

Intravezikal BCG tedavisi gerekli ve/veya yeterli midir?

Is intravesical BCG treatment necessary and/or sufficient?

Dr. Sinan Ekici¹, Dr. Polat Türker²

¹Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ

ÖZET

3 dekattan fazla süredir kasa invazif olmayan mesane tümörü tedavisinde kullanılan intravezikal BCG uygulamasının etki mekanizması halen tam olarak bilinmese de klinik olarak etkinliği ortaya konmuştur. Hangi lezyonların tedavisinde kullanılması gerektiği, ne kadar dozda ve ne kadar idame tedavisi ile uygulanması gerektiği halen birçok araştırmada cevaplanmaya çalışılan sorulardır. Bu makalede bu soruların günümüzde geçerli olan cevapları ve bu cevapların literatürdeki kanıtları kısaca özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: kasa invazif olmayan mesane kanseri, mesane içi ilaç uygulaması, BCG

İletişim (✉): ekicimiami@yahoo.com

ABSTRACT

Intravesical BCG treatment has been used over 3 decades in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer. Although the exact mechanism of its action is not clear, its clinical efficiency has been proven. Numerous clinical trials are still trying to answer; which tumoral lesions this drug should be used for, which dosage is enough, which maintenance should be chosen and how long it should be continued. In this article the answers of these questions, with the current evidence, are summarised.

Key words: non-muscle invasive bladder cancer, intravesical therapy, BCG

Mesane kanseri en sık tanı konulan genitoüriner sistem tümörü olup, T.C. Sağlık Bakanlığı 2005 verilerine göre 100.000'de 9.59 insidans ile Türkiye'de en sık görülen kanserler arasında 6. sıradadır (1). İlk tanı anında, olguların yaklaşık %75-85'i kasa invazyon göstermeyen tümörlerdir. Mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu (TURMT) ile Ta-T1 tümörler tamamı ile temizlenebilse de maalesef bu tümörlerin çoğu rekürrens gösterecek ve bir kısmı da progresyon göstererek kasa invazif hale gelecektir. Herhangi bir tedavi uygulanmadığında karsinoma in situ (CIS) tanısı olan hastaların yaklaşık %54'ü kasa invazif hastalığa progresyon gösterecektir (2). Günümüzde hastalığın seyrini öngörmemize yardımcı olacak güvenilir ve en riskli olguları ayıracak prognostik faktörler henüz mevcut değildir. Bu yüzden yüzeysel mesane tümörlerinde adjuvan tedavi her hasta için göz önünde bulundurulmalıdır. Kasa invazyonu engellemek adına birçok çok merkezli çalışma yürütülmektedir.

Kasa invazif olmayan mesane tümörünün (KİOMT) primer tedavisi TURMT ve takibinde kemoterapi veya bacillus Calmette-Gue'rin (BCG) tedavisinin intravezikal uygulanmasıdır. 1970'te Morales mesane tümörü tanısı olan 9 hastasına BCG tedavisini uygulayarak insan mesane tümöründe ilk kez BCG uygulamasını gerçekleştirmiştir (3). İlk kontrollü klinik çalışmanın sonuçları 1980'de yayınlanmış ve BCG tedavisinin intravesikal ve perkütan uygulanımı sonrası tümör rekürrensinde anlamlı düşüş sağladığı tespit edilmiştir (4). Benzer başarılı sonuçlar, Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezinde çok daha yüksek riskli hasta grubu için de belirtilmiş, 6 haftalık intravezikal uygulama ve ek olarak idame tedavisi sonrası rekürrense karşı uzun dönem koruma sağladığı, hatta hastalık progresyonunu azalttığı

“BCG ve mitomisin C (MMC) tedavilerini karşılaştıran 7 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği 2004 yılındaki diğer bir metaanalizde, yüksek riskli hasta grubunda rekürrensin azaltılması açısından BCG tedavisi kemoterapiye oranla anlamlı derecede üstün bulunmuş fakat hastalık progresyonu veya sağkalım açısından iki tedavi arasında fark izlenmemiştir (12). Onbir klinik çalışmanın değerlendirildiği diğer bir metaanalizde ise özellikle idame BCG tedavisi alan subgrupta BCG; mitomisin C tedavisine tümör rekürrenslerinin engellenmesi açısından tümör risk grubundan bağımsız olarak (orta veya yüksek riskli) üstün bulunmuştur.”

belirtilmiştir (5). Japonya'dan Akaza ve ark. gibi daha geniş hasta sayılı çalışmalar BCG tedavisinin direk antitümör etkisinin altını çizerek CIS ve Ta/T1 grubu hastalarda sırası ile %84.4 ve %71.8 oranında tedaviye tam yanıt oranları bildirmişlerdir (6, 7).

Hangi grup hasta için BCG tedavisi gereklidir?

Kasa invazif olmayan mesane tümörlerinde, TUR-MT sonrası yüksek oranda rekürrens ve daha az oranda da kasa invazif hastalığa progresyon riski bulunmaktadır. Kısa dönem ve uzun dönem rekürrens ve progresyon risklerini öngörebilmek için Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) genitoüriner grubu, bir skorlama sistemi ve risk tabloları geliştirmiştir. Hastanın tümör karakteristikleri kullanılarak bu tablolar yardımı ile hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılabilir (8, 9).

Kasa invazif olmayan mesane tümörlerinde BCG tedavisinin etkinliği çeşitli metaanalizlerde sorgulanmıştır. Shelley ve ark, 2001 yılında 6 çalışmayı dahil ettikleri 585 hasta sayılı metaanalizde yüzeysel mesane tümörlerinde tümör rekürrensi açısından, TUR sonrası BCG tedavisinin, tek başına TUR tedavisine üstün olduğunu göstermişlerdir (10). Han ve ark, 2006 yılında 25 çalışmayı dahil ettikleri 4767 yüzeysel mesane kanseri olgularını değerlendirdikleri metaanalizde, BCG tedavisinin; tek başına TUR veya intravezikal kemoterapiden rekürrens profilaksisi açısından daha etkin olduğunu teyid etmişlerdir (11). BCG ve mitomisin C (MMC) tedavilerini karşılaştıran 7 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği 2004 yılındaki diğer bir metaanalizde, yüksek riskli hasta grubunda rekürrensin azaltılması açısından BCG tedavisi kemoterapiye oranla anlamlı derecede üstün bulunmuş fakat hastalık progresyonu veya sağkalım açısından iki tedavi arasında fark izlenmemiştir (12). Onbir klinik çalışmanın değerlendirildiği diğer bir metaanalizde ise özellikle idame BCG tedavisi alan subgrupta BCG; mitomisin C tedavisine tümör rekürrensinin engellenmesi açısından tümör risk grubundan bağımsız olarak (orta veya yüksek riskli) üstün bulunmuştur (13).

Bu metaanalizleri takiben yayınlanan 3 randomize çalışmada orta ve yüksek riskli hasta grubunda BCG tedavisi; epirubucin ve interferon kombinasyonu (14), mitomisin C (15) veya epirubisin tek başına tedavileri ile karşılaştırılmıştır. Bütün bu çalışmalar da tümör rekürrensini önlemede BCG tedavisinin üstünlüğünü göstermişlerdir. Ayrıca bu etkinin uzun süreli olduğu (15, 16) ve ayrı bir analiz ile orta risk hastalarda da geçerli olduğu ortaya konmuştur (16).

Orta risk grubunda olan hastalarda sık izlenen problem tümör rekürrensidir. Uzun takipli hasta serilerinde orta risk gruplu hastaların %80'inden fazlası tümör rekürrensi göstermekte, hatta tek TaG1 lezyonu

“BCG tedavisinin rekürrens, progresyon ve/veya sağkalım avantajları idame tedavisinin kullanılmadığı durumlarda görülmemektedir. Örneğin Sylvester ve ark tarafından yapılan bir EORTC metaanalizinde; TURMT sonrası BCG tedavisinin sadece idame tedavisi kullanıldığında progresyon riskini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. İdame BCG tedavisinin uygulanmadığı 4 çalışmada, progresyonda azalma izlenmemiş, bunun yanında, herhangi bir idame BCG tedavisinin uygulandığı 20 farklı çalışmada progresyon riskinde %37 azalma olduğu gösterilmiştir.”

olan hastalarda dahi uzun dönemde %67 rekürrens izlenmektedir (17). Bunun yanında bu grup orta riskli hastalarda yalnızca %1.8 oranında kasa invazif hastalığa progresyon görülmektedir (18).

Bir başka EORTC metaanalizinde, 4863 hastayı içeren 24 çalışma değerlendirilmiştir (19). 5 farklı BCG suşu kullanılmış ve 24 çalışmanın 20'sinde bir çeşit idame tedavisi uygulanmıştır. 4 çalışmada, sadece 6 haftalık başlangıç tedavisi uygulanmıştır. Median 2.5 yıl (maksimum 15 yıl) takip sonrası BCG tedavisi alan grupta 2658 hastadan 260'ı (%9,8), kontrol gruplarında (sadece TUR, TUR ve intravezikal kemoterapi veya TUR ve başka immunoterapi) ise 2205 hastadan 305'i (%13,8) progresyon göstermiştir. Sonuç olarak, idame tedavisi ile birlikte kullanıldığında BCG tedavisi tümör progresyonunda %27'lik bir azalma sağlamaktadır. Benzer etkiler Ta, T1 papiller tümörü olan hastalarda ve CIS hastalarında rapor edilmiştir (19).

Avrupa üroloji klavuzları (EAU), Amerika üroloji klavuzları (AUA) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

ve Uluslararası Mesane Kanserİ Topluluğu (International Bladder Cancer Group – IBCG) orta risk grubuna ait hastalarda tedavi olarak; mesane tümörünün komplet transüretal rezeksiyonu sonrası hemen (ilk 6 saat içinde) intravezikal kemoterapi uygulanması, takibinde intravezikal kemoterapi veya BCG tedavisini önermektedirler (20-23). Ek olarak, NCCN klavuzlarında bu hasta grubu için BCG tedavisinin kemoterapiye tercih edildiği belirtilmektedir.(14) Yüksek riskli hasta grubu için ise EAU, AUA, NCCN ve IBCG adjuvant BCG ve idame tedavisini önermektedirler (20-23).

BCG tedavisinde idame dozları gerekli mi?

BCG tedavisinin rekürrens, progresyon ve/veya sağkalım avantajları idame tedavisinin kullanılmadığı durumlarda görülmemektedir. Örneğin Sylvester ve ark tarafından yapılan bir EORTC metaanalizinde; TURMT sonrası BCG tedavisinin sadece idame tedavisi kullanıldığında progresyon riskini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. İdame BCG tedavisinin uygulanmadığı 4 çalışmada, progresyonda azalma izlenmemiş, bunun yanında, herhangi bir idame BCG tedavisinin uygulandığı 20 farklı çalışmada progresyon riskinde %37 azalma olduğu gösterilmiştir (19). Güneybatı Onkoloji Grubu (SWOG) tarafından yapılan randomize çalışmada CIS hastalarında ve bazı seçilmiş TaT1 hastalarda BCG idame tedavisinin, standart induksiyon tedavisinden daha etkin olduğu ortaya konmuştur. İdame BCG tedavisi alan hastalarda alamayanlara oranla median nüksüz sağkalımın 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (24).

Diğer bir EORTC faz 3 çalışması 30911, orta yüksek risk grubunda olan yüzeysel mesane tümürlü hastalarda, TUR sonrası epirubisin, BCG ve BCG ile birlikte izoniazid tedavilerinin 6 haftalık intravezikal instilasyon sonrası 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda verilen 3'er haftalık idame tedavileri sonrası uzun dönem etkinliğini karşılaştırmıştır (n=837). Median takip süresi 9.2 yıl olan çalışmada ilk rekürrense kadar geçen süre (p<0.0001), uzak metastaz gelişimine kadar geçen süre (p=0.03), tüm sağkalım (p=0.02) ve hastalığa bağlı sağkalım (p=0.03) süreleri BCG tedavisi alan grupta epirubisin alan gruba oranla daha uzun bulunmuştur (16).

Hangi doz, ne kadar süre idame?

BCG tedavisinin en büyük dezavantajı toksisiteye sebep olması ve buna bağlı olarak hastaların idame tedavisini tamamlamamalarıdır.

“Yüksek riskli mesane tümörü hastalarında (birden fazla tekrar eden yüksek evreli tümörler, yüksek evreli T1 tümörler ve CIS ile beraber olan yüksek evreli tümörler) erken sistektomi ve BCG tedavisi seçenekleri hasta ile tartışılmalıdır. CIS için uygulanan erken sistektomi sonrası kansere spesifik sağkalım oranları çok yüksek olsa da %40-50 hastaya aşırı tedavi uygulanmış olmaktadır (35). Patolojik olarak KİOMT tanısı anında sistektomi uygulanan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %80’leri geçmektedir.”

Bu yüzden etkinliğini kaybetmeden hangi dozda BCG ve hangi süre ile idame uygulanması sorusu BCG uygulaması başlamasından bu yana cevaplanmaya çalışılan sorulardır. EORTC’nin 30911 no’lu çalışmasında, BCG tedavisine İzoniazid eklenmesi 3 yıl idame tedavisi altındaki hastalarda toksisiteyi azaltmamıştır (25). Bunun yanında BCG instilasyonunu sonrası uygulanan ofloksasin tedavisinin toksisiteyi azalttığı gösterilmiştir (26). BCG toksisitesini azaltmak adına bazı araştırmacılar 1/3 veya ¼ BCG dozunun etkinliğini sorgulamışlardır. İspanya ürolojik kanserler tedavi grubu CUETO (Club Urolo’ gico Espan’ol de Tratamiento Oncolo’ gico) BCG uyguladıkları 500 hastalık çalışmalarında 1/3 dozu tam

doz ile karşılaştırmışlar etkinlik açısından fark olmadığını bildirmişlerdir (27, 28). Aynı araştırma grubu, orta risk grubunda rekürrensi azaltmak için gerekli minimum BCG dozunu 1/3 olarak belirtmişlerdir (29).

EORTC genitoüriner kanser grubunun Kasım 2012’de yayınlanan 13 ülkeden 57 merkezin katıldığı randomize faz 3 çalışmasında (30962), BCG tedavisinin en uygun dozu ve idame tedavisinin süresi araştırılmıştır (30). Bu çalışma “non inferiority” hipotezi ile kurgulanmıştır. Hastalar; 1/3 doz - 1 yıl idame, 1/3 doz - 3 yıl idame, tam doz - 1 yıl idame ve tam doz - 3 yıl idame gruplarına randomize edilerek tedavi etkinliği ve toksisite açısından karşılaştırılmıştır. Median takip süresi 7.1 yıl (maksimum 13.5 yıl) olan çalışmada 1/3 doz ve tam doz arasında toksisite açısından ve progresyona kadar geçen süre açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan hastaliksız interval açısından değerlendirildiğinde; 1/3 doz - 1 yıl idame tedavisi, standart full doz - 3 yıl idame tedavisine göre yetersiz bulunmuştur. Sonuç olarak; orta risk grubundaki hastalar için tam doz - 1 yıl (çünkü 3 yıl idamenin bu grup ek fayda sağlamadığı belirtilmiş) önerilmiştir. Yüksek riskli hasta grubuna ise tam doz - 3 yıl idame tedavisi uygulanması ile rekürrenslerin azaldığı fakat uzun dönemde progresyon veya sağkalım farkı olmadığı belirtilmiş, bu yüzden fazladan 2 yıl idame tedavisinin, ek masraf, yan etki ve hastaya ek külfet gibi faktörler açısından iyi değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (30).

BCG tedavisi tek başına yeterli midir?

Genel olarak BCG tedavisi sonrası tam yanıt oranları papiller tümörler için %55-65, CIS tümörler için %70-75 olup, hastaların %30-45’i bu tedaviye yanıt vermeyecektir (31, 32). Tedaviye tam yanıt verenlerin %50’ye yakını ise rekürrens gösterecektir (33). Bunun yanında yaklaşık %20 kadar hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi tolere edemeyecek ve

idame BCG tedavisi alamayacaklardır (34). CIS tümörler için sadece endoskopik tedavi yeterli olmayıp, histolojik tanı sonrası mutlaka BCG tedavisi veya radikal sistektomi kararı verilmelidir. Maalesef hangi hastalara daha konservatif yaklaşım (intravezikal BCG uygulanması) ve hangilerine daha agresif yaklaşım (erken sistektomi) uygulanacağı üzerine, özellikle eşlik eden yüksek evreli papiller tümörler varlığında, kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu iki tedavi şeklini birbiri ile karşılaştıran randomize çalışma bulunmamaktadır. Yüksek riskli mesane tümörü hastalarında (birden fazla tekrar eden yüksek evreli tümörler, yüksek evreli T1 tümörler ve CIS ile beraber olan yüksek evreli tümörler) erken sistektomi ve BCG tedavisi seçenekleri hasta ile tartışılmalıdır. CIS için uygulanan erken sistektomi sonrası kansere spesifik sağkalım oranları çok yüksek olsa da %40-50 hastaya aşırı tedavi uygulanmış olmaktadır (35). Patolojik olarak KİOMT tanısı anında sistektomi uygulanan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %80’leri geçmektedir (36-38).

Sonuç

BCG tedavisi etkin bir tedavi olmasına rağmen toksisite riski nedeni ile, her yüzeysel mesane tümörü bulunan hastaya uygulanmaması yönünde görüş birliği bulunmaktadır. Sonuç olarak hangi tedavinin uygulanacağı hastanın rekürrens ve progresyon riskine bağlıdır. BCG tedavisi, düşük rekürrens olasılığı olan tümörlerde, hastalığın seyrini etkilememekte ve bu grup için gereksiz fazladan tedavi anlamına gelmektedir. Yüksek riskli progresyon ihtimali olan tümörlü hastalarda sistektomi uygulanmayacak ise BCG tedavisi en az 1 yıl idame tedavisi ile uygulanmalıdır. Orta veya yüksek rekürrens riski ve yüksek progresyon riski taşıyan hastalarda, 1 yıl idame ile uygulanan BCG tedavisi rekürrensleri önlemek adına kemoterapiden daha etkindir fakat daha fazla yan etkiye sahiptir. Tedavi kararı verirken tüm bu riskler göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-7179/eski2yeni.html>.
2. Lamm DL: Carcinoma in situ. Urol Clin North Am 1992; 19(3):499-508.
3. Morales A, Eidinger D, Bruce AW: Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 1976; 116(2):180-3.
4. Lamm DL, Thor DE, Harris SC, Reyna JA, Stogdill VD, Radwin HM: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. J Urol 1980; 124(1):38-40.
5. Pinsky CM, Camacho FJ, Kerr D, Geller NL, Klein FA, Herr HA, Whitmore WF, Jr., Oettgen HF: Intravesical administration of bacillus Calmette-Guerin in patients with recurrent superficial carcinoma of the urinary bladder: report of a prospective, randomized trial. Cancer Treat Rep 1985; 69(1):47-53.
6. Akaza H, Hinotsu S, Aso Y, Kakizoe T, Koiso K: Bacillus Calmette-Guerin treatment of existing papillary bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. Four-year results. The Bladder Cancer BCG Study Group. Cancer 1995; 75(2):552-9.
7. Akaza H, Koiso K, Ozono S, Kuroda M, Kameyama S, Okajima E, Kotake T, Kakizoe T, Kawabe K: A clinical study of PMCJ-9 (Bacillus Calmette-Guerin Connaught strain) treatment of superficial bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. Jpn J Clin Oncol 2003; 33(8):382-90.
8. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, Newling DW, Kurth K: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006; 49(3):466-5; discussion 475-467.

9. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, Persad R, Palou J, Colombel M, Buckley R, Soloway M, Akaza H, Böhle A: A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol* 186(6):2158-67.
10. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, Mason MD: A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001; 88(3):209-16.
11. Han RF, Pan JG: Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006; 67(6):1216-23.
12. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD: Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004; 93(4):485-90.
13. 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):90-5.
14. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, Mestad O, Hellstrom P, Hellsten S, Malmstrom PU: Bacillus Calmette-Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol* 57(1):25-31.
15. Jarvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E: Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009; 56(2):260-265.
16. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, Prescott S, Kirkali Z, van de Beek C, Gorlia T et al: Long-term efficacy results of EORTC genitourinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008; 57(5):766-73.
17. Lamm DL, Riggs DR, Traynelis CL, Nseyo UO: Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1995; 153(5):1444-50.
18. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodriguez J: Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000; 163(1):73-8.
19. Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL: Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168(5):1964-70.
20. <http://www.auanet.org/guidelines/bladcan07.cfm>.
21. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: bladder cancer including upper tract tumours and urothelial carcinoma of the prostate. Version 1. Jenkintown, PA: NCCN; 2007. In.
22. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, Roupert M: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 59(6):997-1008.
23. Lamm D CM, Persad R, Soloway M, Böhle A, Palou J, Witjes JA, Akaza H, Buckley R, Brausi M: Clinical Practice Recommendations for the Management of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *European Urology Supplements* 2008; 7:651-66.
24. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM et al: Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000, 163(4):1124-9.
25. van der Meijden AP, Brausi M, Zambon V, Kirkels W, de Balincourt C, Sylvester R: Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer genitourinary group randomized phase III trial. *J Urol* 2001; 166(2):476-81.
26. Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Nicolais L, Rischmann P: The effect of ofloxacin on bacillus calmette-guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 2006; 176(3):935-9.
27. Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, Sebastian JL, Pertusa C, Rioja LA, Martinez-Pineiro L, Vela R, Camacho JE et al: Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002; 89(7):671-80.
28. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, Rodriguez RH, Gomez JM, Martin MG, Molina JR, Collado AG, Flores N, Isorna S et al: Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005; 174:1242-7.
29. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gomez JM, Molina JR, Chantada V, Camacho JE, Pineiro LM, Rodriguez RH et al: A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007; 52(5):1398-406.
30. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, Gontero P, Hoeltl W, Turkeri L, Marreud S et al: Final Results of an EORTC-GU Cancers Group Randomized Study of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin in Intermediate- and High-risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Urinary Bladder: One-third Dose Versus Full Dose and 1 Year Versus 3 Years of Maintenance. *Eur Urol* 2013; 63(3):462-72.
31. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, Wolf JS, Jr., Schellhammer PF: Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol* 2007; 178(6):2314-30.
32. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB, Stanicic TH, Smith JA, Jr., Sullivan J, Sarosdy MF et al: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991; 325(17):1205-9.
33. Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlen BJ: 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1999; 161(4):1124-7.
34. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV: Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003; 44(4):429-34.
35. van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B, Rintala E: EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005; 48(3):363-71.
36. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, Vazina A, Gupta A, Bastian PJ, Sagalowsky AI et al: Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006; 176:2414-22; discussion 2422.
37. Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI, Lotan Y: Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology* 2006; 68(3):538-42.
38. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG: Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006; 176(2):486-92; discussion 491-482.