

Yüzeyel Mesane Tümörlerinde İntravezikal Mitomisin C'nin Etkinliğinin Marker Lezyon İle Değerlendirilmesi

EVALUATION OF THE ACTIVITY OF INTRAVESICAL MITOMYCIN C BY USING A MARKER LESION MODEL IN SUPERFICIAL BLADDER CANCER

İsmet YAVAŞÇAOĞLU*, Hakan VURUŞKAN**, Raci ŞAHİN**,
Bülent OKTAY***, Ümit ŞİMŞEK***

* Doç.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD,

** Uz.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD,

*** Prof.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, BURSA

Özet

Giriş: İlk tanı konduğunda mesane kanserlerinin % 60-80'i yüzeyledir. Yüzeyel mesane kanserleri, evre, grade, çok odaklılık ve büyüklüklerine bağlı olarak, %20-90 arasında nüks ederler. Yineleme ve progresyonu önlemek amacıyla çeşitli ajanlar mesane içerisine verilerek hastalığın doğal seyri değiştirilmeye çalışılmaktadır. Rekürrens gösteren yüzeyel mesane tümörlerinde intravezikal Mitomisin C uygulaması ile yineleme oranının % 50'ye düşürülmesi mümkün olmaktadır.

Olgular ve Yöntem: Mesane tümörü tanısı ile sistoskopi uyguladığımız ve yüzeyel mesane tümörü saptadığımız 42 olgu çalışıldı. Saptanan tümörler primer veya rekürren, tek veya iki odaklı, en büyük çapı 2 cm'i aşmayan papiller yüzeyel lezyonlardı. Lezyonlardan *cold-cup* biyopsi alındıktan sonra tek doz 40mg Mitomisin C intravezikal olarak 2 saat süreyle uygulandı. 10 gün sonra tüm olgulara TUR uygulandı. Mitomisin C'nin tümörü yok edici etkisi video görüntüleri ve patoloji sonuçları ile değerlendirildi. Sonuçlar, yanıt, yanıtız ve ilerleme olarak değerlendirildi.

Bulgular: Sistoskopik inceleme sırasında alınan *cold-cup* biyopsi materyallerinin hepsi patolojik olarak transizyonel hücreli karsinom olarak değerlendirildi. İntravezikal Mitomisin C uygulaması sonrasında 24 olguda (% 57) yanıt alındı, 16 olguda (%38) yanıt alınmazken, 2 olguda (%5) ilerleyen hastalık saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada intravezikal uygulanan Mitomisin C'nin yüzeyel mesane tümörlerinde tek başına oluşturduğu tümör yok edici etkisini araştırdık. İyi tanımlanmış tümörle lezyonu marker lezyon olarak kabul edip, Mitomisin C'nin etkisini bu lezyonda değerlendirdik. Mitomisin C'nin yüzeyel mesane tümörlerinde tümör yok edici etkisi vardır. Bu etkinin gösterilmesinde marker lezyon uygulaması yararlı ve güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: İntravezikal, Mitomisin C,
Marker lezyon, Mesane tümörü

Summary

Introduction: 60-80% of bladder cancers are superficial at first diagnosis. The recurrence rate of bladder cancer is 20-90% and correlated with stage, grade, multifocality and tumor size. Chemo and immunotherapeutic agents are used intravesically to prevent recurrence and progression. Instillation with Mitomycin C (MMC) after TUR is able to reduce the recurrence rate by 50%.

Patients and Methods: 42 patients with superficial bladder tumor those determined on diagnostic cystoscopy, with a lesion primer or recurrent, solitary or multifocal and smaller than 2 cm in largest diameter were included in the study. After performing a cold-cup biopsy from the well-defined lesion we applied 40 mg MMC diluted in 50 ml distilled water intravesically for 2 hours. 10 days after all patients were performed TUR. The ablative effect of MMC was estimated by video recordings and pathologically. Responses were rated as follows: response, no response and progression.

Results: All cold-cup biopsy specimens were reported as transitional cell carcinoma. After administration of intravesical MMC response was determined in 24 patients (%57). In 16 patients no changes appeared after chemoresection (%38). Progression was observed in 2 patients (%5).

Conclusion: In this study we investigated the ablative effect of MMC. We determined this effect with a well-defined marker lesion model. Administration of intravesical MMC has an antitumoral activity. The marker lesion is a safe and feasible model to evaluate this effect.

Key Words: Intravesical, Mitomycin C,
Marker lesion, Bladder tumor

Mesane kanserleri, 75 yaş üstü erkeklerde tüm kanserler içinde dördüncü sırada, kadınlarda ise sekizinci sırada yer alarak, üroloji günlük pratiğinde en sık görülen tümörlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. İlk tanı konduğunda mesane kanserlerinin % 75-80'i yüzeyledir (1). T_a tümörlerin %95'i genellikle düşük histolojik dereceli olarak karşımıza çıkarırken, T₁ tümörlerin %60-75'inin histolojik derecesi G2, %25-40'ının G3'tür (2,3). T_{is} ise genellikle tek başına görülür ve önceden papiller tümörü olanlarda görülme olasılığı daha sıktır (4). Son yıllarda T₁ tümörler muskularis mukoza tutulumu olup olmamasına göre T_{1a} ve T_{1b} olarak ayrılmaktadır. T_{1a} tümörlerin progresyon oranı %5.3'ken T_{1b} tümörlerde bu oran %53'e yükselmektedir (5). Yüzeysel mesane tümörlerinin büyük kısmının primer tedavisi transüretal rezeksiyondur. Fakat yüzeysel mesane kanserleri, evre, histolojik derece, çok odaklılık ve büyüklüklerine bağlı olarak 5 yıl içinde %50-90 arasında nüksederler (6). Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Genitoüriner (EORTC-GU) grubu tarafından tümör sayısı primer tümörün nüks zamanı ve nüks hızı ile ilgili en önemli prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (7). Nükslerin de %2-35'i progresyon şeklinde olup %15'inde kas invazyonu ile hastalık T₁'den daha ileri bir evreye geçmektedir (8). Bu nedenle TUR'dan sonra nüks ve progresyonu önlemek amacıyla çeşitli ajanlar mesane içerisine verilerek hastalığın doğal seyri değiştirilmeye çalışılmaktadır (9,10). Son 30 yıldır nüks hızını ve progresyonu azaltmaya yönelik intravezikal kemoterapiler uygulanmaktadır (11). Yineleme gösteren yüzeysel mesane tümörlerinde intravezikal Mitomisin C uygulaması ile nüks oranında % 15'lik azalma mümkün olmaktadır (12).

EORTC-GU grubu yüzeysel mesane tümörü için geliştirilen tedavilerin araştırılmasında marker lezyon kullanmanın son derece güvenli ve etik açıdan kabul edilebilir olduğunu göstermiştir (7,13-15). Marker lezyon kullanarak yapılan bir çok çalışmada çeşitli ajanların etkinlikleri karşılaştırılmıştır (16-18).

Bu çalışmada, yüzeysel mesane tümörlerinde Mitomisin C'nin intravezikal uygulamasının tümörü yok edici etkisini, transüretal rezeksiyon (TUR)

öncesi tanısal sistoskopiye saptanmış, mesane içerisindeki lokalizasyonu, boyutu, yapısı ve karakteri iyi tanımlanmış marker lezyon kullanarak araştırdık.

Olgular ve Yöntem

Mesane tümörü takibi nedeniyle, lokal anestezi altında 19 Fr. Storz sistoskop eşliğinde sistoskopi yaptığımız ve yüzeysel mesane tümörü saptadığımız 37 erkek (%88), 5 bayan (%12) toplam 42 olgu ile çalışıldı. Olguların ortalama yaşları 64±2.3(44-76) yıldı. Saptanan tümörler primer veya yineleyen, tek veya iki odaklı, en büyük çapı 2 cm'i aşmayan papiller yüzeysel lezyonlardı. Sistoskopi esnasında lezyonların makroskopik görünimleri video ile kaydedildi. Bu lezyonların bir parçası patolojik örnekleme amacıyla *cold-cup* biyopsi ile alındıktan sonra tek doz 40mg Mitomisin C 50 ml steril izotonik NaCl ile dilüe edilip, intravezikal olarak uygulandı ve 2 saat süreyle olguların miksiyon yapmamaları istendi. Sistoskopik patoloji sonuçları alınan tüm olgular 10 gün sonra rutin yatış işlemlerini takiben, spinal anestezi altında endoskopik olarak değerlendirildi. Bu esnada Mitomisin C uygulaması sonrası lezyonların makroskopik görüntüleri video ile kaydedildi. Görülebilen tümöral lezyonlara TUR uygulandı. Lezyon izlenmeyen olgularda da ilk lezyonun tanımlandığı bölgeye TUR-biyopsi uygulandı. Olgular işlem sonrası 18 Fr. foley kateter drenajına alındı ve kateter maksimum 3. günde çekildi. Mitomisin C'nin tümörü yok edici etkisi makroskopik olarak video görüntüleri ve mikroskopik olarak da patoloji sonuçları ile değerlendirildi. Sonuçlar incelenirken mesanede uygulama sonrası görünür veya mikroskopik tümör saptanmaması *yanıt* olarak kabul edildi. Marker lezyonun aynı kalması *yanıtsız*, marker lezyonun büyümesi veya sayısının artması ise *ilerleme* olarak yorumlandı.

Bulgular

Lokal anestezi altında yapılan sistoskopik inceleme sırasında saptanan marker lezyondan alınan *cold-cup* biyopsi materyallerinin hepsi patolojik olarak transizyonel hücreli karsinom olarak değer-

Tablo 1. Olguların tümör özelliklerine göre sayısal dağılımı

Olgu Sayısı	Histolojik Farklılaşma		Odak		Çap	
	Grade I	Grade II	tek	çok	<1cm	>1 cm
	34 (%80)	8 (%20)	36 (%85)	6 (%15)	33 (%78)	9(%22)

lendirildi. Olguların tümör özelliklerine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. İntravezikal Mitomisin C uygulaması sonrasında 24 olguda makroskopik olarak tümöral lezyonun kaybolduğu görüldü. Bu olguların ilk tanımlanan lezyon bölgesinden alınan biyopsi materyallerinde de tümöral doku saptanmadı. Yanıt oranı % 57 olarak bulundu. Yanıt özellikle tek odaklı ve tümör çapı 1 cm'i aşmayan lezyonu olan olgularda izlendi. 16 olguda uygulama sonrası tümöral lezyonun makroskopik görünümünde değişiklik izlenmedi ve yeni tümöral odak saptanmadı. Yanıtsız olarak kabul edilen bu olguların oranı % 38 olarak bulundu. 2 olguda (%5) lezyonların sayısında ve boyutunda artış izlendi. Tablo 2'de Mitomisin C uygulamasının yanıtları gösterilmiştir. Mitomisin C uygulaması sonrası 7 olguda hafif derecede sistizm bulguları saptandı. Bu bulgular herhangi bir tedavi uygulamadan sadece hidrasyon ile ortalama 2 günde kendiliğinden geriledi.

Tartışma

Yüzeysel mesane tümörlerinin tedavisinde transüretral rezeksiyon kabul gören bir tedavidir. Transüretral rezeksiyon sonrası mesaneye dağılan tümör hücrelerini yok etmek, tümör prekürsör hücreleri baskılamak, böylece tümör nüks ve progresyon oranını azaltmak için değişik adjuvan intravezikal ajanlar kullanılmaktadır (19). Morales ve ark. 1976'da ilk kez yüzeysel mesane tümörlerinde intradermal ve serum fizyolojik ile dilüe edilmiş şekilde intravezikal uygulanan BCG'nin etkisini araştırmışlardır (20). Literatür bilgilerini gözden geçirdiğimizde bu ajanlar içinde tümör nüksünü engellemede en etkin ajanın BCG olduğunu görmekteyiz (15,21). BCG kadar etkili ve daha iyi tolere edilebilen intravezikal ajanların arayışı sürmektedir. Ancak, BCG'nin TUR sonrası

Tablo 2. İntravezikal uygulama sonrası yanıt oranları

Olgu sayısı	Yanıt	Yanıtsız	İlerleme
		42 (%57)	16 (%38)

erken dönemde uygulanamaması ve direkt antitümör etkinliğinin olmaması işlem sırasında mesane lümenine yayılan serbest haldeki tümör hücrelerinin mesane mukozasına aşılmasını için fırsat yaratmaktadır. Mitomisin C hem tümör yinelemesini azaltmada hem de TUR sonrası erken dönemde uygulanabilirliği ile serbest tümör hücrelerinin mesane mukozasına aşılmasını engellemede de etkin olması nedeniyle bu amaçla uygulanabilecek kemoterapötiklerin başında gelmektedir (12). Mitomisin C'nin tümör yinelemesini azaltmada etkili olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır(7,12-16,18). Mitomisin C, DNA sentezi inhibisyonu yoluyla etki gösteren bir antibiyotik, aynı zamanda antitümöral ajandır (19). Ayrıca BCG'deki enfeksiyon riskinin olmaması ve büyük molekül ağırlığı nedeniyle yan etkilerinin az ve daha kısa süreli olması Mitomisin C'yi avantajlı kılmaktadır. Huland ve ark. yüzeysel mesane tümörlü olgularda yapmış oldukları çalışmada Mitomisin C ile tam yanıt oranını yaklaşık %50 olarak saptamışlardır (12). Literatürde, Mitomisin C ile birlikte bir çok ajanın bu etkinlikleri ve düşük toksisiteyi nedeniyle kullanımlarına yönelik çalışmalar mevcuttur (12,16). Bu çalışmaların çoğunluğu anestezi altında TUR uygulanan olgularda saptanan lezyonların bir kısmının, iyi tanımlanarak rezeke edilmemesi ve marker lezyon olarak bırakılıp ajanların etkinliklerinin bu lezyon üzerinden değerlendirilmesi şeklinde yapılmıştır (17). Marker lezyon

çalışması ile yeni ajanların veya kullanılan ajanların yeni dozlarının etkinliğini kısa sürede ve az sayıda olguda değerlendirmek mümkün olmaktadır (6). TUR sırasında marker lezyon amacıyla bırakılan tümörde T_a , T_1 ve histolojik derecesi G1-2 olmak kaydıyla 10 haftada kas invazyonu gelişme riski %1'den azdır (16,17).

Tek tümörü olan, evre $T_a T_1$ histolojik derecesi G1-2, düşük risk grubundaki olgularda TUR ve erken intravezikal kemoterapi uygulaması etkili iken (23-24), multipl tümörü olan, evre, $T_a T_1$, histolojik derecesi G1-2, orta risk grubundaki olgularda BCG uygulamasının daha efektif olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, son dönemde yapılan randomize çalışmalar Mitomisin C'nin de BCG kadar etkili olduğunu göstermektedir (25,26). Evre ve histolojik derecesi $T_a T_1$ G1-2, $T_a T_1$ G3, T_{is} olan yüksek risk grubunda yer alan olgularda ise BCG uygulamasının halen en iyi seçenek olduğu bildirilmektedir (27).

Bazı denemelerde, Mitomisin C ve benzeri kemoterapötik ajanlar ile intravezikal uygulama yapılmasının tümör yinelemesini TUR'dan daha fazla azalttığı gösterilmiştir(21,28,29). Ancak son dönemlerde TUR sonrasında erken dönemde uygulanan tek doz Mitomisin C'nin yüzeysel, düşük riskli olgularda etkili olduğu bildirilmiştir (30).

EORTC çalışma grubu intravezikal kemoterapötik uygulamalarında marker lezyonu bir çok çalışmada kullanmıştır. Bu grup, 2000 olguyu kapsayan marker lezyon ile yaptığı faz III çalışmasında intravezikal kemoprofilaksinin tümör nüksünü azalttığını göstermiştir . Ancak hastalık progresyonu üzerine etkili olmadığı da saptanmıştır (31-32).

Van der Meijden ve ark. (EORTC-GU) çalışmasında Mitomisin C ile kombine edilerek uygulanan BCG'nin etkinliğini marker lezyon kullanarak değerlendirmiştir (7). Ayrıca, Mack ve ark. 44 olguda, çeyrek doz BCG ile yapmış oldukları marker lezyon çalışmasında da yanıt oranı %61 yanıt-sız %27 progresyon ise %2 olup, 4 olgu değerlendirmeye alınmamıştır. Bu bulgular literatürdeki Mitomisin C'nin marker lezyon üzerindeki etkinliği ile benzerdir (33).

Brausi ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada Mitomisin C'nin etkinliğini değerlendirmek için marker lezyon uygulamasından yararlanmışlardır. Bu çalışmada tam yanıt %41.6 olarak bulunmuştur(34). Newling ve ark. yapmış olduğu çalışmada mesanede marker lezyon üzerinde valrubisinin etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada tam yanıt oranı %46'dır (35). Oosterlinck ve ark. marker lezyon ile Mitomisin C, epirubisin ve çeyrek doz BCG uygulamasının etkinliklerini karşılaştırmışlardır (36). Bu çalışmada Mitomisin ile tam yanıt oranı ise %51 olarak bulunmuştur. Heney ve ark. marker lezyon kullanarak yaptıkları çalışmada thiotepa ve Mitomisin C'nin etkisini karşılaştırmışlardır. Mitomisin C ile %39 tam yanıt elde etmişlerdir (18). Yapılan bir başka çalışmada ise intravezikal interferon- α ile Mitomisin C karşılaştırılmış ve Mitomisin C (tam yanıt %72) ile alınan yanıtların interferon- α 'ya göre çok daha iyi olduğu saptanmıştır (37).

EORTC çalışma grubunun marker lezyon kullanılarak değişik intravezikal kemoterapötik ajanları karşılaştırdığı çalışmasında, Mitomisin C ile %57 tam yanıt, %39 kısmi yanıt ve %4 progresyon bildirmiştir (16).

Bizim çalışmamızda, 42 olguda marker lezyon üzerinde tek doz Mitomisin C'nin etkinliği değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda 42 olgunun 24'ünde yanıt (%57) alınırken, 16'sında yanıt alınmadı (%38). 2'sinde ise ilerleme (%5) saptandı. Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Marker lezyon çalışmalarının hem güvenli hem de etik ölçülere uygun olması gereklidir. Çalışmaya aldığımız olgularda mesanedeki tümörler lokal anestezi altında yapılan sistoskopilerde saptanmıştır. Gerekli tedavinin anestezi gerektirmesi nedeniyle aynı seansta yapılması mümkün değildir. Olguların tedavisinde çalışmaya alınması nedeniyle gecikme veya ikinci bir seans gerekliliği söz konusu olmamıştır.

Cold-cup biyopsilere göre G2 olarak değerlendirilen 8 olgu varken, TUR sonrası 12 olgu G2 olarak değerlendirilmiştir. Bu olgulardan 5 tanesi daha önce G1 olarak değerlendirilen olgulardır.

Cold-cup biyopsilere göre değerlendirmenin gerçek grade'i temsil etmeyebileceği dikkat çekici bir kısıtlılıktır.

Mitomisin C, yüzeysel transizyonel hücreli mesane tümörlerinin intravezikal tedavisinde etkilidir. Tümörü yok edici etkisi vardır. Antitümör etkinliği nedeniyle TUR sonrası erken uygulamalar ile serbest tümör hücrelerinin mesane mukozasına aşılmasını önlemede yararlanılabilmektedir. Bu etkisi ile tümör yinelemesini azaltabilmektedir. TUR sonrası haftalık intravezikal aşılama tedavisi şeklinde de uygulanabilmektedir. Mitomisin C'nin bu antitümör etkinliğinin gösterilmesinde tanısal amaçlı sistoskopide saptanmış, iyi tanımlanmış marker lezyon uygulaması yararlı, güvenilir ve etik açıdan kabul edilebilir bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

- Kurth KH. Intravesical chemotherapy for superficial bladder tumours category Ta/T1: Who should be treated and how? *Semin Urol Oncol* 1996; 14(suppl 1):30-5.
- Torti FL, Lum BL, Aston D et al. The primacy of grade in the development of invasive disease. *J Clin Oncol* 1987; 5:125-8.
- Jordan AM, Weingarten J, Murphy WM. Transitional cell neoplasms of the bladder. Can biologic potential be predicted from histological grading? *Cancer* 1987; 60:2761.
- Prout Gr, Griffin PP, Dally JJ, et al. Carcinoma in situ of the bladder with or without associated vesical neoplasms. *Cancer* 1983; 52:524-8.
- Hausi Y, Osada Y, Kitada S. Natural history, tumor markers and early detection strategies. *Semin Urol Oncol* 1997; 13:299.
- Kurth KH. Superficial bladder cancer. In: Panago F, Fair WR, eds. *Isis Medical Media*. Washington, 1997 Chapt 4.
- Van der Meijden APM, Hall RR, Kurth KH, Bouffieux CH, Sylvester R and Members of the EORTC Genitourinary Group. Phase II trials in Ta, T1 bladder cancer. The marker tumour concept. *Br J Urol* 1996; 77:634-7.
- Mack D, Holtl W, Bassi P and members of the EORTC-GU group: The ablative effect of quarter dose bacillus calmette-guerin on a papillary marker lesion of the bladder. *J Urol* 2001; 165:401-3.
- Catalona WJ: Urothelial Tumors of the Urinary Tract. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED, Stamey TA, eds: *Campbell's Urology*, Philadelphia: Saunders Company, 1992: 1094-158.
- Carroll PR. Urothelial Carcinoma Cancers of the Bladder Ureter & Renal Pelvis, in Tanago EA, McAninch JW (eds): *Smith's General Urology*. Connecticut: Appleton & Lange, 1995: 353-71.
- Kurth KH, Denis L, Ten Kate FJW, and Sylvester R. Prognostic factors in superficial bladder cancer. *Probl Urol* 1992; 6:471-83.
- Huland H, Otto U, Droese M, and Kloppel G. Long term mitomycin instillation after transurethral resection of superficial bladder carcinoma: Influence on recurrences, progression and survival. *J Urol* 1994; 132:27-9.
- Van der Meijden AP, Hall RR, Macaluso MP, Pawinsky A, Sylvester R, Van Glabbeke M. Marker tumour responses to the sequential combination of intravesical therapy with mitomycin-c and BCG-RIVM in multiple superficial bladder tumours. Report from the EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol* 1996; 29 (2):199-203.
- Bono AV, Hall RR, Denis L, et al. Chemoresection in Ta-T1 bladder cancer. *Eur Urol* 1996; 29:385.
- Hall, R.R.: Transurethral resection for superficial bladder cancer. *Probl Urol* 1992; 6:460.
- Bono AV, Hall RR, Denis L, Lovisolo JA, Sylvester R. Chemoresection in Ta-T1 bladder cancer. Members of the EORTC Genito-Urinary Group. *Eur Urol* 1996; 29 (4) :385-90.
- Denis L, Bouffieux C, Kurth KH, Debyrune F, Sylvester R, De Pauw M. Current status of intravesical chemotherapy trials in the EORTC Urological Group. An overview. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 20 suppl 2:67-61.
- Heney NM, Koontz WW, Barton B, Soloway M, Trump DL, Hazra T, Weinstein RS. Intravesical thiotepa versus mitomycin C in patients with Ta, T1 and T1s transitional cell carcinoma of the bladder: A phase III prospective randomise study. *J Urol* 1988; 140:(6)1390-3.
- Krege S, Giani G, Meyer R, Otto T, Rübber H and participating clinics. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: Transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin c versus transurethral resection plus BCG. *J Urol* 1996; 156:962-6.
- Morales A, Eidinger D, Bruce Aw: Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116:180-3.
- Kurth KH, Bouffieux C, Sylvester R, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Brausi M. Treatment of superficial bladder tumors: achievements and needs. The EORTC Genitourinary Group. *European Urology* 2000; 37 Suppl 3:1-9.
- Hamdy FC, Hastie KJ, Kerry R and Williams JL. Mitomycin-C in superficial bladder cancer. Is long-term maintenance therapy worthwhile after initial treatment? *Br J Urol* 1993; 71:183-6.
- Van der Meijden APM. Intravesical treatment: state of art. Treatment options in bladder cancer: the state of the art. *European School of Oncology*. 1999: 6-9.
- Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R, et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomize trial comparing transurethral resection followed by single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149:749-52.
- DeBruyne FM, van der Meijden APM, Geboers AD, Franssen MP, van Leeuwen MJ, Steerenberg PA, et al. BCG (RIVM) versus mitomycin intravesical therapy in superficial bladder cancer. First results of randomized prospective trial. *Urology* 1998; 31(suppl 3):20-5.

26. Witjes JA, v. d. Meijden APM, Sylvester LC, et al. Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical BCG (RIVM) and mitomycin C in superficial bladder cancer. EORTC GU group and the Dutch South East Cooperative Urological Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. *Urology* 1998; 52:403-10.
27. Lamm DL, v.d. Meijden APM, Akaza H, Brendler C, et al. Intravesical chemotherapy and immunotherapy: how do we assess their effectiveness and what are the their limitations and uses? *Int J Urol* 1995; suppl 2:23-35.
28. Erözenci A, Atatus S, Pekyalçın A, ve ark. Yüzeysel mesane tümörlerinin profilaksisinde intravezikal BCG, doksorubisin ve interferon alfa 2b uygulamasının karşılaştırılması-ara rapor. *T Ürol Der* 1992; 18:61-6.
29. Lamm DL, Torti FM. Bladder cancer, 1996. *CA Cancer J Clin.* 1996; 46(2) :93-112.
30. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term follow-up. *J Urol* 1999; 161(4):1120-3.
31. Denis L, Bouffloux C, Kurth KH, Debruyne F, Sylvester R, De Pauw M. Current status of intravesical chemotherapy trials in the EORTC Urological Group. An overview. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 20 Suppl :S67-71.
32. Malmstrom P. Improved patient outcomes with BCG immunotherapy vs. chemotherapy - Swedish and world-wide experience. *Eur Urol* 2000; 37 Suppl 1:16-20.
33. 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-Guerin on a papillary marker lesion of the bladder. *J Urol* 2001; 165(2):401-3,.
34. Brausi M, Campo B, Pizzacaro P. Intravesical electromotive administration of drugs for treatment of superficial bladder cancer: a comparative phase II study. *Urology* 1998; 53(3):506-9.
35. Newling WWD, Hetherington J, Sundaram SK. The use of valrubicin for the chemoresection of superficial bladder cancer-a marker lesion study. *Eur Urol* 2001; 39:643-7.
36. Oosterlinck W, Bono AV, Mack D, Hall R: Frequency of positive biopsies after visual disappearance of superficial bladder cancer marker lesion. *Eur Urol* 2001; 40:515-7.
37. Malmstrom P. A randomized comparative dose-ranging study of interferon-a and mitomycin-C as an internal control in primary or recurrent superficial transitional cell carcinoma of bladder. *BJU International* 2002; 89:681-6.

Yazışma Adresi: Dr.Hakan VURUŞKAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji AD,
16170 Görükle, BURSA
vuruskan@uludag.edu.tr