Term Outcome of Randomised Studies Comparing Intravesical Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Gue´rin for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer

Per-Uno Malmström^{1*}, Richard J. Sylvester², David E. Crawford³, Martin Friedrich⁴, Susanne Krege⁵, Erkki Rintala⁶, Eduardo Solsona⁷, Savino M. Di Stasi⁸, J. Alfred Witjes⁹

¹Uppsala University Hospital, Department of Urology, Uppsala, Sweden

²European Organisation for Research and Treatment of Cancer Headquarters, Brussels, Belgium

³University of Colorado, Department of Urology, Denver, CO, USA

⁴Helios Klinikum Krefeld, Department of Urology, Krefeld, Germany

⁵KH Maria Hilf, Department of Urology, Krefeld, Germany

⁶Helsinki University Hospital, Department of Urology, Helsinki, Finland

⁷Servicio de Urología, Instituto Valenciana de Oncología, Valencia, Spain

⁸"Tor Vergata" University, Department of Urology, Rome, Italy

⁹Radboud University, Department of Urology, Nijmegen, Netherlands

European Urology 56:247 – 256, (2009)

ABSTRACT

Background: Patients with non-muscle-invasive bladder cancer with an intermediate or high risk need adjuvant intravesical therapy after surgery. Based largely on meta-analyses of previously published results, guidelines recommend using either bacillus Calmette-Gue´rin (BCG) or mitomycin C (MMC) in these patients. Individual patient data (IPD) meta-analyses, however, are the gold standard.

Objective: To compare the efficacy of BCG and MMC based on an IPD meta-analysis of randomised trials. Design, setting, and participants: Trials were searched through Medline and review articles. The relevant trial investigators were contacted to provide IPD. Measurements: The drugs were compared with respect to time to recurrence, progression, and overall and cancer-specific death.

Results and limitations: Nine trials that included 2820 patients were identified, and IPD were obtained from all of them. Patient characteristics were 71% primary, 54% Ta, 43% T1, 25% G1, 58% G2,

and 16% G3, and 7% had prior intravesical chemotherapy. Based on a median follow-up of 4.4 yr, 43% recurred. Overall, there was no difference in the time to first recurrence ($p = 0.09$) between BCG and MMC. In the trials with BCG maintenance, a 32% reduction in risk of recurrence on BCG compared to MMC was found ($p < 0.0001$), while there was a 28% risk increase ($p = 0.006$) for BCG in the trials without maintenance. BCG with maintenance was more effective than MMC in both patients previously treated and those not previously treated with chemotherapy. In the subset of 1880 patients for whom data on progression, survival, and cause of death were available, 12% progressed and 24% died, and, of those, 30% of the deaths were due to bladder cancer. No statistically significant differences were found for these long-term end points.

Conclusions: For prophylaxis of recurrence, maintenance BCG is required to demonstrate superiority to MMC. Prior intravesical chemotherapy was not a confounder. There were no statistically significant differences regarding progress

ÖZET

Orta veya yüksek riskli kas yayılımı olmayan mesane tümörlerinde, cerrahi sonrası adjuvan intravezikal tedaviye ihtiyaç duyulur. Önceden yayınlanmış geniş meta-analizlere dayanan akış şemaları bu hastalara ya Bacillus Calmette-Gue´rin (BCG) ya da mitomycin C (MMC) kullanımını önerir. Bununla birlikte bireysel data tabanına dayanan meta-analizler altın standarttır.

Amaç: Randomize çalışmalardan elde edilmiş bireysel hasta datalarının meta-analizlerine dayanarak BCG ve MMC'in etkinliğinin karşılaştırılması

Materyal-Metot: Çalışmalar Medline ve derleme makaleler arasından seçildi. Çalışmayla ilgili araştırmacılar ile bireysel hasta datalarına ulaşmak için temasa geçildi. İlaçlar karşılaştırılırken rekürrens zamanı, progresyon, genel ölüm, kansere özgü ölüm parametreleri kullanıldı.

Bulgular: 2820 hastayı içeren dokuz çalışma değerlendirildi ve tüm hastaların bireysel hasta datalarına ulaşıldı. %71 hasta primer, %54 Ta, %43 T1, %25 G1, %58 G2, %16 G3'dü ve 7 hastada önceden

intravezikal kemoterapi hikayesi mevcuttu. Ortalama takip süresi 4.4 yıldır, %43 hastada rekürrens gözlemlendi. BCG ve MMC arasında ilk rekürrens görülme süresi açısından ($p = 0.09$) fark görülmedi. BCG ile MMC karşılaştırıldığında BCG idame tedavisi verilen çalışmalarda rekürrens riskinin %32 azaldığı görülürken ($p < 0.0001$), BCG verilen ancak idame tedavisi verilmeyen grupta riskin %28 arttığı ($p = 0.006$) görüldü. BCG idame tedavisi, daha önceden MMC ile kemoterapi almış veya almamış hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla etkiliydi. Progresyon, sağkalım ve ölüm nedeni verilerine ulaşılabilmemiş 1880 hastalık alt grup incelendiğinde, %12 progresyon saptandı. %24 hasta öldü ve bunların %30'unun ölüm nedeni mesane kanseriydi. Uzun dönem sonuçlar açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç: MMC'ye üstünlüğü gösterilmiş BCG ile idame tedavisi, rekürrens profilaksisi için gereklidir. Önceden uygulanmış intravezikal kemoterapi bu yaklaşımı değiştirmedir. İstatistiksel olarak progresyon üzerinde anlamlı bir farklılık yoktur.

Kanser vakalarının bağışıklık sisteminin manipülasyonu ile tedavi edilebilmesi fikri yaklaşık 100 yıl önce William Coley'in çalışmalarıyla doğmuş, günümüze kadar geniş bir bilimsel çalışma alanı bulmuştur (1). Bu amaçla

mesane tümörü tedavisinde mesane içi ilaç uygulamalarının; hangi ilaç, nasıl, ne kadar ve ne süreyle olacağı 50 yıldır tartışılmaktadır. Ancak bir "son söz" siz buna "altın standart" da diyebilirsiniz, belirlemek mümkün olmamıştır.

Günümüzde Avrupa Üroloji Derneğinin akış şemalarına göre, mesanenin kasa invaziv olmayan ürotelyal papiller tümör tedavisinde tam olarak yapılan transüretral tümör rezeksiyonundan sonra adjuvan mesane içi tedaviler önerilmektedir. Rezeksiyonu takı-

Tablo 1. Değerlendirmeye dahil edilmiş çalışmaların karakteristikleri

Referans	BCG cinsi/dozu	MMC dozu	Tedavi süresi	Önceden kemoterapi öyküsü	Yorumlar
Rintala et al (13)	Pasteur F	20–40 mg	Her ikisinde 6 hafta haftada bir + 24 ay aylık	Evet	BCG ara dozu 91 hasta
Witjes et al (14)	RIVM	30 mg	MMC: 4 hafta haftada bir + 5 ay aylık BCG: 1–2 6 hafta haftada bir	Hayır	349 hasta
Witjes et al (15)	Tice and RIVM	30 mg	MMC: 4 hafta haftada bir + 5 ay aylık BCG: 1–2 6 hafta haftada bir	Hayır	437 hasta
Lamm et al (11)	Tice	20 mg	Her ikisinde 6 hafta haftada bir + 12 ay aylık	Evet	445 hasta
Krege et al (10)	Connaught	20 mg	MMC: 12 ay ayda iki kere + 12 ay aylık BCG: 6 hafta haftada bir + 4 ay ayda bir	Evet	215 hasta
Malmström et al (12)	Pasteur D	40 mg	Her ikisinde 6 hafta haftada bir + 10 ay ayda bir + bir yıl 3 ayda bir	Evet	250 hasta
Ojea et al (17)	Connaught	30 mg	Her ikisinde 6 hafta haftada bir 3 ay 15 günde bir	Evet	BCG 1/3 ve 1/6 dozda 430 hasta
Friedrich et al (16)	RIVM	20 mg	MMC: 6 hafta haftada bir + 3 yıl ayda bir BCG: 6 hafta haftada bir	Evet	495 hasta
Di Stasi et al (18)	Pasteur	40 mg	Her ikisinde 6 hafta haftada bir	Hayır	Elektromotif; MMC çalışmanın bir kolu; BCG ara dozu; sadece CIS, 108 hasta

BCG = bacillus Calmette-Gue´rin

CIS = karsinoma in situ

MMC = mitomycin C

Tablo 2. Hasta karakteristikleri

	Tedavi					
	MMC (n = 1383)	n (%)	BCG (n = 1437)	n (%)	Toplam (n = 2820)	n (%)
Önceden intravezikal kemoterapi uygulaması						
Hayır	1117	(93.6)	1196	(92.9)	2313	(93.3)
Evet	76	(6.4)	91	(7.1)	167	(6.7)
Bilinmiyor	190		150		340	
Tümör durumu						
Primer	828	(71.5)	849	(70.0)	1677	(70.8)
Tekrarlayan	330	(28.5)	363	(30.0)	693	(29.2)
Bilinmiyor	225		225		450	
Tümör sayısı						
Soliter	598	(53.3)	571	(48.9)	1169	(51.0)
Multifokal	524	(46.7)	597	(51.1)	1121	(49.0)
Bilinmiyor	261		269		530	
Evre						
Ta	726	(55.3)	708	(51.7)	1434	(53.5)
T1	538	(41.0)	601	(43.9)	1139	(42.5)
CIS	37	(2.8)	48	(3.5)	85	(3.2)
Displazi	11	(0.8)	12	(0.8)	23	(0.8)
Bilinmiyor	71		68		139	
Grade						
Grade 0	4	(0.3)	3	(0.2)	7	(0.3)
Grade 1	332	(25.2)	339	(25.0)	671	(25.1)
Grade 2	766	(58.1)	794	(58.5)	1560	(58.3)
Grade 3	217	(16.5)	221	(16.3)	438	(16.4)
Bilinmiyor	64		80		144	
CIS						
Hayır	1181	(87.0)	1255	(88.4)	2436	(87.7)
Evet	177	(13.0)	164	(11.6)	341	(12.3)
Bilinmiyor	25		18		43	
Risk grubu						
Düşük	44	(3.3)	48	(3.5)	92	(3.4)
Orta	964	(73.3)	1019	(74.7)	1983	(74.0)
Yüksek	307	(23.3)	297	(21.8)	604	(22.5)
Bilinmiyor	68		73		141	
BCG idamesi						
Hayır	770	(55.7)	726	(50.5)	1496	(53.0)
Evet	613	(44.3)	711	(49.5)	1324	(47.0)

ben hemen uygulanan kemoterapötik ajanlardan sonra, hastalığın rekürrens riski, kasa invaze hastalığa progresyon olasılığı, göz önünde tutularak değişik stratejiler önerilmektedir.

Tümör rekürrens ve progresyon riski düşük olanlarda tek kemoterapötik ajan uygulamasından sonra, ilk rekürrense kadar ek hiçbir tedavi önerilmez.

Tümör progresyonu açısından yüksek riskli hastalarda, mesane içi bacillus Calmette-Gue'in (BCG) uzun süreli, 1-3 yıl, uygulanması önerilir.

Geriye kalan orta riskli grupta ise (rekürrens açısından orta veya yüksek riskli olanlar, progresyon açısından orta riskli olanlar) bir

ortak görüş yoktur. Tedaviye kemoterapötik ajanla 1 yıllık idame uygulamalarıyla devam edilebileceği gibi, 1-3 yıl süreyle BCG tedavisi de tercih edilebilir (2). Burada önemli olan kar/zarar, terapi/morbidite ilişkisidir ve sisli olan bölge burasıdır. Bu grup hastaya önerilen tedaviler yapılmış olan meta-analizlere dayandırılır. Mesane içi tedavi uygulamaları ilk rekürrense kadar olan süreyi uzatmaktadır ancak kas invazyonuna progresyona kadar geçen süreyi ve sağkalımı çok fazla etkilememektedir. Yüzeysel mesane tümörü rekürrens riski %67-73, progresyon riski %20-30 dolaylarındadır (3).

Günümüze kadar yüzeysel mesane tümörlerinin tedavisinde en çok tercih edilen ajan

BCG olmuştur. 'US Food and Drug Administration (FDA)' BCG'yi 1990 yılında onaylamasından önce ise thiotepa, adriamisin veya mitomisin gibi terapötik ajanlar kullanılmıştır.

İmmunoterapi değerlendirildiğinde 3 meta-analizin sonuçları TUR'dan sonra BCG uygulamalarının, tek başına TUR'a veya TUR artı kemoterapiye göre rekürrenslere engellemede daha başarılı olduğuna işaret etmektedir. 2 meta-analizde idame BCG tedavisinin tümör progresyonunu engellediği, en azından geciktirdiği iddia edilir (4-6).

Bir çok bulgu BCG'nin kemoterapötik ajanlara üstünlüğünü işaret etmektedir ancak mitomisinle kıyaslandığında durum şüpheli-

Tablo 3. End points

	Tedavi					
	MMC (n = 1383)	n (%)	BCG (n = 1437)	n (%)	Toplam (n = 2820)	n (%)
Mesane nüks						
Hayır	783	(56.6)	821	(57.1)	1604	(56.9)
Evet	600	(43.4)	616	(42.9)	1216	(43.1)
CIS nüksü						
Hayır	401	(84.8)	502	(92.6)	903	(89.0)
Evet	72	(15.2)	40	(7.4)	112	(11.0)
Bilinmiyor	910		895		1805	
Kasa invaze hastalığa progresyon (T2 veya üzeri)						
Hayır	720	(86.7)	936	(89.1)	1656	(88.1)
Evet	110	(13.3)	114	(10.9)	224	(11.9)
Bilinmiyor	553		387		940	
Uzak metastazlar						
Hayır	396	(93.0)	491	(94.6)	887	(93.9)
Evet	30	(7.0)	28	(5.4)	58	(6.1)
Bilinmiyor	957		918		1875	
Yaşam durumu						
Hayatta	596	(71.8)	837	(79.7)	1433	(76.2)
Öldü	234	(28.2)	213	(20.3)	447	(23.8)
Bilinmiyor	553		387		940	
Ölüm nedeni						
Hayatta	596	(71.8)	837	(79.7)	1433	(76.2)
Mesane kanseri	77	(9.3)	59	(5.6)	136	(7.2)
Diğer	150	(18.1)	146	(13.9)	296	(15.7)
Kayıp	7	(0.8)	8	(0.8)	15	(0.8)
Bilinmiyor	553		387		940	
Malign hastalığa bağlı ölüm						
Hayır	746	(89.9)	983	(93.6)	1729	(92.0)
Evet	77	(9.3)	59	(5.6)	136	(7.2)
Kayıp	7	(0.8)	8	(0.8)	15	(0.8)
Bilinmiyor	553		387		940	
Sistemik kemoterapi						
Hayır	457	(92.3)	553	(95.7)	1010	(94.1)
Evet	38	(7.7)	25	(4.3)	63	(5.9)
Bilinmiyor	888		859		1747	
Radyoterapi						
Hayır	467	(94.5)	542	(93.9)	1009	(94.2)
Evet	27	(5.5)	35	(6.1)	62	(5.8)
Bilinmiyor	889		860		1749	
Sistektomi						
Hayır	442	(85.0)	539	(91.4)	981	(88.4)
Evet	78	(15.0)	51	(8.6)	129	(11.6)
Bilinmiyor	863		847		1710	

BCG = bacillus Calmette-Guérin

CIS = karsinoma in situ;

MMC = mitomycin C.

dir. Cochrane grubunun yaptığı 7 çalışmayı değerlendiren meta-analizde mitomisin ile BCG kıyaslandığında sadece yüksek riskli grupta BCG daha etkindir (7). Bir başka meta-analizde tümör risk grubundan bağımsız olarak özellikle idame BCG tedavisinin, mitomisininden daha etkin olduğu belirtilir. Yine bir meta-analizde değerlendirilmeye alınan serilerde gösterilen BCG üstünlüğü, daha önce mesane içi kemoterapi almış hastalar-

da değerlendirmeye alındığından tartışmalı bulunmuş ve yazarlar bu üstünlüğün bu çalışmalarda kemoterapi koluna, kemoterapi başarısız hastalarda dahil edildiği için bir artefakt olabileceğini öne sürmüşlerdir (6,8).

Yorumlamaya çalıştığımız makalede yazarlar bu meta-analizlerin Pawinski ve arkadaşlarının ki hariç basılı dataların kantitatif özetlerine dayandığı, bireysel hasta datalarını içermediğini belirterek, bireysel hasta

datalarının temel alındığı meta-analizlerden daha güvenilir sonuçlar elde edilebileceğini söylemektedirler. Çalışmalarının amacı kas invazyonu göstermeyen mesane tümörlerinde bireysel hasta datalarının meta-analizleriyle MMC ve BCG'nin uzun dönem etkinliğinin kıyaslanmasıdır.

Çalışmada çalışmaya temel oluşturan dokuz meta-analizdeki tüm hastaların bireysel hasta datalarına ulaşılmış ve sonuçlar Kap-

lan-Meier tekniği veya kümülatif insidans fonksiyonları kullanılarak değerlendirilmiş. Karşılaştırmalarda Wald test veya Gray test kullanılmış. Çalışma sonucunda değişik risk gruplarının hepsinde benzer şekilde BCG idame tedavisinin rekürrensi önlemede MMC ile karşılaştırıldığında üstün olduğu saptanmış. Progresyon ve mortalite oranları arasında istatistiksel bir fark olmadığı bulunmuş (9-17).

MMC ve BCG'nin kıyaslandığı bu makaleye bireysel hasta datalarının değerlendirildiği 9 yüzeysel mesane tümörü serisi dahil edilmiştir (Tablo 1-2) Yazarlarında belirttiği gibi bu meta-analizde yaklaşık vakaların yarısını evre T1 hastalar oluşturmaktadır. Yazarlar rekürrens profilaksisinde idame BCG tedavisini, MMC uygulamalarından daha etkin olduğunu ve önceden kemoterapi uygulamalarının çalışma sonuçlarını yanıltıcı etkisinin olmadığını öne sürerler. İki tedavi yöntemi arasında progresyona kadar geçen süre, sağkalım ve kansere özel sağkalım açısından fark saptanmamıştır.

Bu analizin diğer meta-analizlere göre avantajı bireysel hasta datalarının kullanılmasıdır. Yazarlar bu yöntemin bu tip analizler için altın standart olduğunu söylerler. Ancak bu altın standart yöntem bizim kafamızdaki soru işaretlerini gidermiş midir ?

Yazarlar 5 serinin güncellenmiş bilgilerine ulaşabilmişlerdir. Diğer makalelere göre takip biraz daha uzun; medyan takip ortalama 5 yıl, maksimum 17 yıldır. Progresyona kadar geçen süreyi değerlendirmek için 10-15 yıllık takipler gerekir. Değerlendirilen 3 seride bu kadar uzun takipler bulunurken, progresyon kriterleri çok net değildir. Progresyon açısın-

dan uzun dönem sonuçları için bir son söz söylemek mümkün olmamaktadır.

Yazarlarında tartışma bölümünde belirttiği gibi diğer meta-analizlerin sorunları bu altın standartlı meta-analizlerinde de devam etmektedir. Meta-analize dahil edilen serilerde rekürrens ve progresyon risk gruplarının dağılımı, değişik ilaç konsantrasyonları, değişik BCG suşları, değişik takip protokolleri, tedavi başarısızlığında tedavinin kıyaslanan ilaca geçilerek devam etmesi gibi durumlar değerlendirmeye alınan datalarda bir heterojenite yaratmaktadır.

Bu tip çalışmalarda immünoterapinin hangi suşla, hangi dozla, hangi süreyle olabileceğine yanıt vermek mümkün değildir. İdame BCG tedavisinin daha iyi olduğunu belirten bu yazıda; değerlendirilen serilerde idame MMC tedavisi, bazı hastalarda uygulanmıştır. Bugün artık standart olan TUR sonrası hemen mesane içi kemoterapi (MMC) uygulaması ise meta-analizde değerlendirilen hastalar için söz konusu değildir.

Yazarlar sonuç cümlesi olarak yüksek riskli popülasyonda, idame BCG uygulamalarının standart olmasını, orta riskli grupta ise daha az toksik olan MMC ile başlanıp başarısızlık olursa BCG'ye geçilmesini önerirler. Bu da makale yorumumuzun başında belirttiğimiz Avrupa Üroloji Derneğinin akış şemaları ile örtüşmektedir.

Bu yazıyla ilgili aynı dergide çıkan Guido Dalbagni'nin yorumlarında da belirttiği gibi çalışmalar BCG'nin karsinoma in-situ ve yüksek riskli hastalarda MMC'den daha çok işe yaradığına işaret ediyor (18). Ancak orta riskli grupta kemoterapinin rolü net değil; en iyi

tedavinin daha etkin, daha az toksik olması gerekliliğini aklımızdan çıkarmamak lazım.

Meta-analizlere bakıldığında sadece idame BCG kullananlar rekürrens açısından avantajlı gibi durmaktadır, progresyona etkisi ise hala gölgelidir. Sylvester ve arkadaşları bir avantaj gösteremezken Bohle böyle bir avantajın idame BCG/idame MMC içinde olduğunu belirtir (19,20). Ancak kemoterapötik ajanlar kullanılırken dozun ve konsantrasyonun bir standardı yoktur. İntravezikal kemoterapinin etkinliği toplam ilaç dozundan çok konsantrasyona bağlıdır. Thiotepa ile yapılan farmakokinetik çalışmalarda Mosters ve arkadaşları sistemik etkinin total doza, tümöre etkinin konsantrasyona bağlı olduğunu göstermişlerdir (21). Benzer bir şekilde Goa'da MMC için tümör geçirgenliğinin ilaç konsantrasyonuna bağlı olduğunu ortaya koymuştur (22).

Uluslararası bir çalışma da Au ve arkadaşları idrar hacmi azaltılarak ve idrar alkalize edilerek MMC uygulamalarının daha dengeli hale geldiğini göstermişlerdir. Bu farmakokinetik uygulamalarla optimize edilen hasta grubu kollarında rekürrense kadar geçen süre daha uzun, rekürrens oranları daha azdır (23).

MMC'nin elektomotiv uygulamalarının daha etkin olduğunu söyleyen çalışmalar mevcuttur (17).

Sonuç olarak Dalbagni'nin de belirttiği gibi MMC uygulamalarının optimize edildiği, MMC/BCG'nin kıyaslandığı kafa-kafaya çalışmalar yapılmadan bu bahis netlik kazanmayacaktır. Bu netlik oluşana kadar akış şemalarındaki öneriler bireysel olarak hasta ve hastalığın özellikleri gözetilerek tedavi şekline karar vermek gerekir.

Kaynaklar

1. Coley W. The treatment of cancer. *Guy's Hosp Gaz.* 1911;26:7-14.
2. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. J Urol.* 1996;156:1934-40.
3. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol.* 1983;130:1083-6.
4. Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Gue' rin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2001;88:209-16.
5. 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;67:1216-23.
6. 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;169:90-5
7. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Gue' rin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int.* 2004;93:485-90.
8. Huncharek M, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: metaanalytic reevaluation. *Am J Clin Oncol.* 2003;26:402-7.
9. Rintala E, Jauhiainen K, Alfthan O, et al. Intravesical chemotherapy (mitomycin C) versus immunotherapy (bacillus Calmette-Gue' rin) in superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 1991;20:19-25.
10. Witjes JA, van der Meijden APM, Collette L, et al. Long-term followup of an EORTC randomised prospective trial comparing intravesical bacille Calmette-Guerin and mitomycin C in superficial bladder cancer. *Urology* 1998;52:403-10.
11. Witjes WPJ, Witjes A, Oosterhof GON, Debruyne FMJ, Dutch South East Cooperative Urological Group. Update on the Dutch Cooperative Trial: mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin-Tice versus bacillus Calmette-Guerin RIVM in the treatment of patients with pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the urinary bladder. *Semin Urol Oncol.* 1996;14:10-6.
12. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford D, et al. Randomised intergroup comparison of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C chemotherapy prophylaxis in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Oncol.* 1995;1:119-26.
13. Krege S, Giani G, Meyer R, et al. A randomised multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 1996;156:962-6.

14. Malmström P-U, Wijkström H, Lundholm C, et al. 5-year follow-up of a randomised prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol.* 1999;161:1124-7.
15. 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;52:1398-406.
16. 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-Guerin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol.* 2007;52:1123-30.
17. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomised study. *J Urol.* 2003;170:777-82.
18. Dalbagni G. Is intravesical Bacillus Calmette-Guerin better than mitomycin for intermediate-risk bladder cancer? *Eur Urol.* 2009;56:257-259.
19. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. 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;168:1964-70.
20. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63: 682-6, discussion 686-7.
21. Masters JR, McDermott BJ, Harland S, et al. Thiotepa pharmacokinetics during intravesical chemotherapy: the influence of dose and volume of instillate on systemic uptake and dose rate to the tumour. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1996;38:59-64.
22. Gao X, Au JL, Badalament RA, et al. Bladder tissue uptake of mitomycin C during intravesical therapy is linear with drug concentration in urine. *Clin Cancer Res.* 1998;4:139-43.
23. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:597-604.