

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

15351

**YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNİN PROFİLAKSİSİNDE
İNTRAVEZİKAL BACİLLUS CALMETTE-GUERİN, 4 EPI'
DOXORUBİCİN VE İNTERFERON ALFA 2 B UYGULAMASININ
SONUÇLARI**

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Süleyman ATAUS



İstanbul - 1991

İÇİNDEKİLER

- GİRİŞ	1
- GENEL BİLGİLER	2
Yüzeyel Mesane Tümörlerinin		
Biyolojik Davranışı	2
Karsinogenez	5
Epidemiyoloji	6
Patogenez ve Patoloji	9
Klinik	11
Markerler	14
Prognostik Faktörler	18
Tedavi Seçenekleri	20
İntravezikal Tedavi	23
- GEREÇ VE YÖNTEM	30
- BULGULAR	33
- TARTIŞMA	35
- SONUÇLAR	43
- LİTERATÜR	44

GİRİŞ

Genitoüriner sistemde 2. sıklıkla görülen mesane tümörleri, tüm malign hastalıkların da %2'sini oluştururlar (1,2) . Mesane kanserleri her yıl saptanan yeni kanser vakalarının %4-5'ini kapsarlar. Tanı sırasında %85'i lokalize hastalık olarak tanımlanırken, %9'u bölgesel metastazlı, %6'sı da uzak metastazlıdır (3,4) .

Yüzeysel mesane tümörleri (Evre Ta ve T1) mesane kanserlerinin %70-75'ini oluştururlar. Bunlar sadece mukozada (Ta) veya submukozada (T1) olan papiller tümörler veya karsinoma in situ' (CIS) dur (5).

Bugüne kadar yapılan çok sayıda klinik çalışma sonuçları, yüzeysel mesane tümörlerinin, vakaların %40-85 inde ilk tedaviyi takiben ve büyük bir çoğunlukla da 6-12 ay içinde nüksedeceğini (5,6) ve bunların da %7-20 sinin invaziv karakter kazanacağını göstermiştir (7,8) .

En sık nüks karsinoma in situ grubunda ve %82 oranında (9) en az ise soliter papiller tümörlerde ve yaklaşık %30 oranında görülmektedir (10) .

Yüzeysel mesane tümörlerinde nüks ve progresif karakter kazanma oranının yukarıda belirtildiği gibi yüksek olması, TUR'a ilave olarak yapılan intravezikal tedavi seçeneğini doğurmuştur. Biz de bu çalışmamızda TUR sonrası mesaneye verilen BCG, Interferon-alfa 2b ve 4'Epi-Doxorubicin'in nüks ve progresyon üzerindeki etkisini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNİN BİYOLOJİK DAVRANIŞI

Mesane tümörünün en sık rastlanan tipi değişici epitel hücreli karsinomdur. UICC klasifikasyonuna göre yüzeysel mesane tümörleri:

Ta- noninvaziv (mukoza ile sınırlı) karsinom,

T1- lamina propria invazyonu'dur.

Ta ve T1 evrelerindeki mesane tümörlerinin rekürrens ve invazyon oranları, intravezikal tedaviye yanıtları birbirinden tamamiyle farklıdır.

Yüzeysel mesane tümörlerinin çoğu ilk tanıda papillerdir ve bu oran %65 ile 90 arasındadır (11) . Primer tümörlerin %75'inden fazlası üreter orifisleri çevresinden kaynaklanmaktadır (12) . Buna karşın Melicow'un 910 hastayı kapsayan araştırmasında vakaların %80'inde papiller tümör vardır ve yine %80'inde primer tümör posterior ve lateral duvarda, geriye kalanlar ise trigon, mesane boynu ve kubbede lokalizedir (13) .

Mesanenin aynı ve farklı yerlerinde yeni tümör oluşumlarına sık rastlanırken pek invazyon eğilimi göstermemektedirler. Yüzeysel mesane tümörlerinin asıl karakteristik özellikleri rekürrens eğilimleridir.

Primer tümörün sıklıkla görüldüğü yer trigon, orifisler çevresi iken rekürrensler sadece %20 oranında bu bölümde görülür. rekürrenslerin %85'i posterosuperior duvar ile kubbede görülmektedir (13,14) .

Tümörün biyolojik davranışını etkileyen en önemli faktörlerden biri Grade derecesidir.

Grade I iyi diferansiye

Grade II orta derecede diferansiye

Grade III kötü diferansiye

Grade I tümörlerin %10'undan azı, Grade II tümörlerin yaklaşık %50'si ilk tanıda invazivdir . Grade III yüzeysel mesane tümörü nadirdir ve çoğu invazivdir.

Pryor, iyi diferansiye yüzeyel mesane tümörlerinde 3 yıllık yaşam süresini %81 daha az diferansiye tümörlerde %62 olarak saptamıştır (15) .

Gilbert ve arkadaşları (16) ise yüzeyel mesane tümörlerinde 5 yıllık yaşam süresini, Grade I'de %94, Grade II'de %40 olarak belirlemişlerdir. Bu bulgular diğer birçok çalışma ile desteklenmektedir (17,18) . Bu çalışmalardan biri Ta ve T1 evrelerindeki ortalama 106 ay izlenen 172 hastayı kapsamaktadır. Bu araştırmanın sonuçlarına göre 10 yıllık yaşam süresi oranları:

Ta GI	%95
Ta GII	%89
Ta GIII	%84
T1 GII	%78
T1 GIII	%52 olarak saptanmıştır.

Tümörün biyolojik davranışını etkileyen faktörlerden biri de mesane urotheliumundaki histopatolojik değişikliklerdir. Urothelium normal görünümde olsa bile multipl random biopsiler ile hiperplaziden displaziye kadar değişen birçok histopatolojiyi saptamak mümkündür (19,20,21) .

Yüzeyel mesane tümörlü bir grup hastadan alınan random biopsilerde sonuçlar aşağıdaki gibi çıkmıştır (22,23,24) .

-Normal görünümlü doku	. %13.5 displazi
	. %4.5 karsinoma
-Düzleşmiş kırmızı görünümlü alanlar	. %19 displazi
	. %14 karsinom
-Granüler alanlar	. %24.5 displazi
	. %42 karsinom

Bu araştırmalarda displazinin önemi iyice vurgulanırken histolojik olarak da tanımlanmıştır (25,26).

- Multifokal, hücrel vakuolizasyonunun kaybolduğu lezyonlar
- Hücrel sıralanmada, katlarda artış
- Geniş bazal ve intermedier hücreler
- Geniş anormal sferik nukleus

- Daha granüler kromatin
- Küçük ve köşeli nukleoli
- Mitozis

T1 evresindeki yüksek grade'li yüzeyel mesane tümörlerinin rekürrens insidansının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ta ve T1 evrelerindeki tümörlerin rekürrens oranının farklılığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bunun yanısıra tümörün multipl ve boyutlarının geniş olması, ayrıca anormal mukozal biopsiler de rekürrensi etkileyen diğer etkenlerdir (18,27,28,29) .

Her ne kadar yüzeyel mesane tümörlerinde progresyon ve ölüm insidansı azsa da, küçük grade'li tümörler de düşük aktiviteli ve yüksek aktiviteli olarak sınıflandırılabilir. Düşük aktiviteli grupta rekürrenslere uzun intervallerde olur ve pek sık değildirler. Buna karşın yüksek aktiviteli grupta ise sık ve multipl'dir (27) . Hastalar için tedavi seçimi ve planlanmasında bu özellikler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Uzun süreli tümör hikayesi olan, hepsi iyi diferansiye, Ta evresindeki 414 hastayı içeren bir çalışmada sadece 36 hastada ilk rezeksiyonu takiben 6 ay ile 5 yıl arasında nüks görülmemiştir (29). Rekürrens indeksi takip süresine bağlı olmaksızın %46 olarak bulunmuştur. Başlangıç rezeksiyonundan 3 ay sonra yapılan ilk kontrol sistoskopilerinde 277 hastada (%67) rekürrens görülmemiştir. Bu gruptaki hastalarda tümör düşük aktivite göstermiştir. Ta evresindeki yüzeyel mesane tümörlerinde ilk 3 aylık sistoskopi bulgusu (tümör var veya yok) hastalığın gelecekteki progresyonu hakkında önemli ipuçları vermektedir. Bu süre içinde rekürrens olmayan hastalarda %80 rekürrens görülmektedir.

Yaşın prognoz ile ilişkisini araştıran değişik çalışmalar arasında bir uyum yoktur. bazı araştırmacılar gençlerde daha iyi prognoz saptarken (30,31,32) bir başka grup ise 40 yaş altı ile yaşlılar arasında prognoz açısından anlamlı bir fark bulamamıştır (33,34) .

MESANE TÜMÖRLERİNİN KARSİNOGENEZİ

Karsinogenezis fenomenini açıklamak üzere günümüze kadar bir çok görüş ileri sürülmüştür. Bu teorileri genel olarak dört grupta toplamak mümkündür.

- 1- SOMATİK MUTASYON
- 2- ABERAN DİFERANSİYASYON
- 3- VİRÜS AKTİVASYONU
- 4- HÜCRE SELEKSİYONU

Somatik mutasyon, hücre büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen bir veya birkaç gendeki anormalliklerin, neoplastik büyümeyi başlatmasıyla ilgilidir. Gendeki bu değişiklikler hücre yaşamının herhangi bir döneminde oluşabilir. Örneğin ionize edici radyasyon ve alkilleyici kimyasal ajanlar hücrenin genetik yapısını değiştirerek, onların mutajenik etkilerinin ortaya çıkmasına neden olurlar. Ayrıca bu yönde yapılan çalışmalar kromozomal anomalinin derecesi ile malign dejenerasyon ve tümör agresivitesi arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak karsinojenite ile mutajenite arasında korelasyon olduğunu söylemek mümkündür. İonizan radyasyon, nitrogen mustard, polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi bilinen birçok karsinojenik ajan, hem karsinojenik hem de mutajeniktir (3,35) .

Malign transformasyonunun başlangıcında DNA ve hücresel makromoleküllerin biokimyasal değişimi gerekmektedir. Bu değişim sonunda genellikle kabul edilen görüşe göre birden çok karsinojenin (kimyasal, fiziksel,viral) süreç içinde hücreyi etkilemesi ile latent malign hücre oluşmaktadır. Değişik karsinojenler birbirlerinin etkisini arttırabilir, azaltabilir veya sinerjik etki gösterebilirler (2,36) .

Çoğalması için bazı spesifik ajanlara gerek olan latent hücre uzun süre sessiz kalabilir. Ancak latent hücrenin bu ajanlara maruz kalması ile malign hücreler çoğalmaya başlar. Bu sırada üroepitelyal travma, taş oluşumu, üriner enfeksiyon gibi faktörlerin varlığı da tümör gelişimini hızlandırır (2,36,37) .

MESANE TÜMÖRÜNDE EPİDEMİYOLOJİK FAKTÖRLER

SİGARA

En önemli tek faktör gibi görünmektedir. Mesane kanseri olan erkeklerin %50'sinde, kadınların %33'ünde bu alışkanlık mevcuttur. Bu konudaki ilk çalışmalar 1956 yıllarında yapılmış ve bunu izleyen birçok çalışmada sigara içimi ile mesane kanseri arasındaki ilişki gösterilmiştir (38,40) .

Sigara içiminin mesane kanseri oluşumunu nasıl etkilediği tam olarak bilinmemekle birlikte beta naftilamin gibi karsinojen olduğu bilinen aromatik aminler sigara içenlerin idrarlarında içmeyenlere göre yüksek konsantrasyonda saptanmıştır (1,41) .

MESLEKİ RİSK (ENDÜSTRİYEL KARSİNOJENLER)

İlk kez 1895'de Rehn'in Almanya'da kimyasal boya sanayiinde çalışan üç mesane kanseri vakasını bildirmesinden sonra arylamin kullanılan işyerlerinde çalışanların normal popülasyona göre 20 kat daha fazla risk altında oldukları saptanmıştır. Bugün için mesane karsinojeni olduğu bilinen beta naftilamin ve benzidin, deri ve deri ürünleri sanayiinde kullanılmaktadır. Bunlardan başka tekstil boyları, saç boyları, metal iş kolları da yüksek risk grubunu oluşturmaktadır (3,42) .

YAPAY TATLANDIRICILAR

Hayvan deneylerinde sakkarin ile mesane kanseri oluşturulmuş ancak bu karsinojenik etki insanlarda kesinlikle gösterilememiştir. Aynı şekilde yapay tatlandırıcıları kullanan diabetiklerde de mesane kanseri insidansında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (43, 44) .

Bir mutajen olduğu ve bazı sistemlerde transformasyon oranını arttırdığı bilinen kafein nedeniyle, kahve içimi ve mesane kanseri arasındaki ilişki de araştırılmış ancak anlamlı sonuçlar bulunamamıştır (45) .

KRONİK ENFEKSİYON-İRRİTASYON-ŞİSTOZOMİAZİS

Şistozomiazis vakalarının %5 inde mesane kanseri bulunmaktadır. Bu paraziter hastalığın yaygın olarak görüldüğü bölgelerde, değişici epitel hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom oranı, skuamöz hücreli karsinom lehine

artmıştır. Parazitin submukozaya yerleşen larvalarının yaptığı kronik irritasyon ve epitelyal proliferasyonun, metaplazi ile sonuçlanacağı ileri sürülmektedir (3) .

Bakteriyel enfeksiyonlarda bakterilerin içerdiği nitrat redüktaz enzimi nitratları karsinojen olan nitrozaminlere dönüştürmektedir. Ayrıca E.coli, Pseudomonas gibi bazı bakteriler yüksek oranda beta glukronidaz enzimi içerirler ki, bu enzim de konjuge inaktif karsinojenleri aktif karsinojenlere dönüştürmektedir (46) .

Mesane veya pelvis renalisde uzun süre kalan bir taş, uzun süreli kateter uygulamaları ve kronik üriner sistem enfeksiyonları mukozayı irrite ederek önce skuamöz metaplaziye, sonra skuamöz hücreli kansere yol açmaktadırlar (1,2) .

FENASETİN VE ANALJEZİK KULLANIMI

1887 den beri sıklıkla kullanılan bir antipiretik ve analjezik olan fenasetini, 10 yıllık bir süreç içinde 5-15 kg alan 5 hastada pelvis renalis tümörü saptanmasıyla ortaya çıkmıştır. Bunu uzun süre ve yüksek doz fenasetin kullanan diğer hastalar izlemiştir (47) .

Bir anilin türevi olan fenasetinin yapısında benzen halkası vardır. Karsinojenitesi de onun metaboliti olan ve eksojen kanserojen olarak kabul edilen orto-hidroksiamine bağlı olabilir.

SİKLOFOSFAMİD

Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit nedeniyle siklofosfamid tedavisi olan hastalarda, mesane tümörü insidansı %3 oranında ve kullanmayanlara göre 9 kat daha fazla bulunmuştur (48) .

Siklofosfamid uzun süre ve yüksek doz kullanıldığında hemorajik sistit ve mesane nekrozuna yol açmaktadır. Mesane mukozası hücrelerinde DNA'ya etki ederek bu hücrelerde nekroze, hiperplazi ve nukleuslarda hiperkromaziya sebep olmaktadır.

ONKOJENİK VİRÜSLER

Değişici epitel hücreli mesane kanserlerinden virüslerin izole edilip bunların hücre kültürlerinde sitopatik etkisinin gösterilmesiyle bu konudaki araştırmalar yoğunlaştırılmıştır. Bu doku kültürlerinde sık bulunan onkojenik oncornavirüslerin anormal protein yapımı ile birlikte olmaları neoplastik transformasyondan sorumlu olabileceklerini düşündürmektedir (3,49) .

PELVİK RADYASYON

Bazı hastalıklar nedeniyle kemik pelvis bölgesinin radyoterapisi sonucu mesane kanseri ortaya çıkabilmektedir. Örneğin kadınlarda fonksiyonel uterus kanaması veya serviks uteri kanseri nedeniyle pelvik radyasyon yapılması mesane kanseri insidansını 2 ile 4 kat arttırmaktadır (3, 50).

TRİPTOFAN METABOLİTLERİ

Kynurenine, kynureik asit, 3 hydroxkynurenine gibi karsinojen olduğu bilinen metabolitlere, mesane tümörlü hastaların idrarlarında % 50 oranında rastlanmıştır. Mesane tümörü ile bu karsinojenlerin birlikteliğinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır (1, 3).

GALAKTOZİL TRANSFERAZ

Urethelial hücrelerin yüzeyinde bulunan bir enzim olan galaktozil transferaz, hücrelerin farklılaşması, tanınması ve adhezyonu ile ilgilidir. Mesane tümör hücrelerinde bu enzim aktivitesi yüksek bulunmuştur (51).

PATOGENEZ VE PATOLOJİ

Mesane tümörlerinin % 98'i epitelial kaynaklı, bunların da % 98'i değişici epitel hücreli karsinom % 7'si skuamöz hücreli karsinom, % 1-2 si de adenokarsinomdur.

Nonepitelial olanlar ise sarkomlar, feokromasitomalar, malign lenfomalar, mikst mezodermal tümörler ve primer karsinoid tümörlerdir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), mesane tümörlerini

1. Değişici epitel hücreli karsinom
2. Skuamöz hücreli karsinom
3. Adenokarsinom
4. İndiferansiye şeklinde sınıflandırmıştır.

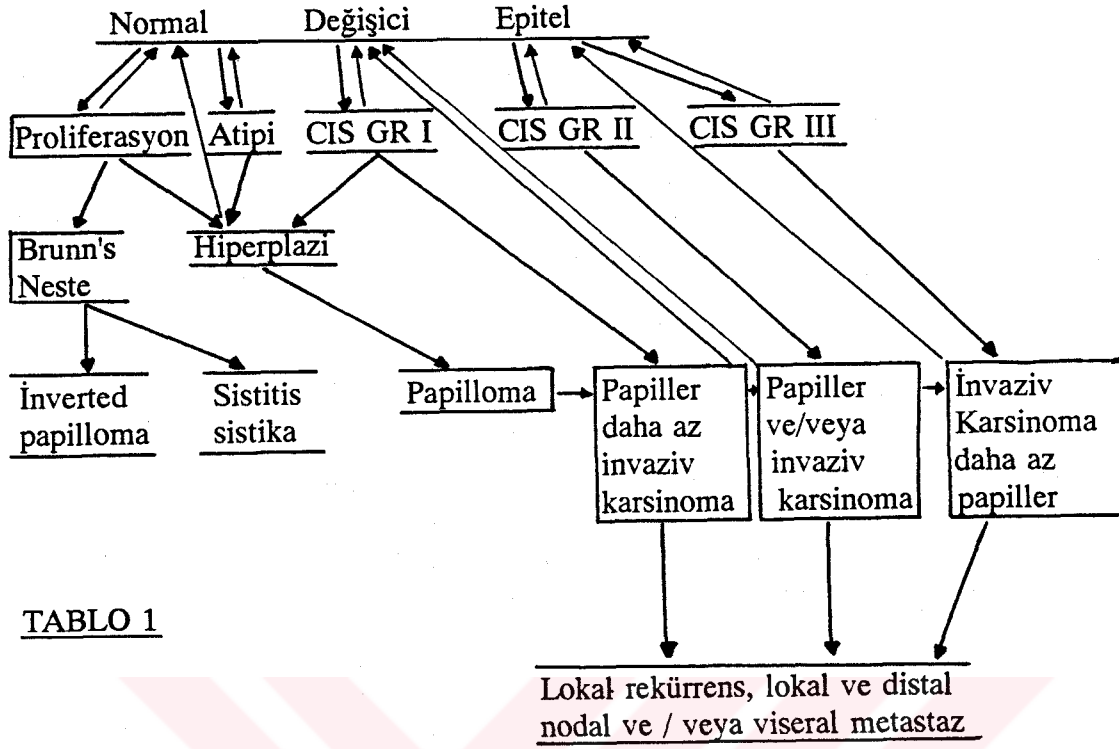
Mesanedeki tümöral gelişmelerin % 80'i papillerdir ve maligndir.

Papilloma saptanan hastaların % 16'sında 5 yıl içinde mesane kanseri gelişeceğinden WHO, papillomalara papiller kanser gibi davranılması gereğine işaret etmiştir.

YAYILMA: Mesane tümörleri lokal, lenfatik ve hematojen olarak yayılabilir. Lenfatik metastazları primer lenfatik drenaja uygun olarak iliak, hipogastrik ve presakral lenf nodlarıdır. Metastazların sık görüldüğü yerler pelvik lenf nodları, akciğer, kemikler ve karaciğerdir.

Mesane tümörlerinin gelişiminde normal hücre ile kanser gelişimi ve aralarındaki etkileşim Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 2 ise mesane tümörlerinde AJCC, UICC ve Marshall-Jewett evrelemelerini karşılaştırmalı olarak göstermektedir.



TABLO 1

MESANE TÜMÖRÜ EVRELENMESİ

American Joint Com. Marshall
UICC-1974 Jewett

	Klinik	Patolojik	
Tümör yok	TO	P	O
Karsinoma in situ	TIS	PIS	
Mukoza ile sınırlı papiller tümör	Ta	Pa	A
L.propriayı invaze eden papiller tm	T1	P1	
Yüzeysel adale invazyonu	T2	P2	B1
Derin adale invazyonu	T3a	P3	B2
Perivezikal yağ invazyonu	T3b	P3	C
Komşu organ yayılımı	T4	P4	
Pelvik nodların tutulumu		N1-3	D1
Jukstaregional nodların tutulumu		N4	
Uzak metastaz		M1	D2

TABLO 2

KLİNİK BULGULAR

SEMPATOMATOLOJİ:

En çok görülen semptom olan hematüri vakaların % 75–80'inde ağrısızdır. Mikroskobik hematüri ise hemen her zaman vardır. Tümörün genişliği, sayısı ve evresi hematüri derecesi ile ilgili değildir. Bazen de profüz kanamalar pıhtı retansiyonuna yol açabilir.

Tümörün lokalizasyonuna, ülsere olup olmamasına veya enfeksiyon eşliğine bağlı olarak pollaküri, noktüri, dizüri, strongüri ve urgency gibi vezikal irritabilite semptomları da görülebilir.

BULGULAR:

Genellikle fizik muayene bulguları normaldir. Ancak hidroureteronefroz meydana gelmişse o tarafta kostovertebral açığı hassasiyeti ve kitle; metastazlarının varlığında ise bunlara ait kitleler palpe edilebilir.

LABORATUVAR:

İdrar analizinde eritrositler, lökositler ve bakteriler saptanabilir. Enfeksiyon, metastaz, üremiye bağlı olarak anemi olabilir. Bilateral obstrüksiyon varlığında ise böbrek fonksiyon testleri bozulabilir.

RADYOLOJİK YÖNTEMLER:

Ürografi:

Mesane tümörlü hastanın başlangıç değerlendirmesinde en önemli yöntemdir. IVP' de mesane tümörü ile ilgili ilk bulgu mesanede dolum defektidir. Buna ilaveten tümörün invazyon derecesine bağlı olarak hidronefroz, nonfonksiyone böbrek, ureterde dilatasyon, mesane distansiyonun kaybı ve rijid mesane duvarı saptanabilir. Üreteral obstrüksiyon saptandığında adale invazyonu (%92) ve metastaz (%55) düşünülmelidir (52) . Mesane kanseri ile birlikte üst ürine sistemde ürothelial tümör bulunma insidansı %5–10 arasındadır. Sık ve multipl rekürrensi hastaların takibinde IVP göz ardı edilmemelidir (53) .

Lenfanjiografi:

Pelvik maligniteli hastalarda lenf nodüllerinin incelenmesinde yararlı olmakla birlikte, %15–40 oranında yanlış negatif, %5–10 oranında yanlış pozitif sonuç alındığından evrelemede rutin olarak kullanılmamaktadır (54) .

BİLGİSAYARLI AKSİYEL TOMOGRAFİ (CAT) :

Primer tümörün lokal yayılımı, pelvik ve abdominal lenfadenopatiler, organ metastazları hakkında değerli bilgiler vermektedir. Minimal kas invazyonu, minimal ekstrasvezikal hastalık ve küçük lenfadenopatilerde yetersiz kalabilmektedir. Mesane çevresindeki enflamatuar reaksiyonlar ve transurethral rezeksiyon sonrası değişiklikler de overstaging'e yol açabilmektedir. Mesane tümörlerinde CAT'in doğruluk oranı %70–80 olarak bildirilmekle birlikte, 1,5 cm den küçük lenfadenopatilerde %40 yanlış negatif sonuçlar saptanmıştır (55) .

NÜKLEER MAGNETİK REZONANS (NMR) :

Bu yeni görüntüleme tekniği ve gelenksel yöntemlerle yapılan evrelemeler ile invaziv mesane tümörlerinin patolojik sonuçları karşılaştırıldığında özellikle CAT'ye üstünlüğü görülmemiştir (56,57) .

ULTRASONOGRAFİ (US) :

Mesane tümörlerinin evrelendirilmesinde transabdominal, transrektal ve transurethral olarak kullanılabilir. Özellikle Japonya ve Avrupa'da henüz inceleme altında olan intravezikal US yüzeysel tümörleri, invaziv tümörlerden %85 doğrulukla ayırabilmektedir (58).

GENEL ANESTEZİ ALTINDA YAPILAN MUAYENELER:

Bimanuel Muayane:

Rezeksiyondan önce ve sonra genel anestezi altında, rutin olarak yapılması gerekmektedir. Rektoabdominal veya vajino abdominal olarak yapılan muayene tümörün invazyon derecesi hakkında bilgi verir.

Sistoskopi:

Mesane tümörü tanısı lokal anestezi ile konmuş bile olsa, sistoskopi genel anestezi altında tekrarlanmalı bu sırada alınan biopsi ile patolojik tanısı da konmalıdır.

Sistoskopi sırasında not edilmesi gereken özellikler:

xx Mesane kapasitesi:

50 ml' den az, 50–150 ml, 150–300 ml, 300 ml'den çok

xx Büyüme şekli :

Papiller pedinküle, nonpapiller pedinküle, papiller sesil
nonpapiller sesil, karsinoma in situ, diğerleri

xx Tümör yüzeyinin özellikleri:

Ülseratif lezyon, hemoraji

xx Alan değişiklikleri:

Granülatif, kadife görünümü, mukozal ödem
neovaskülarizasyon, hiperemi

xx Tümör sayısı:

Tek, multipl,

xx Tümör boyutları

1 cm'den az, 1–3 cm, 3cm den büyük

xx Mesane diagramı

Endoskopik bulguların haritası bir mesane diagramı üzerine çıkarılmalıdır.

Sitoloji:

Yüzeyel mesane tümörlü vakalarda tanı ve tedavi sonrası hastaların izlenmesinde özellikle karsinoma in situ grubunda idrarda veya mesane yıkantı suyunda tümör hücrelerine bakılabilir. Örnek, analiz için ya hemen gönderilmeli ya da %95 alkol ile fikse edilmelidir. Karsinoma in situ ve yüksek grade'li vakalarda doğruluk oranı %70–100 arasında iken bu oran düşük grade'li tümörlerde %30'a kadar düşmektedir (59) .

MESANE TÜMÖRÜ İÇİN KULLANILAN TÜMÖR MARKERLER

FLOW SİTOMETRİ (AKIM SİTOMETRİSİ) :

İdrar örneklerinde ve mesane yıkantı suyunda (yapılan incelemelerde daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir) urotheliyumdan dökülen malign hücrelerin ve bu hücrelerle ilgili bazı parametrelerin saptanması esasına dayanır. Bu parametrelerden bazıları her hücre için relatif DNA ve RNA içeriği ve nükleus boyutlarıdır. Hem tanı aşamasında hem de hastaların izlenmesinde kullanılabilir.

Mesane uzun süre kalan idrarda hücresel dejenerasyon geliştiğinden sabah ilk idrar örnekleri kullanılmamalıdır. Üriner enfeksiyon ve taş bulunması, hastanın kateterize olması da yanıltıcı sonuçlara yol açabilmektedir. Genelde yanlış negatif oranı %10-45 iken yüksek grade'li tümörlerde bu oran %0-25'e düşmektedir. Yanlış pozitif oranı ise düşük grade'li tümörlerde %2 kadardır (60,61.) .

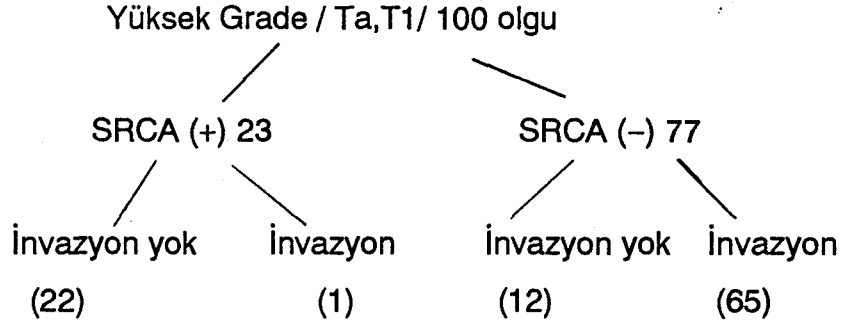
Anaploidy ile tümör hücrelerinin grade'i arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir incelemede Anaploidy; Grade I' de %0, Grade II'de %33 ve Grade III' de %100 olarak bulunmuştur (62) .

ERİTROSİT YAPIŞIKLIK TESTİ (HÜCRE YÜZEY ANTİJENLERİ) – SRCA

Mesane tümörlerinin malign potansiyelini değerlendirmeye yönelik bir testtir ve immün peroksidaz yönteminin gelişmesinden sonra değeri artmıştır (63) .

ABO (H) kan grubu antijenleri başta eritrosit membranı olmak üzere birçok organın epitelyal ve endotelyal yüzeyleri ile birlikte mesaneninde değişici epitel hücrelerinde bulunurlar. Fakat genellikle yüksek grade ve evreli mesane tümörlerinde bulunmamalarından yola çıkarak antijen olmayan mesane tümörlerinde invazyonun daha sık olduğu gösterilmiştir (64-66) .

Catalona ve arkadaşlarının yüzeyel mesane tümörlerinde yaptığı SRCA testi sonuçları aşağıdaki gibidir (67) (Tablo 3) .



TÜMÖR KARYOTİPİ VE KROMOZOM ANALİZLERİ:

Rekürrens ve progresyonun (prognozun) artan kromozom sayısı, marker kromozomlar, sentromerin anormal pozisyonu ile yakın ilişkisi olduğu saptanmıştır. Marker kromozom bulunan noninvaziv mesane tümörlerinde rekürrens oranının %90, buna karşın marker kromozom bulunmayan tümörlerde ise %5'den az olacağı gösterilmiştir. Hatta bazı araştırmacılar marker kromozom tayininin rekürrens ve progresyon açısından tümör grade'inden daha hassas bir kriter olduğunu öne sürmüşlerdir (68,69) .

HEMATOPORFİRİN DERİVELERİ:

Bu bileşikler malign dokunun yerininin floresans vererek gösterirler (Ör.CIS) Aynı teknik fotorodyasyon tedavisinde de kullanılmaktadır (83,84) .

SCANNING ELEKTRON MİKROSKOBİK SİTOLOJİ:

Düşük grade'li mesane tümör hücrelerinin saptanmasında yararlıdır.

THOMSEN-FRIEDENRLICH ANTİJENİ (T ANTİJENİ) :

Normal ürotheliumda maskelenmiş bir formda bulunan,ABO (H) kan grubu antijenlerinden bağımsız olan bir yüzey antijenidir. Kan antijeni negatif olup T antijeni normal olanlarda rekürrens seyrek görülmektedir. Bir çalışmada bu oran %16 bulunmuştur. T antijeni anormal olanlarda ise rekürrens oranı %65 olarak saptanmıştır (3,70) . Spesifikliği ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

KARSİNOEMBRIYOJENİK ANTİJEN (CEA):

Bir glikoprotein olan CEA, üroepitelyal tümörlerde idrarda yüksek seviyelerde bulunabilen bir onkofetal antijendir. Plazma CEA düzeyi ile idrar CEA düzeyi arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Aynı zamanda ne serum ne de idrar CEA düzeyleri tümörün boyutlarını, diferansiyasyon ve infiltrasyon derecesini göstermemektedir. Üriner enfeksiyonlardan ve TUR'dan sonra, ileal konduit varlığında da CEA düzeyi yükselmektedir (9) .

ROMATOİD FAKTÖR (RF) :

Romatoid faktör bir gamma globulindir ve ilerlemiş mesane tümörlü vakalarda yüksek olarak bulunmuştur. Benign mesane hastalıklarında yükselmeyen RF düzeyleri hastalığın evresi ve rekürrensi ile uyumludur (71) .

MONOKLONAL ANTİKORLAR:

Hibridoma tekniklerinin gelişmesi değişik kanserlerde tümör spesifik antijenlerine karşı gelişen monoklonal antikolar üzerine ilginin yoğunlaşmasına neden olmuştur. Monoklonal antikolar daha çok düşük grade ve yüksek grade'li mesane tümörlerinin ayırımında yararlı olmaktadır. Ayrıca radyoizotoplarla işaretlenen antikolar yardımı ile metastazların tanımlanmasında ve hastalığın tedavisinde de kullanılabileceklerdir.

Monoklonal antikolar arasında nükleer proliferasyon gösteren KI-67 ve polipeptidlere karşı oluşan Cytokeratin 8 ve 18 bulunmaktadır (2) .

B HCG:

Son yıllarda metastatik mesane tümörlerinin %76'sında B HCG düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Yüzeysel mesane tümörlerinde marker olarak değeri olmamasına rağmen invaziv ve metastatik mesane tümörlerinde tanı ve tedavinin izlenmesi açısından kullanılabilir (72) .

İMMUN CEVAP TAYİNİ:

Henüz sürdürülmekte olan bir çok çalışmada lenfosit aktivitesi tümör marker olarak araştırılmaktadır. İlk sonuçlar lenfosit sitotoksitesi ile tümör

evresinin ilişkisini ortaya koymakla birlikte aynı zamanda tedaviye verilen yanıtın da izlenebileceğini göstermiştir (73,74).

EPİDERMAL GROWTH FAKTÖR (EPR) :

EPR reseptörlerinin artmış olarak saptandığı yüzeysel mesane tümörü vakalarında invazyon ve metastaz oranı yüksek olarak bulunmuştur. Henüz teorik değeri olan bu bulguların klinik uygulanabilirliği açısından daha ayrıntılı çalışmalar gerekmektedir (75) .

DİĞERLERİ:

Üriner protein ekskresyonu, (transferrin, α -2 makroglobulin, haptoglobulin, immunglobulin) glikozaminoglikanlar, fibrinogen yıkım ürünleri, beta glukronidaz, kollajenazlar, plazminojen aktivatörleri gibi birçok maddenin marker olarak değeri araştırılmıştır. Bir kısmı ile yapılan çalışmalar sürdürülmektedir (76-78).

YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE PROGNOZİK FAKTÖRLER (PROGNOZUN SAPTANMASI)

Yüzeyel mesane tümörlerinde rekürrens ve progresyona etki eden risk faktörlerinin incelendiği değişik çalışmalarda, grade, evre, tümörün; tipi (primer veya rekürren), sayısı (multiple veya tek) , boyutu, ağırlığı, genetik ve immunolojik durumu, tümör çevresindeki dokuda enflamatuar reaksiyon olup olmadığı, yaş, cinsiyet, random biopsi bulguları, TUR sonrası intravezikal tedavi uygulanıp uygulanmadığı araştırılmıştır (17, 19, 62, 65, 91, 92, 93, 94, 95) .

Tablo:4

<u>Belirleyici Faktör</u>	<u>Progresyon</u>	<u>Rekürrens</u>
Grade	G1 (G2(G3	G1 (G2 (G3
Tümörün tipi	Rekürren	Rekürren
Tümörün sayısı	Multiple	Multiple
Evre	T1(Ta	-
Enflamatuar reak.	Yok	Yok
Genetik	Diploidy(Triploidy (Tetraploidy	-
İmmunoloji	SRCA	-
Random biopsi	-	Displazi
Boyut	-	1(2(3
Yaş	-	Erken yaş ?
İntravezikal tedavi	Azaltıyor	Azaltıyor

Grade ve tümörün tipi ile evresi, rekürrens ve progresyonu etkileyen en önemli faktörler olarak ortaya çıkmıştır (Tablo 5)

<u>Risk faktörleri</u>	<u>p</u>
Primer/Rekürren	p(0.00001
Tümör sayısı 1 veya 2/3	p=0.16
.1 ") 4	p(0.00001
2/3 veya)4	p=0.08
Evre Ta/T1	p=0.06
Grade G1/G2	P=0.04
G1/G3	p=0. 64
G2/G3	Anlamsız

Araştırmacıların tümü Tablo 4 'teki faktörlerin rekürrens ve proresyon için en önemli faktörler olduğu, cinsiyet ve yaşın risk faktörleri olmadığı konusunda görüş birliği içinde olmalarına karşın; Vera Donosa ve arkadaşları, tümör hücrelerindeki tetraploidy'nin progresyon, random biopsi sonucu displazi saptanmasının ve tümör boyutunun 3 cm. den büyük olmasının rekürrens üzerine etkili olduğunu, Flamm ve arkadaşları ise tümör çevresindeki dokuda enflamatuvar reaksiyon olmadığı ve tümör sınırında CIS olduğu zaman progresyon riskinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir (92,96) .

Lutzeyer ve arkadaşları T1G1 tümörlerde 3 yıllık yaşam süresi %92 iken bunun T1G3 tümörlerde %57'ye düştüğünü, Anderström ve arkadaşları ise aynı gruplarda 5 yıllık yaşam süresinin %90'lardan %60'lara düştüğünü belirtmişlerdir (17,97) .

Yukarıda belirtilen faktörlere ek olarak sadece TUR yapılan hastalarla, TUR + intravezikal tedavi yapılan hastaların rekürrens ve progresyon açısından karşılaştırıldıklarını belirtmek gerekir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre de TUR+ intravezikal tedavi yapılan hastalarda yaşam süresinin %10–65 daha iyi olduğu saptanmıştır (6,98,107,130) .

YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Yüzeysel mesane tümörlerinde tedavi seçeneklerini şu başlıklar altında toplayabiliriz.

- 1- Transurethral rezeksiyon
- 2- Laser
- 3- İntravezikal tedavi
- 4- Radyoterapi
- 5- Fotoradyasyon (Fotodinamik tedavi)
- 6- Sistemik tedaviler
 - Retinoidler
 - Pyridoxine
 - Kemoterapi
- 7- Total/ Parsiyel sistektomi

TRANSURETHRAL REZEKSİYON (TUR) :

Üroloji kliniklerinin çoğunda başlangıç için standart tedavi şeklidir. Bu sırada L.propria veya muskularis invazyonunu araştırmak üzere derin rezeksiyon, random biopsiler yapılmalıdır. Rezeksiyonist için genelde %16-20 oranında bulunan multipl ve geniş tümörlerin varlığı problem oluşturabilir. Hastada prostata bağlı obstrüksiyon varsa aynı seansda rekkürrens oranını yükselteceğinden veya prostatik urethrada rekürrense yol açacağından korkmadan prostat rezeksiyonu da yapılabilir (29,80). Mesanedeki bütün tümörlerin rezeksiyonundan sonra ürothelium tabanına ve çevre mukozaya doğru fulgrasyon yapılabilir. İşlemi bitirmeden önce mesanenin tamamı 70°lik lens ile kontrol edilmelidir.

LASER:

Değişici epitel hücreli karsinom gibi vasküler dokular tarafından selektif olarak absorbe edildiğinden; laser, yüzeysel mesane tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Daha önce denenilen karbondioksit laserin su tarafından absorbe olması, argon laserin ise penetrasyonunun sadece 1 mm ile sınırlı

olması gibi sakıncalarından sonra, günümüzde en sık Nd. YAG laser kullanılmaktadır (Neodymium yttrium–aluminum–garnet). Penetrasyon derinliğinin 4–5 mm olması, lokal anestezi altında yapılabilmesi, küçük bir sistoskop kullanılması, işlem sırasında kanama olmaması ve obturator sinirin uyarılmaması laser tedavisini avantajları; doku tamamiyle tahrip edildiğinden histolojik muayenenin yapılmaması da dezavantajıdır.

Yapılan birçok klinik çalışmada laser tedavisinin sonuçları, morbidite ve komplikasyon oranları ile rekürrens oranları araştırılmıştır (81,82) .

FOTORADYASYON TEDAVİSİ:

Hematoporfirin derivelerini kullanarak yapılan fotodinamik tedavi, son zamanlarda yüzeysel mesane tümörlerinde uygulanmaktadır. Neoplas ve displastik dokularda konsantre olarak bulunan porfirinlerin bir karışımı olan hematoporfirin türevleri, uygun boyda ışın ile irradiye edildiğinde aktive olarak tümörlü dokunun nekrozisine yol açmaktadırlar. Çok yaygın olmayan tümörlerde ve CIS da etkili olduğu bildirilmektedir (83,84) .

SİSTEMİK TEDAVİLER:

Vitamin A gibi retinoidler verilerek urothelial diferansiyasyon sağlanmakta ve rekürrens oranları düşürülebilmektedir. Toksikitesi nedeniyle vitamin A yerine onun analoglarından biri olan etretinate ile yapılan çalışmalarda düşük rekürrens oranları bildirilmiştir (85) .

Anormal triptofan metabolitlerinin ekskresyonunu inhibe etmek üzere kullanılan pyridoxine ile alınan sonuçlar pek yüz güldürücü olmamıştır (86) .

Oral kullanılan methotrexate'in rekürrensleri azalttığına ilişkin araştırmalar vardır (87) . Buna karşın cisplatin ve siklofosfamid gibi ajanlar da denenmiş, belli bir antitümör aktivite göstermekle birlikte şiddetli yan etkileri nedeniyle uygulama alanı bulunamamıştır.

RADYOTERAPİ:

Yüzeyel mesane tümörlerinde eksternal radyoterapi, terapötik ve profilaktik olarak etkisiz kabul edilmektedir (88) . CIS'da da etkili olmadığı gibi hemorajik sistit gibi önemli problemlere yol açmaktadır.

Ancak interstisyel veya intrakaviter radyoterapi uygulanan yüzeyel mesane tümörlerinde daha iyi sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan Radon, Altın, Tantalium ve İridumu'un birbirlerine üstünlükleri görülmemiştir (89).

İnterstisyel radium radyoterapisi ile sadece TUR yapılan vakaların karşılaştırıldığı geniş bir seride ise radyoterapinin daha etkin olduğu ve daha düşük rekürrens oranları ileri sürülmüştür (90) .

YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE İNTRAVEZİKAL TEDAVİ

Yüzeysel mesane tümörlerinin intravezikal tedavi endikasyonları,

I- Terapötik

- Bütün tümörlerin rezeke edilemediği durumlarda
- Mukozal biopsi sonuçları CIS olan olgularda
- TUR sonrası sitolojik bulguların (+) olması durumunda

II- Profilaktik

Yüksek riskli prognostik faktörleri olan hastalarda rekürrens ve progresyonu önlemeye yönelik olarak belirtilebilir.

İdeal bir intravezikal ajanın içermesi gereken özellikler şunlardır (99) .

1- İntravezikal olarak uygulanacak ajan tümör hücrelerine direkt etki etmeli

2- Kullanılan ajan tümör hücreleri ile relatif olarak kısa bir süre temas ettiğinden sadece belli bir faza etkili olmamalı

3- Sistemik absorpsiyonu ve toksisitesi minimal olmalı

4- Akut ve kronik lokal toksisitesi de minimal olmalı

5- Kullanılan doz yeterli olmalı

6- İlacın karsinojenitesi olmamalı

7- Tümör yükü küçük olmalı

8- Diğer intravezikal ajanlarla çapraz direnç olmamalı

İntravezikal tedavide günümüze kadar birçok ilaç denenmiştir.

- | | |
|----------------------------|---|
| - Thiotepa | - Streptococcal (OK-432) |
| - Ethoglucid (Epodyl) | - Poly: C |
| - Mitomycin C | - Cisplatinum |
| - Doxorubicin (Adriamycin) | - WM 26 |
| - 4'Epi-Doxorubicin | - Bleomycin |
| - BCG | - 5 Fluorouracil |
| - İnterferon | - Methotrexate |
| - İnterleukin-2 | - Podophylloxin'in sentetik
deriveleri |

İntravezikal tedavinin erken çalışmaları, gümüş nitrat, trichloroacetic acid, podophyllin ile yapılmış ve çok sınırlı başarılar elde edilmiştir. Modern anlamda intravezikal tedavinin ilk ajanı thiotepa sayılmaktadır.

THIOTEPA (TT)

Alkilleyici bir ajan olan TT, 30–60 mg./30–60 ml distile su veya serum fizyolojik ile dilüe edilerek (1 mg./ 1 ml) kullanılmaktadır. Tedavi amacıyla 6 veya 8 hafta süreyle haftada bir kez uygulanırken; profilaksi amacıyla 4 hafta boyunca, haftalık instillasyonları takiben, aylık instillasyonlarla devam edilebilmektedir. 30 ve 60 mg TT ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda etki ve toksisite açısından bir fark görülmemiştir (100).

189 Dalton ile intravezikal ajanlar içinde en düşük moleküler ağırlığa sahip olanıdır. Bu da onun urotheliyumdaki kolayca absorbe olarak myelosupresyona yol açmasına neden olmaktadır. Bu absorpsiyonun derecesi:

- İnstillasyonun TUR'dan ne kadar sonra yapıldığına
- Rezeksiyonun derinlik ve yaygınlığına
- V.U.R. olup olmadığına göre değişmektedir.

Vakaların % 15–20 sinde görüldüğü bildirilen myelosupresyon Soloway'in 670 instillasyonu kapsayan çalışmasında % 4 olarak bildirilmiştir (101).

Tedavi boyunca her instillasyon öncesi yapılan lökosit sayımları, 4000/ ml olduğunda tedaviye ara vermek gerekmektedir. Çok nadir olmakla birlikte intravezikal tedavi sonrası gelişmiş aplastik anemi ve nonlenfotik lösemilerle ilgili olgu bildirimleri vardır (102, 103).

TUR dan hemen sonra yapılan intravezikal tedavilerde absorpsiyon derecesi % 100 olabildiğinden, bu durumda kullanılması gereken TT dozu, 0.5 mg. / kg ile sınırlandırılmalıdır. İntravezikal TT uygulamasından sonra myelosupresyon, karaciğer nekrozu, ureteral obstruksiyon nedeniyle ölümler bildirilmiştir (104).

Terapötik amaçla yapılan TT instillasyonları sonrasında tedaviye tam yanıt % 38, kısmi yanıt % 24, yanıt vermeyenler % 38 olarak bildirilirken

profilaktik amaçlı uygulamalarda kontrol grubunda % 48 olan başarı oranı, TT grubunda % 54 olmuştur (100, 104, 105).

ETHOGLUCİD (EPODYL)

Daha çok Avrupa ve İngiltere'de uygulanmış olan Epodyl molekül ağırlığı TT dan daha fazla olan (262 Dalton) alkilleyici bir ajandır. Bu yüzden kolaylıkla absorbe olmaz ve myelosuprasyonu nadirdir. Ancak daha çok kimyasal sistite yol açmaktadır.

Genellikle % 1 lik solüsyonu 100 ml saline içinde 12 hafta süreyle haftada bir kez, daha sonra her ay kullanılmaktadır (106).

MİTOMYCİN C (MMC)

Mitomycin C, DNA sentezini inhibe ederek etkisini gösteren antitümöral bir antibiyotiktir. Yüksek molekül ağırlığı (334 Dalton) nedeniyle absorpsiyon ve myelosupresyonu minimal olduğundan tedavi boyunca her instillasyon öncesi kan sayımı yapmayı gerektirmemektedir. Buna karşın daha sık görülen yan etkiler, kimyasal sistit ve ilacın temasına bağlı olarak oluşan, genellikle elde, genital bölgede görülen deri döküntüleridir. (% 5- % 15). ancak döküntüler kimyasal dermatite sekonder olduğundan ilacın alımını takiben ve ilk birkaç miksiyon sonrası ellerin, genital bölgenin iyi yıkanması ile döküntülerin insidansı azalmaktadır.

Genellikle kullanılan tedavi şeması 40 mg. (1 mg./1 ml.) haftada bir kez 8 hafta süreyle takiben ayda bir kez 1 yıl süreyedir.

MMC'nin tedavi amacıyla uygulandığı değişik çalışmalarda tam yanıt oranları ortalama % 48, kısmi yanıt oranları ise % 57 olarak bildirilmiştir. Profilaktik amaçlı uygulamalarda ise kontrol grubunda ortalama % 55 olan başarı oranları, MMC grubunda % 71 olmuştur (107, 108).

DOXORUBICİN (ADRIAMYCİN) ADR:

Antitümöral bir antibiyotik olan ADR sistemik olarak da kullanılan bir kemoterapötiktir. 580 Dalton mol. ağırlığı nedeniyle absorpsiyonu ve

myelosupresyonu çok nadirdir. En çok görülen yan etkisi % 25 olguda ortaya çıkan kimyasal sistittir (109).

40 mg ile 80 mg arasında kullanılmakla birlikte en sık uygulanan intravezikal dozu 50 mg/50 ml dir. Haftalık instillasyonlar halinde 6 haftalık tedavi en sık uygulanan şema olmakta, ancak ayda bir kereden haftada 3 kereye kadar değişen sürelerde kullanılmaktadır.

ADR de hem tedavi hem de profilaksi amacıyla uygulanmaktadır. Tedavi amacıyla uygulandığı değişik çalışmalarda tam yanıt oranı ortalama % 33 iken kısmi yanıt % 35 olmuştur. Profilaktik uygulamalarda ise rekürrens oranı % 31 olurken sadece TUR yapılan olgularda bu oran % 44 olmuştur (107).

BACILLUS CALMETTE, GUERİN (BCG):

Tüberkülozlu hastaların otopsilerinde malignitelerin, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede az olduğunun saptanması ile birlikte tüberkülozun antitümör etkisi 1929 dan beri bilinmektedir. Bu tarihlerde başlayan hayvan deneylerinden sonra ilk kez 1966 da akut lenfoblastik lösemide BCG immunoterapötik ajan olarak kullanılmıştır. Daha sonraki hayvan deneylerinde ise BCG'nin hepatokarsinomada intratümöral uygulanması başarılı olmuş ve BCG'nin antitümör aktivitesi için, tümör yükünün küçüklüğü, tümör hücreleri ile direkt temasın esas olması, immun edici uygun doz gibi temel prensipler ortaya konulmuştur.

BCG ne karşı mesanede gecikmiş güçlü hipersensitivite reaksiyonu saptandıktan sonra, yüzeysel mesane tümörleri, BCG ile nonspesifik immunoterapi için ideal tümörler olarak ortaya çıkmıştır (110).

Nihayet 1976 da Morales ve arkadaşlarının kontrolsüz ve bunu izleyen kontrollü randomize çalışmaları, intravezikal olarak verilen BCG'nin noninvaziv mesane kanserlerinin hem tedavi hem profilaksisinde etkin olduğunu göstermiştir (111, 112, 113).

Yapılan klinik çalışmalar BCG nin CIS'da % 70'in üzerinde vakada etkin tedavi sağladığını, papiller tümörlerin boyutlarında küçülme, rezeke edilemeyen tümörlerin yok edilmesi ve tedavisinde önemli aşama kaydedilmesine yardımcı olduğunu göstermiştir (114, 115).

BCG'nin tümör profilaksisi ve tedavisindeki kesin etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte; BCG'nin fibronectin'e olan ilgisi ve urothelium bazal membranının her yerine yayılması antitümör aktivitesi ve immün yanıtın gelişmesi için en önemli adım olarak görülmektedir (99).

Bugün için öne sürülen hipotez antijenik özellikleri bulunan yüzeysel mesane hücreleri ile teması sağlanan bir immunostimulan maddenin tümör hücrelerine karşı konak da reaksiyon yarattığı ve sitotoksik etkilerin ortaya çıkmasına yol açtığı, aynı zamanda neoplastik değişim oluşması şansını azalttığı şeklindedir (73, 114).

İntravezikal BCG tedavisi hastada

- nonimmunolojik yanıt (enflamasyon)
- nonspesifik immunolojik yanıt
- spesifik immunolojik yanıt (hormonal ve selüler) yol açmaktadır.

Hücrel immun sistemde B ve T lenfositler, makrofajlar, killer ve natural killer hücreler etkilenmektedirler. Bunlar içinde T lenfositler, özellikle helper T hücreler önemli görünmektedir. Timusu alınan maymunlarda deneysel oluşturulan MBT 2 mesane tümörlerine uygulanan intravezikal BCG tedavisine yanıt alınamamaktadır (116). Ayrıca intravezikal verilen BCG den sonra submukozada granülatöz enflamatuar reaksiyon, mononükleer hücre infiltrasyonu ve idrarda interleukin 1 ve 2 ile tümör nekrozis faktörün (TNF) konsantrasyonlarında artma saptanmıştır (73, 117).

Bugüne kadar kullanılan BCG'nin farklı suşlarının milimetredeki canlılık oranlarının ve mikroorganizma sayılarının önemli farklılıklar gösterdiğine ilişkin yayınlar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar Glaxo suşunun tedavide etkin olmadığını göstermiştir. Bugün için yaygın olarak kullanılan doz 120 mg BCG'nin 50 ml serum fizyolojik içinde çözünmüş halde 2 saat süreyle mesanede bırakılmasıdır (118) (Tablo 7).

Tablo 7: İntravezikal kullanılan BCG suşlarının özellikleri

<u>Suş</u>	<u>ağ./amp</u>	<u>Koloni oluşumu/ünite</u>
Tice (Organon)	50 mg	2-8X10 ⁸ CFU
Pasteur F (Paris)	75 mg	6 X 10 ⁸ CFU
Connaught	40 mg	8-32 X 10 ⁸ CFU
Armand Frappier	120 mg	10 ⁷ CFU
Glaxo (Evans)	75 mg	8-26 X 10 ⁶ CFU
Moreau	100 mg	2 X 10 canlı basil
RIVM	?	10 ⁹ canlı basil

Toksisite ve yan etkiler BCG tedavisinin yoğunluğu ve veriliş yolu ile ilgilidir. Örneğin intralezyonel verilen olgularda çok ciddi yan etkiler görülmüştür. En belirgin yan etkiler genelde hastalar tarafından iyi tolere edilen vezikal iritabilite semptomlarıdır. Ancak hastaların % 6 sında semptomlar INH tedavisi gerektirecek kadar şiddetli olabilir (112, 119).

Lamm ve arkadaşlarının intravezikal BCG uyguladıkları 1278 olguluk serilerin bu yan etkilerin dağılımı aşağıdaki gibidir (119) (Tablo 8)

<u>Yan etki</u>	<u>%</u>
Dizüri	91
İdrar sıklığı	90
Hematüri	46
Ateş	24
Kırıklık	18
Titreme	8
Artralji	2
Kaşıntı	1

Aynı araştırmacılar 2602 olguyu içeren diğer bir serilerinde intravezikal BCG tedavisinin ciddi yan etkilerini ortaya koymuşlardır (99) (Tablo 9).

<u>Ciddi yan etkiler</u>	<u>%</u>
39.5 C den yüksek ateş	2.9
Hematüri	1.0
Granülamatöz prostatit	0.9
BCG pnömonisi/hepatiti	0.7
Artrit/artralji	0.5
Epididimo–orřit	0.4
BCG sepsisi	0.4
Deri döküntüsü	0.3
Ureteral obs.	0.3
Kontrakte mesane	0.3
Sitopeni	0.2
<u>Renal abse</u>	<u>0.1</u>

4 EPI–DOXORUBİCİN (EPİRUBİCİN) – EPR–

Daha geniş antitümör aktivite ile düşük toksisite spektrumu olan antrasiklin analogları bulmak amacı ile yapılan çalışmaların bir ürünü olan EPR, doxorubicin'den aminoşeker yapısında 4 pozisyonundaki OH grubunun epimerizasyonu ile ayrılmaktadır. Antitümör aktivitesi en az doxorubicin kadar olup hücre DNA'sına bağlanarak nukleik asit sentezini inhibe eder. Sistemik tedaviye ek olarak değişici epitel hücreli karsinom tedavisinde intravezikal olarak uygulandığında en az doxorubicin kadar etkili bulunmuştur (120–122).

Toksisite açısından epirubicin, doxorubicin'e göre daha az toksiktir. Hayvan deneylerinde EPR'nin kalp, dalak, ve böbrekte düşük yoğunluklarda biriktiği gösterilmiştir. Genelde intravezikal EPR uygulamasına bağlı yan etkiler minimal olup, en sık görülen yan etkiler, pollaküri ve kimyasal sistitir (123).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubumuzu, rekürrens ve progresyon açısından yüksek riskli prognostik faktörleri olan (rekürren, multipli, grade II, III, T1) yüzeyel mesane tümörlü 105 hasta oluşturdu. Primer, tek, Ta, grade I tümörler çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca eski radyoterapi hikayesi olan, son altı ayda intravezikal tedavi uygulanan, aktif tüberküloz, üriner enfeksiyon, infravezikal obstrüksiyon ve başka malign hastalığı olan olgularda kapsam dışı bırakıldı. Hastaların tümünün tedavi öncesi fizik muayeneleri, rutin kan ve idrar analizleri, genel anestezi altında sistoskopi ve bimanuel muayeneleri yapıldı. Yine tüm hastalardan akciğer grafisi ve ürografi istenirken gerektiğinde ultrasonografi ve CAT ile de incelendiler. Sistoskopi sırasında mesanedeki tüm tümörler rezeke edildi. Bu sırada alınan random biopsiler ile olguların tümünde tümörün histolojik tipi değişici epitel hücreli karsinom olarak saptandı. CIS veya kas invazyonu olmadığı gösterildi.

Randomize olarak üç gruba ayrılan hastalarda, intravezikal tedaviye transurethral rezeksiyondan 7-14 gün sonra başlandı. Instillasyon sonrası üç gruba da 2 saat süreyle idrar yapmamaları öğütlendi. Kan ve idrar analizleri her instillasyon öncesi yinelenerek hematüri veya üriner enfeksiyon varlığında gerekirse uygun tedavi düzenlenerek bulgular kayboluncaya kadar tedaviye ara verildi.

Tablo 10: Cinsiyet, yaş ve tümör tipine göre olguların dağılımı

	BCG	EPR	IFN
n	38	47	20
Erkek	35	39	18
Kadın	3	8	2
Yaş Sınırları	44-82	40-71	36-78
Ortalama	66	62	54
Multipl	38	43	20
Tek	-	4	-

BCG grubunda bulunan 38 hastaya haftada bir kez olmak üzere 6 hafta süreyle BCG (Pasteur) 150 mg, 50 ml serum fizyolojik ile çözündürülerek intravezikal uygulandı. Olguların 3'ü kadın, 35'i erkek; 44-82 yaşları arasında, ortalama yaş 66 idi.

4'Epi-Doxorubicin (EPR) kolunda ise 47 hasta vardı. (8 i kadın, 39 u erkek, 40-71 yaşları arasında, ortalama yaş 62) Bu gruba uygulanan intravezikal tedavi şeması: EPR 50 mg, 60 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak haftada bir kez olmak üzere 8 hafta süreyle idi.

20 hastanın bulunduğu interferon alfa 2b (IFN), grubunda ise IFN 20 milyon ünite 50 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak haftalık instillasyonlar şeklinde 12 hafta süreyle uygulandı. (2 si kadın, 18 i erkek, 36-78 yaşlarında, ortalama yaş 54).

Tablo 11: Evre, grade ve rekürrens özelliklerine göre olguların dağılımı

	BCG	EPR	IFN
n	38	47	20
Evre			
Ta	24	27	11
T1	14	20	9
Grade			
Gr II	27	38	16
Gr III	11	9	4
Rekürrens			
Rekürren	20	26	10
Primer	18	21	10

İntravezikal tedavi uygulanan her üç gruptaki yüzeysel mesane tümörlü olgular 3 ayda bir yapılan sistoskopiler, random biopsiler ve idrar sitolojileri ile izlendi. Rekürrens saptanan hastalardan bazıları farklı tedavi protokollerine alındı.

Tablo 12: Prognostik faktörler açısından hastaların gruplandırılması.

	BCG	EPR	IFN
n	38	47	20
R / M / T1	7	12	5
R / M / Ta	13	14	5
P / M / T1	7	13	4
P / M / Ta	11	8	6

BULGULAR

BCG grubundaki 38 hasta, 3 ile 24 ay arasında ortalama 14 ay süre ile izlendiler. Bu süre içinde 11 olguda rekkürrens görülürken (% 28. 9) ilk rekürrense kadar geçen süre ortalama 6.2 ay oldu. En fazla yan etkisin görüldüğü bu grupta vezikal irritabilite semptomları (dizüri, pollaküri, urgency) ön planda idi. (% 78) Bu semptomların şiddetli olduğu iki olguda ise yakınmalar INH tedavisi ile 3 günde geriledi. İkinci sıklıkla (% 42) görülen yan etki ateş yükselmesi ise instillasyonu izleyen gece ortaya çıktı. İntravezikal tedaviye ara vermeyi gerektirecek kadar hematüri ise sadece 3 olguda görüldü. Bunların dışında uygulanan BCG intrazikal tedavisinin ciddi sistemik ya da lokal yan etkileri saptanmadı. Bu grupta rekürrens indeksi 0.37 oldu.

Tablo 13: İntravezikal tedavilerin rekürrense etkisi.

	BCG	EPR	IFN
n	38	47	20
İzlam süresi (ay)	3-24	3-20	3-24
Ortalama	14	10	12
Rekürrens			
Hasta sayısı	11	13	6
%	28.9	27.6	30
İndeksi	0.37	0.49	0.41

EPR grubunda izlenen 47 hastanın 13'ünde (% 27.6) rekürrens saptandı. İlk rekürrense kadar geçen ortalama süre 5.1 ay olmakla birlikte 11 hastada rekürrens ilk sistoskopik kontrolde saptandı. Rekürrens indeksinin 0.49 olduğu bu grupta olgular, 3-20 ay arasında, ortalama 10 ay süre ile izlendiler. Bu

grupta da vezikal iritabilite semptomları ön planda olmakla birlikte BCG grubundaki kadar değildi (% 52) . Yine hastaların yarısından çoğunda görülen subfebril ateş için herhangi bir önlem almak gerekmedi.

20 hastadan 6'sında rekürrens görülen (% 30) IFN grubunda, rekürrens indeksi 0.41 di. Olgular 3–24 aylar arasında ortalama 12 ay süri ile izlendiler. Bu grupta ilk rekürrense kadar geçen ortalama süre 4.5 ay oldu. Tedavi yan etkilerinin en az görüldüğü bu grupta 9 hastada tedavi günü yükselen subfebril ateş ve sadece 1 hastada da hematüri gözlemlendi. 7 hastada görülen vezikal iritabilite semptomları ise instillasyon sonrası 2/3 gün içinde ortadan kayboldu.

Tablo 14: Rekürrens saptanan hastaların karakteristikleri.

	BCG	EPR	IFN
n	11	13	6
R / M / T1	4/7 (% 57)	4/12 (% 33)	2/5 (% 40)
R / M / Ta	5/1 (% 38)	3/14 (% 21)	1/4 (% 25)
P / M / T1	2/7 (% 28)	2/13 (% 15)	2/5 (% 40)
P / M / Ta	-/11(% -)	4/8 (% 50)	1/6 (% 16)

Tablo 15'de tüm intravezikal ajanlarla alınan sonuçlar, tablo 14'de ise risk faktörleri açısından gruplar bölündüğünde ortaya çıkan sonuçlar görülmektedir.

TARTIŞMA

Yüzeyel mesane tümörlerinde, tümörün grade ve evresinin, rekürren ve multipl olmasının rekürrense ve belli oranda da progresyona yol açtığı belirlenmesi, bu risk faktörlerini içeren hastalarda rekürrens ve / veya progresyonu önleyecek, geciktirecek yeni tedavi arayışlarına ve intravezikal tedavinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. İntravezikal tedavi iki amaçla yapılmaktadır.

1-Terapötik,

2-Profilaktik

İntravezikal kemoprofilaksi, yüksek riskli yüzeyel mesane tümörlerinde TUR sonrası rekürrens ve progresyonu önlemek üzere yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu amaçla değişik ajanlarla yapılan intravezikal kemoterapi sonuçları arasında bir uyum olduğunu söylemek güçtür. Aynı zamanda bu kemoterapötikler arasında belirgin bir üstünlüğü olan da yoktur (Tablo 15).

Tablo 15: İntravezikal kemoprofilaksi sonuçları

Ajan	n	Rek.%	İzlem (ay)	Yazar
Adriamycin	86	52	24	Kurth ve ark. 1984 (138)
Epodyl	85	30		
TUR	69	54		Koontz ve ark. 1981 (100)
Thiotepa	30	55	24	
TUR	27	75		Kurt ve Otto 1983 (94)
TUR	29	48	60	
Epodyl	31	35		Prout ve ark. 1983 (105)
TUR	31	80	60	
Thiotepa	30	79		Llopis ve ark. 1985 (79)
Thiotepa		65	48	
Adriamycin	184	75		Kurth ve ark. 1988 (139)
Cisplatin		60		
Mitomycin (erken)	171	31	13	
(geç)	179	29		
Adriamycin(erken)	160	17	14	
(geç)	143	37		

İntravezikal kemoterapinin bu sonuçlarına karşın intravezikal immunoterapötik ajanlarla alınan sonuçlar daha ümit verici olmuştur.

1976'da Morales (111) yüzeysel mesane tümörlerinde BCG'yi intradermal inoksülasyon ve intravezikal instillasyon yolu ile uygulayarak etkisini bildirmesi ile bu konuda öncü olmuştur. Bunu izleyen çalışmalarda intradermal yol terkedilerek oral olarak da denenmiş ancak günümüzde intravezikal olarak uygulanmaktadır. Yüzeysel mesane tümörlerinin tedavi ve profilaksisinde kullanılan ajanlar içinde özellikle CIS'lu olgularda etkisi saptanmış olan olan BCG nin birbirinden farklı tedavi protokolleri ve eşuşları bulunmaktadır. Bunun yanısıra değişik çalışmalardaki farklı hasta seçimleri ve yanıt kriterleri de zaman zaman kıyaslama yapmayı zorlaştırmaktadır. Tablo 16 da BCG immunoterapisinin farklı protokol ve suşları ile birlikte sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 16: Yüzeysel mesane tümörlerinin intravezikal immunoterapisinde BCG

Yazar	n	Başarı oranı	İzlem (ay)	Tedavi Protokolu
Morales 1976 (111)	9	% 89	-	BCG (pasteur) i.v.+i.d 1X hafta/6 hafta
Kelley 1985 (118)	40	% 57	12	BCG i.v. 1X hafta/6 hafta
DeBruyen 1988 (140)	148	% 70	-	BCG (RIVM) i.v. 1X hafta/4 hafta 1X ay/ 6 ay
	28	% 61	36	BCG (Moreau) oral 1X hafta/ 1 yıl
Netto/D'Ancona (117)	34	% 82	15	BCG (Moreau) i.v. 1Xay / 1 yıl

BCG immunoprofilaksisi uygulanan hastalar ile yalnızca TUR yapılan hastalar karşılaştırıldığında, rekürrens oranlarının % 95'den % 75'e ve % 52'den % 20'lere düştüğü gözlenmektedir. İntravezikal BCG ve TUR karşılaştırmalı çalışmalar Tablo 17 da özetlenmiştir.

Tablo 17: BCG immunoprofilaksisi ve TUR

Tedavi	n	Rek.%	Yazar
TUR	27	52	Lamm 1985 (106)
BCG-Pasteur	30	20	
TUR	43	95	Pinsky 1985 (123)
BCG-Pasteur	43	75	
TUR	43	85	Herr 1985 (98)
BCG	43	59	

Vildosola ve arkadaşları da (117) tamamı rekürren olan yüzeysel mesane tümörlerinde, profilaktik olarak intravezikal BCG kullanmışlardır. BCG (Pasteur) 50 mg. / 50 ml, 1 X 15 gün / 2 ay ; 1 X ay / 1 yıl)

İntravezikal tedavi öncesi 7.5 olan rekürrens indeksini 1.4'e düşürdüklerini bildirmişlerdir. Rekürrens oranı ise, 6-28 aylık takip süresince % 24 dir.

İntravezikal BCG nin düşük doz uygulanarak sadece TUR yapılan grupla kıyaslandığı çalışmalardan biri de Pagano ve arkadaşlarının araştırmasıdır. BCG grubundaki 60 hastaya BCG (Pasteur) – 75 mg/50 ml, 1 X hafta / 6 hafta ilk kontrolde tümör yoksa 1 X ay / 1 yıl süreyle uygulanmıştır. Ortalama 12 ay olan takip süresi sonunda başarı oranı, BCG grubunda % 86, 55 hastalık kontrol grubunda ise % 20 olarak belirlenmiştir.

İntravezikal BCG immunoprofilaksisi, değişik ajanlarla yapılan intravezikal kemoprofilaksilerle de karşılaştırılmıştır. Bu araştırmaların bir

kısımında TUR sonrası herhangi bir tedavi uygulanmayan kontrol grupları da bulunmaktadır.

Jauhiainen ve Finnbladder grup (117), 24 CIS ve 92 yüzeysel mesane tümürlü olguya randomize olarak MMC ve BCG (Pasteur) intravezikal tedavileri uygulamıştır. CIS tedavisinde her iki ajanla benzer etkinlik sağlanırken yeni rekürrenslerin önlenmesinde, BCG istatistiksel olarak da üstün bulunmuştur.

BCG nin MMC ile karşılaştırıldığı bir başka araştırma, Rübben ve arkadaşlarının çalışmasıdır (117).

I-MMC (N.43) 20 mg/20 ml (2h) 1 X 15 gün / 1 yıl; 1 X 1 ay / 1 yıl

II-BCG (Connaught) 120 mg/50 ml (1h) 1 X hafta / 6 hafta; 1 X 1 ay / 4 ay (intradermal)

III- TUR (n=40)

Kontrol grubunda rekürrens oranı % 42 olurken MMC ve BCG grubunda bu oran % 35 olmuştur.

v.d. Meijden ve arkadaşları da (125) 308 olgudan oluşan araştırmalarında BCG (RIVM), ADR ve TT'yi randomize olarak vermiş, 176 hastayı ortalama 3 yıl süreyle izlemiştir. İlk yıl içinde rekürrens görülenlerde kür tekrarlanmıştır.

BCG (Pasteur) 150 mg

TT 50 mg 50 ml saline- 1 X hafta/4 hafta

ADR 50 mg

Rekürrens oranları kemoprofilaksi grubunda BCG grubuna göre oldukça düşüktür. (BCG: % 13.4, ADR: % 43.3, TT: 35,7).

BCG'nin değişik suşları ile ADR'in karşılaştırıldığı birçok çalışmada gerek rekürrens ve progresyon oranları, gerekse rekürrens indeksleri immunoterapi grubunda anlamlı olarak üstün bulunmuştur (Tablo 18).

Bugün kullanılan intravezikal ajanlar içinde BCG, hem terapötik hem de profilaktik olarak en uygun ajanlardan biri gibi görünmekle birlikte hastaların tümünde istenen, beklenen etkiyi sağlayamamaktadır. Bu grup hastalara 2. kür BCG tedavisinin etkinliğini araştıran çalışmalar yapılmaktadır.

Tablo 18: İntravezikal ajan olarak BCG ve ADR

Yazar	Ajan	Tm	n	Ay	Başarı
Lamm ve ark. 1989 126	BCG (con)	CIS	52	-	72
	ADR	CIS	57	-	47
Mori K ve ark 1988 127	BCG (?)	-	88	15.7	81
	ADR	-	83	15.7	56
	BCG	CIS	41	15.7	85
	ADR	CIS	46	15.7	39
Khanna ve ark 1988 128	BCG (Tice)	-	106	14.9	76
	ADR	-	33	17.9	52

Kelley ve arkadaşları (118) 1985'de 40 hastayı içeren çalışma gruplarında (terapötik=11, profilaktik=17, CIS= 12) ilk 6 haftalık intravezikal BCG tedavisine yanıt vermeyen olgularına 2. altı haftalık BCG instillasyonları uygulamışlardır. 1. kür sonunda tedavi grubunda % 54.5, profilaksi grubunda % 65, CIS grubunda % 50 olan başarı oranları 2. kür sonunda sırası ile % 73, % 94, % 75'e yükselmiştir (Tablo 19).

1986'da Haaf, 1988'de Kavoussi ilk kür intravezikal BCG tedavisine yanıt vermeyen olgulara 2. kür aynı tedaviyi tekrarlayarak Kelley'in sonuçlarını destekleyen başarı oranları bildirmişlerdir (129, 130 (Tablo 19).

BCG nin değişik suşları ile farklı tedavi protokolleri uygulanan hastalarda farklı sonuçlar almakla birlikte, hasta seçimlerinin tedavi sonrası başarı oranlarını nasıl etkilediğini araştırmak üzere de bazı çalışmalar yapılmıştır.

Bunlardan Winkler'in 1988 de yaptığı bir araştırmada olgular,

I- 21 olgu (Gr I, II, Ta, T1)

II- 41 olgu (Gr II, III, T1, CIS) olmak üzere 2 gruba ayrılmışlardır.

Ortalama takip süresinin 25 ay olduğu çalışmada I. grupta rekürrens oranı % 14, rekürrens indeksi 0.83 iken II. grupta bu oranlar % 46 ve 2.56 olmuştur.

Bizim çalışmamızda ise bir bütün olarak ele alındığında BCG grubunda % 28.9 olan rekürrens oranı, bu grup içinde yer alan- rekürren, multiple, T1, GrII-III 7 olguda % 57 olmuştur.

Tablo 19: İki kür intravezikal BCG tedavisi sonuçları

Grup	Kür	n	Başarı %	n	Başarı
CIS	1	8/19	43	12/32	37
	2	5/9	56	11/18	71
	Kümülatif	13/19	68	23/32	71
Tedavi	1	6/13	46	7/17	41
	2	3/7	43	4/6	40
	Kümülatif	9/13	69	11/17	64
Profilaksi	1	20/29	69	20/55	36
	2	6/9	67	19/29	65
	Kümülatif	26/29	90	39/55	70
Haaf 1986 (129) Kavoussi 1988 (130)					

Çalışmamızın ikinci immunoprolifaktik ajanını oluşturan IFN ile yapılan çalışmalar, diğer intravezikal ajanlarla karşılaştırıldığında hem sayıca çok az hem de çok yenidir. Kullanılan IFN ların farklılığının yanısıra, birbirinden tamamiyle farklı veriliş yolları, tedavi süreleri ve 1 milyondan 1 milyar üniteye kadar değişen dozları bu araştırma sonuçlarının karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.

Glashan ve ark. (131) IFN alfa 2b'yi CIS lu olgularda intravezikal olarak kullanmışlardır. 47 olguya 100 milyon ünite, 38 olguya ise 10 milyon IFN alfa 2b'yi haftada bir kez olmak üzere 12 hafta süreyle, takiben aylık instillasyonlar şeklinde 1 yıl süreyle vermişlerdir. Tam yanıt oranları karşılaştırıldığında yüksek doz uygulanan grupta % 43 iken, düşük doz uygulanan grupta % 5'dir. Ayrıca yüksek doz uygulanan grupta % 23 kısmi yanıt da alınmıştır.

Nijima ve ark. ise bütün hastalarda marker lezyon bırakıldığı çalışma gruplarında IFN beta'yı farklı dozlarda kullanmışlardır (132).

IFN alfa 2b ile yapılan diğer bir çalışmada Grups ve arkadaşları yüzeysel mesane tümörlü 8 hastada IFN alfa 2b'yi profilaktik olarak kullanmışlardır (133). IFN alfa 2b ilk hafta boyunca günde 1 milyon ünite IM. bunu takip eden günlerde ise 20 milyon ünite IM., 2 ile 6 hafta boyunca uygulanmıştır. Bulantı,

ateş gibi yan etkilerin yanısıra 4 hasta da hepatotoksisite oluştuğunu bildirmişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre kullanılan doz ve veriliş yolu ile IFN yeni rekürrensleri önlemede yetersiz kalmaktadır.

Buna benzer bir başka araştırmada da (Scorticatti ve ark.) IFN alfa, mesane papillamatozisli 6 hastaya 6 ay boyunca günde 1 milyon ünite olmak üzere IM yolla uygulanmıştır. Araştırmacılar 3 hastada rekürrens olduğunu bildirmişlerdir (134).

Ackerman ve arkadaşlarının araştırmasında (135) IFN alfa 2b intravezikal olarak uygulanmıştır. 54 milyon ünite IFN alfa 2b 50 ml serum fizyolojikle dilüe edilerek 8 hafta süreyle verilmiştir. Histolojilerine göre olgular ve tedaviye yanıtları aşağıdaki gibidir.

Ta(5)–Kısmi yanıt (2)	CIS(4)–Tam yanıt(1)	Ta–CIS(3)–Tam yanıt(1)
–Değişmedi (1)	–Kısmi y. (1)	Değişmedi (2)
–Progresyon (2)	Değişmedi (2)	

Çalışma sonuçlarına göre CIS lu olgularda daha etkili olarak yorumlanmakla birlikte sitotoksik ve antiproliferatif etkisinin doz ve süreye bağlı olabileceği öne sürülerek daha yüksek doz ve kısa intervallerle uygulanması önerilmiştir.

Torti ve arkadaşları ise (136) IFN alfa 2b yi yine intravezikal ancak 18 hafta süreyle haftada bir kez olmak üzere 50 milyondan 1 milyara kadar değişen dozlarda kullanmışlardır. 19 CIS lu olgunun % 32 sinde tam yanıt, % 16 sında kısmi yanıt sağlanırken, 16 Ta, T1 evresindeki olgudan % 25 tam yanıt alınmıştır.

Effektif intravezikal ajanlardan biri olan ADR yüzeysel mesane tümörlerinde hem terapötik hem de profilaktik amaçla kullanılmaktadır. Mesane duvarından absorpsiyonu minimal olmakla birlikte kimyasal sistit gibi bazı lokal ve sistemik etkileri bulunmaktadır. ADR nin bir derivativesi olan EPR nin yüzeysel mesane tümörlerinin tedavisinde benzer etkilere sahip olduğu ancak yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmiştir (122).

Calais da Silva ve ark. (137) Ta ve T1 evresindeki 44 yüzeysel mesane tümörlü olguda EPR'i profilaktik amaçla kullanmışlardır (EPR 50 mg/50 ml. 1 x hafta / 8 hafta) ortalama takip süresinin 14.4 olduğu çalışmada rekürrens oranı % 34 olarak bulunmuştur.

Aynı araştırmacı 1988 de yaptığı bir başka çalışmasında ise EPR in kemorezeksiyon özelliğini göstermiştir (121). Hepsi multipl olan 46 olguda EPR (50 mg/50 ml 1 x hafta / 8 hafta) TUR dan sonraki 48 saat içinde uygulanmıştır. Tam yanıt oranı % 47'dir. Bu oran rekürren multipl tümörlerde %37, primer multipl tümörlerde ise % 66 olarak bulunmuştur.

Bono ve ark. nın yaptığı çalışmada da EPR terapötik amaçla kullanılmıştır (123). (EPR 50 mg/ 50 ml 1 x hafta / 8 hafta) Tedavi öncesi 45 olguda tüm tümörler rezeke edilirken bir marker lezyon bırakılmıştır. % 47 hasta da tam yanıt sağlanırken (rekürren tümörlerde % 33, primer tümörlerde % 61) % 28 hasta da progresyon görülmüştür.

J.A. Cumming ve ark. (122) 37 olguda yukarıdaki doz ve sürelerde EPR'in terapötik etkililiğinin yanısıra yan etkileri açısından da irdelenmişlerdir. % 59 hastada tam yanıt bildirilirken, 30 hastada progresyon gözlenmiştir. 13 hastada kimyasal sistit, 16 hastada bakteriyel sistit, 5 hastada hematüri, 1 hastada alopesi, 1 er hasta da angina pectoris ve trombositopeni görülmüştür. Araştırmacılar bu çalışmada kullandıkları dozda EPR'i rutin intravezikal tedavi için önermemektedirler.

EPR'in değişik doz ve sürelerde kullanıldığı çalışmalardan biri Matsumura ve arkadaşlarının çalışmasıdır (120). (EPR 50–80 mg/50 ml saline 3 gün üst üste, 4 gün ara, 2. kür). 33 hastada başarı oranı % 55 olurken (4 hastada tam yanıt, 15 hastada kısmi yanıt) 9 hastada önemli yan etkiler görülmüştür.

SONUÇ

1- Reküren, multiple, yüksek grade'li yüzeyel mesane tümörleri rekürrens ve progresyon açısından riskli gruplardır.

2- Bu gruba yapılan intravezikal tedavi rekürrens ve / veya progresyona kadar geçen süreyi uzatmaktadır.

3- Profilaktik amaçla yapılan tedavilerde en olumlu sonuçlar immunoterapi (BCG) ile alınmaktadır. Bir diğer immunoterapötik ajan olan IFN ile kesin bir sonuca varmak için henüz erkendir.

4- İntravezikal kemoterapi grubunda EPR, yan etkilerinin azlığı ile diğerlerinden üstün görünmektedir.

LİTERATÜR

- 1- Korkud G. ve Karabay K. Mesane Tümörleri, Üroloji s. 375-396 1985
- 2- Andrew C von Eschenbach: Tumors of bladder, General Urology P:335
1988
- 3- Micheal J.Droller: Transitional cell cancer of the bladder Campell's
Urology II: 1343 1986
- 4- Silverberg E. Cancer statistics CA. 31:13 1981
- 5- Torti F.M. Lum B.L: Superficial bladder carcinoma: Naturel History and
the role of interferons. Semin Oncol. Suppl (2) 13: 57-60 1986
- 6- Torti F.M, Lum B.L: Superficial bladder cancer, risk of the recurrence
and potential role for interferon therapy. Cancer 59: 613-616 1987
- 7- Greene L.F, Hanash K.A, Farrow G.M: Benign papiloma or papillary
carcinoma of the bladder J Urol: 110 205-207 1973
- 8- Pade-Wilson T.S., Barnard R.J; Total cystetomy for bladder tumors Br.
J Urol 43: 16-24 1971
- 9- Utz D.C, Hanash K.A, Farrw G.M: The plight of the patient with
carcinoma in situ of the bladder. J Urol 103 160-166 1970
- 10- Lerman R.J., Hutter R.V.P., Whitmore W.F.: Papilloma of the urinary
bladder. Cancer 25: 333-342 1970
- 11- Skrabonekp, Walsh A.(eds) In Bladder cancer. UICC Technical report
series, Vol 60, Workshop on the Biology of Human Cancer Report No: 13 UICC
(Geneva)
- 12- Page B.H, Levison V.B Curven M.P: The site of recurrence of
nonfiltrating bladder tumors. Br. J Urol 50: 237 1978
- 13- Melicow M M: Histological study of vesical urothelium intervening
between gross tumors in total cystectomy Urol 68: 261 1952
- 14- Boyd P.J.R., Barnard K.G; Site of bladder tumor recurrence Lancet II:
1290 1974

15- Pryor JP: Factors influencing the survival of patients with transitional cell tumors of the urinary bladder Br J Urol 45: 586 1973

16- Gilbert H.A, Logan J.L: The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in on unselected population on the basis of grading J.Urol 119:488 1978

17- Lutzeyer W,Rübben H,Dahm H: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases J Urol 127:250 1982

18- Jakse G, Loidl W, Seeber G.: Stage T1 Grade 3 transitional cell carcinoma of bladder: Unfavorable tumor? J Urol 137:89 1987

19- Schade RK, Swinney J, ve ark: The association of urothelial atypism with neoplasia: Its importance in treatment and pronosis. J Urol 109:619 1973

20- Heney NM, Doly J,Prout Gr Jr ve ark: Biopsy of apparently normal urothelium in patient with bladder carcinoma J Urol 120:559 1978

21- Soloway M.S, Murphy W, Rav M.K ve ark: Serial multiple site biopsies in patients with bladder cancer J Urol 120:57 1978

22- Meateemed M.R, Voutsas N.G, Grabstald H: Natural history and clinical behavior of in situ carcinoma of the urinary bladder Cancer 17:1533 1964

23- Farrow M.G, Utz D.C, Rife C.C: Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cyctectomy Cancer Res. 36:2495 1976

24- Wallace D.M.A, Hindmarsh JR, Webb JN ve ark: The role of multiple biosies in the management of patients with bladder cancer Br J Urol 51:535 1979

25- Murphy W.M, Nagy R.K, Rao M.K ve ark: Normal urothelium in patients with bladder cancer. A preliminary report from The National Bladder Cancer Colloborative GRoup A Cancer 44: 1050 1979

26- Murphy WM, Irwing CC: The cellular features of developing carcinoma in the murine urinary bladder Cancer 47:514 1981

27- England H.R, Pons A.MI, Blandy J.P: Thé correlation of T1 bladder tumors history with prognosis and follow up requirements Br J Urol 53:593 1981

28- Henry HM, Nocks BN, Dolly JJ ve ark: Ta ve T1 bladder cancer location, recurrence and progression Br J Urol 54:152 1982

- 29- Fitzpatrick J.M, West A.B, Butler M.R ve ark: Superficial bladder tumors the importance or recurrence pattern following initial resection J Urol 135:920 1986
- 30- Javadpour N, Mostofi F.K: Primary epithelial tumors of the bladder in the first two decades of life J Urol 101:706 1969
- 31- Mc Guire E.J, Weiss R.M, Baskin A.M: Neoplasms of transitional cell origin in first twenty years of life Urology 1:157 1973
- 32- Benson R.C Jr, Tamara KM, Kelalis PP: Transitional cell carcinoma of the bladder in children and adolescents. J Urol 130:54 1983
- 33- Johnson D.E, Hills S,: Carcinoma of the bladder in patients less than 40 years old. J. Urol 120:172 1978
- 34- Fitzpatrick J.M, Reda M: Bladder carcinoma in patients 40 years old or less. J Urol 135:53 1986
- 35- Rinkus S.J, Legator M.S,: Chemical characterization of 465 known or suspected carcinogens on their correlation with mutagenic activity in the Salmonella typhimurium system Cancer Res. 39:3289 1979
- 36- Balman A, BrownK,: Oncogene activation in chemical carcinogenesis Can. Res. 51:147 1988
- 37- Hicks RM.: Multistage carcinogenesis in the urinary bladder Br.Med.Bull, 36:39 1989
- 38- Cobb BG, Ansell JS Cigarette smoking and cancer of bladder JAMA 193:329-332 1965
- 39- Morrison A.S, Buring J.E, Verheck WG ve ark, An international study of smoking and bladder cancer. J Urol 131:650- 1984
- 40- Hartge P., Hoover R., Kantar A.:. Bladder cancer risk and pipes, cigars and smokeless tobacco Cancer 55:901 1985
- 41- Wynder E.L and Goldsmith R: The epidemiology of bladder cancer a second look Cancer 40:1246 1977
- 42- Cola P, Monson R.R, Friedell G.H ve ark: Occupation and cancer of the lower urinary tract Cancer 29:1250 1972
- 43- Mataroski G.M and Elliot E.A: Bladder cancer epidemiology. Epidemiol Rev. 3:203 1981

44- Kessler II and Clark J.P: Saccharin, cyclamate and human bladder cancer JAMA 240:349 1978

45- Gonzales C.A, Lopez Alberte G: Occupation, tobacco use, coffee and bladder cancer in the Spain: Cancer 55:2031 1985

46- Hawkswoth G.M, andHill J.J: Bacteria and the N-nitrosation of secondary amines Br J Cancer 25:520 1971

47- Mc Cradia M, Steawart J.H Ford J.M ve ark.: Phenacetin containing analgesies and cancer of the bladder and renal pelvis in women Br J Urol 55:220 1983

48- Fairchild W.V, Spence C.R Saloman H.D ve ark.: The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. J Urol 122:163 1979

49- Fraley E, Elliot A.Y, Castro A.E ve ark: Ribonucleic acid virus associated with human urothelial tumors: J Urol 111:378 1974

50- Duncan R.E, Bennet D.W, Evans A.T ve ark: Radiation induced bladder tumors.J Urol 118 :43 1977

51- Plotkin G,M, Wides R,J, Gilbert S,L., ve ark: Galactosyl transferase activity in human transitional cell carcinoma lines and benign and neoplastic human bladder urothelium. Can Res 39:3856 1979

52- Hatch T.R. and Barry J.M.: Value of excretory urography in staging bladder cancer. J Urol 135:49 1986

53- Booth C.M. KellettM.J: Intravenous urography in the follow up of carcinoma of the bladder: Br.J Urol 53:246 1981

54- Wajzman S, Gomara M,Park J ve ark: Transabdominal fine needle aspiration of retroperitoneal lymph nodes in staging of genitourinary tract cancer J Urol 128:1238 1982

55- Lee J.K, Stanley R,J, Sagel S ve ark: Accuracy of CT detecting intra-abdominal and pelvis node metastases from pelvik cancer Am.J Radiology 131:675 1978

56- David P. Wood J.R. Ronald Lorip J. ve ark: The role of magnetic rezonance imaging in the staging of bladder cancer. J Urol 140:741 1988

57- Hagggar M. and Kressel H.Y.:NMR imaging of the genitourinary tract Urol Clin N A 12:4 725 1985

58- Jaeger N, Rookka H.W, Adolphs H.D ve ark: Value of intravezikal sonography in tumor classification of bladder carcinoma Eur J Urol 1990 EUA

59- Murphy ve ark. Cancer 53: 1555 1984

60- Klein F.A, Herr H.W, Sogani P.C ve ark.: Detection of follow up carcinoma of the urinary bladder by flow cytometry. Cancer 50:389 1982

61- Klein F.A ve ark: Flow cytometry of normal and nonneoplastic diseases of the bladder. An estimate o the false positive rates J Urol 127: 946 1982

62- Tribukait B, Gustafsen H, Esposti P: The significance ploidy and proliferation in the clinical and biological evaluation of bladder tumors: A study of 100 untreated cases. Br J Urol 54:130 1984

63- Coan J.S. and Weinstein R: Detection of ABH tissue iso-antigens by immunoperoxidase methods in normal and neoplastic urothelium. Am J Clin Pathol 76:163 1981

64- Altuğ F. Mesane karsinomu dokusunda ABO (H) kan grubu antijenlerinin eritrosit yapışıklık testi ile incelenmesi Doç Tezi 1982

65- Lange P.H,Limas C, Fraley G: Tissue blood group antigens and prognosis in low stage transitional cell carcinoma of the bladder J Urol 119:52 1978

66- Ritchie J.P,Blue R.D, Worsman J: Immunologic indicators of prognosis in bladder cancer: The importance of cell surface antigens J Urol 123:22 1980

67- Catalona W.J: Practical utility of spesific red cell adherence test in bladder cancer Urology 18:113 1981

68- Folor W.H, Word Skinner R.M: İmportance of marker chromosomes in patients superficial transitional cell carcinoma of the bladder: 50 followed up to 17 years. J Urol 139:929 1988

69- Lamb D.: Correlation of chromosome counts with histological appearance and prognosis in transitional cell carcinoma of the bladder Br Med J 1:273 1967

70- Coon J, Weinstein RS and Summes J: BLOOD group precursor T antigen expression in human urinary bladder carcinoma Am. J Clin Pathol 77:692 1982

71- Gupta N.P, Malavija A.N ve ark: Rheumatoid factor: Correlation with recurrence in bladder cancer. J Urol 121:417 1979

72- Alıcı B. Mesane tümörlü hastalarda kan ve idrar B HCG düzeyleri Uzmanlık tezi 1990

73- Eric O. Haaf. William J. Catalona ve ark: Detection of interleukin 2 in the urine of patients with superficial bladder tumors after treatment with intravesikal BCG J Urol 136:970 1986

74- Hironori T, Hisao M ve ark Immunocompetence of tissue infiltrating lymphocytes in bladder tumors J Urol 140:890 1988

75- Neal D.E, Bennett M.K, Hall R.R ve ark.: Epidermal Growth Factor receptors in human bladder cancer: Comparisons of invasive and superficial tumors Lancet 1:366 1985

76- Chowaniec J, Hicks R.M: Ultrastructural changes in experimentally induced bladder tumors Br J Cancer 35:254 1977

77- Hemmingsen L, Rosmussen F. ve ark: Urinary protein profiles in patients with urothelial bladder tumors Br J Urol 53:324 1981

78- Hennesey PT, Hurst RE ve ark: Urinary glycosaminoglycans excretion as a biochemical marker in patients with bladder carcinoma. Can Res 41:3868 1981

79- Llopis B, Gallago J, Mompó J ve ark: Thiotepa versus Adriamycin versus Cisplatinum in the intravesical prophylaxis of superficial bladder tumors. European Urology 11:73 1985

80- Laor E, Grabstald H, Whitmore WF: The influence of simultaneous resection of the bladder tumors and prostate on the recurrence of prostatic urethral tumors. J Urol 126:171 1981

81- Smith J.A, Dixon J.A.: Laser photoradiation in urologic surgery. J Urol 131:631 1984

82- Middleton R.G, Smith J.A: Tumor staging with Nd YAG laser treatment of superficial bladder cancer. J Urol 139:247 1988

83- Benson R.C, Kinsey J.H ve ark : Treatment of transitional cell carcinoma of bladder with hematoporphyrin derivate phototherapy. J URol 130:1090 1983

84- Tsuchiya,A., Obara N. ve ark: Hematoporphyrin derivate and laser photoradiation in the diagnosis and treatment of bladder cancer. J Urol 130:79 1983

85- Studer U.E, Biedermann C. ve ark: Prevention of recurrent superficial bladder tumors by oral etretinate. J Urol 131:47 1984

86- Byer D, Blackord C: Comparisons of placebo, pyridoxine and topical thiotepa in preventing recurrence of state I bladder cancer. Urology 10:556 1977

87- Hall R, Herring D.W ve ark Prophylactic oral methotraxate for mutiple superficial bladder carcinoma. Brit J Urol 53:582 1981

88- Goffinet D.R, Schneider M.J ve ark: Bladder cancer results of radiation therapy in 384 patients. Radiology 117:149 1975

89- Hewit C.B, Babiszevski J.F ve ark: Update on intracavitary radiation treatment of bladder tumors J Urol 126:323 1981

90- Van der Werf Messing B.H.P,Hop WJC: Carcinoma of the urinary bladder treated either by radium implant or by TUR only. Int J Radiol Oncol 7:299 1981

91- Erözenci A, Talat Z, Ataus S: Yüzeyel mesane tümörlerinde intravezikal tedavi. Türk Üroloji Dergisi 17:137 1991

92- Vera Donasa C.D, Llopis B, Oliver F: Selective chemoprophylaxis guided by multifactorial analysis in superficial bladder tumors. Eur Urol 17:219 1990

93- Kurth, KR: Prognostic factors in superficial bladder tumors in current achivements in diagnosis and treatment of bladder cancer. EAU IX th. Cong. Precongress teaching course, June 12 1990

94- Kurth K H, Maksimovic P.A, Hop W.C ve ark. Single doze intravesical Epodyl after TUR of Ta TCC bladder carcinoma, World of Journal URology : 1:89 1983

- 95- Loening S, Norayan A, Voder L ve ark: Factors effecting the recurrence rate of bladder cancer. J Urol 123:29 1980
- 96- Flamm J, Havalec L: Factors effecting survival in primary superficial bladder tumors: Eur Urol 17:113 1990
- 97- Anderström C, Johansson S, Nilsson S: The significance of lamina propria invasio on the prognosis of patients with bladder tumors: J Urol 124:23 1980
- 98- Herr H.W, Pinsky J.M, Whitmore W F ve ark: Experience with intravesical BCG therapy of superficial bladder tumors. Urology 25:119 1985
- 99- Witjes J.A, Meijden A.P.M, Debruyne F.M.J: Use of BCG in the treatment superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Urol Int. 45:129 1990
- 100- Koontz W, Prout G.R, Smith W. ve ark: The use of intravesical thiotepa in the management of noninvasive carcinoma of the bladder. J Urol 125:307 1981
- 101- Soloway M.S, Ford K.S: Thiotepa induced myelosuppression: Review of 670 bladder instillations. J Urol 130:889 1983
- 102- Abossian A, Wallace DM: Intracavitary chemotherapy of diffuse non infiltrating papillary carcinoma of the bladder J Urol 96:461 1966
- 103- Silverberg JM, Zorrabi M.H: Acute nonlymphotic leukemia after thiotepa instillations into the bladder J Urol 138:402 1987
- 104- Hollister D, Coleman M: Hematologic effects of intravesical thiotepa therapy for bladder carcinoma. JAMA 244:2065 1980
- 105- Prout Gr, Koontz W., Coombs J. ve ark: Long term rate of 90 patients with superficial bladder cancer. Randomly assigned to receive or not to receive thiotepa J Urol 130:677 1983
- 106- Lamm DL: Intravesical therapy of superficial bladder cancer. AU Update series II 1983 pp 2-7
- 107- HarryW Herr: Intravesical therapy of superficial bladder cancer. AUAUptade series VIII 1989 pp 90-95
- 108- Soloway MS: Intravesical and systemic chemotherapy in the management of superficial bladder cancer. Urol Clin North Am 11:623, 1984

109- Torti F.M, Lum BL: The biology and treatment of superficial bladder cancer. J Clin Oncol 2:505 1984

110- Torti F.M., Lum B.L.: Superficial bladder cancer risk of the recurrence and potential role for interferon therapy cancer 59: 613-616 1987

111- Morales A, Edinger D, Bruce A.V ve ark: Intracavitary BCG in the treatment superficial bladder cancer J Urol 116:180 1976

112- Brossman S.A: Experience with BCG in the patients with superficial carcinoma J Urol 128: 27 1982

113- Lamm DL, Thor D.E, Harris S.C ve ark: BCG immunotherapy of superficial bladder cancer. J Urol 124:38 1980

114- Lamm DL: The role of immunotherapy in the management of bladder carcinoma. AUA Update series 1(12): 1 1982

115- Cumming J.A, Hargreave TB, Webb J.N ve ark: Intravesikal Evans BCG in the treatment of CIS. Brit Jour Urol 63:250 1989

116- Ratliff T.L, Cillen D, Catalona J.Requirement of thymus dependent immune response for a BCG mediated antitumor activity. J Urol 137:155 1987

117- J.B de Kernion: Immunotherapy of urological tumors. Section 1: Intravesical therapy with BCG pp3-117 1988

118- Kelley D.R, Ratliff T.L, Catalona W.J: Intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer effect of BCG viability on treatment results. J Urol 134:48 1985

119- Lamm D.L, Stodill V.D, Stodill BJ Complications of BCG immunotherapy in patients with bladder cancer. J Urol 135:272 1986

120- Matsumura Y, Tsushima T, Ozaki, Y ve ark: Intravesical chemotherapy with 4'-epi adriamycin in patients with superficial bladder tumors. Cancer Chemother. pharmacol. 16:176 1986

121- Calais da Silva, Bono A, Bollack C ve ark. Intravesical chemoresection with 4'-epi-doxorubicin in patients with superficial bladder tumors. Eur Urol 14: 207 1988

122- Cumming J.A, Kirk D, Newling D W ve ark: A multi-centre phase two study of intravesical epirubicin in the treatment of superficial bladder tumors. Eur Urol 17:20 1990

123- Bono A, Denis L, Hendrikx G.ve ark: Epirubicin: A phase II chemoresection preliminary results of a multinational study. Progress in Urology Up date symposium 55 1986

124- Pinsky C.M, Camacho F.J, Keir D. ve ark. Intravesikal administration of BCG in patients with recurrent carcinoma of the urinary bladder. Report of a prospective, randomiza trial. Cancer Treatment Reports 69:1 1985

125- v.d. Meijden APM, Debruyne F.M.J, Steerenberg S. ve ark: BCG RIVM versus BCG Tice versus MMC in superficial bladder tumors. EORTC Genitourinary group Monograph 6: BCG in superfical bladder cancer New York Liss chap:23 1989

126- Lamm DL, Crissmann, J, Blumenstein B. ve ark: Adriamycin versus BCG in superficial bladder cancer. New York 1989 chap:20

127- Mori K, Lamm D.L, Crawford E.D: A trial of BCG versus adriamycin in superficial bladder cancer: a South-West Oncology Group Study Urol Int 1986 41 (4) 254

128- Khanna O.P Son D.L Mazer H. ve ark: Superficial bladder cancer treated with intravesikal BCG or adriamycin: follow up report. Urology 31:4 287 1988

129- Haaf E.O, Dresner S.M, Ratliff T.L ve ark: Two courses of intravesical BCG for transitional cell carcinoma of the bladder J Urol 136:4 820 1986

130- Kavoussi L.R, Torrence R.J, Gillen D.P ve ark: Results of 6 weekly intravesical BCG instillations on the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 139: 5 935 1988

131- Glashan R.W.A: randomized controlled study of intravesical interferon alfa 2b in carcinoma in situ of the bladder: J Urol 144:658 1990

132- Nijijima T: Intravesical treatment of bladder cancer with recombinant human interferon beta. Cancer Immunol. Immunother 30:81 1989

133- Grups W.J, Frohmüller H.G.W, Ackermann R: Recombinant human alfa 2 interferon prevent recurrence of high superficial bladder tumor. Cancer Detec Preven 10:405 1987

134- Scorticatti C.H, De le Pena N.C, Bellora O.G ve ark. Systemic interferon alfa treatment of multipl bladder papilloma grade I or II patients Pilot study J Interferon 2:339 1982

135- Ackerman D, Bedermann G, Bailly G: Treatment of superficial bladder tumors with intravesical recombinant interferon alfa 2a: Urol Int 43:85 1988

136- Torti F.M, Shorliffe L.D, Williams R.D: Alpha interferons in superficial bladder tumors. A Northern California Oncology Group Study J Clin Oncol 6:476 1988

137- Calais da Silva, Cames Carvalho de Melo: Inravesical chemotherapy with epirubicin in superficial bladder tumor. Presented to the European Association of Urology. 7. th Congress Budapest June 26-28 1986

138- Kurth K.H, Schroder F.H; Tunn U. ve ark: Adjuvant chemotherapy of superficial transitional cell bladder carcinoma: Preliminary results of a European organization for research of treatment of cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone J Urol 132: 258 1984

139- Kurth K.H, Bouffioux C, Sylvester R ve ark: Early and delayed instillation with and without maintenance of either Adriamycin or mitomycin in patients with superficial transitional carcinoma of the bladder. In: Di Silverio F, International Workshops in Urology. Acta Medica. Cannes 1988 S 159

140- De Bruyne F.M, van der Meijden A.P, Gebors A.D: BCG (RIVM) versus mitomycin intravesical therapy in superficial bladder cancer. First results of randomized prospective trial. Urology (suppl) 31:20 1988