

# Yüzeyel mesane tümörlerinde kemo-immunoterapi sonrası nüks

Dr. İbrahim Cüreklibatır, Dr. Serkan Demirydoğan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

**M**esane tümörü, Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde görülen kanserler içerisinde 4. kadınlarda ise 8. sıradadır (1).

Türkiye'de görülme sıklığı KİDEM (Kanser İzlem ve Denetim Merkezi) çalışmalarına göre akciğer kanserinden sonra 2. sırada, ürogenital kanserler arasında ise erkeklerde ilk sıradadır.

Yeni tanı konan olguların %74'ü yüzeyel, %18'i lokal ileri evre, %18'i uzak metastaz yapmış durumdadır (1). İlk tanıda kas invazyonu bulunmayan (Ta, T1 evre) hastalarda primer tedavi seçeneği olan transüretal rezeksiyon (TUR) sonrası uygulanan ek tedavilere rağmen %30-85 nüks olasılığı vardır. Buna ek olarak %10-15 olguda da zaman içerisinde kas tutulumu gerçekleşecektir (1, 2). Kas invazyonu gelişen hastalarda evre ilerlediği için ideal tedavi olarak radikal cerrahi gündeme gelecektir.

Tümör nüksünü ve progresyonunu belirleyen önemli faktörler; grade, evre, eşlik eden karsinoma in situ (CIS), tümör çapı, çok sayıda tümör bulunması, intrakaviter tedaviye verilen cevaptır (3). TUR sonrası ilk sistoskopide tümör nüksünün görülmesi de önemli bir prognostik faktördür (4).

Yüzeyel mesane kanserli olgular nüks etme olasılıklarına göre 3 gruba ayrılabilir (1). Birinci grup düşük nüks olasılığı olan, göreceli olarak selim davranışlı epitelyal kanserlerdir (TaG1, T1G1). Bu grup hastaların tedavisinde tek başına TUR yeterlidir. Hemen TUR sonrasında uygulanan tek doz intravezikal kemoterapi ile ilk yıllardaki nüks oranları belirgin olarak azaltılabilir (5). Ortalama 3,3 yıllık izlemde 1/3 olgu nüks edecektir ancak kas tutulumu gelişme olasılığı hemen hemen hiç yoktur (6).

İkinci grup ise en sık rastlanan gruptur (TaG2, T1G2, çok odaklı TaG1). Bu gruptaki tümörler sık nüksederler (%45) fakat kas tutulumu nadirdir (%1.8) (6). Nüks sıklığını azaltmak ve nüksü geciktirmek için TUR sonrası intrakaviter kemoterapi veya BCG tedavisi gerekir. Bu grupta tedavi şekline karar verirken bilinmesi gereken BCG'nin kemoterapiye göre daha toksik ama pek çok çalışmaya göre daha etkili olduğudur (7).

Üçüncü grup ise daha agresif davranışlıdır ve başlangıçta, henüz yüzeyel bir tümörken, uygulanacak üst düzey intravezikal tedavilere rağmen %40-50 oranında kas tutulumu gelişecektir (1). Bu grupta çok odaklı T1G2, TaG3, T1G3 ve bunlara eşlik eden ya da tek başına CIS olguları vardır. Bu grup hastada seçkin tedavi yöntemi TUR+intravezikal BCG immünoterapisidir (8, 9).

## Intravezikal tedavi

Bilindiği gibi intravezikal tedavi kemoterapotik (tiotepa, adriyamisin, epirubisin, mitomisin-C) ya da immünoterapotik (BCG, interferon) ajanlarla uygulanabilmektedir. Bu tedavide asıl amaç tümör nüksünü

ve progresyonunu önlemek veya geciktirmektir. Bindokuzyüzdoksanüç de Oosterlinck ve ark. yüzeyel mesane tümörlerinde tek doz epirubisin kullanarak nüks oranlarının %50 azaltıldığını ancak tümörün daha ileri evrelere progresyon oranlarının etkilenmediğini göstermişlerdir (10). TUR'dan hemen sonra uygulanan tek doz kemoterapi halen pek çok merkezde uygulanan bir tedavi rejimidir. Mitomisin-C kullanılarak erken dönem nükslerde %34'den %16 ya, total nükslerde ise %54'den %41'e düşüş sağlanabilmektedir (11).

Intrakaviter tedavinin tartışmalı olduğu bir grup, T1 yüksek Grade tümörlerdir. Bu grupta re-TUR genellikle gerekmektedir ve işlem sonrasında %40'a varan evreleme hatası çıkmaktadır. Re-TUR sonrası T2 çıkan olgularda radikal sistektomi kararı verilir. Bazı yazarlara göre bu evrede intravezikal adjuvan tedavi evre ilerlemesini engellememektedir (12), ancak karşı görüşte olan yayınlar da mevcuttur (13). Herr ve ark. yaptığı bir çalışmada 1. TUR sonrası yüzeyel olduğu düşünülen, 2-6 hafta sonra re-TUR uygulanan hastalarda %19.8 kas tutulumu saptanmıştır (14).

Konety ve ark. yüksek riskli hastalarda özellikle CIS eşlik ediyorsa 1 kür BCG uygulaması sonrası hastalık nüks ederse sistektomi önerdiklerini belirtmektedirler (2).

## Intravezikal kemoterapi

Tiotepa, adriyamisin, epirubisin ve mitomisin-C intravezikal kemoterapotik ajanlar olarak ilk nüksü geciktirmek ve nüks sıklığını azaltmak amacı ile uzun süre kullanılmış etkinlikleri incelenmiş ajanlardır (15). Bunların, hastalığın kas tutulumuna etkisi olmadığı 2500 olguluk bir metanaliz ile ortaya konmuştur (16). Pratik uygulamalarda en çok kullanılanlar adriyamisin (doksorubisin) ve mitomisin-C dir.

## Adriyamisin

Yüksek molekül ağırlığına sahip bir ilaç olduğundan emilimi ve sistemik toksisitesi çok nadirdir. 30-100 mg dozlarda kullanılmıştır. %25-30 ilaca bağlı kimyasal sistit olasılığı vardır (16). Çok daha nadir olarak alerjik reaksiyonlar (%0.3), gastrointestinal sistem yan etkileri (%1.7), ateş (%0.8) görülebilmektedir.

Lamm, adriyamisinin profilaktik kullanımının değerlendirildiği 4 çalışmanın ortalamasında ilaç uygulananlarda tümör nüksünün %38, kontrol grubunda ise %56 olduğunu göstermiştir (17). Bir başka yayında ise idame tedavisi ile ek fayda sağlanamadığı gösterilmiştir (18).

## Mitomisin-C

Yüksek molekül ağırlığı nedeni ile emilim olasılığı düşüktür. Uygulama başına 20-80 mg kullanılır. Zaman içinde %13 hastada alerjik deri

reaksiyonu gibi gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. EORTC tarafından yapılan bir çalışmada mitomisin-C uygulanması sonrası %50 oranında cevap alındığı gösterilmiştir (19). EORTC'nin metaanalizlerinde tek başına TUR ile TUR+ intravezikal mitomisin-C karşılaştırılmış ve 1-3 yıl arasında %14 avantajlı olduğu gösterilmiştir. Yedi yıllık izlemde nüks oranlarında %7 azalma saptanmıştır (15). İdame tedavisinin etkinliği ise tartışmalıdır.

## Intravezikal BCG (Bacille Calmette Guérin) tedavisi

BCG, atenüe Mycobacterium'dan hazırlanan tüberküloz aşısıdır ve pek çok kanserde anti tümör etkinliği bulunduğu gösterilmiştir. BCG'nin melanom ve akut lenfoblastik lösemi tedavisinde etkili bulunmasından (20, 21) ve hayvan deneylerinde mesanede gecikmiş tipte bir hipersensitivite reaksiyonu oluşturabileceğinin gösterilmesinden sonra (22) ilk kez 1976 da Morales ve ark. BCG'nin yüzeysel mesane tümörünün tedavisinde kullanımını rapor etmişlerdir (23). O günden bu yana yapılan pek çok çalışma BCG'nin yalnızca tümör nüks hızını düşürmediğini aynı zamanda kas tutulumu gelişmesini önlemede de rolü bulunduğunu göstermiştir. BCG halen yüzeysel mesane kanserinin tedavi profilaksisi için en etkili tedavi şeklidir. Rezidüel hastalığın tedavisi gibi CIS tedavisinde de etkilidir ve nükse-den yüzeysel hastalıkta profilaktik ajan olarak da kullanılır (24).

## Etki Mekanizması

BCG'nin kesin etki mekanizması halen bilinmemektedir. İntravezikal BCG instilasyonundan sonra, canlı BCG organizmaları ekstra selüler matriksin bir bileşeni olan fibronektin aracılığı ile ürotelyuma bağlanırlar (25, 26) ve immün yanıtta antijen olarak rol oynayacak olan yüzey glikoproteinlerini ürotelyum yüzeyinde bırakarak hücre içerisine alınırlar (27, 28). Bundan sonra, T lenfositler tarafından lokal ve sistemik bir immün cevap başlatılır. BCG'nin anti tümör etkisinin tümör antijenlerine özgü hümmoral ya da hüresel bir immün cevap sayesinde mi olduğu yoksa sitokinlerin lokal salınımına bağlı olarak mı olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Sonuçta, BCG'nin anti tümör etkinliğinin görülebilmesi için sağlam bir T hücre immün sistemi gerekmesine karşın, BCG tedavisine bağlı olarak tümör spesifik T hücrelerde artış olmadığı gösterilmiştir (29). BCG inflamasyon alanında T hücre popülasyonlarının görülmesi, interlökin 2 ve interferon  $\gamma$  salınımı gibi pek çok kanıt Th1 cevabının BCG'nin terapotik etkisine aracılık ettiğini düşündürmektedir. (30, 31).

## Kontrendikasyonları

BCG, immünsuprese hastalarda kontrendikedir. Genel performans düşüklüğü ve ileri yaş relatif kontrendikasyonlardır ve geçirilmiş tüberküloz öyküsü bulunan hastalarda yan etki görülme sıklığı daha fazladır (24).

## Yan etkileri

BCG tedavisi tümör nüksü ve ilerlemesi üzerine olumlu etkileri göstermekle birlikte tedavi sırasında oluşabilen sistemik ve lokal toksik etkilerine dikkat edilmelidir. Pek çok hastada dizüri, pollakiüri, urge semptomları gelişebilir. Bu semptomlar birkaç gün içerisinde gerileyebileceği gibi giderek şiddetini arttırabilir. Yan etkiler semptomatik olarak tedavi edilebilir.

Transüretral rezeksiyon sonrası BCG tedavisine başlanmadan önce makroskopik hematürinin tamamen gerilemesi beklenmelidir. Mikroskopik hematüri BCG uygulanan hastaların %30' unda görülebilir. Persistan mikroskopik hematüri BCG tedavisi için relatif bir kontrendikasyondur.

*“...BCG dirençli hastalıkta ilerlemeyi ön görecekt prognostik faktörlerin olmaması nedeni ile ek tedavi yada idame tedavileri uygulanan hastalar risk altında bulunmaktadır. Bu yüzden bir ya da iki kür tedavi aldıktan sonra nüks eden hastalarda bu tedavide ısrarcı olmak yerine daha agresif alternatif tedaviler değerlendirilmeli ve hastalar konservatif yaklaşımın olası riskleri hakkında bilgilendirilmelidir...”*

Üretral obstrüksiyon ve kontrakte mesane nadir görülen yan etkilerdir. Granülatöz prostatit, hastaların %20-30'unda asemptomatik bir bulgu olarak ortaya çıkabilir ve serum PSA düzeylerinde artışa yol açabilir. Epididimit, orşit nadir görülen yan etkiler olmakla birlikte antitüberküloz tedavi uygulanmadığı takdirde orşiektomi gerekebilir.

Hafif ateş, halsizlik gibi hafif sistemik yan etkiler pek çok hastada görülmekle birlikte, ciddi sistemik toksisite belirtileri nadirdir. Ateşin

24 saatten uzun süre 38.5 C'nin üzerinde kalması ya da 39'5 C'nin üzerinde ölçülmesi durumunda izoniazid tedavisine başlanmalıdır (300mg/gün, 3ay). Sistemik BCGozis, nadiren karşılaşılan ancak ciddi sonuçlara yol açabilen bir komplikasyondur, bildirilmiş ölüm vakaları mevcuttur (32, 33). Hastalık sıklıkla pulmoner ve hepatik hastalık olarak karşımıza çıkar. Bu hastalığın ortaya çıktığı durumlarda izoniazid, rifampisin, etambutol kombinasyonu ile 6 aylık tedavi gereklidir. Uzun süreli izoniazid tedavisine pridoksin eklenmelidir.

BCG sepsisinin tedavisinde steroidlerin olumlu etkilerini gösteren hayvan deneyleri bulunmaktadır (34).

## İdame BCG tedavisi

BCG'nin optimal protokolü henüz tam olarak tanımlanmamıştır. İstenilen cevabın elde edilmesinde 6 haftalık tek bir kürün yeterli olmayacağına dair pek çok veri bulunmaktadır (35). İkinci bir kür BCG'nin etkinliğini artırarak pek çok yayınlar mevcuttur (30, 35-38). Profilaksi amacı ile BCG uygulanan hastalarda %25, karsinoma insitu hastalarında ise %30 ek başarı sağlanmıştır.

Burada gözden kaçırılmaması gereken nokta, ilave tedavi kürü alan tedaviye dirençli hastalarda, %20-50 oranında hastalıkta ilerleme (invazyon veya metastaz) gelişebileceğidir (39). Her ek BCG küründe %7'lik bir ilerleme riski bulunmaktadır (40). BCG dirençli hastalıkta ilerlemeyi ön görecekt prognostik faktörlerin olmaması nedeni ile ek tedavi ya da idame tedavileri uygulanan hastalar risk altında bulunmaktadır. Bu yüzden bir ya da iki kür tedavi aldıktan sonra nüks eden hastalarda bu tedavide ısrarcı olmak yerine daha agresif alternatif tedaviler değerlendirilmeli ve hastalar konservatif yaklaşımın olası riskleri hakkında bilgilendirilmelidir.

İdame BCG tedavisi ile ilgili olarak yapılan ilk çalışmalarda tümör nüksünü ve ilerlemesini önlemede anlamlı bir etki gözlenmemiştir (41-43) ve lokal ve sistemik yan etkilerin belirgin olarak arttığı görülmüştür.

Southwest Onkoloji Grubu (SWOG) tarafından yapılan, sonuçları 2000 yılında yayınlanan prospektif randomize çalışmada 6+3 idame rejimi değerlendirilmiştir. Bu rejimde hastalara 6 haftalık standart BCG kürünü takiben 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36. aylarda 3'er haftalık idame uygulanmış ve sonuçta tümör nüksünde anlamlı azalma saptanmıştır. Bu çalışmada grade 3 üzerinde ciddi toksisite izlenmemekle birlikte hastaların ancak %16'sı protokolü tamamlayabilmiştir.

Toksik etkinin zamanla artıp artmadığının belirlenmesi amacı ile EORTC tarafından aynı idame şeması kullanılarak bir çalışma düzenlenmiştir (44). Hastaların üçte biri tedaviyi ta-

mamlayabilmiştir. Hastaların %17'sinde tedavi etkisiz bulunduğu için, %19'unda yan etkiler nedeni ile, %31'inde diğer nedenlerle tedavi kesilmiştir. Sistemik yan etkilerin ilk 6 aylık sürede daha sık olduğu, zamanla azaldığı gözlenmiştir. Lokal yan etkiler idame süresince artış göstermemiştir. Yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakan olguların üçte ikisi ilk 6 aylık sürede bırakmıştır. Böylece idame tedavisinde yan etkilerin zamanla artacağı görüşünün yanlış olduğu anlaşılmıştır. Aynı zamanda BCG'nin yan etkileri arttıkça etkinliğinin de artacağını savunan görüş de çürütülmüştür (45).

EORTC'nin yaptığı bir metaanalizde incelenen 24 çalışmada toplam 4863 hastanın sonuçları değerlendirildi (9). Olguların %81.6'sı papiller tümör, %18.4'ü primer veya eşlik eden CIS'dan oluşmaktaydı. Dört çalışmada yalnızca 6 haftalık BCG uygulanmış, diğer 20 çalışmada çeşitli idame rejimleri uygulanmıştı. Yapılan analizler sonucunda idame tedavisi alan grupta %27 ek fayda sağlandığı görüldü.

Bohle ve ark. yaptıkları metaanalizde nüksü önlemede MMC'den daha etkin olması için en az 1 yıl süre ile idame BCG gerektiği sonucuna varılmıştır (46).

BCG idame tedavisi etkin bulunmuştur ancak en etkin tedavi rejiminin hangisi olduğu henüz bir netlik kazanmamıştır. EORTC ve SWOG'un çalışmalarında 3 yılda toplam 27 uygulama yapılmıştır ancak daha az ve daha fazla doz uygulayan rejimler de öne sürülmüştür.

Tedavi dozunu belirlemek ve daha düşük dozlarda etkin tedavi elde etmek amacı ile yapılan çalışmalarda 1/3 ve 1/4 doz BCG uygulamaları denenmiştir. EORTC'nin faz II marker lezyon çalışmasında 1/4 doz BCG ile %61 tam yanıt elde edilmiştir (47).

Herr ve arkadaşlarının daha önce BCG tedavisi uygulanmamış yüksek riskli (Ta-T1G3, %78 CIS eşlik eden) yüzeysel mesane tümörlü 93 olguluk serilerinde tüm hastalara uygulanan 6 hafta BCG tedavisini takiben 3. ayda TUR ile örnekleme yapılmış, sonrasında hastalar randomize edilerek bir gruba 2 yıl süre ile aylık idame tedavisi uygulanırken diğer gruba ek tedavi verilmemiştir (48). Altıncı ayda tüm hastalar tekrar TUR ile değerlendirilmiştir. Üçüncü ay kontrollerinde tümör saptanan hastaların %72'sinde 6. ay kontrolünde tümör saptanmamıştır. Altıncı aydaki bu cevap idame tedavisi verilenlerle verilmeyenler arasında fark göstermemiştir. %14 hastada 2 yıllık izlemde kas invazyonu gelişmiştir. Progresyon gösteren hastaların hiçbirinde 6 aylık tümörsüzlük hiç sağlanamıştır. Bu veriler sonucunda yazarlar BCG dirençli tanısını koymak için 3. ay kontrolünün çok erken olduğu, 6. ay kontrolünde tümör saptanan hastalarda ek BCG kürü ya da kurtarma kemoterapilerinin denenebileceğini belirtmişlerdir.

İdame BCG tedavisi, üzerinde yeni çalışmalar yapılması gereken, umut vadeden bir tedavi alternatifidir.

## İnterferon-α

İnterferon-α (IFN-α), BCG'den ayrı olarak yüzeysel mesane tümörünün intravezikal tedavisinde denenmiş bir immünoterapi ajanıdır. %40'lık başarı oranı BCG'den açıkça daha düşük olmakla birlikte BCG ye dirençli tümörü olan bazı hastaların IFN-α monoterapisinden fayda gördükleri gösterilmiştir. Buna ek olarak, IFN-α'nın sistemik ve lokal yan etkileri oldukça azdır. En önemli dezavantajı ise maliyetinin oldukça yüksek olmasıdır. 50-100 milyon ünite dozunda, 50 ml izotonik salin solüsyonu ile karıştırılarak mesaneye instilasyonu önerilmektedir.

Yüzeysel mesane tümörlerinde nüks olmandan geçen süreyi arttırmak amacı ile denenilen tedavi alternatiflerinden birisi de düşük doz BCG ile kombinasyonudur. Yapılan laboratuvar deneyleri oldukça cesaretlendirici sonuçlar vermiştir (49). Yapılan az sayıdaki klinik çalış-

*“...Bizim merkezimizde de tekrarlayan veya yüksek riskli mesane tümörlerinde adjuvant intravezikal düşük doz BCG ve IFN-α 2a kombine tedavisinin etkinliğini ve yan etki profilini belirlemek amacı ile yapılan bir çalışmada kombinasyon tedavisinin ciddi yan etkisi görülmedi ve etkin bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varıldı...”*

mada kombinasyon tedavisi iyi tolere edilmiş ve yüksek başarı oranlarına ulaşmıştır (50-52). Bizim merkezimizde de tekrarlayan veya yüksek riskli mesane tümörlerinde adjuvant intravezikal düşük doz BCG ve IFN-α 2a kombine tedavisinin etkinliğini ve yan etki profilini belirlemek amacı ile yapılan bir çalışmada kombinasyon tedavisinin ciddi yan etkisi görülmedi ve etkin bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varıldı (53). IFN-α ile BCG nin farklı immün mekanizmalar üzerinden etki etmeleri nedeni ile sinerjistik etki oluşturdukları iddia edilmiştir.

İnterferon tedavisi bugün için optimal kullanım şekli ve dozu ayrıntılı olarak tanımlanmış bir tedavi alternatifi değildir. Bu tedavinin etkinliğini araştıran geniş klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## Bropirimin

Oral yolla kullanılan, idrarla atılan bir immünoterapik ajandır. Etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte interferon üretimini indüklediği gösterilmiştir ve bu yol ile etkili olduğu düşünülmektedir. Son yayınlarda mediatörlere bağlı etkisinin yanında direk anti tümör etkinliğinin de olduğu iddia edilmektedir (54).

### İntravezikal tedavide yeni seçenekler

BCG tedavisinin başarısız olduğu durumlarda valrubicin, gemsitabin, çeşitli kemo-immünoterapi kombinasyonları denenebilecek alternatif yöntemlerdir.

## Valrubisin (AD32)

Doksurobusin ile benzer yapıda bir ilaçtır. BCG'ye dirençli CIS veya mesanenin sık nüks eden papiller tümörlerinde diğer intravezikal tedavi seçenekleri başarısız olduğunda bir seçenektir. Doksan BCG dirençli CIS' den oluşan bir seride 6 haftalık 800mg intravezikal uygulamada %21 tam cevap %16 yalnızca Ta nüksü saptanmıştır (55).

Newling ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada mesanede değişici epitel karsinomu (TCC) bulunan, TUR sonrası 1 cm altında rezidü tümör kalan 40 hastaya 6 kür 800 mg valrubicin uygulanmış, %54 hastada tümörsüzlük yakalanmış, ortalama nüks zamanı 248 gün olarak saptanmıştır (56). TUR'dan hemen sonra valrubisin uygulanan 22 hastalık bir seride ise yan etki olarak %77 dizüri, %59 hematüri, %23 pollakiüri rapor edilmiştir (57). Bu ilaçla yapılan ilk çalışmalar umut verici sonuçlar ortaya koymuştur.

## Pirarubisin (THP)

Üzerine araştırmalar devam eden diğer bir antirasiklin de pirarubisindir. Tek odak tümörü bulunan hastalarda yalnız TUR ve TUR+ 6 saat sonra intravezikal pirarubisin uygulanmasının sonuçlarının değerlendirildiği 84 olguluk bir çalışmada 1 yıllık nüksüz yaşam %67'ye karşı %92, 3 yılda ise %53 e karşı %79 bulunmuş.

## Gemsitabin

Gemsitabin, ileri evre mesane kanserlerinde sisplatin ile birlikte kullanılan bir kemoterapötik ajandır. İntravezikal uygulanması BCG dirençli yüzeysel mesane tümörlerinde haftada 2 kez 6 hafta süre ile denenmiş, %39 hastada

**Tablo 1.** Risk gruplarına göre standart tedavi

Risk Grubu	TUR sonrası intravezikal tedavi
Düşük	TUR sonrası tek doz kemoterapi
Orta	İntravezikal kemoterapi veya BCG
Yüksek	İntravezikal BCG

tam cevap, buna ek olarak %22 hastada negatif biyopsiye rağmen pozitif sitoloji cevabı alınmıştır (58). Aynı protokol 2000mg doz kullanılarak 28 BCG dirençli olguya uygulanmış, 16 sında tam cevap alınmıştır. Gemsitabin ile yapılan Faz I ve Faz II çalışmalarında olumlu sonuçlar elde edilmiştir, nüks eden, BCG'ye dirençli yüzeysel mesane kanserlerinin tedavisinde umut verici bir seçenektir (59-61).

### Kemo-immünoterapi

Tek başına BCG veya kemoterapotik ajan kullanılarak elde edilebilen etkinin beraber uygulama ile artabileceği görüşünün ortaya atılması sonrası eş zamanlı kemo-immünoterapi uygulaması denenmiştir. Oluşacak kimyasal sistit neticesinde fibronektin aktivitesinin artacağı, BCG'nin mesane duvarına daha etkin bir şekilde yapışabileceği düşünülmüştür. Nordic Urothelial Cancer Group, CIS bulunan 304 olguluk geniş bir gruba 1 yıl süre ile tek başına BCG immünoterapisi ve BCG+MMC uygulamış, sonuçta tek başına BCG uygulaması daha etkin bulunmuş (62). Bu konuda yapılan benzer çalışmalarda da aynı sonuca ulaşılmıştır. (63, 64).

### İntravezikal hipertermi ve Mitomisin-C

MMC'nin lokal etkinliğini arttırmak amacı ile hipertermi ile beraber kullanımını değerlendiren çalışmalar yapılmaktadır. Kırkiki de-

receye ulaşan, 40-60 dk microwave hipertermi ile MMC'nin kombine edilmesi ile tek başına MMC kullanımının sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada kombinasyon tedavisine alınan cevap %66, MMC monoterapisine alınan cevap ise %22 olarak bulunmuştur. Aynı yazarlar bir başka çalışmalarında çok odaklı, nüks eden 19 mesane tümörüne 40 mg MMC + mikrodalga termoterapisini 8 hafta uygulamışlar ve sonuçta %47 tam cevap aldıklarını belirtmişlerdir (65,66). Gofrit ve ark. yüksek grade'li yüzeysel mesane tümörü (TaG3, T1G3) bulunan olgularda hipertermi ile proflaktik (40mg) ve ablatif (80mg) dozlarda MMC yi kombine etmiş, proflaktik doz uygulanan grupta ortalama 35,3 aylık izlemde %62,5 nüks saptamamıştır. Ablatif doz uygulanan grupta ise %75 tam ablasyon sağlanırken ortalama 20 aylık izlemde %80,9 hastada nüks saptanmamıştır (67).

Di Sitasi ve ark. ise elektromotif intravezikal MMC tedavisini kullanmışlardır(68). Bu tedavide ilacın mesane mukozasından geçişini arttırmak ve dokuda daha fazla etkinlik sağlamak amacı ile 20 mA elektrik akımı 30 dk süre ile uygulanmaktadır. Pasif MMC uygulamasına göre daha başarılı sonuçlar alınmış, nükslerin geciktirildiği gösterilmiştir. Altıncı ayda %58 olguda tam iyileşme sağlanmıştır, nükse kadar geçen ortalama süre 35 aydır.

### Fotodinamik tedavi

Berger ve ark. çalışmasında (69) bir kısmı daha önce BCG tedavisi de alan nüks yüzeysel

**Tablo 2.** Yan etkilerden dolayı BCG kesilme süresi\*

Süre	Oran (%)
6 haftalık uygulama	29.7
3. ve 6. ay	38.6
12. ay	5.9
2. yıl	11.9
3. yıl	13.9

\* van der Meijden AP ve ark. Eur.Urol suppl 2003;2(1),190.

mesane tümörlü hastalarda 5 aminolevulinik asitin intravezikal instilasyonu hemen sonrası transüretal yolla 633 nm dalga boyunda lazer uygulamışlardır. Bunun sonucunda mesaneye 3.9 W dozunda radyasyon uygulanmış ve 23.7 aylık izlemde olguların %50'sinde nüks saptanmamış, dizüri, hematüri dışında önemli bir yan etki saptanmamıştır. Ayrıca Freuch ve arkadaşlarının yaptıkları in vitro çalışmada MMC ve 5-aminolevulinik asit ile yapılan fotodinamik tedavinin mitomisine dirençli mesane kanseri hücre serilerinde canlılığı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (70).

### Sonuç

Yüzeysel mesane tümörleri, TUR sonrası sıklıkla nüks etmeleri ve zaman içerisinde kas tutulumuna neden olarak evre değiştirebilmeleri sonucunda uzak metastazlara ve hatta hastaların kaybedilmelerine yol açabilmeleri nedeni ile belirli aralıklarla kontrol ve ek tedavilere ihtiyaç duyulan bir tümör gurubunu oluşturmaktadır. Ek tedavi olarak kullanılan kemoterapotik ajanlar erken nüksleri azaltsalar da uzun dönemde nüksleri engellemede yeterli başarıya ulaşamamaktadırlar. Genellikle orta ve yüksek risk grubu tümörlerde sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu konuda kesinlik kazanmış, üzerinde görüş birliği oluşmuş bir davranış biçimi yoktur. TUR sonrası tek doz kemoterapi uygulanmış düşük ve orta risk grubu hastalarda nüks durumunda tümörün nüks şekli (evre, grade artışı yada azalışı, nüks tümör sayısı, çapı) ve özellikle ilk TUR'dan nükse kadar geçen zaman göz önünde bulundurularak aynı ya da başka bir kemoterapotik ajan ya da özellikle daha agresif olduğunu düşündüğümüz tümörlerde BCG immünoterapisi seçenekleri tedavi seçeneklerimizi oluşturmaktadır. Standart doz intravezikal kemoterapi alan hastalarda nüks durumunda 6 haftalık BCG kürü uygun bir seçenektir. Ancak hastaların %30-40'ı BCG'ye cevap vermemekte, başlangıçta cevap verenlerin %30-40'ı da 5 yıl içerisinde nüks etmektedir (71). Bu hastalara ne yapılabilir? İntravezikal kemoterapotikler kısa dönem nüksü geciktirmekte fakat uzun

*Yüzeysel mesane tümörleri, TUR sonrası sıklıkla nüks etmeleri ve zaman içerisinde kas tutulumuna neden olarak evre değiştirebilmeleri sonucunda uzak metastazlara ve hatta hastaların kaybedilmelerine yol açabilmeleri nedeni ile belirli aralıklarla kontrol ve ek tedavilere ihtiyaç duyulan bir tümör gurubunu oluşturmaktadır. Ek tedavi olarak kullanılan kemoterapotik ajanlar erken nüksleri azaltsalar da uzun dönemde nüksleri engellemede yeterli başarıya ulaşamamaktadırlar. Genellikle orta ve yüksek risk grubu tümörlerde sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu konuda kesinlik kazanmış, üzerinde görüş birliği oluşmuş bir davranış biçimi yoktur.*

dönemde nüks ve progresyonu etkilememektedirler (72) buna karşın BCG'nin tümör ilerlemesini önleyebildiği gösterilmiştir (73).

BCG başarısızlığı durumunda bir seçenek yeni bir kür BCG olabilir. 2. kür BCG sonrasında ilk kürde elde edilen %34 başarının %52'ye çıktığı gösterilmiştir (38). 3. BCG kürünün başarı şansı düşüktür. Yalnızca %20 hastada yanıt alınabilmektedir (40) ancak 3. kür uygulananca kadar geçen zaman içerisinde hastalığın daha ileri bir evreye geçme olasılığı yüksektir. Bu konudaki genel görüş 2 kür BCG sonrasında nüks eden olguları BCG dirençli olarak kabul ederek alternatif tedavilere yönelmektir. Buna karşılık BCG'ye yanıt veren olgularda idame tedavisi yapılması nüksleri önlemede daha etkin bulunmuştur (74).

BCG dirençli olgularda çeşitli intravezikal kemoterapotik ajanlar denenmiş, 3 yıllık izlemde MMC'nin etkinliği yeterli bulunmamıştır (75). BCG dirençli CIS bulunan yüksek riskli 90 olguluk seride 6 haftalık valrubicin uygulaması sonrası kısa dönemde %21 tam yanıt sağlanmış ancak 2 yıl sonunda hastalısız yaşam %8 olarak bulunmuştur (55).

Intravezikal gemitabin uygulamaları henüz yeterli sayı ve süreye ulaşmasa da yüksek dozların iyi tolere edilebilmesi, yan etkilerinin az olması ve faz I-faz II çalışma sonuçlarının olumlu olması nedeni ile BCG dirençli olgularda bir tedavi seçeneği olabilecek gibi görünmektedir (60, 61).

BCG dirençli olgularda intravezikal interferon  $\alpha 2b$ 'nin etkin olduğu gösterilmiştir (50). Yan etkilerinin az olması önemli bir avantajdır. Düşük doz BCG ile kombine kullanımında daha etkin bulunmuş (76) hatta bu kombinasyonun yüksek riskli grupta tek başına BCG'den de etkin olduğu gösterilmiştir (77). Bu bilgilerin ışığında; her hastaya özgül tedavi uygulanması özellikle alınan cevaba göre tedavi şeklinin yeniden düzenlenmesi akılcı yaklaşım olacaktır.

#### Kaynaklar

1. Konety BR, Williams RD. Superficial transitional (Ta/T1/CIS) cell carcinoma of the bladder. *BJU Int.* 2004 Jul;94(1):18-21.
2. Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Verbeek AL, Debruyne FM. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol.* 1993 Jul;150(1):60-4.
3. van der Heijden AG, Witjes JA. Bladder Cancer, EAU update series, 2003, June;1(2):71-79
4. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol.* 2002 Apr;167(4):1634-7.
5. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C; European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol.* 2002 Feb;41(2):105-12.
6. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodriguez J. Primary superficial bladder cancer

- risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 1):680-4.
7. van der Meijden AP, Sylvester RJ. EAU update series 1 (2003):80-86.
8. Lamm DL, van der Meijden AP, Akaza H, Brendler C, Hedlund PO, Mizutani Y, Ratliff TL, Robinson MR, Shinka T. Intravesical chemotherapy and immunotherapy: how do we assess their effectiveness and what are their limitations and uses? *Int J Urol.* 1995 Jun;2 Suppl 2:23-35.
9. 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 Nov;168(5):1964-70.
10. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1993 Apr;149(4):749-52.
11. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol.* 1999 Apr;161(4):1120-3.
12. Shahnin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):96-100.
13. Peyroumaure M, Guerin F, Amsellem-Ouazana D, Saighi D, Debre B, Zerbib M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival in a study of 57 patients. *J Urol.* 2003 Jun;169(6):2110-2.
14. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* 1999 Jul;162(1):74-6.
15. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffieux C, van der Meijden A, Parmar MK, Bijnens L. 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 Dec;156(6):1934-40.
16. Thrasher JB, Crawford ED. Complications of intravesical chemotherapy. *Urol Clin North Am.* 1992 Aug;19(3):529-39.
17. Lamm DL. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 1992 Aug;19(3):573-80.
18. Akaza H, Isaka S, Koiso K, Kotake T, Machida T, Maru A, Matsumura Y, Nijima T, Obata K, Ohe H, et al. Comparative analysis of short-term and long-term prophylactic intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer. Prospective, randomized, controlled studies of the Japanese Urological Cancer Research Group. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1987;20 Suppl:S91-6.
19. Bouffieux C, van der Meijden A, Kurth KH, Jakse G, Bono A, Hall R, Oosterlinck W, Sylvester R. Objective response of superficial bladder tumors to intravesical treatment (including review of response of marker lesions). *Prog Clin Biol Res.* 1992;378:29-42.

20. Mathe G, Amiel J, Schwarzenberg L, Schneider M, Cattani A, Schlumberger JR, et al. Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1969;1:697-9.
21. Nathanson L. Use of BCG in the treatment of human neoplasms: a review. *Semin Oncol* 1974;1:337-48.
22. Coe JE, Feldman JD. Extracutaneous delayed hypersensitivity, particularly in the guinea pig bladder. *J Immunol* 1966;10:127-30.
23. Morales A, Eiding D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116:180-3.
24. Campbell's Urology 8th. Edition, Chapter 77.
25. Ratliff TL, Hudson MA, Catalona WJ. Strategy for improving therapy of superficial bladder cancer. *World J Urol* 1991;9:95-8.
26. Zhao W, Schorey JS, Malgorzata BM, et al: Role of a BCG fibronectin attachment protein in BCG-induced antitumor activity. *Int J Cancer* 2000b;86:83-88.
27. Lattime EC, Gomella LG, McCue PA. Murine bladder carcinoma cells present antigen to BCG specific CD4+ T-cells. *Cancer Res* 1992;52:4286-90.
28. Kuroda K, Brown EJ, Telle WB, et al: Characterization of the internalization of bacillus Calmette-Guérin by human bladder tumor cells. *J Clin Invest* 1993;91:69-76.
29. Ratliff TL, Ritchey JK, Yuan JJ, Andriole GL, Catalona WJ. T-cell subsets required for intravesical BCG immunotherapy for bladder cancer. *J Urol* 1993;150:1018-23.
30. Haaff EO, Catalona WJ, Ratcliffe TL: Detection of interleukin 2 in the urine of patients with superficial bladder tumors after treatment with intravesical BCG. *J Urol* 1986a;136:970-974.
31. Thanhauser A, Bohle A, Schneider B, et al: The induction of bacillus Calmette-Guérin-activated killer cells requires the presence of monocytes and T-helper type-1 cells. *Cancer Immunol Immunother* 1995;40:103-108.
32. Lamm DL. Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol Clin North Am* 1992;19:565-72.
33. Lamm DL, van der Meijden APM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin in intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:596-600.
34. DeHaven JI, Tranellis C, Riggs DR, et al: Antibiotics and steroid therapy of massive systemic bacillus Calmette-Guérin toxicity. *J Urol* 1992;147:738-742.
35. Kavoussi LR, Torrence RJ, Gillen DP, et al: Results of 6 weekly intravesical BCG instillations on the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1988;139:935-940.
36. Haaff EO, Dresner SM, Ratliff TL, et al: Two courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1986;136:820-824.
37. Bretton PR, Herr HW, Kimmel M, et al: The response of patients with superficial bladder cancer to a second course of intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 1990;143:710-712.
38. Coplen DE, Marcus MD, Myers JA, et al: Long-term follow-up of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin: Analysis of possible predictors of response free of tumor. *J Urol* 1990;144:652-657.
39. Nadler RB, Catalona WJ, Hudson MA, Ratliff TL: Durability of the tumor free response for intravesical BCG therapy. *J Urol* 1994;152:367-373.
40. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, et al: Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin

- therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987;137:220-224.
41. Hudson MA, Ratliff TL, Gillen DP, Haaff EO, Dresner SM, Catalona WJ. Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder tumors: a prospective randomized trial. *J Urol* 1987;138:295-8.
  42. Badalament RA, Herr HW, Wong GY, Gnecco C, Pinsky CM, Whitmore WF Jr, et al. A Prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:441-9.
  43. Witjes JA, Franssen MP, van der Meijden AP, et al: Use of maintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG), with or without intradermal BCG, in patients with recurrent superficial bladder cancer: Long term follow-up of a randomized phase 2 study. *Urol Int* 1993;51:67-72.
  44. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance Bacillus Calmette-Guérin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol*. 2003 Oct;44(4):429-34.
  45. Saint F, Irani J, Patard JJ, Salomon L, Hoznek A, Zammattio S, Debois H, Abbou CC, Chopin DK. Tolerability of bacille Calmette-Guérin maintenance therapy for superficial bladder cancer. *Urology*. 2001 May;57(5):883-8.
  46. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol*. 2003 Jan;169(1):90-5.
  47. Mack D, Holtl W, Bassi P, Brausi M, Ferrari P, de Balincourt C, Sylvester R; European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. The ablative effect of quarter dose bacillus Calmette-Guérin on a papillary marker lesion of the bladder. *J Urol*. 2001 Feb;165(2):401-3.
  48. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumors. *J Urol*. 2003 May;169(5):1706-8.
  49. Gan YH, Zhang Y, Khoo HE, Esuvaranathan K. Antitumor immunity of bacillus Calmette-Guérin and interferon alpha in murine bladder cancer. *Eur J Cancer* 1999;35:1123-9.
  50. Belldegrin AS, Franklin JR, O'Donnell MA, Gomella LG, Klein E, Neri R, Nseyo UO, Ratliff TL, Williams RD. Superficial bladder cancer: the role of interferon-alpha. *J Urol*. 1998 Jun;159(6):1793-801.
  51. Bercovich E, Deriu M, Manfredi F, Irianni G: BCG vs. BCG plus recombinant alpha-interferon in superficial tumors of the bladder. *Arch Ital Urol Androl* 1995;67:257-262.
  52. Stricker P, Pryor K, Nicholson T, et al: BCG plus interferon alpha 2b in patients with superficial bladder cancer. *Urology* 1996;48:957-962.
  53. Üstün G, Çal Ç, Özyurt C, Günaydın G, Nazlı O, Cüreklibatır İ. *Türk Üroloji Dergisi Kongre Özet Kitabı*, O-30, 2002.
  54. Tei Y, Matsuyama H, Wada T, Kurisu H, Tahara M, Naito K. In vitro antitumor activity of bropirimine against urinary bladder tumor cells. *Anticancer Res*. 2002;22(3):1667-71.
  55. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, Middleton R, Wajzman Z, Wehle M. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guérin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol*. 2000 Mar;163(3):761-7
  56. Newling DW, Hetherington J, Sundaram SK, Robinson MR, Kisbenedek L. The use of valrubicin for the chemoresection of superficial bladder cancer -- a marker lesion study. *Eur Urol*. 2001 Jun;39(6):643-7.
  57. Patterson AL, Greenberg RE, Weems L, Bahnson R, Wajzman Z, Israel M, Sweatman T, Webber D, Gulfo J. Pilot study of the tolerability and toxicity of intravesical valrubicin immediately after transurethral resection of superficial bladder cancer. *Urology*. 2000 Aug 1;56(2):232-5.
  58. Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J, Mazumdar M, Tong W, Rabhani F, Donat MS, Herr HW, Sogani P, dePalma D, Bajorin D. Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guérin-refractory transitional-cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol*. 2002 Aug 1;20(15):3193-8.
  59. De Berardinis E, Antonini G, Peters GJ, Loves WJ, Van der Born K, Codacci-Pisanelli G, Di Silverio F. Intravesical administration of gemcitabine in superficial bladder cancer: a phase I study with pharmacodynamic evaluation. *BJU Int*. 2004 Mar;93(4):491-4.
  60. Witjes JA, van der Meijden AG, Vriesema JL, Peters GJ, Laan A, Schalken JA. Intravesical gemcitabine: a phase 1 and pharmacokinetic study. *Eur Urol*. 2004 Feb;45(2):182-6.
  61. De Berardinis E, Antonini G, Awtran Gomez AM et al. Intravesical administration of gemcitabine in superficial bladder cancer: a phase I study with pharmacodynamic evaluation. A phase II study with chemoresection of the marker lesion. *J Urol* 2004; 171 (suppl: 72, abstract 275)
  62. Kaasinen E, Wijkstrom H, Malmstrom PU, Hellsten S, Duchek M, Mestad O, Rintala E; Nordic Urothelial Cancer Group. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a nordic study. *Eur Urol*. 2003 Jun;43(6):637-45.
  63. Bono AV, Lovisolo JA, Saredi G. Transurethral resection and sequential chemo-immunoprophylaxis in primary T1G3 bladder cancer. *Eur Urol*. 2000 Apr;37(4):478-83.
  64. Bilen CY, Ozen H, Aki FT, Aygun C, Ekici S, Kendi S. Clinical experience with BCG alone versus BCG plus epirubicin. *Int J Urol*. 2000 Jun;7(6):206-9.
  65. Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Freschi M et al. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *J Urol*. 1996 Apr;155(4):1227-32.
  66. Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Servadio C, Caldarera E, Pavone-Macaluso M. Local microwave hyperthermia and intravesical chemotherapy as bladder sparing treatment for select multifocal and unresectable superficial bladder tumors. *J Urol*. 1998 Mar;159(3):783-7.
  67. Gofrit ON, Shapiro A, Pode D et al. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy alone and with lokal microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrences of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:4270-76
  68. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Navarra P, Massoud R, Vespasiani G. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol*. 2003 Sep;170(3):777-82.
  69. Berger AP, Steiner H, Stenzl A, Akkad T, Bartsch G, Holtl L. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology*. 2003 Feb;61(2):338-41.
  70. French AJ, Datta SN, Allman R, Matthews PN. Investigation of sequential mitomycin C and photodynamic therapy in a mitomycin-resistant bladder cancer cell-line model. *BJU Int*. 2004 Jan;93(1):156-61
  71. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB, Stanisz TH, Smith JA Jr, Sullivan J, Sarosdy MF, et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med*. 1991 Oct 24;325(17):1205-9.
  72. Traynelis CL, Lamm DL. Current status of intravesical therapy for bladder cancer. In; Rous SN (ed). *Urology annual*, Vol 8 New York: WW Norton and Co, 1994:pp113-143
  73. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004 Apr;63(4):682-6; discussion 686-7.
  74. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. 2000 Apr;163(4):1124-9.
  75. Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlen BJ. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol*. 1999 Apr;161(4):1124-7.
  76. O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C. Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. *J Urol*. 2003;169 (supp): 256, abstract 993
  77. Esuvaranathan K. Five year data of randomized controlled trial of standart doze BCG versus low dose BCG and interferon alfa in patients with superficial bladder cancer. *J Urol*. 2004;171 (supp):73 abstract 276.