

YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE THİOTEPA, MİTOMYCİN-C VE BCG PROFLAKSİSİ

THE PROPHYLAXY OF THIOTEPA, MITOMYCIN-C AND BCG IN THE SUPERFICIAL BLADDER TUMORS

EKŞİOĞLU, K., MÜSLÜMANOĞLU, A., GÜLTEPE, V., ÖZDEMİR, E., KARAMAN İ., SEMERCİÖZ, A., DALKILIÇ, A., ŞAHİNKAYA, N., ERGENEKON, E.

Şişli Etfal Hastanesi I. Üroloji Kliniği

ÖZET

Kliniğimizde Haziran 1989 -Aralık 1991 tarihleri arasında mesane tümörü tanısıyla transüretal rezeksiyon uygulanan ve histopatolojik teşhisleri süperfisiyel transisyonel hücreli karsinom (pTa, pT1) olarak saptanan 35 hasta üzerinde intravezikal kemoterapötik ajan olarak uygulanan Tiotepa (n: 9) ve Mitomycin-C (n: 8) ile immünomodülatör ajan olarak uygulanan BCG'nin (n: 18) etkinlik ve yan etkileri karşılaştırılmalı olarak araştırıldı.

Sonuç olarak, BCG uygulamasının tümör nüksünü önlemede daha etkin olduğu, yan etki sıklığının daha fazla olmasına karşın bunların kolayca tolere edildiğini saptadır. Kanaatimize göre yüzeysel mesane tümörü tedavisinde ilk seçilecek ajan BCG olmalıdır.

SUMMARY

This study was performed between June 1989 and December 1991 on 25 patients with superficial bladder tumors (pTa and pT1). The patients were divided in two groups. An intravesical chemotherap group numbering 17 patients, 9 of them were treated with Thiotepa and 8 were 18 patients and all of them were treated with BCG. The two groups were compared and assessed.

In conclusion, BCG treatment was more efficient in preventing tumor recurrence and though side effects were seen more often they were easily tolerated. We believe that in the treatment of superficial bladder tumors, BCG therapy is the first option to be chosen.

GİRİŞ

Mesane kanseri genel olarak 50 yaş üzerindeki popülasyonda görülen bir hastalıktır. Tüm üri-ner sistem malignitelerinin % 70 'ini mesane kanseri oluşturur. Mesane kanseri olgularının % 90'dan fazlasını değişici hücreli karsinom oluşturur (1). Mesane tümörü tanısı konduğunda olgula-

rın % 75-85'i yüzeysel tümörlerdir. Transüretal rezeksiyondan(TUR) sonra bu tümörlerin çoğu nüksmeye eğilimlidir. Nüks oranı tek papiller tümörlerde % 30, çoğul tümörlerde ise % 90 civarına yaklaşır. Ancak bu hastaların çoğunda nükseden tümör yüzeyseldir (2,3). Bu hastalar yaşamlarının geri kalan kısmında sadece tekrarlayan TUR'larla tedavi edilerek tümörlerinin kontrol altında tutulması şansına sahip olabilirler. Mesane kanserinin değişken doğal seyri ve önceden belirlenemeyen tümör progresyonu riski ve yüksek nüks oranı nedeniyle, hiç tümör progresyonu görülmesi bile tekrarlayan TUR'ların hastaya ve hekime getireceği yük, varolan tümörün kontrolü veya nüksünün önlenmesi azaltılması için intravezikal kemoterapi çalışmalarının başlanmasına neden olmuştur. İntravezikal tedavinin 2 amacı vardır. birincisi terapötik yani varolan hastalığı yok etmek, ikincisi proflaktik yani rekürrens ve progresyonu önlemektir (4,5).Bu amaçla çeşitli kemoterapötik ajanlar ve immüno-terapötiklerden BCG ve interferon intravezikal olarak kullanılmaktadır.

Biz de bu çalışmamızda intravezikal kemoterapi ajanları Thiotepa ve Mitomycin-C ile immüno- modülatör ajan BCG-ninmesane tümörü proflaksisi ve rekürrens önlemedeki etkinliğini karşılaştırmaya çalıştık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Haziran 1989- Aralık 1991 tarihleri arasında Şişli Etfal Hastanesi I. Üroloji Kliniği'nde mesane tümörü tanısıyla transüretal rezeksiyon uygulanan ve histopatolojik teşhisleri yüzeysel değişici epitel hücreli karsinom (pTa ve pT1) olan 35 hastada yapılmıştır. Bu çalışmadaki hasta grubu daha önce mesane tümörü nedeniyle sistemik kemoterapi ve/veya radyoterapi görmemiş, takibi düzenli yapılabilecek hastalar arasından seçilmiştir. İntravezikal kemoterapi grubunda kıyas grubu olarak Thiotepa (n:9) ve Mitomycin-C(n:8) immünoterapi grubunda ise 18 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.Hastaların BCG

protokoluna alınma endikasyonu olarak hastanın daha önce herhangi bir ajanla intravezikal kemoterapi görmemiş olması ya da total çalışma grubunda olduğu gibi daha önce mesane tümörü nedeniyle sistemik kemoterapi ya da radyoterapi uygulanmamış olması baz olarak alındı. İntravezikal tedavi protokolümüzde Thiotepa transüretal girişimden 1 hafta sonra 60 mg 50 ml serum fizyolojik ile dilue edilerek mesanedeki idrar boşaldıktan sonra mesaneye instile edildi. Mitomycin-C ise 30 mg dozunda ve 50 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak Thiotepa gibi uygulandı. İntravezikal kemoterapi grubunda transüretal girişimden 1 hafta sonra başlamak üzere 6 hafta haftada bir, daha sonra ayda bir idame kürü yapıldı. Aylık idame tedavisi 24 aylık olarak planlandı. Thiotepa grubunda ilk uygulamadan sonraki her uygulamadan önce lökosit sayımı yapıldı. BCG grubundaki hastalarda immun BCG Pasteur F suşu 150 mg dozunda transüretal girişimden 7-14 gün sonra 6 hafta haftada bir olmak üzere 50 ml serum fizyolojikle sulandırılarak mesaneye instile edildi. Bu grupta aylık idame tedavisi yapılmadı. Uygulama öncesi enfeksiyon semptomları varlığında enfeksiyon eradike edile-

dettirmeleri önerildi.

BULGULAR

Toplam 35 hastalık çalışma grubunda 6 kadın, 29 erkek vardı. Erkek-kadın oranı 4,8/1'di. En genç hasta 52, en yaşlı hasta 83 yaşında olup ortalama yaş 64,05 di. Hastaların 14 tanesinde 2 veya daha fazla odak, 21 tanesinde tek odaklı tümör mevcuttu. Thiotepa grubundaki 9 hastada en eski tümör hikayesi olan hasta 112 aydır takipte olup bu grupta protokole alınmadan önce ortalama nüks sayısı 1 ile 8 arasındaydı (ortalama 3,4±2,6). Mitomycin-C grubundaki 8 hastada en eski tümör hikayesi 37 aylık olup çalışmadan önceki nüks sayısı 1 ile 3 arasındaydı (ortalama 1,8±0,2). BCG grubunda ise BCG sadece primer hastalık durumunda uygulandığı için çalışmadan önce nüks söz konusu değildir. Çalışmamızda minimum takip süresi 3 ay olup, Thiotepa grubunda 3-30 ay (ortalama 18±0,2), Mitomycin-C grubunda 3-26 ay (ortalama 15± 2,1) idi. BCG çalışmasına 1989 Ekim ayında başlanmış olup ortalama takip süresi 3-25 aydır (ortalama 11±2). Tablo-1'de hastaların çalışma protokolüne alın-

Tablo 1

Hasta sayısı	Çalışma Grubu			
	Thiotepa n: 9	MitomycinC n:8	BCG n:18	Total n:35
Seks E K	7 2	7 1	15 3	29 6
Ortalama yaş	64,05 (52-80)			
Tek odaklı tm.	6	5	10	21
Multifokal tm.	3	3	8	14
Ortalama tümör nüksü	3,4 ± 2,6	1,8 ± 0,2	—	

ne kadar her iki grupta uygulama ertelendi. Uygulamadan sonra her iki grubun da iki saat idrar etmemeleri ve prone sağ ve sol ve dekübitus pozisyonunda 30'ar dakika yatmaları sağlandı. Transüretal girişimden sonraki ilk kontrol sistoskopisi 3. ayda lokal üretra anestezi ile yapıldı. Sistoskopi esnasında şüpheli alanlardan biopsi alındı. Patoloji saptanmayan olgular ilk yıl 3 ayda bir ikinci yıl 6 ayda bir sistoskopisi yapılacak şekilde planlandı. Total hasta grubundaki bütün hastalara uygulamadan sonraki şikayetlerini not ederek bir sonraki gelişlerinde bunları kay-

dıkları andaki karakteristikleri gösterilmiştir.

Total hasta grubundaki hastaların 24 tanesinde evre Ta tümör 11 hastada ise evre T1 tümör vardı. Grade'lerine göre hastaların incelenmesinde evre Ta grubunda 13 Grade-1 tümörü, 6 Grade-2 tümörü ve 5 Grade-3 tümörü saptandı. Evre T1 grubunda ise 2 hastada Grade -1,4 hastada Grade-2 ve 5 hastada Grade-3 tümör saptandı. Çalışma grubundaki hastaların hiçbirinde karsinoma insitu saptanmadı.

Hastaların anamnezlerinde risk faktörü olarak bir hastanın 11 yıl önce KLL nedeniyle kemoterapi-

pi görmüş olduğu bir diğer hastanın ise meslek nedeniyle uzun süre tarım ilaçlarıyla temasının olduğu saptandı. Çalışma grubunda risk faktörü olarak sigara içicisi olduğu saptanan hasta sayısı 14 'tü. 3 hastanın antesezanında papillom rezeksiyonu geçirmiş oldukları saptandı.

Hastaların uygulama gruplarına göre patolojik özellikleri Tablo-2'de verilmiştir.

Çalışmada grade'lendirme Mostofi sınıflamasına göre yapılmıştır. 9 hastalık Thiotepa çalışma grubumuzda saptadığımız yan etkiler Tablo-3'de gösterilmiştir. Mitomycin-C uygula-

dığımız 8 hastalık grupta 2 hastada şiddetli sistitizm semptomları ve bu hastalardan bir tanesinde transüretral girişimden 4 ay sonra gross hemattüri ve azalmış mesane hacmi saptandı. Hospitalizasyona gerek gösteren ve kadın olan bu hastada tüm medikal tedavilere karşın hamettüri ve disüri düzelmedi. Endoskopisinde tümör saptanmayan hasta yoğun tedaviye karşın derin anemi ve kardiyak arrest nedeniyle vefat etti.

İntrakaviter kemoterapi ve BCG tedavisi sırasında görülen yan etkiler ve % oranları Tablo-3'de verilmiştir.

Tablo 2

Hasta sayısı	Ç a l ı ş m a g r u b u			
	Thiotepa	Mitomycin - C	BCG	Total
	9	8	18	35
Evre Ta	7	6	11	24
Evre T1	2	3	7	11
Grade				
1	5	4	6	15
2	3	2	5	10
3	1	2	7	10

Tablo 3

	Thiotepa n:9	Mitomycin-C n:8	BCG n:18
Sistitizm	?	2(25)	18(100)
Orşiepididimit	2(22)	-	2(11.1)
Hematüri	-	2(25)	7(38.8)
Lökopeni	-	-	-
Anemi	-	1(12.5)	2(11.1)
Kontrakte mesane	-	1(12.5)	-
Ateş >38 derece	1 (11.1)	-	5(27.7)
Kimyasal sistit	-	1(12.5)	-
Artralji	-	-	1(5.5)
Hospitalizasyon	1 (11.1)	1(12.5)	3(16.6)
Eksitus	-	1(12.5)	-

İzleme süresi içinde Thiotepa grubunda 4 hastada tümör nüksü saptandı. 1 hastada ilk TUR sırasında Ta Grade-2 olan tümörün yeniden nüks ettiği, diğer bir hastada ise ilk patolojisi Ta Grade-2 olan tümörün T1 Grade-2'ye progresyon gösterdiği saptandı. Nüks saptanan evre T1 Grade-3 ve evre Ta Grade-2 tümürlü 2 hastada ise TUR sonrasında invazyon geliştiği saptandı. Mitomycin-C grubunda ise ex olan bir hasta dışındaki (bu hastada biopside tümör saptanmamıştı) 3 hastada tümör nüksü saptandı. İntrakaviter tedavi öncesi bir hastada Ta Grade-2 tümörün yeniden nüks ettiği, tedavi öncesi evre Ta Grade-3 ve evre T 1 Grade-3 tümör olan hastalarda invazyon geliştiği saptandı. BCG grubunda ise toplam 3 hastada nüks saptanmış olup,; bir hastada tedavi öncesi patoloji sonucu evre Ta Grade-2 olup 9. aydaki kontrol sistoskopisinde saptanan 0.3 cm'lik tümöral oluşum lokal anestezi altında biopsi pensi ile alınarak tabanı koterize edildi. Patolojik incelemede tümörün evre T1 Grade-2 progresyon gösterdiği saptandı. Nüks görülen diğer iki hastada tümör evre ve grade'inin değişmemiş olduğu saptandı. Tümör nüks oranı: Nüks sayısı/Toplam takip ay x 100 formülüne göre hesaplanmış olup Thiotepa grubunda : 2.22 Mitomycin-C grubunda 2.38, BCG grubunda ise 1.51 olarak bulunmuştur. Tablo-4'te intravezikal profilaksi ve % sonuçları gösterilmiştir.

hiptir ve tedavi protokolünün seçilmesi güncel bir sorundur. Yüzeysel mesane tümörlerinde prognostik faktörlerin bilinmesi ve yüksek progresyon ihtimali olan tümörlerin saptanması etkin tedavi şemasının belirlenmesi için gereklidir. Hastaya uygulanacak intravezikal tedavi programı, maliyeti, olası yan etkileri ve tümörün prognostik özellikleri gözönüne alınarak düzenlenmelidir. Bütün bu prognostik parametrelerin değerlerinin açıkça ortaya konmuş olmasına karşın çalışmaların çoğunda bunların rutin araştırılmamasının nedeni, bu çalışmaların oldukça masraflı olması ve geniş ekipmana ihtiyaç göstermesi nedeniyledir. Çalışmamızda tümör evresi, grade, yerleşim yeri, multifokalite, predispozan faktörler not edilmiştir. Diğer çalışmaların aksine hastalarımızın hiçbirinde karsinoma insitu saptanmamıştır. Yüzeysel mesane tümörünün ilk tedavisi transüretal tümör rezeksiyonudur (TUR). TUR aynı zamanda sonraki tedavi planının yapılabilmesi için de gereklidir. TUR sonrası tümörlerin çoğunun nüksetmesi yeni tedavi alternatiflerinin araştırılmasına neden olmuştur. İntravezikal tedavinin başarısı sadece TUR uygulanan hastalara karşı TUR+intravezikal tedavi uygulanan hastalardaki sürvinin % 10-65 daha iyi olduğunun saptanması ile gösterilmiştir (6,7,8,9).

İntravezikal kemoterapi ajanlarının prototipi olan Thiotepa uygulamasının sadece TUR yapı-

Tablo 4

	Çalışma grubu		
	Thiotepa n:9	Mitomycin-C n: 8	BCG n:18
Ortalama takip / ay	18 ± 2	15 ± 2,1	11 ± 2
Rekürrens	4 (44.4)	3(37.5)	3(16.6)
Progresyon (T1)	1(11.1)	-	1(5.5)
İnvazyon	2(22.2)	2(25)	-
Tümör free	5(56.6)	5(62.5)	15(83.4)
Rekürrens oranı	2.22	2.38	1.51

TARTIŞMA

Prostat kanserinden sonra ürogenital sistemin en sık görülen malign tümörü olan mesane kanseri malign tümörlere bağlı ölümlerin yaklaşık % 5'inden sorumludur (1). Mesane tümörü tedavisi tüm ürolojik girişimler içinde önemli bir paya sa-

lan hastalara göre daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Bir çalışmada 1 yıllık tümörsüz kalma oranı Thiotepa uygulanan grupta % 66 olarak bildirilmiş ve bunun random grupta % 40 olduğu gösterilmiştir (6). Prout ve ark. yaptığı bir çalışmada profilaktik Thiotepa uygulanan hastaların % 53'ü tümörsüz izlenirken bu oran TUR grubunda % 27 olarak saptanmıştır. Hastaların grade'lerine

göre incelenmesinde ise yüksek grade'li (grade-2,3) hastalarda ilacın yararının az olduğu ortaya çıkmıştır (20). Thiotepa'nın karsinoma insitularlarında (6,10),T1 evre veya yüksek grade'li tümör varlığında prognoz üzerine zayıf etkili olduğu bildirildiğinden bu tür olgularda daha etkili ajanların kullanılması gereklidir. Thiotepa'nın en önemli avantajı ucuz olmasıdır. 9 hastalık Thiotepa grubumuzda risk grubu olarak 2 hasta T1 evresinde ve 4 hasta yüksek grade'li (grade-2,3) tümör içermekteydi. Ortalama 18 ay izlenen bu grupta 4 hastada % 44'lük rekürrens saptadık. Bu literatürle uyumlu bir bulgudur. Nüks görülen tümörlerin 2 tanesi evre Ta grade-2 olup bir tanesinin de T1 evresine progresyon gösterdiğini saptadık. Diğer 2 hastada ilk tümörler evre Ta grade-2 ve evre T1 grade-3 tümördü. Bu 2 hastada kas invazyonu gelişti. Vaka sayımız az olmasına karşın bu bulgular literatürle uyum göstermektedir. Tümör rekürrens oranı 2.22 olarak saptanmış olup, bu literatürde bildirilen oranlardan daha yüksektir. Ancak sadece TUR uygulanan çalışmalarda sonuçlara göre bu sonuç gene de çarpıcıdır. Oranın biraz yüksek çıkması Thiotepa'nın etkisinin az olduğu bildirilen yüksek riskli hastaların grubumuzda bulunmasıyla açıklanabilir. Mitomycin-C, Thiotepa tedavisinin yetersiz kaldığı ya da az etki gösterdiği tümörlerin tedavisi amacıyla önerilmiştir. Yapılan bir çalışmada düşük grade'li tümörlerde daha iyi cevap aldığı, yüksek grade'li tümörlerde ise Thiotepa'dan daha iyi olmakla birlikte sonuçlarının kötü olduğu bildirilmiştir (11). Mitomycin-C ile nüks oranı % 10 ile 85 arasında bildirilmektedir (8,22). Mitomycin-C uyguladığımız 8 hastalık grupta 15 aylık izleme süresi içinde 3 hastada nüks görülmüş olup oran % 37 dir. Bu grupta bir hasta 4. aydaki idame tedavisi sonrası gelişen kimyasal sistite bağlı gross hematüri ile gelişen derin anemi sonucu kardiyak arrest nedeniyle ex olmuştur. Biopsilerinde tümör saptanmayan bu hasta çıkarılırsa nüks oranı 42.8 olacaktır. Bu grupta 8 hastanın izlenmesinde tümör rekürrens oranı 2.38 olarak bulunmuştur. Bu sonuç Thiotepa grubundan anlamlı olarak farklı değildir. Bir hastada evre Ta grade-2 tümörün yeniden nüks ettiği; tedavi öncesi evre Ta grade-3 ve evre T1 grade-3 tümörlü olan 2 hastada invazyon geliştiği saptandı. Bu bulgular vaka sayısının azlığı nedeniyle genel bir kanaya varmakta yetersiz olmakla birlikte Mitomycin-C tedavisinin Thiotepa tedavisinden farklı olmadığını düşündürmektedir. Bir hastanın Mitomycin-C yan etkisi nedeniyle ölmesi, % 10-15 hastada görülen Mitomycin-C kimyasal sistitinin dikkatle izlenmesi konusunda uyarıcıdır. Moralesin ilk defa 1976

yılında yüzeysel mesane tümörü profilaksisinde BCG'nin başarısını gösterdikten sonra TUR sonrası tümör profilaksisinin de BCG kullanımını ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Lamm'ın Moralesin'in bulgularını doğrulaması ve randomize çalışmaların sonuçlarının Thiotepa ve Doxorubicin gibi kemoterapi ajanlarının daha iyi olduğunu bildirilmesi (13,14) bu konuya ilgili arttırmıştır. Yanıt ve toksite konusundaki 5 yıllık izleme sonuçlarının yayınlanması sürekli hastaliksız yaşam oranının kemoterapi ajanlarından % 20 daha iyi olduğunu göstermiştir (14,16) BCG, nın yüksek riskli hasta gruplarında kullanımı hala tartışılan bir konudur. Yüksek riskli Ta/T1 hastalarda progresyon irdeleyen tek randomize çalışma Herr ve arkadaşlarının TUR ve BCG uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmadır (9). 5 senelik bu çalışmada % 57 hastada karsinoma insituda bulunmaktaydı. TUR grubunun % 95 inde TUR+BCG yapılanların % 53'ünde progresyon görüldüğü ve progresyona kadar geçen zamanın 12-60 ay olduğu saptanmıştır. Kas invazyonu nedeniyle TUR hastalarının % 42'sine, BCG hastalarının % 26'sına sistektomi uygulanmış, kanser nedeniyle 6 BCG hastası ve 14 TUR hastası ex olmuştur. Herr'in yayınladığı yeni bir çalışmada evre T1 hastaları BCG uygulamasından sonra progresyon açısından incelenmiş ve bu çalışma sonunda ilk 3 aylık kontrolde nüks görülen T1 grubu hastaların yüksek progresyon riski taşıdıkları saptanmıştır. Bu durumda tedavi stratejisinin değiştirilerek daha agresif tedavilere yönelinmesi gerektiği bildirilmiştir (17). Fitzpatrick ve arkadaşları da evre T1 tümör 12 ayda temizlenemezse prognozun kötü olduğu ve 5 yıllık survinin % 43 olarak bulunduğunu bildirmiştir (18) Benzer görüşler 2. kür BCG uygulamasından sonra yetersiz cevap görüldüğünde bazı ötorleri sistektominin gerekliliğine inandırmıştır (17,18,19). Çalışma grubumuzda BCG uyguladığımız 18 hastalık grupta ortalama 11 aylık izlemde 3 hastada nüks saptanmış olup nüks oranı % 16.6'dır. Bir hastada tedavi öncesi Ta Grade 2 olan tümörün evre T1 ve Grade 2'ye progresyon gösterdiği, nüks görülen diğer iki hastada ise tedavi öncesi Ta Grade 2 olan tümörlerin yeniden nüks ettiği saptandı. T1 evresine progresyon gösteren hastanın tümörü lokal anestesi altında biyopsi ile çıkarılıp koterize edildi. Tümör alanında invazyon ve gözden kaçan tümör şüphesi nedeniyle yapılan TUR sonrası tümör free olarak izlenen bu hastada ikinci bir BCG uygulanmadı. Diğer iki hastada 2. kür tedavisine başlanmış olup çalışmanın bittiği tarihte henüz kontrol sistoskopileri yapılmamıştır. BCG grubunda tümör rekürrens oranı 1,51 olarak saptanmış olup bu değer Thiotepa ve Mitomycin-

C ile saptanandan oldukça düşüktür. Ortalama izleme süresi düşük olmakla birlikte, BCG grubundaki nüks oranı diğer iki gruptaki hasta sayılarına göre BCG grubundaki hasta sayısının fazlalığı gözönüne alındığında BCG uygulamasının daha etkin olduğu görülecektir. İntravesikal BCG uygulamasının yan etkileri ile ilgili en geniş çalışmalar Lamm tarafından yapılmıştır. Lamm'ın kendi serisi ve diğer araştırmacıların sonuçlarından yararlanarak yaptığı 1278 hastayı kapsayan çalışmasında yazarın kendi katip ettiği 95 hastada genel olarak bildirilen sonuçlara uygun yan etkilerle karşılaşmış; % 91 disüri, % 90 pollakiüri, % 43 hematüri, % 28, 38 derece üzeri ateş, % 24 hastada kırıklık, % 8 bulantı saptanmıştır. İritatif semptomların tedavi süresi ve sıklığı ile arttığı tesbit edilmiştir. Çalışma grubumuzda saptadığımız Tablo 3'de özetlenen BCG yan etkileri literatürde uygunluk göstermektedir. BCG uygulamasının yan etkilerinin kolayca tolare edilebilmesi ve intravesikal kemoterapi ajanlarından daha etkin ve ucuz olması, idame deavisi gerektirmemesi çok önemli avantajıdır.

KAYNAKLAR

- 1- World Health Organisation (WHO). Bulletin 26(2) 1984.
- 2- Young JL Jr, Asine AJ, Pollack ES: Cancer incidence and mortality in the United States. 1973-78. Bethesda, MD DHEW Publication (NIH) 78-1837, 1978.
- 3- Torti FM, Lum BL, Aston D et al :The primacy of grade in the development of invazive disease J.Clin. Oncal.5:125, 1987.
- 4- Herr HW, Laudone VP, Whitmore WF: An overview of intravezical therapy for superficial bladder tumors. J.Urol. , 138:1363-67,1987.
- 5- Soloway MS: Introduction and overview of intravezical therapy for superficial bladder cancer. Urology 31:5-16, 1988.
- 6- Koontz WW Jr, Prout GR, Smith W et al: The use of intravesical Thiotepa in the manangement of noninvasive carcinoma of bladder. J.Urol. 125:307-312, 1981.
- 7-Kurth KH, Debruyne FM, Senge T et al :Adjuvant chemotherapy of superficial transitional cell carcinoma. An EORTC randomised clinical trial comparing doxorubicin hydrochloride, ethoglucid and TUR alone., Prag. Clin.Biol.Res. 162 E: 135, 1985.
- 8- Hulland H, Otto V: Mitomycin instillation to prevent recurrence of superficial bladder carcinoma. Results of controlled prospective studies 58 patients Eur. Urol. 9:84, 1983.
- 9- Herr HW, Pinsky JM, Whitmore WF Jr et al: Experience with intravesical bacillus calmette guerin therapy of superficial bladder tumors. Urol. 25:119, 1985.
- 10- Prout GR Jr, Koontz WW Jr, Cooms LÖ, et al: Longterm fate of 90 patients with superficial bladder cancer randomly assigned to receive or not to receive Thiotepa. J.Urol. 130:667,1983.
- 11- Mishina T, Oda K, Munata S et al: Mitomycin-C bladder instillation therapy for baldder tumors. J.Urol. 114:217,1975.
- 12- Devonce M et al : Intravesical istillation of MMC in the prophylactic treatment of recurring superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Br. J.Urol. 55:382, 1983.
- 13- Lamm DL, Thor DE, Harris SC et al :BCG immunotherapy of superficial bladder cancer. J.Urol. 124:28, 1980.
- 14- Sarosdy MF, Lamm DL: Long ferm results of intravesical Bacillus calmette fuerin therapy for superficial bladder cancer. J.Urol. 142:719-22, 1989.
- 15- Martinez-Pinciro JA, Jimenez-Leon J et al: Bacillus calmette guerin versus Thiotepa: A randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. J.Urol. 143:502-506, 1990 .
- 16-Martinez-Pineiro JA:BCG vaccine in superficial bladder tumors: Eight years later. Eur. Urol. 10:93-98, 1984.
- 17- Herr HW : Progression of Stage T1 bladder tumors after intra vesical Bacillus calmette guerin : J. Urol. . 145: 40-44, 1991.
- 18- Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP et al : Risks and benefits of repeated courses of intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. J.Urol. 137:220-24, 1987.
- 19- Fitzpatrick JM: Superficial bladder tumors (Stage PTa, Grade 1 and 2): The impotence of recurrence pattern following initial resection. J.Urol. 135:920,1986.
- 20- Lamm DL, Staggill VD, Staggill BJ, Crispen RG: Complication of bacillus calmette guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. J.Urol. 135:272-4, 1986.