

Klinik Çalışma

Kas İnvaze Olmayan Mesane Tümörlerinde İntrakaviter BCG Sonuçlarımız

Ercan Öğreden*, Erdal Benli**

Özet

Amaç: Bu çalışmada, kasa invaze olmayan mesane tümöründe uygulanan intrakaviter Bacillus Calmette-Guerin tedavisinin nüks riski taşıyan olgularda etkinliğinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2009-Haziran 2013 tarihleri arasında transizyonel epitel hücreli yüzeysel mesane tümörü tanısı ile ya da insidental olarak bu tanıyı alan 52 olgu değerlendirmeye alındı. Bu hastalara başlangıçta transüretal rezeksiyon uygulandı ve ardından patoloji sonucuna göre yüzeysel mesane tümör tanısı alan olgular çalışmaya alındı. Cerrahi sonrası olgular progresyon ve nüks açısından yüksek riskli ve düşük riskli olarak iki sınıfa ayrıldı. Düşük riskli olarak sınıflandırılan 30 hasta işlemten 3 hafta sonra, 6 hafta süreyle haftada 1 kez intravezikal 81 mg Pasteur Bacillus Calmette-Guerin verildi. Yüksek riskli olarak değerlendirilen 22 olguya ise 6 haftalık tedaviye ek olarak ayda 1 kez olmak üzere toplam 3 ay BCG tedavisi uygulandı. Takipte nüks saptanan olgulara transüretal rezeksiyon yapıp tümörün önceki sonucuna göre grade, evre, progresyon değişiklikleri ve nüks süreleri kaydedildi.

Bulgular: Mesane tümörü tanısı alan olguların yaş ortalaması 64.9 (20-91 yıl) olarak belirlendi. Hastaların 11'i kadın, 41'i erkek 4'ü ise 40 yaş altındaydı. Özellikle taşıyan hastalardan biri 20 yaşında, diğeri ise 13 haftalık gebe olan bir kadındı. Ortalama 40 ay süreyle takip edilen 52 hastadan 7' sinde (%13) nüks gözlenmiştir. Nüks gözlenen 7 hastanın 2'sinde (%2.8) histopatolojik olarak tümörün grade ve evresinde artış izlendi.

Sonuç: Transüretal mesane tümörü rezeksiyonunu takiben orta ve yüksek nüks riski taşıyan, kas invaze olmayan mesane tümörlerinde, intravezikal Bacillus Calmette-Guerin immünoterapisi ve indüksiyon Bacillus Calmette-Guerin tedavisi, tümör nüks ve progresyonunu önlemede oldukça etkili bir seçenek olduğu gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Mesane tümörü, intrakaviter BCG, transüretal rezeksiyon

Mesanenin kas invaze olmayan ürotelyal kanserlerinde (KİOMK) en can sıkıcı nokta transüretal rezeksiyonu (TUR-MT)'yi takiben tümör nüksünün görülmesidir. Özellikle intravezikal tedavi verilmemiş ürotelyal kanserli olgularda %50-70 oranında nüks ile birlikte progresyonda artış izlenmiştir (1). Kas invaze olmayan mesane kanserlerinde, EORTC (The European Organization for Research and Tereatment) nüks ve progresyon için risk faktörlerini tanımlamıştır. Bu risk faktörleri arasında tümörün sayısı, büyüklüğü, nüks oranı, T evresi, karsinoma in situ (CIS)' un olup olmaması ve tümörün grade olarak bildirilmiştir (2). Buna göre Ta tümörlerde %10, T1 tümörlerde

ise %15 progresyon gözlenmektedir (3). Evreden bağımsız olarak grade(G) II tümörlerde %40, G III tümörlerde ise %70 progresyon gözlenmektedir (4). Bu nüks ve progresyonları azaltmak ve hatta ortadan kaldırmak amacıyla kullanılan çeşitli immünomodülatör ve kemoterapötikler geliştirilmiştir. Transüretal rezeksiyondan hemen sonra düşük risk grubuna profilaktik olarak; Mitomisin-C 40 mG, Epirubisin 50 mG tek doz günümüzde rutin uygulamaya girmiş olup tümör nüksünde azalma ve hastaliksız dönem de uzama birçok çalışmada gösterilmiştir (5). Yüksek nüks grubunda ise profilaksiye ek olarak intrakaviter kullanılan ajanlar; tümör nüksünü ve progresyonunu önlemek, hatta rezidü tümör veya CIS için de verilmektedir. Kas invaze olmayan mesane kanserinde, TUR-MT sonrası intrakaviter Bacillus Calmette-Guerin (BCG) ve İnterferon alfa gibi immünomodülatör ajanlar ile Mitomisin-C, Thiotepa, Epirubisin, Adriamisin, Gemsitabin, Valrubisin ve Apaziquone gibi kemoterapötik ajanlar tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır (6). Yüksek riskli KİOMK' de BCG tedavisine rağmen tekrarlayan dirençli

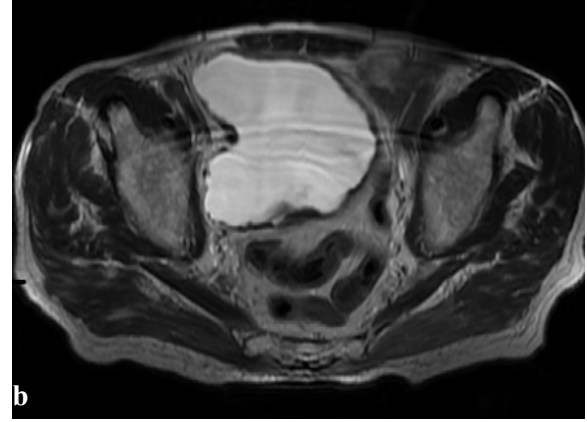
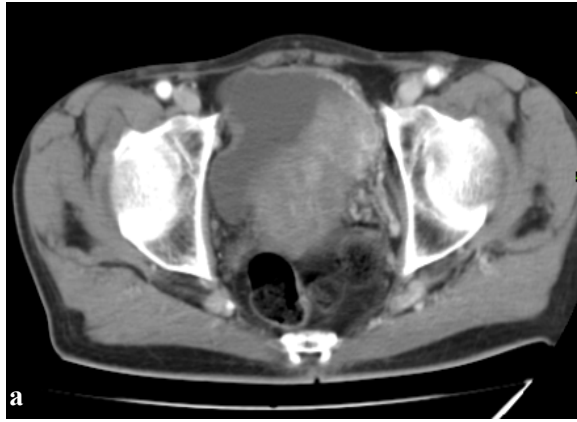
*Özel Giresun Ada Hastanesi Üroloji Kliniği, Giresun
 **Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği, Ordu
Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Ercan Öğreden
 Özel Giresun Ada Hastanesi Üroloji Kliniği
 Mustafa Kemal Bulvarı No: 248, Pk: 28100, Giresun
 Tel: 05058963960
 E-mail: 9isik061@mynet.com
 Makalenin Geliş Tarihi: 28.06.2013
 Makalenin Kabul Tarihi: 29.08.2013

olgularda ise BCG+İnterferon, Elektromotiv Mitomisin-C, Synergo+Mitomisin-C ve Fotodinamik uygulamalar gibi yeni seçenekler son zamanlarda kullanıma girmiştir (7,8,9,10). Bu çalışmada; intrakaviter BCG uyguladığımız KİOMK' li olgularda evre, grade, boyut ve odak sayısı ile tedavinin başarısı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Mayıs 2009-Haziran 2013 tarihleri arasında, kliniğimizde ortalama yaş 64.9 (20-91 yaş) yıl olan KİOMK' li, toplam 52 olguya TUR-MT sonrası intravezikal BCG tedavisi uygulandı (Resim 1). Olguların tamamına hastalığı ile ilgili bilgi verildi ve etik kurul onayı alındı. Tümör boyutu 3 cm' den büyük, G I,II,III, patolojik evre Ta veya T1, multipl odaklı tümör, nükseden tümör gibi kötü prognostik faktörlerin en az ikisine sahip, değişici hücreli yüzeysel mesane tümörlü hastalar çalışma grubuna alındı (Tablo 1). Mesanede ki tümörün tamamının rezeksiyonu ve spejsimenin histopatolojik olarak değerlendirilmesini takiben hastaların tümör evresi ve G' i belirlendi. Tümörün histopatolojik sınıflandırmasında Dünya Sağlık Örgütü (WHO)

ve International Society of Urologic Pathologists" (ISUP)' in 2004 yılında organize ettiği TNM sistemi kullanıldı. İntravezikal BCG tedavisi için çalışma kriterlerine uyan olgulara, BCG uygulamadan önce tam idrar analizi ve idrar kültürü yapıp, üriner enfeksiyon ve hematüri ekarte edildi. Üriner enfeksiyonu olan hastalar kültür antibiogram sonuçlarına göre tedavi edildi. Olgulara TUR-MT' den 3 hafta sonra 81 mg Pasteur BCG 50 ml serum fizyolojik içinde 14 french (F) nelaton sonda yardımıyla, üretral yoldan intravezikal uygulandı. İki saat boyunca hastalar sırt üstü, sağ-sol yan ve yüzükoyun yatırılıp BCG' in tüm mesane mukozasıyla teması sağlandı. Toplam 52 olgudan; orta derecede nüks riski taşıyan 30'una 6 hafta süreyle haftada 1 kez, yüksek derecede nüks riski taşıyan 22'sine ise 6 haftalık tedaviyi takiben ayda 1 kez olmak üzere toplam 3 aylık tedavi uygulandı. Sık nükseden ve multiodaklı hastalar, evre ve grade'i düşük olsa dahi orta nüks riski taşıyan gruba dahil edildi. Hastalar, ilk 2 yıl için 3 aylık, sonraki 2 yıl için 6 aylık, daha sonra ise yıllık sistoskopi ve idrar sitolojisi ile takip edildiler. Sistoskopide tümör saptanan olgular nüks olarak değerlendirilip bu olgulara TUR-MT uygulandı.



Resim (a-b). Nüks ve progresyon gösteren mesane CA TUR öncesi (a) BT ve TUR sonrası Pelvik MR görüntüsü.

Tablo 1. Tümör grade'ine göre grupların dağılımı

Grade	I	II	III
Ta	19	4	3
T1	12	4	10
3 cm <	15	8	3
3 cm >	10	8	8
Tek odak	17	3	6
Çok odak	13	9	4

Bulgular

Kas invaze olmayan mesane kanserli klinik çalışmamıza toplam 52 olgu alındı. Ortalama 30.8

ay (22-40 ay) süreyle takip edilen 52 hastadan 7'sinde (%13) nüks gözlenmiştir. Ortalama nüks zamanı 27.2 ay olup tablo 2' de görülmektedir. Grade gruplarına göre yapılan karşılaştırmada nüks oranları sırasıyla %9.6, %50, %61 olup, derece arttıkça nüks oranlarında artış izlenmiştir.

Nüks gözlenen 7 hastanın 2'sinde histopatolojik olarak tümörün grade ve evresinde progresyon izlenmiştir. İlk tanı konduğunda T1G2 olan 1 hasta ve T1G3 olan 1 hastada progresyon izlenmiş olup adele tutulumu neticesinde sistektomiye aday olmuşlardır. Hastalarda intravezikal BCG uygulamasına bağlı gelişen komplikasyonlar lokal ve sistemik olarak

Tablo 2. Tümörün evre, grade, boyut ve odak sayısına göre nüks oranları

Gruplar	Hasta sayısı	Nüks (%)	Nüks zamanı (ay)	Progresyon
Ta	26	4(%15)	32	-
T1	26	11(%42)	24	1
G1	31	3(%9,6)	29	-
G2	8	4(%50)	24	1
G3	13	8(%61)	18	1
Tek odak	26	7(%13)	36	-
Çok odak	26	8(%30)	22	2
3 cm >	26	9(%34)	34	2
3 cm <	26	6(%23)	26	-
Toplam	52	7(%13)	27.2	2(%2.8)

Tablo 3. İntravezikal BCG tedavisinde görülen komplikasyonlar

Komplikasyon	Hasta sayısı (%)
Lokal	
Hematüri	10(%19)
Dizüri	17(%32)
Pollaküri	16(%30)
Urgancy	16(%30)
Sistemik	
Ateş	2(%3,8)
Halsizlik	19(%36)
Bulantı	21(%40)
Allerji	1(%1.9)

gruplandırılmıştır. Toplam 52 olgunun 35'inde (%67) BCG' ye bağlı çeşitli komplikasyonlar görülmüştür. Komplikasyon görülme oranları tablo 3' de verilmiş olup hastaların hiçbirinde tedavinin sonlandırılması gerekmemiştir. BCG' ye bağlı gelişen komplikasyonların tedavisinde konservatif yaklaşım yeterli olmuştur.

Tartışma

Mesane tümörleri, tüm kanserler içerisinde erkekte 4. kadında 8. sırayı alırken, erkek kanser ölümlerinin %5'inden, kadın kanser ölümlerinin ise %3'den sorumludurlar (11). Mesane kanserleri hayatı tehdit etmeyen düşük G tümörden, hayatı tehdit eden yüksek G invaziv hastalığa kadar uzanan heterojen bir yelpaze oluşturur. Kas invazyonu olmayan orta ve yüksek riskli mesane tümörlerinin tamamının rezeksiyonunu takiben soliter tümörlerin %30'u ve multipl tümörlerin %70'den fazlası tekrarlar ve hastaların %5-30'u daha ileri evre veya metastazlarla progresyon gösterir (12). Nüks nedenleri arasında tümörün multiodaklı olması, inkomplet primer rezeksiyon, rezeksiyon esnasındaki tümör G ve evresinin ileri olması, üriner karsinojenlere maruziyetin devam etmesi gösterilmektedir (13). Hastalığın bu

önceden kestirilemeyen yüksek rekürrens ve progresyon oranları çeşitli intrakaviter tedavilerin doğmasına yol açmıştır. İntrakaviter tedavinin amacı; geride kalan tümörü yok etme amacıyla terapötik olarak ya da rekürrensi önlemeye yönelik profilaksidir. Yüksek riskli mesane tümörlerinde uygulanan intrakaviter ajanlardan nüks ve progresyonu önlemede en etkili çeşitli çalışmalarda BCG olarak gösterilmektedir (14). Bu çalışmalarda tümör nüksünde azalma kemoterapiyle ortalama %14 iken BCG immünoterapisiyle %40'dır (14). Hatta birçok çalışmada intravezikal kemoterapinin tümör progresyonunu etkilemediği belirtilirken, bunun yanında intravezikal BCG uygulanan hastalarda tümör progresyonunun belirgin şekilde azalabileceği ve mortalite oranlarının düşebileceği ileri sürülmüştür (15).

BCG'nin nüks ve progresyonu önlemedeki etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır (16). Bu amaçla yapılan birçok çalışmada BCG' in T hücre aracılı immün yanıt oluşturarak antitümör etki gösterdiği insanlarda ve farelerde gösterilmiştir. Antitümör etkinin oluşmasında; fibronektin aracılığıyla mesane duvarına bağlanma, killer hücreleri, T lenfositler ve monositlerin uyarılması önemlidir. BCG' in etkisi, maruz kalma süresiyle sınırlı olmayıp bağışıklık yanıtının uyarılması genellikle altıncı haftada doruğa ulaşır. Aylarca sürebilen mukoza enflamasyonu ve immün yanıtı neden olarak, oluşacak yeni tümör hücrelerini de etkiler (17). Herr ve ark. (18) rekürrens ve progresyon açısından, TUR'un intrakaviter BCG ile kombinasyonu, yalnızca TUR'a üstünlüğünü kanıtlamışlardır. TUR sonrası herhangi bir intrakaviter tedavi verilmeyen olgularda 6-12 ay içinde %40-70 arasında rekürrens görülmektedir (19). Transüretral rezeksiyon ve intravezikal BCG' in birlikte uygulandığı vakalarda rekürrens de azalma olduğunu Schellhammer ve ark. %29, Brosman ve ark. %19, Herr ve ark. %20 olarak

bildirmişlerdir (20-22). Bizim çalışmamızda ki sonuçlar literatürle uyumlu olup tümörün rezeksiyonundan sonra intravezikal BCG tedavisi uyguladığımız hastalarda nüks oranı %13, tümör nüksüne kadar geçen süre ise ortalama 29.6 ay olarak saptandı. Progresyon oranı ise %3.63 olup progresyon gösteren hastalar sistektomiye aday oldular. Literatürde intravezikal BCG uygulamasına yönelik standart bir tedavi rejimi bildirilmemiştir. Bizde literatür yönünde düşük risk faktörlerine sahip olan mesane tümörlü olgulara 6 hafta süreyle haftada bir, yüksek riskli olgulara ise 6 haftalık tedaviye ek olarak ayda 1 kez olmak üzere toplam 3 aylık ek tedavi uyguladık. İndüksiyon dozu olarak 27 mG Connaught BCG olarak belirlendi. Doz konusunda standart bir yaklaşım olmasa da bunu destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Mack ve Frick (23) düşük doz (27 mg Connaught) BCG ile yüksek riskli KİOMK'lı hastalarda etkili sonuçlar alınabileceğini göstermişlerdir. Bu çalışmadaki tam cevap oranları, yüksek doz BCG tedavisi ile benzer bulunmuştur. CUETO grubunun yaptığı bir diğer çalışmada ise 6 hafta süreyle 27 ile 81 mg Connaught BCG tedavisi alan hastaların tedavi cevapları karşılaştırılmış ve genel rekürrens (%22.3, 19.6) ve progresyon oranları (%4.7, 2.9) açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (24). Her ne kadar BCG için kesin bir tedavi planı belirli değilse de, enflamatuvar ve immünolojik bir yanıtın oluşması için çoğu hastada 6 haftalık tedavi yeterlidir. Buna rağmen daha az ya da daha uzun zamanda yanıt veren olgular bulunabilir. Bu enflamatuvar ve immünolojik süreç başladıktan sonra ek tedaviye gereksinim kalmayabilir (25). Altı kür sonrasında aralıklı olarak tedaviye devam edilmesinin klinik yararı kesin değildir, ancak faydalı olduğuna ilişkin yayınlar da vardır (15). Buna rağmen düşük dozla yapılan tüm bu çalışmalarda toksisitenin düşük doz grubunda anlamlı derecede daha az olduğu gözlenmiştir.

Intravezikal BCG instilasyonunun yan etkileri; lokal ve sistemik veya alerjik reaksiyon olarak sınıflandırılabilir. Sistit benzeri şikayetlerin oranı %90'ı bulabilmektedir (26). Şikayetler genellikle instilasyon sayısı ile doğru orantılıdır ve non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar veya parasetamol ile 48 saat içinde tedaviye iyi cevap vermektedir. Bu tür hastalarda çoğunlukla BCG instilasyonuna devam edilir. Ancak şikayetler artar ve hasta için problem oluşturmaya başlarsa tedavi aralığı uzatılabilir veya tedavi dozu azaltılabilir. Hematüri, hastaların yaklaşık %40'ında görülebilecek bir komplikasyon olup genellikle şiddetli değildir. Ateş (%28), halsizlik (%24), bulantı (%8) gibi sistemik yan etkiler

daha nadir görülmekle birlikte spontan olarak düzelebilmektedir. Şiddetli yan etkiler hastaların %5'inden azını etkiler ve 39.5 °C' yi geçen ateş (%2.9), genital enfeksiyonlar (%1.3) ve hematüri (%1) olarak sıklıkla karşımıza çıkar (27). Ancak, %0.7 hastada BCG pnomoni/ hepatiti ve %0.4 hastada BCG sepsisi gibi ciddi enfeksiyöz patolojiler de görülebilir (28). Ciddi sistemik yan etki görülen hastalarda tedavi hemen terk edilip antituberkuloz tedavi başlanmalıdır. Bizim çalışmamızda literatürü destekler şekilde BCG' ye bağlı lokal ve sistemik yan etkiler görüldü. 52 hastanın 35'inde (%47) lokal ve sistemik yan etkiler izlendi. Lokal yan etkilerden hematüri %19, dizüri %32, pollakiuri ve urgancy ise %30 oranında kaydedildi. Sistemik yan etkilerden ise ateş %3.8, halsizlik %36, bulantı ve alerjik reaksiyonlar sırayla %40, %1.9 olarak gerçekleşti ancak hiç birinde BCG tedavisine ara verilmesini gerektirecek oranda sorun yaşanmadı.

Sonuç olarak; orta ve yüksek nüks riski taşıyan KİOMK' de, TUR-MT sonrası intravezikal BCG immünoterapisi ve indüksiyon tedavisi tümör nüks ve progresyonunu önlemede oldukça etkili bir tedavi seçeneğidir.

Our Results of Intracavitary BCG in the Treatment of Non-Muscle Invading Bladder Tumors

Abstract

Aim: To evaluate the effectiveness of intracavitary bacillus Calmette-Guerin therapy in non-muscle-invading bladder tumors applied in patients at risk of relapse.

Materials and Methods: Between May 2009-June 2013, 52 patients who were diagnosed or incidentally detected to have superficial bladder transitional cell tumor were evaluated. Initially epithelial transurethral resection was performed to these patients, and the patients proven to have superficial bladder cell tumor histopathologically were included in the study. After the surgery, the patients were divided into two groups such as low risk group and high risk group in terms of progression and relapse. In 30 patients comprising low risk group, intravesical Bacillus Calmette-Guerin Pasteur 81 mg was administered 1 time per week for 6 weeks 3 weeks after the procedure. In 22 patients comprising high risk group, 1 time per month dose of 27 mg Bacillus Calmette-Guerin was administered 3 times in addition to the previous 6 months therapy. In patients with relapse, transurethral resection was repeated and tumor grade, stage, progression and recurrence times were recorded.

Results: The mean age of patients diagnosed with bladder cancer was 64.9 years (range: 20-91 years). Of the patients 11 were female, while the number of

cases diagnosed under the age of 40 was 4. The youngest patient was 20 years old male. One of the cases was 13 weeks pregnant woman. The patients were followed up for an average of 40 months, and a recurrence rate of 13% (7 of 52 patients) was observed. Two of the 7 patients with recurrence showed some improvement in histopathological tumor grade and stage.

Conclusion: *Intravesical Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and induction Bacillus Calmette-Guerin therapy is an effective option in preventing tumor recurrence and progression after transurethral resection of non-muscle invasive superficial bladder cancer.*

Key words: *Bladder cancer, intracavitary BCG, transurethral resection*

Kaynaklar

- Whelan P. The treatment of non muscle invasive bladder cancer with intravesical chemotherapy and immunotherapy. *Eur Urol* 2007; 568-571.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49(3):466-465
- Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saïghi D, Debré B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003; 43(3):241-245.
- Kamat AM, Lamm DL. Intravesical therapy for bladder cancer. *Urology* 2000; 55(2):161-168.
- Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171(6):2186-2190.
- Li D, Gan Y, Wientjes MG, et al. Distribution of DT-diaphorase and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate: Cytochrome p450 oxidoreductase in bladder tissues and tumours. *J Urol*. 2006; 176: 1349-53.
- Lee CT, O'Donnell MA, Witches JA. Practical management of early stage (Ta-T1S-T1) bladder cancer: Practice Guidelines, AUA Course handouts, 2008; Orlando; Course 67 PG.
- Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Navarra P, Massoud R, et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol* 2003; 170(3):777-782.
- Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(23):4270-4276.
- Babjuk M, Soukup V, Petřík R, Jirsa M, Dvůráček J. 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int* 2005; 96(6):798-802.
- Silverberg E, Boring C. C, and Squires TS: Cancer statistics, 1990; CA, 40: 9.
- Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol* 2003; 169(1):96-100.
- Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol* 2007; 177(1):75-79.
- Lamm DL, Griffith JG. Intravesical therapy: does it affect the natural history of superficial bladder cancer? *emin Urol* 1992; 10(1):39-44.
- Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169(1):90-95.
- Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116(2):180-183.
- Kavoussi LR, Torrence RJ, Gillen DP, Hudson MA, Haaff EO, Dresner SM, et al. Results of 6 weekly intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations on the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1988; 139(5):935-940.
- Herr HW, Cookson MS, Sogani PC, Soloway SM. Treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year follow up. *J Urol* 1996; 155:494A.
- Torti FM, Lum BL. The biology and treatment of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2(5):505-531.
- Schellhammer PF, Ladaga LE, Fillion MB. Bacillus Calmette-Guerin for superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1986; 135(2):261-264.
- Brosman SA. The use of bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ. *J Urol* 1985; 134(1):36-39.
- Herr HW. Re: Two courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1987; 138(2):409-410.

23. Mack D, Frick J. Low-dose bacille Calmette-Guérin (BCG) therapy in superficial high-risk bladder cancer: a phase II study with the BCG strain Connaught Canada. *Br J Urol* 1995; 75(2):185-187.
24. Morales A, Nickel JC. Dose response of BCG in superficial bladder cancer. AUA 85th Annual Meeting, May 1990. *J Urol* 1990; 143:340A.
25. Brosman SA. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. Techniques and results. *Urol Clin North Am* 1992; 19(3):557-564.
26. Herr HW. Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol* 1997; 80(5):762-765.
27. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005; 174(1):86-91.
28. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispen RG. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J Urol* 1986; 135(2):272-274.